

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Terviseinfo  
analüüsigrupp

# HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH20

Tartu 2015

**Tartu Ülikool, tervishoiu instituut**

# **HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus**

**Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH20**

**Tartu 2015**

## **Käesoleva raporti on koostanud:**

Triin Võrno, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Oliver Nahkur, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Anneli Uusküla, Tartu Ülikooli epidemioloogia professor

Lee Padrik, Tartu Ülikooli Kliinikumi arst-õppejõud

Terje Raud, Tartu Ülikooli Kliinikumi vanemarst-õppejõud

Rainer Reile, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi projektijuht

Keeletoimetaja – Piia Taremaa

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

## **Viide raportile:**

Võrno T, Nahkur O, Uusküla A, Padrik L, Raud T, Reile R. HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.

HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus:

ISBN 978-9985-4-0922-0 (trükis)

ISBN 978-9985-4-0923-7 (pdf)

Käesolev raport on koostatud tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi TerVE tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ raames Euroopa Liidu toel. Aastatel 2015–2016 toetas tervisetehnoloogiate hindamise raportite koostamist Sotsiaalministeerium.



**TerVE**



# Sisukord

<b>Lühendid ja mõisted .....</b>	<b>2</b>
<b>Kokkuvõte.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Metoodika .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Inimese papilloomiviirus ja sellega seotud haigused .....</b>	<b>15</b>
3.1. Epidemioloogia Euroopas ja Eestis.....	15
3.2. Haiguskoormus ja ressursikulu Eestis.....	17
3.3. Emakakaelavähi sõeluuringud.....	21
3.4. HPV-vaktsiinide üldiseloomustus.....	22
3.5. Vaktsiinid riiklikes immuniseerimiskavades .....	25
<b>4. Vaktsiinide efektiivsus .....</b>	<b>27</b>
4.1. Kahevalentse vaktsiini efektiivsus.....	27
4.2. Neljavalentse vaktsiini efektiivsus .....	30
4.3. Üheksavalentse vaktsiini efektiivsus.....	31
4.4. Vaktsineerimisjärgsed rahvastiku haigestumise uuringud.....	32
4.5. Kokkuvõtte vaktsiinide efektiivsusest.....	35
<b>5. HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusus.....</b>	<b>38</b>
<b>6. Kulutõhususe arvutamise metoodika .....</b>	<b>43</b>
6.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid .....	43
6.2. Mudel ja selle kirjeldus .....	43
6.3. Mudeli eeldused ja sisendid .....	45
6.4. Erinevus võrreldes varasemate mudelitega .....	59
<b>7. Kulutõhususe modelleerimise tulemused .....</b>	<b>61</b>
7.1. Baasstsenaarium .....	61
7.2. Tundlikkuse analüüs.....	65
7.3. Kokkuvõtte modelleerimise tulemustest .....	70
<b>8. Eelarve mõju analüüs.....</b>	<b>72</b>
8.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid .....	72
8.2. Vaktsineerimise ja vaktsineerimisprogrammi kulu .....	74
8.3. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõtte .....	75
<b>9. Järeldused .....</b>	<b>76</b>
<b>10. Ettepanekud.....</b>	<b>80</b>
<b>Kasutatud kirjandus .....</b>	<b>82</b>
<b>Lisa 1. Lähteülesanne.....</b>	<b>93</b>
<b>Lisa 2. Otsingu metoodika .....</b>	<b>96</b>
<b>Lisa 3. Markovi mudelis kasutatud sisendid .....</b>	<b>99</b>
<b>Lisa 4. Emakakaelavähi ravi – Eesti Haigekassa teenuste nimekiri .....</b>	<b>106</b>
<b>Summary.....</b>	<b>108</b>

## Lühendid ja mõisted

<b>AIS</b>	– ld <i>adenocarcinoma in situ</i> ; emakakaela silinderepiteeli pre-kantseroos
<b>CIN</b>	– ingl <i>cervical intraepithelial neoplasia</i> ; tservikaalne intraepiteliaalne neoplaasia ehk düsplaasia; vähieelsed seisundid emakakaelal; tähistab emakakaela pindmise koe (epiteeli) rakulisi muutusi, mis võivad eelneada emakakaelavähi arengule; jagunevad raskusastme järgi: CIN 1 (kerge astme düsplaasia), CIN 2 (keskmise/mõõduka astme düsplaasia) ja CIN 3 (raske astme düsplaasia)
<b>CIN1+</b>	– kerge astme düsplaasia ja kõik sellest raskemad düsplastilised muutused
<b>CIN2+</b>	– keskmise/mõõduka astme düsplaasia ja kõik sellest raskemad düsplastilised muutused
<b>CIN3+</b>	– raske astme düsplaasia ja kõik sellest raskemad düsplastilised muutused
<b>HPV</b>	– ingl <i>human papilloma virus</i> ; inimese papilloomiviirus
<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 ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
<b>QALY</b>	– ingl <i>quality adjusted life year</i> ; 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 ning 0 surmale
<b>TTH</b>	– tervisetehnoloogiate hindamine (ingl <i>health technology assessment</i> , HTA); protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistaval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamise kohta meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks
<b>VaIN</b>	– ingl <i>vaginal intraepithelial neoplasia</i> ; tupe intraepiteliaalne neoplaasia ehk düsplaasia; vähieelsed seisundid tupe limaskestal; jagunevad raskusastme järgi: VaIN 1, VaIN 2 ja VaIN 3

<b>VIN</b>	– ingl <i>vulvar intraepithelial neoplasia</i> ; häbeme intraepiteliaalne neoplaasia ehk düsplaasia; vähieelsed seisundid häbemel ehk vulval; jagunevad raskusastme järgi: VIN 1, VIN 2 ja VIN 3
<b>Esmane sihtrühm</b>	– elanikkonna rühm, kellele sekkumine on esmajärjekorras suunatud
<b>Genitaaltüükad</b>	– inimese papilloomiviiruse põhjustatud healoomulised kasvaja- jad suguelunditel (ld <i>condylomata acuminata</i> ; ingl <i>genital warts, GW</i> )
<b>Immunogeensus</b>	– antigeeni võime kutsuda esile organismi immuunvastus
<b>Immuunvastus</b>	– organismi reaktsioon kehavõõrastele ainetele
<b>Järel- vaksineerimine</b>	– vaksineerimine, mille korral vaksineeritavad erinevad vanuse poolest soovituslikust vaksineeritavate vanusest; järelvaksineerimise all võidakse mõelda nii vanuseliselt laiemal rühmal täiemahulist vaksineerimist kui ka hilinenud vaksineerimist või poolikuks jäänud vaksineerimise jätkamist (ingl <i>catch-up (immunization)</i> )
<b>Papanicolaou ehk Pap-test</b>	– tsütoloogiline uuring, kus mikroskoobi abil hinnatakse emakakaelalt ja emakakaelakanalist võetud proovis epiteelirakke ja põletikulisi muutusi; emakakaelavähi ja vähieelsete seisundite varajase avastamise meetod
<b>Serokonversioon</b>	– antikehade tiitri tõus seerumis
<b>Teisene sihtrühm</b>	– elanikkonna rühm, kellele lisaks esmasele sihtrühmale sekkumine on suunatud
<b>Üldimmuunsusfohn</b>	– infektsiooni või haiguse esinemise vähenemine mittevaksineeritute seas, tingituna teatud (kindla) osa rahvastiku vaksineeritusest (ingl <i>herd effect</i> )

## Kokkuvõte

Inimese papilloomiviirus (HPV) on kõrge ülekandumisvõimega nakkus, mille enam kui 200 ala(genotüübist) ligi 40 on võimelised kahjustama limaskesti. Teatud HPV alatüüpidel on võime põhjustada limaskestadel vähieelseid muutusi ning (lamerakulist) vähki. Vähiriski alusel jaotatakse HPV tüüpe suure ja väikse onkogeense riskiga tüüpideks. Kõige levinumad HPV suure riskiga tüübid on 16, 18, 31, 52 ja 58, mis võivad põhjustada emakakaela-, anal-, häbeme-, tupe- ning suu- ja neeluvähki. Teaduskirjanduse põhjal on 85–100% emakakaelavähkidest, 80–90% anaalvähkidest, 29–74% tupe- ja häbemevähkidest (sh tupevähkidest rohkem kui häbemevähkidest) ning 35–40% suu- ja neeluvähkidest seotud HPVga. HPV väikse riskiga tüübid 6 ja 11 põhjustavad ligikaudu 90% genitaaltüügastest.

Eestis on nii üldine HPV kui ka HPV onkogeensete tüüpide levimus võrreldes Lääne-Euroopa riikidega suhteliselt suur. Aastatel 2008–2012 diagnoositi naistel aastas keskmiselt 187 emakakaelavähi, 46 suu- ja neeluvähi, 32 häbeme- ja tupevähi ning 13 anaalvähi esmasjuhtu. Genitaaltüügaste levimus oli Eestis 2011. aasta andmete põhjal hinnanguliselt 0,7% meestel ja 0,8% naistel. Emakakaelavähi esmashaigestumus (23,3 juhtu 100 000 naise kohta) ja suremus (6,1 juhtu 100 000 naise kohta) Eestis on üks Euroopa suuremaid. Alates 2006. aastast toimuva emakakaelavähi sõeluuringu kaetus on seni olnud väga väike (nt 2009. aastal 24% sihtrühmast).

Profülaktilised HPV-vaktsiinid tagavad kaitse vaktsiinispetsiifiliste HPV tüüpide ning mõningase kaitse ka täiendavate (mitte vaktsiinispetsiifiliste) HPV tüüpide eest (riskikaitse). Euroopa Liidus on müügiluba kahevalentsel (HPV 16, 18) vaktsiinil Cervarix, neljavalentsel (HPV 6, 11, 16, 18) vaktsiinidel Silgard ja Gardasil ning alates 2015. aastast üheksavalentsel (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) vaktsiinil Gardasil 9. Vaktsiinid ei mõjuta juba olemasoleva HPV nakkuse või kujunenud kliinilise haiguse kulgu. HPV-vastane vaktsineerimine on 2014. aasta augusti seisuga riikliku immuniseerimiskava osa 58 riigis. Eestis ei kuulu HPV-vaktsiin riiklikku immuniseerimiskavasse ning Eesti Haigekassa ei kompenseeri patsiendile vaktsiinide maksumust. Seetõttu on Eestis HPV vastu vaktsineerimine vähene ja sihtrühmade hõlmatus väike.

2011. aastal koostati Tartu Ülikooli tervishoiu instituudis analüüs HPV-vastase vaktsineerimise võimalikust mõjust rahva tervisele ja ravikuludele. Kulutõhususe mudelis järgiti HPV nakkuse loomulikku kulgu ja arvestati HPV-vaktsiinide tõhususega HPV nakkuse, emakakaela vähieelsete seisundite, emakakaelavähi

juhtude ja genitaaltüügaste ennetamisel. Kuna muutunud on vaksineerimissoovitus (3 annuse asemel 2 annust), kasutusel on uus üheksavalentne HPV-vaktsiin ning selgunud on HPV-vaktsiini võimalik tõhusus HPVst põhjustatud teiste vähkide (eelkõige suu- ja neeluvähk) ennetamisel, on vajadus uuendatud analüüsi järele.

Uuemate võrdlusuuringute alusel on kahevalentse vaktsiini immuunvastus HPV 16 ja 18 vastaste antikehade taseme alusel mõnevõrra suurem kui neljavalentisel vaktsiinil, samas puudub kindel tõendus selle kohta, kas erinevused vaktsiinide immuunvastuses on ülekantavad erinevuseks pikaajalisse kaitsevõimesse haiguste ennetamisel. Üheksavalentne vaktsiin on kattuvate HPV tüüpide immuunvastuse poolest neljavalentse vaktsiiniga samaväärne, samuti tekib serokonversioon HPV tüüpidele 31, 33, 45, 52 ja 58. Kahe- ja neljavalentse vaktsiini immunogeensuse kestus on 8–9 aastat. Praeguse tõenduse kohaselt on kahe- ja neljavalentse vaktsiini lühiajaline immunogeensus 2-annuselisel vaksineerimisel samaväärne 3-annuselise vaksineerimisega. Küsimus tõhustusannuse vajalikkuse kohta on HPV-vaktsiinide lühikese kasutusaja tõttu vastamata.

Kahe- ja neljavalentne vaktsiin on tõhusad (vaktsiinis sisalduva genotüübiga seotud) HPV püsiva nakkuse, emakakaela vähieelsete seisundite (CIN 1–3), emakaelavähi, anaalkanali nakkuse, häbeme ja tupe limaskestast vähieelsete seisundite (vastavalt VIN 1–3 ja VaIN 1–3) ennetamisel. Neljavalentne vaktsiin on tõhus ka genitaaltüügaste ennetamisel. Vaktsiinide tõhususe kohta suu- ja neeluvähkide ennetamisel on tõendus kogunemas. Uue üheksavalentse vaktsiini tõhusus on HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 ennetamisel samaväärne neljavalentse vaktsiiniga; lisaks on vaktsiin tõhus HPV 31, 33, 45, 52 ja 58 püsiva nakkuse ja suure riskiga emakakaela-, häbeme- ja tupehaiguste (sh CIN 2–3, emakakaelavähk; VIN 2–3, häbemevähk; VaIN 2–3, tupevähk) ennetamisel. Kõigi kolme vaktsiini tõhusus vaktsiinis sisalduvate tüüpide põhjustatud HPV püsiva nakkuse ennetamisel on suur (üle 90%), samas on uuringud näidanud oluliselt väiksemat tõhusust HPV tüübist sõltumatu nakkuse ennetamisel. Rahvastikupõhistes jälgimisuuringutes on leitud, et vaksineerimine nii kahe- kui ka neljavalentse vaktsiiniga vähendab emakakaela keskmise ja raske astme vähieelsete seisundite esinemust ja vaktsiinis sisalduvatesse HPV tüüpidesse nakatumist, neljavalentse vaktsiini kasutamine ka genitaaltüügaste esinemust. Rahvastikupõhised uuringud on kinnitanud ka üldimmuunsusfooni teket riikides, kus naiste vaksineerimisega hõlmatus on üle 50%. Üheksavalentse vaktsiini tõhususe kohta tegelikus praktikas on veel vähe tõendust.

Uuemate avaldatud kulutõhususe uuringute kohaselt on vaksineerimisega võimalik 10 000 naise kohta nende eluea perspektiivis ära hoida 8–95 emakakaelavähki ja 46–50 emakakaelavähist tingitud surma, mis tähendab võitu 20–296 QALYt.



Täiendkulu tõhususe määr QALY kohta varieerub uuringutes vahemikus 110 – 25 685 eurot.

Siinses analüüsis koostati Eesti HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe hindamiseks Markovi mudel, mille sisenditena kasutati andmeid teaduskirjandusest, Eesti Vähiregistrist (vähi esmashaigestumus) ja Eesti Haigekassa raviarvetelt (vähiravi kulud Eestis). Mudeli baasstsenaariumis analüüsiti 12-aastaste tüdrukute riiklikult korraldatud vaktsineerimise tervisetulemeid ja kulu nende tüdrukute eluea perspektiivis, võrreldes kahe-, nelja-, ja üheksavalentset vaktsiini mittevaktsineerimisega. Vaktsineerimise kulutõhusust hinnati ärahoitud haigusjuhtude, võidetud kvaliteetsete eluaastate (QALY) ning täiendkulu tõhususe määra (ICER) kaudu.

Hüpoteetilise 12-aastaste tüdrukute kohordi (10 000 tüdrukut) HPV-vastane vaktsineerimine 2-annuselise skeemi järgi 70% hõlmatuse juures kas kahe- või neljavalentse vaktsiiniga hoiaks nende eluea jooksul ära 116 HPVst põhjustatud vähki ja 33 vähist tingitud surmajuhtu. Üheksavalentne vaktsiin oleks veelgi tõhusam. Sellega hoitaks ära 157 HPVst põhjustatud vähki ja 44 vähist tingitud surmajuhtu. Nelja- või üheksavalentse vaktsiini kasutamisega väheneks ühtlasi ka genitaal-tüügastesse haigestumine 47%.

Baasstsenaariumi korral oleks täiendkulu tõhususe määr (ICER) tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist kahevalentse vaktsiini kasutamisel 14 164 eurot, neljavalentse vaktsiini kasutamisel 14 229 eurot ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 11 794 eurot lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumide kohaselt jääb ICER kahevalentse vaktsiini kasutamisel vahemikku 2893 – 21 868 eurot, neljavalentse vaktsiini kasutamisel 5652 – 21 962 eurot ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 4652 – 18 303 eurot ühe lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi tulemused on kõikide vaktsiinide jaoks sarnased. Enim mõjutab kulutõhususe hinnangut diskonteerimismäär, vaktsineerimisskeem, vähist paranenute elukvaliteedi hinnang ja vaktsiini ühe annuse hind.

12-aastaste sihtrühma aastane HPV-vastase vaktsineerimise maksumus on 2-annuselise skeemi ja 70% hõlmatuse juures sõltuvalt vaktsiinist 1 001 596 – 1 270 839 eurot. Sellele lisanduks vaktsineerimisprogrammi kulud 15 000 eurot. Võimaliku 13–18-aastaste ehk teisese (ingl *catch-up*) sihtrühma 2-aastase järelvaktsineerimise programmiga suureneks kulud kahel esimesel aastal kolmekordseks.

Efektiivselt korraldatud vaksineerimisprogramm koos emakakaelavähi sõeluuringuga võib 20–30 aasta pärast oluliselt vähendada HPVst tingitud haiguskoormust Eestis.

# 1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Raporti eesmärk on teaduskirjanduse põhjal kirjeldada HPV-vastase vaktsineerimise efektiivsust ja kulutõhusust. Teaduskirjanduse ja Eesti andmetel põhinevalt hinnatakse kahe-, nelja- ja üheksavalentse HPV-vaktsiiniga vaktsineerimise kulusid ja muutust tervisetulemis võrreldes mittevaktsineerimisega, ning vaktsineerimisprogrammi mõju riigi eelarvele.

Raport täiendab Tartu Ülikoolis 2011. aastal koostatud samateemalist analüüsi [1]. Kulutõhususe analüüsi uuendamise vajadus on tingitud HPV-vastase vaktsineerimisega seotud uuest tõendusel. Võrreldes eelnevaga on muutunud vaktsineerimissoovitused (3 annuse asemel 2 annust), lisandunud on uus üheksavalentne HPV-vaktsiin ning samuti on ilmnunud tõendus HPV-vaktsiini võimalikust tõhususest peale emakakaelavähi ka teiste paikmete vähkide (suu- ja neeluvähk, tupe-, häbeme- ja anaalvähk) ennetamisel, kui need vähid on HPVst põhjustatud.

Uurimisküsimused, millele raportis vastuseid otsitakse, on järgmised:

1. Milline on HPVga seotud vähkide haiguskoormus ja ressursikulu Eestis?
2. Milline on aastatel 2011–2015 avaldatud tõendus HPV-vaktsiinide efektiivsuse kohta?
3. Milline on aastatel 2011–2015 avaldatud tõendus HPV-vaktsiinide kulutõhususe kohta?
4. Milline on HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis?
5. Milline on vaktsineerimise eelarvemõju?

Raporti esimestes peatükkides kirjeldatakse HPV ja sellega seotud vähkide epidemioloogiat ja ennetamise võimalusi. Seejärel kirjeldatakse teaduskirjanduse põhjal HPV-vaktsiinide efektiivsust ning kulutõhusust. Viimastes peatükkides kirjeldatakse HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusust Eestis ja mõju riigi eelarvele. Raporti lõpus esitatakse uurimisküsimustest lähtuvad järeldused.

## 2. Metoodika

### Taust

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment, HTA*) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervise poliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõendus põhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Analüüsi ülesehituse ja probleempüstituse aluseks on raporti lähteülesanne (vt Lisa 1) ja selles sisalduv sihtrühma, sekkumise, võrdlusrühma ja tulemusnäitajate määratlus. Raporti lähteülesanne kinnitati TTH nõukogus veebruaris 2015. Muutunud uurimisvajadusest lähtudes laiendati analüüsi ning kaasati uus, üheksavalentse vaktsiin ja teiste paikmete vähid (tupe- ja häbemevähk ning anaalvähk). Lähteülesande muudatus kinnitati TTH nõukogus 1. juunil 2015.

### Efektiivsuse uuringute otsingu metoodika

HPV-vastase vaktsineerimise efektiivsust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks viidi läbi süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed. Esmane päring koostati 2015. aasta veebruaris. Raporti lähteülesande muudatuse tõttu tehti juunis 2015 kirjanduse otsing täiendatud päringuga; kirjanduse otsingut korrati septembris 2015 võimalike uute allikate leidmiseks. Kasutatud päringud on leitavad raporti Lisas 2.

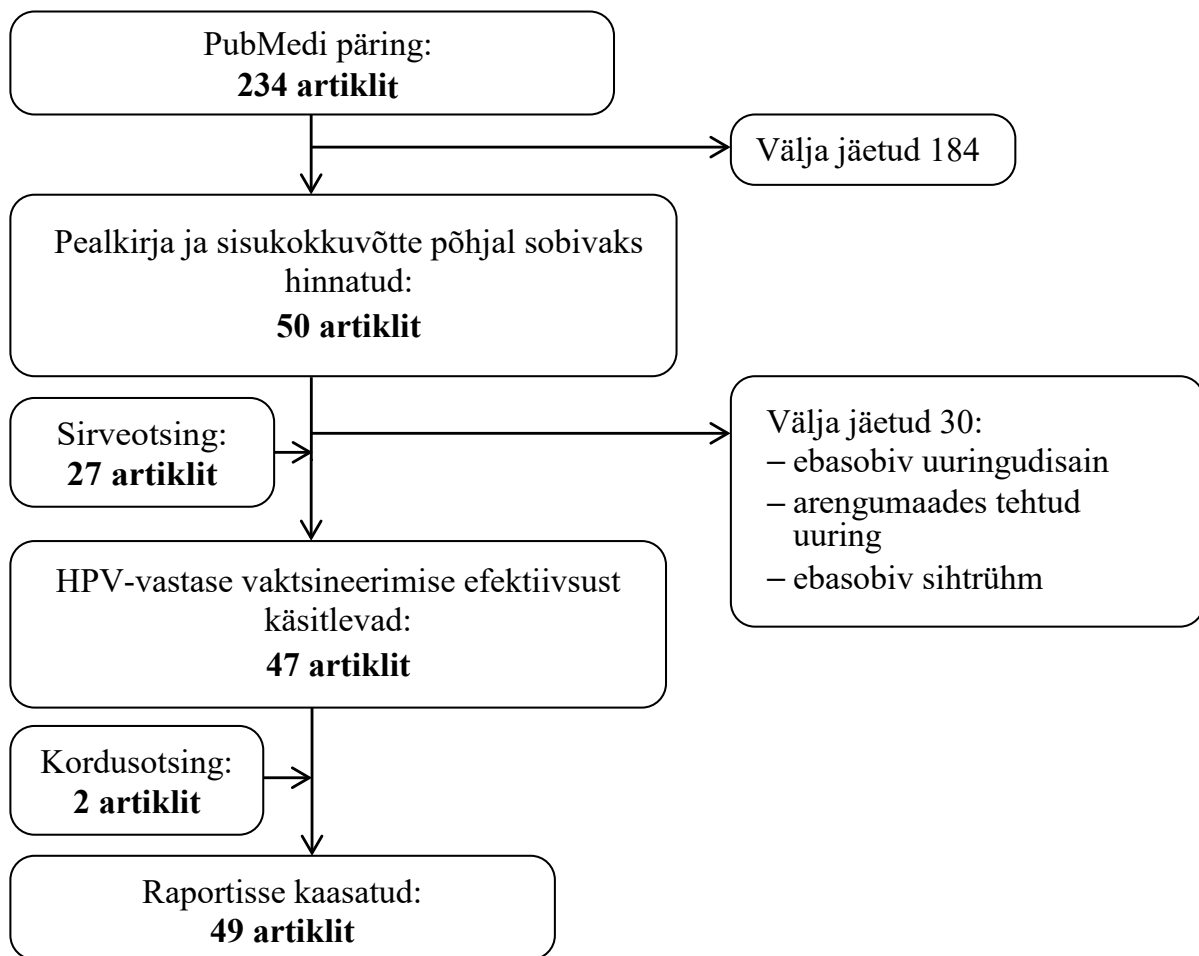
Analüüsi kaasati ingliskeelsed efektiivsuse uuringud, mis vastasid järgmistele kriteeriumitele:

- uuringud on avaldatud ajavahemikus 01.01.2011–15.09.2015;
- uuringud põhinevad kahe- ja/või nelja- ja/või üheksavalentsetel HPV-vastastel vaktsiinidel;
- väljundid on vastavalt (1) emakakaelavähk ja/või suu- ja neeluvähk ja/või genitaaltüükad ja (2) emakakaelavähk ja/või anaalvähk ja/või häbemevähk ja/või tupevähk ja/või suu- ja neeluvähk ja/või genitaaltüükad.

Andmebaasis PubMed tehtud esmase otsingu tulemusena saadi 234 artiklit. Pealkirjade ja sisukokkuvõtete põhjal valiti artiklid (randomiseeritud kontrollitud

uuringud ja meta-analüüsid, jälgimisuuringud), mis põhinesid tervete tüdrukute ja naiste andmetel ning olid läbi viidud Eestile arengutaseme poolest sarnases (2013. aasta põhjal [2] väga kõrge inimarenguindeksiga riigid) sotsiaal-majanduslikus kontekstis. Selliseid artikleid oli 50. Neist omakorda vastas täistekstide põhjal kõigile eeltoodud kriteeriumitele 20 allikat. Sirveotsinguga leiti lisaks 27 artiklit. Kordusotsing 15. septembril andis 23 vastet, millest sobilikuks osutus 2.

Seega on raportisse kaasatud kokku 49 efektiivsuse artiklit. Artiklite valimist kirjeldab joonis 1.



**Joonis 1.** HPV-vastase vaksineerimise efektiivsust käsitlevate artiklite selekteerimine

## Kulutõhususe uuringute otsingu metoodika

HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks viidi läbi esmane otsing andmebaasis PubMed 27. veebruaril 2015. Kasutatud päring on leitav raporti Lisas 2.

Analüüsi kaasati ingliskeelsed kulutõhususe uuringud, mis vastasid järgmistele kriteeriumitele:

- uuringud on avaldatud ajavahemikus 01.01.2011–27.02.2015;
- uuringud põhinevad kahe- ja/või nelja- ja/või üheksavalentsetel HPV-vastastel vaktsiinidel;
- väljundid on emakakaelavähk ja/või genitaaltüükad ja/või suu- ja neeluvähk.

Välja jäeti ka 2 kulutõhususe uuringute süstemaatilist ülevaadet, millest üks koondas endas uuringuid, mis olid avaldatud enne 2010. aastat, ja teine koondas uuringuid, mis tulid välja ka otsinguga ning seega ei andnud täiendavat informatsiooni. Samuti jäeti välja 3 uuringut, mis tulid välja ka 2011. aasta raporti otsinguga.

Neist valiti välja uuringud, mis olid läbi viidud arengutaseme poolest Eestiga sarnastes riikides (2013. aasta põhjal [2] väga kõrge inimarenguindeksiga riigid); kus vaktsineeritavad olid terved tütarlapsed, kes olid esimese vaktsiiniannuse manustamisel 9–14-aastased; ja kus kulutõhusust oli hinnatud võrreldes mittevaktsineerimisega.

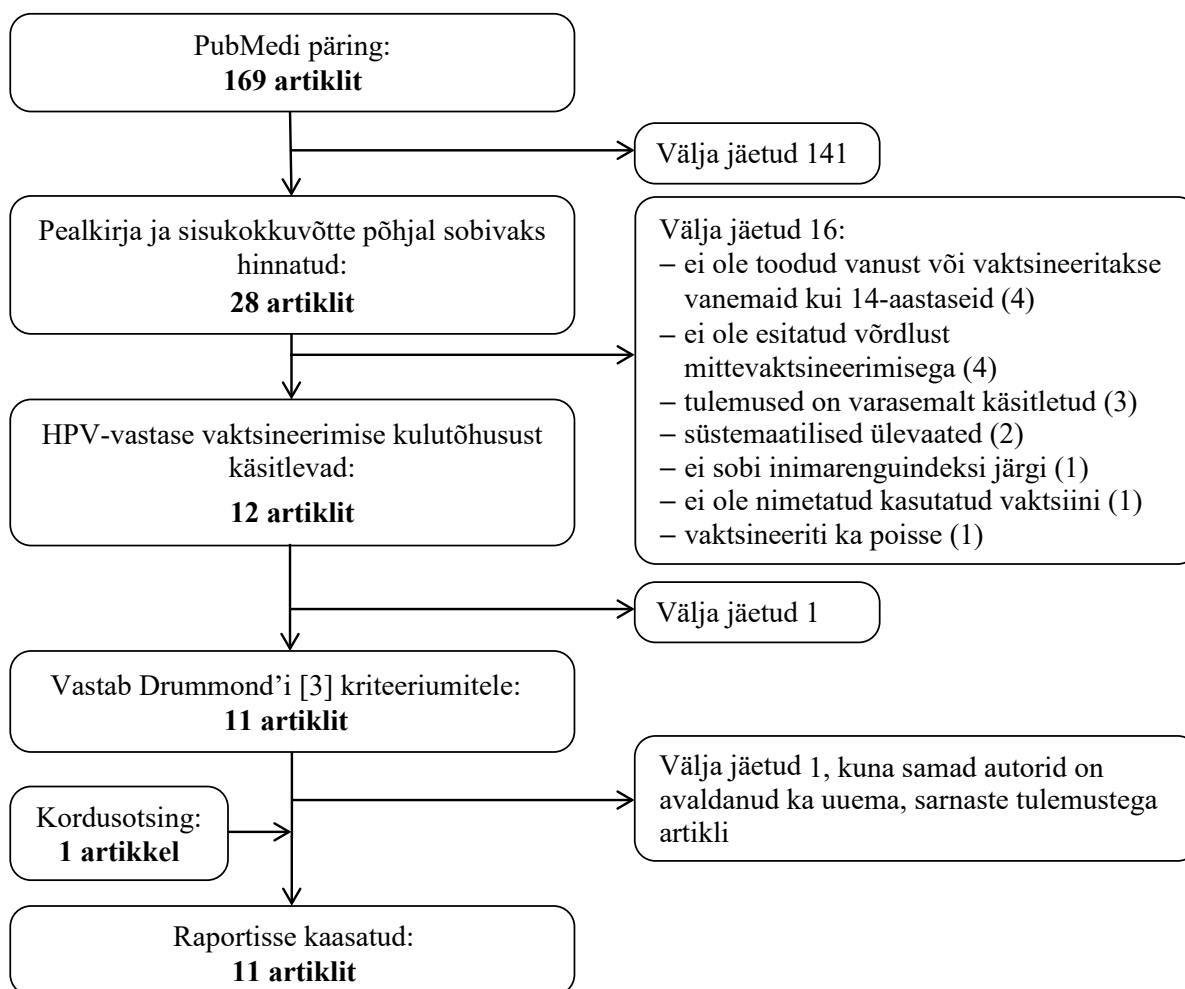
PubMedi andmebaasis tehtud esmase otsingu tulemusena saadi 169 vastet. Pealkirjade ja sisukokkuvõtete põhjal valiti välja 28 artiklit ning täistekstidest lähtuvalt hinnati kõigile eeltoodud kriteeriumitele vastavaks 12 artiklit. Kulutõhususe uuringute kvaliteeti hinnati seejärel Drummond'i kriteeriumite [3] alusel:

1. Uurimisküsimus on selgelt ja üheselt määratletud.
2. Võrreldavad alternatiivsed interventsioonid on selgelt välja toodud.
3. Erinevate interventsioonide kliiniline efektiivsus on kirjeldatud.
4. Kõikide alternatiivide kulud ja väljundid on identifitseeritud.
5. Kulused ja väljundeid mõõdetakse sobilikes ühikutes.
6. Kulud ja väljundid on hinnatud usaldusväärselt.
7. Kulude ja väljundite hindamisel on kasutatud diskonteerimist.
8. On leitud täiendkulu tõhususe määr.
9. On tehtud tundlikkuse analüüs.
10. Uuringu tulemused ja järeldused vastavad püstitatud uurimiseesmärgile.

Kõigile valikukriteeriumitele vastas 11 artiklit. Lisaks jäeti välja üks ühe ja sama riigi andmetel samade autorite sarnaste tulemustega uuring.

Et kontrollida, kas raporti valmimise jooksul on lisandunud uusi kulutõhususe uuringuid raporti uurimisalusesse perioodi (01.01.2011–27.02.2015), tehti 16. oktoobril 2015 kordusotsing Lisas 2 esitatud esmase päringuga. Lisandunud oli 10 uuringut, millest raportisse kaasati 1. Raporti lähteülesande muutmise tõttu tehti 16. oktoobril täiendatud päring (vt Lisa 2), millega lisati eelmainitud väljunditele ka tupe-, häbeme- ja anaalvähk ning uurimisalust perioodi pikendati kuni 16. oktoobrini 2015. Täiendava päringuga lisandus 23 uuringut, millest ükski ei vastanud seatud kriteeriumitele.

Seega on raportisse kaasatud kokku 11 kulutõhususe artiklit. Artiklite valimist kirjeldab joonis 2.



**Joonis 2.** HPV-vastase vaksineerimise kulutõhusust käsitlevate artiklite selekteerimine

Lisaks otsiti aprillis 2015 sobivaid kulutõhususe raporteid CRD (Centre for Reviews and Dissemination) HTA (ingl *health technology assessment*) andmebaasist. Ot-singul kasutati välju piiramata päringut: „HPV“ OR „human papillomavirus“. Publikatsiooni liigiks valiti „HTA Published“. Saadi 61 vastet, millest 14 olid avaldatud 2011. aastal või hiljem. Nendest 2 käsitlesid HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusust. Nimetatud raportid ei olnud avaldatud inglise keeles ja seega neid analüüsi ei kaasatud.

## **Andmepäring**

Juulis 2015 esitati andmepäring Eesti Haigekassale inimeste kohta, kellel perioodil 01.01.2011–31.12.2013 oli vähemalt üks raviarve järgmiste põhidiagnoosidega: emakakaevähk (rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni ehk RHK-10 kood C53); tupe- ja häbemevähk (RHK-10 C51–C52); suu- ja neeluvähk (RHK-10 C00–C14) või pärasoole-, pärasoole-sigmakäärsoole ühenduskoha ja anaalvähk (RHK-10 C19–C21). Päringus sisaldasid patsientide sünniaeg, sugu ja surmakuupäev.

Nende isikute kohta tehti väljavõtte kõigist raviarvetest (sh raviteenused ja diagnoosid) aastatel 2011–2014, millele oli põhidiagnoosina märgitud C53, C51–C52, C00–C14 või C19–C21. Sama perioodi kohta tehti väljavõtte nende isikute välja ostetud soodusravimite retseptidest, mis olid väljastatud samuti diagnooside C53, C51–C52, C00–C14 või C19–C21 alusel. Andmed saadi 4. detsembril 2015. aastal.

## **Kulutõhususe hindamise metoodika kirjeldus**

Kulutõhususe modelleerimise lähtekohaks on analüüsiks vajalike eelduste, sh vaatlusaluse perspektiivi, kliiniliselt olulise ajahorisondi ning terviseseisundite määratlemine. Mudeli sisenditeks on teaduskirjandusest ja alusandmete (nt raviarved) analüüsist saadud terviseseisundite vahelised üleminekutõenäosused, ning seisunditega kaasneva kulu ja tulu (kasulikkuse) hinnangud. Majanduslikes analüüsides võib kasulikkus (ingl *utility*) väljenduda kvaliteetsetes eluaastates, ära hoitud haigus- ja surmajuhtudes, ning ka rahas.

Kulude ja tervisetulemite valikul on võimalik võtta aluseks erinevad lähtekohad. Oluline on määratleda, kelle seisukohalt võimalikke tulemusi ja kulusid vaadeldakse. Siinses analüüsis lähtutakse Eesti Haigekassa ja Sotsiaalministeeriumi vaatenurgast.



HPV-vastase vaksineerimise kulutõhusust võrreldakse mittevaksineerimisega järgmistes aspektides:

- ärahoitud haigusjuhud ja surmad;
- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY);
- täiendkulu tõhususe määr (ICER).

HPV-vastase vaksineerimise kulutõhususe hindamiseks kasutati Markovi kohordimudelit. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2015 (TreeAge Software Inc.). Analüüsis kasutatud Markovi mudeli täpne kirjeldus koos sisendandmetega on esitatud peatükis 6.

### 3. Inimese papilloomiviirus ja sellega seotud haigused

Inimese papilloomiviirus (ingl *human papilloma virus* ehk HPV) on suure ülekan-  
dumisvõimega nakkus. HPV on väga sage nakkus – antikehade olemasolu järgi  
arvatakse, et ligikaudu 75% seksuaalselt aktiivsetest naistest ja meestest on mingil  
eluperioodil selle viirusega nakatunud [4]. HPV nakkus taandub 70–90%-l juhtu-  
dest ilma haigusnähte tekitamata ja HPV kandlus kaob tavaliselt 1–2 aasta jooksul  
[5]. Siiski on ligi 40 HPV tüüpi võimelised kahjustama limaskesti, põhjustades  
mitmete haiguste avaldumist.

HPV tüübid jaotuvad suure ja väikse vähiriskiga tüüpideks. HPV suure riskiga  
tüübid tekitavad eri paikmete vähkkasvajaid. HPV väikse riskiga tüübid tekitavad  
healoomulisi kasvajaid nahal ja limaskestal.

HPV suure riskiga tüüpidest on kõige levinumad onkogeensed tüübid 16, 18, 31,  
52 ja 58 [6]. HPV suure riskiga nakkus võib põhjustada emakakaela-, anaal-,  
häbeme-, tupe-, suu- ja neeluvähki. Enamiku HPV-tekkelistest vähijuhtudest põh-  
justavad HPV 16 ja 18. Need kaks tüüpi põhjustavad näiteks 70% emakakaela-  
vähkidest. [7]

HPV väikse riskiga tüübid 6 ja 11 põhjustavad umbes 90% genitaaltüügastest [8, 9]  
ja ka harvaesinevat, kuid raske kuluga ülemiste hingamisteede haigust, respira-  
toorset papillomatoosi (eelkõige lastel) [10].

Maailma Terviseorganisatsiooni hinnangul oli 2001. aastal maailmas umbes 630  
miljonit (9–13%) HPVga nakatunud inimest. Nakkusliku etioloogiaga vähi põhjus-  
tajana on HPV kõige olulisem, tingides 5,2% globaalsest vähi haiguskoormusest.  
Arenenud maades moodustavad sellised vähid 2,2% ja arengumaades 7,7% kõiki-  
dest vähkidest [7].

#### 3.1. Epidemioloogia Euroopas ja Eestis

Ajavahemikus 1995–2009 avaldatud 194 uuringu andmeid koondava meta-analüü-  
si [11] põhjal on HPV levimus normikohaste tsütoloogiliste tulemustega naiste seas  
Euroopas 14%, olles väiksem Põhja-, Lääne- ja Lõuna-Euroopas (kuni 10%) ja  
suurem Ida-Euroopas (21%). Vanuserühmiti on HPV levimus Euroopas suurim  
(18–25%) kuni 25-aastaste seas, v.a Ida-Euroopas, kus levimus on suurim (29%)  
25–34-aastaste seas. HPV onkogeense nakkuse esinemissagedus lastel on 5–10%.  
Seksuaalselt aktiivsetel naistel saavutab HPV levimus maksimumi (30%) kolme-

kümnendates eluaastates, seejärel väheneb levimus 10%-ni ja pärast 60. eluaastat kasvab uuesti, kuni 15%-ni [8].

Ainsa Eestis teostatud HPV levimusuuringu [12] andmetel oli aastatel 2005–2006 18–35-aastastest naistest 38% nakatunud HPVga. Emakakaelavähki põhjustava, suure onkogeense riskiga HPVga oli nakatunud 21% naistest, sh 6,4% HPV 16 ja 0,6% HPV 18 tüübiga. Seega on Eestis Lääne-Euroopa riikidega võrreldes suhteliselt kõrge nii üldine HPV kui ka HPV onkogeensete tüüpide kandlusmäär. Seejuures esineb nakatumist HPV 18 tüüpi märkimisväärselt harvem ning HPV 53 ja HPV 66 tüüpi oluliselt sagedamini kui Lääne-Euroopas [12]. Emakakaela düsplasiastest (CIN 2–3) on Eestis sagedasim HPV 16 tüüpi nakkus (54,8%), teiste tüüpide osakaal on alla 15% [13].

HPV püsiv suure riskiga nakkus võib progresseeruda ravi puudumisel vähiks. Hiljutine Hispaanias läbiviidud uuring leidis HPV DNAd 84,9%-lt emakakaela-, 28,6%-lt häbeme-, 74,3%-lt tupe- ja 90%-lt anaalvähi paikmetelt; kõigi paikmete puhul oli sagedasim HPV 16 nakkus [14]. Gillisoni *et al.* [15] uuringu põhjal on maailmas kõik emakakaelavähid, 90% anaalvähkidest, 40% tupe- ja häbemevähkidest ning 35% suu- ja neeluvähkidest seotud HPVga. Meestel esineb HPVga seotud vähijuhte harva (1–6 juhtu 100 000 kohta) [16].

HPVga seotud vähihaigestumusest moodustab suurima osa emakakaelavähk. Kuigi viimase kolmekümne aasta jooksul on emakakaelavähi esmahaigestumine ja suremus vähenenud pea kõigis riikides, esineb Euroopa Liidus aastas umbes 33 000 emakakaelavähi juhtu ning sellesse sureb igal aastal umbes 15 000 naist. Emakakaelavähi haigestumus Euroopas varieerub oluliselt. Näiteks oli 2012. aastal emakakaelavähi haigestumiskordaja Šveitsis, Maltal ja Soomes kuni 5 juhtu 100 000 naise kohta, Rumeenias ja Leedus aga üle 30 juhu 100 000 naise kohta [17]. Eestis on emakakaelavähi esmahaigestumus (23,3 juhtu 100 000 naise kohta) ja suremus (6,1 juhtu 100 000 naise kohta) üks Euroopa kõrgemaid [18].

Häbeme- ehk vulvavähk on harvaesinev kasvaja, mis tekib tavaliselt naistel vanuses 70–80 eluaastat, harva diagnoositakse seda alla 35-aastastel naistel. Ligikaudu 29% häbemevähkidest on seotud HPVga [19]. Häbemevähi düsplaasia ehk VINi esinemissagedus suureneb kuni vanuseni 40–49 ja väheneb siis järk-järgult [20]. Hispaanias läbiviidud uuringus leiti HPV DNAd 28,6% häbemevähi ja 86,7% häbeme keskmise ja raske astme düsplaasiate (VIN 2–3) puhul [14]. Noorematel naistel esinev tupevähk on etioloogiliselt seotud emakakaela neoplaasiaga ja on seega HPVst sõltuv [21]. HPV DNAd leiti 74,3% tupevähi ja 95,8% tupe keskmise ja raske astme düsplaasiate (VaIN 2–3) puhul [14].

Anaalvähk on harvaesinev haigus, mida esineb eelkõige keskealistel täiskasvanutel. Anaalvähi vanusstandarditud esmahaigestumuskordaja on 1–2 juhtu 100 000 kohta aastas [22]. Euroopas diagnoositakse igal aastal anaalvähk umbes 2000 mehel ja 2300 naisel [23]. Haigestumisrisk on suurem immuunpuudulikkuse (HIV-positiivsed) ja riskeeriva seksuaalkäitumise korral [24]. Lamerakk-kartsinoomidest põhjustatud anaalvähi korral esineb 80–90%-l juhtudest HPV nakkus [22].

HPVga seotud suu- ja neeluvähki haigestuvad nooremaealised. Suu- ja neeluvähki suremus on Kesk- ja Ida-Euroopas hinnanguliselt 2 korda suurem kui ülejäänud Euroopas. [25] Euroopa riikide uuringuid koondav meta-analüüs [26] hindas HPV levimuseks 40% (95% CI 34,6–45,5%) kõigist pea- ja kaelavähkidest, sh 66,4% mandlivähi ja 25,7% keele- ning 15,3% neeluvähkidest.

Genitaaltüükad on kõige sagedasem sugulisel teel leviv viirushaigus, mida USA, Suurbritannia ja Prantsusmaa andmetel esineb aastas 0,06–0,23%-l rahvastikust [27]. Sarnaselt teiste sugulisel teel levivate haigustega on haigestumus suurim 20–34-aastaste seas. Eestis oli 2011. aastal genitaaltüügaste kogulevimus 18–45-aastaste vanuserühmas naistel 4,6% (95% CI 3,8–5,5) ja meestel 2,8% (95% CI 1,9–4,0), olles mõnevõrra suurem Läti ja Leedu [28], kuid märgatavalt väiksem Põhjamaade näitajatest [29]. Üle 90% genitaaltüügastest on põhjustatud HPV 6 ja 11 tüüpidest [10].

Erinevate uuringute põhjal on 85–100% emakakaelavähkidest, 80–90% anaalvähkidest, 29–74% tupe- ja häbemevähkidest (sh tupevähkidest rohkem kui häbemevähkidest), 35–40% suu- ja neeluvähkidest ning 40% peenisevähkidest seotud HPVga.

### **3.2. Haiguskoormus ja ressursikulu Eestis**

Tervise Arengu Instituudi (TAI) Tervisestatistika ja -uuringute andmebaasi andmetel diagnoositi aastatel 2000–2007 aastas keskmiselt 38 genitaaltüügaste juhtu 100 000 naise kohta. Infot genitaaltüügaste esinemissageduse kohta on võimalik saada ka aastatel 2011–2013 läbi viidud Balti riikide rahvastikupõhisest läbilõikeuuringust, kus genitaaltüükaid raporteeris viimase aasta jooksul 0,7% Eesti meestest ja 0,8% Eesti naistest; eluea jooksul vastavalt 2,9% meestest ja 4,5% naistest [28].

Emakakaela vähieelsete seisundite esmashaigestumust Eestis haigekassa raviarvete andmetel uurinud Uusküla *et al.* [30] leidsid, et emakakaela düsplaasiate esinemissagedus ja vanusjaotus on sarnane teiste arenenud riikidega. Esmashaigestumuskordajad varieerusid sõltuvalt haigusjuhu definitsioonist CIN 1 korral 0,68-st (raviarve diagnoosi põhine määratlus) kuni 2,83-ni (aluseks CIN-spetsiifiline diagnostika või ravi) 1000 naise kohta, CIN 2 korral vastavalt 0,63–1,24 ja CIN 3 puhul 0,13–0,53 1000 naise kohta.

Enim seostatakse HPVga emakakaelavähki. Samas on kinnitust leidnud ka seos HPV ja teiste vähkide (suu- ja neelu-, tupe- ja häbeme- anal- ning peenisevähk) vahel. Seega on HPV nakkuse tagajärjel tekkivatest haigusseisunditest ohustatud nii naised kui ka mehed. Järgnevalt on kirjeldatud HPVst põhjustatud vähihaigestumust ja -suremust Eestis Eesti Vähiregistri, Surma põhjuste registri ja TAI Tervisestatistika ja -uuringute andmebaasi avalike andmete põhjal. Andmebaasides mitte kajastatud statistika kohta on saadud täiendavat informatsiooni kirjavahetusest registrite juhatajatega.

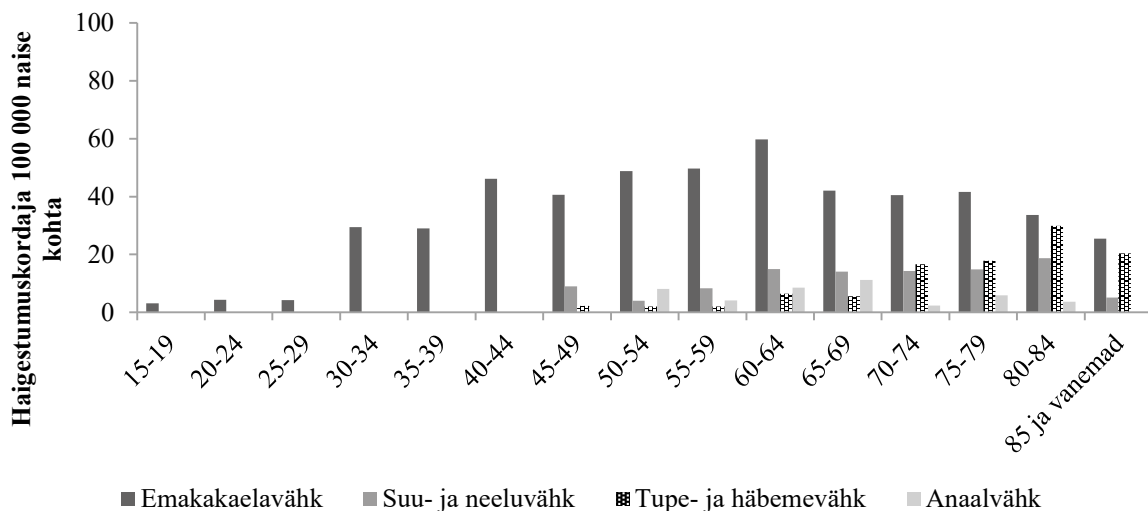
HPVga seotud vähihaigestumuses on naistel suurim osakaal emakakaelavähil, sealjuures esineb haigusjuhte oluliselt nooremates vanuserühmades kui suu- ja neeluvähi, tupe- ja häbemevähi või anaalvähi korral (vt tabel 1). Aastatel 2008–2012 diagnoositi naistel aastas keskmiselt 187 uut emakakaelavähi, 45 suu- ja neeluvähi, 32 tupe- ja häbemevähi ning 13 anaalvähi juhtu. Meestel diagnoositi aastas keskmiselt 116 uut suu- ja neeluvähi, 4 anaalvähi ning 10 peenisevähi juhtu.

**Tabel 1.** Emakakaela-, suu- ja neelu-, tupe- ja häbeme-, anal- ning peenisevähi esmasjuhud vanuserühmade ja soo lõikes ning aasta keskmine esmasjuhtude arv perioodil 2008–2012

	Vanuserühm						Aastas keskmiselt
	≤ 29	30–39	40–49	50–59	60–69	≥ 70	
Naised							
Emakakaelavähk	5	22	43	47	35	35	187
Suu- ja neeluvähk	0	2	3	11	10	19	45
Tupe- ja häbemevähk	0	0	1	3	6	21	32
Anaalvähk	0	0	1	2	4	6	13
Mehed							
Suu- ja neeluvähk	1	1	8	36	41	30	116
Anaalvähk	0	0	0	1	1	3	4
Peenisevähk	0	0	1	1	4	3	10

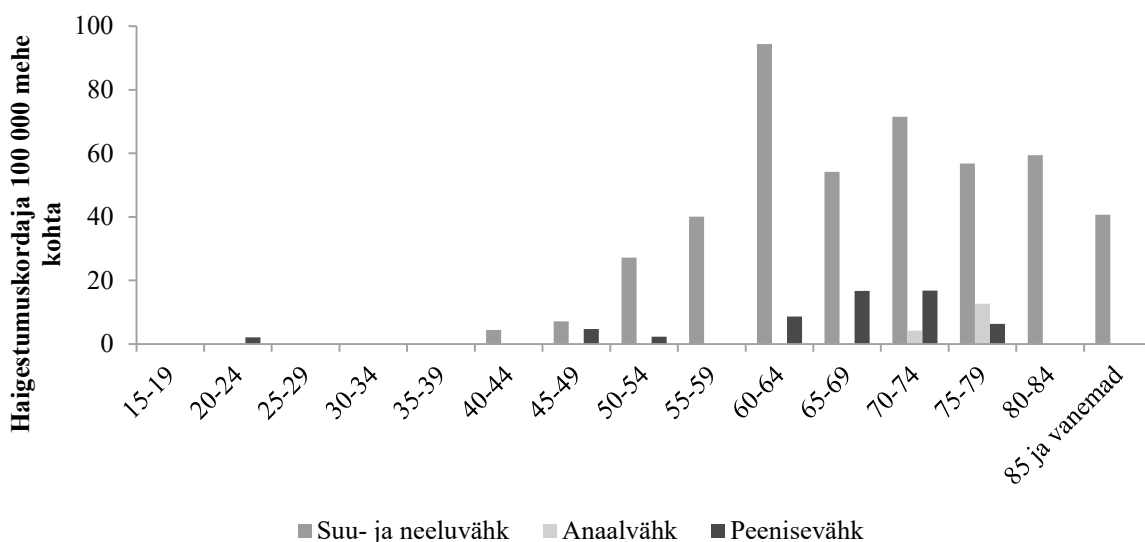
Esmashaigestumus emakakaelavähki oli küll suurim 60–64-aastaste seas, kuid hakkas tõusma juba alates vanuserühmast 30–34 eluaastat (vt joonis 3). Esmashai-

gestumus suu- ja neeluvähki oli suurim 60–64- ja 80–84-aastaste seas ning analvähki esines kõige sagedamini 65–69-aastaste naiste seas. Ka tupe- ja häbemevähki haigestumus kasvas vanusega, olles suurim 80–84-aastaste naiste hulgas.



**Joonis 3.** Eesti naiste emakakaela-, suu- ja neelu-, tupe- ja häbeme- ning analvähki esmashaigestumus 100 000 naise kohta vanuserühmade lõikes 2012. aastal

HPVga seotud vähkidest esineb meestel suu- ja neelu-, anal- ja peenisevähki. Neist suurima osa moodustasid suu- ja neeluvähid, anal- ja peenisevähki esines meestel oluliselt harvem. Esmashaigestumus suu- ja neeluvähki oli suurim 60–64-aastaste meeste seas (vt joonis 4).



**Joonis 4.** Eesti meeste suu- ja neelu-, anal- ning peenisevähi esmashaigestumus 100 000 mehe kohta vanuserühmade lõikes 2012. aastal

Emakakaelavähi tõttu suri keskmiselt 70 naist, suu- ja neeluvähki 23 naist, tupe- ja häbemevähki 15 ning analvähki 4 naist aastas. Aastas suri keskmiselt 80 meest suu- ja neeluvähki, 5 analvähki ning 5 peenisevähki (vt tabel 2).

**Tabel 2.** Emakakaela-, suu- ja neelu-, tupe- ja häbeme-, anal- ning peenisevähi surmajuhud vanuserühmade ja soo lõikes ning aasta keskmine surmajuhtude arv perioodil 2008–2012

	Vanuserühm						Aastas keskmiselt
	≤ 29	30–39	40–49	50–59	60–69	≥ 70	
Naised							
Emakakaelavähk	0	3	9	16	15	26	70
Suu- ja neeluvähk	0	0	3	5	5	12	23
Tupe- ja häbemevähk	0	0	1	1	2	11	15
Anaalgvähk	0	0	0	0	1	3	4
Mehed							
Suu- ja neeluvähk	0	1	4	22	28	24	80
Anaalgvähk	0	0	0	1	1	3	5
Peenisevähk	0	0	1	0	1	3	5

Eestis oli 2005.–2009. aastal vanusele kohandatud viie aasta suhteline elulemus ehk vähipatsientide elulemus võrreldes üldrahvastikuga emakakaelavähi korral 67% (95% CI 63–70%). Suu- ja neeluvähi korral oli suhteline elulemus 40% (95% CI 35–45%), naistel vastavalt 54% (95% CI 46–52%) ja meestel 32% (95% CI 27–37%). Anaalgvähki kohta eraldi suhtelist elulemust välja toodud ei ole, küll aga on esitatud laiemal rühmal (pärasoole-, pärasoole ja sigmakäärsoole ühenduskoha ja analvähki) suhteline elulemus – üldrahvastikus 49% (95% CI 46–53%), naistel vastavalt 52% (95% CI 47–56%) ja meestel 46% (95% CI 41–50%). Sarnaselt analvähkiga esineb tupe- ja häbemevähi ning peenisevähi esmasjuhte aastas vähe ja seega suhtelist elulemust hinnatud ei ole [31–33].

### HPVga seotud vähiravi maksumus Eestis

HPVga seotud ressursikulu Eestis on hinnatud Eesti Haigekassa andmete põhjal. Tabelis 3 on esitatud perioodil 2011–2013 vähiravi aastased kogukulud erinevate paikmete vähkide lõikes. Vaadeldaval perioodil on patsientide ja ka raviarvete hulk kõigi diagnooside puhul püsinud sarnases suurusjärgus. Raviarvete kogusumma on aga suu- ja neeluvähi, tupe- ja häbemevähi ning analvähki puhul 2013. aastal märgatavalt suurem kui 2011. aastal. Kuigi 2013. aastal oli suu- ja neeluvähi põhi-diagnoosiga arveid ligi 30% vähem kui emakakaelavähi diagnoosiga arveid, oli

suu- ja neeluvähi arvete kogukulu suurem. Raviarvetega isikute suu- ja neeluvähi ning anaalvähi soodusravimite retseptide summa perioodil 2011–2013 vähenes, emakakaelavähi ning tupe- ja häbemevähi soodusravimite retseptide summas selget trendi ei ilmnenud.

**Tabel 3.** Emakakaela-, suu- ja neelu-, tupe- ja häbeme- ning anaalvähi maksumus aastast Eestis perioodil 2011–2013

	Raviarvete summa	Raviarvete arv	Isikute arv raviarvetega	Soodusravimite retseptide summa	Isikute arv soodusravimite retseptidega
<b>Emakakaelavähk C53</b>					
2011	797 076	4017	1232	26 573	303
2012	963 314	3949	1240	24 504	325
2013	878 669	3895	1163	24 902	323
<b>Suu- ja neeluvähk C00–C14</b>					
2011	722 939	2848	699	19 470	222
2012	766 806	2630	678	17 843	234
2013	920 950	2833	719	16 814	235
<b>Tupe- ja häbemevähk C51–C52</b>					
2011	180 998	717	174	2831	60
2012	154 291	703	175	7424	59
2013	228 192	744	175	4177	66
<b>Anaalvähk C21</b>					
2011	82 128	365	139	10 415	38
2012	82 019	411	140	3167	41
2013	107 334	407	136	2484	50

Kui eeldada, et kõik emakakaelavähid, 40% suu- ja neeluvähkidest, 40% tupe- ja häbemevähkidest ning 90% anaalvähkidest on seotud HPVga, on hinnanguline HPVst põhjustatud ressursikulu Eesti Haigekassale 1,2–1,4 miljonit eurot aastas. Suurima osa (ligikaudu 65%) sellest moodustab emakakaelavähi ravi.

### 3.3. Emakakaelavähi sõeluuringud

Papanicolaou ehk Pap-test on tsütoloogiline uuring, mis alates 1941. aastast on kasutusel emakakaela vähieelsete seisundite diagnostikas. Pap-testi spetsiifilisus



on 98%, kuid tundlikkus 51% [34]. Pap-testi on traditsiooniliselt kasutatud emakakaelavähi sõeltestina riikides, kus toimub süstemaatiline sõeluuring (nt USA, Suurbritannia, Soome) [35].

On näidatud, et oportunistlik skriining (tavapärase günekoloogiliste läbivaatuste käigus teostatud Pap-testid) ei mõjuta emakakaelavähi esmahaigestumust rahvastiku tasemel, samas kui süstemaatilise sõeluuringuprogrammi läbiviimine vähendab esmahaigestumust emakakaelavähki oluliselt [36, 37].

Süstemaatiline, rahvastiku tasemel rakendatud, korrektselt ning järjekindlalt läbi viidud emakakaelavähi sõeluuring on tõestatud efektiivne ning võib vähendada esmahaigestumist emakakaelavähki 60–80% [36–38]. Sõeluuringu tulemuslikkus ja kvaliteet sõltuvad paljudest korralduslikest teguritest, sh informeerimisest, sõeluuringu intervallist ning skriining- ja järeltesti teostamise korraldusest [36].

Sõltuvalt rahvastiku haiguskoormusest ja olemasolevatest ressurssidest võib sõeluuringuga alustada 20–30-aastastel naistel [39, 40], sihtrühma soovitatakse kaasata naisi kuni 60. [39, 41] või 65. eluaastani [38, 42] 3–5-aastaste intervallidega. Sõeluuringu peatamine võib osutada kohaseks vanemaealistel naistel, kellel on hiljuti kolmel või enamal korral esinenud normaalsed tsütoloogilised tulemused [43].

Eestis alustati emakakaelavähi sõeluuringuga 2003. aastal ja alates 2006. aastast rakendatakse süstemaatilist sõeluuringut, kuhu kutsutakse 30–55-aastaseid naisi iga viie aasta tagant [44]. Aastatel 2003–2008 sõeluuringul käinud 48 987-st naisest leiti Pap-testi kõrvalekaldeid keskmiselt 5,6%-l, neist omakorda 10% vajab kohest ravi [45]. Seni on suureks probleemiks väike osalusmäär (nt 2009. aastal 24%). Sõeluuringu käigus teostatakse ainult 10% kõigist Pap-testidest [44, 45]. Seega on tõenäoline, et Eestis ei toimi sõeluuring veel mahus, mis aitaks vähendada haigestumist emakakaelavähki.

### **3.4. HPV-vaktsiinide üldiseloostus**

Euroopa Liidus on müügiluba kahevalentsel (HPV 16, 18) vaktsiinil Cervarix ja neljavalentsel (HPV 6, 11, 16, 18) vaktsiinidel Silgard ja Gardasil. 2015. aasta juunis sai müügiloo ka üheksavalentne (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) vaktsiin Gardasil 9.

**Cervarix** (ATC-kood: J07BM02; GlaxoSmithKline Biologicals SA) on HPV tüüpide 16 ja 18 rekombinantne, adjuveeritud ja adsorbeeritud vaktsiin, mis on näidustatud alates 9. eluaastast suguelundide (emakakaela, häbeme ja tupe) vähieelsete kahjustuste ja emakakaelavähi ennetamiseks [46].

Cervarixi vaktsineerimisskeem sõltub vaktsineeritava vanusest. Cervarixi manustatakse 9–14-aastastele 2 annust (0,5 ml 0. ja 5.–13. kuul). Kui teine annus manustatakse varem kui 5 kuud pärast esimest annust, tuleb alati manustada ka kolmas annus. 15-aastastele ja vanematele manustatakse 3 annust (0,5 ml 0., 1. ja 6. kuul), teise annuse võib manustada ka 1–2,5 kuud pärast esimest annust ja kolmanda annuse 5–12 kuud pärast esimest annust. Cervarixi manustatakse lihasesisese süstena õlavarre deltalihase piirkonda. Cervarixi ei soovitata kasutada alla 9-aastastel tütarlastel ohutuse ja immunogeensuse andmete puudumise tõttu selles vanuserühmas. Revaktsineerimise vajalikkus ei ole kindlaks tehtud. [46]

Cervarixi kasutamise kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks (rohkem kui ühel juhul 10 annuse kohta) on süstekoha reaktsioonid (valu, punetus ja turse), millest süstekoha valu esines 78%-l juhtudest. Üldjuhul olid reaktsioonid kerged või mõõdukad ning lühiajalised. Samuti olid väga sagedased kõrvaltoimed väsimus, peavalu ning lihasvalu. Sagedasteks kõrvaltoimeteks (vähem kui ühel juhul 10, kuid rohkem kui ühel juhul 100 annuse kohta) on seedetrakti häired (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõhuvalu), sügelus, punetav nahalööve, kuplade teke nahale (nõgestõbi), liigesevalu ning palavik ( $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Aeg-ajalt esinevateks kõrvaltoimeteks (vähem kui ühel juhul 100, kuid rohkem kui ühel juhul 1000 annuse kohta) on ülemiste hingamisteede infektsioon (nina, kurgu või hingetoru infektsioon), pearinglus ning teised süstekoha reaktsioonid nagu naha kõvastumine, torkimistunne või tuimus. [46]

**Silgard** (ATC-kood: J07BM01; Sanofi Pasteur MSD SNC/MerckSharp&Dohme) ja **Gardasil** (ATC-kood: J07BM01; Sanofi Pasteur MSD SNC) on HPV tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantsed adsorbeeritud vaktsiinid, mis on näidustatud alates 9. eluaastast, et ennetada suguelundite (emakakaela, häbeme ja tupe) ja päraku vähieelseid kahjustusi, emakakaela- ja pärakuvähki ning genitaaltüükaid [47, 48].

Silgard ja Gardasil kaitsevad ainult haiguste eest, mida põhjustavad HPV tüübid 6, 11, 16 ja 18, ning piiratud määral haiguste eest, mida põhjustavad teatud sarnased HPV tüübid. Näidustus põhineb Silgardi ja Gardasili tõestatud efektiivsusel 16–45-aastastel naistel ja 16–26-aastastel meestel, samuti on näidatud Silgardi ja Gardasili immunogeensust 9–15-aastastel lastel ja noorukitel. Silgardi ja Gardasi-

li kasutamise ohutuse ja efektiivsuse andmed alla 9-aastastel lastel puuduvad. Samuti pole kindlaks tehtud revaktsineerimise vajadust. [47, 48]

Silgardi ja Gardasili võib 9–13-aastastele manustada 2-annuselise skeemi järgi (0,5 ml 0. ja 6. kuul). Kui teine annus manustatakse varem kui 6 kuud pärast esimest annust, tuleb manustada ka kolmas annus. Alternatiivselt võib Silgardi ja Gardasili manustada 9–13-aastastele ka 3-annuselise skeemi järgi (0,5 ml 0. ja 2. ja 6. kuul). 14-aastastele ja vanematele tuleb Silgardi ja Gardasili manustada 3-annuselise skeemi järgi (0,5 ml 0. ja 2. ja 6. kuul). Teine annus tuleb manustada vähemalt ühe ning kolmas annus vähemalt kolmekuulise vahega pärast eelmist annust ühe aasta jooksul. Vaktsiin tuleb süstida intramuskulaarselt, eelistatud kohaks on õlavarre deltalihase piirkond või reie ülemine eesmine külgmine ala. [47, 48]

Silgardi ja Gardasili kasutamisel on kliinilistes uuringutes kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks süstekoha reaktsioonid (valu, punetus ja paistetus), mida esines 77,1%-l juhtudest 5 päeva jooksul pärast vaktsineerimist, ja peavalu, mida esines 16,6%-l vaktsineeritutest. Need kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge või keskmise raskusastmega. Sagedasteks kõrvaltoimeteks on ka iiveldus, valu jäsemetes, palavik ning teised süstekoha reaktsioonid nagu hematoom või kihelus süstekohas. [47, 48]

**Gardasil 9** (ATC-kood: J07BM03; Sanofi Pasteur MSD SNC) on rekombinantne adsorbeeritud üheksavalentne vaktsiin, mis on näidustatud alates 9. eluaastast suguelundite (emakakaela, häbeme, tupe) ning päraku vähieelsete kahjustuste ja vähkide ning genitaaltüügaste ennetamiseks [49].

Gardasil 9 näidustus põhineb tema samaväärsel immunogeensusel neljavalentse HPV-vaktsiiniga. Gardasil 9 ennetab tõhusalt HPV tüüpidest 6, 11, 16 ja 18 põhjustatud nakkust ja haiguseid. Lisaks on näidatud efektiivsust HPV tüüpidega 31, 33, 45, 52 ja 58 seotud püsiva nakkuse ja haiguste ennetamisel 16–26-aastastel naistel ning 16–26-aastaste naistega samaväärset immunogeensust Gardasil 9 HPV tüüpide vastu 9–15-aastastel poistel ja tüdrukutel ning 16–26-aastastel meestel. [49] Hiljutine HPV tüüpide levimust käsitlev uuring [14] leidis, et üheksavalentses vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpide osakaal moodustas 89,5% emakakaelavähki, 87,1% häbeme-, 85,5% tupe- ja 95,9% naiste anaalvähki põhjustavates HPV viirustes, võimaldades ennetada kuni 88% naiste anogenitaalsetest vähkidest. Vaktsiin on mõeldud ainult profülaktiliseks kasutamiseks ja ei mõju aktiivsele HPV nakkusele või tõendatud kliinilisele haigusele.

Gardasil 9 esmane vaktsineerimine koosneb kolmest eraldi manustatavast annusest (0,5 ml 0., 2. ja 6. kuul). Alternatiivina võib teise annuse manustada vähemalt ühe

ja kolmanda annuse vähemalt kolme kuu möödumisel eelmisest vaktsineerimisest 1 aasta jooksul. Revaktsineerimise vajadus ei ole tõestatud, kaitse kestuse kindlaks tegemiseks viiakse veel läbi pikaajalisi jätku-uuringuid. Isikud, keda eelnevalt on vaktsineeritud HPV tüüpe 6, 11, 16 ja 18 sisaldava neljavalentse vaktsiini 3-annuselise kuuriga, võivad saada 3 annust üheksavalentset vaktsiini. Vaktsiin tuleb süstida intramuskulaarselt. Eelistatud kohaks on õlavarre deltalihase piirkond või reie ülemine eesmine külgmise ala. Vaktsiini ohutus alla 9-aastastel lastel ning 27-aastastel ja vanematel naistel ei ole tõestatud. [49]

Gardasil 9 kõige sagedasemad kõrvaltoimed on olnud seotud süstekohaga (paistetud, punetus), mis ilmnesid 84,8%-l vaktsineeritute 5 päeva jooksul pärast vaktsineerimist, ja peavalu, mis ilmnes 13,2%-l vaktsineeritute 15 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Need kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged või keskmise raskusega. Sagedasteks kõrvaltoimeteks on ka iiveldus, pearinglus, palavik ning teised süstekoha reaktsioonid nagu hematoom või kihelus süstekohas. [49]

### 3.5. Vaktsiinid riiklikes immuniseerimiskavades

Tüdrukute HPV-vastane vaktsineerimine on 2014. aasta augusti seisuga osa riiklikust immuniseerimiskavast 58 riigis, mõnes riigis hõlmab sihtrühm ka poisse [5]. Euroopas olid 2012. aastaks käivitatud HPV vaktsineerimisprogrammid 19 riigis, neist 10 riiki on lisaks alustanud järelvaktsineerimise (ingl *catch-up*) programmidega, millega teatud aastate jooksul vaktsineeritakse vanuseliselt laiemat sihtrühma [17].

Sihtrühma vaktsineerimisega hõlmatus vaktsineerimisprogramme rakendatavates riikides varieerub, jäädes vahemikku 17–84%. 2015. aastaks oli hõlmatus suur (üle 80%) Suurbritannias, Portugalis, Taanis, Maltal, Rootsis ja Belgia Flaami kogukonnas [17, 50, 51]. Hõlmatus oli suur (80% ja rohkem) organiseeritud rahvastiku põhiste vaktsineerimisprogrammidega riikides [50, 51]. Euroopa Liidu riikidest puudus HPV vaktsineerimisprogramm 2014. aasta alguse seisuga Küprosel, Eestis, Ungaris, Leedus, Poolas, Slovakkias ja Horvaatias [50, 51].

Vaktsineerimissoovitused ja -praktikad on riigiti erinevad. Näiteks varieerub soovituslik esmase sihtrühma vanus 9.–18. eluaastani ja teise sihtrühma vanus järelvaktsineerimise programmides 12.–40. eluaastani. Euroopa riikides soovitatakse vaktsineerida tüdrukuid ja naisi, v.a Austria, kus sihtrühma arvatakse ka poisid ja mehed. Näiteks soovitatakse Austrias vaktsineerida tüdrukuid ja poisse vanuses 9–15 aastat; Belgias tüdrukuid vanuses 10–13, Saksamaal 12–17, Hispaa-

nias 11–14 ning Norras ja Suurbritannias 12–13 aastat. [17] Riigid erinevad ka vaktsiini valiku ja selle manustamispraktikate poolest. Kahevalentset vaktsiini kasutab näiteks Holland, neljavalentset vaktsiini Suurbritannia ja Austraalia [52]. Seoses vaktsineerimissoovitude muutusega (3 annuse asemel 2 annust), on osades riikides juba kasutusel ka 2-annuseline skeem. Näiteks kasutatakse 2-annuselist manustamist Saksamaal, Mehhikos, Hollandis, Šveitsis ja Suurbritannias [53].

Euroopa riikides toimivad erinevad HPV vaktsineerimisprogrammi finantseerimissüsteemid ja infrastruktuurid. Vaktsineerimisprogramme rahastab sageli ravikindlustussüsteem. Samas kehtib Belgias ja Prantsusmaal nn kaasfinantseerimise süsteem, kus vaktsineeritud endal tuleb tasuda vastavalt 25% ja 35% maksumusest. Euroopa riikides vaktsineeritakse HPV vastu kõige sagedamini tervishoiu- (sh perearsti-) ja koolitervishoiuteenuste kaudu, kuid kuues riigis (Austria, Belgia, Prantsusmaa, Saksamaa, Kreeka ja Luksemburg) tuginetakse suures osas perearstide erapraksistele [17].

Eestis ei kuulu HPV vastu vaktsineerimine riiklikku vaktsineerimisprogrammi ning Eesti Haigekassa ei kompenseeri patsiendile vaktsiinide maksumust. HPV vastu vaktsineeritute arv Eestis aastatel 2008–2015 vanuserühmade lõikes on toodud tabelis 4.

**Tabel 4.** HPV vastu vaktsineeritute arv Eestis 2008–2015 [54]

Aasta	0–14-aastased lapsed, n (%)	15–17-aastased noorukid, n (%)	Täiskasvanud, n (%)	Kokku, n
2008	163 (14)	145 (13)	817 (73)	1125
2009	172 (12)	171 (12)	1048 (75)	1391
2010	169 (12)	101 (7)	1085 (80)	1355
2011	162 (13)	74 (6)	1057 (82)	1293
2012	163 (13)	99 (8)	978 (79)	1240
2013	213 (19)	152 (13)	771 (68)	1136
2014	95 (14)	63 (9)	517 (77)	675
2015	84 (13)	69 (11)	473 (76)	626

Vaktsineeritute koguarv on väike ning on alates 2009. aastast pidevalt kahanenud. Suurem osa vaktsineeritutest on täiskasvanud, ennetava vaktsinatsiooni sihtrühma (lapsed või noorukid) osakaal on väike [55].

## 4. Vaktsiinide efektiivsus

Raportisse kaasati 49 artiklit, mis käsitlevad HPV-vaktsiinide immunogeensuse, tõhususe ja vaktsineerimisjärgseid rahvastiku haigestumise uuringuid, sh vaktsiinide ja nende erinevate manustamise viiside võrdlusuuringuid perioodil 2011–2015. Kaasatud on ka mõned varasemad artiklid, mida eelmises, 2011. aasta raportis ei ole kajastatud.

Vaktsiinide efektiivsust hinnatakse selle alusel, kui suurel hulgal vaktsineeritustest tekkisid immuunsuseks vajalikud antikehad (immunogeensuse uuringud), ja selle alusel, kui paljudel haigestumine ära hoitakse (tõhususe uuringud). Tõhusust käsitlevates randomiseeritud kontrollitud uuringutes eristatakse kolme uuritavate kohorti. Protokolliga järginud (ingl *according to protocol* ehk ATP ja ingl *per-protocol population* ehk PPP) kohorti kuuluvad uuritavad, kes on järginud kõiki protokollinõudeid, sh on HPV-negatiivsed ja saanud vaktsiini kõik ettenähtud annused. Osaliselt protokolliga järginud MITT/TVC-naive (ingl *modified intention-to-treat* ehk MITT ja ingl *total vaccinated cohort of HPV-naive women* ehk TVC-naive) kohorti kuuluvad uuritavad, kes on HPV-negatiivsed ja saanud vähemalt ühe annuse vaktsiini. Algse ravikavatsuse alusel defineeritud kohort ITT/TVC (ingl *intention to treat* ehk ITT või ingl *total vaccinated cohort* ehk TVC) on kõige laiem, hõlmates uuritavaid, kes on saanud vähemalt ühe annuse vaktsiini, sõltumata HPV nakkuse või HPV-vastaste antikehade olemasolust.

### 4.1. Kahevalentse vaktsiini efektiivsus

#### 4.1.1. Immunogeensus

Immunogeensuse uuringud kinnitavad kahevalentse vaktsiini efektiivsust 9–14-aastastel tüdrukutel. 3-annuselise vaktsineerimisskeemi korral tekkis serokonversioon 9-aastastel tüdrukutel HPV tüüpidele 16 (99,7%) ja 18 (100%) [56]. Kahes 10–14-aastaste tüdrukutega läbiviidud uuringus [57–59] toimus kõikidel uuritavatel serokonversioon HPV tüüpidele 16 ja 18 pärast kolmanda annuse manustamist (7. kuul) vähemalt kaks korda kõrgemate keskmiste tiitrite väärtustega võrreldes 15–25-aastaste naistega. 2-annuselise skeemi samaväärset immuunvastust 3-annuselise skeemiga on näidatud 9–14-aastaste tüdrukute puhul [60, 61], kus kõigil uuritavatel tekkis serokonversioon nii HPV tüübile 16 kui ka 18 üks kuu pärast teise annuse manustamist.

### 4.1.2. Tõhusus

2011. aastal ja hiljem on avaldatud kolm meta-analüüsi [62–64], mis käsitlevad kahe- või neljavalentse vaktsiini tõhusust mittevaktsineerimisega võrreldes. Lu *et al.* [64] meta-analüüsist selgus, et vaktsiinide tõhusus HPV tüüpide 16 ja 18 püsiva, vähemalt 6 kuud kestva nakkuse ennetamisel oli PPP kohordis 95% ja ITT kohordis 75–85%. HPV tüüpidega 16 ja 18 seotud CIN 1+ ja CIN 2+ ennetamisel oli tõhusus PPP kohordis vastavalt 97–98% ja üle 90% ning ITT kohordis vastavalt 57–78% ja 50%. Rey-Aresi *et al.* [62] meta-analüüsist selgus, et HPV tüüpidega 16 ja 18 seotud CIN 2+ ennetamisel on vaktsiinid ITT kohordis tõhusad, pakkudes ristkaitset HPV tüüpide 31, 33, 45, 52 ja 58 vastu. Eelnevad kaks meta-analüüsi põhinevad 2009. aastal ja varem avaldatud uuringutel. Uuemaid uuringuid kaasanud meta-analüüsist [63] selgus, et varasema HPV nakkusega naistel puudub tõendus vaktsiini tõhususest vastava HPV tüübiga seotud CIN 3+, VIN 2–3 ja VaIN 2–3 ennetamisel. Samas puuduvad randomiseeritud kontrollitud uuringud, mille esmafookuses oleks varasemalt HPVga nakatunud naised. Tomljenovici *et al.* [65] süstemaatilises ülevaates seavad autorid HPV-vaktsiinide pikaajalise tõhususe kahtluse alla.

**Tabel 5.** Kahevalentse vaktsiini tõhususe uuringute kirjeldus ja tulemused

	HPV-007* [66]	PATRICIA (HPV-008)* [67]	CVT [68]	VIVIANE* [69]	Zhu <i>et al.</i> * [70]	Konno <i>et al.</i> * [71]
<b>Võrdlus</b>	Cervarix vs. Al(OH) <sub>3</sub>	Cervarix vs. hepatiit A vaktsiin	Cervarix vs. hepatiit A vaktsiin	Cervarix vs. Al(OH) <sub>3</sub>	Cervarix vs. Al(OH) <sub>3</sub>	Cervarix vs. hepatiit A vaktsiin
<b>Sihtrühm</b>	N 15–25 aastat	N 15–25 aastat	N 18–25 aastat	N 25+ aastat	N 18–25 aastat	N 20–25 aastat
<b>Uuritavate arv (uuringurühm/kontrollrühm)</b>	560 vs. 553	9319 vs. 9325	2635 vs. 2677	2881 vs. 2871	3026 vs. 3025	519 vs. 521
<b>Esmane väljund</b>	HPV 16 ja 18-ga esmasnakatumised	HPV 16 ja 18-ga seotud CIN 2+	12 kuud püsivate HPV 16 ja 18 nakkused	HPV 16 ja 18-ga seotud 6 kuud püsivad nakkused või CIN 1+	HPV 16 ja 18-ga seotud 6 kuud püsivad nakkused või CIN 1+	HPV 16 ja 18-ga seotud CIN 1+
<b>Kestus aastates</b>	6,4	4	4	7	4	4
<b>Riike/Uuringukohti</b>	3/27	14/135	1/7	12/–	1/4	1/13

	HPV-007* [66]	PATRICIA (HPV-008)* [67]	CVT [68]	VIVIANE* [69]	Zhu <i>et al.</i> * [70]	Konno <i>et al.</i> * [71]
Vaktsiini tõhusus HPV 16 ja 18 nakkuse ennetamisel 1 a jooksul, (ATP/ITT)	100%/–	–/57,4%	90,9%/49%	82,9%/47,0%**	100%/–	100%/–
Vaktsiini tõhusus HPV 16 ja 18-ga seotud CIN 1+ ennetamisel (ATP/ITT)	–/100%	–/62,9%	–/–	86,1%/37,8%	100%/–	100%/–
Vaktsiini tõhusus HPV 16 ja 18-ga seotud CIN 2+ ennetamisel (ATP/ITT)	–/100%	94,9%/60,7%	89,8%/–	100%/29,1%	100%/–	100%/–

\* Rahastaja GlaxoSmithKline

\*\* Jälgimisaeg 6 kuud

Kahevalentse vaktsiini tõhusust käsitlevate randomiseeritud kontrollitud uuringute (vt tabel 5) põhjal oli ATP kohordis vaktsiini tõhusus HPV tüüpide 16 ja 18 püsiva nakkuse ennetamisel 83–100%; HPV tüüpidega 16 ja 18 seotud CIN 1+ ennetamisel 86–100%; ning HPV tüüpidega 16 ja 18 seotud CIN 2+ ennetamisel 90–100%. ITT kohordis on kahevalentse vaktsiini tõhusus HPV 16 ja 18 püsiva nakkuse ennetamisel 47–57%; HPV tüüpidega 16 ja 18 seotud CIN 1+ ennetamisel 38–100%; HPV tüüpidega 16 ja 18 seotud CIN 2+ ennetamisel 29–100%.

CVT uuringus oli kahevalentse vaktsiini tõhusus anaalkanali HPV 16 ja 18 nakkuse ennetamisel 4 aastat pärast vaktsineerimist eelnevalt HPV 16 ja 18 negatiivsetel 83,6% (95% CI 66,7–92,8%) ja kõigil uuritavatel 62,0% (95% CI 47,1–73,1%) [72]. CVT uuring käsitles ka vaktsineerimise mõju suu- ja neeluvähi tekkele, millest selgus, et 4 aastat pärast vaktsineerimist oli ITT kohordis vaktsiini tõhusus HPV tüüpidega 16 ja 18 seotud suunakkuste ennetamisel 93,3% (95% CI 62,5–99,7%) [73].

PATRICIA uuringust selgus, et kahevalentsel vaktsiinil on riskaitse tõhusus vaktsiiniga mitteseotud HPV tüüpide 31, 33, 45 ja 51 osas [74]. Lisaks selgus *post-hoc*



analüüsist [75], et kahevalentne vaktsiin on mõõdukalt tõhus HPV väikse riskiga tüüpide 6, 11 ja 74 püsiva (6 kuud) nakkuse ennetamisel.

## 4.2. Neljavalentse vaktsiini efektiivsus

### 4.2.1. Immunogeensus

Uuringus [76], kus võrreldi Silgardi immunogeensusust 10–15-aastastel tüdrukutel ja 16–23-aastastel naistel, olid kolmanda annuse manustamise järgse kuu jooksul muutunud kõikidele vaktsiini tüüpidele seroposiitivseks 99,1–100% uuritavatest. Reisingeri *et al.* [77] uuringu jätku-uuringus [78] ei täheldatud baasuuringus Silgardiga vaktsineeritud 9–15-aastastel tüdrukutel pärast ligikaudu 6,9-aastast keskmist jälgimisperioodi ühtegi HPV haigusjuhtu (HPV tüüpidega 6, 11, 16 ja 18 seotud mis tahes raskusastmega CINi ega suguelundite tüükaid). Sõltuvalt HPV tüüpidest olid 8 aastat pärast vaktsineerimist 64–100% uuritavatest seroposiitivsed. 2-annuselise skeemi samaväärsust tavapärase vaktsineerimisskeemiga on näidatud 9–13-aastastel tüdrukutel, samas ei ole Silgardi 2-annuselise skeemi kaitse kestus tõestatud [79].

### 4.2.2. Tõhusus

Neljavalentse vaktsiini tõhusust on uuritud viies teise või kolmanda faasi randomiseeritud kontrollitud uuringus: Villa *et al.* [80, 81], FUTURE I [82], II [83], III [84, 85] ja Yoshikawa *et al.* [86]. Yoshikawa *et al.* [86] uuringust selgus, et PPP kohordis oli neljavalentse vaktsiini tõhusus HPV 6, 11, 16 ja 18 püsiva nakkuse või nendega seotud haiguste (CIN, VIN, VaIN, emakakaela-, tupe- ja häbemevähk, genitaaltüükad) ennetamisel 88% ning HPVst põhjustatud haiguste puhul 100%. FUTURE III [84] uuringu PPP kohordis oli neljavalentse vaktsiini tõhusus HPV 6, 11, 16 ja 18 püsiva nakkuse ennetamisel 90%, emakakaela düsplaasiate ennetamisel 94% ja genitaaltüügaste ennetamisel 100%. ITT kohordis oli neljavalentse vaktsiini tõhusus HPV 6, 11, 16 ja 18 püsiva nakkuse ennetamisel 49%, emakakaela düsplaasiate ennetamisel 48% ja genitaaltüügaste ennetamisel 42%.

Neljavalentse vaktsiini tõhusust käsitlevad randomiseeritud kontrollitud uuringud on kaasatud kolme koondanalüüsi (ingl *pooled analysis*) [87–89], mille tulemused on esitatud tabelis 6.

**Tabel 6.** Neljavalentse vaktsiini tõhusus HPVga seotud haiguste ennetamisel [39, 87–89]

	CIN 1	CIN 2	CIN 3	GW	VIN/VaIN 1	VIN/VaIN 2–3
<b>HPV 6/11/16/18</b>						
ATP	95,9%	100%	96,8%	99%	100%	100%
MITT	97,8%	100%	100%	96,4%	95,2%	95,4%
ITT	69%	54,8%	45,3%	79,5%	76%	78,5%
<b>HPV tüübist sõltumatu</b>						
MITT	29,7%	42,9%	43%	82,8%	54,8%	77,1%
ITT	20,3%	19,3%	16,4%	62%	29,7%	50,7%

MITT, ITT = Munoz 2010; ATP – CIN 1, GW, VIN/VaIN 1 = Dillner 2010; ATP – CIN 2, CIN 3, VIN/VaIN 2–3 = Kjaer 2009

ATP kohordis oli neljavalentse vaktsiini tõhusus HPV tüüpidega 6, 11, 16 ja 18 seotud emakakaela, häbeme ja tupe kergete, mõõdukate ja raskekujuliste düsplaasiate ennetamisel 96–100%, genitaaltüügaste puhul 99%. ITT kohordis oli neljavalentse vaktsiini tõhusus HPV tüüpidega 6, 11, 16 ja 18 seotud emakakaela, häbeme ja tupe kergete, mõõdukate ja raskekujuliste düsplaasiate ennetamisel 45–79%, genitaaltüügaste puhul 80%. HPV tüübist sõltumatute düsplaasiate ja genitaaltüügaste puhul oli neljavalentse vaktsiini tõhusus oluliselt väiksem.

## 4.3. Üheksavalentse vaktsiini efektiivsus

### 4.3.1. Immunogeensus

Garlandi *et al.* [90] randomiseeritud kontrollitud uuringus hinnati üheksavalentse vaktsiini ohutust ja immunogeensust 12–26-aastastel eelnevalt neljavalentse Silgardiga vaksineeritud naistel. Nelja nädala jooksul pärast kolmanda annuse saamist oli 98%-l uuringurühmast tekkinud immuunvastus HPV tüüpidele 31, 33, 45, 52 ja 58. Sarnaseid tulemusi kinnitas ka teine 2015. aastal ilmunud uuring [91], kus 600 uuritavat vanuses 9–15 aastat randomiseeriti üheksavalentse ja neljavalentse vaktsiini (kontrollrühm) rühmadesse. Manustamisskeem oli 3-annuseline. Immuunvastused HPV tüüpidele 6, 11, 16 ja 18 olid mõlemas uuringurühmas sarnased. Kõikidel üheksavalentse rühma uuritavatel (v.a 1 juhtum HPV 45-ga) tekkis serokonversioon ka HPV tüüpidele 31, 33, 45, 52 ja 58. Ohutusprofiil oli mõlemal vaktsiinil sarnane. Joura *et al.* [92] randomiseeritud kontrollitud uuringus tekkis kolmanda annuse järel üheksavalentsel vaktsiinil neljavalentse vaktsiiniga sama-

väärne immuunvastus HPV tüüpidele 6, 11, 16 ja 18. Seega võib järeldada, et üheksavalentne vaktsiin annab lisaks neljavalentse vaktsiiniga sarnasele immuunvastusele HPV 6, 11, 16 ja 18 vastu ka immunogeensuse HPV 31, 33, 45, 52 ja 58 vastu.

### 4.3.2. Tõhusus

Üheksavalentse vaktsiini tõhusust on hinnatud ühes randomiseeritud kontrollitud uuringus [92]. Uuringusse kaasati 14 215 naist vanuses 16–25 aastat. Uuritavad randomiseeriti üheksavalentse (n = 7106) või neljavalentse vaktsiini (n = 7109) rühmadesse. Manustamisskeem oli 3-annuseline. Uuringu eesmärk oli hinnata vaktsiinide samaväärsust (ingl *non-inferiority*) HPV 6, 11, 16 ja 18 ennetamisel. ITT kohordis oli eelnevalt HPVga mittenakatunute rühmas vaktsiini tõhusus HPV-ga seotud haiguste ennetamisel 42,5% (95% CI 7,9–65,9%), sh vaktsiini tõhusus vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpide ennetamisel oli 100% (95% CI 70,4–100%) ja vaktsiinis mittesisalduvate HPV tüüpide ennetamisel 19,7% (95% CI –34,5–52,5%). PPP kohordis oli üheksavalentse vaktsiini tõhusus HPV tüüpidega 31, 33, 45, 52 ja 58 seotud CIN 2 ja 3, AISi ja emakakaelevähi ennetamisel 96,7% (95% CI 80,9–99,8%). HPV tüüpide 31, 33, 45, 52 ja 58 põhjustatud kuus kuud või enam kestva nakkuse ennetamisel oli üheksavalentse vaktsiini tõhusus 96,0% (95% CI 94,4–97,2%). Uuringu autorid järeldasid, et üheksavalentse vaktsiini tõhusus on HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 ennetamisel samaväärne neljavalentse vaktsiiniga, pakkudes täiendavat kaitset HPV tüüpide 31, 33, 45, 52 ja 58 nakkuse ja nendega seotud haiguste eest.

## 4.4. Vaktsineerimisjärgsed rahvastiku haigestumise uuringud

HPV-vaktsiini efektiivsust rahvastiku tasemel hinnatakse kolme tüüpi indikaatorite abil: (1) varajased indikaatorid, nagu vaktsiinis sisalduvatesse HPV tüüpidesse nakatumise leviku ja genitaaltüügaste esinemuse vähenemine; (2) keskmised indikaatorid, nagu vähieelsete seisundite esinemuse vähenemine; (3) pikaajalised indikaatorid, nagu vähkide esinemuse vähenemine. Vaktsiinide efektiivsust nii varajaste kui ka keskmiste indikaatorite põhjal on demonstreeritud nii nendes riikides, kus vaktsiiniga kaetus on suur (nt Austraalia, Suurbritannia), kui ka nendes, kus see on keskmisel või madalal tasemel (nt USA).

Vaktsiinide efektiivsust rahvastiku tasemel on hinnatud ühes meta-analüüsis [93], kus selgus, et riikides, kus naiste vaktsineerimisega kaetus oli üle 50%, vähenesid 13–19-aastaste tüdrukute HPV 16 ja 18 nakkused vaktsineerimiseelse ja -järgse perioodi vahel 68% (RR = 0,32; 95% CI 0,19–0,52) ja genitaaltüükad 61% (RR = 0,39; 95% CI 0,22–0,71). Vaktsiinide riskaitse tõhususele viitab see, et neil esines ka HPV tüüpide 31, 33 ja 45 oluline vähenemine (RR = 0,72; 95% CI 0,54–0,96). Üldimmuunsusfoonile viitab genitaaltüügaste oluline vähenemine ka alla 20-aastastel meestel (RR = 0,66; 95% CI 0,47–0,91) ja 20–39-aastastel naistel (RR = 0,68; 95% CI 0,51–0,89). Riikides, kus naiste vaktsineerimisega kaetus jäi alla 50%, vähenesid alla 20-aastastel tüdrukutel esinevad HPV 16 ja 18 nakkused (RR = 0,50; 95% CI 0,34–0,74) ja genitaaltüükad (RR = 0,86; 95% CI 0,79–0,94), kuid ei täheldatud riskaitse tõhusust ega üldimmuunsusfooni teket.

Genitaaltüügaste esmashaigestumuse kiire vähenemine pärast vaktsineerimisprogrammi rakendamist ilmneb ka Austraalia, Uus-Meremaa, USA, Taani, Saksamaa ja Rootsi andmetele tuginevas süstemaatilises ülevaates [94]. Rootsis läbiviidud uuringu [95] põhjal on genitaaltüügaste ennetamiseks vaktsineerimine kõige efektiivsem 10–13-aastaste tüdrukute seas (tõhusus 93%), 17–19-aastaste vaktsineerimisel oli tõhusus 71% ja 20–22-aastaste vaktsineerimisel 48%. Saksamaal [96] ilmnis 20–25-aastaste naiste (vaktsineeritud 223 ja mittevaktsineeritud 512) seas ainult 20–21-aastastel vaktsineeritud oluliselt väiksem HPV 16 ja 18 levimus võrreldes mittevaktsineeritud (10,2% vs. 22,4%;  $p = 0,016$ ). Taanis [97] leiti, et emakakaela düsplaasia CIN 2+ ja CIN 3+ esinemus oli vähemalt ühe vaktsiiniannuse saanud naistel ligikaudu kaks korda väiksem võrreldes mittevaktsineeritud naistega.

#### 4.4.1. HPV-vaktsiinide võrdlus

Kahe- ja neljavalentset vaktsiini omavahel võrdlevaid (ingl *head-to-head*) immunogeensuse uuringuid on üks. Selles uuringus [98] oli 5 aastat pärast esimest vaktsiiniannust 18–45-aastastel Cervarixi saanud naistel HPV 16 vastaste antikehade tiiter 2,3–7,8 ja HPV 18 tiiter 7,8–13 korda kõrgem kui Silgardiga vaktsineeritud naistel. Cervarixi suurem immunogeensus on oodatav tulemus, sest see vaktsiin sisaldab lisaks tavapärasele alumiiniumühenditele täiendavat adjuvantsüsteemi ehk toimet tõhustavat süsteemi AS04, mis tagab kõrgemad antikehade tiitrid. Hetkel puudub kindel tõendus selle kohta, kas kahe- ja neljavalentse vaktsiini erinevused immuunvastuses on ülekantavad erinevuseks pikaajalisse kaitsevõimesse haiguste ennetamisel [99].

Kahe- ja neljavalentse vaktsiini tõhusust on võrreldud Di Mario *et al.* [100] meta-analüüsis, kus kahe- ja neljavalentse vaktsiini tõhusus CIN 2+ ennetamisel oli vastavalt 65% (95% CI 54–74%) ja 43% (95% CI 23–57%) ning CIN 3+ ennetamisel kahevalentsel 93% (95% CI 77–98%) ja neljavalentsel 43% (95% CI 12–63%). Ühes meta-analüüsis [101] võrreldi kahe- ja neljavalentse vaktsiini riskaitse tõhusust ning leiti, et kahevalentsel vaktsiinil on parem riskaitse tõhusus HPV tüüpide 31, 33 ja 45 ennetamisel kui neljavalentsel vaktsiinil.

Üheksavalentse ja neljavalentse vaktsiini tõhusust on võrreldud ühes randomiseeritud kontrollitud uuringus [92], kus oli nii HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 immunvastus kui ka nakkuse ja haigusjuhtude esinemine mõlemas vaktsiinirühmas samaväärne.

#### **4.4.2. Vaktsineerimise erinevate manustamisannuste võrdlus**

Vaktsineerimise erinevate manustamisskeemide võrdluseks on tehtud mitmeid uuringuid ja nende alusel on WHO ja ravimifirmad välja andnud uued soovitused tüdrukute 2-annuseliseks vaktsineerimiseks.

2- ja 3-annuselise vaktsineerimise immonogeensuse tulemusi on võrreldud meta-analüüsis [53], mis kinnitab, et kahe- või neljavalentset vaktsiini 2 annust (0. ja 6. kuu) saanud 9–14-aastaste tüdrukute immunogeensus (HPV 16 ja 18 vastaste antikehade tiitri geomeetrilised keskmised) on 36 ja 48 kuud pärast vaktsineerimist samaväärne 3 annusega vaktsineeritud 15–26-aastaste naistega. Vaktsineerimisskeemide (2 vs. 3 annust) võrdlusest selgub, et 2 annust vaktsiini saanud tüdrukute immunogeensus muutub teatud aja möödudes kehvemaks kui nende tüdrukute oma, kes on saanud 3 annust.

HPV-vaktsiinide jaoks ei ole kindlaks määratud minimaalset antikehade taset, mida saaks seostada kaitsva efektiga. Kuigi neljavalentse vaktsiiniga püsivad antikehade tiitrid kõrgel tasemel (HPV 6, 11, 16 ja 18 vastase seropositiivsuse tase vastavalt 94,3%, 89,4%, 99,5% ja 88,8%) vähemalt 8 aastat [78], pole vaktsiinide pikaajalise efektiivsuse kohta veel piisavat tõendust. Hetkel on teada, et kahevalentse vaktsiiniga püsivad antikehade tiitrid kõrgel tasemel (seropositiivsuse tase 100%) vähemalt 9,4 aastat [102]. Siiani puudub tõendus ka selle kohta, kas tõhustusannus aastaid pärast esmast vaktsineerimist on vajalik.

Vaktsiini 2- ja 3-annuselise manustamise võimalike erinevuste väljaselgitamiseks viiakse läbi pikaajalist tõhususe uuringut [53]. Kahevalentse vaktsiini osas on seni avaldatud CVT ja PATRICIA uuringute andmete ühendanalüüs [103], kus HPV 16

ja 18 esmasnakatamise ennetamisel 1-, 2- ja 3-annuselisel vaktsineerimisel statistiliselt olulist erinevust ei olnud. Kahevalentse vaktsiini tõhusus HPV 16 ja 18 esmasnakatamise ennetamisel oli 2 annusega vaktsineeritud naistel sõltuvalt teise annuse manustamise ajast 75,3–82,6%.

Rahvastiku tasemel on 2- ja 3-annuselise vaktsineerimise efektiivsust võrreldud neljas uuringus. Kahevalentse vaktsiini efektiivsust käsitleb üks [104] ja neljavalentse vaktsiini efektiivsust kolm [105–107] uuringut. Šotimaal tehtud uuringus [104] leiti, et kui 20–21-aastastel vaktsineerimata naistel oli HPV 16 ja 18 levimus 29,8%, siis 3 annust kahevalentset vaktsiini saanud naistel 13,6%. 2 annusega (enamasti kuudel 0 ja 1) vaktsineeritud oli kaitsevõime väiksem kui 3 annusega vaktsineeritud. Austraalias Victorias [105] leiti, et naistel, kes olid 2007. aastal 12–17-aastased ning käisid aastatel 2007–2011 esmakordselt emakakaelavähi sõeluuringul, vähendas vaktsineerimine neljavalentse vaktsiiniga oluliselt CIN 2+ riski (HR = 0,72; 95% CI 0,58–0,91) pärast 1,5-aastast keskmist jälgimisperioodi. Austraalia uuringus [107] leiti neljavalentse vaktsiiniga vaktsineeritud naistel nii 3-annuselise kui ka 2-annuselise skeemi korral väiksem histoloogiliselt kinnitatud CIN 2+ ning ükskõik millise teise emakakaela ebanormaalse muutuse risk kui mittevaktsineeritud. Ühekordne vaktsineerimine ei pakkunud olulisel määral kaitset nende tervises seisundite vastu. Kaudse võrdluse tulemusena saab öelda, et 3-annuseline vaktsineerimine tagab optimaalse kaitse, kuid kaitse saavutatakse ka väiksema annuste arvuga. Rootsis [106] leiti, et 10–16-aastastel tüdrukutel oli genitaaltüügaste risk 3-annuselise vaktsineerimine korral võrreldes mittevaktsineeritutelega väiksem (IRR = 0,18; 95% CI 0,15–0,22), 2-annuseline vaktsineerimine vähendas võrreldes mittevaktsineerimisega genitaaltüügaste riski vähem (IRR = 0,29; 95% CI 0,21–0,40).

#### **4.5. Kokkuvõtte vaktsiinide efektiivsusest**

Varasemas raportis [1] näidati, et HPV-vaktsiinidest on tõendatult tõhusad kahe- ja neljavalentne vaktsiin. Kuni 2011. aastani avaldatud kolmest kahevalentse vaktsiini tõhusust käsitletud uuringust [108–110] selgus, et 15–25-aastastel naistel oli 2–4,5-aastase jälgimisperioodi jooksul vaktsiini tõhusus HPV 16 ja 18 püsiva (6 kuud) nakkuse ennetamisel 94,3–100% ja HPV 16 ja 18 põhjustatud vähieelsete seisundite ennetamisel 100%. Viiest kuni 2011. aastal avaldatud neljavalentse vaktsiini tõhusust käsitletud artiklist [81–83, 89, 111] selgus, et vaktsiini tõhusus naistel vanusevahemikus 15–26 aastat oli 90% HPV 6, 11, 16 ja 18 püsiva nakkuse või sellest põhjustatud haiguste (CIN, VIN, VaIN või vastavad vähid, genitaaltüü-

kad) ennetamisel. Vaktsiinide kaitsva toime püsimine oli tõendatud 5–6 aastat pärast kolmanda annuse manustamist [8].

Vaktsiinide uuemate võrdlusuuringute alusel on kahevalentse vaktsiini immuunvastus HPV 16 ja 18 vastaste antikehade taseme alusel jätkuvalt suurim. Üheksavalentne vaktsiin on kattuvate HPV tüüpide immuunvastuse osas neljavalentse vaktsiiniga samaväärne. Samas puudub siiani kindel tõendus selle kohta, kas vaktsiinide erinevused immuunvastuses on ülekantavad erinevuseks pikaajalise kaitsevõimesse haiguste ennetamisel. Praeguse tõenduse kohaselt pole 9–14-aastaste tüdrukute immunogeensus 2-annuselisel vaksineerimisel oluliselt erinev 15–26-aastaste 3-annuselisel vaksineeritud naiste immunogeensuselt. Kahe- ja neljavalentse vaktsiini immunogeensus kestus on pikenenud 8–9 aastale [102]. Endiselt püsib küsimus tõhusustannuse vajalikkuse kohta.

Avaldatud on kaks meta-analüüsi, mis lisavad tõendust kahe- ja neljavalentse vaktsiini tõhususe kohta HPV 16 ja 18 püsiva nakkuse ja CIN 1+, CIN 2+ ennetamisel. Lisandunud on ka uued randomiseeritud kontrollitud uuringud kahe- ja neljavalentse vaktsiini tõhususe kohta [69, 70, 84, 86, 112]. Sarnaselt varasemate uuringutega on mõlema vaktsiini tõhusus HPV 16 ja 18 esmasnakkuse ennetamisel üle 90% ja püsiva nakkuse (6 kuud) ennetamisel protokolliga järginud (ingl *per-protocol population* ehk PPP) kohordis 83–100%. Uue üheksavalentse vaktsiini tõhusust on hinnatud ühes uuringus [92], kus vaktsiini tõhusus HPV 31, 33, 45, 52 ja 58 püsiva nakkuse ennetamisel oli PPP kohordis 96%.

Kokkuvõttes võib järeldada, et tõendus vaktsiinide tõhususest püsiva HPV nakkuse ja vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpide põhjustatud emakakaela, häbeme ja tupe vähieelsete seisundite (CIN, VIN, VaIN) ennetamisel pole muutunud, jäädes nii varasemates kui ka uuemates uuringutes vahemikku 86–100%. Uue üheksavalentse vaktsiini tõhusus HPV tüüpidega 31, 33, 45, 52 ja 58 seotud emakakaela-, häbeme- ja tupehaiguste (sh CIN 2–3, AIS, emakakaelavähk, VIN 2–3, häbemevähk, VaIN 2–3, tupevähk) ennetamisel on 96,7% [92].

Nüüdseks on tõendust ka kahevalentse vaktsiini võimalikust tõhususest suu- ja neeluvähkide ennetamisel: 4 aastat pärast vaksineerimist vähenes HPV 16 ja 18 tüüpi suunakkuste esmashaigestumus 93,3% [72]. Kui varasemates uuringutes oli neljavalentse vaktsiini tõhusus HPV mistahes tüübi põhjustatud genitaaltüügaste ennetamisel 62%, siis uuemate uuringute alusel oli vaktsiini tõhusus selliste genitaaltüügaste ennetamisel 42–80%.

Kahe- ja neljavalentse vaktsiini tõhusust on võrreldud ühes meta-analüüsis, kus CIN 2+ ja CIN 3+ ennetamisel on tõhusam kahevalentne vaktsiin. Kahevalentne vaktsiin pakub paremat riskkaitset HPV tüüpide 31, 33 ja 45 vastu kui neljavalentne vaktsiin. Vaktsiini 3- ja 2-annuselise manustamise võimalike erinevuste väljaselgitamiseks viiakse hetkel läbi pikaajalist tõhususe uuringut.

Vaktsiinide efektiivsust (eelkõige 3-annuselisel manustamisel) on nüüdseks lisaks Austraaliale uuritud ka Taanis, Saksamaal, Uus-Meremaal, Šotimaal, Rootsis, Suurbritannias ja USAs. HPV-vastane vaktsineerimine vähendab vaktsiinis sisalduvatesse HPV tüüpidesse nakatumiste ja genitaaltüügaste esinemust.



## 5. HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusus

Järgnevalt antakse ülevaade HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususest, esitades esmalt kokkuvõtte 2011. aastal ilmunud TTH raportisse [1] kaasatud kulutõhususe uuringutest. Seejärel vaadeldakse perioodil 2011–2015 avaldatud uuringuid, mis käsitlevad HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusust.

**Varasemasse raportisse** [1] kaasatud 17 uurimusest ja 4 raportist olid andmed vaktsineerimise tervisetulemite kohta leitud ja kättesaadavad 11 artiklis ja 2 raportis. Nende põhjal hoiti vaktsineerimisega 10 000 naise kohta nende eluea jooksul ära 17–70 emakakaelavähki ja 5–50 emakakaelavähist tingitud surma, mis tähendas vastavalt võitu 24–910 QALYt. Kokkuvõttes leiti, et uuringutes erinevad prognoosid ärahoitavate emakakaelavähi juhtude ja vähisurmade arvude kohta ligi viis korda ja võit eluaastates isegi kuni kümme korda. Kulutõhususe uuringutes, kus ei arvestatud vaktsiinide riskkaitsetoime ja üldimmuunsusfooni tekkega, varieerus ICER QALY kohta alates 1917 eurost Taanis kuni 411 467 euronit (442 039 USA dollarit) USAs. Väiksemad võidetud QALY maksumused on saavutatud uuringutes, kus on kasutatud madalamaid diskonteerimismäärasid, arvestatud üldimmuunsusfooni ja kulude hindamisel on kasutatud kas ühiskonna perspektiivi või kaasatud isiklike väljaminekuid.

**Siinsesse raportisse** kaasati 11 kulutõhususe artiklit (vt ptk 2), millest 7 käsitlesid Euroopa riike, 2 Kanada, 1 Uus-Meremaa ja 1 Tšiili vaktsineerimise kulutõhusust. Enamik kulutõhususe mudelitest kasutasid tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivi ning arvestasid vaktsineerimise otseseid kulusid ja vähieelsete seisundite, genitaaltüügaste või vähiravi kulusid. Kuues uuringus [113–118] arvestati tulemina lisaks emakakaelavähile ka teiste paikmetega vähkidega (nt suu- ja neeluvähk ning anal- ja häbemevähk).

Kulutõhususe hindamiseks on nendes uuringutes kasutatud Markovi kohordimudelit või dünaamilist ülekandemudelit, ühel juhul ka Markovi makrosimulatsioonimudelit. Markovi kohordimudelis on vaadeldavaks populatsiooniks ainult tüdrukud, teistes mudelites nii tüdrukud kui ka poisid. Kuna vaktsineerimise tulem ilmneb pikema perioodi, tüüpiliselt patsiendi eluea jooksul, on mudelite ajaperspektiiv patsiendi oodatav eluiga või jälgitakse kohorti kuni surmani. Enamikes mudelites on tsükli pikkus 1 aasta, mõnel juhul ka lühem periood (1 kuu või 6 kuud). Kulutõhususe uurimustes on võrreldud vaktsineerimist mittevaktsineerimisega, reeglina juba toimiva sõeluuringu taustal. Mõne uurimuse korral on hinnatud erinevate vaktsineerimisstrateegiade rakendamise kulutõhusust. Ühes uurimuses [119] hin-

nati erinevas vanuses vaktsineerimisega alustamise kulutõhusust. Enamasti oli mudelites vanus vaktsineerimisel 12 aastat ja mudelite lähtekoht esmane vaktsineerimine. Ainult ühes uuringus [120] jälgiti mudelis indiviide nende sünnist alates. Hõlmatus varieerus vahemikus 30–100%. Kaasatud 11 kulutõhususe uuringu metoodika kokkuvõtte on esitatud tabelis 7.

Demarteau *et al.* [119] hindasid HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusust erinevates vanuserühmades võrreldes mittevaktsineerimisega. Kulutõhususe analüüsi tulemusena leiti, et 12-aastaste tüdrukute vaktsineerimine on kulutõhusam kui vanemate laste ja noorukite vaktsineerimine. Olsen ja Jorgensen [118] võrdlesid kahe vaktsineerimisstrateegia (ainult tüdrukud ning tüdrukud ja poisid mõlemad) kulutõhusust mittevaktsineerimisega. Analüüsi tulemusena oli ICER ainult tüdrukute vaktsineerimisel 3581 eurot QALY kohta ja nii poiste kui ka tüdrukute vaktsineerimisel 41 636 eurot QALY kohta. Kuigi nii poiste kui ka tüdrukute vaktsineerimisel saavutatakse täiendav võit tervisetulemites, on täiendav kulu ühe kvaliteetse eluaasta kohta suurem, kuna mudel arvestab üldimmuunsusfooniga.

Uuringutes kasutatud erinevatest mudelitest ja sisendite valikust tingituna erinevad ka kulutõhususe analüüside tulemused. Tabelis 8 on esitatud siinsesse raportisse kaasatud uuringutes leitud vaktsineerimise tervisetulemid baasstsenaariumi tingimustes. Võrdluse huvides on esitatud ka ärahoitud emakakaelavähi haigus- ja surmajuhud, võidetud QALYd 10 000 naise kohta ja täiendkulu tõhususe määr kvaliteetse eluaasta kohta (teisendatud originaalvaluutast eurodeks).

**Uuematest kulutõhususe uuringutest** on ainult üksikutes [114, 119, 121, 122] esitatud andmed ärahoitud emakakaelavähkide või surmajuhude kohta. Nende uuringute järgi hoiti vaktsineerimisega 10 000 naise kohta ära nende eluea perspektiivis 8–95 emakakaelavähki ja 46–50 emakakaelavähist tingitud surma, mis tähendas vastavalt võitu 20–296 QALYt. Täiendkulu tõhususe määr QALY kohta oli vahemikus 110 – 25 685 eurot. Enamikes originaaluuringutes jäi ICER vahemikku 10 000 – 30 000 eurot QALY kohta, mida autorid pidasid kulutõhusaks. Täiendkulu tõhususe määra väärtust mõjutas enim vaktsiini hind ja diskonteerimismäär. Mõned autorid [120, 122, 123] hindasid tundlikkuse analüüsis ka sõeluuringuga kaetuse mõju ja tõid välja, et vaktsineerimine on vähem kulutõhus, kui sõeluuringu hõlmatus on suurem.

**Tabel 7.** HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe uurimuste kirjeldus

Uurimus	Riik	Perspektiiv	Mudel	Tsükli pikkus	Aja-perspektiiv	Vanus vaktsineerimisel	Hõlmatus	Üldimmuunusfoon	Ristkaitsetoime	Eluaegne immuunus	Diskonteerimismäär (kulud ja tervisetulem)
Blakely <i>et al.</i> (2014) [113]	Uus-Meremaa	Tervishoiu rahastaja	Markovi makrosimulatsiooni mudel	1 aasta	98 aastat	12 aastat	47–93%	JAH	EI	Pole teada	3% ja 3%
Brisson <i>et al.</i> (2013) [114]	Kanada	Tervishoiu rahastaja	Dünaamiline üleminekumudel	1 aasta	70 aastat	10 aastat	80%	JAH	JAH	EI	3% ja 3%
Demarteaue <i>et al.</i> (2013) [119]	Belgia	Tervishoiu rahastaja	Markovi kohordimudel	1 aasta	95 aastat	12–40 aastat	80%	EI	JAH/EI	JAH	3% ja 1,5%
Drolet <i>et al.</i> (2014) [115]	Kanada	Tervishoiu rahastaja	Dünaamiline üleminekumudel	1 aasta	70 aastat	10 aastat	80%	JAH	JAH (neljavalentse vaktsiini jaoks)	EI	3% ja 3%
Gomez <i>et al.</i> (2014) [121]	Tšiili	Tervishoiu rahastaja	Markovi kohordimudel	1 aasta	Eluea perspektiiv	11 aastat	95%	EI	JAH	JAH	6% ja 6%
Jit <i>et al.</i> (2015) [116]	Suurbritannia	Tervishoiu rahastaja	Dünaamiline üleminekumudel	1 aasta	100 aastat	12 aastat	80%	JAH	JAH/EI	JAH/EI	3,5% ja 3,5%
Luttjeboer <i>et al.</i> (2013) [117]	Holland	Pole teada	Markovi kohordimudel	1 aasta	Eluea perspektiiv	12 aastat	100%	EI	JAH	JAH	4% ja 1,5%
Olsen ja Jorgensen (2015) [118]	Taani	Tervishoiu rahastaja	Dünaamiline üleminekumudel (lisaks eraldi analüüs kuludele ja tulemitele)	1 kuu	62 aastat	12 aastat	85%	JAH	EI	JAH	3% ja 3%
Uusküla <i>et al.</i> (2013) [120]	Eesti	Tervishoiu rahastaja	Dünaamiline üleminekumudel	1 aasta	100 aastat	12 aastat	85%	JAH	EI	JAH	3% ja 3%
Westra <i>et al.</i> (2013) [122]	Holland	Pole teada	Markovi kohordimudel	6 kuud	Eluea perspektiiv	12 aastat	50%	EI	JAH	JAH	4% ja 1,5%
Voko <i>et al.</i> (2012) [123]		Tervishoiu rahastaja	Markovi kohordimudel	1 kuu	88 aastat	12 aastat	80%	JAH	EI	JAH	3,7% ja 3,7%

**Tabel 8.** HPV-vastase vaktsineerimise tervisetulemid 10 000 naise kohta ning vaktsineerimisel lisanduva QALY maksumus originaalvaluutas ja eurodes

Uurimus	Vaktsiin	Vaktsiini-annuse hind	Annuste arv esmasel vaktsineerimisel	Ärahoitud emakakaela vähijuhud 10 000 inimese kohta	Ärahoitud surmad 10 000 inimese kohta	Võidetud tervisetulem 10 000 inimese kohta	ICER originaalvaluutas QALY kohta	ICER eurodes QALY kohta (€/QALY)
Blakely <i>et al.</i> (2014) [113]	Neljavalentne	113 NZ \$	3	–	–	45–65 QALY	18 800 – 31 000 NZ \$	13 268 – 21 878
Brisson <i>et al.</i> (2013) [114]	Kahevalentne	95 CAN \$*	3	9	–	20 QALY	20 182 CAN \$	14 966
	Neljavalentne	95 CAN \$*	3	8	–	23 QALY	15 528 CAN \$	11 514
Demarteau <i>et al.</i> (2013) [119]	Kahevalentne	144 €	3	65	–	249–296 QALY**	9171 – 11 627 €**	9171 – 11 627
Drolet <i>et al.</i> (2014) [115]	Neljavalentne	95 CAN \$*	3	–	–	28 QALY	15 528 CAN \$	11 514
	Üheksavalentne	95 CAN \$*	3	–	–	32 QALY	12 203 CAN \$	9049
Gomez <i>et al.</i> (2014) [121]	Kahevalentne	20 USA \$	3	95	50	68 QALY	116 USA \$	110
	Neljavalentne	20 USA \$	3	87	46	66 QALY	541 USA \$	513
Jit <i>et al.</i> (2015) [116]	Kahevalentne	80,50 £	2	–	–	–	4880–7230 £	6773 – 10 035
	Kahevalentne	80,50 £	3	–	–	–	8000 – 11 000 £***	11 104 – 15 268
	Neljavalentne	86,50 £	2	–	–	–	2270–4040 £	3151–5608
	Neljavalentne	86,50 £	3	–	–	–	6000–7000 £***	8328–9716
Luttjeboer <i>et al.</i> (2013) [117]	Kahevalentne	120 €	Ei ole teada	–	–	–	5815 €	5815
Olsen ja Jorgensen (2015) [118]	Neljavalentne	123 €	3	–	–	226 QALY	3581 €	3581
Uusküla <i>et al.</i> (2013) [120]	Neljavalentne	59 €	3	–	–	54,2 QALY	4889 €	4889
Westra <i>et al.</i> (2013) [122]	Kahevalentne	105 €	3	22	–	79 QALY	17 600 €	17 600
	Neljavalentne	105 €	3	21	–	82,4 QALY	16 300 €	16 300
Voko <i>et al.</i> (2012)[123]	Kahevalentne	131 USA \$	3	–	–	100 QALY	27 588 USA \$	25 685

\* koos vaktsiini manustamisega

\*\* sõltuvalt sellest, kas arvestatakse riskikaitsetoimega või mitte

\*\*\* võrdlust mittevaktsineerimisega ei ole tehtud; arvutatud olemasolevate jooniste põhjal

HPV-vastase vaktsineerimise rakendamisega on võimalik ära hoida nii emakakaelavähki kui ka teisi HPV nakkusest tingitud kasvajaid ning nendega seotud surmajuhte. Nelja- ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel ennetatakse täiendavalt ka genitaaltüügastesse haigestumist, mis tingib ka täiendava võidu kvaliteetsetes eluaastates.

Kokkuvõttes on nii varasemas raportis kajastatud kui ka uuemad kulutõhususe uuringud sarnased – kasutatakse enamasti Markovi kohordimudelit või dünaamilist üleminekumudelit; kulutõhusust hinnatakse tervishoiu rahastaja, mõnel juhul ka ühiskonna perspektiivist; enamasti jälgitakse vaktsineeritavaid nende eeldatava eluea jooksul või kuni surmani. Võrreldes varasema analüüsiga on uuemates kulutõhususe analüüsides enam arvestatud vaktsiini kaitsega ka teiste HPV nakkusest tingitud vähkide vastu peale emakakaelavähi, ning üldimmuunsusfooni või riskkaitsetoime tekkimisega. Ühes kulutõhususe uuringus on hinnatud ka üheksavalentse vaktsiini kulutõhusust ja ühes mudelis 2-annuselise skeemi kulutõhusust.

Mudelitel põhinevad kulutõhususe uuringud on alati reaalse elu lihtsustused nii oma sisendite kui ka eelduste poolest. Kulutõhususe uuringute tulemusi mõjutavad mitmed sisendid – vaktsiini hind, ajaperspektiiv, diskonteerimismäär, vähiravi kulu, sõeluuringuga hõlmatus jms. Seega mõjutavad tulemusi ka valikud ja eeldused mudeli koostamisel, näiteks milliseid kliinilisi väljundeid mudelis käsitletakse, kas arvestatakse üldimmuunsusfooni ja riskkaitsetoimega, kas eeldatakse eluaegset immuunsust või eeldatakse, et vaja läheb tõhustusannust. Eeldused, mis muudavad vaktsineerimise efektiivsemaks (kaitse ka teiste vähkide eest, üldimmuunsusfooni ja riskkaitsetoime), muudavad ennetuse kulutõhusamaks, samas kui täiendav kulu tõhustusannuse näol muudab ennetuse vähem kulutõhusaks. Kulutõhususe tulemused varieeruvad ka kuluisenditest sõltuvalt, põhjuseks erinevused ravikuludes ja -praktikas riikide lõikes. Nii võib olla ühes riigis vaktsineerimis- ja ravikulu oluliselt suurem kui mõnes teises riigis. Samuti on mudelid erinevad selle poolest, milline on tervishoiusüsteemi korraldus riigis. Seetõttu ei ole võimalik üldistada teiste riikide kulutõhususe analüüsides tulemusi Eesti oludele.

## 6. Kulutõhususe arvutamise meetodika

### 6.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid

HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe hindamise eesmärk on hinnata rahvastikupõhise immuniseerimise tervisetulemeid ja kulu Eestis ning võrrelda neid mittevaktsineerimisega. Samateemaline analüüs valmis Tartu Ülikoolis ka 2011. aastal, kuid kuna on uut tõendust HPV-vastase vaktsineerimise kohta, on tekkinud vajadus kulutõhususe analüüsi uuendamise järele. Sellega antakse uuemale tõendusele põhinev sisend tervishoiupoliitiliseks otsustuseks HPV-vastase vaktsineerimise rahastamise ja korraldamise kohta Eestis.

Kulutõhususe hindamisel eeldati, et vaktsineerimine toimub lisaks Eestis juba läbiviidavale emakakaelavähi sõeluuringule, milleks on kombinatsioon oportunistlikust ja väikse kaetusega süstemaatilise skriiningust. Mudelis võrreldakse kahe-, nelja- ja üheksavalentse vaktsiini kulutõhusust mittevaktsineerimisega. Kulude identifitseerimisel lähtuti raportis tervishoiuteenuse rahastaja perspektiivist. Kuludena on lisaks ravi-, skriiningu- ja vaktsineerimiskuludele arvestatud ka töövõimetushüvitisega. Seevastu töölt puudunud aega ja saamata jäänud töötasu, mida käsitletakse tavapäraselt kaudse kuluna, ei ole siin analüüsis arvestatud.

Kulutõhususe analüüsis on hinnatud järgmisi aspekte:

- ärahoitud haigusjuhud ja surmad;
- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY);
- täiendkulu tõhususe määr (ICER).

### 6.2. Mudel ja selle kirjeldus

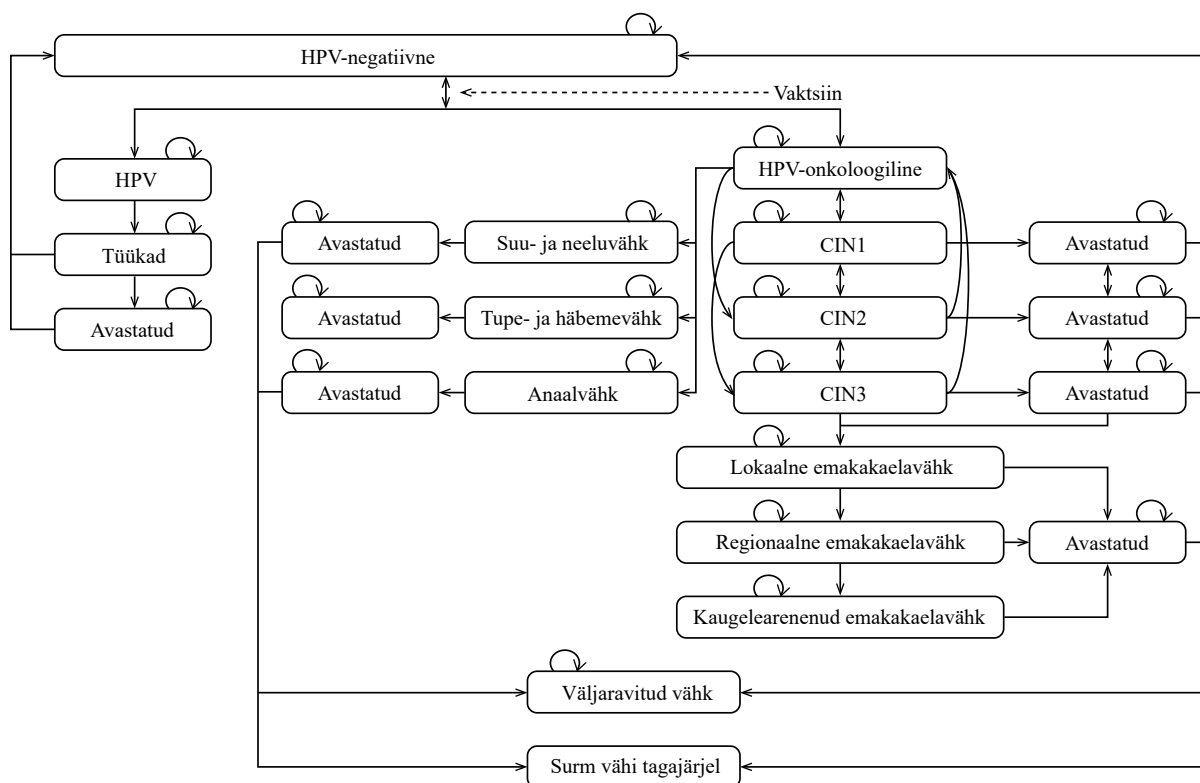
Siinses analüüsis kasutatakse Markovi kohordimudelit, kus Markovi ahela alguses on hüpoteetiline rühm isikuid ehk kohort, kes haiguse kulu alusel liiguvad etteantud terviseseisundite vahel vastavalt etteantud üleminekutõenäosustele. Vastavad terviseseisundid peavad olema kliiniliselt olulised ja eristatavad. Analüüsitav ajaperiood jaotatakse Markovi mudelis võrdse kestusega tsükliteks, mille jooksul võib isik liikuda ühest terviseseisundist teise või jääda samasse terviseseisundisse. Tsükli kestuseks määratakse kliiniliselt oluline ajavahemik, mille jooksul terviseseisund võib muutuda ja raviefekt ilmned.

Mudelis on reeglina vähemalt üks lõplik terviseseisund, millest väljuda ei saa ja mida nimetatakse neelduvaks seisundiks. Markovi analüüs lõpeb, kui kogu kohort on jõudnud neelduvasse terviseseisundisse või siis, kui on möödunud kindlaks

määratud ajaperiood. Neelduvaks seisundiks määratakse tavaliselt surm. Iga seisundit, kus viibitakse, iseloomustab teatud tervisetulem (nt elukvaliteedi hinnang skaalal 0-st 1-ni, kus 0 tähistab surma ja 1 parimat võimalikku elukvaliteeti). Enamiku seisunditega kaasnevad ka kulud (nt kulud ravimitele ja haiglaravile). Kohordi liikumisel läbi Markovi ahela tervisetulemid ja kulud kumuleeruvad.

Markovi ahela kasutamine on otstarbekas juhul, kui analüüsitakse haigust, mille kulg (prognoos) muutub ajas ja erinevate sündmuste ajastus on oluline. Markovi mudel võimaldab arvestada, et tervisetulem (raviefekt) vaibub aja jooksul. Samuti võimaldab mudel seostada täna tehtavad kulutused tulevikus saavutatava tervisetulemiga.

Kulutõhususe hindamiseks täiendati ja uuendati 2011. aastal valminud TTH raportis kirjeldatud Markovi kohordimudeli struktuuri ja sisendeid [1]. Mudeli lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 5. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2015 (TreeAge Software Inc). Mudelis kasutatud sisendite väärtused on toodud Lisas 3. Mudel on vanus-struktureeritud (ehk enamik üleminekutõenäosusi on vanusespetsiifilised) ja staatiline (ehk ajas muutumatute sisendparameetritega). Mudeli eesmärk on kirjeldada lisaks kulude ja QALYde muutustele ka haigestumust ja suremust.



**Joonis 5.** HPV-vastase vaksineerimise kulutõhususe mudeli lihtsustatud struktuur

Mudeli struktuuri jooniselt on selguse huvides välja jäetud üldsuremus, millega modelleerimisel kõikide seisundite puhul siiski arvestatakse. Mudel arvestab võimalusega, et iga kohordi liige võib samaaegselt olla nakatunud nii onkogeensete kui ka mitteonkogeensete HPV tüüpidega ning haigestuda genitaaltüügastesse olenemata vähi (või emakakaelavähi korral ka vähieelsete seisundite) olemasolust. Kuna ühe ja sama või ka mitme erineva HPVst põhjustatud vähi esinemine inimese elu jooksul on vähetõenäoline ning sel ei ole olulist mõju tulemustele ei kulude ega elukvaliteedi mõttes, on mudelis eeldatud, et elu jooksul võib inimene haigestuda ühte HPVst põhjustatud vähki. Vähieelsete seisundite ja genitaaltüügaste puhul on eeldatud, et haiguse väljaravimisel liigutakse tagasi seisundisse „HPV-negatiivne“, kuigi reaalsuses võib HPV nakkus püsima jääda. Genitaaltüügaste puhul eeldab mudel, et nende iseenesliku taandumise korral on võimalik liikuda vaid seisundisse „HPV-negatiivne“.

### **6.3. Mudeli eeldused ja sisendid**

Mudeli sisendite valikul lähtuti 2011. aastal koostatud TTH raportist [1] ja täiendati mudelit vastavalt muutunud vaktsineerimissoovitustele ning uuematele Eesti ja teaduskirjanduse andmetele.

Ühtlasi täiendati mudelit HPV-vastase vaktsiini võimalikust tõhususest onkogeense HPVga seotud suu- ja neelu- ning anal-, tupe- ja häbemevähi ennetamisel. Lisaks kahe- ja neljavalentse vaktsiini kulutõhususe hindamisele lisati analüüsi ka üheksavalentne vaktsiin Gardasil 9.

Kõiki mudelis leitud tervisetulemeid ja kulusid diskonteeritakse baasstsenaariumis 5% aastas.

#### **6.3.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon**

Mudeli baasstsenaariumis jälgitakse hüpoteetilist 12-aastaste tüdrukute kohorti 100-aastaseks saamiseni. Mudelis arvestatakse nii vanusespetsiifilist kui ka HPV-ga seotud hagustest tingitud suremust (vt ptk 6.3.5); Eesti 12-aastaste tüdrukute oodatav elada jäänud aastate arv 2014. aastal oli 69,8 [124]. HPV nakkuse loomulikku kulgu mudelis jälgitakse aastaste tsüklite kaupa.



### 6.3.2. HPV nakkuse levimus

Mudelis kasutati HPV nakkuse levimuse hindamisel ainsa Eestis teostatud HPV levimusuuringu [12] andmeid, kus HPVd leiti 38%-l tervetest mittevaktsineeritud 18–35-aastastest naistest. HPV suure onkogeense riskiga tüüpidega oli nakatunud 21% ja väikese onkogeense riskiga tüüpidega 10% uuritud naistest, HPV määratlemata tüüpidega oli nakatunud 7%; mõnel naisel (4,6% juhtudest) esines nakatumist mitme erineva tüübiga. Uuringus leiti HPV DNAd vaginaalses sekreedis 6,3%-l naistest, kes polnud kunagi seksuaalvahekorras olnud. Võttes arvesse, et HPVga nakatunutest ligi 2/3 on nakatunud suure riskiga ja ülejäänud 1/3 väikese riskiga tüüpidega (21% vs. 10%), on 12-aastaste tüdrukute jaoks eeldatud, et HPV suure onkogeense riskiga tüüpidega on nakatunud 4,2% ( $6,3\% \times 2/3 = 4,2\%$ ) ja HPV väikese onkogeense riskiga tüüpidega 2,1% ( $6,3\% \times 1/3 = 2,1\%$ ).

HPV suure onkogeense riskiga tüüpide 16 ja 18 levimus oli vastavalt 6,4% ja 0,6%; autorite hinnangul on HPV 18 levimus Eesti 18–35-aastaste mittevaktsineeritud naiste hulgas võrreldes muu maailmaga võrdlemisi väike. Kõikidest suure onkogeense riskiga tüüpidest moodustasid tüübid 16 ja 18 ligikaudu 30%. Lisaks tüüpidele 16 ja 18 olid üheksavalentses vaktsiinis sisalduvate HPV suure onkogeense riskiga tüüpide 31, 58, 33, 45 ja 52 levimused vastavalt 2,1%, 1,8%, 1,5%, 0,6% ja 0,3%. Seega moodustavad üheksavalentses vaktsiinis sisalduvad tüübid kõikidest suure onkogeense riskiga tüüpidest ligikaudu 60%. HPV väikese onkogeense riskiga tüüpide 6 ja 11 levimus Eestis oli mõlemal juhul 0,3%. Selle uuringu andmeid kasutati mudelis HPVga nakatumise tõenäosuste kalibreerimiseks.

### 6.3.3. Üleminekutõenäosused

Varasemas raportis [1] võeti mudeli koostamisel ja sisendparameetrite defineerimisel aluseks USA andmetel koostatud Markovi üleminekumudel [125]. Hilisemates kulutõhususe analüüsid [126–128] on Myersi *et al.* [125] esitatud üleminekutõenäosusi kalibreeritud, et mudeli prognoos haigestumise, paranemisvõimaluste ja suremuse kohta oleks vastavuses konkreetsetes riigis kogutud andmetega. Eesti mudeli üleminekutõenäosuste valimisel võeti aluseks Euroopa oludele kohandatud seisunditevahelised üleminekutõenäosused [126–128], mis reaalandmetega võrreldes alahindavad emakakaelavähki suremust ja haigestumust. Alahinnangu vähendamiseks rakendati teatud seisundite puhul täiendavat kalibreerimist, et mudeli prognoos haigestumise, paranemisvõimaluste ja suremuse kohta oleks vastavuses Eestis kogutud andmetega.

Siinses raportis on mudeli üleminekutõenäosuste valikul lähtunud 2011. aastal valminud raportist. Eesti andmetele kalibreeritud sisendandmed on esitatud tabelis viitega varasemale raportile (kalibreeritud varasema raporti tarvis, kus uuemat teaduskirjandust või täiendavat kalibreerimise vajadust siinse raporti jaoks ei olnud) või tähistatud sõnaga kalibreeritud (kalibreeritud arvestades uuemaid andmeid Eesti Vähiregistrist).

**Haigestumistõenäosuste kalibreerimisel** võeti aluseks uuemad andmed diagnoositud vähijuhtude kohta. Kalibreerimisel kasutati Eesti Vähiregistri 2008.–2012. aasta andmeid emakakaelavähi (RHK-10 C53), suu- ja neeluvähi (RHK-10 C00–C14), tupe- ja häbemevähi (RHK-10 C51–C52) ning anaalvähi (RHK-10 C21) avaldumuskordaja kohta vanuserühmades (vt ptk 3.2). Kuna mudelis arvestatakse ainult HPVst põhjustatud haigusjuhtudega, arvestati kalibreerimisel lisaks sellega, et kõik emakakaelavähid, 40% suu- ja neeluvähkidest, 40% tupe- ja häbemevähkidest ning 90% anaalvähkidest on seotud HPVga [15, 26].

Üleminekutõenäosuste puhul on raportis arvestatud, et lokaalsele emakakaelavähile (LCC) vastab Figo staadium I, regionaalsele emakakaelavähile (RCC) Figo staadiumid II–III ja kaugelearenenud emakakaelavähile (DCC) Figo staadium IV; aastal 2011 valminud raportis eeldati, et lokaalsele emakakaelavähile (LCC) vastavad Figo staadiumid I–II, regionaalsele emakakaelavähile (RCC) staadium III ja kaugelearenenud emakakaelavähile (DCC) staadium IV.

Uuendatud mudelis kasutatavad aastased tervisesesunditevahelised üleminekutõenäosused koos allikaga on esitatud tabelis 9.

**Tabel 9.** Mudelis kasutatud üleminekutõenäosused seisundite lõikes ühe aasta jooksul

Seisund	Üleminekutõenäosus*	Allikas
<b>Genitaaltüügaste mudel</b>		
<b>HPV-negatiivne</b>		
HPV-neg → HPV	0,002–0,064	Liiv <i>et al.</i> [1]
<b>HPV</b>		
HPV → genitaaltüükad	0,002–0,053	Liiv <i>et al.</i> [1]
HPV → HPV-neg	0,068–0,552	Kulasingam 2008 [127]
<b>Genitaaltüükad</b>		
Genitaaltüükad → HPV-neg	0,875	Insinga 2009 [129]
Genitaaltüükaid ravitakse	0,75	Eesti eksperthinnang
<b>HPVst põhjustatud vähkide mudel</b>		
<b>HPV-negatiivne</b>		

Seisund	Ülemineku- tõenäosus*	Allikas
HPV-neg → HPV-onkoloogiline (onk)	0,004–0,173	Liiv <i>et al.</i> [1]
<b>HPV-onk</b>		
HPV-onk → HPV-neg	0,068–0,552	Kulasingam 2008 [127]
HPV-onk → CIN 1	0,083	Obradovic 2010 [128]
HPV-onk → CIN 2	0–0,013	Obradovic 2010 [128]
HPV-onk → suu- ja neeluvähk	0–0,005	Kalibreeritud Eesti Vähiregistri 2008.–2012. andmetele
HPV-onk → tupe- ja häbemevähk	0–0,004	Kalibreeritud Eesti Vähiregistri 2008.–2012. andmetele
HPV-onk → anaalvähk	0–0,0035	Kalibreeritud Eesti Vähiregistri 2008.–2012. andmetele
<b>CIN 1</b>		
CIN 1 → CIN 2	0–0,149	Obradovic 2010 [128]
CIN 1 → CIN 3	0–0,03	Obradovic 2010 [128]
CIN 1 → HPV-neg	0–0,202	Obradovic 2010 [128]
CIN 1 → HPV-onk	0–0,023	Obradovic 2010 [128]
CIN 1 ravitakse	0,5	Eesti eksperthinnang
<b>CIN 2</b>		
CIN 2 → CIN 3	0–0,106	Obradovic 2010 [128]
CIN 2 → HPV-neg	0,171	Kulasingam 2008 [127]
CIN 2 → HPV-onk	0,019	Kulasingam 2008 [127]
CIN 2 → CIN 1	0,243	Obradovic 2010 [128]
CIN 2 ravitakse	1	Eesti eksperthinnang
<b>CIN 3</b>		
CIN 3 → lokaalne vähk	0–0,304	Kalibreeritud Liivi <i>et al.</i> [1] järgi Eesti Vähiregistri 2008.–2012. andmetele
CIN 3 → HPV-neg/HPV-onk	0–0,007	Kulasingam 2008 [127]
CIN 3 → CIN 2	0,014	Kulasingam 2008 [127]
CIN 3 ravitakse	1	Eesti eksperthinnang
<b>Emakakaelavähk</b>		
Lokaalne → regionaalne vähk	0,23922	Kulasingam 2008 [127], Obradovic 2010 [128], Insinga 2009 [129]
Regionaalne → kaugelearenenud vähk	0,55789	Kulasingam 2008 [127], Obradovic 2010 [128], Insinga 2009 [129]

\* Vahemikud tähistavad vanusespetsiifilisi üleminekutõenäosuseid

### 6.3.4. Haigusjuhtude avastamine ja ravi õnnestumise tõenäosus

Vähieelsete seisundite ja emakakaelavähi varajaseks avastamiseks rakendatakse Eestis süstemaatilist sõeluuringut ja oportunistlikku (ehk naise pöördumisel teostatud) Pap-testimist. Kuna ei ole põhjust arvata, et 5 aasta jooksul oleks muutunud genitaaltüügaste, vähieelsete seisundite ja emakakaelavähi avastamise tõenäosused, on nimetatud sisendid võetud 2011. aasta TTH raportist [1].

Liiv *et al.* [1] kasutasid avastamise tõenäosuste arvutamiseks andmeid Eesti Pap-testimise vanusespetsiifiliste määrade kohta (Eesti Haigekassa 2008. aasta andmete analüüs) ja Pap-testi tundlikkust (CIN 1 avastamisel 45% ning CIN 2 ja raskemate haigusjuhtude avastamisel 62%). Emakakaelavähi avastamise puhul arvestati ka sümptomite esinemise tõenäosusega. Raportis eeldatakse, et sümptomid esinevad lokaalse emakakaelavähi puhul 14,1%-l, regionaalse vähi puhul 38,2%-l ning kaugelearenenud vähi puhul 86,7%-l haigestunutest [127–129]. Ravi õnnestumise tõenäosused genitaaltüügaste, emakakaelavähi eelseisundite ja emakakaelavähi jaoks pärinevad samuti teaduskirjandusest [129].

Arvestades, et erinevate HPVst põhjustatud vähkide leviku jaotus diagnoosimisel, haigestunute 5 aasta elulemus ja ravikulud Eestis on sarnases suurusjärgus (vt ptk 3.2), on HPVst põhjustatud teiste paikmete vähkide jaoks eeldatud, et nende avastamise ja ravi õnnestumise tõenäosused on sarnased regionaalse emakakaelavähi avastamise ja ravi õnnestumise tõenäosustega. Emakakaelavähi ning HPVga seotud teiste paikmete vähkide sarnasust ravikuludes [130] ja elulemuses [131, 132] kinnitab ka teaduskirjandus.

Tabelis 10 on toodud mudeli baasstsenaariumis kasutatud haigusjuhtude avastamise ja ravi õnnestumise tõenäosused.

**Tabel 10.** Mudelis kasutatud aastased haigusjuhtude avastamise ja ravi õnnestumise tõenäosused

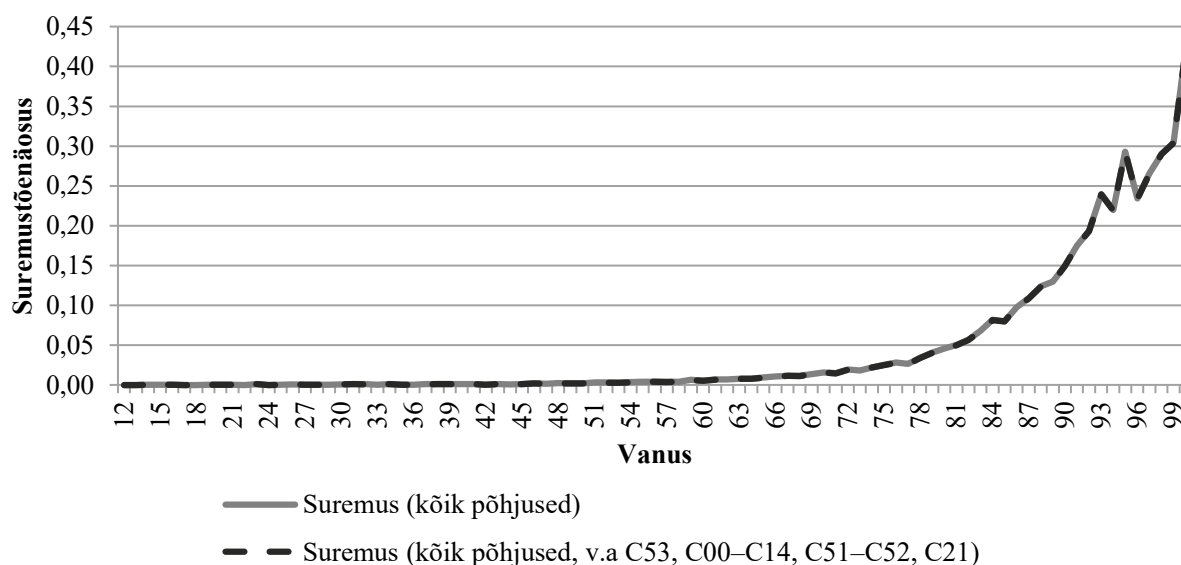
Seisund	Avastamise tõenäosus		Ravi õnnestumise tõenäosus	
	Sisend	Allikas	Sisend	Allikas
CIN 1	0,016–0,178	Liiv <i>et al.</i> [1]	0,97	Insinga 2009 [129]
CIN 2–3	0,022–0,246	Liiv <i>et al.</i> [1]	0,97	Insinga 2009 [129]
Lokaalne emakakaelavähk	0,141–0,246	Liiv <i>et al.</i> [1]	0,92	Insinga 2009 [129]

Seisund	Avastamise tõenäosus		Ravi õnnestumise tõenäosus	
	Sisend	Allikas	Sisend	Allikas
Regionaalne emakakaelavähk	0,382	Kulasingam 2008 [127], Obradovic 2010 [128], Insinga 2009 [129]	0,55	Insinga 2009 [129]
Kaugelearenenud emakakaelavähk	0,867	Kulasingam 2008 [127], Obradovic 2010 [128], Insinga 2009 [129]	0,17	Insinga 2009 [129]
Suu- ja neeluvähk	0,382	Eeldus	0,55	Eeldus
Anaalvähk	0,382	Eeldus	0,55	Eeldus
Tupe- ja häbemevähk	0,382	Eeldus	0,55	Eeldus
Genitaaltüükad	0,75	Eeldus	–	–

### 6.3.5. Suremus

Eesti naiste suremustõenäosused saadi Statistikaametist 2014. aasta seisuga [133]. Üldsuremuse tõenäosus kasvab mudelis vastavalt naiste vanuse kasvuga. Üldsuremuse andmeid korrigeeriti 2012.–2014. aasta andmete põhjal HPVst põhjustatud emakakaela- (C53), suu- ja neelu- (C00–C14), tupe- ja häbeme- (C51–C52) ning anaalvähi (C21) suremusega.

Surmajuhtude arvud 100 000 naise kohta emakakaelavähi ning suu- ja neeluvähi jaoks saadi Statistikaameti andmebaasist [134]. Surmajuhtude koguarvud tupe- ja häbemevähi ning anaalvähi kohta saadi Surmapõhjuste registrist (isiklik kirjaveetus). Üldsuremuse korrigeerimisel võeti arvesse ainult HPVst põhjustatud surmajuhtusid ehk arvestati, et kõik emakakaelavähid, 40% suu- ja neeluvähkidest, 40% tupe- ja häbemevähkidest ning 90% anaalvähkidest on seotud HPVga ning vastav osakaal moodustub ka surmades. Mudelis kasutatud üldsuremuse prognoosi tulemused on esitatud joonisel 6.



## Joonis 6. Üldsuremus ja selle korrigeerimine

Tõenäosused emakakaelavähi diagnoosiga naisel surra emakakaelavähki pärinevad varasemast TTH raportist [1], kus teaduskirjanduse andmeid kalibreerides viidi mudeli prognoos suremuse kohta vastavusse Eesti andmetega. Emakakaelavähki suremise tõenäosus sõltub vähi staadiumist ja naise vanusest.

Uuemates kulutõhususe uuringutes, kus on lisaks emakakaelavähile arvestatud ka teiste HPVst põhjustatud vähkidega, on kasutatud väga erinevaid mudeleid. Siinse raporti kontekstis on suremise tõenäosuste hindamiseks sobilikud kaks kulutõhususe uuringut kuuest. Drolet' *et al.* [115] ja Brissoni *et al.* [114] kulutõhususe uurimustes kasutatud sisendite kohaselt suri 5-aastase jälgimisaja jooksul 44% regionaalse emakakaelavähiga, 38% tupe- ja häbemevähiga, 19% anaalvähiga ning 24% suuneeluvähiga patsientidest. Sellele tuginedes arvutati teiste HPVst põhjustatud vähkide vanusespetsiifilised suremustõenäosused kasutades Liivi *et al.* raportis [1] kalibreeritud regionaalse emakakaelavähi suremustõenäosuseid (sõltuvalt vanusest aastane suremise tõenäosus 0–0,805). Tabelis 11 on toodud mudeli baasstsenaariumis kasutatud HPVst põhjustatud vähkide tõttu suremise aastased tõenäosused.

**Tabel 11.** Mudelis kasutatud vanusespetsiifiline HPVst põhjustatud vähisuremus aastas

Seisund	Suremise tõenäosus	Allikas
Lokaalne emakakaelavähk	0–0,524	Liiv <i>et al.</i> [1]
Regionaalne emakakaelavähk	0–0,805	Liiv <i>et al.</i> [1]
Kaugelearenenud emakakaelavähk	0–0,919	Liiv <i>et al.</i> [1]

Seisund	Suremise tõenäosus	Allikas
Suu- ja neeluvähk	0–0,439	Arvutuslik
Anaalvähk	0–0,348	Arvutuslik
Tupe- ja häbemevähk	0–0,695	Arvutuslik

### 6.3.6. Vaktsineerimisskeem ja hõlmatus

Esmane vaktsineerimine tehakse 12. eluaastal kuue kuu jooksul. Manustatakse 2 annust. Baasstsenaariumis eeldatakse, et vaktsiini kaitsetoime kestab terve elu. Kuna sihtrühma vaktsineerimisega hõlmatus jääb vaktsineerimisprogrammidega riikides vahemikku 17–84%, eeldatakse mudelis, et 70% tüdrukutest läbib vaktsineerimise täies mahus.

Tundlikkuse analüüsis hinnatakse nii annuste arvu kui ka hõlmatus mõju mudeli tulemusele. Lisaks vaadeldakse olukorda, kus vaktsiini kaitsetoime väheneb aja jooksul ning 20 aasta möödumisel esmasest vaktsineerimisest on kaitsevõime säilitamiseks vajalik tõhustusannuse manustamine (1 annus) emakakaelavähki mittehaigestunud naistele.

### 6.3.7. Vaktsiinide efektiivsus ja HPV tüüpide panusosis

Teaduskirjanduse ülevaate (vt ptk 4) põhjal on vaktsiinide tõhusus vaktsiinis sisalduvate tüüpide ennetamisel suur. Kliinilistest uuringutest selgus, et vaktsiinide tõhusus HPV tüüpidega 16 ja 18 seotud esmasnakkuse ennetamisel USAs, Kanadas ja Brasiilias oli 6,4-aastase jälgimisperioodi jooksul 95,3% ja Brasiilias 9,4-aastase jälgimisperioodi jooksul 95,6%. Seetõttu on baasstsenaariumis eeldatud, et kõigi kolme vaktsiini tõhusus vaktsiinis sisalduvate tüüpide ennetamisel on 95% ehk sama, mis varasemas raportiski. Reaalne ärahoitud haigusjuhtude arv sõltub lisaks vaktsiini efektiivsusele ka HPV nakkuse levimusest sihtrühma hulgas, vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpide levimusest rahvastikus ja nende tüüpide osakaalust erinevate paikmete vähkide põhjustajate hulgas, ning vaktsineerimise hõlmatuselt.

Mudel jälgib HPV nakkuse loomulikku kulgu ja sellest tingituna arvestab ainult HPVst põhjustatud haigusseisunditega. Mudeli kalibreerimisel kasutati andmeid Eesti tervisestatistikast ja kirjandusest (vt ptk 6.3.3). Mudeli koostamisel arvestatakse täiendavalt HPV 16 ja 18 ning HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 panusosisega erinevate paikmete vähkidest ja sellest tulenevalt kahe- ja neljavalentse ning üheksavalentse vaktsiini võimaliku toimega ära hoida HPVst põhjustatud vähke.

HPV levimusuuring Eestis [12] näitas, et HPV nakkust esineb ka suguliselt mitteaktiivsetel naistel ja sellest tulenevalt eeldatakse mudelis, et 6,3% 12-aastastest tüdrukutest on nakatunud HPVga ja et need juhud ei ole vaksineerimisega ennetatavad.

Mudeli koostamisel eeldatakse, et kahe- ja neljavalentse vaktsiiniga on võimalik ära hoida kuni 35% CIN 1 juhtudest, 55% CIN 2–3 juhtudest ja 70% emakakaelavähi juhtudest [127]; HPVst põhjustatud suu- ja neeluvähkidest ligikaudu 86%, tupe- ja häbemevähkidest 72% ja anaalvähkidest 87% [135, 136]. Üheksavalentne vaktsiin pakub lisaks kaitset HPV tüüpide 31, 33, 45, 52 ja 58 eest. Teaduskirjanduse põhjal on üheksavalentse vaktsiiniga võimalik ära hoida kuni 90% emakakaelavähkidest ja HPVst põhjustatud suu- ja neeluvähkidest ligikaudu 94%, tupe- ja häbemevähkidest 90% ja anaalvähkidest 93% [135, 136]. Sarnaste tulemusteni jõuti ka hiljutises HPV tüüpide levimust käsitlevas uuringus [14]. Võrreldes kahe- ja neljavalentse vaktsiiniga hoitakse üheksavalentse vaktsiiniga täiendavalt ära 23–36% emakakaela vähieelsetest seisunditest (CIN 1–3) [135].

Arvestades, et suu- ja neelu-, tupe- ja häbeme- ning anaalvähkidest on HPVst põhjustatud ainult osa, on vaksineerimisega ärahoitavate juhtude osakaal väiksem. Tabelis 12 on esitatud nii kalibreerimisel kasutatud HPVst põhjustatud juhtude osakaal erinevate paikmete vähkides kui ka HPV 16 ja 18 ning HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 panusosis HPVst põhjustatud vähkidest.

**Tabel 12.** HPVst põhjustatud vähid ja vähieelsed seisundid [15, 26, 127, 135, 136]

Haigusseisund	HPVst põhjustatud	Panusosis	
		HPV 16 ja 18	HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58
CIN 1	100%	35%	täiendavalt 23–36%
CIN 2–3	100%	55%	täiendavalt 23–36%
Emakakaelavähk	100%	70%	90%
Suu- ja neeluvähk	40%	86%	94%
Tupe- ja häbemevähk	40%	72%	90%
Anaalvähk	90%	87%	93%

Sarnaselt varasema TTH raportiga ei arvestata mudelis loomuliku immuunsusega, kuna on leitud, et HPV nakkuse loomulik kulg ei taga kauakestvat täielikku immuunsust isegi juhul, kui veres on antikehad leitavad [111].



### 6.3.8. Elukvaliteedi hinnangud

Mudelis hinnatakse väljundina ravijuhtude vähenemist ning välditud vähisurmade ja lisandunud kvaliteetsete eluaastate (QALY) arvu. Kõigis seni publitseeritud HPV-vastase vaksineerimise kulutõhususe uuringutes kasutatud elukvaliteedi hinnangud on sarnased, mistõttu on siinses analüüsis kasutatud samu elukvaliteedi hinnanguid kui 2011. aastal teostatud analüüsis. Erinevalt on käsitletud vähist paranenute elukvaliteedi halvenemise kestust. Elukvaliteedi hinnangud genitaal-tüügaste, emakakaela vähieelsete seisundite (CIN 1–3) ja emakakaelavähi jaoks on leitud teaduskirjandusest [137–139].

Analüüsis eeldatakse, et terve (HPV-negatiivse) inimese tervisega seotud elukvaliteet on hinnatav skaalal 0–1, kus 0 vastab surmale ja 1 parimale võimalikule elukvaliteedile. Teadaolevalt HPV nakkus elukvaliteedi halvenemist ei põhjusta ja seega on ka nende inimeste tervisega seotud elukvaliteet 1. HPVst põhjustatud haigusseisundite korral sõltub elukvaliteet haiguse raskusest ja tervishoiuteenuste rakendamise vajadusest. Kuni haigusseisund ei põhjusta kaebusi, ei ole põhjusta arvata, et inimese elukvaliteet erineks terve inimese elukvaliteedist. Seega arvestatakse elukvaliteedi halvenemist alates haigusseisundi diagnoosimisest, mis võib olla seotud sümptomite avaldumise või ravi alustamisega.

Mudelis arvestatakse emakakaela vähieelsete seisundite (CIN 1–3) kestusega alates diagnoosimisest 6 kuud [137] ja genitaaltüügaste kestusega 85 päeva [139]. Teades elukvaliteedi hinnanguid haigusepisoodi ajal, arvutati aastased elukvaliteedi hinnangud. Vähi korral eeldati, et elukvaliteet halveneb alates vähi diagnoosimisest ja et elukvaliteet on halvem, kuni vastav seisund püsib ehk kuni haiguse progresseerumise, inimese terveks saamise või surmani.

Teaduskirjanduses avaldatud kulutõhususe uuringutest pooltes on vähist paranenute elukvaliteet loetud ravijärgselt võrdseks terve inimese elukvaliteediga, teistes jääb elukvaliteet aga elu lõpuni halvemaks. Varasemas raportis eeldati, et vähist paranenutel oli võrreldes terve inimesega elukvaliteet ravijärgselt kuni elu lõpuni halvem – vastavalt 0,84. Siinses raportis eeldatakse samasugust püsivat elukvaliteedi halvenemist kõikide teiste vähkide korral peale lokaalse emakakaelavähi. Lokaalse emakakaelavähiga patsientide puhul eeldatakse, et nende elukvaliteet on ravijärgselt 5 aastat halvem (0,84), aga alates 6. aastast võrdne terve inimese elukvaliteediga ehk 1-ga.

Emakakaelavähiga patsientide elukvaliteedi hinnang sõltub vähi staadiumist – lokaalse emakakaelavähiga patsientidel on see 0,76, regionaalse emakakaelavähiga

patsientidel 0,67 ja kaugelearenenud emakakaelavähiga patsientidel 0,48 [137, 138]. Avaldatud kulutõhususe uuringute põhjal on arvutatud elukvaliteedi hinnangud ka onkogeense HPVga seotud suu- ja neelu-, tupe- ja häbeme- ning anaalvähi jaoks.

Drolet' *et al.* [115] ja Brissoni *et al.* [114] kulutõhususe uurimustes kasutatud sündide kohaselt halvenes elukvaliteet regionaalse emakakaelavähiga patsientidel 30%, tupe- ja häbemevähiga patsientidel 32%, anaalvähiga patsientidel 51% ning suuneeluvähiga patsientidel 25%. Nende andmete põhjal arvutati mudeli jaoks, mitu korda erineb teiste paikmete vähki põdevate patsientide elukvaliteet regionaalse emakakaelavähiga patsientide elukvaliteedist. Näiteks suu- ja neeluvähi korral on elukvaliteedi hinnang  $0,72 (0,67 \times ((1 - 0,25)/(1 - 0,3)) = 0,72)$ .

Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud haigusepisoodi ajal ning vastavad aastased elukvaliteedi hinnangud on esitatud tabelis 13.

**Tabel 13.** Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud [137–139]

Terviseseisund	Elukvaliteet terviseseisundi ajal	Aastane elukvaliteet
CIN 1	0,91	0,955
CIN 2–3	0,87	0,935
Lokaalne emakakaelavähk	0,76	0,76
Regionaalne emakakaelavähk	0,67	0,67
Kaugelearenenud emakakaelavähk	0,48	0,48
Suu- ja neeluvähk	0,72	0,72
Anaalvähk	0,47	0,47
Tupe- ja häbemevähk	0,65	0,65
Välja ravitud vähk (kõik vähid)	0,84	0,84
Genitaaltüükad	0,91	0,979

Elukvaliteedi hinnangute mõju analüüsi tulemustele on kontrollitud tundlikkuse analüüsis, kus elukvaliteet halveneb vastavalt 20% võrra vähem või rohkem kui baasstsenaariumis. Lisaks vaadeldakse ka olukorda, kus kõigi vähist paranenute aastane elukvaliteet on ravijärgselt alates esimesest aastast võrdne terve inimese elukvaliteediga ehk 1-ga.

### 6.3.9. Vaktsiinide hinnad ja manustamise kulu

Avaldatud kulutõhususe uuringutes (vt tabel 7) varieerusid vaktsiinide hinnad suures vahemikus: madalaimaks hinnaks oli 20 USA dollarit (ligikaudu 19 eurot) ja kõrgeimaks 144 eurot annuse kohta. Eesti apteekides olid 2016. aasta alguses HPV-vaktsiinidest müügil nii kahevalentne vaktsiin Cervarix kui ka neljavalentne vaktsiin Silgard. Seisuga 14. jaanuar 2016 oli ravimiinfo (www.ravimiinfo.ee) põhjal Cervarixi 1 annuse hind 83 eurot ja Silgardi 1 annuse hind 112 eurot. Tabelis 14 on toodud HPV-vaktsiini maksumus koos manustamisega nelja Eesti haigla tasulise hinnakirja alusel seisuga 14. jaanuar 2016. Välja on toodud ka vaktsineerimise keskmine maksumus.

**Tabel 14.** HPV-vastase vaktsineerimise maksumus Eesti haiglates

Haigla	Vaktsiin	Hind €
SA Tartu Ülikooli Kliinikum [140]	Silgard	131,02
	Cervarix	115,04
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) [141]	Silgard	140,00
	Cervarix	120,00
AS Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK) [142]	Silgard	131,00
	Cervarix	132,70
SA Ida-Viru Keskhaigla [143]	Silgard	110,00
	Cervarix	110,00
<b>KESKMINE</b>	<b>Silgard</b>	<b>128,01</b>
	<b>Cervarix</b>	<b>119,44</b>

Mudelis arvestatakse, et riikliku vaktsineerimisprogrammi korral on riigihanke teel võimalik osta vaktsiini odavamalt kui praegu apteegist või teenusena haiglast, samas ei saa eeldada suurt hinnalangust pikema ajaperioodi vältel. Seega on baasstsenariumis riikliku vaktsineerimisstrateegia korral vaktsiini maksumus haigla hind miinus 15% ehk vastavalt Cervarixil 101,52 eurot ja Silgardil 108,81 eurot, sisaldades lisaks vaktsiini hinnale ka manustamise kulu. Üheksavalentse vaktsiini (Gardasil 9) jaoks eeldatakse, et see on 20 eurot kallim kui sama tootja neljavalentne vaktsiin Silgard ehk 1 annuse hind oleks 128,81 eurot.

### 6.3.10. Ravikulud

Emakakaela vähieelsete seisundite (CIN 1–3) ja genitaaltüügaste esimese aasta ravikulud pärinevad Uusküla *et al.* [120] uuringust. Kuna ravi kestab reeglina alla aasta ning kulud järgnevatel aastatel tekivad vaid marginaalsel osal ravijuhtudest,

on lihtsustava eeldusena järgnevate aastate kuludeks arvestatud 10% esimese aasta kulutustest.

Emakakaelavähi ravikulud on arvatud Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasi andmetel (vt ptk 2). Andmete põhjal defineeriti 2013. aasta emakakaelavähi esmasjuhud ja leiti nende 1. ravიაasta kulud. Emakakaelavähi 1. ravიაasta ravikuludid hinnati emakakaelavähi põhidiagnoosiga raviarvete ning emakakaelavähi diagnoosiga ambulatoorse ravimikasutuse alusel aasta jooksul alates esimesest raviarvest. Mudelis on eeldatud, et igal järgneval ravიაastal pärast 1. ravიაastat on emakakaelavähi ravikulud 30% esimese aasta kuludest.

Esmalt identifitseeriti emakakaelavähi põhidiagnoosiga (RHK-10 C53) isikud, kellele oli 2013. aastal väljastatud vähemalt üks arve ning kellel eelneva kahe kalendriaasta jooksul ühtegi raviarvet või välja ostetud soodusravimite retsepti vastava diagnoosiga ei olnud. Selliseid isikuid oli kokku 273. Eraldi rühma moodustasid isikud, kellel olid emakakaelavähi diagnoosiga raviarved, millel olid teenustena ainult pere- või eriarsti vastuvõtud ning laboratoorsed analüüsid või uuringud. Sellistel juhtudel eeldati, et tegemist oli emakakaelavähi kahtluse või järelkontrolliga, mitte aga esmase ravijuhuga. Esmasjuhtudena defineeriti isikud, kellel aasta jooksul pärast esmast raviarvet oli raviarve, mis sisaldas mõnda ravina defineeritud teenust (vt Lisa 4) – kokku 157 inimest. Esmasjuhtude 1. ravიაasta C53 diagnoosiga arvete summa oli 567 671 eurot ja soodusravimite summa 6293 eurot ehk keskmine kulu inimese kohta oli 3656 eurot. Arvestades, et jätkuaasta ravikulu on 30% esimese ravიაasta kuludest, on emakakaelavähi ravi hinnanguline maksumus igal järgneval aastal 1097 eurot.

Drolet' *et al.* [115] ja Brissoni *et al.* [114] kulutõhususe uurimustes kasutatud sissendite kohaselt moodustasid tupe- ja häbemevähi ravikulud 87%, anaalvähi ravikulud 102% ja suuneeluvähi ravikulud 120% emakakaelavähiga patsientide ravikuludest. Sellele ja Eesti emakakaelavähi ravikuludele tuginedes arvutati teiste HPVst põhjustatud vähkide ravikulud. Suu- ja neeluvähi korral on 1. ravიაasta maksumus 4387 eurot ( $3656 \times 1,20 = 4387$ ) ja kulu järgnevatel aastatel 1316 eurot, anaalvähi korral 3729 ( $3656 \times 1,02 = 3729$ ) ja 1119 eurot ning tupe- ja häbemevähi korral 3180 ( $3656 \times 0,87 = 3180$ ) ja 954 eurot.

Haigusseisundite ravikulud on esitatud tabelis 15.

**Tabel 15.** Mudelis kasutatud ravikulud eurodes

Haigus/ravijuht	Kulu €	Allikas
CIN 1 ravi	169,2	Uusküla <i>et al.</i> [120]
CIN 1 jätkuravi kulu aastas	16,92	Eeldus
CIN 2 ravi	290,8	Uusküla <i>et al.</i> [120]
CIN 2 jätkuravi kulu aastas	29,08	Eeldus
CIN 3 ravi	508,6	Uusküla <i>et al.</i> [120]
CIN 3 jätkuravi kulu aastas	50,86	Eeldus
Emakakaelavähi 1. ravიაasta	3656	Eesti Haigekassa andmed
Emakakaelavähi ravi iga järgneva aasta kohta	1097	Eeldus
Suu- ja neeluvähi 1. ravიაasta	4387	Arvutuslik
Suu- ja neeluvähi ravi iga järgneva aasta kohta	1316	Eeldus
Anaalvähi 1. ravიაasta	3729	Arvutuslik
Anaalvähi ravi iga järgneva aasta kohta	1119	Eeldus
Tupe- ja häbemevähi 1. ravიაasta	3180	Arvutuslik
Tupe- ja häbemevähi ravi iga järgneva aasta kohta	954	Eeldus
Genitaaltüügaste ravi	26,78	Uusküla <i>et al.</i> [120]
Genitaaltüügaste jätkuravi kulu aastas	2,68	Eeldus

### 6.3.11. Pap-testimise kulud

Pap-testimine on osa emakakaelavähi ennetamisest ja diagnoosimisest ning see on oluline kuluallikas tervishoiu rahastaja jaoks. Pap-testimise kulu hindamiseks lähtuti 2016. aasta hindadest [144]. Eeldusel, et ligikaudu 6%-l Pap-testidest leitakse kõrvalekaldeid [45], on keskmine testi enda kulu  $0,06 \times 10,01 + 0,94 \times 7,52 = 7,67$  eurot (Papanicolaou meetodil tehtud, skriinija ja patoloogi hinnatud günekotsütoloogiline uuring; teenus 66809; 10,01 eurot; Papanicolaou meetodil tehtud ja skriinija hinnatud günekotsütoloogiline uuring; teenus 66807; 7,52 eurot). Lisades sellele arstivisiidi maksumuse (eriarsti esmane vastuvõtt; teenus 3002; 20,23 eurot), on mudelis kasutatav Pap-testimise kulu 27,90 eurot inimese kohta.

Mudelis arvestatakse 2008. aasta Eesti Haigekassa raviarvete põhjal hinnatud Pap-testimise vanusespetsiifiliste tõenäosustega Eesti naistel, mis sisaldab nii sõeluuringu käigus tehtud kui ka oportunistlikku testimist. Vanuserühmade lõikes on teada, kui suur osa naistest igas vanuserühmas sõeluuringus osales. Pap-testi-

mise kulu rakendatakse mudeli igas tsüklis ehk iga aasta vastavale osale ilma emakakaelavähi diagnoosita naistest.

### **6.3.12. Töövõimetushüvitiste kulud**

Lisaks otsestele ravikuludele on emakakaelavähi puhul mudelis arvestatud, et keskmiselt puuduvad tööealised naised (15–65-aastased) mistahes staadiumis emakakaelavähi avastamise järgselt töölt 40 päeva [145]. Eestis kolme esimest päeva ei hüvitata, tööandja maksab hüvitist haigestumise 4. päevast kuni 8. päevani ja Eesti Haigekassa maksab töötajale hüvitist töölt puudumise 9. päevast, kusjuures hüvitise määr on 70%. Keskmise töövõimetushüvitis päevas oli 2014. aastal Eesti Haigekassa andmetel 15,5 eurot [146]. Seega on emakakaelavähki haigestumise puhul arvestatud töövõimetushüvitise kulu 32 päeva eest 15,5 eurot päevas, s.o 464 eurot. Sama suure töövõimetushüvitise kuluga on mudelis arvestatud ka teiste HPVst põhjustatud vähkide korral. Statistikaameti andmetel oli 2014. aastal 15–64-aastaseid naisi põhitööna palgatööl ligikaudu 274 600 [147] ja sama aasta aastakeskmise naiste arv selles vanuses 436 323 [148] ehk palgatöoga hõivatute määr 15–65-aastaste naiste seas oli ligikaudu 63%.

## **6.4. Erinevus võrreldes varasemate mudelitega**

Eelnevalt on HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusust Eesti kontekstis hinnatud ühes TTH raportis [1] ja ühes kulutõhususe uuringus [120].

Siinses analüüsis on täiendatud mudeli struktuuri ning muudetud mitmeid mudeli sisendeid võrreldes 2011. aasta analüüsiga. Mudelis arvestati lisaks emakakaelavähist põhjustatud elukvaliteedi halvenemisele ja kuludele ka HPVst põhjustatud teistest vähkidest (suu- ja neeluvähk, tupe- ja häbemevähk ning anaalvähk) tingitud elukvaliteedi halvenemise ja kuludega. Võrreldava strateegiana on lisatud kahe- ja neljavalentsele vaktsiinile uus üheksavalentne vaktsiin ja 3-annuselise skeemi asemel on baasstsenaariumis võetud aluseks 2-annuseline skeem. Arvestades, et riikides, kus vaktsineerimisprogramm juba töötab, ei ole kuskil saavutatud hõlmatust 95%, eeldati siinses raportis, et vaktsineerimise läbib täies mahus 95% asemel 70% tüdrukutest.

Sarnaselt varasema raportiga eeldati, et vaktsiinide efektiivsus vaktsiinis sisalduvate tüüpide vastu on 95%. Lisandunud tõenduse kohta erinevate HPV tüüpide levimusest vähieelsetes seisundites ja vähipaikmetes on HPV tüüpide panusosise arvestamisel lähtutud vähem konservatiivsetest eeldusest ja seega on vaktsiinide

efektiivsus mõnevõrra suurem kui varasemas raportis. Haigestumistõenäosuste kalibreerimisel võeti aluseks 2008.–2012. aasta andmed diagnoositud vähijuhtude kohta; vanusespetsiifilisteks suremistõenäosusteks võeti Statistikaameti 2014. aasta suremise tõenäosuste andmed. Samuti korrigeeriti töövõimetushüvitise päevast maksumust ja palgatööga hõivatud naiste määra vastavalt 2014. aasta andmetele. Lokaalse ja regionaalse emakakaelavähi (LCC ja RCC) muudetud vastavusse seadmisest Figo staadiumitega (varasemas LCC Figo I–II ja RCC Figo III vs. siinses LCC Figo I ja RCC Figo II–III) vähenes üleminekutõenäosus lokaalse emakakaelavähi staadiumist regionaalse emakakaelavähi staadiumisse (0,3175 vs. 0,23922) ja suurenes üleminekutõenäosus regionaalse emakakaelavähi staadiumist kauglearenenud emakakaelavähi staadiumisse (0,4919 vs. 0,55789). Samuti muutusid erinevas staadiumis emakakaelavähi avastamise tõenäosused. Analüüsis muudeti ka kuludega seonduvaid sisendeid. Kuna vaktsiinide hinnad muutuvad ajas ning lisandunud on ka uus üheksavalentne vaktsiin, siis uuendati analüüsis vaktsiinide hindu vastavalt kehtivatele hindadele Eestis ja kasutati uuemaid Eesti Haigekassa andmeid emakakaelavähi ravikulude hindamiseks.

Peamiseks erinevuseks siinse ja Uusküla *et al.* (2013) analüüsi vahel on kasutatav mudel: siinses (ja 2011. aastal avaldatud raportis) kasutati kulutõhususe hindamiseks Markovi kohordimudelit, samas kui Uusküla *et al.* analüüsis kasutati dünaamilist ülekanudemudelit.

Siinses analüüsis on arvestatud lisaks emakakaelavähist põhjustatud elukvaliteedi halvenemisele ja kuludele ka HPVst põhjustatud teistest vähkidest (suu- ja neeluvähk, tupe- ja häbemevähk ning anaalvähk) tingitud elukvaliteedi halvenemise ja kuludega. Ühe võrreldava strateegiana on lisatud kahe- ja neljavalentsele vaktsiinile ka üheksavalentne vaktsiin ja 3-annuselise skeemi asemel on baasstsenaariumis võetud aluseks 2-annuseline skeem.

## 7. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Siinses peatükis esitatakse esmalt baasstsenaariumi tulemused ja seejärel tundlikkuse analüüs, kus käsitletakse sisendite muutmise mõju tulemustele.

### 7.1. Baasstsenaarium

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperthinnanguid, koostati baasstsenaarium alapeatükis 6.3 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- HPV nakkuse haiguskoormus (Eesti andmed ja teaduskirjandus);
- vaksineerimise hõlmatas ja vaktsiini efektiivsus (teaduskirjandus);
- haigusseisunditega kaasnev elukvaliteedi halvenemine (teaduskirjandus);
- haigusseisundite ravikulu (Eesti andmed ja eksperthinnang);
- vaktsiinide hind (Eesti andmed).

HPV-vastase vaksineerimise kulutõhususe hindamiseks jälgiti hüpoteetilist 12-aastaste tüdrukute kohorti 100-aastaseks saamiseni ehk 88 aasta perspektiivis. Baasstsenaariumi tulemused on esitatud 10 000 vaksineeritud tüdruku kohta, kuigi tegelik aastakeskmine 12-aastaste tüdrukute arv on Eestis viimase 5 aasta jooksul kõikunud vahemikus 5000–6000. Tabelis 16 on esitatud mudeli prognoositav HPVst põhjustatud haigusjuhtude kumulatiivne arv kohordis mittevaksineerimise ja erinevate vaktsiinidega vaksineerimise korral.

**Tabel 16.** HPVst põhjustatud haigusjuhtude kumulatiivne arv 10 000 tüdruku kohordil 88 aasta jooksul

Seisund	Mittevaksineerimine	Cervarix	Silgard	Gardasil 9
Genitaaltüügaste ravijuhud	943	943	439	439
CIN 1	1441	1136	1136	895
CIN 2	401	273	273	210
CIN 3	206	117	117	90
Lokaalne emakakaelavähk	86	44	44	26
Regionaalne emakakaelavähk	50	26	26	15
Kaugelearenenud emakakaelavähk	44	23	23	14
Suu- ja neeluvähk	21	8	8	7
Tupe- ja häbemevähk	13	6	6	5
Anaalvähk	14	5	5	4



Kokku hoitakse sõltuvalt kasutatavast vaktsiinist (kui sihtrühma hõlmatus on 70%) 10 000 tüdruku kohta nende eluea perspektiivis ära 87–125 emakakaelavähi juhtu ja 29–32 teisi HPVst põhjustatud vähijuhte, samuti mitusada CIN 1–3 juhtu. Nelja- ja üheksavalentse vaktsiiniga vaktsineerimisel hoitakse ära ligikaudu 47% genitaaltüügaste haigusjuhtudest. Vaktsineerimine hoiab ära 21–38% CIN 1-st, 32–69% CIN 2-st ja 3-st ning 48–69% emakakaelavähkidest. HPVst põhjustatud naiste suu- ja neeluvähkidest hoitakse vaktsineerimisega ära 61–66% ehk kõikidest naiste suu- ja neeluvähkidest ligikaudu 24–28%; HPVst põhjustatud tupe- ja häbemevähkidest 51–64% ehk kõikidest tupe- ja häbemevähkidest ligikaudu 20–26%; HPVst põhjustatud naiste anaalvähkidest 63–69% ehk kõikidest naiste anaalvähkidest 57–62%.

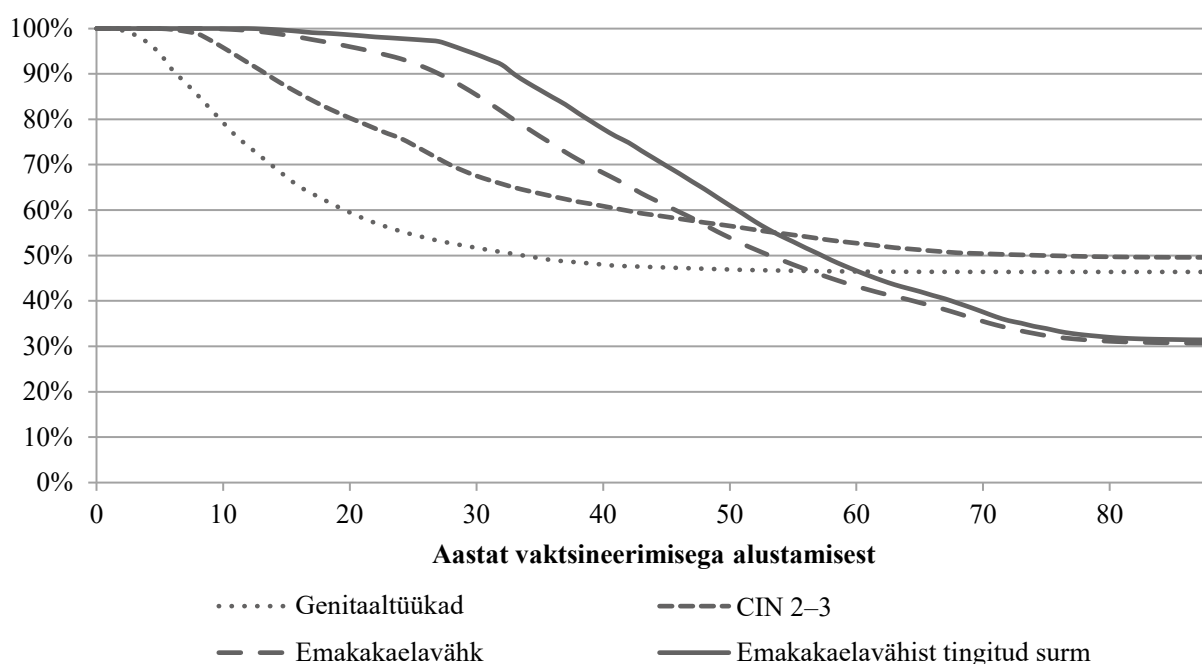
HPVst põhjustatud vähkide ennetamisega on võimalik ära hoida ka nendest põhjustatud surmajuhtusid. HPVst põhjustatud vähkidest tingitud surmajuhtude kumulatiivne arv kohordis antud perioodil on toodud tabelis 17.

**Tabel 17.** HPVst põhjustatud vähkide surmajuhtude kumulatiivne arv 10 000 tüdruku kohordil 88 aasta jooksul

	Mittevaktsineerimine	Cervarix	Silgard	Gardasil 9
Emakakaelavähk	57	29	29	18
Suu- ja neeluvähk	5	2	2	2
Tupe- ja häbemevähk	3	1	1	1
Anaalvähk	0	0	0	0

HPV-vastase vaktsineerimisega välditakse eluea perspektiivis 10 000 tüdruku kohta 33–44 HPVst põhjustatud vähkide surmajuhtu (vt tabel 17).

Vaktsineerimise tulemusena väheneb esmalt genitaaltüügaste esinemus ja seda alates 5. aastast pärast vaktsineerimisega alustamist (vt joonis 7). Vähieelsete seisundite (CIN 2–3) esinemuse vähenemine toimub alates 10. aastast pärast programmi rakendamist. Programmi peamine oodatav toime, emakakaelavähi esmashaigestumuse vähenemine, saabub 20–30 aasta pärast, kui esimesed vaktsineeritud tüdrukud jõuavad kolmekümnendatesse ja neljakümnendatesse eluaastatesse. Emakakaelavähi suremuse vähenemine algab sellest veel 5 aastat hiljem.



**Joonis 7.** Haigusjuhtude arvu muutus alates vaksineerimisega alustamisest üheksavalentse vaktsiiniga

Haigestumuse ja suremuse vähenemine pikendab tervena elatud aega ehk lisab kvaliteetseid eluaastaid. Kogu kohordi kohta võidetakse 88 aasta jooksul 5% diskonteerimismäära rakendades 92–139 QALYt (vt tabel 18) ehk keskmiselt 0,01 QALYt iga vaksineeritu kohta. Järgnevalt on esitatud haigusseisundite lõikes, mille arvelt saavutatakse eri vaktsiinidega vaksineerimisega võit kvaliteetsetes eluaastates.

**Tabel 18.** Vaksineerimisel võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY) 10 000 tüdruku kohordil 88 aasta jooksul

Haigusseisund	Cervarix	Silgard	Gardasil 9
Genitaaltüükad	0,00	6,25	6,25
CIN 1–3	14,09	14,09	22,82
Emakakaelavähk	7,78	7,78	11,15
Suu- ja neeluvähk	0,50	0,50	0,56
Tupe- ja häbemevähk	0,23	0,23	0,29
Anaalvähk	0,57	0,57	0,64
Vähist paranenud	16,70	16,70	23,00
Vähi tõttu surnud	52,37	52,37	73,89
<b>KOKKU</b>	<b>92</b>	<b>99</b>	<b>139</b>

Enim kvaliteetseid eluaastaid võidetakse vähist tingitud surmade vältimisega. Suur mõju tulemustele on ka emakakaela vähieelsetest seisunditest (CIN 1–3) tingitud elukvaliteedi halvenemise ärahoidmisel, sest neid esineb arvuliselt palju ja noorem eas, mistõttu on ka diskonteerimise mõju väiksem. Oluliselt mõjutab võidetud kvaliteetsete eluaastate arvu ka mudeli eeldus, et osade vähist paranenute elukvaliteet on elu lõpuni väiksem võrreldes terve inimese elukvaliteediga.

Kuigi HPV-vastase vaktsineerimisega saavutatakse võit elukvaliteedis, jääks vaktsineerimise otsene kulu (vaktsiin ja manustamine) vahemikku 1,4–1,8 mln eurot (vt tabel 19). Vaktsineerimisega saavutatakse küll kokkuhoid ravi- ja ravimikulude ning töövõimetushüvitiste arvelt – sõltuvalt vaktsiinist kokku 123 160–171 563 eurot 10 000 tüdruku kohta, kuid vaktsineerimise enda kulud ületavad selle kokkuhoiu enam kui kümnekordselt

**Tabel 19.** Vaktsineerimise ja ravikulud vaktsiinide lõikes 10 000 tüdruku kohordil 88 aasta jooksul võrreldes mittevaktsineerimise kuludega

	Mitte- vaktsineerimine	Cervarix	Silgard	Gardasil 9
Vaktsineerimine (vaktsiin ja manustamine)	0	1 421 280	1 523 340	1 803 340
Ravi- ja ravimikulud	281 599	169 965	162 965	116 302
Pap-testimine	1 440 739	1 422 224	1 422 224	1 442 844
Töövõimetushüvitised	8956	4484	4484	2688
Kulud kokku	1 731 295	3 037 953	3 132 880	3 365 174

Võrreldes HPV-vastast vaktsineerimist mittevaktsineerimisega, kaasneb sõltuvalt kasutatavast vaktsiinist täiendav kulu 1 306 659 – 1 633 879 eurot kohordi kohta (vt tabel 20).

**Tabel 20.** Täiendkulu, võidetud kvaliteetsed eluaastad ja täiendkulu tõhususe määra (ICER) võrreldes mittevaktsineerimisega

	Täiendkulu	Võidetud kvaliteetsed eluaastad	ICER
Mittevaktsineerimine	–	–	–
Cervarix	1 306 659	92	14 164
Silgard	1 401 586	99	14 229
Gardasil 9	1 633 879	139	11 794

Ühe lisanduva QALY maksumuseks kujuneb tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist kahevalentse vaktsiini kasutamisel 14 164 eurot, neljavalentse vaktsiini kasutamisel 14 229 eurot ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 11 794 eurot.

## 7.2. Tundlikkuse analüüs

Enamik mudeli eelduseid ja sisendeid on hinnangulised ja võivad aja jooksul muududa. Muutuste mõju hindamiseks tehti tundlikkuse analüüs, kus sisendite väärtusi muudeti muutuste tõenäolisele suunale ja ulatusele vastavalt, ning tulemusi võrreldi baasstsenaariumiga. Analüüsis hinnati ühe (nt sihtrühma hõlmatus) või sarnaste sisendite samaaegse (nt kõikide ravikulude) muutuse mõju tulemustele. Tegelikuses võivad sisendid muutuda ka üheskoos ning erinevates kombinatsioonides.

Tundlikkuse analüüsis hinnatakse olukordi, kus:

- Vaktsiinid on kallimad või odavamad kui baasstsenaariumis;
- sihtrühma hõlmatus on suurem või väiksem kui 70%;
- vaktsiinide efektiivsus on suurem või väiksem kui 95%;
- vaksineerimisskeem erineb baasstsenaariumist;
- elukvaliteedi hinnangud erinevate haigusseisundite korral erinevad baasstsenaariumist;
- ravikulud suurenevad 25%;
- diskonteerimismäär on 3%.

### 7.2.1. Vaktsiinide hind

Avaldatud kulutõhususe uuringute põhjal on üheks enim kulutõhusust mõjutavaks teguriks vaktsiini hind. Baasstsenaariumis eeldati, et riikliku programmi korral on Cervarixi ühe annuse hind 101,52 eurot, Silgardi hind 108,81 eurot ja Gardasil 9 hind 128,81 eurot.

Tabelis 21 on toodud täiendkulu tõhususe määra võrdlus baasstsenaariumiga olukorras, kus vaktsiini üks annus oleks 25% võrra kallim või odavam. Lisaks kontakteeruti vaktsiinide hinna täpsustamiseks müügiloa hoidjatega, kes pakkusid, et siinses analüüsis võiks Cervarixi ühe annuse hind olla 27,25 eurot, Silgardi ühe annuse hind 94,82 eurot ja Gardasil 9 ühe annuse hind 114,82 eurot.

**Tabel 21.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes baasstsenaariumist erinevate vaktsiini hindade korral

	<b>Cervarix</b>	<b>Silgard</b>	<b>Gardasil 9</b>
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>14 164</b>	<b>14 229</b>	<b>11 794</b>
Variant 1 – vaktsiin oleks 25% kallim	18 016	18 096	14 544
Variant 2 – vaktsiin oleks 25% odavam	10 313	10 363	9045
Variant 3 – vaktsiini hind tootja järgi	2893	12 241	10 381

HPV-vaktsiini hinna mõju täiendkulu tõhususe määrale on kõikide vaktsiinide jaoks sarnane – kui vaktsiin oleks odavam, oleks ka kulu lisanduva QALY kohta väiksem, ning kui vaktsiin oleks kallim, oleks ka kulu lisanduva QALY kohta suurem (vt tabel 21).

### 7.2.2. Vaktsiinide efektiivsus

Baasstsenaariumis oli vaktsiinide efektiivsus vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpide vastu 95%. Kliinilistes uuringutes on sõltuvalt uuringu ülesehitusest ja hinnatud tervisetulemist efektiivsuse väärtused vahemikus 90% kuni 100%. Tabelis 22 on võrreldud analüüsi tulemusi vaktsiini erineva efektiivsuse korral.

**Tabel 22.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes baasstsenaariumist erineva efektiivsuse korral

	<b>Cervarix</b>	<b>Silgard</b>	<b>Gardasil 9</b>
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>14 164</b>	<b>14 229</b>	<b>11 794</b>
Variant 4 – vaktsiini efektiivsus 90%	14 452	14 554	12 069
Variant 5 – vaktsiini efektiivsus 100%	13 886	13 915	11 528

Vaktsiini efektiivsuse muutmisel 5% ulatuses ei ole suurt mõju tulemustele.

### 7.2.3. Sihtrühma hõlmatus

Vaktsineerimisega hõlmatust võivad mõjutada mitmed tegurid, näiteks elanikkonna terviseteadlikkus, arsti soovitus ja meedia. Baasstsenaariumis eeldati, et 70% 12-aastastest tüdrukutest vaktsineeritakse täies mahus (2 annust tüdruku kohta). Vaktsineerimisprogrammidega riikides kõigub hõlmatus üsna suures vahemikus ning seega on järgnevalt hinnatud, kuidas muutub ICER kui hõlmatus oleks 50% või 90%.

**Tabel 23.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes baasstsenaariumist erineva hõlmatus e korral

	Cervarix	Silgard	Gardasil 9
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>14 164</b>	<b>14 229</b>	<b>11 794</b>
Variant 6 – hõlmatus 50%	13 508	13 621	10 903
Variant 7 – hõlmatus 90%	14 874	14 882	12 797

Kui sihtrühma hõlmatus oleks 70% asemel 50%, tähendaks see väiksemaid täiendavaid (diskonteeritud) kulusid ja väiksemat võitu elukvaliteedis, suurema hõlmatus e korral vastavalt suuremaid täiendavaid (diskonteeritud) kulusid ja suuremat võitu elukvaliteedis. Kokkuvõttes on väiksema hõlmatus e korral ICER väiksem ja suurema hõlmatus ega ICER suurem kui baasstsenaariumis (vt tabel 23).

#### 7.2.4. Vaktsineerimisskeem

Baasstsenaariumis arvestati, et esmane vaktsineerimine koosneb 2 annusest kõigi kolme vaktsiini korral, kuigi uuringuid 2-annuselise skeemiga üheksavalentse vaktsiini tõhususe kohta pole veel avaldatud. Lisaks eeldati, et esialgne vaktsineerimine tagab kogu elu püsiva immuunsuse.

Järgnevalt on vaadeldud kahte alternatiivset HPV-vastast vaktsineerimisskeemi. Esimesel juhul koosneb esmane vaktsineerimine 2 annuse asemel 3 annusest. Teisel juhul arvestatakse, et esmane vaktsineerimine koosneb kahest annusest, kuid kaitsetoime säilitamiseks tuleb teha tõhustusannus (1 annus) 20 aastat pärast esmast vaktsineerimiskuuri. Mudelis eeldatakse, et tõhustusannuse maksumus on sama kui esmase vaktsineerimise 1 annuse hind ehk sõltuvalt kasutatavast vaktsiinist 101,52–128,81 eurot. Seevastu tõhustusannuse manustamine 20 aasta pärast nõuab eraldi arstikülastust, millele peab eelnema teavituskampaania ja naiste nõustamine. Mudelis on selleks vajalike täiendavate kulude summa 25 eurot inimese kohta.

**Tabel 24.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes erineva vaktsineerimisskeemi korral

	Cervarix	Silgard	Gardasil 9
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>14 164</b>	<b>14 229</b>	<b>11 794</b>
Variant 8 – esmasel vaktsineerimisel 3 annust	21 868	21 962	18 303
Variant 9 – tõhustusannus vajalik 20 aasta pärast	17 749	17 780	14 697

Mõlema alternatiivse vaktsineerimisskeemi puhul eeldatakse elu jooksul 3 annuse manustamist, seega muutuks vaktsineerimine kallimaks ja ühtlasi ICER suuremaks. Kuna tõhustusannus manustatakse alles 20 aastat pärast esmast vaktsineerimist, on kahe alternatiivse vaktsineerimisskeemi võrdluses ICER väiksem tõhustusannusega skeemi korral (vt tabel 24).

## 7.2.5. Elukvaliteedi hinnangud

Baasstsenaariumis lähtuti teaduskirjanduses kasutatud elukvaliteedi hinnangutest, kus terve inimese elukvaliteedi hinnang oli 1 ning HPVst põhjustatud haigusseisundite korral sõltus elukvaliteet haiguse raskusest ja tervishoiuteenuste rakendamise vajadusest (vt tabel 13 ptk 6.3.8).

Kuna tervisega seotud elukvaliteedi hinnangud sõltuvad hindajast, riigist, hindamise meetodist ja muudest teguritest, analüüsiti tundlikkuse analüüsis olukorda, kus vähist paranenute elukvaliteet muutub ravijärgselt võrdseks terve inimese elukvaliteediga. Lisaks hinnati stsenaariumeid, kus HPVst põhjustatud tervise seisundi tõttu elukvaliteedi hinnangu halvenemine on 20% võrra väiksem või suurem võrreldes baasstsenaariumiga. Ravijärgse elukvaliteedi hinnangu ja HPVst põhjustatud haigusseisunditest tingitud elukvaliteedi halvenemise mõju kulutõhususe mudeli tulemustele on esitatud tabelis 25.

**Tabel 25.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes sõltuvalt muutusest elukvaliteedis

	<b>Cervarix</b>	<b>Silgard</b>	<b>Gardasil 9</b>
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>14 164</b>	<b>14 229</b>	<b>11 794</b>
Variant 10 – ravijärgne elukvaliteedi hinnang 1	17 295	17 134	14 133
Variant 11 – elukvaliteet halveneb 20% vähem	15 504	15 699	13 009
Variant 12 – elukvaliteet halveneb 20% rohkem	13 347	13 010	10 788

Eeldades, et kõigi vähist paranenute ravijärgne elukvaliteet on võrdne 1-ga, st nende elukvaliteet ei erine terve inimese elukvaliteedist, suureneb ICER ligikaudu 25%. HPVst põhjustatud haigusseisundite tõttu vähenenud elukvaliteedi hinnangu mõju ICERi väärtusele ei ole suur.

## 7.2.6. Ravikulud

Baasstsenaariumis kasutati ravikulude hindamiseks Eesti-spetsiifilisi andmeid teaduskirjandusest ja Eesti Haigekassa andmebaasi raviarveid. On ilmne, et tulevikus on need kulud suuremad, mistõttu vaatlesime, kui palju mõjutab tulemusi ravikulude suurendamine 25% võrra (vt tabel 26).

**Tabel 26.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes 25% suuremate ravikulude korral

	Cervarix	Silgard	Gardasil 9
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>14 164</b>	<b>14 229</b>	<b>11 794</b>
Variant 13 – ravikulud 25% suuremad	13 860	13 926	11 493

Tervishoiuteenuste kallinemisel muutuks HPV-vastane vaktsineerimine kulutõhusamaks, sest sel juhul oleks rohkem ravikulusid, mida saab kokku hoida. Kuna aga oodatav kokkuvõtte ravikuludes saavutatakse alles aastate pärast ja mudelis diskonteeritakse kulusid 5% aastas, on ravikulude kallinemisel täiendkulu tõhususe määra väärtusele väike mõju.

## 7.2.7. Diskonteerimine

Baasstsenaariumis kasutati Eesti kulutõhususe uuringutes reeglilikult olevat diskonteerimismäära (5% aastas), kuid avaldatud uurimustes on peamiselt kasutatud madalamaid diskonteerimismäärasid. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse diskonteerimismäära alandamise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 27).

**Tabel 27.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes 3% diskonteerimismäära korral

	Cervarix	Silgard	Gardasil 9
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>14 164</b>	<b>14 229</b>	<b>11 794</b>
Variant 14 – diskonteerimismäär 3%	5478	5652	4652

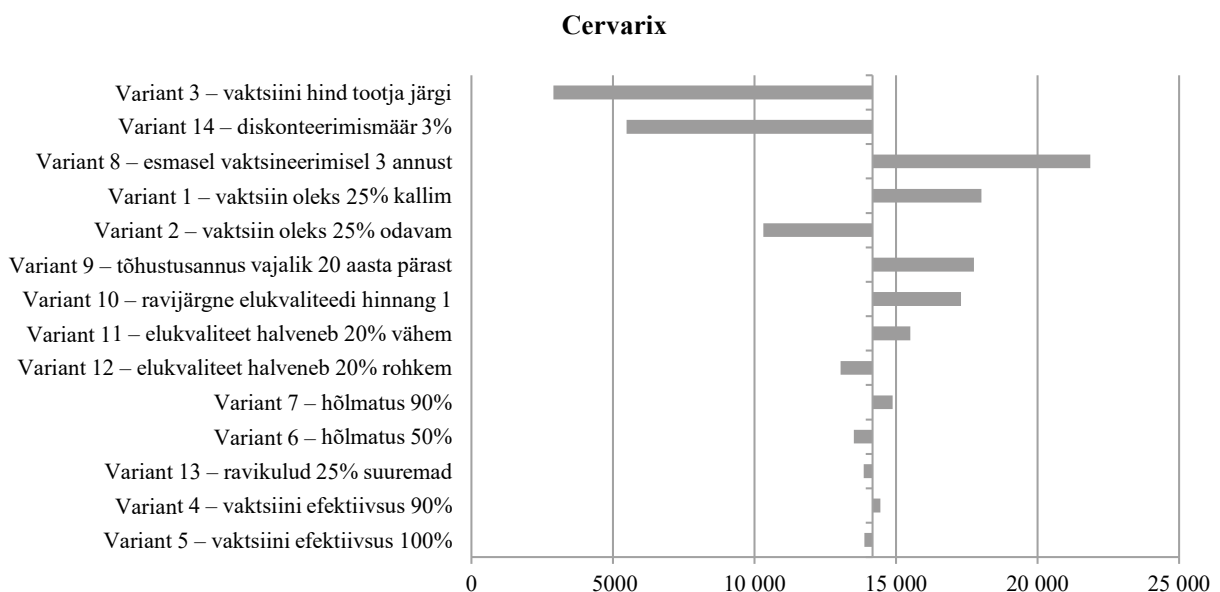
Madalama diskonteerimismäära kasutamisel muutub HPV-vastane vaktsineerimine kulutõhusamaks. Diskonteerimisel on määrav mõju olukordades, kus kulutuste tegemise (antud juhul vaktsineerimise) ja tulemuste saavutamise vahele jääb pikk ajavahemik.



### 7.3. Kokkuvõtte modelleerimise tulemustest

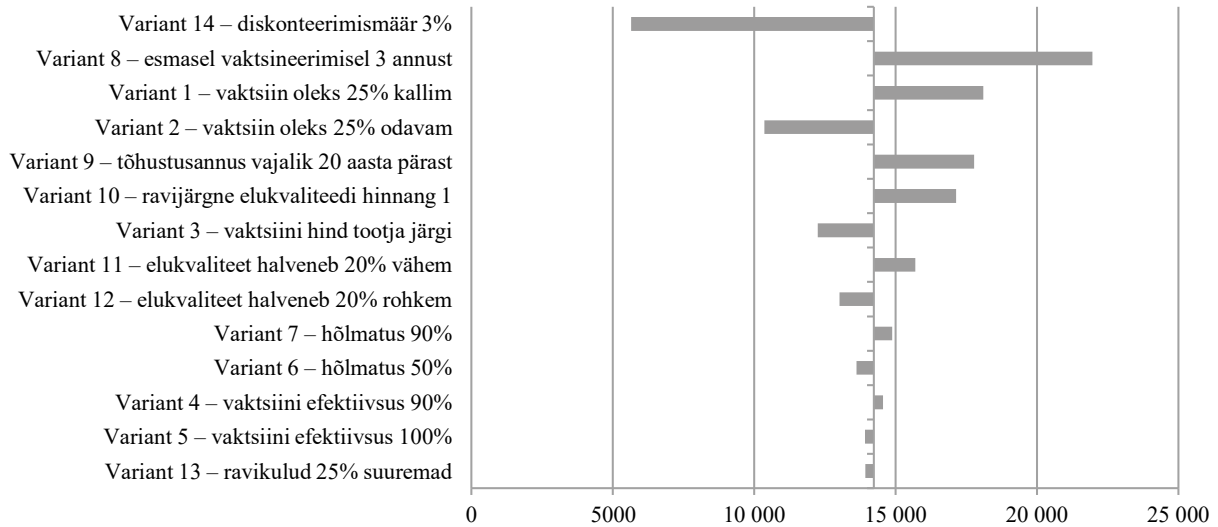
12-aastaste tüdrukute HPV-vastane vaktsineerimine hoiaks 10 000 tüdruku kohta nende eluea jooksul ära 87–125 emakakaelavähi juhtu ja 29–32 HPVst põhjustatud teisi vähijuhte. Neljavalentse ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel lisandub kaitsetoime genitaaltüügaste vastu, millesse haigestumine väheneks mudeli järgi 47%. Vaktsineerimisega hoitaks 10 000 tüdruku kohta nende eluea perspektiivis ära sõltuvalt kasutatavast vaktsiinist 33–44 HPVst põhjustatud vähkide surmajuhetu, millest enamik oleks surmad emakakaelavähki.

Mittevaktsineerimisega võrreldes võidetak스 baasstsenaariumi tingimuste korral vaktsineerimisega sõltuvalt vaktsiinist 92–139 kvaliteetset eluaastat ehk QALYt 10 000 tüdruku kohta 88 aasta perspektiivis, mis teeb võiduks iga vaktsineeritu kohta keskmiselt 0,01 QALYt. Tundlikkuse analüüsi erinevate stsenaariumite kohaselt võidetakс kohordi kohta vaktsineerimisega Cervarixi kasutades 69–221, Silgardiga 73–230 ja Gardasil 9-ga 106–322 QALYt. Baasstsenaariumi korral oleks täiendkulu tõhususe määr (ICER) tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist kahevalentse vaktsiini kasutamisel 14 164 eurot, neljavalentse vaktsiini kasutamisel 14 229 eurot ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 11 794 eurot lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumide kohaselt jääks ICER kahevalentse vaktsiiniga vaktsineerimisel vahemikku 2893 – 21 868 eurot, neljavalentse vaktsiiniga vaktsineerimisel 5652 –21 962 eurot ja üheksavalentse vaktsiiniga vaktsineerimisel 4652 – 18 303 eurot lisanduva QALY kohta (vt joonised 8–10).



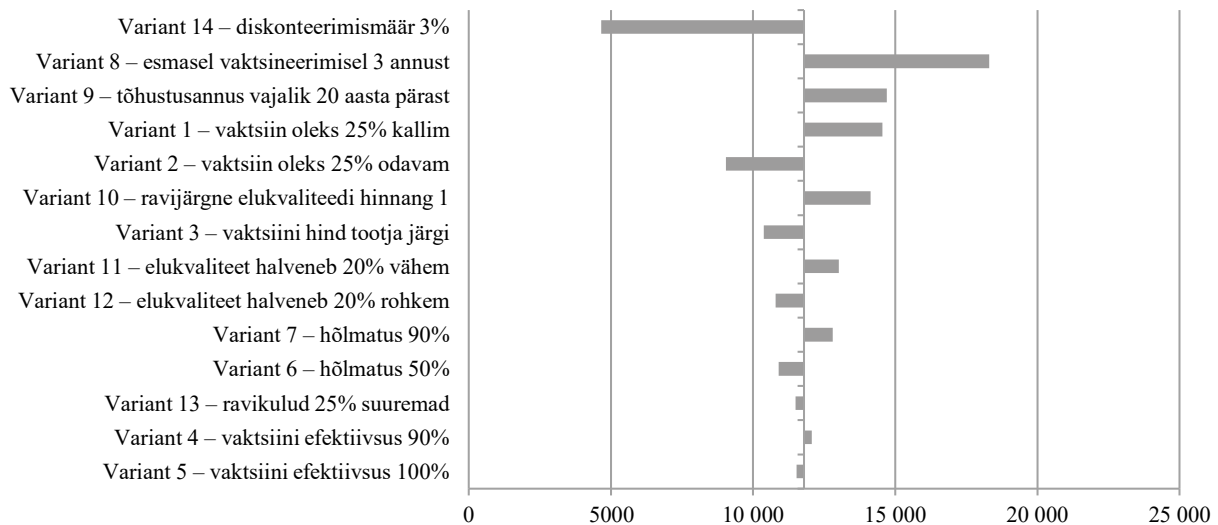
**Joonis 8.** Kahevalentse vaktsiini (Cervarix) täiendkulu tõhususe määr (ICER) valitud sisendandmete muutumise erinevate stsenaariumide korral

### Silgard



**Joonis 9.** Neljavalentse vaktsiini (Silgard) täiendkulu tõhususe määr (ICER) valitud sisendandmete muutumise erinevate stsenaariumide korral

### Gardasil 9



**Joonis 10.** Üheksavalentse vaktsiini (Gardasil 9) täiendkulu tõhususe määr (ICER) valitud sisendandmete muutumise erinevate stsenaariumide korral

Tundlikkuse analüüsi tulemused on kõikide vaktsiinide jaoks sarnased. Enim mõjutab kulutõhususe hinnangut diskonteerimismäär, vaktsineerimisskeem, vähist paranenute elukvaliteedi hinnang ja vaktsiini ühe annuse hind. Kokkuvõttes on kolme vaktsiini täiendkulu tõhususe määrad samasugused ja erinevad tundlikkuse analüüsi variandid ei erista ühte vaktsiini teisest.

## 8. Eelarve mõju analüüs

Peatükis hinnatakse vaksineerimisprogrammi mõju riigi eelarvele eeldusel, et HPV-vastane vaksineerimine on osa riiklikust immuniseerimiskavast. Eelarve mõju prognoosimiseks kasutatakse lihtsustatud mudelit ja sisendeid kulutõhususe analüüsist. Analüüsis hinnatakse nii esmase sihtrühma vaksineerimise kui ka võimaliku 2-aastase järelvaksineerimise (ingl *catch-up*) programmi (ehk teise sihtrühma vaksineerimise) maksumust. Esmase vaksineerimise kulu hinnatakse ühe aasta perspektiivis ja teise vaksineerimise kulu kahe aasta perspektiivis, kuna 2-aastase järelvaksineerimise programmi rakendamisel oleks kulud suuremad kahel esimesel aastal ja alates kolmandast aastast kulud stabiliseeruks.

### 8.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid

Analüüsis eeldatakse, et HPV-vastane vaksineerimine on osa riiklikust immuniseerimiskavast, mille käivitamisel ühe võimalusena on muu maailma praktikas lisaks esmase sihtrühma vaksineerimisele rakendatud esimestel aastatel ka teise sihtrühma vaksineerimist. Seega on vaksineerimisprogrammi käivitamisel kaks võimalust – ainult esmase sihtrühma vaksineerimine või mõlema rühma vaksineerimine – ja need kulud on hinnatavad teineteisest sõltumatuna. Teise sihtrühma vaksineerimisega on võimalik saavutada oodatav võit tervisetulemis varem, kuid sellega seoses tuleb arvestada täiendavate kuludega. Samas ei saa teiseses sihtrühmas eeldada samasugust tõhusust kui vaksineerimise esmases sihtrühmas, sest nad on suurema tõenäosusega juba HPV nakkusega vaksineerimise ajaks kokku puutunud kui esmane sihtrühm. Analüüsis vaadeldakse olukorda, kus Eesti oludes on vaksineerimise esmane sihtrühm 12-aastased tüdrukud. Lisaks hinnatakse ka võimaliku teise sihtrühma (tüdrukud vanuses 13–18) vaksineerimise maksumust. Analüüsi aluseks võetakse Statistikaameti prognoositav rahvaarv perioodil 2016–2025 [149].

Eelarve mõju analüüsis lähtutakse uusimatest vaksineerimissoovitustest, mille kohaselt on sõltuvalt vanusest vajalik 2 või 3 annust: 12–13-aastastel tütarlastel 2 annust kõikide vaktsiinide korral; 14-aastastel 2 annust Cervarixi ja Gardasil 9 korral ning 3 annust Silgardi korral; 15–18-aastastel 3 annust kõikide vaktsiinide korral. Analüüsis eeldatakse, et riiklikus programmis on Cervarixi ühe annuse hind 101,52 eurot, Silgardil 108,81 eurot ja Gardasil 9-l 128,81 eurot. Sarnaselt kulutõhususe analüüsiga eeldatakse ka eelarve mõju analüüsis, et 70% tüdrukutest läbib esmase vaksineerimise täies mahus. Teise sihtrühma jaoks eeldatakse, et

nende hõlmatus on väiksem – 50%. Analüüsis eeldatakse, et HPV-vastase vaktsineerimise korralduskulu (st vaktsiinide hankimine, vaktsineeritavate teavitamine, vaktsineerimise korraldamine ja teavituskampaaniate läbiviimine) on 15 000 eurot. Selle kulu aluseks on varasemas TTH raportis [150] käsitletud gripivastase vaktsineerimise korralduskulud, kus ainult sihtrühmale suunatud kampaania hinnanguline kogukulu oli 10 000 eurot. Arvestades, et uue vaktsineerimisprogrammi käivitamisel on vajalik teavitada nii sihtrühma kui ka tõsta üldist teadlikkust, on eeldatud mõnevõrra suurema kuluga kui gripivastase vaktsineerimise korral. Kõik eelarve mõju analüüsis kasutatud sisendid on esitatud tabelis 28.

**Tabel 28.** Eelarve mõju analüüsi sisendid

Eelarve mõju analüüsi sisendid	Väärtus
Aastakeskmise tüdrukute arv 2016–2025	
12-aastased	7048
13-aastased	6960
14-aastased	6833
15-aastased	6659
16-aastased	6460
17-aastased	6245
18-aastased	6056
Vaktsineerimisskeem	
Cervarix	12–14-aastased 2 annust, 15–18-aastased 3 annust
Silgard	12–13-aastased 2 annust, 14–18-aastased 3 annust
Gardasil 9	12–14-aastased 2 annust, 15–18-aastased 3 annust
Vaktsiini ühe annuse hind	
Cervarix	101,52 €
Silgard	108,81 €
Gardasil 9	128,81 €
Hõlmatus	
Esmase sihtrühma hõlmatus	70%
Teisese sihtrühma hõlmatus	50%
Vaktsineerimisprogrammi korraldus	15 000 €

Lisaks eelarve mõju analüüsi nn **baasstsenaariumile**, hinnatakse täiendavalt esmase sihtrühma ja teisese sihtrühma vaktsineerimise kulu kolme võimaliku stsenaariumi lõikes:

- kõikide tütarlaste vaktsineerimine koosneb 3 annusest;
- vaktsiin on 25% odavam;
- vaktsineerimine koosneb 3 annusest ja vaktsiin on 25% odavam.

## 8.2. Vaktsineerimise ja vaktsineerimisprogrammi kulu

Statistikaameti prognoosi alusel on perioodi 2016–2025 aastakeskmise 12-aastaste tüdrukute kohordi suurus 7048. Eelarve mõju analüüsi eelduste kohaselt osaleb nendest riiklikul vaktsineerimisel 70% ehk 4933 tüdrukut. Arvestades, et esmakordne vaktsineerimine koosneb 2 annusest ja ühe annuse hind sõltub kasutatavast vaktsiinist, on prognoositav aastane vaktsineerimise maksumus (vaktsiin koos manustamisega) vaktsineerimisel Cervarixiga 1 001 596 eurot ( $4933 \times 101,52 \times 2 = 1\,001\,596$ ), Silgardiga 1 073 519 eurot ( $4933 \times 108,81 \times 2 = 1\,073\,519$ ) ja Gardasil 9-ga 1 207 839 eurot ( $4933 \times 128,81 \times 2 = 1\,270\,839$ ). Analoogselt saab leida riikliku vaktsineerimisprogrammi maksumuse, arvestades võimaliku vaktsineerimisskeemi muudatuse ja madalama vaktsiini hinnaga (vt tabel 29).

**Tabel 29.** Esmase sihtrühma vaktsineerimise maksumus vaktsiinide lõikes erinevate stsenaariumite korral

	Cervarix	Silgard	Gardasil 9
<b>Baasstsenaarium</b>	1 001 596	1 073 519	1 270 839
2 annuse asemel 3	1 502 394	1 610 279	1 906 259
Vaktsiin 25% odavam	751 197	805 140	953 130
2 annuse asemel 3 ja vaktsiin 25% odavam	1 126 796	1 207 709	1 429 694

Eestis moodustaksid teise sihtrühma 13–18-aastased tüdrukud, kellele võimaldataks vaktsineerimist kahe esimese aasta jooksul alates programmi käivitamisest. Teise rühma vaktsineerimise maksumuse arvutamisel arvestati vanusespetsiifiliste soovituslike annuste arvuga ja et kutsutud tüdrukutest osalevad pooled. Ka teise sihtrühma vaktsineerimise mõju riigi eelarvele hinnatakse samades tingimustes mis sihtrühma vaktsineerimise kulu. Tabelis 30 on toodud teise rühma (13–18-aastased) vaktsineerimise mõju riigi eelarvele, arvestades lisaks võimaliku vaktsineerimisskeemi muudatuse ja väiksema vaktsiini hinnaga. Tabelis on esitatud kulud kahe aasta peale kokku.

**Tabel 30.** Teise sihtrühma vaktsineerimise maksumus vaktsiinide lõikes erinevate stsenaariumite korral

	Cervarix	Silgard	Gardasil 9
<b>Baasstsenaarium</b>	5 271 055	6 021 290	6 687 989
Kõikidele 3 annust	5 971 188	6 399 970	7 576 327
Vaktsiin 25% odavam	3 953 292	4 515 967	5 015 992
Kõikidele 3 annust ja vaktsiin 25% odavam	4 478 391	4 799 978	5 682 245

Seega oleks esmase sihtrühma riikliku vaktsineerimisprogrammiga seotud kulu sõltuvalt vaktsiinist 766 197 – 1 921 259 eurot aastas. Kaasates ka võimaliku teise sihtrühma, oleks kulud kahel esimesel aastal kolm korda suuremad.

### **8.3. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte**

Siinses analüüsis hinnati HPV-vastase vaktsineerimise kulu eeldusel, et vaktsineerimine on osa riiklikust immuniseerimiskavast. Eelarve mõju analüüsis lähtuti Eesti elanikkonna suuruselt, võimalikust hõlmatuselt, uusimatest vaktsineerimissoovitustest ja vaktsiini hinnast.

Aasta keskmine esmase sihtrühma HPV-vastase vaktsineerimise kulu koos korralduskuludega Eestis on sõltuvalt vaktsiinist 1 016 596 – 1 285 839 eurot, täiendavate stsenaariumite kohaselt 766 197 – 1 921 259 eurot. Võimaliku 2-aastase järelvaktsineerimise programmiga ehk teise sihtrühma vaktsineerimisega kasvaksid kulud kahel esimesel aastal kolmekordseks.

HPVst põhjustatud haigusseisundite ärahoidmisega saabuks võimalik kokkuhoid järk-järgult (vt joonis 7). Arvestades, et emakakaelavähi ravikulud on ligikaudu 900 000 eurot aastas (vt ptk 3.2) ja 70% hõlmatuslega vaktsineerimisprogrammiga oleks võimalik ära hoida kuni 50% emakakaelavähkidest (vt ptk 7.1), väheneksid ravikulud samas proportsioonis. Lisaks väheneks ravikulud ka teiste HPVst põhjustatud haigusseisundite vältimisega. Kuna maksimaalne oodatav ravikulude kokkuhoid saabuks alles 40–50 aasta pärast, ei ole mõistlik arvuliselt prognoosida ravikulude muutust nii kauges tulevikus.

## 9. Järeldused

Raporti eesmärk on koondada tõenduspõhised andmed HPV-vastase vaksineerimise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta ning hinnata teaduskirjanduse ja Eesti andmete põhjal kahe-, nelja- ja üheksavalentse HPV-vaktsiiniga vaksineerimise kulusid ja muutust tervisetulemis võrreldes mittevaksineerimisega.

### 1. Milline on HPVga seotud vähkide haiguskoormus ja ressursikulu Eestis?

Eestis on võrreldes Lääne-Euroopa riikidega suhteliselt suur nii üldine HPV kui ka HPV onkogeensete viiruste kandlus. Samuti on Eestis emakakaelavähi esmashaigestumus (23,3 juhtu 100 000 naise kohta) ja suremus (6,1 surma 100 000 naise kohta) üks Euroopa suuremaid.

Teaduskirjanduse põhjal on 85–100% emakakaelavähkidest, 80–90% anaalvähkidest, 28–75% tupe- ja häbemevähkidest ning 35–40% suu- ja neeluvähkidest seotud HPVga. Aastatel 2008–2012 diagnoositi Eestis naistel keskmiselt 187 emakakaelavähi (RHK-10 C52), 46 suu- ja neeluvähi (RHK-10 C00–C14), 32 häbeme- ja tupevähi (RHK-10 C51–C52) ning 13 anaalvähi (RHK-10 C21) esmasjuhtu aastas; meestel diagnoositi aastas keskmiselt 116 suu- ja neeluvähi, 4 anaalvähi ning 10 peenisevähi esmasjuhtu.

Uuringute lõikes varieeruvad hinnangud selle kohta, kui suur osa emakakaela-, suu- ja neeluvähkidest, tupe- ja häbemevähkidest ning anaalvähkidest on HPVst põhjustatud. Kui eeldada, et kõik emakakaelavähid, 40% suu- ja neeluvähkidest, 40% tupe- ja häbemevähkidest ning 90% anaalvähkidest on seotud HPVga, on aastane hinnanguline HPVst põhjustatud ressursikulu Eesti Haigekassale 1,2–1,4 miljonit eurot. Suurima osa (ligikaudu 65%) sellest moodustab emakakaelavähi ravi.

### 2. Milline on aastatel 2011–2015 avaldatud tõendus HPV-vaktsiinide kliinilise efektiivsuse kohta?

Kahe- ja neljavalentse HPV-vaktsiini efektiivsus tugineb valdavalt 15–26-aastaste naiste põhjal läbi viidud immunogeensuse ja tõhususe uuringutel. Uuemate võrdlusuuringute alusel on kahevalentse vaktsiini immuunvastus HPV 16 ja 18 vastaste antikehade taseme alusel mõnevõrra suurem kui neljavalentsel vaktsiinil. Üheksavalentne vaktsiin on kattuvate HPV tüüpide immuunvastuselt neljavalentse vaktsiiniga samaväärne, samuti tekib serokonversioon HPV tüüpidele 31, 33, 45,

52, ja 58. Kahe- ja neljavalentse vaktsiini immunogeensuse kestus on pikenenud 8–9 aastale. Praeguse tõenduse kohaselt pole 9–14-aastaste tüdrukute immunogeensus 2-annuselisel vaktsineerimisel kehvem võrreldes 15–26-aastaste naiste 3-annuselise vaktsineerimisega. Samas puudub kindel tõendus selle kohta, kas vaktsiinide erinevused immuunvastuses on ülekantavad erinevusteks pikaajalisse kaitsevõimesse haiguste ennetamisel ning kas tõhususannus aastaid pärast esmast vaktsineerimist on vajalik.

Vaktsiinid on tõhusad neis sisalduva genotüübiga seotud HPV püsiva nakkuse, emakakaela vähieelsete seisundite CIN 1–3, anaalkanali nakkuse, häbeme vähieelsete seisundite VIN 1–3 ja tupe vähieelsete seisundite VaIN 1–3 ning genitaaltüügaste ja suu- ja neeluvähkide ennetamisel. Uus üheksavalentne vaktsiin on tõhus HPV 31, 33, 45, 52 ja 58 püsiva nakkuse ja suure riskiga emakakaela-, häbeme- ja tupehaiguste (sh CIN 2–3, AIS, emakakaelavähk; VIN 2–3, häbemevähk; VaIN 2–3, tupevähk) ennetamisel. Kõigi kolme vaktsiini tõhusus vaktsiinis sisalduvate tüüpide põhjustatud HPV püsiva nakkuse ennetamisel on suur (üle 90%). Hoolimata mõningasest tõendusest riskikaitse tekke kohta, on uuringud näidanud oluliselt väiksemat tõhusust HPV tüübist sõltumatu nakkuse ennetamisel.

Rahvastikupõhistes uuringutes on leitud, et vaktsineerimine kas kahe- või neljavalentse vaktsiiniga vähendab emakakaela suure riskiga vähieelsete seisundite esinemust, vaktsiinis sisalduvatesse HPV tüüpidesse nakatumist ja genitaaltüügaste esinemust. Kui varasemas raportis järeldati, et tegemist on eelkõige personaalset kaitset andvate vaktsiinidega, mis ei ole kaitsva toimega rahvastiku tasemel, siis nüüdseks leidub tõendust üldimmuunsusfooni tekke kohta üle 50% naiste vaktsineerimise kaetusega riikides.

### **3. Milline on aastatel 2011–2015 avaldatud tõendus HPV-vaktsiinide kulutõhususe kohta?**

Uuemates kulutõhususe uurimustes on mudelites enam arvestatud vaktsiini kaitsega ka teiste HPV nakkusest tingitud vähkide vastu peale emakakaelavähi, ning üldimmuunsusfooni või riskikaitsetoime tekkimisega. Ühes kulutõhususe mudelis oli hinnatud ka üheksavalentse vaktsiini kulutõhusust ja ühes 2-annuselise skeemi kulutõhusust.

Aastatel 2011–2015 avaldatud kulutõhususe uuringutes on andmed ärahoitud emakakaelavähkide ja surmajuhtude kohta esitatud ainult üksikutes uurimustes. Nende järgi hoiti vaktsineerimisega 10 000 isiku kohta ära 8–95 emakakaelavähki ja 46–50 emakakaelavähist tingitud surma, mis tähendas võitu 20–296 QALYt.



Täiendkulu tõhususe määr oli vahemikus 110 – 25 685 eurot QALY kohta. Täiendkulu tõhususe määra väärtust mõjutas oluliselt vaktsiini hind ja diskonteerimismäär.

#### **4. Milline on HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis?**

Vaktsineerimine annab võidu elukvaliteedis: 12-aastaste tüdrukute HPV-vastane vaktsineerimine hoiaks 10 000 tüdruku kohta nende eluea jooksul ära 87–125 emakakaelavähi juhtu ja 29–32 teisi HPVst põhjustatud vähijuhte. Neljavalentse ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel lisanduks kaitsetoime genitaaltüügaste vastu. Sõltuvalt kasutatavast vaktsiinist hoitaks vaktsineerimisega ära 10 000 tüdruku kohta nende eluea perspektiivis 33–44 HPVst tingitud surmajuhutu, millest enamiku moodustaks surmad emakakaelavähki.

Baasstsenaariumi tingimustel on täiendkulu tõhususe määr (ICER) tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist kahevalentse vaktsiini kasutamisel 14 164 eurot, neljavalentse vaktsiini kasutamisel 14 229 eurot ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 11 794 eurot lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumite kohaselt jääb ICER vastavalt vahemikku 2893 – 21 868 eurot, 5652 – 21 962 eurot ja 4652 – 18 303 eurot lisanduva QALY kohta. Enim mõjutab täiendkulu tõhususe väärtust diskonteerimismäär, vaktsineerimisskeem, vähist paranenute elukvaliteedi hinnang ja vaktsiini ühe annuse hind. Kokkuvõttes on kolme vaktsiini täiendkulu tõhususe määrad samasugused ja erinevad tundlikkuse analüüsi variandid ei erista ühte vaktsiini teisest.

#### **5. Milline on vaktsineerimise eelarvemõju?**

12-aastaste HPV-vastase vaktsineerimise aastane kulu koos korralduskuludega oleks sõltuvalt vaktsiinist baasstsenaariumi tingimustel 1 016 596 – 1 285 839 eurot. See aastane kulu omakorda sõltuks kasutatavast vaktsineerimisskeemist ja vaktsiini hinnast ning võiks seega olla vahemikus 766 197 – 1 921 259 eurot. Lisades võimaliku 2-aastase järelvaktsineerimise (ingl *catch-up*) programmi, suureneks kulud kahel esimesel aastal kolmekordseks.

HPV-vastane vaktsineerimine on tõhus meede HPVst põhjustatud muutuste ja haiguste ennetamiseks. Kogemused riikidest, kus vaktsineerimisprogrammid on aastaid töötanud, näitavad juba praegu haigestumise vähenemist düsplaasiasse ja genitaaltüügastesse. Vaktsiinides sisalduvate HPV tüüpidesse nakatumise leviku ja genitaaltüügaste esinemuse oluline vähenemine algaks eeldatavalt 2–3 aastat ja vähieelsete seisundite esinemuse vähenemine 3–5 aastat pärast programmi raken-

damist. Programmi peamine oodatav toime – emakakaelavähi esmashaigestumise vähenemine – saabuks 20–30 aasta pärast. Maksimaalne tervisemõju, mil väheneb ka haigestumine teistesse HPVst põhjustatud vähkidesse, saavutatakse 40–50 aasta jooksul. Efektiivselt toimiv vaktsineerimisprogramm võiks seega lähima paari-kümne aasta pärast oluliselt vähendada HPVst põhjustatud haiguskoormust Eestis ja võimaldaks emakakaelavähi haiguskoormuse vähenedes muuta ka emakakaela sõeluuringu korraldust.

## 10. Ettepanekud

Teostatud analüüside tulemused ja teemakohase teaduskirjanduse läbitöötamine võimaldavad esitada soovitusel HPV-vastase vaktsineerimise ja emakakaelavähi sõeluuringu korraldamiseks Eestis.

1. Eestis on emakakaelavähki haigestumine ja suremus suur. Viimastel aastatel on haigestumus märgatavalt suurenenud. Selle olulise rahvatervise probleemi lahendamiseks on asjakohane ümber korraldada nii emakakaelavähi sõeluuring kui ka käivitada HPV-vastane vaktsineerimine riikliku programmina.

2. HPV-vastast vaktsineerimist on Eestis mõistlik korraldada olemasoleva ja efektiivselt toimiva koolitervishoiuteenuse raames, võttes sihtrühmaks 12-aastased tüdrukud ja eesmärgiks saavutada 70% hõlmatus. Võrreldes oportunistlike vaktsineerimisprogrammidega, on süstemaatilised rahvastikupõhised programmid taganud suurema hõlmatus ja on seetõttu tulemuslikumad.

3. HPV vaktsineerimisprogrammid Euroopas ja mujal maailmas on sageli alustanud ka järelvaktsineerimise (ingl *catch-up*) programmidega, millega teatud aastate jooksul vaktsineeritakse vanuseliselt laiemat sihtrühma, et saavutada kiiremat ja ulatuslikumat kaitset. Kuigi järelvaktsineerimise programm suurendab märgatavalt riikliku programmi algusaastatel vaktsineerimisprogrammi kulusid ja teiseses sihtrühmas ei saa eeldada samasugust efektiivsust kui vaktsineerimise esimeses sihtrühmas, saabuks oodatav võit tervisetulemis ajaliselt varem. Seega võib sarnaselt teiste riikidega osutada otstarbekaks rakendada esmase sihtrühmaga samaaegselt 2–3 aasta jooksul ka vanemate tüdrukute ja noorte naiste ehk teise (ingl *catch-up*) sihtrühma (13–18-aastased) vaktsineerimist ja saavutada selles rühmas 2 või 3 annusega 50% hõlmatus.

4. Eestis 2003. aastal käivitatud ja aastast 2006 üleriigilise ulatuse saanud emakakaelavähi sõeluuring ei ole taganud efektiivset sihtrahvastiku sõeluuringuga kaetust. Ainult 10% kõigist Pap-testidest tehakse sõeluuringu programmi raames ja sihtrühma naiste osalusmäär (20–25%) sõeluuringus on kolm korda madalam tasemest, mis on vajalik haigestumise vähendamiseks.

5. Emakakaelavähi sõeluuringu efektiivsuse suurendamiseks tuleb Eestis 2015. aastal loodud vähi sõeluuringute registrisse koondada kogu emakakaelavähi ennetaamisega seotud ja tegevused ja informatsioon, sh HPV-vastase vaktsineerimise andmed ning testide ja protseduuride tulemused. Sõeluuringute registri abil saab

tagada, et naised, kellel sõeluuringu käigus on diagnoositud HPVst põhjustatud muutused, jälgitaks ja ravitaks adekvaatselt.

6. Oluline on emakakaelavähi sõeluuringuprogrammi ja HPV-vastase vaktsineerimisprogrammi omavaheline koordineerimine ja infotehnoloogiliste lahenduste loomine andmebaaside vahel. Ajal, mil naine jõuab sõeluuringu sihtrühma vanuserühma, peaks sõeluuringu registri andmebaasis sisalduma informatsioon tema HPV-vastase vaktsineerituse kohta.

7. Ekspert hinnangute põhjal tuleks kaaluda praegu sõeluuringus kasutusel oleva Pap-testi asendamist uue meetodikaga, kus määratakse rakukaapest HPV DNA. Uuritava poolt kodus kogutud materjali (tupekaabe) laboris HPV DNA suhtes testimise meetodika on emakakaelavähi ja vähieelsete seisundite avastamisel sama täpne nagu kliinilisel läbivaatusel võetud analüüs. HPV-test annab võimaluse kasutada meetodit, kus posti teel saadetakse koju HPV-analüüsi võtmise vahendid. Selline testimine võib osutada sõeluuringu kontekstis ka odavamaks meetodiks kui günekoloogilise uuringu käigus läbiviidav Pap-testimine.

8. Koduse HPV-testi põhise emakakaelavähi sõeluuringu programmi käivitamine vajab täiendavat analüüsi, milles tuleb arvestada selliste teguritega nagu HPV nakkuse levimus, HPV-testi rakendamisel vajaminevate kordustestide ja kolposkoopiate hulk ning vähieelsete seisundite ravi vajadus, aga ka juba toimiva sõeluuringu kvaliteet ja mõju. Oluline on kvalifitseeritud laboriteenuse ja valideeritud HPV-testi olemasolu. Määratleda tuleb koduse HPV-testi põhise sõeluuringu sihtrühm, sõeluuringu intervall ja edasise jälgimise protokoll. Praegu toimiva emakakaelavähi sõeluuringu korralduse võimalik muutmine vajab täiendavat analüüsi.

## Kasutatud kirjandus

1. Liiv K, Lutsar K, Palm E, et al. Inimese papilloomiviiruse vastaste vaktsiinide kulu-tõhusus eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; Sotsiaalministeerium; 2011.
2. United Nations Development Programme. Human development report 2014. Sustaining human progress: reducing vulnerabilities and building resilience. New York : United Nations Development Programme; 2014.
3. Drummond MF, Schulpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
4. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102(5A):3–8.
5. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014;89(43):465–92.
6. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents: a review of human carcinogens. Lyon: IARC; 2012.
7. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):11–25.
8. Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009;8(12):1663–79.
9. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009;199(6):805–14.
10. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV–6/11 disease. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):35–41.
11. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202(12):1789–99.
12. Uusküla A, Kals M, Kosenkranius L, et al. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia. *BMC Infect Dis* 2010;10:63.
13. Padrik L, Raud T, Kriisa L, et al. The associations of HPV infection with clinical data and cervical pathology. Presented at the 5th European Congress of the European Federation for Colposcopy, Berlin, 27-29 May 2010.
14. Serrano B, de Sanjose S, Tous S, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer* 2015;51(13):1732–41.
15. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer* 2008;113(suppl 10):3036–46.

16. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, et al. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer* 2015;136(12):2752–60.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in European Union countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012.
18. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403.
19. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(6):607–15.
20. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20(1):16–30.
21. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vagina. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119(suppl 2):97–9.
22. Grulich AE, Poynten IM, Machalek DA, et al. The epidemiology of anal cancer. *Sex Health* 2012;9(6):504–8.
23. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 3):10–20.
24. Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol* 2004;5(3):149–57.
25. American Cancer Society. Oral cavity and oropharyngeal cancer. 2016. (<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003128-pdf.pdf>).
26. Abogunrin S, Di Tanna GL, Keeping S, et al. Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers in European populations: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2014;14:968.
27. Scarbrough Lefebvre CD, Van Krieking G, Goncalves MA, et al. Appraisal of the burden of genital warts from a healthcare and individual patient perspective. *Public Health* 2011;125(7):464–75.
28. Uusküla A, Reile R, Rezeberga D, et al. The prevalence of genital warts in the Baltic countries: findings from national cross-sectional surveys in Estonia, Latvia and Lithuania. *Sex Transm Infect* 2015;91(1):55–60.
29. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70 000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007;196(10):1447–54.
30. Uusküla A, Raag M, Uppin A, et al. Incidence of cervical intraepithelial neoplasia in Estonia. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(2):129–36.
31. Innos K, Baburin A, Aareleid T. Cancer patient survival in Estonia 1995–2009: time trends and data quality. *Cancer Epidemiol* 2014;38(3):253–8.

32. Tervise Arengu Instituut. Valitud vähipaikmete vanusele kohandatud viie aasta suhteline elulemus koos 95% usaldusintervalliga (UI) Eestis 2005–2009. 02.06.2015. ([http://www.tai.ee/images/PDF/Registrid/Elulemuse\\_tabel\\_2.pdf](http://www.tai.ee/images/PDF/Registrid/Elulemuse_tabel_2.pdf)).
33. Tervise Arengu Instituut. Ühe ja viie aasta suhteline vähielulemus koos 95% usaldusintervalliga (UI) Eestis 2005–2009. 02.06.2015. ([http://www.tai.ee/images/PDF/Registrid/Elulemuse\\_tabel\\_1.pdf](http://www.tai.ee/images/PDF/Registrid/Elulemuse_tabel_1.pdf)).
34. Willis BH, Hyde CJ. Estimating a test's accuracy using tailored meta-analysis – How setting-specific data may aid study selection. *J Clin Epidemiol* 2014;67(5):538–46.
35. Techakehakij W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine* 2008;26(49):6258–65.
36. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Luxembourg: International Agency for Research on Cancer; 2008.
37. Nieminen P, Kallio M, Anttila A, et al. Organised vs spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1999;83(1):55–8.
38. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention, vol.10. Lyon: IARC, 2005. (<https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/HANDBOOK10.pdf>)
39. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 2000;36(12):1473–8.
40. Council of the European Union. Council recommendation of 2 december 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *Official Journal of the European Union* 2003;(L 327):34–8.
41. Boyle P, Autier P, Bartelink H, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol* 2003;14(7):973–1005.
42. Coleman D, Day N, Douglas G, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 1993;29A(suppl 4):1–38.
43. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition – summary document. *Ann Oncol* 2010;21(3):448–58.
44. Vaask S, Raud T, Kloor U. Emakakaevähi sõeluuringu korraldus ja tulemused Eestis. *Eesti Arst* 2009;88(11):748–54.
45. Veerus P, Arbyn M, Amati C, et al. Impact of implementing a nationwide cervical cancer screening program on female population coverage by Pap-tests in Estonia. *Tumori* 2010;96(4):524–8.
46. Eesti Ravimiregister. Cervarix. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2015. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf)).

47. Eesti Ravimiregister. Gardasil. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2015. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf)).
48. Eesti Ravimiregister. Silgard. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2015. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000732/WC500051549.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000732/WC500051549.pdf)).
49. Eesti Ravimiregister. Gardasil 9. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2015. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003852/WC500189111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf)).
50. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavir Res* 2015;1:22–31.
51. European Commission. Directorate-General for Health and Food Safety. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition : supplements. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015.
52. Herrero R, Gonzalez P, Markowitz LE. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *Lancet Oncol* 2015;16(5):206–16.
53. Donken R, Knol MJ, Bogaards JA, et al. Inconclusive evidence for non-inferior immunogenicity of two- compared with three-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2015;71(1):61–73.
54. Terviseamet. Nakkushaiguste immunoprofülaktika 2007/2015. Tallinn: Terviseamet. [17.02.2016] (<http://www.terviseamet.ee/nakkushaigused/vaktsineerimine/nakkushaiguste-immunoprofuektika.html>).
55. Kiisk K, Laius O. HPV-vaktsiini kasutamine Eestis on vähene. *Eesti Arst* 2014;93(6):345–7.
56. European Medicines Agency. CHMP variation assessment report (EMA/891492/2011). London: EMA; 2011 01.05.2015. ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000721/WC500121597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000721/WC500121597.pdf)).
57. Medina DM, Valencia A, de Velasquez A, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized, controlled trial in adolescent girls. *J Adolesc Health* 2010;46(5):414–21.
58. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007;40(6):564–71.
59. Petaja T, Pedersen C, Poder A, et al. Long-term persistence of systemic and mucosal immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in preteen/adolescent girls and young women. *Int J Cancer* 2011;129(9):2147–57.
60. European Medicines Agency. Cervarix: assessment report (EMA/789820/2013). London: EMA; 2013. [01.05.2015]: ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000721/WC500160885.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000721/WC500160885.pdf)).



61. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin* 2011;7(12):1374–86.
62. Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A. Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: systematic review and meta-analysis. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(6):483–9.
63. Miltz A, Price H, Shahmanesh M, et al. Systematic review and meta-analysis of L1-VLP-based human papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior hpv exposure. *PloS One* 2014;9(3):e90348.
64. Lu B, Kumar A, Castellsague X, et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011;11:13.
65. Tomljenovic L, Spinosa JP, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccines as an option for preventing cervical malignancies: (how) effective and safe? *Curr Pharm Des* 2013;19(8):1466–87.
66. Romanowski B, de Borba PC, Naud PS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 as04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009;374(9706):1975–85.
67. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):89–99.
68. Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov* 2011;1(5):408–19.
69. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet* 2014;384(9961):2213–27.
70. Zhu FC, Chen W, Hu YM, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18-25 years: results from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2014;135(11):2612–22.
71. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, et al. Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: final analysis of a phase 2 double-blind, randomized controlled trial. *I Int J Gynecol Cancer* 2010;20(5):847–55.
72. Kreimer AR, Gonzalez P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011;12(9):862–70.

73. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PloS One* 2013;8(7):e68329.
74. Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):100–10.
75. Szarewski A, Skinner SR, Garland SM, et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation. *J Infect Dis* 2013;208(9):1391–6.
76. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118(5):2135–45.
77. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(3):201–9.
78. Ferris D, Samakoses R, Block SL, et al. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics* 2014;134(3):657–65.
79. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(17):1793–802.
80. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95(11):1459–66.
81. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):271–8.
82. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356(19):1928–43.
83. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915–27.
84. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br J Cancer*. 2011;105(1):28–37.
85. Munoz N, Manalastas R, Jr., Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in

- women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;373(9679):1949–57.
86. Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y, et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (Gardasil) in Japanese women aged 18–26 years. *Cancer Sci* 2013;104(4):465–72.
  87. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493.
  88. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009;2(10):868–78.
  89. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all hpv-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(5):325–39.
  90. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2015;33(48):6855–64.
  91. Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, et al. A randomized, double-blind, phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil in 9-15-year-old girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(9):992–8.
  92. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372(8):711–23.
  93. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):565–80.
  94. Mariani L, Vici P, Suligoj B, et al. Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. *Adv Ther* 2015;32(1):10–30.
  95. Leval A, Herweijer E, Ploner A, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(7):469–74.
  96. Delere Y, Remschmidt C, Leuschner J, et al. Human papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis* 2014;14:87.
  97. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, et al. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia - nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(3):djt460.
  98. Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A, et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-

- 6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of-study analysis of a phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(12):3435–45.
99. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012;30(suppl 5):123–38.
  100. Di Mario S, Basevi V, Lopalco PL, et al. Are the two human papillomavirus vaccines really similar? A systematic review of available evidence: efficacy of the two vaccines against HPV. *J Immunol Res* 2015;2015:435141.
  101. Malagon T, Drolet M, Boily MC, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(10):781–9.
  102. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9,4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(8):2147–62.
  103. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol* 2015;16(7):775–86.
  104. Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer* 2014;110(11):2804–11.
  105. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based hpv vaccination program on cervical abnormalities: A data linkage study. *BMC Med* 2013;11:227.
  106. Herweijer E, Leval A, Ploner A, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA* 2014;311(6):597–603.
  107. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* 2014;348:g1458.
  108. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9447):1757–65.
  109. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247–55.
  110. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374(9686):301–14.

111. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009;5(10):696–704.
112. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine* 2014;32(39):5087–97.
113. Blakely T, Kvizhinadze G, Karvonen T, et al. Cost-effectiveness and equity impacts of three HPV vaccination programmes for school-aged girls in New Zealand. *Vaccine* 2014;32(22):2645–56.
114. Brisson M, Laprise JF, Drolet M, et al. Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-dynamic modeling study. *Vaccine* 2013;31(37):3863–71.
115. Drolet M, Laprise JF, Boily MC, et al. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *Int J Cancer* 2014;134(9):2264–8.
116. Jit M, Brisson M, Laprise JF, et al. Comparison of two dose and three dose human papillomavirus vaccine schedules: cost effectiveness analysis based on transmission model. *BMJ* 2015;350:g7584.
117. Luttjeboer J, Westra TA, Wilschut JC, et al. Cost-effectiveness of the prophylactic HPV vaccine: an application to the Netherlands taking non-cervical cancers and cross-protection into account. *Vaccine* 2013;31(37):3922–7.
118. Olsen J, Jorgensen TR. Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. *Cost Eff Resour Alloc* 2015;13:4.
119. Demarteau N, Van Kriekinge G, Simon P. Incremental cost-effectiveness evaluation of vaccinating girls against cervical cancer pre- and post-sexual debut in Belgium. *Vaccine* 2013;31(37):3962–71.
120. Uusküla A, Mürsepp A, Kawai K, et al. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in Estonia. *BMC Infect Dis* 2013;13:304.
121. Gomez JA, Lepetic A, Demarteau N. Health economic analysis of human papillomavirus vaccines in women of Chile: perspective of the health care payer using a markov model. *BMC Public Health* 2014;14:1222.
122. Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, et al. Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the netherlands. *BMC Infect Dis* 2013;13:75.
123. Voko Z, Nagyjanosi L, Kalo Z. Cost-effectiveness of adding vaccination with the AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine to cervical cancer screening in hungary. *BMC Public Health* 2012;12:924.
124. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV045: Oodatav eluiga sünnimomendil ja elada jäänud aastad soo ja vanuse järgi. 14.09.2015 (<http://pub.stat.ee/px-web.2001/>)

Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad\_ja\_koosseis/02Demograafilised\_pehinaitajad/02Demograafilised\_pehinaitajad.asp).

125. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000;151(12):1158–71.
126. Canfell K, Barnabas R, Patnick J, et al. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *Br J Cancer* 2004;91(3):530–6.
127. Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, et al. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: a cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 2008;6:4.
128. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness analysis HPV vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia. *Eur J Public Health* 2010;20(4):415–21.
129. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (HPV) disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis* 2009;9:119.
130. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, et al. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(2):117–28.
131. SEER. SEER cancer statistics review, 1975–2012. National Cancer Institute; 2015. ([http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/)).
132. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;14(suppl 5):128–49.
133. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV046: Suremustõenäosus ja ellujääjad sünnipõlvkonna hulgast soo ja vanuse järgi. 29.04.2015. ([http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad\\_ja\\_koosseis/02Demograafilised\\_pehinaitajad/02Demograafilised\\_pehinaitajad.asp](http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad_ja_koosseis/02Demograafilised_pehinaitajad/02Demograafilised_pehinaitajad.asp)).
134. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV56: Surnud surmapõhjuse, soo ja vanuserühma järgi. 29.04.2015. (<http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/03Rahvastikusundmused/10Surmad/10Surmad.asp>).
135. Hartwig S, Baldauf J-J, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavir Res* 2015;1:90–100.
136. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(6):djv086.
137. Kulasingam S, Connelly L, Conway E, et al. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sex Health* 2007;4(3):165–75.

138. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007;13(1):28–41.
139. Olsen J, Jepsen MR. Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26(2):183–91.
140. Tartu Ülikooli Kliinikum. Kliinikumi tasuliste teenuste hinnakiri TKL-81. 14.01.2016. (<http://www.kliinikum.ee/teenused/kliinikumi-tasuliste-teenuste-hinnakiri-tkl-81#top>).
141. Põhja-Eesti Regionaalhaigla. Patsiendile ja lähedasele. Tasulised teenused. Tasuliste teenuste hinnakiri. 14.01.2016. (<http://www.regionaalhaigla.ee/et/tasulised-teenused>).
142. Ida-Tallinna Keskhaigla. SA Ida-Tallinna keskhaigla tasuliste teenuste hinnakiri. 14.01.2016. (<http://www.itk.ee/patsiendile/hinnakiri/naistekliinik>).
143. Ida-Viru Keskhaigla. Patsiendile ja külastajale. Tasulised teenused. Tasuliste teenuste hinnakiri (kehtiv alates 04.11.2015). 14.01.2016. ([http://www.ivkh.ee/images/Hinnakirjad/Tasuliste\\_teenuste\\_hinnakiri\\_vrs\\_65.pdf](http://www.ivkh.ee/images/Hinnakirjad/Tasuliste_teenuste_hinnakiri_vrs_65.pdf)).
144. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. VV määrus 18.12.2015 nr 138. RT I, 22.12.2015, 54.
145. Zechmeister I, Blasio BF, Garnett G, et al. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine* 2009;27(37):5133–41.
146. Eesti Haigekassa. Aruanded, eelarved, statistika: Rahaliste hüvitiste statistika, töövoimetuse hüvitise kulud 2011-2014(xls). 23.09.2015. (<https://www.haigekassa.ee/et/haigekassa/statistika/rahaliste-huvitiste-kulud>).
147. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: TT260: Palgatöötajad põhitööl. 23.09.2015. (<http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Sotsiaalelu/15Tooturg/06Palgatootajad/02Aastastatistika/02Aastastatistika.asp>).
148. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV0211: Aastakeskmise rahvastik - sugu, aasta ning vanuserühm. 23.09.2015. ([http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad\\_ja\\_koosseis/04Rahvaarv\\_ja\\_rahvastiku\\_koosseis/04Rahvaarv\\_ja\\_rahvastiku\\_koosseis.asp](http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad_ja_koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis.asp)).
149. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV089: Prognoositav rahvaarv vanuse ja soo järgi (aluseks 1. jaanuari 2012 rahvaarv). 15.04.2015. ([http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad\\_ja\\_koosseis/04Rahvaarv\\_ja\\_rahvastiku\\_koosseis/04Rahvaarv\\_ja\\_rahvastiku\\_koosseis.asp](http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad_ja_koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis.asp)).
150. Võrno T, Maimets M, Lutsar K, et al. Riskirühmade gripivastase vaktsineerimise kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.

# Lisa 1. Lähteülesanne

## TTH raporti lähteülesanne HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus

### Eesmärk

Raporti eesmärk on hinnata Eesti andmetel kahe-, nelja- ja üheksavalentse HPV-vaktsiiniga vaktsineerimise kulusid, muutust tervisetulemis võrreldes mitte vaktsineerimisega.

### Taust

Inimese papilloomiviiruse (ingl *human papilloma virus* ehk HPV) onkogeensed tüved 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 jt on teadusuuringute põhjal seotud emakakaelavähi tekkega. Samuti põhjustavad mitmed madala onkogeense riskiga viirustüved 6 ja 11 anogenitaalsete tüügaste teket. Genitaalide piirkonna HPV nakkused levivad sugulisel teel. Nakkuse areng invasiivseks vähiks kestab tavaliselt aastakümneid.

Eestis rakendatakse alates 2003. a emakakaelavähi sõeluuringut, kuhu kutsutakse 30–55-aastaseid naisi iga viie aasta järel. Samas on sõeluuringu hõlmatus suboptimaalne ja emakakaelavähist tingitud tervisekaotus on suur. WHO 2012. a andmetel oli emakakaelavähi esmashaigestumus (23,3 juhtu 100 000 naise kohta) ja suremus (8,1 juhtu 100 000 naise kohta) Eestis üks Euroopa kõrgemaid.

HPVst põhjustatud emakakaelavähi ja vähieelsete seisundite ennetamiseks on kliinilistes uuringutes tõendatult efektiivne HPV-vastane vaktsineerimine. Senistes uuringutes on tõestatud vaktsiini kaitsetoime säilimine esialgsel tasemel kuni 10 aastat pärast vaktsineerimist. WHO järgi oli HPV-vaktsiin 2014. aastaks lisatud 58 riigi vaktsineerimiskavadesse.

### Teema olulisus

TÜ tervishoiu instituudis koostati 2011. a Sotsiaalministeeriumi tellimusel analüüs HPV-vastase vaktsineerimise mõjust rahva tervisele ja ravikuludele. Tulenevalt muutunud vaktsineerimissoovitusest (3 annuse asemel 2 annust) ning HPV-vaktsiini võimalikust tõhususest onkogeense HPVga seotud vähipaikmete (suu ja neeluvähk, tupe-, hääbeme- ja anaalvähk) ennetamisel, on tekkinud vajadus kulu-



tõhususe analüüsi uuendamiseks. Samuti on 2015.a lisandunud uus üheksavalentne HPV-vaktsiin (Silgard/Gardasil 9). Tõendus vaktsiini täiendavast efektiivsusest ja madalam vaktsineerimiskulu võib hinnanguliselt tähendada tervishoiukulude kokkuhoidu.

## **Tehnoloogiad**

HPV nakkuse ja emakakaelavähi profülaktikaks on kasutusel neljavalentne vaktsiin Silgard/Gardasil (HPV 6, 11, 16, 18) ja kahevalentne vaktsiin Cervarix (HPV 16 ja 18). WHO juhiste järgi manustatakse mõlemat vaktsiini alla 14a.tütarlastele kaks annust, vanematele tütarlaste puhul rakendatakse kolme annuselist vaktsineerimisskeemi. Mõlemad vaktsiinid on näidustatud kasutamiseks alates 9. eluaastast.

Alates märtsist 2015 on üheksavalentsel Silgard/Gardasil 9 vaktsiinil Euroopa Raviameti heakskiit. Silgard/Gardasil 9 sisaldab lisaks neljavalentse vaktsiini viirustüvedele ka serotüüpe 31,33, 45, 52, 58. Kehtib kolme doosiline vaktsineerimisskeem.

## **Sihtrühm**

Vaktsineerimise sihtrühm on 9–14-aastased tütarlapsed. Analüüsis modelleeritakse 12-aastaste tütarlaste vaktsineerimist eeldusel, et sihtrühma vaktsineerimine on korraldatud tsentraalselt riikliku immuniseerimiskava raames.

## **Uurimisküsimused ja lahendused**

### **1. Milline on onkogeense HPV-ga seotud vähipaikmete haiguskoormus ja ressursikulu Eestis?**

*Lahendus:* Koostatakse andmepäring HPV-ga seotud vähipaikmete ravi kulude kohta Eesti Haigekassa 2012–2014 raviarvetes. Teaduskirjanduse ja Vähiregistri andmete põhjal kirjeldatakse HPV-ga seotud vähipaikmete epidemioloogiat ja haiguskoormust; raviarvete põhjal hinnatakse vähiravi ressursikulu Eestis.

### **2. Milline on uus tõendus HPV vaktsiinide kliinilise efektiivsuse kohta?**

*Lahendus:* teaduskirjanduse ülevaade 2011–2015 avaldatud HPV vaktsiinide efektiivsust käsitlevate uuringute kohta.

### **3. Milline on uus tõendus HPV vaktsiinide kulutõhususe kohta?**

*Lahendus:* teaduskirjanduse ülevaade 2011–2015 avaldatud HPV vaktsiinide kulutõhusust käsitlevate uuringute kohta.

### **4. Milline on HPV vastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis?**

*Lahendus:* Koostatakse Markovi mudel hindamaks 12-aastaste tütarlaste HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusust. Mudelis võrreldakse kahe-, nelja- ja üheksavalentse vaktsiini kulutõhusust mitte-vaktsineerimisega. Mudelis kasutatakse teaduskirjandusest ja Eesti kuluandmetest lähtuvaid uuendatud sisendandmeid. Tulemustena esitatakse eri vaktsineerimisstsenaariumite lõikes võit tervisetulemis (QALY), kulud ja täiendkulu tõhususe määr.

### **5. Milline on vaktsineerimise eelarvemõju?**

*Lahendus:* Koostatakse eelarve mõju analüüs, mis arvestab vaktsineerimisega kaasnevate kulude ning ärahoitavate ravikuludega.

## **Oodatavad tulemused**

Eesti andmetele tuginev ülevaade HPV-ga seotud haiguskoormusest ja ressursikulust Eestis.

Ülevaade perioodil 2011–2015 avaldatud tõendusest HPV vaktsiinide kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta.

HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis arvestades uut infot vaktsiinide manustamisskeemi ning vaktsiinide täiendava efektiivsusega suu ja neelu lameepiteelkasvajate ennetamisel.

Vaktsineerimisega kaasnev mõju riigieelarvele, sh vaktsineerimise ja ravikulude prognoos.

## **Töörühm**

*Triin Võrno, TÜ tervishoiu instituudi analüütik*

*Oliver Nahkur, TÜ tervishoiu instituudi analüütik*

*Anneli Uusküla, TÜ epidemioloogia professor (kliiniline ekspert)*

## Lisa 2. Otsingu metoodika

### Efektiivuse otsingu metoodika

#### Esmane otsing veebruaris 2015

(((((("Oropharyngeal Neoplasms"[Mesh] OR oropharyngeal cancer [tiab] OR "Condylomata Acuminata"[Mesh] OR genital warts [tiab]) OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR cervical cancer [tiab]) AND ((("Papillomavirus Vaccines"[nm] OR "Papillomavirus Vaccines"[Mesh] OR human papillomavirus vaccine OR "Papillomavirus Vaccines/administration and dosage"[Mesh] OR "Papillomavirus Infections/prevention and control"[Mesh] OR human papillomavirus immunization programs OR cervarix OR bivalent HPV vaccine OR HPV2 OR "human papillomavirus vaccine, L1 type 16,18"[nm] OR bHPV OR HPV16/18 OR gardasil OR silgard OR quadrivalent HPV vaccine OR HPV4 OR "human papillomavirus vaccine L1, type 6,11,16,18"[nm] OR qHPV OR gardasil 9 OR 9-valent HPV vaccine OR HPV9 OR 9vHPV OR Silgard 9))) AND (((("Papillomavirus Vaccines/adverse effects"[Mesh])) OR (((((((("adverse effects"[Subheading]) OR clinical efficacy) OR clinical effectiveness) OR clinical safety) OR adverse effect OR side effect OR treatment outcome[MeSH])))))))) AND ((("2011/01/01"[PDat] : "2015/02/31"[PDat]) AND English[lang])))

#### Täiendatud otsing septembris 2015

((((((("Oropharyngeal Neoplasms"[Mesh] OR oropharyngeal cancer [tiab] OR "Condylomata Acuminata"[Mesh] OR genital warts [tiab]) OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR cervical cancer [tiab] OR "anus neoplasms"[MeSH] OR anal cancer[tiab] OR "vulvar neoplasms"[MeSH] OR vulva cancer[tiab] OR "vaginal neoplasms"[MeSH] OR vaginal cancer[tiab]) AND ((("Papillomavirus Vaccines"[nm] OR "Papillomavirus Vaccines"[Mesh] OR human papillomavirus vaccine OR "Papillomavirus Vaccines/administration and dosage"[Mesh] OR "Papillomavirus Infections/prevention and control"[Mesh] OR human papillomavirus immunization programs OR cervarix OR bivalent HPV vaccine OR HPV2 OR "human papillomavirus vaccine, L1 type 16,18"[nm] OR bHPV OR HPV16/18 OR gardasil OR silgard OR quadrivalent HPV vaccine OR HPV4 OR "human papillomavirus vaccine L1, type 6,11,16,18"[nm] OR qHPV OR gardasil 9 OR 9-valent HPV vaccine OR HPV9 OR 9vHPV OR Silgard 9))) AND (((("Papillomavirus Vaccines/adverse effects"[Mesh])) OR (((((((("adverse effects"[Subheading])

OR clinical efficacy) OR clinical effectiveness) OR clinical safety) OR adverse effect OR side effect OR treatment outcome[MeSH]))) AND ((“2015/03/01”[PDat] : “2015/09/22”[PDat]) AND English[lang])))

## **Kulutõhususe otsingu metoodika**

### **Esmane otsing veebruar 2015**

(((((“Oropharyngeal Neoplasms”[Mesh] OR oropharyngeal cancer [tiab] OR “Condylomata Acuminata”[Mesh] OR genital warts [tiab]) OR “Uterine Cervical Neoplasms”[Mesh] OR cervical cancer [tiab]) AND ((“Papillomavirus Vaccines”[nm] OR “Papillomavirus Vaccines”[Mesh] OR human papillomavirus vaccine OR “Papillomavirus Vaccines/administration and dosage”[Mesh] OR “Papillomavirus Infections/prevention and control”[Mesh] OR human papillomavirus immunization programs OR cervarix OR bivalent HPV vaccine OR HPV2 OR “human papillomavirus vaccine, L1 type 16,18”[nm] OR bHPV OR HPV16/18 OR gardasil OR silgard OR quadrivalent HPV vaccine OR HPV4 OR “human papillomavirus vaccine L1, type 6,11,16,18”[nm] OR qHPV OR gardasil 9 OR 9-valent HPV vaccine OR HPV9 OR 9vHPV OR Silgard 9))) AND (“Costs and Cost Analysis”[Mesh] OR “Cost-Benefit Analysis”[Mesh] OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit analysis OR cost efficiency) AND ((“2011/01/01”[PDat] : “2015/02/31”[PDat]) AND English[lang])))

### **Täiendatud otsing oktoober 2015**

((((((((“Oropharyngeal Neoplasms”[Mesh] OR oropharyngeal cancer [tiab] OR “Condylomata Acuminata”[Mesh] OR genital warts [tiab]) OR “Uterine Cervical Neoplasms”[Mesh] OR cervical cancer [tiab] OR “anus neoplasms”[MeSH] OR anal cancer[tiab] OR “vulvar neoplasms”[MeSH] OR vulva cancer[tiab] OR “vaginal neoplasms”[MeSH] OR vaginal cancer[tiab]) AND ((“Papillomavirus Vaccines”[nm] OR “Papillomavirus Vaccines”[Mesh] OR human papillomavirus vaccine OR “Papillomavirus Vaccines/administration and dosage”[Mesh] OR “Papillomavirus Infections/prevention and control”[Mesh] OR human papillomavirus immunization programs OR cervarix OR bivalent HPV vaccine OR HPV2 OR “human papillomavirus vaccine, L1 type 16,18”[nm] OR bHPV OR HPV16/18 OR gardasil OR silgard OR quadrivalent HPV vaccine OR HPV4 OR “human papillomavirus vaccine L1, type 6,11,16,18”[nm] OR qHPV OR gardasil 9 OR 9-valent HPV vaccine OR HPV9 OR 9vHPV OR Silgard 9))) AND (“Costs and

Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR cost-effectiveness  
OR cost-utility OR cost-benefit analysis OR cost efficiency) AND (("2011/01/01"[PDat]  
: "2015/10/16"[PDat]) AND English[lang])))

### Lisa 3. Markovi mudelis kasutatud sisendid

Muutaja	Selgitus	Väärtus	Viide
cACdet	Anaalvähi ravikulu järgnevatel aastatel	1096,70	Eeldus
cACnew	Anaalvähi ravikulu esimesel aastal	3655,68	Arvutuslik
cAdministration	Vaktsineerimisega seotud kulud	25,0	Eeldus
cCervarix	Cervarixi ühe annuse maksumus	108,52	Arvutuslik
cCIN1det	CIN 1 ravikulu järgnevatel aastatel	16,9	Eeldus
cCIN1new	CIN 1 ravikulu 1. aastal	169,24	[120]
cCIN2det	CIN 2 ravikulu järgnevatel aastatel	29,1	Eeldus
cCIN2new	CIN 2 ravikulu 1. aastal	290,76	[120]
cCIN3det	CIN 3 ravikulu järgnevatel aastatel	50,9	Eeldus
cCIN3new	CIN 3 ravikulu 1. aastal	508,63	[120]
cDCCdet	Kaugelearenenud emakakaelavähi ravikulu järgnevatel aastatel	1075,2	Eeldus
cDCCnew	Kaugelearenenud emakakaelavähi ravikulu 1. aastal	3584	Eesti Haigekassa andmed
cGWdet	Genitaaltüügaste ravikulu järgnevatel aastatel	2,7	Eeldus
cGWnew	Genitaaltüügaste ravikulu 1. aastal	26,78	[120]
cHNCdet	Suu- ja neeluvähi ravikulu järgnevatel aastatel	1290,24	Eeldus
cHNCnew	Suu- ja neeluvähi ravikulu 1. aastal	4300,8	Arvutuslik
cIncapacity	Töövõimetushüvitise kulu	0,0*	Arvutuslik
cLCCdet	Lokaalse emakakaelavähi ravikulu järgnevatel aastatel	1075,2	Eeldus
cLCCnew	Lokaalse emakakaelavähi ravikulu 1. aastal	3584	Eesti Haigekassa andmed
cPap_testing	Pap-testi ja sellega seotud visiidi maksumus	27,90	[144]
cRCCdet	Regionaalse emakakaelavähi ravikulu järgnevatel aastatel	1075,2	Eeldus
cRCCnew	Regionaalse emakakaelavähi ravikulu 1. aastal	3584	Eesti Haigekassa andmed
cSilgard	Silgardi ühe annuse maksumus	108,81	[140–143]
cGardasil 9	Gardasil 9 ühe annuse maksumus	128,81	Eeldus
cVaccination	Vaktsiini maksumus mittevaktsineerimise korral	0,0	Eeldus

Muutaja	Selgitus	Väärtus	Viide
cVVCdet	Tupe- ja häbemevähi ravikulu järgnevatel aastatel	935,42	Eeldus
cVVCnew	Tupe- ja häbemevähi ravikulu 1. aastal	3118,08	Arvutuslik
detectAC	Anaalvähi avastamise tõenäosus	0,382	Eeldus
detectCIN1	CIN 1 avastamise tõenäosus	0,0*	[1]
detectCIN2	CIN 2 avastamise tõenäosus	0,0*	[1]
detectCIN3	CIN 3 avastamise tõenäosus	0,0*	[1]
detectDCC	Kaugelearenenud emakakaelavähi avastamise tõenäosus	0,867	[127–129]
detectHNC	Suu- ja neeluvähi avastamise tõenäosus	0,382	Eeldus
detectLCC	Lokaalse emakakaelavähi avastamise tõenäosus	0,0*	[1]
detectRCC	Regionaalse emakakaelavähi avastamise tõenäosus	0,382	[127–129]
detectVCC	Tupe- ja häbemevähi avastamise tõenäosus	0,382	Eeldus
discRate	Diskonteerimise määr	0,05	Eeldus
disuACdet	Anaalvähki haigestunu aastane elukvaliteedi muutus	– 0,53	Arvutuslik
disuCancerCured	Vähist paranenu aastane elukvaliteedi muutus	– 0,16	Arvutuslik
disuCIN1det	CIN 1 diagnoosiga isiku aastane elukvaliteedi muutus	– 0,045	Arvutuslik
disuCIN23det	CIN 2 või 3 diagnoosiga isiku aastane elukvaliteedi muutus	– 0,065	Arvutuslik
disuDCCdet	Kaugelearenenud emakakaelavähiga patsiendi aastane elukvaliteedi muutus	– 0,52	Arvutuslik
disuHNCdet	Suu- ja neeluvähki haigestunu aastane elukvaliteedi muutus	– 0,28	Arvutuslik
disuLCCdet	Lokaalsesse emakakaelavähki haigestunu aastane elukvaliteedi muutus	– 0,24	Arvutuslik
disuRCCdet	Regionaalsesse emakakaelavähki haigestunu aastane elukvaliteedi muutus	– 0,33	Arvutuslik
disuVCCdet	Tupe- ja häbemevähki haigestunu aastane elukvaliteedi muutus	– 0,35	Arvutuslik
effectCIN1trt	CIN 1 ravi tulemuslikkus	0,485	Arvutuslik
effectCIN2trt	CIN 2 ravi tulemuslikkus	0,93	Arvutuslik

Muutaja	Selgitus	Väärtus	Viide
effectCIN3trt	CIN 3 ravi tulemuslikkus	0,93	Arvutuslik
incapacity_benefit	Töövõimetushüvitise maksumus päevas	15,5	[146]
missWork	Vähiravi korral Eesti Haigekassa kompenseeritud päevad	32,0	Arvutuslik
pACTrtSuccess	Anaalvähi ravi õnnestumise tõenäosus	0,55	Eeldus
pCIN1_CIN2	CIN 1 tõenäosus progresseeruda aasta jooksul CIN 2-ks	0,0*	[128]
pCIN1_CIN3	CIN 1 tõenäosus progresseeruda aasta jooksul CIN 3-ks	0,0*	[128]
pCIN1_HPVOnc	CIN 1 tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV onkoloogilisse staadiumisse	0,0*	[128]
pCIN1_noHPV	CIN 1 tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV-negatiivseks	0,0*	[128]
pCIN1_Treated	CIN 1 ravimise tõenäosus	0,5	Ekspert hinnang
pCIN1det_CIN2det	Ravitud CIN 1 tõenäosus progresseeruda CIN 2-ks järgnevatel aastatel	0,0*	Arvutuslik
pCIN1det_CIN3det	Ravitud CIN 1 tõenäosus progresseeruda CIN 3-ks järgnevatel aastatel	0,0*	Arvutuslik
pCIN1det_noHPV	Ravitud CIN 1 tõenäosus taanduda HPV-negatiivseks järgnevatel aastatel	0,485	Arvutuslik
pCIN1TrtSuccess	CIN 1 ravi õnnestumise tõenäosus	0,97	[129]
pCIN2_CIN1	CIN 2 tõenäosus taanduda aasta jooksul CIN 1-ks	0,243	[128]
pCIN2_CIN3	CIN 2 tõenäosus progresseeruda aasta jooksul CIN 3-ks	0,0*	[128]
pCIN2_HPVOnc	CIN 2 tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV onkoloogilisse staadiumisse	0,01901	[127]
pCIN2_noHPV	CIN 2 tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV-negatiivseks	0,17109	[127]
pCIN2_Treated	CIN 2 ravimise tõenäosus	1,0	Ekspert hinnang
pCIN2det_CIN3det	Ravitud CIN 2 tõenäosus progresseeruda CIN 3-ks järgnevatel aastatel	0,0*	Arvutuslik
pCIN2det_noHPV	Ravitud CIN 2 tõenäosus taanduda HPV-negatiivseks järgnevatel aastatel	0,93	Arvutuslik
pCIN2TrtSuccess	CIN 2 ravi õnnestumise tõenäosus	0,93	[129]



Muutaja	Selgitus	Väärtus	Viide
pCIN3_CIN2	CIN 3 tõenäosus taanduda aasta jooksul CIN 2-ks	0,0135	[127]
pCIN3_HPVOnc	CIN 3 tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV onkoloogilisse staadiumisse	0,0*	[127]
pCIN3_LCC	CIN 3 tõenäosus progresseeruda aasta jooksul lokaalseks emakakaelavähiks	0,0*	Kalibreeritud
pCIN3_noHPV	CIN 3 tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV-negatiivseks	0,0*	[127]
pCIN3_Treated	CIN 3 ravimise tõenäosus	1,0	Ekspert hinnang
pCIN3det_LCCdet	Ravitud CIN 3 tõenäosus progresseeruda lokaalseks emakakaelavähiks järgnevatel aastatel	0,0*	Arvutuslik
pCIN3det_noHPV	Ravitud CIN 3 tõenäosus taanduda HPV-negatiivseks järgnevatel aastatel	0,93*	Arvutuslik
pCIN3TrtSuccess	CIN 3 ravi õnnestumise tõenäosus	0,93	[129]
pDCCTrtSuccess	Kaugelearenenud emakakaelavähi ravi õnnestumise tõenäosus	0,17	[129]
pDeath_AC	Anaalvähki suremise aastane tõenäosus	0,0*	Arvutuslik
pDeath_DCC	Kaugelearenenud emakakaelavähi suremise aastane tõenäosus	0,0*	[1]
pDeath_HNC	Suu- ja neeluvähki suremise aastane tõenäosus	0,0*	Arvutuslik
pDeath_LCC	Lokaalsesse emakakaelavähki suremise aastane tõenäosus	0,0*	[1]
pDeath_RCC	Regionaalsesse emakakaelavähki suremise aastane tõenäosus	0,0*	[1]
pDeath_VCC	Tupe- ja häbemevähki suremise aastane tõenäosus	0,0*	Arvutuslik
pDeathOther	Muul põhjusel suremise (loomulik suremus) aastane tõenäosus	0,0002*	[133]
pGW_noHPV	Genitaaltüügaste tõenäosus taanduda HPV-negatiivseks aasta jooksul	0,875	[128]
pGW_Treated	Genitaaltüügaste ravimise tõenäosus	0,75	Ekspert hinnang
pHNCTrtSuccess	Suu- ja neeluvähi ravi õnnestumise tõenäosus	0,55	Arvutuslik
pHPV_GW	HPV tõenäosus progresseeruda aasta jooksul genitaaltüügasteks	0,016*	[1]
pHPV_NoHPV	HPV tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV-negatiivseks	0,5519*	[127]

Muutaja	Selgitus	Väärtus	Viide
pHPVonc_AC	Onkoloogilise HPV tõenäosus progresseeruda aasta jooksul anaalvähiks	0,0*	Kalibreeritud
pHPVonc_CIN1	Onkoloogilise HPV tõenäosus progresseeruda aasta jooksul CIN 1-ks	0,083	[128]
pHPVonc_CIN2	Onkoloogilise HPV tõenäosus progresseeruda aasta jooksul CIN 2-ks	0,0*	[128]
pHPVonc_HNC	Onkoloogilise HPV tõenäosus progresseeruda aasta jooksul suu- ja neeluvähiks	0,0	Kalibreeritud
pHPVonc_noHPV	Onkoloogilise HPV tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV-negatiivseks	0,068*	[127]
pHPVonc_VVC	Onkoloogilise HPV tõenäosus progresseeruda aasta jooksul tupe- ja häbemevähiks	0,0	Kalibreeritud
pLCC_RCC	Lokaalse emakakaelavähi tõenäosus progresseeruda aasta jooksul regionaalseks emakakaelavähiks	0,23922	[127–129]
pLCCdet_RCCdet	Avastatud lokaalse emakakaelavähi tõenäosus progresseeruda regionaalseks emakakaelavähiks järgnevatel aastatel	0,23922	[127–129]
pLCCTrtSuccess	Lokaalse emakakaelavähi ravi õnnestumise tõenäosus	0,92	[129]
pNoHPV_HP	HPVsse nakatumise aastane tõenäosus	0,008*	[1]
pNoHPV_HPVonc	Onkoloogilise HPVVsse nakatumise aastane tõenäosus	0,017*	[1]
pPap_testing	Pap-testimise aastane tõenäosus	0,008*	Eesti Haigekassa andmed
pRCC_DCC	Regionaalse emakakaelavähi tõenäosus progresseeruda aasta jooksul kaugelearenenud emakakaelavähiks	0,55789	[127–129]
pRCCdet_DCCdet	Avastatud regionaalse emakakaelavähi tõenäosus progresseeruda kaugelearenenud emakakaelavähiks järgnevatel aastatel	0,55789	[127–129]
pRCCTrtSuccess	Regionaalse emakakaelavähi ravi õnnestumise tõenäosus	0,55	[129]
propHPV16_18	HPV 16 ja 18 osakaal kõikides onkoloogilistes HPV tüüpides üldpopulatsioonis	0,35	[12]
propHPV6_11	HPV 6 ja 11 osakaal genitaaltüügaste põhjustajates	0,9	[12]

Muutaja	Selgitus	Väärtus	Viide
propHPV9v	HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 oskaal kõikides HPV tüüpides üldpopulatsioonis	0,6	[12]
propWorking	Palgatööga hõivatuse määr naistel	0,0*	[147, 148]
pVCCTrtSuccess	Tupe- ja häbemevähi ravi õnnestumise tõenäosus	0,55	Eeldus
StartAge	Vanus vaktsineerimisel	12,0	Eeldus
uAC	Elukvaliteet avastamata anaalvähi korral	1,0	Eeldus
uACdet	Elukvaliteet avastatud anaalvähi korral	0,47	Arvutuslik
uCancer_curedAC	Elukvaliteet vähist paranenul	0,84	Eeldus
uCancer_curedDCC	Elukvaliteet vähist paranenul	0,84	[138]
uCancer_curedHNC	Elukvaliteet vähist paranenul	0,84	Eeldus
uCancer_curedLCC	Elukvaliteet vähist paranenul	0,84	[138]
uCancer_curedRCC	Elukvaliteet vähist paranenul	0,84	[138]
uCancer_curedVVC	Elukvaliteet vähist paranenul	0,84	Eeldus
uCIN1	Elukvaliteet avastamata CIN 1 korral	1,0	Eeldus
uCIN1det	Elukvaliteet avastatud CIN 1 korral	0,955	[137]
uCIN23	Elukvaliteet avastamata CIN 2 ja 3 korral	1,0	Eeldus
uCIN23det	Elukvaliteet avastatud CIN 2 ja 3 korral	0,935	[137]
uDCC	Elukvaliteet avastamata kaugelearenenud emakakaelavähi korral	1,0	Eeldus
uDCCdet	Elukvaliteet avastatud kaugelearenenud emakakaelavähi korral	0,48	[137]
uHPV	Elukvaliteet HPV mitteonkoloogilise nakkuse korral	1,0	Eeldus
uHPVonc	Elukvaliteet HPV onkoloogilise nakkuse korral	1,0	Eeldus
uHNC	Elukvaliteet avastamata suu- ja neeluvähi korral	1,0	Eeldus
uHNCdet	Elukvaliteet avastatud suu- ja neeluvähi korral	0,72	Arvutuslik

<b>Muutaja</b>	<b>Selgitus</b>	<b>Väärtus</b>	<b>Viide</b>
uLCC	Elukvaliteet avastamata lokaalse emakakaelavähi korral	1,0	Eeldus
uLCCdet	Elukvaliteet avastatud lokaalse emakakaelavähi korral	0,76	[137]
uNoHPV	Elukvaliteet HPV-negatiivses staadiumis	1,0	Eeldus
uRCC	Elukvaliteet avastamata regionaalse emakakaelavähi korral	1,0	Eeldus
uRCCdet	Elukvaliteet avastatud regionaalse emakakaelavähi korral	0,67	[137]
uVCC	Elukvaliteet avastamata tupe- ja häbemevähi korral	1,0	Eeldus
uVCCdet	Elukvaliteet avastatud tupe- ja häbemevähi korral	0,65	Arvutuslik
vaccine_coverage	Vaktsiiniga kaetus	0,7	Eeldus
vaccine_doses	Vaktsiiniannuste arv	2,0	Eeldus
vaccine_efficacy	Vaktsiini efektiivsus	0,95	Eeldus

\*Vanusespetsiifilised väärtused

## Lisa 4. Emakakaelavähi ravi – Eesti Haigekassa teenuste nimekiri

Teenus	Teenuse kood
<b>Kemoteraapia</b>	
Emakakaela kasvajate kemoteraapiakuur	326R
<b>Kiiritusravi ehk radioteraapia</b>	
Konventsionaalne ehk tavapärase väliskiiritusravi planeerimine	740101
Konformne ehk kasvaja kujuga kohandatud väliskiiritusravi planeerimine	740102
Intensiivsusmoduleeritud väliskiiritusravi planeerimine	740103
Väliskiiritusravi (üle 1 MV) üks protseduur	7402
Väliskiiritusravi protseduur	740201
Intensiivsusmoduleeritud väliskiiritusravi protseduur	740202
Standardplaaniga lähikiiritusravi protseduur	740301
Kahedimensionaalse planeerimisega lähikiiritusravi protseduur	740302
Kolmedimensionaalse planeerimisega günekoloogilise kasvaja lähikiiritusravi protseduur	740303
Palliativse kiiritusravi planeerimine	7434
Kuratiivse kiiritusravi planeerimine	7435
<b>Kirurgiline ravi</b>	
Emakakaela konisatsioon	11106
Emakakaela amputatsioon	21107
Vaagna- ja emakaela evistseratsioon, radikaalne hüsterektoomia ja radikaalne vulvektoomia	353
Emaka ja emakamanuste operatsioonid, k.a munasarja või emakamanuste pahaloomuliste kasvajate korral, kht-ga	354
Emaka ja emakamanuste operatsioonid, k.a munasarja või emakamanuste pahaloomuliste kasvajate korral, kht-ta	355
Emaka ja emakamanuste operatsioonid, k.a munasarja või emakamanuste pahaloomuliste kasvajate korral, lühike ravi	3550
Tupe, emakakaela ja vulva operatsioonid	360
Tupe, emakakaela ja vulva operatsioonid, lühike ravi	3600
Günekoloogiline laparoskoopia või naise steriliseerimine laparotoomial	361
Günekoloogiline laparoskoopia või naise steriliseerimine laparotoomial, lühike ravi	3610
Emaka abrasioon, emakakaela konisatsioon ja radioimplantaadi paigaldamine pahaloomuliste kasvajate korral	363

Teenus	Teenuse kood
Emaka abrasioon, emakakaela konisatsioon mittepahaloomuliste kasvajate korral, lühike ravi	364O
Naise reproduktiivsüsteemi muud operatsioonid	365
Naise reproduktiivsüsteemi pahaloomulised kasvajad, kht-ga	366
Naise reproduktiivsüsteemi pahaloomulised kasvajad, kht-ta	367
Hüsterektoomia	51102
Radikaalne hüsterektoomia	61102
Emaka laparoskoopiline operatsioon	61105
Laparoskoopiline assisteeritud vaginaalne hüsterektoomia (LAVH)	61106
Operatsioon Wertheimi järgi	71101
Infiltreeritud parameetriumiga emaka ekstirpatsioon	71102
Emakakaela ekstirpatsioon	71103
Tsüstektoomia + Brickeri põis	80302
Naissuguelundite väheulatuslik protseduur, lühike ravi	813O
Naissuguelundite haigus, lühike ravi olulise protseduurita	913O

## The cost-effectiveness of HPV vaccination

### Summary

**Objectives:** Current HTA report evaluates the impact of vaccination against human papillomavirus (HPV) within the national immunization programme by comparing the costs and cost-effectiveness of 2-, 4- and 9-valent vaccines to non-vaccination in Estonia.

**Methods:** Literature reviews for current evidence on effectiveness, safety and cost-effectiveness of HPV vaccination were carried out from September to October 2015. An independent Markov cohort model was constructed to compare the cost-effectiveness of vaccination with different HPV vaccines to no vaccination. The model implements a likely scenario of vaccinating (two doses) the cohort of 12-year-old girls with either 2-, 4- and 9-valent vaccines with 70% coverage in a national school-based vaccination programme. The model follows the natural progression of HPV infection into subsequent genital warts, premalignant lesions (CIN 1-3), cervical, oropharyngeal, vulvar, vaginal and anal cancer based on disease transition probabilities obtained from the literature. Data for effectiveness and quality of life outcomes was obtained from the published literature. Costs were calculated based on data from Estonian Health Insurance Fund and expert opinions. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%. The model evaluated the differences in costs and quality-adjusted life-years (QALYs) using incremental cost-effectiveness ratios (ICER). Additional budget impact analysis for the HPV vaccination within national immunization programme was performed.

**Results:** The vaccination of 10,000 12-year-old girls would prevent 116–157 cases of HPV-related cancers and 33–44 deaths from HPV-related cancers. A total of 504 cases of genital warts could be avoided with both 4-valent and 9-valent vaccines. In the base-case scenario, ICER was estimated at €14,164 (2-valent), €14,229 (4-valent) and €11,794 (9-valent) per QALY ranging between €2,893–21,868, €5,652–21,962 and €4,652–18,303 respectively in the sensitivity analysis. The results were most influenced by discount rate, dosing regimen and vaccine prices. Compared to no vaccination, all three vaccines had similar ICERs and therefore no difference can be made between the vaccines. The yearly costs of vaccination programme without catch-up programme ranged from €1,016,596 –1,285,839 depending on the vaccine used. If a 2-year catch-up programme is implemented, costs of the two first years will be tripled.

**Conclusions:** Adding HPV vaccination into national immunization programme would prevent considerable number of HPV infections, subsequent premalignant lesions, genital warts and HPV-related cancers. Although the ICER varies slightly depending on the vaccine used, their cost-effectiveness ratios in Estonia are comparable to results from previously published data. Budget impact analysis indicated that the costs of vaccination will substantially exceed the savings from the treatment costs. The results of current HTA serve as a guidance to decision makers in future reassessments of national vaccination plans.

**Citation:** Võrno T, Nahkur O, Uusküla A, Padrik L, Raud T, Reile R. *HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus*. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.

