



Inimese papilloomiviiruse vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Terviseinfo analüüs

Tallinn 2011



Lühendid ja mõisted

TTH = tervisetehnoloogia hindamine, ingl *health technology assessment, HTA*; multidistsiplinaarne protsess, mis koondab infot tervisetehnoloogiate kasutamise meditsiinilistest, sotsiaalsetest, majanduslikest ning eetilistest aspektidest süstemaatilisel, läbipaistaval ja objektiivsel viisil (www.eunetha.net)

HPV = inimese papilloomiviirus, ingl *human papilloma virus*. Papilloomiviirusi on üle saja tüübi. HPV viirused jaotuvad vähki tekitava omaduse järgi kõrge vähiriskiga ja madala vähiriskiga papilloomiviirusteks. Madala riskiga HPV tüved tekitavad healoomulisi kasvajaid nahal ja limaskestal. Kõrge riskiga HPV tüübid tekitavad vähkkasvajaid.

CIN = tservikaalne intraepiteeliline neoplaasia; vähieelsed seisundid emakakaelal; düsplaasiad; jagunevad raskusastme järgi CIN1, CIN2 ja CIN3; tähistab emakakaela pindmise koe või epiteeli rakulisi muutusi, mis võivad eelneeda emakakaelavähi arengule

Pap-test = emakakaelavähi ja vähieelsete seisundite varajase avastamise meetod, mil mikroskoobi abil hinnatakse emakakaela pinnalt ja kaelakanalist võetud proovides epiteelirakke ja põletikulisi muutusi.

QALY = kvaliteediga kohandatud eluaasta, ingl *quality adjusted life year*; haiguskoormuse mõõdik, mis näitab, kui terve on inimene ühe aasta jooksul võrreldes hea tervise standardiga. Tervislikku seisundit hinnatakse skaalal 0–1; näiteks, kui väga hea tervisega inimene elab 1 aasta, annab see 1 QALY; veidi halvema tervisega inimese 1 eluaasta annab 0,9 QALY.

DALY = summaarse tervisekaotuse ehk haiguskoormuse näitaja, mis ühendab haigestumusest ja suremusest tingitud tervisekaod, ingl *disability adjusted life year*; enneaegse surma tõttu kaotatud eluaastad + aastad, mida inimene pole elanud täie tervise juures.

Lisandunud eluaasta = ingl *life year gained, LYG; life year saved, LYS*; sekkumise tulemusena ärahoitud suremuse arvelt võidetud eluaasta.

ICER = täiendkulu tõhususe määr, ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; uue sekkumise ja alternatiivse sekkumise kulude erinevus jagatud uue sekkumise ja alternatiivse sekkumise tulemuslikkuse erinevusega

Üldimmuunsusfohn = ingl *herd effect*; infektsiooni või haiguse esinemise vähenemine mitte-vaktsineeritute seas, kui vaktsineeritakse osa rahvastikust, näiteks laste vaktsineerimisel võib väheneda haigestumus ka täiskasvanute seas.

Käesoleva raporti on Sotsiaalministeeriumi tellimusel koostanud:

Kristi Liiv, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi kommunikatsiooni spetsialist

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Eva Palm, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Anneli Uusküla, Tartu Ülikooli epidemioloogia professor

Raul Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Kokkuvõte	4
1. Raporti eesmärk ja ülesehitus	5
2. Inimese papilloomiviirusnakkus ja sellega seotud haigused	6
2.1 Haigustekitaja ja haiguste kirjeldus	
2.2 Epidemioloogia Euroopas ja Eestis	
3. Haiguskoormus Eestis	10
4. Ravi ja ennetamine	13
4.1 Emakakaelavähi sõeluuringud	
4.2 Emakakaelavähi ravi	
4.3 Genitaaltüügaste ravi	
4.4 Vaktsiinid riiklikes immuniseerimiskavades	
5. Vaktsiinide efektiivsus ja ohutus	16
5.1 Infoallikad vaktsiinide efektiivsuse uuringute kohta	
5.2 Kahevalentse vaktsiini efektiivsus	
5.3 Neljavalentse vaktsiini efektiivsus	
5.4 Vaktsineerimisjärgsed haigestumise uuringud	
5.5 Vaktsiinide immunogeensus	
5.6 Vaktsiinide ohutus	
5.7 Kokkuvõte vaktsiinide efektiivsuse ja ohutuse kohta	
6. HPV vaktsiinide kulutõhusus	25
6.1 Kulutõhususe uuringute kaasamise meetodika	
6.2 Kahevalentse vaktsiini kulutõhusus	
6.3 Neljavalentse vaktsiini kulutõhusus	
6.4 Kahe- ja neljavalentse vaktsiini võrdlusuuringud	
6.5 Kokkuvõte avaldatud kulutõhususe uuringutest	
7. Kulutõhususe arvutamise meetodika	39
7.1 Kulutõhususe hindamise eesmärgid	
7.2 Mudel ja selle kirjeldus	
7.3 Mudeli eeldused ja sisendid	
7.3.1 Ajaperspektiiv ja populatsioon	
7.3.2 HPV infektsiooni levimus	
7.3.3 Üleminekutõenäosused	
7.3.4 Haigusjuhtude avastamine	
7.3.5 Vaktsineerimise skeem ja kaetus	
7.3.6 Vaktsiinide efektiivsus	
7.3.7 Elukvaliteedi langused	
7.3.8 Vaktsiinide maksumus	
7.3.9 Ravikulud	
7.3.10 Pap-testimise kulud	
7.3.11 Töövõimetushüvitiste kulud	
8. Kulutõhususe modelleerimine – tulemused	50
8.1 Baas-stsenarium	
8.2 Tundlikkuse analüüsid – sisendite mõju tulemustele	
8.2.1 Vaktsiinide hind	
8.2.2 Vaktsiinide efektiivsus	
8.2.3 Vaktsineerimisega kaetus	
8.2.4 Kaitsetoime kestus	
8.2.5 Ravikulud	
8.2.6 Diskonteerimine	
8.3 Kokkuvõtte tulemustest	
Arutelu	57
Kasutatud kirjandus	59
Summary	64
Lisa 1. Kulutõhususe uuringud MEDLINE'ist	65
Lisa 2. Markovi mudeli joonis	67
Lisa 3. Mudelis kasutatud sisendid	71
Lisa 4. Kulutõhususe piirmäärad	74

Kokkuvõte

Töö eesmärk: Markovi mudelit kasutades hinnati Eesti andmetel kahe- ja neljavalentse HPV vaktsiiniga vaksineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes ainult sõeluuringu rakendamisega.

Mudeli eeldused, sisendid ja väljundid: 10 000 12-aastasest tüdrukust moodustati hüpoteetiline kohort, mille igat liiget jälgiti 100-aastaseks saamiseni. Eeldati, et vaksineeritakse 95% tüdrukutest. Vaktsiinide efektiivsuseks HPV6/11/16/18 nakatumise ennetamisel võeti 95%. Mudeli väljundite pooltel hinnati vähieelsete seisundite (CIN2-CIN3) ja genitaaltüügaste haigestumust ning emakakaelavähi (lokaalne, regionaalne ja kaugelearenenud) haigestumust ja suremust. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti kvaliteediga kohandatud eluaastad (QALY-d) kohordi kohta vaksineerimise ja mittevaksineerimise korral. Kulude poolt kaasati eelnevalt nimetatud haigusseisundite korral tervishoiusüsteemi rahastaja kulutused raviteenustele, retseptiravimitele ja töövõimetuslehtedele, vaksineerimise korral vaktsiinile, teavitustööle ja manustamisele, ning Pap-testimise kulud, mis tekivad sõltumata vaksineerimisprogrammi rakendamisest või mitterakendamisest. Kulud ja QALY-d diskonteeriti 5% aastas.

Tulemused: Vaksineerimise korral hoitaks 10 000 tüdruku kohordil nende eluea jooksul ära 76 emakakaelavähi haigus- ja 25 surmajuhut, lisaks mitusada vähieelsetesse seisunditesse haigestumist ning neljavalentse vaktsiini kasutamise korral enamus genitaaltüügastesse haigestumistest. Võrreldes mittevaksineerimisega võidetak vaksineerimise korral 86–95 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY). Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oleks täiendkulu tõhususe määr (ICER) kahevalentse vaktsiini kasutamise korral võrreldes mittevaksineerimisega 24 000 € ning neljavalentse vaktsiini kasutamise korral 21 500 € ühe lisanduva QALY kohta. Kõige enam mõjutasid kulutõhususe hinnangut vaktsiinide maksumus ja diskonteerimise määr.

Järeldused ja arutelu: HPV vastane vaksineerimine võimaldab ära hoida pooled emakakaelavähi haigus- ja surmajuhud. Neljavalentse vaktsiini kasutamisel hoitaks naistel lisaks ära ligi 80% genitaaltüügaste haigusjuhtudest. Vaktsiini kõrge hinna tõttu ületavad kulutused vaksineerimisele kolmekordselt ravikuludelt saadava kokkuhoiu. Vaksineerimise korral kujuneb enam tõenäoliste stsenaariumide korral ühe täiskvaliteetse eluaasta maksumuseks 20 000–25 000 €. Käesolev analüüs rajaneb eeldusel, et vaktsiinidel on reaalne mõju emakakaelavähi suremusele. Selle eelduse õigsust ja mõju ulatust saab hinnata alles aastakümneid pärast vaksineerimise käivitamist.

1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Raport on koostatud Sotsiaalministeeriumi tellimusel ja lepingu kohaselt on analüüsi eesmärgiks tuvastada, milline on HPV vastase vaktsineerimise mõju rahva tervisele ja ravikuludele avalikus tervishoiusüsteemis. Vaktsineerimised osutuvad kulutõhusaks juhul, kui nende rakendamisel saavutatav tervisetulem (*health benefit*) on suurem kui kulutades sama hulga vahendeid teistele ravi- ja ennetusviisidele, mida kasutatakse sarnaste eesmärkide saavutamiseks.

Uuringu läbiviimisel arvestati järgmiste eeldustega:

- vaktsineeritakse 12-aastaseid tütarlapsi;
- vaktsineerimine toimub riikliku immuniseerimiskava raames;
- hõlmatus vaktsineerimisega on 95%;
- vaktsineerimisel kasutatakse kahevalentset vaktsiini *Cervarix* või neljavalentset vaktsiini *Gardasil* ;
- rakendatakse kolmedoosilist vaktsineerimise skeemi.

Teema avamiseks kirjeldatakse esmalt haigustekitajat, HPV põhjustatud haigusi ja nende ravi ning emakakaelavähi levikut ja ennetamise võimalusi. Seejärel antakse ülevaade kasutuselolevatest HPV vaktsiinidest, nende efektiivsusest ja ohutusest. Kulutõhususe hindamine algab kirjanduse ülevaatest, mis võtab kokku mujal maailmas läbiviidud kulutõhususe uuringute tulemused. Viimases kahes peatükis on esitatud Eestis HPV vastase vaktsineerimise kulutõhususe arvutamise meetoodika ja analüüsi tulemused. Kasutatud kirjandus on esitatud peatükkide järgi liigendatuna autorite järgi tähestiku järjekorras.

2. Inimese papilloomiviirusnakkus ja sellega seotud haigused

2.1 Haigustekitaja ja haiguste kirjeldus

Inimese papilloomiviirusel (ingl *human papilloma virus* ehk HPV) on kirjeldatud enam kui 100 genotüüpi, milledest ligi 40 on võimelised kahjustama limaskesti. Viimased jaotatakse omakorda kõrge ja madala vähki tekitava riskiga viirusteks. Kuigi genotüüpide levimus maailma eri paigus varieerub, on kõige levinumad tüved 16, 18, 31, 52 ja 58, mis on ka inimesele kantserogeensed (Bruni 2010, Arbyn 2011). Vähi nakkuslikest põhjustest on HPV kõige olulisem, põhjustades 5,2% globaalsest vähi haiguskoormusest – 2,2% arenenud maades ja 7,7% arengumaades (Parkin 2006).

Siinkohal tuleb rõhutada, et käesolev ülevaade käsitleb ainult suguelundite piirkonna HPV nakkust ja kõrvale on jäetud tupe- ja häbemevähk. HPV kõige sagedasem ülekande viis on otsene kontakt – nahk-nahk ja nahk-limaskest. Genitaalide piirkonna HPV nakkused levivad peamiselt sugulisel teel (Winer 2003, Winer 2008). Uuringud on näidanud, et onkogeense HPV infektsiooni esinemissagedus lastel on 5–10% ning seksuaalselt aktiivsetel naistel saavutab HPV levimus maksimumi kolmekümnendates (30%), seejärel väheneb 10%-ni ja pärast 60. eluaastat tõuseb uuesti 15%-ni (Harper 2009). Eestis läbiviidud uuringus leiti HPV DNA-d vaginaalses sekreedis 6% naistest, kes polnud kunagi seksuaalvahekorras olnud (Uusküla 2010).

Viirusnakkus taandub valdaval enamikul juhtudest ilma haigusnähte tekitamata ja HPV-kandlus kaob tavaliselt 1–2 aasta jooksul (Myers 2000; STI 2007). Ka nakkuse poolt põhjustatud limaskesta kahjustused ja vähieelsed seisundid (düsplaasiad, CIN-id) taanduvad suures osas spontaanselt – aastaga normaliseerub 57% CIN1, 43% CIN2 ja 32% CIN3 kahjustustest (Melnikow 1998). Haigus taandub seda visamalt, mida kauem nakkus püsib ja mida tõsisemad on kudede kahjustused (McCredie 2008, Östör 1993).

Meta-analüüsis (Melnikow 1998) leiti, et kahe aasta jooksul pärast atüüpilise leiuga tsütoloogiat leitakse pahaloomulisi rakke 7% ja areneb invasiivne vähk 0,25%-l juhtudest. Madala astme epiteelkahjustuse (ingl *low grade squamous intraepithelial lesions*) puhul on vastavad tõenäosused 20% ja 0,15% ning kõrge astme epiteelkahjustuse (ingl *high grade squamous intraepithelial lesions*) puhul 23% ja 1,4%. Prospektiivses kohort-uuringus (Moscicki 2001) leiti, et HPV positiivsetest naistest 20%-l arenes viie aasta jooksul emakakaela intraepiteliaalne kahjustus.

Olemasolev tõendus teadusuuringuist lubab väita, et valdav enamus kõigist emakakaelavähkidest on seotud HPV infektsiooniga. Nimelt on leitud HPV DNA-d enam kui 90%-s koeproovidest, mis on võetud emakakaelavähi diagnoosiga patsientidelt, seejuures HPV16 esineb 50–55% ja HPV18 10–11% koeproovides (Walboomers 1999, Munoz 2003, Parkin 2006). Sellistel uuringutulemustel tugineb järeldus, et HPV16 ja HPV18 nakkusi ennetav vaktsiin võimaldab ära hoida kuni 70% emakakaelavähi juhtudest (Munoz 2004). HPV nakkuse areng invasiivseks vähiks kestab tavaliselt aastakümneid (IARC 2007).

Veres leiduvate antikehade tähendus viirusest vabanemisel on ebaselge – näiteks on uuringud näidanud, et ainult 40%-l HPV16-ga nakatunutest on leitud HPV16-vastaseid antikehi (Carter 2000). Samuti pole ükski antikehade määramise test kliinilises praktikas kasutamiseks valideeritud, mistõttu ei ole erinevate immunogeensus-uuringute tulemused võrreldavad.

HPV vaktsiinide efektiivsuse hindamiseks korraldatud kliinilistes uuringutes (ptk 6), kus osalenud naiste keskmine vanus oli 20 aastat, leiti uuringusse kaasamise ajal HPV DNA-d 20–30%-l naistest. Seega pole mistahes vaksineeritav populatsioon, sh 12-aastased tüdrukud, täielikult HPV negatiivsed, mida tuleb arvestada vaktsiinide kaitsva toime hindamisel.

Lisaks onkogeensetele HPV tüüpidele põhjustavad genitaalidel haigusi ka madala onkogeensusega HPV alatüübid. Näiteks HPV6 ja HPV11 põhjustavad enam kui 90% anogenitaalse piirkonna tüügastest (Techakehakij 2008, Harper 2009). Genitaaltüügaste kumulatiivne esinemissagedus prospektiivses uuringus oli HPV6/11-positiivsetel naistel kolme aasta jooksul 64% (Winer 2005, Kjaer 2007). HPV6 ja HPV11 põhjustavad ka harvaesinevat, kuid raske kuluga ülemiste hingamisteede haigust (eelkõige lastel) (Lacey 2006).

2.2 Epidemioloogia Euroopas ja Eestis

HPV levimus erineb riigiti ja vanuserühmades. Üldiselt on levimus Euroopa maades alla 20%. Hispaanias on levimus erandlikult madal (alla 10%) ja Poolas erandlikult kõrge – 59% (Smith 2008). Ida-Euroopa maades on levimus keskmiselt 21,4% (Bruni 2010).

Emakakaelavähk on esinemissageduselt kogu maailmas naiste pahaloomuliste kasvajat seas teisel kohal – 2004.a registreeriti Euroopa Liidu riikides 34 300 emakakaelavähi juhtu ja 16 300 naist suri emakakaelavähi tõttu (Arbyn 2007). Hiljutise võrdlusuuringu (Forouzanfar 2011) järgi

on viimase kolmekümne aasta jooksul esmashaigestumine emakakaelavähki ja suremus vähenenud pea kõigis riikides ning 2010.a oli ülemaailmne keskmine kumulatiivne (elukestev) tõenäosus haigestuda emakakaelavähki 1,4% ja surra emakakaelavähi tõttu 0,7%, kusjuures need tõenäosused tipnevad 50-ndates eluaastates.

Emakakaelavähki haigestumuse näitajad kõiguvad Euroopas suurtes piirides – alates 4/100 000 naise kohta aastas Soomes ja Maltal kuni 18/100 000 kohta Leedus, Slovakkias, Tšehhis ja Sloveenias. Sama kehtib ka suremuse kohta, Soomes on suremus emakakaelavähki 8–10 korda madalam kui kõrge suremusega maades nagu Leedu ja Läti. Lisaks on Ida-Euroopale iseloomulik haigestumuse jätkuv tõus, kusjuures Lääne-Euroopas on see viimase 25 aasta jooksul langenud (Arbyn 2007). Haigestumus ja suremus on viimasel paaril aastakümnel kõige rohkem langenud riikides, kus sõeluuringuprogrammid efektiivselt toimivad – USA-s, Põhja- ja Lääne-Euroopas (Arbyn 2009; Arbyn 2009a; Bray 2005a; Ferlay 2004).

Emakakaela düsplaasiaid (CIN ehk tservikaalne intraepiteliaalne neoplaasia) esineb naistel kõige sagedamini vanuses 25–40 eluaastat (Ting 2010), kusjuures vanuse kasvades väheneb tõenäosus nende taandumiseks ja kasvab üleminekutõenäosus vähieelseteks seisunditeks (Myers 2000).

Epidemioloogia Eestis

Ainus Eestis teostatud HPV levimusuuring (Uusküla 2010) on näidanud, et 18–35-aastaste naiste seas on kuni 38% nakatunud HPV-ga. Emakakaelavähi suhtes kõrge onkogeense riskiga HPV-ga oli nakatunud 21% naistest, sh 6,4% HPV16 tüvega ja 0,6% HPV18 tüvega. Seega on Eestis Lääne-Euroopa riikidega võrreldes suhteliselt kõrge nii üldine HPV kui onkogeensete HPV viiruste DNA kandlus, kusjuures HPV18 esineb märkimisväärselt harvem, ning HPV53 ja HPV66 oluliselt sagedamini kui Lääne-Euroopas.

Emakakaelavähi esinemissagedus Eestis (16/100 000 naise kohta aastas) on üks Euroopa kõrgemaid, ületades madalaima haigestumisega maade näitajaid neli korda (Arbyn 2007, Arbyn 2009). Sama kehtib ka emakakaelavähi suremuse kohta, mis on Eestis viis korda suurem, kui Soomes, Maltal või Hollandis – 6,0 vs 1,1–1,7/100 000 naise kohta aastas (Arbyn 2009).

Genitaaltüükad (*condylomata acuminata*) on kõige sagedasem sugulisel teel leviv viirushaigus, mille esinemissagedus erinevates maades on vahemikus 0,1–0,2% aastas (Scarborough 2011) ja mida enam kui 90%-l juhtudest põhjustavad HPV6 ja HPV11. Sarnaselt teistele sugulisel teel levivatele haigustele on haigestumus kõrgeim 20–34-aastaste naiste seas. Aastatel 2000–2007 diagnoositi Tervise Arengu Instituudi (TAI) tervisestatistika ja uuringute andmebaasi andmetel aastas 38 genitaaltüügaste juhtu 100 000 naise kohta. Haigekassa 2009.a raviarvete alusel (ptk 4) leitud haigestumuskordaja on ligi kolm korda suurem – 123 juhtu 100 000 naise kohta aastas.

3. Haiguskoormus Eestis

Eesti nakkushaiguste statistika annab ebapiisavat informatsiooni HPV leviku ja HPV põhjustatud haigusjuhtude sageduse kohta ning ei võimalda hinnata sellest tulenevat haiguskoormust Eestis.

Vastupidi arenenud riikidele, kus tänu laiaulatuslike sõeluuringuprogrammide rakendamisele ja ravimeetmete paranemisele on täheldatud emakakaelavähi esinemissageduse ja suremuse tunduvalt vähenemist (Arbyn 2007, Anttila 2009, Arbyn 2009), on Eestis viimase 25 aasta jooksul vastavad näitajad püsinud muutumatuna. Emakakaelavähiga haigete 5 aasta elulemus Eestis on 60%, mis on arenenud riikidega võrreldes väga madal (Arbyn 2009).

Eesti Vähiregistril on täpne ülevaade emakakaelavähi esinemise ja suremuse kohta (www.tai.ee). Viimastel aastakümnetel on Eestis diagnoositud aastas 140–180 uut emakakaelavähki juhtu ja emakakaelavähi tõttu sureb 60–70 naist aastas. Haigestunute vanuseline jaotus on esitatud tabelis 1, kus haigestumise osas emakakaelavähki on eristatud aastad enne ja pärast sõeluuringu käivitamist 2003.a.

Tabel 1. Emakakaelavähi aasta keskmine esmashaigestumus ja suremus Eestis TAI tervisestatistika ja -uuringute andmebaasi andmetel.

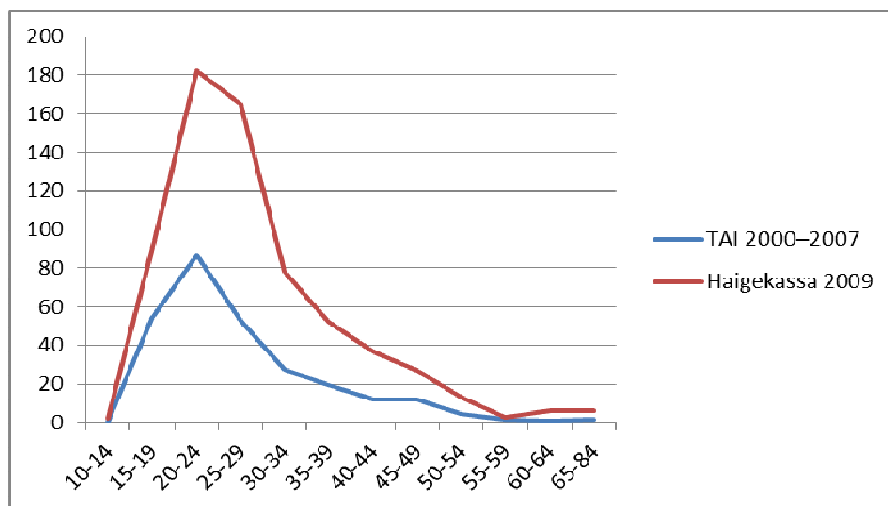
Vanusrühm	Emakakaelavähi esmasjuhud 2000–2002 (aastate keskmine)	Emakakaelavähi esmasjuhud 2003–2007 (aastate keskmine)	Surmad emakakaelavähi tõttu 2008–2010 (aastate keskmine)
kuni 29	7	5	1
30–39	25	24	2
40–49	38	48	10
50–59	34	33	15
60–69	29	28	15
üle 70	29	27	24
Aastate keskmine	162	165	67

2007.a oli emakakaelavähi esmasjuhtudest 60% lokaalsed, 26% regionaalsed ja 14% kaugelearenenud vähid (Vähiregister 2007).

Et saada täiendavat informatsiooni vähieelsete seisundite, emakakaelavähi ja genitaaltüügaste ravi ja selle ravi maksumuse kohta Eesti tervishoiusüsteemile, teostati päring Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasist. Väljavõtted sisaldasid infot naise vanuse, elukoha ja raviastutuse kohta ning kõigi osutatud teenuste nimetusi, arvu ja maksumust.

Vähi hinnanguline esmashaigestumine ja vähiravi kulud arvutati kõigi 2007–2009 arvete alusel. Analüüsi kaasati raviarved, millel oli emakakaelavähi diagnoosi kood C53 (RHK-10). Emakakaela düsplaasiad identifitseeriti sama ajavahemiku jooksul tasutud raviarvetest, kus CIN1 ravijuhuks loeti diagnoosikood N87.0; CIN2 ravijuhuks diagnoos N87.1 ning CIN3 ravijuhuks arved, kus oli üks järgnevatest koodidest – N87.2, N87.9, D06, D06.0, D06.1, D06.7 või D06.9.

Genitaaltüügaste esinemissagedus ja ravikulud on leitud 2009.a andmete põhjal ja haigusjuhtudeks loeti arved, millel oli diagnoosi kood A63.0 (genitaaltüükad). Haigekassa arvete alusel on genitaaltüügaste esinemissagedus ligi kolm korda suurem kõigis vanuserühmades (joonis 1), võrreldes TAI esmashaigestumise statistikaga. On tõenäoline, et riiklik tervishoiu statistika alahindab tegelikku haigestumist, mistõttu oma analüüsis otsustasime kasutada Haigekassa andmeid, mis on paremas kooskõlas genitaaltüügaste haigestumise andmetega teistes riikides (Ting 2010, Scarbrough 2011).



Joonis 1. Genitaaltüügaste aasta keskmine esmashaigestumus Eestis naistel TAI tervisestatistika ja -uuringute andmebaasi ning Haigekassa andmetel.

Täiendav päring tehti Haigekassa poolt kompenseeritud ravimite andmebaasist, et kirjeldada emakakaelavähi ja genitaaltüügaste raviks väljastatud ravimeid ja ravimite kulusid.

Tabel 2. CIN1-3 ja genitaaltüügaste ravijuhud, raviarved, kõigi raviarvete aastane kogumaksumus ja ravimikulud Eesti Haigekassa andmetel. CIN1-3 kohta on esitatud 2007–2009 aasta keskmine ning genitaaltüügaste kohta 2009.a andmed.

	Arvetega naiste arv	Arveid kokku	Raviarvete kogusumma (€)	Ravimikulud (€)
CIN1 (N87.0)	3655	5113	259 913	-
CIN2 (N87.1)	2055	3501	275 325	-
CIN3 (87.2, D06, D06.0, D06.1, D06.7, D06.9)	1088	2163	286 947	-
Genitaaltüükad (A63.0)	670	174	1541	12 750

Et mitte ülehinnata genitaaltüügaste ravikulusid, on arvestatud ainult arveid teenusekoodiga 7025 (diatermokoagulatsioon, krüoterapia, 2009.a maksumusega 176 kr), mida kasutatakse konkreetselt genitaaltüügaste raviks. Sellega jäeti kõrvale uuringud ja protseduurid, mida genitaaltüügaste korral tehakse muude suguhaiguste diagnostikaks ja raviks.

Tabel 3. Emakakaelavähi ravijuhud, raviarved, kõigi arvete kogumaksumus ja ravimikulud 2007.a alanud juhtudel aastatel 2007–2009.

	Arvetega naiste arv	Arveid kokku	Raviarvete kogusumma (€)	Ravimikulud (€)
Lokaalse vähi 1. ravიაasta	164	896	338 840	39 416
2. ravიაasta	102	488	96 811	11 262
3. ravიაasta	77	213	48 406	5631
Regionaalse vähi 1. ravიაasta	48	324	234 023	26 969
2. ravიაasta	45	293	66 864	7706
3. ravიაasta	35	205	33 432	3853
Kaugelearenenud vähi 1. ravიაasta	1	4	1492	12 446
2. ravიაasta	–	–	426	3556
3. ravიაasta	–	–	213	1778

4. Ravi ja ennetamine

4.1 Emakakaelavähi sõeluuringud

Papanicolaou ehk Pap-test on tsütoloogiline uuring, mis alates 1941.a on kasutusel emakakaela vähieelsete seisundite diagnostikas. Pap-testi spetsiifilisus on 98%, kuid tundlikkus ainult 51% (McCrorry 1999). Pap-testi on traditsiooniliselt kasutatud emakakaelavähi testina riikides (USA, Suurbritannia, Soome jt), kus toimub süstemaatiline sõeluuring (Techakehakij 2008). WHO soovitab Pap-testi kasutada naiste skriininguks alates 30.eluaastast ja seda korrata iga 3–5 aasta järel. Arvatakse, et sõeluuringu efektiivsus on arvestatav ja mõju suremuse vähenemisele ilmneb, kui sõeluuringuga kaetus on vähemalt 70–80% (Anttila 2009).

Eestis alustati emakakaelavähi sõeluuringuga 2003.a ja sõeluuringusse kutsutakse 30–55-aastaseid naisi iga viie aasta järel (Vaask 2009). Sõeluuringul käinud naiste Pap-testidest keskmiselt 5,6% leiti kõrvalekaldeid ja neist omakorda 10% vajab kohest ravi. Eestis on suureks probleemiks naiste väike osalusmäär süstemaatilises sõeluuringus – sõeluuringu käigus teostatakse Eestis ainult 10% Pap-testidest (Vaask 2009, Veerus 2010).

Samas on juba ammu tõendatud (Nieminen 1999; *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening 2008*), et tavapäraste günekoloogiliste läbivaatuste käigus teostatud Pap-testid ei mõjuta emakakaelavähi esmahaigestumist rahvastiku tasemel, kuid süstemaatilise sõeluuringuprogrammi raames tehtud Pap-testid vähendavad haigestumist emakakaelavähki kuni 60% võrra. Seega võib olla, et Eestis ei toimi sõeluuring veel mahus, mis aitaks vähendada haigestumist emakakaelavähki.

4.2 Emakakaelavähi ravi

Emakakaelavähi diagnoosimise aluseks on kirurgiline biopsia. Euroopa Onkoloogiaühingu (*European Society of Medical Oncology*) soovitusel kasutatakse emakakaelavähi diagnoosimisel FIGO klassifikatsiooni 18 staadiumit (0 kuni IVB). Staadiumi määratlemisel kasutatakse röntgenit, ultraheli, kompuutertomograafiat (CT) või magnetuumaresonantsuuringut (MRI), mis kõik annavad informatsiooni vähi suurusest ja leviku ulatusest (lümfisõlmed, vagiina, vulva, põis, pärasool, kopsud). Diagnoosimisel lähtutakse kasvaja suurusest, staadiumist, leviku ulatusest ja rakuliste muutuste tüübist. Lamerakuline kartsinoom on kõige sagedamini esinev

histoloogiline tüüp, moodustades 80–90% kõigist emakakaelavähkidest. Kiirema arengu ja madalama elulemusmääraga adenokartsinoom põhjustab emakakaelavähkidest 10–20% ning esineb sagedamini arenenud riikides (Haie-Meder 2010).

Ravi määramisel lähtutakse kasvaja suuruselt ja leviku ulatusest. Kirurgilise ravina kasutatakse konisatsiooni, mille käigus eemaldatakse emakakaela pindmine kiht skalpelliga; emakakaela amputatsiooni (1,5–2 cm) ja emaka täielikku eemaldamist (hüsterektoomia). Kirurgilise ravi edukust hinnatakse vähirakkude paiknemise järgi eemaldatud koes. Kui vähirakud ulatuvad koetüki servadeni (ingl *positive margins*), ei õnnestunud kasvajat täielikult eemaldada. Kui vähirakud ei ulatu koetüki servadeni (ingl *free margins*), oli operatsioon tõenäoliselt edukas.

Ainult kirurgilist ravi rakendatakse vähi varajase arengu staadiumites (FIGO IA1, IA2). Kui vähirakke leitakse eemaldatud koe servadelt ja vähk on levinud edasi teistesse kehapiirkondadesse, soovitatakse rakendada keemia- ja kiiritusravi. Vähi hilisemates staadiumites (FIGO IB2-IVA) on standardraviks kiiritus- ja keemiaravi koosrakendamine, ning kõige sagedamini rakendatakse keemiaravi plaatina-ühenditega. Juba ravitud vähi taastekkimisel rakendatakse reeglina palliatiivset keemiaravi. Vähiravi järgselt tehakse Pap-test tavaliselt iga 3 kuu järel esimese kahe aasta jooksul ja iga kuue kuu järel järgneval kolmel aastal ning seejärel aastaste vahedega (Haie-Meder 2010).

USA Vähiinstituudi vähiseire programmi SEER 1975–2008.a andmetel on esimeses staadiumis emakakaelavähi 5 aasta elulemusmäär 80–99%; teises ja kolmandas staadiumis 65–69% ning neljandas staadiumis 15–20% (SEER 2011).

4.3 Genitaaltüügaste ravi

Genitaaltüükad alluvad halvasti ravile ja taastekivad 2/3 juhtudel.

Raviks kasutatakse lokaalseid ravimeid *podophyllotoxin*, *podophyllin*, imiquimod, 5-*fluorouracil*, või 75–90%-line *trichloroacetic acid*. Kui paranemist ei saavutata, on alternatiiviks krüoteraapia, elektrokoaguloteraapia või laserteraapia (STLI 2007, CDC 2010).

4.4 Vaktsiinid riiklikes immuniseerimiskavades

Praeguseks on Euroopa Liidus registreeritud ja turule jõudnud kaks HPV infektsiooni ja emakakaelavähi profülaktikaks mõeldud vaktsiini – neljavalentne *Gardasil* ja kahevalentne *Cervarix*.

HPV vaktsiinid on 2011.a oktoobri seisuga kasutusel 13 Euroopa riigis, lähiaastatel lisandub HPV vaktsiin veel mitme riigi vaksineerimiskavasse. Seejuures on vaksineerimissoovitused üsna erinevad. Näiteks Austrias on soovitus vaksineerida tüdrukuid vanuses 9–17 aastat, Belgias ja Rootsis 10–13, Saksamaal 12–17, Hispaanias ja Šveitsis 11–14 ning Norras ja Suurbritannias 12–13 aastat.

Siinkohal tuleb rõhutada, et „riiklikult“ ehk kasutaja jaoks tasuta vaksineerimine toimib teadaolevalt Austrias, Norras ja Suurbritannias, kusjuures siin on olulisi piirkondlikke erinevusi, sest tervishoiu rahastamine ja vastavad otsustamismehhanismid on valdavas osas Euroopa riikides detsentraliseeritud (EUVacNet 2011).

Lätis ja Rootsis lisati HPV vaktsiin riiklikku immuniseerimiskavasse 2010.a ja vaksineerima hakatakse 10–12-aastaseid tüdrukuid. Lähinaabrite Soome ja Leedu vaksineerimiskavasse HPV vaktsiin ei kuulu (EUVacNet 2011), kuid Soomes on vastav töörihm andnud riiklikule vaksineerimiskomisjonile maikuu 2011 soovitus vaksineerimisega alustada (www.thl.fi).

Riigid kasutavad seejuures erinevaid vaktsiine – Austraalia, Prantsusmaa ja Taani neljavalentset ning Suurbritannia ja Holland kahevalentset vaktsiini (Jit 2011).

Huvitav on seejuures HPV vaksineerimis-programmi ülesehitus Suurbritannias. Septembris 2008 hakati pakkuma HPV vaksineerimist 12–13-aastastele tüdrukutele. Sellele lisaks pakuti kahe aasta jooksul HPV vaksineerimist ka vanematele neidudele – 2008/09 õppeaastal 17–18-aastastele ja 2009/10 õppeaastal neidudele vanuses 14–18 aastat. Enamuses Suurbritannia piirkondades teostatakse HPV vaksineerimist koolides, kuid mõnel pool toimub see perearstide abil. Hiljuti anti teada, et Suurbritannia läheb 2012.a septembris üle neljavalentse vaktsiini kasutamisele ([UK Dept Health Nov 2011](http://www.uk-dept-health-nov-2011)).

5. Vaktsiinide efektiivsus ja ohutus

Eestis, Euroopa Liidus ja USA-s on müügiluba kahevalentsel HPV vaktsiinil *Cervarix* ja neljavalentsel vaktsiinil *Gardasil* (müüakse ka nime *Silgard* all).

Gardasil/Silgard (MerckSharp&Dohme) sai müügiloa USA-s 2006.a juunis ja Euroopa Liidus 2006.a septembris. *Gardasil* sisaldab HPV alatüüpide 6, 11, 16 ja 18 valku L1, mis on adsorbeeritud alumiiniumhüdrosüfosfaatsulfaadile. Mitteinfektsioossed viiruslaadsed partiklid on aretatud pärmirakkudes Canade 3C-5 (tüvi 1895) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Ametlikult on Euroopa Liidus *Gardasil* näidustuseks kinnitatud :

Vaktsiin, mida võib kasutada alates 9. eluaastast, et ennetada:

- suguelundite (emakakaela, häbeme ja tupe) prekantseroosseid kahjustusi ja emakakaelavähki, mis on põhjuslikult seotud kindlate onkogeensete inimese papilloomiviiruse (HPV) tüüpidega;
- välissuguelundite tüükaid (teravad kondüloomid), mis on põhjuslikult seotud kindlate HPV tüüpidega.

Cervarix (GlaxoSmithKline Biologicals) sai müügiloa Euroopa Liidus 2007.a septembris ja USA-s 2009.a oktoobris. *Cervarix* sisaldab HPV alatüüpide 16 ja 18 L1 valke, mis on adjuveeritud AS04-ga ja adsorbeeritud alumiinium hüdrosiidile. Mitteinfektsioossed viiruslaadsed partiklid on aretatud *Trichoplusia* Rix4446 rakkudel põhineval rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Ametlikult on Euroopa Liidus *Cervarix* näidustuseks kinnitatud :

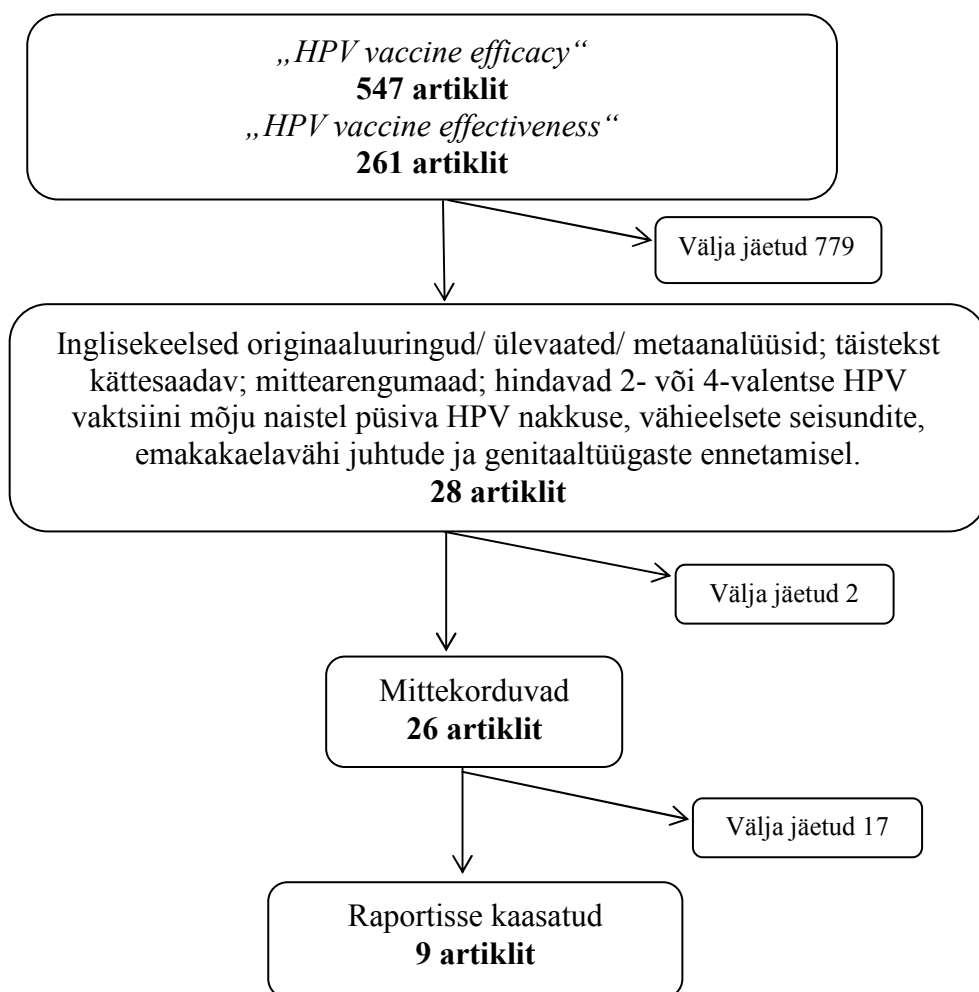
Vaktsiin inimese papilloomiviiruse (HPV) teatud onkogeensete alatüüpide põhjustatud emakakaela vähieelsete kahjustuste ja emakakaela vähi profülaktikaks. Näidustuse aluseks on *Cervarix*'i tõestatud efektiivsus (immunogeensus) 15–25-aastastel *Cervarix*'i vaktsinatsioonikuuri läbinud naistel ning tõestatud immunogeensus 10–25-aastastel tüdrukutel ja naistel.

Mõlemat vaktsiini manustatakse kolm doosi, seejuures teine doos 1–2 kuud ja kolmas doos kuus kuud pärast esimest. HPV vaktsiine võib manustada samaaegselt teiste monovalentsete või kombineeritud vaktsiinidega. Erinevad vaktsiinid tuleb süstida erinevatesse kohtadesse.

5.1 Infoallikad vaktsiinide efektiivsuse uuringute kohta

Vaktsiinide efektiivsuse ja ohutuse kirjeldamisel lähtuti ametlikest ja 2011.a septembris kehtivatest ravimiomaduste kokkuvõtetest, mis on kättesaadavad Raviameti ja Euroopa Komisjoni veebilehtedel, samuti ravimite müügiloa andmisele eelneva protsessi (*scientific discussion*) ja toimiva turujäreelvalve käigus kogutud ja avaldatud avalikust informatsioonist. Täielikuma ülevaate saamiseks tehti otsingud MEDLINE'i ja Cochrane Reviews andmebaasides.

Otsingud MEDLINE'i andmebaasis viidi läbi juunis ja novembris 2011. Otsingu kohaks määrati lühikokkuvõtted (*abstract*) ja otsingusõnadena kasutati „*HPV vaccine efficacy*“ ja „*HPV vaccine effectiveness*“. Artiklite valikul lähtuti vastavusest järgmistele kriteeriumitele: ingliskeelsed originaaluuringud, ülevaated või metaanalüüsid; täistekst kättesaadav; mittearengumaad; hindavad 2- ja/või 4-valentse HPV vaktsiini mõju HPV nakkuse, vähieelsete seisundite, emakakaelavähi juhtude ja genitaaltüügaste ennetamisel noortel tervetel naistel.



Joonis 2. HPV vaktsiinide efektiivsust kirjeldavate artiklite selekteerimine MEDLINE andmebaasist.

Novembris 2011.a tehti korduv otsing ka Cochrane Reviews andmebaasis. Otsisõnale „*HPV vaccine*“ saadi 3 vastet. Üks, mis käsitles HPV vastase vaktsineerimise efektiivsust naistel, oli veel avaldamata ülevaate protokoll ja jäi seetõttu käesolevast ülevaatest kõrval.

5.2 Kahevalentse vaktsiini efektiivsus

5.2.1. Harper (2004)

Randomiseeritud topeltpimendatud platseebo-kontrollitud uuringus hinnati HPV16/18 vastase vaktsiini efektiivsust, ohutust ja immunogeensust. 1113 naist, keskmise vanusega 20 aastat Põhja-Ameerikast ja Brasiiliast jagati vaktsiini- ja platseeborühma. Naisi jälgiti 27 kuud.

Per protocol analüüsis oli vaktsiini efektiivsus 91,6% (95%CI 65–98) esmasnakatumise (üks positiivne HPV DNA-proov uuringu jooksul) ja 100% (95%CI 47–100) püsiva nakkuse (vähemalt kaks sama tüve positiivset DNA-proovi 6 kuu jooksul) vastu. *Intention to treat* analüüsis oli vaktsiini efektiivsus püsiva nakkuse suhtes 95% (95%CI 63–99; vaktsineeritute seas oli üks ja kontrollrühmas 20 haigusjuhtu) ja 93% (95%CI 70–98) HPV16/18-ga seotud tsütoloogiliste leidude vähendamisel.

5.2.2. Harper (2006)

Harper 2004 järeluuringus hinnati HPV16/18 vastase vaktsiini efektiivsust, ohutust ja immunogeensust 4,5 aasta jooksul. Järeluuringusse kaasati kõik naised, kes said uuringu alguses kõik kolm doosi (vaktsiinirühmas 393 ja platseeborühmas 383 naist).

98%-l naistest oli ka 4,5 aastat pärast uuringu algust veres piisavalt antikehi. Vaktsiini efektiivsus esmanakatumise vältimisel oli 96,9% (95%CI 81–99; vaktsineeritute seas oli üks ja kontrollrühmas oli 28 haigusjuhtu), püsiva nakkuse suhtes 94,3% (95%CI 63,2–99,9), ning 100% (95%CI 34–100) HPV16/18 põhjustatud vähieelsete seisundite ärahoidmisel. Varasema ja järeluuringu koondtulemusena oli vaktsiini efektiivsus HPV16/18 tüüpi vähieelsete seisundite ennetamisel 100% (95%CI 42–100). Leiti, et vaktsiin kaitseb teatud ulatuses ka HPV45 ja HPV31 infektsioonide vastu (riskkaitsetoime).

5.2.3. Paavonen (PATRICIA 2009)

Randomiseeritud topeltblinditud platseebo-kontrollitud kolmanda faasi uuringus hinnati HPV16/18 vastase vaktsiini efektiivsust HPV16/18-ga seotud CIN2+ ennetamisel. Uuringus osalesid 15–25-aastased naised. Efektiivsust hinnati kolmes rühmas: *per protocol* analüüs (vaktsiinirühmas 8093 ja platseeborühmas 8069); kogu vaktsineeritud kohort ehk üldpopulatsioon (vaktsiinirühmas 9319 ja platseeborühmas 9325; vähemalt 1 doos, mistahes HPV staatus uuringu alguses, seksuaalselt aktiivsed ja mitteaktiivsed); nakatumata kohort (vaktsiinirühmas 5822 ja platseeborühmas 5819; HPV-negatiivsed uuringu alguses; esindavad naisi enne suguelu algust).

Jälgimisaeg oli keskmiselt 35 kuud pärast kolmandat doosi. Vaktsiini efektiivsus HPV16/18 tüüpi CIN2+ ennetamisel *per protocol* populatsioonis (uuringu alul HPV sero- ja DNA-negatiivsed naised) oli 98,1% (96,1%CI 88–100; vaktsineeritute seas oli üks ja kontrollrühmas 53 haigusjuhtu). Vaktsiini efektiivsus üldpopulatsiooni esindavas kohordis kõikide CIN2+ ennetamisel oli 30,4% (96,1%CI 16–42). Vaktsiini efektiivsus 12 vähkitekitava vaktsiinis mittesisalduva HPV tüübi poolt põhjustatud CIN2+ ennetamisel *per protocol* populatsioonis oli 54% (96,1%CI 34–68). Vaktsiini efektiivsus nakatumata kohordis, sõltumata HPV tüübist ja olemasolust rakulistes muutustes, oli 70% (96,1%CI 54–81). Üldpopulatsiooni esindavas kohordis ilmnis riskkaitsetoime HPV31/33/45 vastu.

5.3 Neljavalentse vaktsiini efektiivsus

5.3.1. Villa (2005)

Randomiseeritud topeltblinditud platseebo-kontrollitud teise faasi uuringus hinnati HPV6/11/16/18 vastase vaktsiini efektiivsust. Uuringus osalesid naised USA-st, Brasiiliast ja Euroopast, kes olid uuringu alguses HPV6/11/16/18 negatiivsed. Vaktsiinirühmas oli 277 naist keskmise vanusega 20,2 aastat ja kontrollrühmas 275 naist keskmise vanusega 20 aastat. Vaktsiin ja platseebo manustati 1 päeval, 2 kuul ja 6 kuul. 36 kuu jooksul läbisid naised regulaarselt günekoloogilise kontrolli, HPV DNA testi, HPV antikehade määramise testi ja Pap-testi. Hinnati HPV6/11/16/18 nakkuse, emakakaela ja suguelundite haiguste esinemist.

Per protocol analüüsis leiti, et vaktsiinirühmas esines HPV6/11/16/18-põhjustatud haiguseid 90% (95%CI 71–97) vähem kui kontrollrühmas (vastavalt 4 ja 36 nakatumisjuhtu), *intent-to-treat* analüüsis oli efektiivsus 89% (95%CI 73–96). Immunogeensuse hindamisel leiti, et vaktsiinirühmas püsis antikehade tase 36 kuu jooksul kõrgem kui loomulikust nakkusest paranenutel platseeborühmas. Vaktsineeritute rühmas oli immuunvastus kõige nõrgem HPV18

vastu, kuid jäi 89%-l vaktsineeritust ülespoole miinimumpiiri, mis näitab immuunsuse olemasolu.

5.3.2. Garland (FUTURE I 2007)

Randomiseeritud topeltpimendatud platseebo-kontrollitud kolmanda faasi uuringus hinnati HPV6/11/16/18 vastase vaktsiini efektiivsust. Uuringus osalesid 16–24-aastased naised 16 riigist (Aasia, Vaikse Ookeani piirkond, Euroopa, Põhja-, Kesk- ja Lõuna-Ameerika). 2723 naist määrati vaktsiini- ja 2732 platseeborühma. Vaktsiin ja platseebo manustati 1 päeval, 2 kuul ja 6 kuul. Jälgitavad väljundid olid HPV6/11/16/18-ga seotud genitaaltüükad, vulva ja vagiina vähieelsed seisundid ja vähid, *adenocarcinoma in situ* ja vähijuhud. Naisi jälgiti keskmiselt 3 aasta jooksul pärast esimest doosi.

Per protocol oli vaktsiini efektiivsus kõigi jälgitavate haiguste ennetamisel 100% (95%CI 94–100) – vaktsineeritute seas ei olnud ühtegi ja kontrollrühmas oli 60 haigusjuhtu. *Intention-to-treat* analüüsi kaasati mistahes HPV tüübi poolt põhjustatud püsiva infektsiooni või haigusega uuritavad. Vaktsiini efektiivsus vulva ja vagiina mistahes HPV tüübi poolt põhjustatud vähieelsete seisundite ennetamisel oli 34% (95%CI 15–49; kontrollrühmas 157 ja vaktsiinirühmas 104 haigusjuhtu) ning emakakaela vähieelsete seisundite ennetamisel 20% (95%CI 8–31; kontrollrühmas 421 ja vaktsiinirühmas 344 haigusjuhtu).

5.3.3. FUTURE II (2007)

Randomiseeritud topeltpimendatud platseebo-kontrollitud kolmanda faasi uuringus hinnati HPV6/11/16/18 vastase vaktsiini efektiivsust emakakaela vähieelsete seisundite ja vähi ennetamisel. Uuringus osalesid 15–26-aastased naised 13 riigist (Aasia, Vaikse Ookeani piirkond, Euroopa, Põhja-, Kesk- ja Lõuna-Ameerika). 5305 naist määrati vaktsiini- ja 5260 kontrollrühma. Vaktsiin ja platseebo manustati 1 päeval, 2 kuul ja 6 kuul. Jälgitavad väljundid olid CIN2/3, *adenocarcinoma in situ* ja HPV16/18-ga seotud emakakaelavähk. Uuritavaid jälgiti 3 aastat.

Vaktsiini efektiivsus *per protocol* oli 98% (95% CI 86–100) ja *intention to treat* analüüsis, kuhu kaasati kõik randomiseeritud naised, sõltumata varasemast nakkuse olemasolust, oli 44% (95%CI 26–58). Naistel, kes uuringu alguses olid negatiivsed nii HPV16 kui HPV18 suhtes, arenes kontrollrühmas kokku 130 ja vaktsiinirühmas 95 CIN2/3 haigusjuhtu, vähenemine 27% (95%CI 4–44). Samas leiti, et vaktsiin ei kaitse varem saadud nakkuse poolt põhjustatud vähieelsete seisundite eest (nii püsiva kui taandunud nakkuse korral).

5.3.4. Olsson (2009)

Uuringus analüüsiti 2617 16–26-aastase naise vaksineerimise tulemusi, kes olid uuringu alguses seroposiitvused (veres antikehad leitavad) vähemalt ühe neljavalentses vaktsiinis sisalduva HPV tüübi suhtes, kuid samas DNA-negatiivsed (anogenitaalsetes proovides HPV-d ei leitud), mis peaks kajastama läbipõetud ja taandunud HPV-nakkust. Uuritavaid jälgiti 40 kuud.

Platseeborühmas tekkis enne vaksineerimist esinenud HPV tüübiga seotud vähieelseid seisundeid 7 uuritava ja genitaaltüükad 8 uuritava, mis tähendab, et antikehade leidmine veres ei ole seotud kaitsva toimega sama HPV-tüve tekitatud nakkuse suhtes. Vaktsiinirühmas ei ilmnenud ühtki varem esinenud HPV tüübiga seotud haigust. Järeldati, et HPV nakkuse loomulik kulg ei taga kauakestvat täielikku immuunsust isegi juhul, kui veres on antikehad leitavad, samas kui vaktsiin kaitseb nii uuesti nakatumise kui haiguste taastekke eest.

5.3.5. Munoz (2010)

Uuringus analüüsiti kahes eelmises uuringus (FUTURE I ja FUTURE II) osalenud 17 622 naise ravitulemusi 3,6 aasta perspektiivis eesmärgiga hinnata vaksineerimise mõju mistahes tüüpi HPV-haigestumisele. *Per protocol* populatsioonis vähendas vaksineerimine kahjustuste teket 95–100%, seejuures naistel, kes uuringu alguses olid negatiivsed 14 erineva HPV tüve suhtes, vähendas vaksineerimine 43% CIN3 ja *carcinoma in situ* esinemist.

Intention to treat populatsioonis (kõik uuringus osalenud naised sõltumata HPV staatusest uuringu alguses) vähendas vaksineerimine vähieelsete seisundite esinemist 19%, CIN1-3 esinemist 51%, genitaaltüügaste 62% ja mitte-normaalsete Pap-testide esinemist 11%.

5.4 Vaksineerimisjärgsed haigestumise uuringud

5.4.1. Brotherton (2011)

Austraalia uuringus (Victoria piirkond) hinnati neljavalentse HPV vaktsiiniga vaksineerimise efektiivsust kõrge ja madala riskiga vähieelsete seisundite ennetamisel võrreldes vaksineerimise eelset perioodi 2003–2007 ja vaksineerimise järgset perioodi 2007–2009. Austraalia alustas 2007.a esimese riigina 12–26-aastaste tütarlaste ja naiste üleriiklikku vaksineerimist. Kahe aasta pärast viidi läbi rahvastikupõhine telefoniküsitlus, mille tulemusena selgus, et kaetus kolme-dosisilise vaksineerimisega oli 56% ja kaks doosi oli saanud 69% sihtrühmast.

Kõrge riskiga vähieelsete seisundite esinemine alla 18-aastaste seas vähenes 0,38% (95%CI 0,61–0,16). Enne vaksineerimist esines selles vanuserühmas vähieelseid seisundeid 0,8%-l tüdrukutest ja kaks aastat pärast vaksineerimisprogrammi käivitamist 0,42%-l. Langust ei esinenud madala riskiga vähieelsete seisundite puhul ega vanemates vanusrühmades.

5.5 Vaktsiinide immunogeensus

Mõlemad vaktsiinid on demonstreerinud väga head immunogeensusust, mis *Cervarix* korral ületab loodusliku fooni HPV16/18 suhtes 12–13 korda ning ka 6,4 aastat pärast esimest doosi püsib 98% vaksineeritute antikehade tiiter esialgsel tasemel. Ka *Gardasil*'ga immuniseerimisel saavutas 99% naistest pärast kolme doosi kõrge antikehade tiitri (SoM 2010).

Siiani läbiviidud uuringud on näidanud, et esialgselt saavutatud immunogeensus kestab vähemalt 6 aastat *Cervarix*'i ja 4,5 aastat *Gardasil*'iga vaksineerimise järgselt (Harper 2009). Praegu käimasolevad uuringud on planeeritud hindama vaktsiinide efektiivsust 10 aasta jooksul.

Kahe vaktsiini võrdlusuuring (Einstein 2009, sponsor *GlaxoSmithKline*) demonstreeris vaktsiinide erinevat immunogeensusust – 7 kuud pärast esimest vaktsiinidoosi oli *Cervarix*'i saanud naistel HPV16 vastaste antikehade tiiter 3,7 ja HPV18 tiiter 7,3 korda kõrgem kui *Gardasil*'i saanud naistel. *Cervarix*'i kõrgem immunogeensus on oodatav tulemus, sest see vaktsiin sisaldab lisaks tavapärastele alumiiniumiühenditele täiendavat AS04 süsteemi, mis tagab kõrgemad antikehade tiitrid.

Samas on antikehade roll HPV infektsiooni haigestumise vältimisel tänaseni ebaselge. Näiteks kolmandikul naistest ei olnud kolm aastat pärast vaksineerimist HPV18 vastased antikehad enam määratavad (Harper 2009). Uuringute käigus vähenev antikehade tiiter viitab, et immuunsus ei pruugi olla eluaegne ja selle hoidmiseks on vajalikud HPV vaktsiinide tõhustusdoosid.

5.6 Vaktsiinide ohutus

Mõlema vaktsiini kõrvaltoimete profiil oli kliinilistes uuringutes tavapärane. Lokaalseid kõrvalnähte, nagu süstekoha valulikkus, punetus või turse, esines vaksineeritutel platseeborühmaga võrreldes sagedamini (vastavalt 86% ja 77% *Gardasil* ning 94% ja 88% *Cervarix* korral), kuid süsteemseid nähte (peamiselt peavalu, väsimust ja seedetrakti sümptomeid) oli sama palju. Enamik kõrvalnähtudest olid kas kerged või keskmise tugevusega ning möödusid ravita (Koutsky 2006, Harper 2006). Praeguseks ei ole küllaldaselt andmeid HPV-vaktsiinide ohutuse kohta rasedatel, kuid need uuringud käivad. Küll on aga näidatud, et vaktsiini võib ohutult kasutada rinnapiimaga toitmise ajal.

Gardasil'i kasutamise järgselt on kirjeldatud mõningaid raskeid kõrvalnähte – Guillaini-Barré sündroom, tromboemboolsed tüsistused ja üliharva motoneuroni kahjustused nagu juveniilne amüotroofiline lateraalne skleroos. Neid haigusjuhte täpsemalt analüüsid on nii USA Toidu- ja Ravimiamet (FDA) kui ka Haiguste Kontrolli Keskus (CDC) jõudnud järeldusele, et põhjuslik seos *Gardasil*'i manustamise ja nimetatud kõrvalnähtude tekke vahel puudub. Siiski soovivad eksperdid isikutel, kellel on nimetatud tüsistuste tekke oht, otsustada individuaalselt HPV vaktsiini manustamise vajaduse üle.

5.7 Kokkuvõte vaktsiinide efektiivsuse ja ohutuse kohta

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes hinnatakse *per protocol* analüüsi korral, kui palju suudavad vaktsiinid neis sisalduvate HPV tüvede suhtes seronegatiivsetel (veres pole leitavad spetsiifilised antikehad) ja PCR-negatiivsetel (anogenitaalse piirkonna proovides ei leita HPV DNA-d) naistel vältida HPV-infektsioone ja haigusjuhte. Kliinilistes uuringutes on HPV negatiivsetel naistel vaktsineerimine vältinud 90–98% CIN2/3 haigusjuhtudest kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul.

Vaktsineerimine on näidanud kaitsvat toimet ka neil naistel, kes on vaktsineerimise ajal HPV-ga nakatunud (seropositiivsed) ja kellel vaktsineerimise järgselt esineb vähem vähieelseid seisundeid, mis on seotud just eelnevalt esinenud HPV tüübiga. See tulemus – et antikehade leidmine veres ei ole seotud kaitsva toimega sama HPV tüve tekitatud nakkuse suhtes – on väga raskesti tõlgendatav. Eriti kuna vaktsiinide efektiivsust hinnatakse ja võrreldakse tavapäraselt just immunogeensuse alusel.

Üldpopulatsioonis, kus osa naistest on nakatunud HPV-ga, vähendab vaktsineerimine mistahes HPV-ga seotud haigusjuhte 20–34% võrra, mis on väga oluline tervisetulem.

Vajab rõhutamist, et HPV-vaktsiini korral ei ole täheldatud märkimisväärset üldimmuunsusfooni teket, st infektsiooni või haiguse esinemise vähenemist mitte-vaktsineeritute seas, mis on tüüpiline klassikaliste nakkushaiguste vastaste vaktsiinide korral. Seega on antud juhul tegemist eeskätt personaalset kaitset andva vaktsiiniga, mitte kaitsva toimega rahvastiku tasemel.

HPV vaktsiinid on efektiivsed ja hästi talutavad, kuid uuringud lubavad oletada, et emakakaelavähi vältimisel ei ole nad efektiivsemad kui hästi läbi viidud skriiningprogrammid koos Pap-testiga (Harper 2009). Tuleb rõhutada, et emakakaelavähi skriining on igal juhul vajalik, et leida ja ravida haigusjuhte, mille on põhjustanud vaktsiinidega mittekaetud onkogeensed HPV tüved.

Samas võiks hästi toimivad vaktsineerimisprogrammid tulevikus optimeerida skriiningprogramme ning vähendada vajadust profülaktiliste visiitide, Pap-testide ja konisatsioonide (koonusbiopsia emakakaelast) järele.

Seni on tõendatud vaktsiinide kaitsva toime püsimist 5–6 aastat pärast kolmanda doosi manustamist. Juhul, kui vaktsiinide kaitsetoime vaibub 15–20 aastaga, siis emakakaelavähi esinemise tõenäosus naise eluiga silmas pidades ei vähene, vaid see lükkub edasi ning oodatud tervisetulemi asemel oleks tegemist ainult kuludega.

Tuleb tunnistada, et soovitus HPV vastaseks vaktsineerimiseks vanuses 12–13 aastat pole tõendatud kliiniliste uuringutega, vaid lähtub vaktsiini näidustustest – HPV nakkust ennetav, mitte ravivaktsiin – mistõttu peetakse vajalikuks vaktsineerida enne suguelu alustamist.

Reaalset efekti rahvastiku tasemel emakakaelavähi esinemise vähendamisel saab hinnata alles 15–20 aasta pärast. Senised tulemused annavad alust loota kaitsva toime püsimist, kuid see vajab kinnitust jälgimisuuringutes.

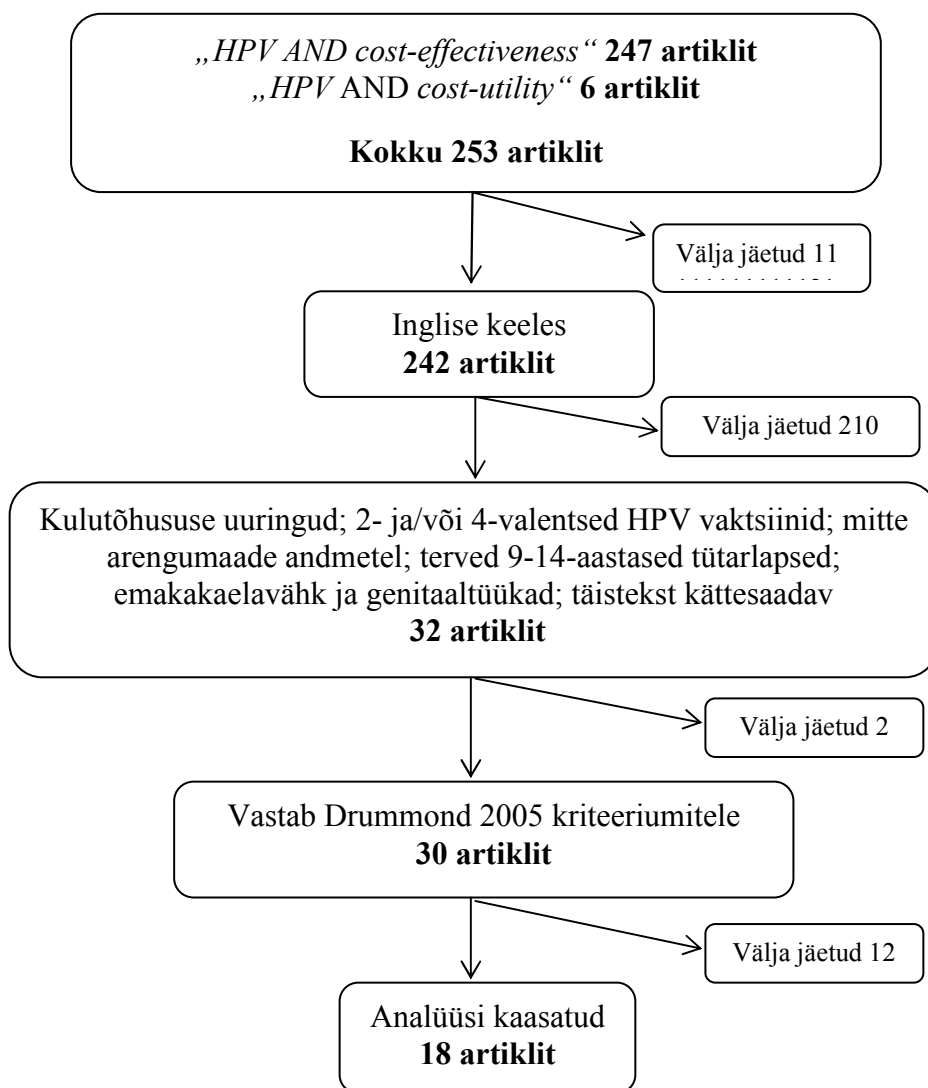
6. HPV vaktsiinide kulutõhusus

6.1 Kulutõhususe uuringute kaasamise meetodika

Kulutõhususe analüüs (*cost-effectiveness analysis*) on majandusliku hindamise meetod, mis võrdleb tehtud kulutuste ja saavutatud tervisetulemi vahetõhku kahe või enama sekkumise korral (nt vaksineerimine vs mittevaktsineerimine). Sekkumiste tulemuslikkust kirjeldavad lisandunud eluaastad, ärahoitud surmad, välditud tüsistused, välditud haigusjuhud jmt näitajad. Et võrrelda tulemusi erinevate sekkumiste korral, teisendatakse tervisetulemid võimaluse korral kvaliteediga kohandatud eluaastateks (ingl *quality-adjusted life years*, QALY). Veel kasutatakse puudele kohandatud eluaastaid (ingl *disability-adjusted life years*, DALY) ja ärahoitud suremuse arvelt lisandunud eluaastaid (*life years gained*, LYG; *life years saved*, LYS). Alternatiivseid sekkumisi võrreldakse seejärel tervisetulemi saavutamiseks kulutatud ressursside alusel.

Kulutõhususe uuringute otsingud viidi läbi juulis ja oktoobris 2011. Teadusartiklite andmebaasist MEDLINE otsiti artikleid märksõnade „*HPV AND cost-effectiveness*“ ja „*HPV AND cost-utility*“ järgi. Otsingu kohaks määrati lühikokkuvõtted (*abstract*). Esimene otsisõnade paar andis vasteks 247, teine 6 artiklit. Analüüsi kaasati inglisekeelsed kulutõhususe uuringud, mis vastasid järgmistele kriteeriumitele: mittearengumaade andmetel läbiviidud; 2- ja/või 4-valentsete HPV vastaste vaktsiinide kulutõhusus võrreldes mittevaktsineerimisega; uuritavad terved tütarlapsed, kes olid esimese vaktsiinidoosi manustamisel 9–14-aastased; väljunditeks emakakaela vähk või emakakaelavähk ja genitaaltüükad. Arenenud ja arenguriike eristati 2011.a inimarengu indeksi järgi. Kuigi valikukriteeriumitele vastas 30 artiklit, esitatakse kirjanduse ülevaates 17 artikli lühikokkuvõtteid, mis olid sisuliselt hästi võrreldavad nii omavahel kui käesolevas raportis läbi viidud kulutõhususe analüüsiga. Välja jäeti ühe ja sama riigi andmetel läbiviidud sarnaste tulemustega uuringud. Kõigi kriteeriumitele vastanud 30 artikli loetelu on esitatud lisas 1. MEDLINE andmebaasist analüüsi kaasatud uuringute valimist kirjeldab joonis 2.

Lisaks otsiti sobivaid kulutõhususe raporteid INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) andmebaasist. Otsingu välju piiramata otsiti vasteid sõnadele „*HPV*“ ja „*human papillomavirus*“. Publikatsiooni liigiks valiti „*HTA Published*“. Saadi 46 vastet, millest 5 käsitlesid HPV vastase vaktsineerimise kulutõhusust. Inglisekeelsed täistekstid olid kättesaadavad kolmel raportil (Belgia, Iirimaa, Taani). Lisaks on ära toodud Norra andmetel koostatud raporti tulemused.



Joonis 3. Ülevaatesse kaasatud artiklite selekteerimine MEDLINE'i andmebaasist.

Teadusuuringute olulisust ja kvaliteeti hinnati alljärgnevate küsimuste alusel (Drummond 2005).

- uurimisküsimus oli selgelt ja üheselt määratletud?
- võrreldavad alternatiivsed interventsioonid olid selgelt välja toodud?
- erinevate interventsioonide kliiniline efektiivsus oli kirjeldatud?
- kõikide alternatiivide kulud ja väljundid olid identifitseeritud?
- kulusid ja väljundeid mõõdeti sobilikes ühikutes?
- kulud ja väljundid olid hinnatud usaldusväärselt?
- kulude ja väljundite hindamisel oli kasutatud diskonteerimist?
- leiti täiendkulu tõhususe määr?
- tundlikkuse analüüs oli teostatud?
- uuringu tulemused ja järeldused vastasid püstitatud uurimiseesmärgile?

Järgnevalt on iga uuringu puhul esitatud uuritavate arv ja iseloomustus, kasutatud mudel, kulud ja väljundid, diskonteerimismäär, kulutõhusust kirjeldavad tulemused ning mudeli muutujad, mille väärtused mõjutavad kulutõhususe hinnangut kõige rohkem. Kulutõhususe hinnangutes on võrreldud vaksineerimist mittevaksineerimisega, reeglina juba toimiva sõeluuringu taustal. Tulemused on esitatud ühiskonna ja/või tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist, kasutades täiendkulu tõhususe määra (ICER) ühe QALY, DALY või LYG kohta.

6.2 Kahevalentse vaktsiini kulutõhusus

6.2.1. Anonychuk 2009

Kanada uuringus hinnati Markovi mudelit kasutades kahevalentse HPV vaktsiiniga vaksineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes ainult sõeluuringu jätkamisega. Eeldati, et 75% 12-aastastest tüdrukutest vaksineeritakse ning vaktsiini efektiivsus HPV16/18 nakatumise vastu on 98% ning teiste serotüüpide puhul 37%. Tüdrukuid jälgiti kogu nende eeldatava eluea jooksul.

Mudeli väljundite poolel olid CIN1-3, emakakaelavähki haigestumus ja suremus ning surm muudel põhjustel. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d. Kuludena kaasati vaktsiin, sõeluuringu kulud (tsütoloogia ja kolposkoopia biopsiaga), CIN1-3 ja emakakaelavähi ravikulud staadiumites I-IV. Kulud ja QALY-d diskonteeriti 3% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist ja riskkaitsetoimet arvestades oli ICER lisanduva QALY kohta 26 947 Kanada \$ ja mitte arvestades 31 687 \$. Võttes arvesse üldimmuunsusfooni, vastavalt 18 672 ja 27 849 Kanada \$. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam vaktsiini mõju kestus, diskonteerimise määr, vaksineerimise ja sõeluuringus osalemise tõenäosuste korrelatsioon.

6.2.2. de Kok 2009

Hollandi uuringus hinnati MISCAN mudelit kasutades HPV16/18 vastase vaksineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes ainult sõeluuringu jätkamisega. Eeldati, et 85% 12-aastastest tüdrukutest vaksineeritakse ja vaktsiin suudab ennetada 70% emakakaelavähi juhtudest, 35% CIN-dest, 1,5% HPV nakatumistest ja kaitse kestab kogu elu. Vaksineerituid jälgiti nende eeldatava eluea lõpuni.

Mudeli väljundite poolel olid sõeluuringu käigus leitud CIN2/3 ja emakakaelavähi juhud, kliinilise uuringuga leitud vähijuhud ja emakakaelavähi surmajuhud. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d ja ärahoitud surmajuhtude alusel lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid vaktsiini ja manustamise kulud (sh aeg ja transport), tõhustusdoos (*booster*),

sõeluuring, CIN1-3, emakakaelavähi diagnoosimine ja ravi ning vähi palliatiivne ravi. Kulud, QALY-d ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 3% aastas.

Ühiskonna perspektiivist (sh kaotatud tööaeg ja kulud transpordile skriiningus osalemiseks) oli ICER ühe QALY kohta 53 500 € ja LYG kohta 59 700 €. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam tõhususdoosi vajadus, emakakaelavähki haigestumus ja vaktsiini efektiivsus vähi ennetamisel.

6.2.3. Diaz 2010

Hispaanias läbi viidud analüüsis hinnati mikrosimulatsiooni mudelit kasutades HPV16/18 vastase vaksineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes ainult sõeluuringuga. Eeldati, et 90% 11-aastastest tüdrukutest vaksineeritakse, vaktsiini efektiivsus HPV16/18 vastu on 100% ja mõju eluaegne. Vaksineerituid jälgiti kogu eeldatava eluea jooksul. Analüüsi kaasati ainult kõrge riskiga HPV poolt põhjustatud vähid. Lisaks uuriti erinevate sõeluuringu meetodite ja sageduste rakendamise kulutõhusust.

Mudeli väljundite poolel olid emakakaelavähki haigestumine ja suremus, tsütoloogiad, HPV testid ja kolposkoopiad. Ärahoitud suremuse alusel leiti lisandunud eluaastad. Kulude poolel vaktsiin ja manustamine, sõeluuring (sh aeg ja transport), CIN1 ja CIN2/3 ravi, emakakaelavähi ravi staadiumites I-IV. Kulud ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 3% aastas.

Ühiskonna perspektiivist oli ICER lisandunud eluaasta kohta 24 350 €.

Kulutõhusust mõjutasid kõige enam vaktsiini hind, kaetus ja vaktsiini toime kestus.

6.2.4. Kulasingam 2007

Austraalia uuringus hinnati Markovi mudelit kasutades HPV16/18 vastase vaksineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes ainult sõeluuringu jätkamisega. Vaktsiini efektiivsuseks HPV16/18 ennetamisel võeti 100% kogu eluea jooksul. Eeldati, et 80% 12-aastastest tüdrukutest vaksineeritakse. Tüdrukuid jälgiti kogu eeldatava eluea jooksul.

Mudeli väljundite poolel olid madala riskiga HPV, kõrge riskiga HPV, HPV16/18, CIN1, CIN2, CIN3, emakaelavähi staadiumid I-IV. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d ja ärahoitud suremuse alusel lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid Pap-test, kolposkoopia, CIN1 ravi, CIN2/3 ravi, vähi I-IV staadiumi ravi, vähi palliatiivne ravi, vaktsiin ja manustamine, tõhususdoos. Kulud, QALY-d ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 5% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER lisandunud eluaasta kohta 51 103 Aus\$ ja QALY kohta 18 735 Aus\$. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam vaktsiini toime kestus (tõhususdoosi vajadus) ja üldimmuunsusfooni arvestamine.

6.2.5. Oddsson 2009

Islandi uuringus hinnati HPV16/18 vastase vaksineerimise kulutõhusust võrreldes mittevaksineerimisega. Eeldati, et 90% 12-aastastest tüdrukutest vaksineeritakse, vaktsiini efektiivsus HPV16/18 poolt põhjustatud haiguste ennetamisel on 95% ja HPV16/18 poolt on põhjustatud 60% emakakaelavähkidest.

Mudeli väljundite poolel olid emakakaela epiteelkoe kahjustused (ingl *SIL*), CIN2/3, haigestumus ja suremus emakakaelavähki. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d ja ärahoitud suremuse alusel lisandunud eluaastad. Kulude poolel SIL-de ravi, CIN2/3 ravi, emakakaelavähi I ja II-IV staadiumi ravi, hüsterektoomia, kiiritusravi ja kemoteraapia. Kulud, QALY-d ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 3% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER lisandunud eluaasta kohta 18 500 € ja QALY kohta 18 547 €. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam diskonteerimise määr, vaktsiini hind ja tõhususdoosi vajadus.

6.2.6. Vanagas 2010

Leedu uuringus hinnati 12- ja 15-aastaste tüdrukute HPV16/18 vastu vaksineerimise kulutõhusust. Kasutati matemaatilist otsustusmudelit (inimesed sisenevad ja väljuvad mudelist pidevalt vastavalt loomulikele rahvastikuprotsessidele). Vaktsiini efektiivsuseks hinnati 90-100% kogu eluea jooksul (kuni 90 aastat). Eeldati, et vaktsiin suudab ära hoida 77% kõigist HPV16/18 poolt põhjustatavatest vähkidest. Vaktsiiniga kaetuseks võeti 10%, 30% ja 90%. Arvesse võeti ka üldimmuunsusfooni teke.

Mudeli väljundite poolel olid CIN1-3 ja emakakaelavähki haigestumus ja suremus. Ärahoitud suremuse alusel leiti lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid sõeluuring, CIN1-3 ravi, emakakaelavähi ravi ning vaktsiini hind ja manustamine. Kulud ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 3% aastas.

Vaksineerimine osutus tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist väga kulutõhusaks nii 12- kui 15-aastaste tüdrukute vaksineerimisel, sõltumata sellest, kas vaktsiiniga kaetus oli 10%, 30% või 90%. ICER lisandunud eluaasta kohta jäi vahemikku 2167 € (15-aastased, 30% kaetus) kuni 3000 € (12-aastased, 10% kaetus). Kulutõhususe hinnangut ei mõjutanud selles mudelis ei vaktsiini mõju kestus (tõhususdoosi vajadus) ega vaktsiiniga kaetus.

6.2.7. Zechmeister 2009

Austria uuringus hinnati dünaamilist üleminekumudelit kasutades HPV16/18 vastase vaksineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes ainult sõeluuringu jätkamisega. Eeldati, et 65% 12-aastastest tüdrukutest vaksineeritakse, vaktsiini efektiivsus

HPV16/18 ennetamisel on 90% ning kümne aasta möödudes antakse tõhustusdoos. Vaktsineeritud jälgiti 52 aastat.

Mudeli väljundite poolel olid vähieelsed seisundid, emakakaelavähki haigestumus ja suremus. Ärahoitud suremuse alusel leiti lisandunud eluaastad. Kulude poolel vaktsiin ja manustamine, sõeluuring, vähieelsete seisundite ravi, emakakaelavähi diagnoosimise ja ravikulu sõltuvalt staadiumist, haigestumisest tingitud sissetulekute vähenemine. Kulud ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 5% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER lisanduva eluaasta kohta 64 000 € ning ühiskonna perspektiivist 50 000 €.

Kulutõhusust mõjutasid kõige enam vaktsiini hind, diskonteerimise määr ja jälgimisaja kestus. Mõõdukat mõju avaldasid vaktsiiniga kaetus ja vaktsiini efektiivsus.

6.2.8. Iirimaa TTH 2008 – Health Information and Quality Authority

Iirimaa TTH raportis hinnati indiviidipõhist simulatsioonimudelit kasutades HPV16/18 vastase vaktsineerimise kulutõhusust võrreldes ainult sõeluuringuga. Mudelisse kaasati 10–79-aastased naised. Eeldati, et 80% 12-aastastest tüdrukutest vaktsineeritakse, vaktsiini efektiivsus on 95% ja toime kestab kogu elu. Samuti eeldati, et 74% emakakaelavähkidest, 30% CIN1-dest ja 40% CIN2/3-dest on põhjustatud HPV16/18 poolt.

Mudeli väljundite poolel olid CIN1, CIN2/3, emakakaelavähi haigus- ja surmajuhud. Ärahoitud suremuse alusel leiti lisandunud eluaastad. Mudeli kulude poolel olid vaktsiin ja manustamine, tsütoloogiline test, CIN1 ravi, CIN2/3 ravi ja emakakaelavähi ravi. Kulud ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 3,5% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER ühe lisanduva eluaasta kohta 17 383 €.

6.2.9. Norra TTH 2007 – Norwegian Knowledge Centre for Health Services

Norra TTH raportis hinnati dünaamilist üleminekumudelit kasutades 12-aastaste tüdrukute HPV16/18 vastase vaktsineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes ainult sõeluuringuga. Vaktsineeritud jälgiti 52 aasta jooksul. Vaktsiini efektiivsuseks ja kaetuseks võeti 90%.

Mudeli väljundite poolel olid emakakaelavähi haigus- ja surmajuhud (staadiumid I-IV), CIN 2/3, HPV16/18 levimus. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d (ainult vähi staadiumid) ja ärahoitud suremuse alusel lisandunud eluaastad. Mudeli kulude poolel olid sõeluuring (tsütoloogilise testi kulu, HPV testimine, kolposkoopia, biopsia), vähieelsete seisundite ravi, emakakaelavähi ravi, vaktsiin ja manustamine, lisaks tõhustusdoos kümne aasta möödumisel esimesest vaktsineerimisest. Arvesse võeti ka kaudsed kulud – töövõime langusest

tingitud sissetulekute vähenemine, transpordikulud ning saamata jäänud töötasu emakakaelavähist põhjustatud enneaegse surma tõttu. Kulud, QALY-d ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 4% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER ühe täiendava eluaasta kohta 477 000 NOK ja täiendava QALY kohta 399 000 NOK. Ühiskonna perspektiivist vastavalt 141 000 NOK ja 118 000 NOK. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam vaktsiini efektiivsus, kaetus, diskonteerimise määr, vaktsiini hind ja vaadeldava ajaperioodi pikkus.

6.2.10. Taani TTH 2007 – Danish Centre for Health Technology Assessment

Taani TTH raportis hinnati dünaamilist üleminekumudelit kasutades HPV16/18 vastase vaktsineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes ainult sõeluuringuga. Eeldati, et 70% 12-aastastest tüdrukutest vaktsineeritakse, vaktsiini efektiivsuseks HPV16/18 poolt põhjustatud haiguste ennetamisel on 100% ja kaitse kestab kogu elu. Lähtudes vaktsiinitüüpi vähkide levimusest hinnati, et vaktsineerimisega on võimalik vältida 70% emakakaelavähi ja CIN1-3 juhtudest. Vaktsineerituid jälgiti 79-aastaseks saamiseni.

Mudeli väljundite poolel olid CIN1-3 ning emakakaelavähi haigus- ja surmajuhud. Ärahoitud suremuse alusel leiti lisandunud eluaastad. Mudeli kulude poolel olid vaktsiin ja manustamine, CIN1 ja CIN2/3 ravi ning emakakaelavähi ravi. Kulud ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 3% aastas. ICER ühe lisanduva eluaasta kohta oli 11 400 €.

6.3 Neljavalentse vaktsiini kulutõhusus

6.3.1. Annemans 2009

Belgia uuringus hinnati Markovi mudelit kasutades neljavalentse HPV vaktsiini kulutõhusust võrreldes sõeluuringuga. Eeldati, et 80% 12-aastastest tüdrukutest vaktsineeritakse, vaktsiini efektiivsus HPV6/11/16/18 vastu on 100% ning kaitse kestab kogu elu. Arvestades nende nelja tüve poolt põhjustatud haiguste hulka, eeldati, et vaktsineerimine vähendab 35% CIN1, 55% CIN2/3, 75% emakakaelavähki ja 90% genitaaltüükaid. Vaktsineerituid jälgiti 85-aastaseks saamiseni.

Mudeli väljundite poolel olid vähieelsed seisundid, haigestumus ja suremus emakakaelavähki ja genitaaltüükad. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d ja ärahoitud suremuse alusel lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid Pap-test, kolposkoopia ja biopsia, CIN1-3 ravi, emakakaelavähi staadiumite I-IV ravi, genitaaltüügaste ravi, vaktsiini ja manustamise kulu. Kulud diskonteeriti 3,5%, QALY-d ja lisandunud eluaastad 1,5% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER 10 546 € QALY kohta ja lisandunud eluaasta kohta 13 756 €. Kulutõhusust mõjutas kõige enam diskonteerimise määr.

6.3.2. Bergeron 2008

Prantsusmaa uuringus hinnati Markovi mudelit kasutades neljavalentse HPV vaktsiini kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes ainult sõeluuringuga. Eeldati, et 80% 14-aastastest tüdrukutest vaksineeritakse, vaktsiini efektiivsus HPV6/11/16/18 vastu on 100% ning kaitse kestab kogu elu. Arvestades nende nelja tüve poolt põhjustatud haiguste hulka, eeldati, et vaksineerimine vähendab 35% CIN1, 55% CIN2/3, 75% emakakaelavähki ja 90% genitaaltüükaid. Vaksineeritud jälgiti 85-aastaseks saamiseni.

Mudeli väljundite poolel olid emakakaelavähi haigestumus ja suremus, vähieelsed seisundid ja genitaaltüükad. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d ja ärahoitud suremuse alusel lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid Pap-test, HPV DNA test, biopsia, kolposkoopia, CIN1 ravi, CIN2/3 ravi, emakakaelavähi I-IV staadiumi ravi, genitaaltüügaste ravi, vaktsiini hind ja manustamine. Kulud diskonteeriti 3,5%, QALY-d ja lisandunud eluaastad 1,5% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER lisandunud eluaasta kohta 20 455 € ja QALY kohta 13 809 €. Kulutõhusust mõjutas kõige enam diskonteerimise määr.

6.3.3. Kulasingam 2008

UK uuringus hinnati Markovi mudelit kasutades neljavalentse HPV vaktsiiniga vaksineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes ainult sõeluuringuga. Eeldati, et 85% 12-aastastest tüdrukutest vaksineeritakse, vaktsiini efektiivsus HPV6/11/16/18 põhjustatud haiguste ennetamisel on 98% ja kaitse kestab kogu elu. Vaktsiini efektiivsuseks CIN1 ennetamisel võeti 35%, CIN2/3 55% ja 70% emakakaelavähi puhul. Vaksineeritud jälgiti 85-aastaseks saamiseni.

Mudeli väljundite poolel olid Pap-test, L-SIL, CIN1-3, emakakaelavähi staadiumid I-IV ja genitaaltüükad, kusjuures elukvaliteedi kaotust arvestati ka sõeluuringu testide käigus. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d ja ärahoitud suremuse alusel lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid Pap-test, kolposkoopia (biopsiaga või ilma), CIN1-3 ravi, emakakaelavähi ravi staadiumite lõikes, genitaaltüügaste ravi, vaktsiin ja manustamine, tõhususdoos ja selle manustamine. Kulud, QALY-d ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 3,5% aastas. HPV levimuse leidmisel kasutati andmeid seksuaalvahekordade sageduse kohta vanusrühmade lõikes.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER 21 059 £ QALY kohta ja 34 687 £ lisandunud eluaasta kohta. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam tõhususdoosi vajadus, vaktsiini toime kestus ja diskonteerimise määr.

6.3.4. Mennini 2009

Itaalia uuringus hinnati Markovi mudelit kasutades neljavalentse HPV vaktsiiniga vaktsineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes mittevaktsineerimisega. Eeldati, et 80% 12-aastastest tüdrukutest vaktsineeritakse, vaktsiini efektiivsus HPV6/11/16/18 poolt põhjustatud seisundite vastu on 100% ja vaktsiini kaitse eluaegne.

Mudeli väljundite poolel olid emakakaelavähi eelsed seisundid, vähi esmasjuhud ja suremus. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse ja ärahoitud suremuse alusel leiti QALY-d ja lisandunud eluaastad. Mudeli kulude poolel olid sõeluuring, HPV-ga seotud haiguste ravi ja vaktsineerimine. Kulud diskonteeriti 3% ja QALY-d 1,5% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER QALY kohta 9569 €, lisandunud eluaasta kohta 12 303 €. Kulutõhususe hinnangut mõjutavad kõige enam diskonteerimise määr, suremus emakakaelavähi tagajärjel ja vaktsiini mõju kestus.

6.3.5. Olsen 2010

Taani uuringus hinnati dünaamilist üleminekumudelit kasutades HPV6/11/16/18 vastase vaktsineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal ainult sõeluuringuga. Eeldati, et 70% 12-aastastest tüdrukutest vaktsineeritakse, vaktsiini efektiivsus on 100% ja kaitse kestab kogu elu. Vaktsineeritud jälgiti 62 aastat. Analüüsi kaasati üldimmuunsusfooni ja seksuaalkäitumine.

Mudeli väljundite poolel olid HPV levimus, genitaaltüükad, CIN1-3, emakakaelavähki haigestumus ja suremus. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d ja ärahoitud suremuse alusel lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid vaktsiin, genitaaltüügaste ravi, CIN1 ja atüüpilise leiu ravi ja kontroll, CIN2/3 ravi, emakakaelavähi ravi. Kulud, QALY-d ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 3% aastas.

ICER tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist QALY kohta oli 1917 € ja lisandunud eluaasta kohta 2061 €. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam diskonteerimise määr, tõhususdoosi vajadus ja vaktsiini hind.

6.3.6. Thiry 2007

Belgia TTH raportis hinnati Markovi mudelit kasutades HPV16/18 vastase vaktsineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes ainult sõeluuringuga. Eeldati, et 83,6%

12-aastastest tüdrukutest vaksineeritakse, vaktsiini efektiivsus on 46% ja kümme aastat pärast esmast vaksineerimist antakse tõhustusdoos (kaetus 59%).

Mudeli väljundite poolel olid emakakaelavähi haigus- ja surmajuhud, CIN1-3. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d ja ärahoitud suremuse alusel lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid vaktsiin ja manustamine (sh tõhustusdoos), sõeluuring, CIN2/3 ravi, emakakaelavähi ravi. Kulud diskonteeriti 3% ja terviseväljundid 1,5% aastas.

ICER lisanduva eluaasta kohta oli 51 256 € ning QALY kohta 32 665 €. Eluaegse immuunsuse eeldusel oleks ICER QALY kohta 14 000 €. Kulutõhususe hinnangut mõjutasid kõige enam sõeluuringus osalemise määr, kulude ja väljundite diskonteerimise määr, vaktsiini mõju kestus.

6.4 Kahe- ja neljavalentse vaktsiini võrdlusuuringud

6.4.1. Armstrong 2010

USA andmetel koostatud artiklis anti ülevaade enne 2010.a läbiviidud uuringutest, kus võrreldi vaksineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes ainult sõeluuringu jätkamisega.

Ülevaatesse kaasati 11 uuringut, milles oli kasutatud Markovi mudelit, dünaamilist üleminekumudelit (üldimmuunsusfoon lisatud) ja hübriidmudelit. Vaksineeriti 12-aastaseid tüdrukuid, vaktsiini efektiivsuseks vaktsiinitüüpi HPV-st põhjustatud haiguste ennetamisel oli võetud 75–100%, kaetus 70–100%, kulutõhususe hinnang anti QALY või lisandunud eluaasta kohta, QALY-de ja kulude diskonteerimisel kasutati kõigis uuringutes 3% määra aastas.

ICER QALY kohta varieerus baasstsenaariumites 4 666–442 039 \$. Tundlikkuse analüüsidest oli kõige väiksem ICER-i väärtus QALY kohta 997 \$ ja kõige suurem 12 749 000 \$. Need ülisuured erinevused tulemustes näitavad valitud mudeli, aga eelkõige sisendite suurt mõju tulemustele.

Kulutõhususe hinnanguid mõjutasid kõige rohkem sõeluuringu sagedus, naiste vanus esmakordselt sõeluuringus osalemisel, vaktsiini efektiivsus, toime kestus, naiste vanus vaksineerimisel. Reaalsuses mõjutab kulutõhusust oluliselt ka vaktsiiniga kaetus ja vaksineerimise täielikkus (kõik 3 doosi).

6.4.2. Damm 2009

Saksamaa andmetel tehtud uuringu eesmärgiks oli kindlaks teha, kas HPV16/18 vastu vaksineerimine on efektiivne, kulutõhus ja sotsiaalselt ning eetiliselt vastuvõetav. Selleks otsiti inglise- ja saksakeelseid, alates 2000.a läbiviidud uuringuid. Lõplikku analüüsi kaasati 9 meditsiinilist, 24 majanduslikku ning 19 eetilist/sotsiaalset teadusuuringut. 24-st majanduslikust

uuringust 16-s kasutati Markovi mudelit, 7-s dünaamilist üleminekumudelit, mis võimaldas kaasata ka üldimmuunsusfooni ning ühes uuringus kasutati juhtudepõhist populatsioonimudelit. ICER ühe lisanduva QALY kohta varieerus vahemikus 3 000–40 000 € ja lisanduva eluaasta kohta 9 000–65 000 €. Kui arvesse võeti ka kaudsed kulud, jäi ICER vahemikku 1 000–51 000 € lisanduva eluaasta kohta. Kulutõhususe hinnanguid mõjutas kõige enam üldimmuunsusfooni arvestamine ja vaktsiini mõju kestus.

6.4.3. Dee 2010

Iirimaa uuringus hinnati Markovi mudelit kasutades 2- ja 4-valentse HPV vaktsiiniga vaksineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes ainult sõeluuringu jätkamisega. Eeldati, et 90% 12-aastastest tüdrukutest vaksineeritakse ja vaktsiini kaitse kestab kogu elu. Vaktsiini efektiivsuseks emakakaelavähi ennetamisel võeti 90%, genitaaltüügastel 95%. Eeldati, et HPV16/18 põhjustab 73% emakakaelavähkidest, 57% CIN2/3-dest ja 24% CIN1-dest ning HPV6/11 põhjustab 100% genitaaltüügastest. Tüdrukuid jälgiti kogu eeldatava eluea jooksul.

Väljundite poolel olid genitaaltüükad, kolposkoopia, emakakaelavähi haigus- ja surmajuhud. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d. Kulude poolel olid vaktsiin ja manustamine, kolposkoopia, emakakaelavähi ravi, emakakaelavähiga elamise kulu (10 aastat pärast diagnoosi, arstivisiidid), surma kulu (10 haiglapäeva), genitaaltüügaste ravikulu, kolposkoopia kulu. Kulud ja QALY-d diskonteeriti 4% aastas.

ICER tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli 2- ja 4-valentse vaktsiini kasutamisel vastavalt 30 460 € ja 25 349 € ühe lisanduva QALY kohta. Kulutõhusust mõjutasid kõige rohkem diskonteerimise määr, kolposkoopia ja genitaaltüügaste elukvaliteedi näitajad, vaktsiini ja kolposkoopia hind ning vaksineerimise koht (kool vs perearst).

6.4.4. Lee 2011

Singapuri uuringus hinnati Markovi mudelit kasutades 2- ja 4-valentse HPV vastase vaksineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes ainult sõeluuringuga. Eeldati, et 100% 12-aastastest tüdrukutest vaksineeritakse, vaktsiini efektiivsus HPV ennetamisel 2-valentse vaktsiini puhul on 87,2% ja 4-valentse puhul 78,8% ja kaitse kestab kogu elu. Vaksineerituid jälgiti 88 aastat.

Mudeli väljundite poolel olid genitaaltüükad, CIN1-3, emakakaelavähki haigestumus ja suremus. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d ja ärahoitud suremuse alusel lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid vaktsiin ja manustamine, tsütoloogiline test,

kolposkoopia, biopsia, CIN1-3 ravi, emakakaelavähi staadiumite I-IV ning genitaaltüügaste ravi. Kulud, QALY-d ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 3% aastas.

ICER lisanduva eluaasta kohta tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli 2-valentse vaktsiini puhul 12 827 \$ ja 4-valentse vaktsiini puhul 12 866 \$. ICER lisanduva QALY kohta vastavalt 10 392 \$ ja 9071 \$. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam vaktsiini efektiivsus, hind ja vaktsiiniga kaetus.

6.4.5. Obradovic 2010

Sloveenia uuringus hinnati Markovi mudelit kasutades HPV16/18 vastase vaktsineerimise kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võrreldes mittevaktsineerimisega. 2- ja 4-valentseid vaktsiine analüüsis ei eristatud. Eeldati, et 80% 12-aastastest tüdrukutest vaktsineeritakse ja kaitse kestab kogu elu. Vaktsineerituid jälgiti 85-aastaseks saamiseni. HPV16/18 nakkuse ennetamise efektiivsuseks võeti 98%, CIN1 puhul 35%, CIN2/3 puhul 51% ja emakakaelavähi puhul 66%.

Mudeli väljundite poolel olid Pap-test, CIN1, CIN2/3, emakakaelavähi staadiumid I-IV. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d ja ärahoitud suremuse alusel lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid Pap-test, biopsia, kolposkoopia, CIN1-3 ravi, emakakaelavähi ravi, vaktsiini ja manustamise kulu. Kulud, QALY-d ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 5% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER QALY kohta 23 178 € ja lisandunud eluaasta kohta 54 536 €. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam tõhususdoosi vajadus ja diskonteerimise määr.

6.4.6 Jit 2011

UK uuringus võrreldi dünaamilist üleminekmudelit kasutades 2- ja 4-valentse HPV vaktsiiniga vaktsineerimise efektiivsust ja kulutõhusust juba toimiva sõeluuringu taustal võttes arvesse vaktsiinide näidustusi, kaitsetoimet mitte-vaktsiinitüüpi HPV ja HPV 6 ja 11 poolt põhjustatud haiguste vastu, teadaolevat vaktsiinide immunogeensuse kestust. Eeldati, et 80% 12-aastasest tüdrukutest vaktsineeritakse. Vaktsineerituid jälgiti 100 aastat. Mitte-vaktsiini tüüpi HPV-st põhjustatud haiguste ennetamise efektiivsuseks võeti 2-valentsel vaktsiinil 47,7% ja 4-valentsel 23,4%, vaktsiinitüüpi HPV-st põhjustatud haigustel 100%.

Mudeli väljundite poolel olid kõigisse HPV-ga seostatavatesse vähkidesse haigestumus ja suremus ning genitaaltüükad. Kulude poolel vaktsiin ja manustamine, sõeluuring, kolposkoopia, CIN1-3 ravi, genitaaltüügaste ravi, emakakaela ja teiste HPV-põhjustatud haiguste ravikulud. Kulud ja väljund diskonteeriti 3,5% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist on 4-valentse vaktsiini kasutamisel ICER QALY kohta 12 000–19 000 £ juhul kui arvesse võetakse kõik vähid ja 22 000 £ kui arvesse võetakse ainult vaktsiini ametlikud näidustused. 2-valentse vaktsiini puhul on ICER QALY kohta vastavalt 16 000–25 000 £ ja 41 000 £.

Leiti, et 4-valentne vaktsiin võib säästa rohkem kulusid ja QALY-sid; 2-valentne vaktsiin võib ära hoida rohkem vähisurmasid. Kahe vaktsiini kulutõhususe erinevuse tingivad kõige enam vaktsiini mõju kestus, riskikaitsetoime, ärahoitud surmade arv.

6.5 Kokkuvõtte avaldatud kulutõhususe uuringutest

Järgnevas tabelis on esitatud 6. peatükis kajastatud uuringutes leitud vaktsineerimise tervisetulemid. Vastavad andmed olid kättesaadavad 12 artiklis ja 2 raportis.

Tabel 4. Vaktsineerimise tervisetulemid 10 000 naise kohta nende eeldatava eluea jooksul

Uuring	Ärahoitud vähijuhud	Ärahoitud surmad	Võidetud eluaastad	Võidetud QALY-d	Diskonteerimise määrad (kulud ja väljundid)
Anonychuk 2009	39–63	17–27	–	830–950	3% ja 3%
de Kok 2009	24	10	370	410	3% ja 3%
Kulasingam 2008	42	13	–	–	3,5% ja 3,5%
Oddsson 2009	39	7,5	–	75	3% ja 3%
Bergeron 2008	61	14	154	228	3% ja 1,5%
Annemans 2009	60	22	230	300	3% ja 1,5%
Olsen 2010	84	–	198	213	3% ja 3%
Mennini 2009	51	18	175	225	3% ja 1,5%
Obradovic 2010*	65	18	43	101	5% ja 5%
Lee 2011*	79/70	50/44	254/228	254/317	3% ja 3%
Dee 2010*	38	16	–	119/137	4% ja 4%
Belgia TTH 2007	17	5	88	137	3% ja 1,5%
Norra TTH 2007	19	5	20	24	4% ja 4%

*Uuringus esitatakse tulemused nii kahe- kui neljavalentse vaktsiini kohta.

Avaldatud kulutõhususe uuringutes erinevad prognoosid ärahoitavate emakakaelavähi juhtude ja vähisurmade arvude suhtes ligi viis korda ja sellest tulenev võit eluaastates isegi kuni kümme korda. Seejuures on väiksemad võidetud QALY maksumused saavutatud uuringutes, kus on kasutatud väiksemaid diskonteerimise määrasid, arvestatud üldimmuunsusfooniga ja kulude osas on kasutatud kas ühiskonna perspektiivi või kaasatud isiklike väljaminekuid.

Tabelis 5 on esitatud ainult nende uuringute tulemused, kus ei arvestatud vaktsiinide riskikaitsetoime- ja üldimmuunsusfooni tekkega. Parema võrreldavuse huvides on välja jäetud ka nende uuringute tulemused, kus ICER on esitatud lisandunud eluaasta, mitte QALY kohta.

Tabel 5. Vaktsineerimisel lisanduva QALY maksumus ja vaktsiinidoosi hind

Uuring	Riik	ICER	Vaktsiinidoosi hind
Anonychuk 2009	Kanada	23 364 € /31 687 \$	135 \$
de Kok 2009	Holland	53 500 €	118 €
Kulasingam 2008	UK	21 059 £	75 £
Oddsson 2009	Island	18 547 €	163 €
Bergeron 2008	Prantsusmaa	13 809 €	136 €
Annemans 2009	Belgia	10 546 €	130 €
Olsen 2010	Taani	1917 €	138 €
Mennini 2009	Itaalia	9569 €	106 €
Obradovic 2010*	Sloveenia	23 178 €	100 €
Lee 2011*	Singapur	10 392 \$ / 9071 \$	80 \$
Dee 2010*	Iirimaa	30 460 € / 25 349 €	90 €
Armstrong 2010	USA ülevaade	4 666–442 039 \$	–
Damm 2008	Ülevaade	3 000–40 000 €	–
TTH raport 2007	Belgia	32 665 €	115 €
TTH raport 2007	Norra	399 000 NOK	945 NOK

*Tulemused kahe- ja neljavalentse vaktsiini kasutamisel

Eraldi märkimist väärib võrdlusuuring, kus kirjanduse ülevaate vormis arutati HPV vaktsineerimise keskmine maksumus ja võrreldi seda riikide võimekusega vaktsineerimise eest tasuda. 2004.a sisemajanduse koguprodukti (SKP) alusel hinnati analüüsis HPV vaktsiini kulutõhusaks 46 riigis 184-st (Techakehakij 2008), kui kriteeriumiks oli seatud vastavalt WHO soovitusel kolmekordne SKP elaniku kohta. Selles edetabelis oli Eesti esimene riik, mis jäi kulutõhususe piirist välja, sest tol aastal (2004) oli Eestis SKP 8108 \$ elaniku kohta.

7. Kulutõhususe arvutamise meetodika

7.1 Kulutõhususe hindamise eesmärgid

Kulutõhususe arvutamisel võib tervisetulemite ja kulude identifitseerimisel olla aluseks erinev lähtekoht ehk kelle seisukohalt võimalikke tulemusi ja kulusid vaadeldakse ning millist tervishoiu tasandit saadud tulemused puudutavad. Näiteks võib lähtuda patsiendi vaatenurgast ja hinnata, mida iga patsient võidab ja mis see talle endale maksma läheb. Teise äärmusena võib käsitleda majanduslikku hindamist oluliselt laiemana ning lähtuda kõige rohkem osapooli hõlmavast ehk ühiskonna perspektiivist. See on tavaks just vaksineerimise korral, kus üksikisiku oodatavale kasule lisandub teiste ühiskonnaliikmete kaitsmine nakkuse leviku eest. Mõistetavalt saavutatakse ühiskonna perspektiivi korral parem kulutõhususe väärtus, sest analüüsi haaratakse rohkem kulusid, mida vaksineerimise korral saab ära hoida.

Samas on tervishoiusüsteemides, kus arstiabi eest tasutakse valdavalt kas riigieelarvest või ravikindlustuse kaudu, enim kasutusel ja vähem vaidlusi tekitavaks lähenemiseks kolmanda osapoolle ehk ravi eest maksja perspektiiv.

Tervishoiusüsteemi rahastaja vaatenurk on aluseks ka käesolevas raportis ja vaksineerimise kulutõhusust on hinnatud järgmistes aspektides:

- ärahoitud haigusjuhud,
- võidetud kvaliteediga kohandatud eluaastad (QALY),
- tervishoiuteenuste kasutamise vähenemine ja
- täiendkulu tõhususe määr.

Kulude poolel on lisaks ravi-, skriiningu ja vaksineerimiskuludele kaasatud töövõimetushüvitis, mida Eestis maksab Haigekassa alates haigestumise tõttu töölt puudumise 9-ndast päevast ja mis on antud analüüsi kontekstis käsitletav tervishoiusüsteemi kuluna. Seevastu töölt puudunud aega ja saamata jäänud töötasu, mida käsitletakse tavapäraselt kaudse kuluna, ei ole siin analüüsis arvestatud.

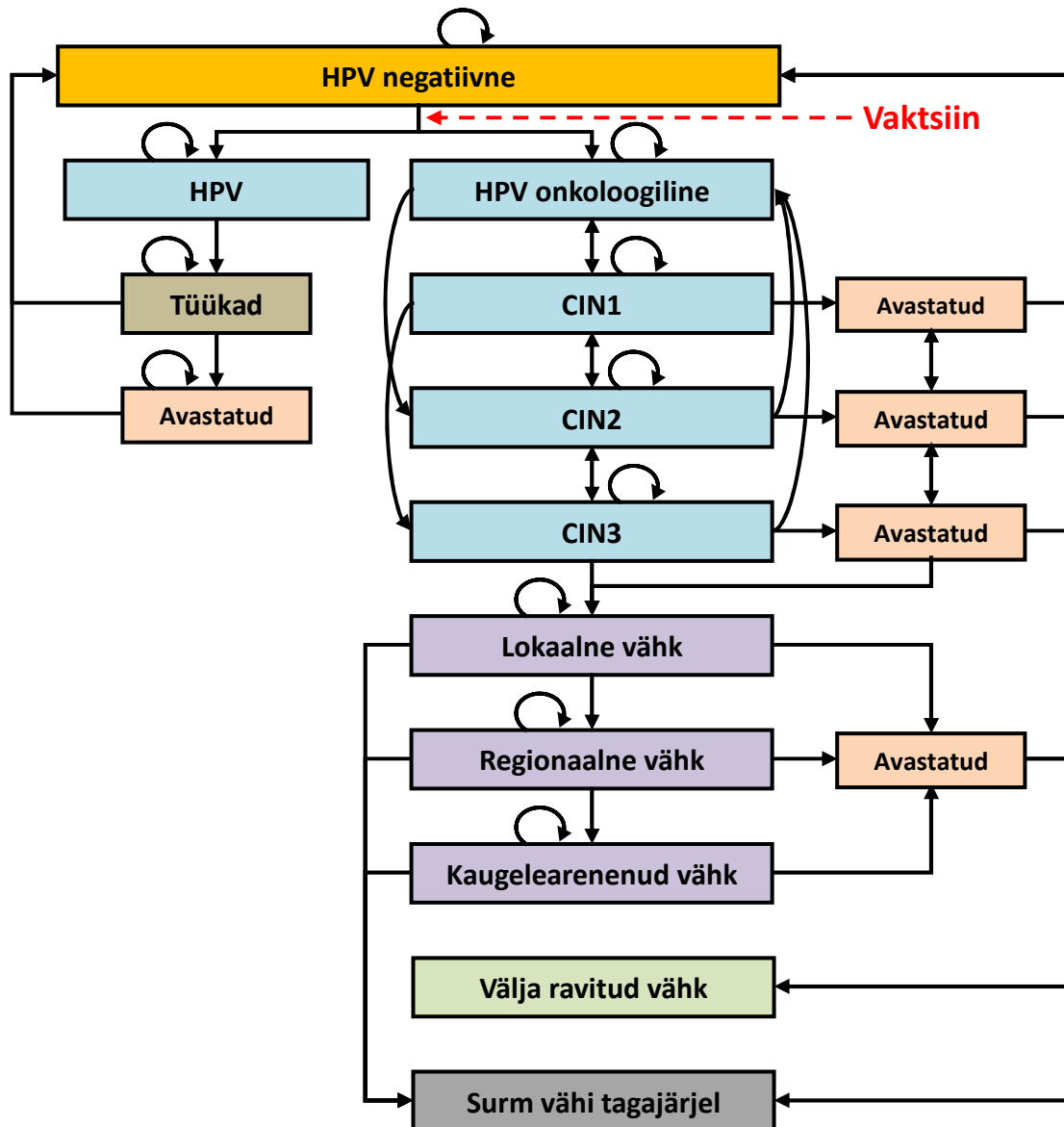
7.2 Mudel ja selle kirjeldus

Käesolevas analüüsis kasutatakse Markovi kohordi mudelit, mille korral jaotatakse uuritavad tervise seisunditesse vastavalt haiguse arengu etapile ja rakendatavatele ravimeetoditele. Haiguse kulu ja ravitulemuste alusel toimub eeldatava tõenäosusega üleminek ühest tervise seisundist teise. Vastavad tervise seisundid peavad olema kliiniliselt olulised ja eristatavad. Analüüsitav ajaperiood jaotatakse Markovi mudelis võrdse kestusega tsükliteks, mille jooksul võib isik liikuda ühest tervise seisundist teise või ka jääda samasse tervise seisundisse. Tsükli kestuseks määratakse kliiniliselt oluline ajavahemik, mille jooksul tervise seisund võib muutuda ja raviefekt ilmned.

Markovi ahela alguses on hüpoteetiline grupp isikuid (kohort), kes protsessi käigus liiguvad etteantud tervise seisunditesse vastavalt üleminekutõenäosustele. Mudelis on reeglina vähemalt üks lõplik tervise seisund, millest väljuda ei saa ja mida nimetatakse neelduvaks seisundiks. Markovi analüüs lõpeb, kui kogu kohort on jõudnud neelduvasse tervise seisundisse või kindlaks määratud ajaperioodi möödumisel. Neelduvaks seisundiks võetakse tavaliselt surm. Iga seisundiga, kus viibitakse, kaasneb teatud terviseväljund (väljendatakse sageli kvaliteetsetes eluaastates skaalal 0-st 1-ni, kus 1 tähistab maksimaalselt võimalikku elukvaliteeti ja 0 surma) ning enamikes seisundites ka kulud, mis kumuleeruvad kohordi liikumisel läbi Markovi ahela.

Markovi ahela kasutamine on otstarbekas juhul, kui analüüsitakse haigust, mille kulg (prognoos) muutub ajas ja erinevate sündmuste ajastus on oluline. See annab isikule võimaluse liikuda erinevate tervise seisundite vahel kogu vaadeldava ajaperioodi jooksul vastavalt haiguse oodatavale kulule ja olemasolevatele ravivõimalustele, kusjuures ükski seisund (v.a surm) pole lõplik. Markovi mudel võimaldab arvestada, et tervisetulem (raviefekt) vaibub aja jooksul ning seostada täna tehtavad kulutused tulevikus saavutatava tervisetulemiga.

Käesolevas raportis koostati Markovi kohordimudel, mille lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 4 ja mis konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2011 (TreeAge Software Inc). Mudel on vanus-struktureeritud (ehk enamik üleminekutõenäosusi on vanusspetsiifilised) ja staatiline (ehk ajas muutumatute sisendparameetritega). Mudeli eesmärgiks on kirjeldada lisaks kulude ja QALY-de muutustele ka haigestumuse, suremuse ja tervishoiuteenuste kasutamise vähenemist üle aja.



Joonis 4. HPV vaktsiini kulutõhususe mudeli 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 mitte-onkogeensete HPV tüüpidega ning saada genitaaltüükad olenemata vähi või vähieelsete seisundite olemasolust. Väljaravitud vähiga naine saab mudelis edasi liikuda vaid sures emakakaelavähist erinevatel põhjustel. Lihtsustavaks eelduseks on, et vähiravi käigus eemaldatakse emakas, mistõttu ei ole võimalik korduvalt emakakaelavähki haigestuda. 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 ka nende iseenesliku taandumise korral on võimalik liikuda vaid seisundisse „HPV negatiivne“.

7.3 Mudeli eeldused ja sisendid

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperthinnanguid, kujunes mudeli koostamise lähteülesandeks, et vaktsineerimine Eestis toimub sõeluuringu taustal, milleks on kombinatsioon oportunistlikust ja madala kaetusega süstemaatilise skriiningust ning HPV infektsioonile omistatavat haiguskoormust on hinnatud Eesti 2007–2009.a emakakaelavähi ja 2009.a genitaaltüügaste ravijuhtude esinemise ja nende haiguste ravi maksumuse alusel.

7.3.1 Ajaperspektiiv ja populatsioon

12-aastaste tüdrukute kohorti jälgitakse 100-aastaseks saamiseni. Eesti 12-aastaste tüdrukute oodatav eluiga 2010.a oli 68,7 aastat. Eesti 2000.a sündinud naiste suremustõenäosused saadi Statistikaametist ja üldsuremuse tõenäosus kasvab mudelis vastavalt naiste vanuse kasvuga. Üldsuremuse andmeid korrigeeriti emakakaelavähi suremusega surma põhjuste registri 2008–2010.a andmete põhjal.

7.3.2 HPV infektsiooni levimus

Mudelis kasutati ainukese Eestis teostatud HPV levimusuuringu (Uusküla 2010) andmeid, kus HPV leiti kuni 38%-l 18–35-aastastest naistest. Seejuures emakakaelavähi suhtes kõrge onkogeense riskiga HPV genotüüpidega oli nakatunud 21% ja madala onkogeense riskiga HPV-ga 10% uuritud naistest. Kõrge onkogeense riskiga genotüüpide HPV16 ja HPV18 levimus oli vastavalt 6,4% ja 0,6%. Madala onkogeense riskiga genotüüpide HPV6 ja HPV11 levimus Eestis oli mõlemal juhul 0,3%. Eelnimetatud uuringu andmeid kasutati mudelis HPV infektsiooni nakatumise tõenäosuste kalibreerimiseks, arvestades ka asjaoluga, et uuringu käigus leiti HPV DNA-d vaginaalses sekreedis 6,3% naistest, kes polnud kunagi seksuaalvahekorras olnud.

7.3.3 Üleminekutõenäosused

Käesolevas raportis kasutatud mudelis on lähtutud USA andmetel koostatud Markovi üleminekumudeli struktuurist ja sisendparameetritest, milles järgitakse HPV infektsiooni ja emakakaelavähi loomulikku kulgu (Myers 2000). Myersi mudeli aluseks olevad andmed on saadud Duke'i Ülikoolihaiglas aastatel 1997–1998 teostatud emakakaelavähi tsütoloogia uuringute ja vähiravi tulemuste süstemaatilisel analüüsil. Leiti, et emakakaelavähki haigestumise tõenäosus on 3,6% ning suremuse tõenäosus 1,3%. Haigestumus on kõige kõrgem 50-nda eluaasta paiku – 81 emakakaelavähi juhtu 100 000 naise kohta.

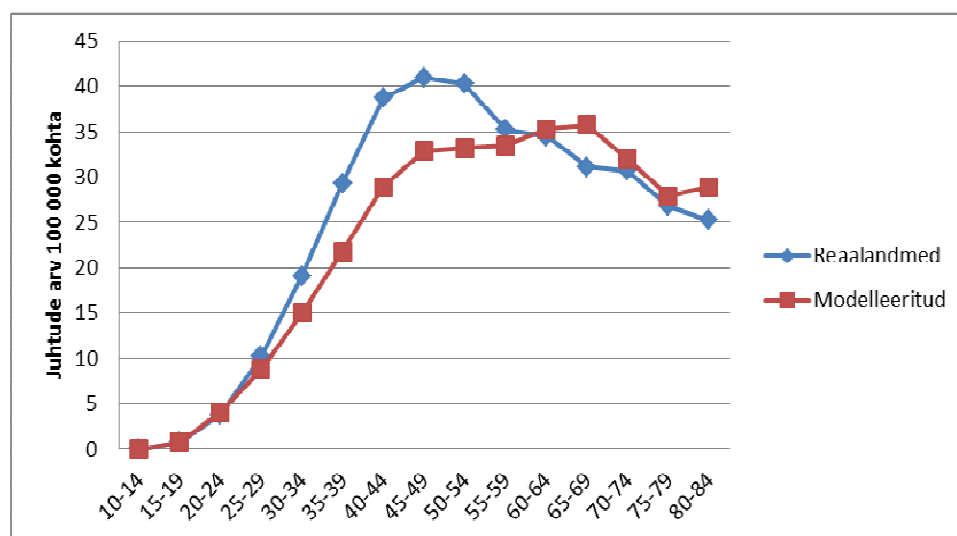
Kuna haiguste loomulik kulg, levik, ravi kättesaadavus ja -tulemused on riigiti erinevad, on kõigis varasemalt läbiviidud kulutõhususe analüüsid (ptk 6) Myers'i poolt esitatud üleminekutõenäosusi kalibreeritud. Kalibreerimise eesmärk on läbi üleminekutõenäosuste muutmise (vähendamise või suurendamise) viia mudeli prognoos haigestumise, paranemisvõimaluste ja suremuse kohta vastavusse konkreetses riigis kogutud andmetega. Käesolevas analüüsis on baasiks võetud Euroopa oludele kohandatud seisunditevahelised üleminekutõenäosused (Canfell 2004, Kulasingam 2008, Obradovic 2010), mis Eesti reaalandmetega võrreldes alahindavad emakakaelavähki suremust ja haigestumust. Alahinnangu vähendamiseks rakendasime teatud seisundite puhul täiendavat kalibreerimist (tabel 6). Vanusspetsiifilised üleminekutõenäosused on esitatud vahemikena.

Tabel 6. Mudelis kasutatud üleminekutõenäosused seisundite lõikes ühe aasta jooksul.

Seisund	Ülemineku- tõenäosus	Allikas
HPV neg => HPV	0,002–0,064	Kalibreeritud Kulasingam 2008 järgi Uusküla 2010 HPV levimusele
HPV=> genitaaltüükad (GT)	0,002–0,053	Kalibreeritud Olsen 2010 järgi Haigekassa 2009 aasta genitaaltüügaste esmasjuhtudele
GT=>HPV neg	0,875	Insinga 2009
GT ravitakse	0,75	Eesti eksperthinnang
GT=> välja ravitud (HPV neg)	0,875	Insinga 2009
HPV neg=> HPV Onkoloogiline (Onk)	0,004–0,173	Kalibreeritud Kulasingam 2008 järgi Uusküla 2010 HPV levimusele
HPV/HPV Onk => HPV neg	0,068–0,552	Kulasingam 2008
HPV Onk => CIN1	0,083	Obradovic 2010
HPV Onk => CIN2	0–0,013	Obradovic 2010
CIN1=> CIN2	0–0,149	Obradovic 2010
CIN1=> CIN3	0–0,03	Obradovic 2010
CIN1=> HPV neg	0–0,202	Obradovic 2010
CIN1=> HPV Onk	0–0,023	Obradovic 2010
CIN1 ravitakse	0,5	Eesti eksperthinnang
CIN1=> välja ravitud (HPV neg)	0,97	Insinga 2009
CIN2=> CIN3	0–0,106	Obradovic 2010
CIN2=> HPV neg	0,171	Kulasingam 2008
CIN2=> HPV Onk	0,019	Kulasingam 2008
CIN2=> CIN1	0,243	Obradovic 2010
CIN2 ravitakse	1	Eesti eksperthinnang
CIN2=> välja ravitud (HPV neg)	0,93	Insinga 2009
CIN3=> lokaalne vähk	0–0,304	Kalibreeritud Demarteau 2011 järgi TAI 2000-2007 aasta emakakaelavähi esmasjuhtudele
CIN3=> HPV neg/HPV Onk	0–0,007	Kulasingam 2008

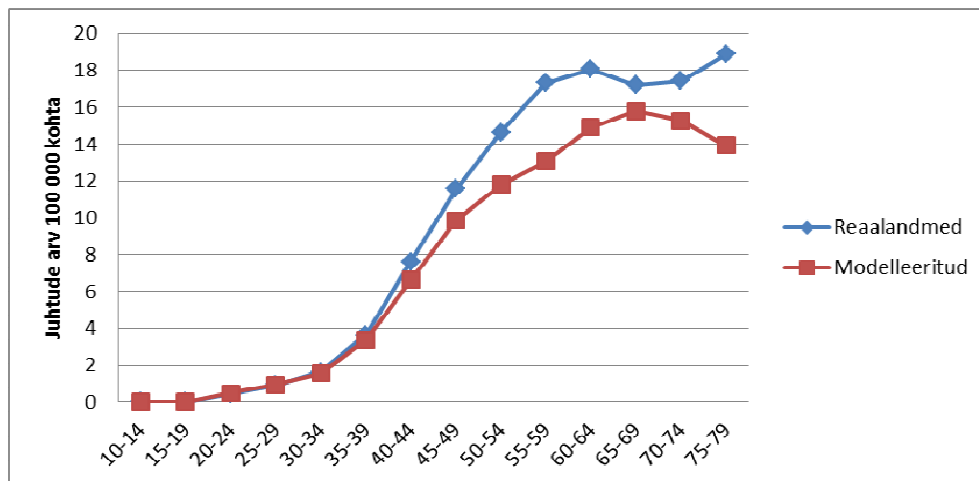
CIN3=> CIN2	0,014	Kulasingam 2008
CIN3 ravitakse	1	Eesti eksperthinnang
CIN3=> välja ravitud (HPV neg)	0,93	Insinga 2009
Lokaalne => regionaalne vähk	0,318	Kulasingam 2008, Elbasha 2007
Lokaalne vähk => välja ravitud	0,92	Insinga 2009
Lokaalne vähk => surm	0–0,524	Kalibreeritud Elbasha 2007 järgi TAI 2008-2010 aasta emakakaelavähi suremusele
Regionaalne=> kaugelearenenud vähk	0,492	Kulasingam 2008
Regionaalne vähk => välja ravitud	0,55	Insinga 2009
Regionaalne vähk => surm	0–0,705	Kalibreeritud Elbasha 2007 järgi TAI 2008-2010 aasta emakakaelavähi suremusele
Kaugelearenenud vähk => välja ravitud	0,17	Insinga 2009
Kaugelearenenud vähk => surm	0–0,819	Kalibreeritud Elbasha 2007 järgi TAI 2008-2010 aasta emakakaelavähi suremusele
Surm muul põhjusel	0,0002-0,427	Statistikaamet

Joonistel 5 ja 6 on näidatud emakakaelavähki haigestumus ja suremus mudeli prognoosi ja reaalandmete alusel pärast kalibreerimist.

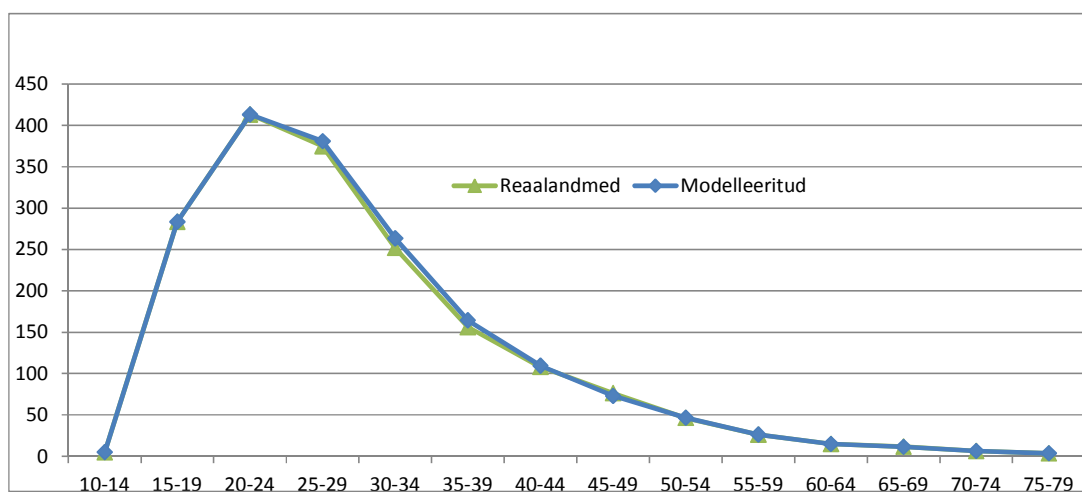


Joonis 5. Vähihaigestumus vanusgrupiti mudeli ja reaalandmete põhjal.

Kasutades konservatiivset lähenemist on modelleerimisel emakakaelavähi juhtude arvu ning suremust tulevikus võrreldes reaalandmetega mõnevõrra alahinnatud. Samuti on mudeli projetteeritud emakakaelavähi esinemine keskmisest vanemate patsientide suunas nihkes, mis mõnevõrra vähendab vähi tõttu kaotatud aastate arvu.



Joonis 6. Vähisuremus vanusgrupiti mudeli ja reaalandmete põhjal.



Joonis 7. Genitaaltüügaste haigestumus vanusgrupiti mudeli ja reaalandmete põhjal.

7.3.4 Haigusjuhtude avastamine

Vähieelsete seisundite ja emakakaelavähkide varajaseks avastamiseks rakendatakse Eestis süstemaatilist sõeluuringut ja oportunistlikku (ehk naise pöördumisel teostatud) Pap-testimist. Igas emakakaelavähi arengu staadiumis on teatud hulk avastatud ja avastamata juhte. Avastatud emakakaelavähi ja emakakaela düsplaasiate esmasjuhtude ja Pap-testimise vanus-spetsiifiliste määrade (Veerus 2010) põhjal arvutati Pap-testi sensitiivsust kasutades välja vanus-spetsiifiline avastamata haigusjuhtude arv Eestis. Pap-testi sensitiivsuse puhul eristati selle tundlikkust CIN1 avastamisel (45%) ning CIN2 ja raskemate haigusjuhtude avastamisel (62%) (Insinga 2009, Obradovic 2010). Emakakaelavähkide avastamise puhul arvestati ka sümptomite esinemise tõenäosusega, milleks lokaalse emakakaelavähi puhul on 11,4%, regionaalse vähi puhul 39% ning kaugelearenenud vähi puhul 90% (Myers 2000, Insinga 2009). Eelmainitud näitajate põhjal arvutati tabelis 7 toodud vanus-spetsiifilised haigusjuhtude avastamise määrad. Genitaaltüügaste puhul loeti avastamise määraks arsti poole pöördunud naiste hulka, mis Eesti eksperthinnangul on ca 75% tegelikust juhtude arvust.

Tabel 7. Mudelis kasutatud aastased haigusjuhtude avastamise tõenäosused

Seisund	Avastamise tõenäosus
CIN1	0,016–0,178
CIN 2/3	0,022–0,246
Lokaalne emakakaelavähk	0,114–0,246
Regionaalne emakakaelavähk	0,39
Kaugelearenenud emakakaelavähk	0,9
Genitaaltüükad	0,75

7.3.5 Vaksineerimise skeem ja kaetus

Esmane vaksineerimine tehakse 12. eluaastal kuue kuu jooksul. Manustatakse kolm doosi. Baas-stsenaariumis eeldatakse, et vaktsiini efektiivsus vaibub aja jooksul ning 20 aasta möödumisel esmasest vaksineerimisest on kaitsevõime säilitamiseks vajalik tõhususdoosi manustamine. Kaetuse osas eeldatakse, et 95% tüdrukutest läbib esmase vaksineerimise täies mahus ja tõhususdoosi saab 20 aastat pärast esmast vaksineerimist 85% elus olevatest emakakaelavähki mittehaigestunud naistest.

7.3.6 Vaktsiinide efektiivsus

Vaktsiinide efektiivsuse andmed pärinevad kliinilistest uuringutest (ptk 5), milles HPV-negatiivsetel naistel on vaksineerimine vältinud 90–98% HPV16/18 põhjustatud CIN2/3 haigusjuhtudest kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul. Kuigi kliinilised uuringud näitavad vaktsiinide veidi erinevat immunogeensust tüvede 16 ja 18 suhtes, ei ole seni esitatud kliinilist tõendusmaterjali, et see erinevus mõjutaks emakakaelavähi või vähieelsete seisundite teket.

Seetõttu on baas-stsenaariumis eeldatud, et mõlema vaktsiini efektiivsus vaktsiinis sisalduvate tüvede poolt põhjustatud haiguste ennetamisel on 95%. Realne ärahoitud haigusjuhtude arv sõltub lisaks vaktsiini efektiivsusele ka vaktsiinis sisalduvate tüvede levimusest ja vaktsiiniga kaetusest. Tabelis 8 on esitatud vaktsiini potentsiaalne kaitsevõime võttes arvesse HPV6/11/16/18 levimust ja eeldatavat vaktsiiniga kaetust Eestis.

Tabel 8. Vaksineerimisel ärahoitavate juhtude osakaal terviseseisundite lõikes (%).

Seisund	Ärahoitavate juhtude %
CIN 1	28
CIN 2	33
CIN 3	34

Lokaalne emakakaelavähk	53
Regionaalne emakakaelavähk	52
Kaugelearenenud vähk	53
Surmad emakakaelavähi tõttu	51
Genitaaltüügaste ravijuhud	79

Mudelis ei arvestata loomuliku immuunsusega, kuna on leitud, et HPV nakkuse loomulik kulg ei taga kauakestvat täielikku immuunsust isegi juhul, kui veres on antikehad leitavad (Olsson 2009). Baas-stsenaariumis on lähtutud konservatiivsest eeldusest, et vaktsiini efektiivsus püsib esialgsel tasemel 20 aastat, misjärel manustatakse maksimaalse kaitsevõime säilitamiseks tõhustusdoos.

7.3.7 Elukvaliteedi langused

Mudelis hinnatakse väljundina ravijuhtude ja tervishoiuteenuste kasutamise vähenemist ning välditud vähisurmade ja lisandunud QALY-de arvu. HPV infektsioon ei põhjusta teadaolevalt elukvaliteedi langust, kuid HPV poolt põhjustatud haigusseisundite korral sõltub elukvaliteet haiguse raskusest ja tervishoiuteenuste rakendamise vajadusest.

Kõigis seni läbiviidud emakakaelavähi vaktsiini kulutõhususe uuringutes kasutatud elukvaliteedi hinnangud pärinevad Myers 2004 uuringust. Väärib rõhutamist, et elukvaliteedi hinnangud on kulutõhususe uuringutes võtmetähendusega, kuid nimetatud Myers'i uuringut ei ole tehtud avalikult kättesaadavaks ja ükski teine autor ei ole avaldanud emakakaela vähieelsete seisundite ja vähi erinevates staadiumites naiste elukvaliteeti kirjeldavaid uuringuid. Uuringu meetodika (Myers 2004) – küsitlus seoses tsütoloogia või histoloogia uuringu vastuste kättesaamisega – on ilmses nihkes madalama elukvaliteedi suunas.

Tabel 9. Mudelis kasutatud elukvaliteedi langused

Haigus/ravijuht	Elukvaliteedi langus haigusepisoodi ajal aasta kohta	Kestvus
CIN 1	-0,09	6 kuud
CIN 2 ja 3	-0,13	6 kuud
Lokaalne vähk	-0,24	5 aastat
Regionaalne vähk	-0,33	5 aastat
Kaugelearenenud vähk	-0,52	5 aastat
Vähist paranemine	-0,16	Kogu elu
Genitaaltüükad	-0,09	85 päeva

Allikad: Kulasingam et al 2007, Myers et al 2004, Gold et al 1998, Elbasha et al 2007

7.3.8 Vaktsiinide hinnad ja manustamise kulu

Avaldatud kulutõhususe uuringutes (tabel 5) varieerusid vaktsiinidooside hinnad suures vahemikus: odavaimaks hinnaks oli 80 \$ ja kalleimaks 163 € doosi kohta. Eesti apteekides olid 2011.a sügisel müügil mõlemad vaktsiinid, mille jaemüügihindade väljavõte (tabel 10) on tehtud seisuga 1.oktoober 2011. Baas-stsenaariumis on eeldatud, et neljavalentse vaktsiini tootja langetab konkurentsi korral hinna kahevalentse vaktsiini tasemele, st 59 eurole doosi kohta.

Tabel 10. Vaktsiinide hinnad Eestis

Vaktsiin	Tootja	1 doosi jaehind (www.raviminfo.ee)	1 doosi hulгимüügi hind 2010–2011
<i>Gardasil</i>	MSD	100–112 €	90 €
<i>Cervarix</i>	GlaxoSmithKline	81–113 €	59 €

Baas-stsenaariumis oleme lähtunud eeldusest, et HPV vaktsiini esimesed kolm doosi manustatakse teiste juba vaktsineerimiskavas olevate vaktsiinidega samaaegselt ja see ei vaja eraldi arstikülastusi. Tõhustusdoosi maksumuse jätsime samaks kui esimese 3 doosi hinna. Seevastu tõhustusdoosi manustamine 20 aasta pärast nõuab eraldi arstikülastust, millele peab eelnema teavituskampania ja naiste nõustamine. Hindasime tõhustusdoosi manustamiseks vajalike täiendavate kulude summa 25 eurole ning vaktsineerimise kogukulud koosnevad baas-stsenaariumi korral 4 doosi maksumusest, millele lisandub manustamiskulu 25 €.

7.3.9 Ravikulud

Haigusseisundite ravikulud on arvatud Haigekassa raviarvete andmebaasi andmetel ja esitatud tabelis 11. Emakakaelavähi erinevate staadiumite puhul on eraldi välja toodud esimese ning järgnevate aastate ravikulud. Vähieelsete seisundite ja genitaaltüügaste puhul on teada esimese aasta ravikulud ja et vastav haigusepisood kestab reeglina alla aasta, on lihtsustava eeldusena teise aasta kuludeks arvestatud 10% esimese aasta kuludest. Vähi puhul on teada kõigi 2007.a alanud juhtude kulud kolme aasta jooksul ning andmetöötluse jaoks on eeldatud, et esimese aasta kulud moodustavad 70% ning teise ja kolmanda aasta kulud 30% vähiravi kogukuludest.

Tabel 11. Mudelis kasutatud ravikulud (eurodes)

Kuluartikkel	Kulu	Allikas
CIN1 ravi	51	Haigekassa
CIN2 ravi	78	Haigekassa

CIN3 ravi	132	Haigekassa
Lokaalse vähi 1. raviaasta	1772	Haigekassa
Lokaalse vähi 2.-3. raviaasta	532	Haigekassa
Regionaalse vähi 1. raviaasta	4165	Haigekassa
Regionaalse vähi 2.-3. raviaasta	1249	Haigekassa
Kaugelearenenud vähi 1. raviaasta	2924	Haigekassa
Kaugelearenenud vähi 2.-3. raviaasta	877	Haigekassa
Genitaaltüügaste ravi	31	Haigekassa

7.3.10 Pap-testimise kulud

Pap-testimine on osa emakakaelavähi ennetamisest ja diagnoosimisest ning see on oluline kuluallikas tervishoiu rahastaja perspektiivist. Pap-testimise kuluks arvestasime 2010.a hindade alusel 19,6 €, mis koosneb testi enda ja arstivisiidi maksumusest. Mudelis arvestasime Pap-testimise vanus-spetsiifilise tõenäosusega Eesti naistel (Veerus 2010), mis sisaldab nii sõeluuringu käigus tehtud kui oportunistlikku testimist. Pap-testimise kulu rakendasime igaaastaselt neile naistele, kellel antud aastal ei avastatud emakakaelavähki. Keskmiselt läbis iga naine mudelis oma elu jooksul 6–7 Pap-testi.

7.3.11 Töövõimetushüvitiste kulud

Lisaks otsestele ravikuludele on emakakaelavähkide puhul mudelis arvestatud, et keskmiselt puuduvad tööealised naised (15–65-aastased) mistahes staadiumis emakakaelavähi avastamise järgselt töölt 40 päeva (Zechmeister 2009). Eestis maksab Haigekassa töötajale hüvitist töölt puudumise 9-ndast päevast. Keskmise töövõimetushüvitis päevas oli 2010.a Haigekassa andmetel 10,4 €. Seega on emakakaelavähki haigestumise puhul arvestatud töövõimetushüvitise kulu 32 päeva eest 10,4 € päevas, so 332,8 €. Palgatöoga hõivatute määr 15–65-aastaste seas oli 2010.a Statistikaameti andmetel 60%.

Kõiki mudelis leitud tervisetulemeid ja kulusid diskonteeritakse baas-stsenaariumis 5% aastas.

8. Kulutõhususe modelleerimine – tulemused

Selles peatükis esitatakse kõigepealt baas-stsenaariumi tulemused ning seejärel tundlikkuse analüüs, mil varieeritakse erinevate sisendite väärtusi, et hinnata nende mõju ulatust. Kõik kasutatud eeldused ja sisendid on suures osas hinnangulised ja võivad aja jooksul muutuda, mistõttu teostasime tundlikkuse analüüsid vastavalt vaktsiinide hindade, kaitsetoime kestvuse, väiksema diskonteerimismäära, suurenenud ravikulude, väiksema vaktsiiniga kaetuse ja erineva vaktsiinide efektiivsuse mõju suhtes.

8.1 Baas-stsenaarium

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperthinnanguid, koostati baas-stsenaarium peatükis 7 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- HPV infektsioonile omistatav haiguskoormus, mis arvatati Eesti 2007–2009.a emakakaelavähi ja 2009.a genitaaltüügaste ravijuhtude esinemise ja nende haiguste ravi maksumuse alusel;
- vaktsiinide efektiivsus, mis võeti kliinilistest uuringutest;
- haigusseisunditega kaasnevad elukvaliteedi väärtused, mis võeti teaduskirjandusest;
- vaktsiinide maksumus, mis võeti Raviameti hulгимүүgi statistikast ja eeldati, et riigihanke korral teeb neljavalentse vaktsiini pakkuja kahevalentse vaktsiini hinnaga võrreldava pakkumise.

Mõjude ja kulutõhususe hindamiseks on mõlema vaktsiini efektiivsused emakakaelavähi ennetamisel võetud võrdseks ja vaktsiini *Gardasil* kasutamisel lisandub kaitsetoime genitaaltüügaste ennetamisel. Kuigi on leitud erinevusi vaktsiinide immunogeense mõju ulatuses, pole nende erinevuste kliinilise tähenduse kohta ühest seisukohta.

Kokku hoitakse 10 000 tüdruku vaktsineerimisega nende kogu eluea perspektiivis ära 76 emakakaelavähi juhtu ja 25 surma emakakaelavähi tõttu, samuti mitusada CIN1-3 juhtu. *Gardasil*'iga vaktsineerimisel hoitaks ära enamus genitaaltüügaste haigusjuhtudest.

Haigestumise ja suremuse vähenemine pikendab täie tervise juures elatud aega ehk lisab kvaliteetseid eluaastaid. Kogu kohordi kohta võidetakse 100 aasta perspektiivis 5%-list diskonteerimismäära rakendades 86–95 QALY (tabel 12), mis teeb 0,009 QALY iga vaktsineeritud naise kohta. Diskonteerimist rakendamata lisanduks kogu kohordi kohta *Cervarix* puhul 846 QALY ja *Gardasil* korral 864 QALY.

Tabel 11. Ravijuhtude kumulatiivne arv Eesti 10 000 naise kohordil 100 aasta jooksul.

Seisund	Mittevaktsineerimine	<i>Cervarix</i>	<i>Gardasil</i>
CIN 1	1410	1017	1017
CIN 2	389	260	260
CIN 3	217	144	144
Lokaalne emakakaelavähk	57	27	27
Regionaalne emakakaelavähk	50	24	24
Kaugelearenenud vähk	38	18	18
Surmad emakakaelavähi tõttu	49	24	24
Genitaaltüügaste ravijuhud	943	943	200

Tabel 12. Vaktsineerimisel võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY) Eesti naiste 10 000 kohordil 100 aasta jooksul, diskonteeritud 5%.

Haigusseisund	<i>Cervarix</i>	<i>Gardasil</i>
Genitaaltüükad	0	9
CIN-id	38	38
Emakakaelavähk	48	48
Kokku	86	95

Kulude osas selgub (tabel 13), et hoolimata vaktsineerimisega saavutatavast kulude kokkuhoiust ravikulude, ravimikulude ja töövõimetushüvitiste kulude osas, ületavad vaktsineerimise enda kulud ravikulude kokkuhoidu enam kui kahekümnekordselt.

Tabel 13. Kulud kohordi kohta (diskonteeritud 5%, €)

	Mitte- vaktsineerimine	<i>Cervarix</i>	<i>Gardasil</i>
Kulud kokku	1 136 227	3 190 977	3 178 837
sh ravi- ja ravimikulud	128 301	78 580	66 440
sh Pap-testimine	1 003 685	1 004 518	1 004 518
sh vaktsineerimise kulud	–	2 105 834	2 105 834

sh töövõimetushüvitised	4 241	2 045	2 045
Kogukulud 1 naise kohta	113,62	319,1	317,88

Võrreldes mittevaktsineerimisega, kujuneb mõlema vaktsiini kasutamisel ühe lisanduva QALY maksumuseks 21 000–24 000 € (tabel 14).

Tabel 14. Täiendkulu ja täiendkulutõhususe määr (ICER) võrreldes mitte-vaktsineerimisega (diskonteeritud 5%, €)

	<i>Cervarix</i>	<i>Gardasil</i>
Täiendkulu vaktsineerimisel	2 054 750	2 042 610
ICER ühe lisanduva QALY kohta	23 892	21 501

8.2 Tundlikkuse analüüsid – sisendite mõju tulemustele

Järgnevates tundlikkuse analüüsid muudetakse erinevaid sisendparameetreid ja võrreldakse olukorda baas-stsenaariumiga. Tegelikus elus võivad erinevad sisendid muutuda nii üheskoos kui erinevates kombinatsioonides või suundades, kuid kõigi selliste võimaluste väljaarvutamine ei anna olulist lisainformatsiooni. Hinnatud on olukordi, kus:

- vaktsiinide hinnad on võrdsed 2010–2011. a hulгимүүги hindadega või on 20% odavamad;
- vaktsineerimisega kaetus on madalam kui 95%;
- vaktsiinide efektiivsus on oodatust erinev;
- vaktsiini toime kestus on kas eluaegne või vajatakse tõhustusdoosi 10 aasta pärast;
- ravikulud kasvavad;
- kasutatakse 5% kõrval väiksemaid diskonteerimise määrasid.

8.2.1 Vaktsiinide hind

Vaktsiinide maksumus on HPV infektsiooni korral varasemates kulutõhususe analüüsid olnud alati kõige olulisem kulutõhusust mõjutav tegur. Baas-stsenaariumis võtsime aluseks Ravimiameti ravimite hulгимүүги statistika hinnakirja. Eeldasime, et kallima, neljavalentse vaktsiini pakkuja teeb konkurentsipüsimeks odavamaga võrdväärse pakkumise – 59 € doos.

Tabelis 15 on esitatud kulude ja täiendkulu tõhususe määrade võrdlused kahe alternatiivse stsenaariumi korral. Esimesel juhul ostetakse vaktsiin reaalse 2010-2011.a hulгимүүгистатистика hindadega. Teisel juhul neist hindadest 20% odavamalt, kuna võib oletada, et riigihanke korral teevad tootjad tavahinnast odavama pakkumise.

Tabel 15. Täiendkulu tõhususe määr (ICER ühe lisanduva QALY kohta, €), kui vaktsiinide maksumus oleks võrdne 2010-2011 hulгимүүги hindadega või nendest 20% odavamad.

	<i>Cervarix</i>	<i>Gardasil</i>
Baas-stsenaarium – vaktsiinidoosi hinnad võrdsed (59 €)	23 892	21 501
Variant 1 – vaktsiinidoosi hind võrdne hulгимүүги hinnaga Cervarix (59€), Gardasil (90€)	23 892	31 834
Variant 2 – vaktsiinidoosi hind 20% odavam hulгимүүги hinnast (47 €/ 72€)	19 474	25 834

Juhul kui neljavalentne vaktsiin ostetakse kõrgema hinnaga kui kahevalentne, muutub lisanduva QALY hind *Gardasil*'i kasutamisel mõnevõrra kallimaks.

8.2.2 Vaktsiinide efektiivsus

Baas-stsenaariumis oli mõlema vaktsiini efektiivsuseks võetud 95%. Kliinilistes uuringutes olid olenevalt uuringu ülesehitusest ja hinnatud tervisetulemist efektiivsuse väärtused vahemikus 90% kuni 100%. Tabelis 16 on võrreldud analüüsi tulemusi vaktsiini erineva efektiivsuse korral. Kui vaktsiini efektiivsus jääb vahemikku 90–100%, siis analüüsi tulemused oluliselt ei muutu.

Tabel 16. Täiendkulu tõhususe määr (ICER ühe lisanduva QALY kohta, €), kui vaktsiinide efektiivsus oleks 90% või 100%.

	<i>Cervarix</i>	<i>Gardasil</i>
Baas-stsenaarium – efektiivsus 95%	23 892	21 501
Variant 3 – efektiivsus 100%	23 334	20 822
Variant 4 – efektiivsus 90%	24 478	21 986

8.2.3 Vaksineerimisega kaetus

Baas-stsenaariumis eeldasime, et 95% 12-aastastest tüdrukutest vaksineeritakse täies mahus (3 doosi). Sellist kaetust HPV vaktsiiniga ei ole seni üheski riigis saavutatud, mistõttu tabelis 17 on arvutatud olukord, kui vaktsiiniga kaetus oleks 95% asemel 80%.

Tabel 17. Täiendkulu tõhususe määr (ICER ühe lisanduva QALY kohta, €), kui vaktsiiniga kaetus oleks 80%

	<i>Cervarix</i>	<i>Gardasil</i>
Baas-stsenaarium – vaktsiiniga kaetus 95%	23 892	21 501
Variant 5 – vaktsiiniga kaetus 80%	22 087	19 939

Kui vaksineeritakse vähem tüdrukuid, on väiksem vähki ennetav toime rahvastiku tasemel, kuid seda kompenseerib väiksem kulu vaktsiinidele, mistõttu ICERi maksumus muutub vähe.

8.2.4 Kaitsetoime kestus

Järgnevalt on vaadeldud kahte alternatiivset stsenaariumi kaitsetoime kestuse kohta. Esimesel juhul eeldatakse, et kaitsetoime säilitamiseks tuleb teha tõhustusdoos 10 aastat pärast esmast vaksineerimiskuuri. Teisel juhul rakendatakse optimistlikku lähenemist, et esialgne vaksineerimine tagab kogu elu püsiva immuunsuse.

Tabel 18. Täiendkulu tõhususe määr (ICER ühe lisanduva QALY kohta, €), kui vaktsiinide kaitsev toime vaibub

	<i>Cervarix</i>	<i>Gardasil</i>
Baas-stsenaarium – tõhustusdoos 20 aasta pärast	23 892	21 501
Variant 6 – tõhustusdoos vajalik 10 aasta pärast	25 284	22 782
Variant 7 – eluaegne kaitsetoime	21 720	19 556

Vaadeldud alternatiivsed stsenaariumid vaktsiini kaitsetoime kestuse osas analüüsi tulemusi oluliselt ei mõjuta.

8.2.5 Ravikulud

Baas-stsenaariumis kasutasime HPV infektsioonidest tingitud haiguste ravikuludena Eesti Haigekassa poolt 2007–2009.a tasutud arvete keskmisi maksumusi. On ilmne, et mõne aasta pärast on need kulud suuremad ning seetõttu vaatasime, kui palju mõjutab tulemusi ravikulude suurenemine 25% võrra. Tervishoiuteenuste kallinemisel muutub vaktsiini kasutuselevõtt kulutõhusamaks, sest siis oleks rohkem ravikulusid, mida saab kokku hoida.

Tabel 19. Täiendkulu tõhususe määr (ICER ühe lisanduva QALY kohta, €), kui ravikulud Eestis suurenevad 25%.

	<i>Cervarix</i>	<i>Gardasil</i>
Baas-stsenaarium	23 892	21 501
Variant 8 – ravikulud suurenevad 25%	23 748	21 338

8.2.6 Diskonteerimine

Baas-stsenaariumis kasutasime tellija soovitatud ja Eesti kulutõhususe uuringutes reeglilikult olevat diskonteerimise määra 5% aastas, kuid kirjanduses (ptk 7 ja tabel 4) on kasutatud ka väiksemaid diskonteerimise määrasid.

Tabel 20. Täiendkulu tõhususe määr (ICER ühe lisanduva QALY kohta, €) erineva diskonteerimise määra korral

	<i>Cervarix</i>	<i>Gardasil</i>
Baas-stsenaarium – diskonteeritud 5%	23 892	21 501
Variant 9 – diskonteeritud 3%	10 711	10 019
Variant 10 – diskonteeritud 1,5%	5 414	5 182
Variant 11 – diskonteerimist ei rakendata	2 515	2 436

Väiksema diskonteerimise määra kasutamisel muutub vaktsineerimine kulutõhusamaks. Väiksemat diskonteerimise väärtust kui 5% on võimalik argumenteerida mitmeti ja seda on HPV vaktsiinide kulutõhususe uuringutes ka tehtud. Samas tuleb kulutõhususe uuringutes püüelda tulemuste poole, kus erinevate tervisetehnoloogiate hindamine oleks tehtud võrreldaval alusel. Nagu tabelist 20 näha, omab diskonteerimine määravat mõju olukordades, kus kulude tegemise ja tulemuste saavutamise vahele jääb pikk ajavahemik ning diskonteerimise määra mõju tuleb alati tulemuste tõlgendamisel ühe olulisema tegurina arvesse võtta.

8.3 Kokkuvõtte tulemustest

12-aastaste tüdrukute HPV vastane vaksineerimine hoiaks nende eluea jooksul ära pooled emakakaelavähi haigus- ja surmajuhtudest. Neljavalentse vaktsiini kasutamisel lisandub kaitsetoime genitaaltüügaste vastu, millesse haigestumine väheneks mudeli järgi 80%.

Kuna ravi- ja töövõimetushüvitiste kulud on võrreldes kogu kohordi vaksineerimise maksumusega suhteliselt madalad, kujunevad kogukulud vaksineerimisel mittevaksineerimisega võrreldes ligi kolm korda suuremaks. Kui mittevaksineerimisel kuluks 100 aasta perspektiivis HPV poolt põhjustatud haiguste ravile ja hooldushüvitistele ~1 miljonit € kohordi kohta, siis vaksineerimise korral, võttes arvesse ka vaktsiini maksumuse, 3 miljonit €.

Kuigi vaksineerimisel rahalist kokkuhoidu ei saavutata, annab vaksineerimine võidu elukvaliteedis. Mittevaksineerimisega võrreldes võidetakse vaksineerimisel sõltuvalt vaktsiinist 86–95 QALY 10 000 tüdruku kohta 100 aasta perspektiivis, mis teeb võiduks iga vaksineeritu kohta 0,01 QALY.

Baas-stsenaariumi korral oleks täiendkulu tõhususe määr (ICER) tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist kahevalentse vaktsiini kasutamisel 24 000 ja neljavalentse vaktsiini kasutamisel 21 500 € lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsid sisendite muutmine mõjutab täiendkulu tõhususe määra vähe ja enamiku stsenaariumite korral jääb ICER vahemikku 20 000–25 000 € iga lisanduva QALY kohta.

Arutelu

Käesoleva analüüsi eesmärgiks oli tuvastada, milline on HPV vastase vaktsineerimise mõju rahva tervisele ja ravikuludele avalikus tervishoiusüsteemis kahevalentse vaktsiini (*Cervarix*) ja neljavalentse vaktsiini (*Gardasil*) kasutamise korral. Koostasime süstemaatilise ülevaate teadusuuringutest vaktsiinide efektiivsuse ja kulutõhususe kohta ning kulutõhususe arvutamiseks Markovi mudeli.

Mõlemad vaktsiinid on kliinilistes uuringutes tõendatult efektiivsed emakakaelavähi ja vähieelsete seisundite ennetamisel. Neljavalentsel vaktsiinil on lisaks kaitsetoime genitaaltüügaste vastu. Uuringud on näidanud mõningast erinevust vaktsiinide toimetes, kuid pole selgeid tõendeid, et vaktsiinide erinevust immunogeensuses saaks lugeda statistiliselt ja kliiniliselt oluliseks. Reaalset efekti rahvastiku tasemel emakakaelavähi esinemise ja suremuse vähendamisel saab hinnata alles 15–20 aastat pärast vaktsineerimist, kuna emakakaelavähi loomulik areng on aeglane. Seni läbiviidud uuringutes on tõestatud kaitsetoime säilimine esialgsel tasemel kuni 10 aastat pärast vaktsineerimist. Kuigi esialgsed tulemused on lootustandvad, on vähetõenäoline, et vaktsiini kaitsetoime aastakümnetega ei vähene. Seetõttu oleme baas-stsenaariumis arvestanud vajadusega manustada tõhususdoos 20 aasta pärast, kuid tundlikkuse analüüsis võtnud üheks stsenaariumiks ka eluaegse kaitsetoime püsimise.

Avaldatud teadusuuringud HPV vaktsiinide kulutõhususe kohta on andnud täiendkulu tõhususe määra (ICER) osas tulemusi, mis erinevad kuni kümnekordselt. Saadud tulemused sõltuvad kasutatud mudelist, eeldustest ja sisenditest ning valitud perspektiivist. Siin mudelis valitud tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiiv arvestab ainult otseste ravi-, ennetus- ja töövõimetushüvitiste kuludega. Ühiskonna perspektiivi korral kaastakse ka kaudsed kulud (eraisikute kulud), mis läbi muutub vaktsineerimine analüüsi järgi kulutõhusamaks kui tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivi rakendamisel. Käesolevas analüüsis saadud kulutõhususe hinnang 20 000–25 000 € lisanduva QALY kohta on samas suurusjärgus teiste sarnastel põhimõtetel läbiviidud uuringute tulemustega.

Analüüsi olulisema puudusena tuleb esile tõsta elukvaliteedi hinnanguid, mis on tugevas nihkes madalamate väärtuste suunas. Kõik HPV kulutõhususe uuringud, sh käesolev töö, kasutavad ühest ja samast teadusuuringust (Myers 2004) saadud elukvaliteedi hinnanguid, mille metoodikat

järgnevalt lühidalt kirjeldame. Myers 2004 uuringus saadi elukvaliteedi hinnangud 150 naiselt, kes olid tulnud USA-s Duke'i Ülikoolihaiglasse tsütoloogia või histoloogia uuringu vastuse järele ja kellele anti hinnata vastavate terviseseisundite kirjeldused, mis hõlmasid oodatavaid ravitulemusi ning seisundite mõju naiste füüsilisele, emotsionaalsele, psühholoogilisele ja seksuaalsele toimetulekule. Nimetatud Myers'i uuringut ei ole tehtud avalikult kättesaadavaks ja ükski teine autor ei ole avaldanud emakakaelavähi eelsete seisundite ja vähi erinevates staadiumites naiste elukvaliteeti kirjeldavaid uuringuid.

HPV-vaktsiini korral ei ole täheldatud märkimisväärse üldimmuunsusfooni teket, st infektsiooni või haiguse esinemise vähenemist mitte-vaktsineeritute seas, mis on tüüpiline klassikaliste nakkushaiguste vaktsiinide korral. Seega on antud juhul tegemist eeskätt personaalset kaitset andva vaktsiiniga, mitte kaitsva toimega rahvastiku tasemel.

Täiendavalt on võimalik leida, millise vaktsiinidoosi maksumuse juures saaks vaktsineerimise kulud katta kokkuhoitud ravi- ja töövõimetushüvitiste kulude arvelt ehk milline oleks vaktsiini null-hind. Baas-stsenaariumi korral suutis kohordi vaktsineerimine HPV infektsiooni vastu hoida ravikulusid kokku ligikaudu 58 000 €. Jagades selle summa 10 000-ga vaktsineeritava kohordi (10,000 naist) suurusega selgub, et kokkuhoitud ravikulude arvelt saab vaktsiinikuuri kogumaksumusest tasuda 5,8 € iga vaktsineeritava naise kohta.

Käesolevas raportis on kasutatud konservatiivset lähenemist, mistõttu modelleerimisel on emakakaelavähi esinemine keskmisest vanemate patsientide suunas nihkes, mis mõnevõrra vähendab vähi tõttu kaotatud aastate arvu. Samuti on pigem alahinnatud haigestumist genoitaaltüügastesse ning analüüsis ei ole arvestatud HPV vaktsiinide võimaliku kaitsva toimega teiste HPV tekitatud haiguste, sh tupe- ja häbemevähi suhtes.

HPV vaktsiinid on efektiivsed ja hästi talutavad ning uuringud lubavad oletada, et emakakaela vähi vältimisel on nad sama efektiivsed kui hästi läbiviidud skriiningprogrammid koos Pap-testiga. Tuleb siiski rõhutada, et emakakaelavähi skriiningprogrammid on igal juhul vajalikud, et leida ja ravida haigusjuhte, mille on põhjustanud vaktsiinis mittesisalduvad onkogeensed HPV tüved ning uurida naisi, keda ei ole (veel) vaktsineeritud. See tähendab, et vaktsineerimine HPV vaktsiiniga peab olema naise väga teadlik otsus, sest vaatamata vaktsineerimisele tuleb tal emakakaelavähi ennetamiseks jätkuvalt sõeluuringutes osaleda.

Kasutatud kirjandus

HPV-ga seotud haiguste epidemioloogia, ravi ja ennetamine (ptk 3–5)

1. Anttila A, Ronco G (Working Group on the Registration and Monitoring of Cervical Cancer Screening: description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union). Programmes in the European Union; within the European Network for Information on Cancer (EUNICE). *Eur J Cancer* 2009;45(15):2685–708.
2. Arbyn M, Autier P, et al. Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007;18(8):1423–5.
3. Arbyn M, Raifu AO, et al. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009;45(15):2640–8.
4. Arbyn M, Bryant A, Beutels P, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors [protocol for a review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art.No.: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.
5. Bray F, Loos AH, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:677–686.
6. Bruni L, Diaz M, Castellsagué 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.
7. Carter JJ, Koutsky LA, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000;181(6):1911–9.
8. CDC 2010 [Genital warts treatment guidelines](#).
9. EUVacNet 2011. (<http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/hpv.html>)
10. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011; 378: 1461–84
11. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon, France: IARC Press 2004.
12. Haie-Meder C, Morice P, Castiglione M. Cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (S 5): v37–v40
13. Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009;8(12):1663–79.
14. IARC Monograph Working Group on Carcinogenesis (Cogliano V, Baan R, Straif K, Secretan B, et al). In: Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F editor(s). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses: Vol. 90. Lyon: IARC Press, 2007:1–670.
15. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006;24:35–41.
16. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9(5):425–34.
17. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, et al. Evaluation of cervical cytology. *Evid Rep Technol Assess* 1999;5(5):1–6.
18. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727–35.
19. Merck Manuals (2008). Genital warts. (www.merckmanuals.com)

20. Munoz N, Boasch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518–27.
21. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278–85.
22. Nieminen P, Kallio M, Anttila A, Hakama M. Organized vs spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1999; 83, 55–58
23. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(2):186–92.
24. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118(12):3030–44.
25. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/sections.html
26. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008;43(4 Suppl):S5–25,
27. SoM 2010 – Lutsar I, Oona M, Tamm E. 2005.a riikliku immuniseerimiskava alusdokumendi lisa. [Sotsiaalministeerium 2010](#).
28. STLI ravijuhis (2011).. Anogenitaalsed kondüloomid (A63.0).
29. 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.
30. Ting J, Kruzikas DT, Smith JS. A global review of age-specific and overall prevalence of cervical lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(7): 1244–1249.
31. Uusküla A, Kals M, et al. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia. *BMC Infect Dis* 2010;10:63.
32. Vaask S, Raud T, Klaar U. Emakakaelavähi sõeluuringu korraldus ja tulemused Eestis. *Eesti Arst* 2009;88(11):748–754.
33. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9.
34. 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;96:524–528.
35. WHO (2011). Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm
36. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, et al. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008;197:279–82.
37. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218–26.

Vaktsiinide efektiivsus ja ohutus (ptk 6)

38. Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Australia: an ecological study. *Lancet* 2011;8;377(9783):2085–92.
39. Einstein MH, Baron M, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009;5(10):705–19.
40. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al (FUTURE I). Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928–43.

41. 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; 364:1757-1765.
42. 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.
43. Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009;8(12):1663–79.
44. Koutsky LA, Harper DM. Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/114–21.
45. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of HPV-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325–339.
46. 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.
47. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, 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;374:301–14.
48. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915–27.
49. 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):271–278.

Analüüsi kaasatud HPV kulutõhususe uuringud (ptk 7)

50. Annemans L, Rémy V, Oyee J, LARGERON N. Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2009;27(3):231–45.
51. Anonychuk AM, Bauch CT, Merid MF, et al. A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females. *BMC Public Health* 2009;9:401.
52. Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *J Manag Care Pharm* 2010;16(3):217–30.
53. Bergeron C, LARGERON N, McAllister R, et al. Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24(1):10–9.
54. Damm O, Nocon M, Roll S, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of HPV 16/18 induced cervical cancer and its precursors. *GMS Health Technol Assess* 2009;5.
55. de Kok IM, van Ballegooijen M, Habbema JD. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(15):1083–92.
56. Dee A, Howell F. A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme. *Eur J Public Health* 2010;20(2): 213–9.
57. Diaz M, de Sanjose S, Ortendahl J, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer* 2010;46(16): 2973–85.

58. Jit M, Chapman R, Hughes O, Choi YH. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. *BMJ* 2011;343:d5775.
59. 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.
60. 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.
61. Lee VJ, Tay SK, Teoh YL, Tok MY. Cost-effectiveness of different human papillomavirus vaccines in Singapore. *BMC Public Health* 2011;11:203.
62. Mennini FS, Giorgi Rossi P, Palazzo F, Langeron N. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecol Oncol* 2009;112(2):370–6.
63. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia. *Eur J Public Health* 2010;20(4):415–21.
64. Oddsson K, Johannsson J, Asgeirsdottir TL, Gudnason T. Cost-effectiveness of human papilloma virus vaccination in Iceland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(12):1411–6.
65. 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.
66. 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.
67. Vanagas G, Padaiga Z, Kurtinaitis J, Logminiene Z. Cost-effectiveness of 12- and 15-year-old girls' human papillomavirus 16/18 population-based vaccination programmes in Lithuania. *J Public Health* 2010;38(6):639–47.

TTH raportid

68. Health Information and Quality Authority. The Role of Human Papillomavirus Vaccines in Reducing the Risk of Cervical Cancer in Ireland. A Health Technology Assessment, 2008.
69. National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment. Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) – a health technology assessment. Copenhagen 2007.
70. The Norwegian Knowledge Centre for the Health Service. Cost-effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination in Norway. NOKC, 2007.
71. Thiry N, Lambert M-L, Cleemput I, et al. HPV vaccination for the prevention of cervical cancer in Belgium: Health Technology Assessment. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007. KCE reports 64C (D2007/10.273/43).

Sisendid mudelisse (ptk 8.3, 8.4)

72. Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *Br J Cancer* 2004;91:530–6.
73. Dee A, Howell F. A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme. *Eur J Public Health* 2010;20(2): 213–9.
74. Demarteau N, Detournay B, Tehard B, et al. A generally applicable cost-effectiveness model for the evaluation of vaccines against cervical cancer. *Int J Public Health* 2011;56(2):153–62.

75. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP: Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007, 13:28-41.
76. Gold M, Franks P, McCoy K, Fryback D. Toward consistency in cost-utilities analysis: using national measures to create condition-specific values. *Med Care* 1998;36:778-92.
77. Harper D. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Review Vaccines* 2009;8:1663-79.
78. 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;29(9):119.
79. Insinga RP, Glass AG, Myers ER, Rush BB. Abnormal outcomes following cervical cancer screening: event duration and health utility loss. *Med Decis Making* 2007;27(4):414-22.
80. 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.
81. 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.
82. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92(4 Pt 2):727-35.
83. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285(23):2995-3002.
84. Munoz N, Boasch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
85. Myers ER, Green S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analog scales vs time trade-off elicitation. 21st International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop 2004, Mexico City, Mexico.
86. 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;151:1158-71.
87. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia. *Eur J Public Health* 2010;20(4):415-21.
88. 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.
89. Scarbrough Lefebvre CD, Van Krieking G, Gonçalves MA, de Sanjose S. Appraisal of the burden of genital warts from a healthcare and individual patient perspective. *Public Health*. 2011;125(7):464-75.
90. 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.
91. Woodhall S, Ramsey T, Cai C, et al. Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex Transm Infect* 2008;84:161-6.

Summary

Objectives: To evaluate the cost-effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination with bivalent and quadrivalent vaccines alongside cervical cancer screening program in Estonia compared to screening alone.

Methods: Markov cohort model was used to simulate the natural history of HPV infection, cervical cancer and genital warts in Estonia. A hypothetical cohort of 10 000 girls aged 12 was followed until the age of 100. Initial vaccination coverage was assumed to be 95% and booster coverage 85%. Vaccine efficacy was estimated to be 95% against all HPV types covered by the vaccines. Main outcome measures of the model were the morbidity of cervical intraepithelial neoplasia (CIN1-CIN3), genital warts and cervical cancer (local, regional and distant), and cervical cancer mortality. Based on quality of life lost in association with measured outcomes quality-adjusted life-years (QALY) were calculated for the vaccination and non-vaccination cohorts. Costs were considered from the perspective of third party payer and included expenses associated with treatment, prescription drugs and temporary work incapacity benefits. Costs of vaccination included the price of the vaccine and costs of administration. Irrespective of vaccination the costs of pap-smears were also taken into account. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%.

Results: In case of vaccination 76 cervical cancer cases and 25 associated deaths would be prevented per cohort of 10 000 girls during their lifetime. In addition vaccination would prevent hundreds of cervical intraepithelial neoplasia cases and most of genital warts cases if the quadrivalent vaccine is used. As compared to non-vaccination arm by vaccination, 86-95 quality-adjusted life years (QALY) will be gained. From the perspective of third party payer the incremental cost effectiveness ratio (ICER) of the bivalent vaccine compared to no-vaccination would be 24 000 € and quadrivalent vaccine 21 500 € per QALY. The key impact factors of cost-effectiveness result were cost of vaccination and discount rate used.

Conclusions: Current analysis indicates that vaccinating against HPV would prevent more than half of cervical cancer cases and deaths. Additionally using the quadrivalent vaccine close to 80% of genital warts cases would be avoided. Still, due to steep vaccine prices, savings on treatment costs are three times lower than the cost of vaccination program. In most likely scenarios ICER in case of vaccination compared to cervical cancer screening alone will be 20 000–25 000 € per QALY. Current results are based on an assumption that vaccines have a real impact on cervical cancer mortality. The correctness and extent of this assumption can only be evaluated after decades from the initial vaccination.

Lisa 1. Kulutõhususe uuringud MEDLINE'st

Analüüsi kaasatud artiklid

1. 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.
2. Dee A, Howell F. A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme. *Eur J Public Health* 2010;20(2): 213-9.
3. Anonychuk AM, Bauch CT, Merid MF, et al. A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females. *BMC Public Health* 2009;40.
4. 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.
5. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia. *Eur J Public Health* 2010;20(4):415-21.
6. de Kok IM, van Ballegooijen M, Habbema JD. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(15):1083-92.
7. 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.
8. Bergeron C, Langeron N, McAllister R, et al. Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24(1):10-9.
9. Annemans L, Rémy V, Oyee J, Langeron N. Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2009;27(3):231-45.
10. Vanagas G, Padaiga Z, Kurtinaitis J, Logminiene Z. Cost-effectiveness of 12- and 15-year-old girls' human papillomavirus 16/18 population-based vaccination programmes in Lithuania. *Scand J Public Health* 2010;38(6): 639-47.
11. Lee VJ, Tay SK, Teoh YL, Tok MY. Cost-effectiveness of different human papillomavirus vaccines in Singapore. *BMC Public Health* 2011;11: 203.
12. Oddsson K, Johannsson J, Asgeirsdottir TL, Gudnason T. Cost-effectiveness of human papilloma virus vaccination in Iceland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(12):1411-6.
13. Diaz M, de Sanjose S, Ortendahl J, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer* 2010;46(16): 2973-85.
14. Mennini FS, Giorgi Rossi P, Palazzo F, Langeron N. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecol Oncol* 2009;112(2):370-6.
15. Damm O, Nocon M, Roll S, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of HPV 16/18 induced cervical cancer and its precursors. *GMS Health Technol Assess* 2009;5.
16. 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.

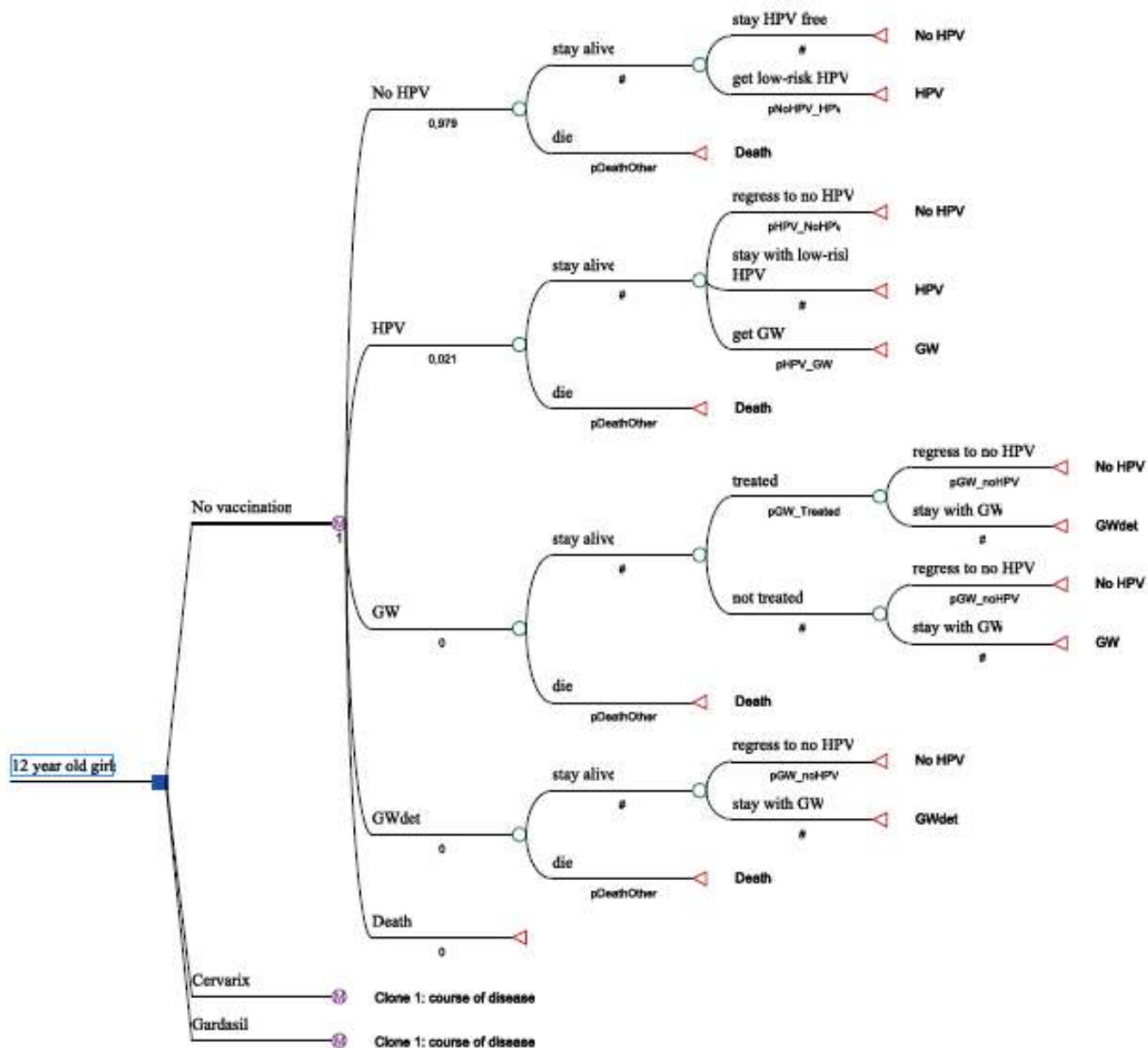
17. Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *J Manag Care Pharm* 2010;16(3):217-30.

Analüüsiist välja jäetud artiklid:

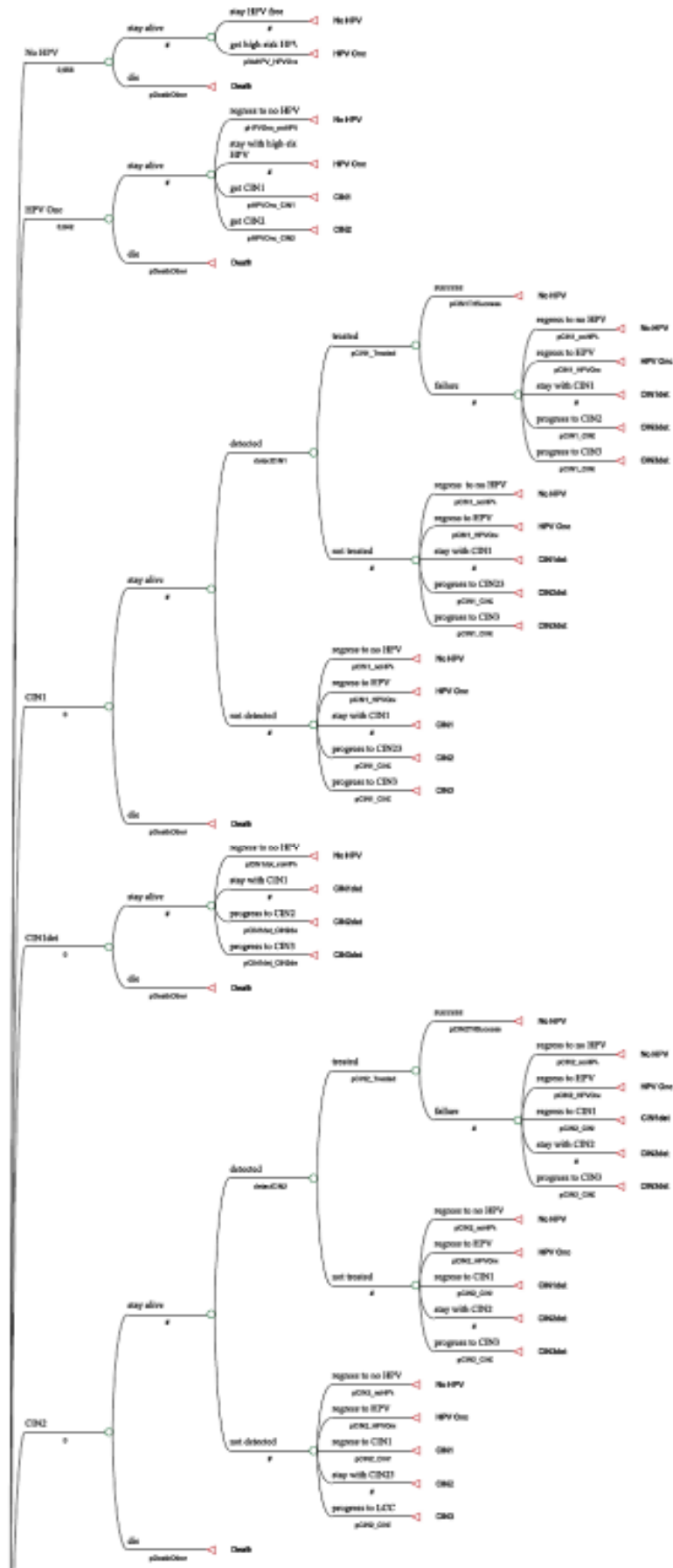
18. Dasbach EJ, Largeton N, Elbasha EH. Assessment of the cost-effectiveness of a quadrivalent HPV vaccine in Norway using a dynamic transmission model. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2008;8(5):491-500.
19. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(8):604-15.
20. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290(6):781-9.
21. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2008;359(8):821-32.
22. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States. *Emerg Infect Dis* 2008;14(2):244-51.
23. Rogoza RM, Ferko N, Bentley J, et al. Optimization of primary and secondary cervical cancer prevention strategies in an era of cervical cancer vaccination: a multi-regional health economic analysis. *Vaccine* 2008;26 Suppl 5:F46-58.
24. Ginsberg GM, Fisher M, Ben-Shahar I, Bornstein J. Cost-utility analysis of vaccination against HPV in Israel. *Vaccine* 2007;25(37-38):6677-91.
25. Demarteau N, Detournay B, Tehard B, et al. A generally applicable cost-effectiveness model for the evaluation of vaccines against cervical cancer. *Int J Public Health* 2011;56(2):153-62.
26. Thiry N, De Laet C, Hulstaert F, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Belgium: do not forget about cervical cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(2):161-70.
27. Usher C, Tilson L, Olsen J. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccine in reducing the risk of cervical cancer in Ireland due to HPV types 16 and 18 using a transmission dynamic model. *Vaccine* 2008;26(44):5654-61.
28. Rogoza RM, Westra TA, Ferko N, et al. Cost-effectiveness of prophylactic vaccination against human papillomavirus 16/18 for the prevention of cervical cancer: adaptation of an existing cohort model to the situation in the Netherlands. *Vaccine* 2009;27(35):4776-83.
29. Coupé VM, van Ginkel J, de Melker HE, et al. HPV16/18 vaccination to prevent cervical cancer in The Netherlands: model-based cost-effectiveness. *Int J Cancer* 2009;124(4):970-8.
30. Dasbach EJ, Insinga RP, Elbasha EH. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK. *BJOG* 2008;115(8):947-56.

Lisa 2. Markovi mudeli joonis (programmist TreeAge)

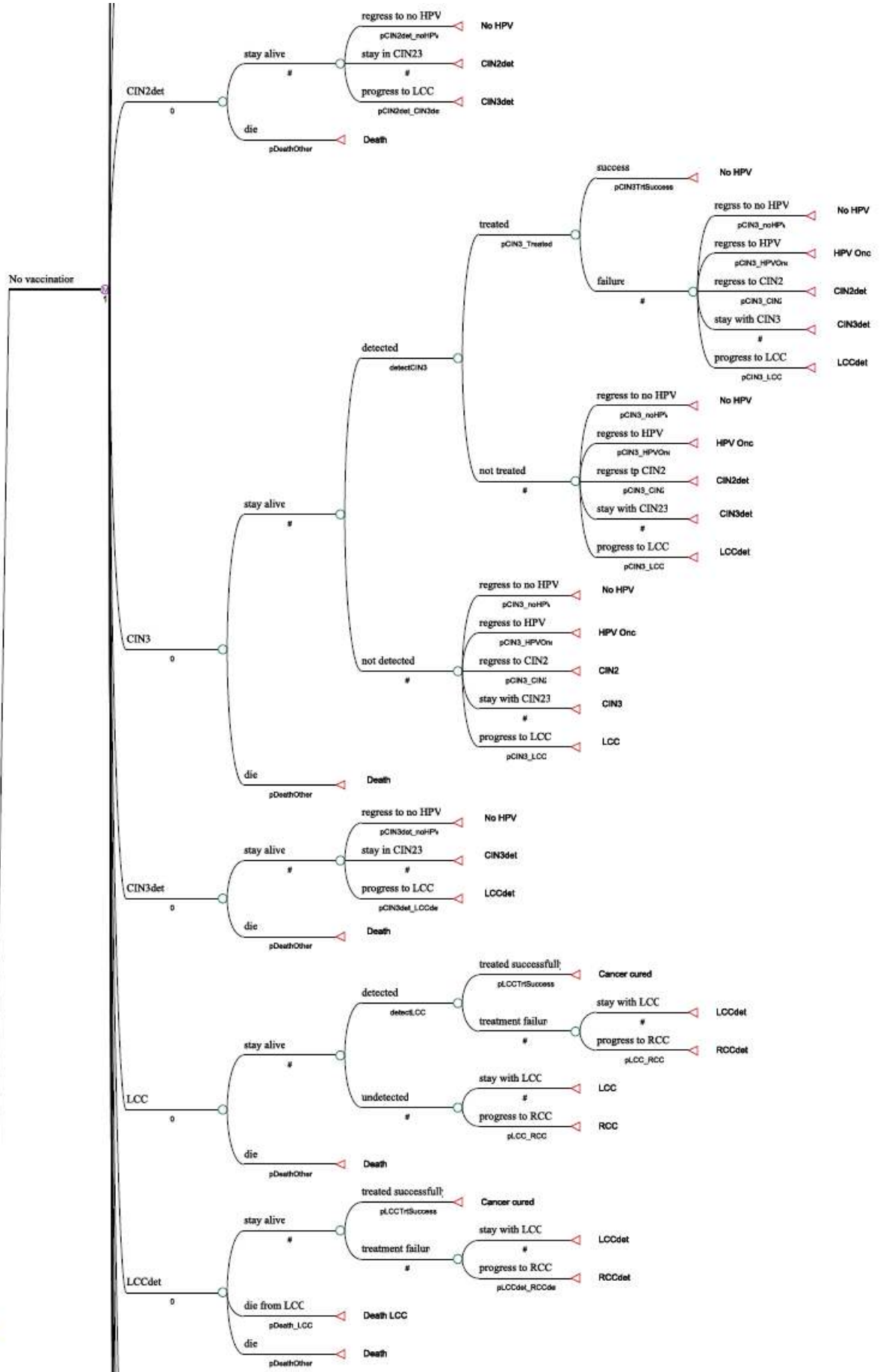
Genitaaltüügaste mudel

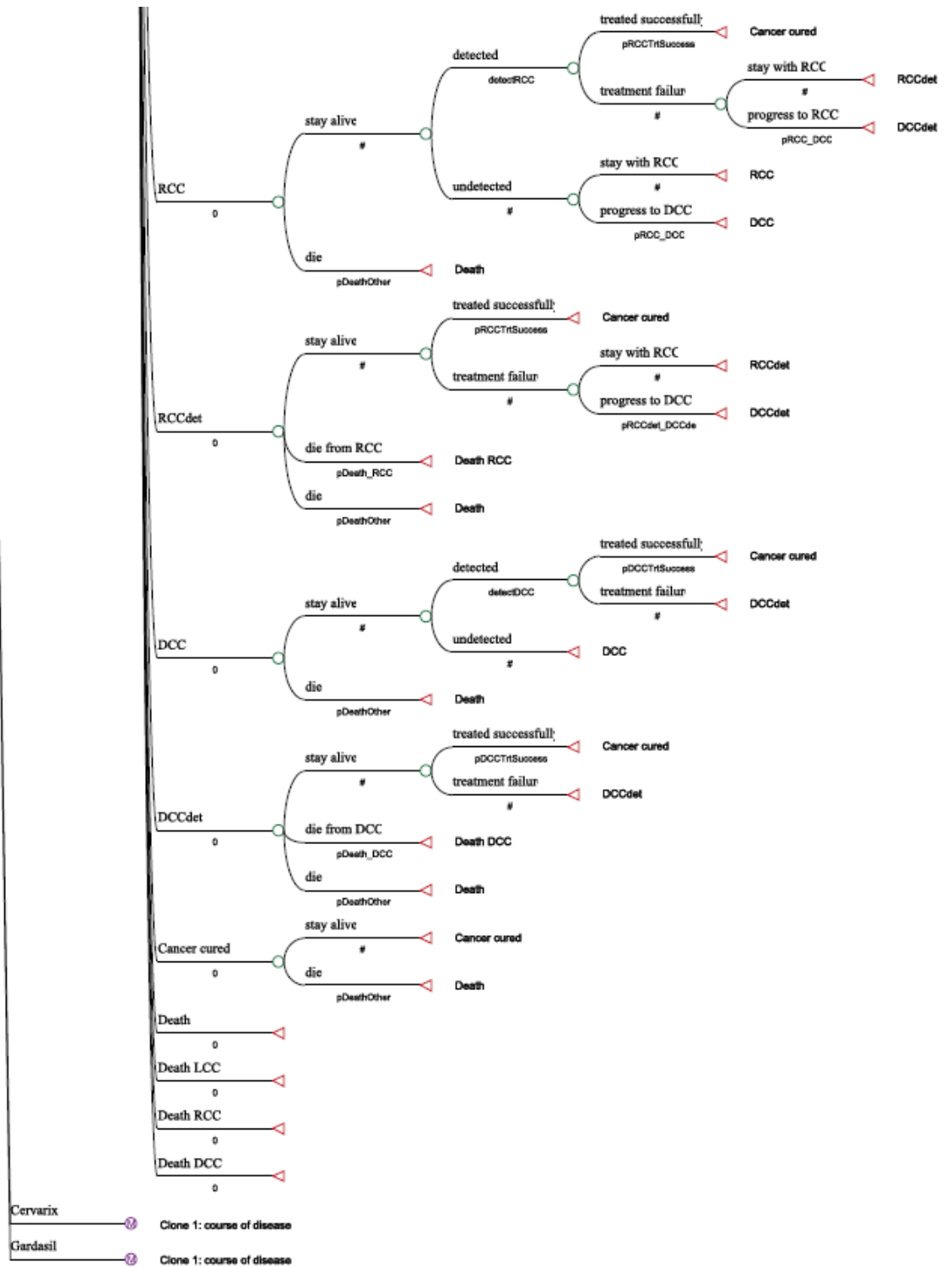


Vähimudel



12 year old girl





Lisa 3. Markovi mudelis kasutatud sisendid

Muutaja	Selgitus	Väärtus
booster_coverage	Vaktsiiniga kaetus tõhustusdoosi korral	0,85
cAdministration	Vaktsineerimisega seotud kulud	25,0
cBooster	Tõhustusdoosi maksumus mitte-vaktsineerimise korral	0,0
cCervarix	Cervarix'i ühe doosi maksumus	59,0
cCIN1det	CIN1 ravikulu järgnevatel aastatel	5,1
cCIN1new	CIN1 ravikulu esimesel aastal	51,0
cCIN2det	CIN2 ravikulu järgnevatel aastatel	7,8
cCIN2new	CIN2 ravikulu esimesel aastal	78,0
cCIN3det	CIN3 ravikulu järgnevatel aastatel	13,2
cCIN3new	CIN3 ravikulu esimesel aastal	132,0
cDCCdet	Kaugelearenenud vähi ravikulu 2.-3. aastal	877,0
cDCCnew	Kaugelearenenud vähi ravikulu esimesel aastal	2924,0
cGardasil	Gardasili ühe doosi maksumus	59,0
cGWdet	Genitaaltüügaste ravikulu järgnevatel aastatel	3,1
cGWnew	Genitaaltüügaste ravikulu esimesel aastal	31,0
cIncapacity	Töövõimetushüvitise kulu	0,0*
cLCCdet	Lokaalse vähi ravikulu 2.-3. aastal	532,0
cLCCnew	Lokaalse vähi ravikulu esimesel aastal	1772,0
cPap_testing	Pap-testi ja sellega seotud visiidi maksumus	19,6
cRCCdet	Regionaalse vähi ravikulu 2.-3. aastal	1249,0
cRCCnew	Regionaalse vähi ravikulu esimesel aastal	4165,0
cVaccination	Vaktsiini maksumus mitte-vaktsineerimise korral	0,0
detectCIN1	CIN1 avastamise tõenäosus	0,0*
detectCIN2	CIN2 avastamise tõenäosus	0,0*
detectCIN3	CIN3 avastamise tõenäosus	0,0*
detectDCC	Kaugelearenenud vähi avastamise tõenäosus	0,9
detectLCC	Lokaalse vähi avastamise tõenäosus	0,0*
detectRCC	Regionaalse vähi avastamise tõenäosus	0,39
discRate	Diskonteerimise määr	0,05
disuCancer_cured	Vähist paranenu elukvaliteedi langus aastas ülejäänud elu jooksul	-0,16
disuCIN1det	Avastatud CIN1 haigestunu elukvaliteedi langus episoodi jooksul	-0,045
disuCIN23det	Avastatud CIN2 ja CIN3 haigestunu elukvaliteedi langus episoodi jooksul	-0,065
disuDCCdet	Kaugelearenenud vähi aastane elukvaliteedi langus	-0,52
disuGWdet	Genitaaltüügaste puhul haigestunu elukvaliteedi langus episoodi jooksul	-0,02
disuLCCdet	Lokaalse vähi korral haigestunu aastane elukvaliteedi langus	-0,24
disuRCCdet	Regionaalse vähi korral haigestunu aastane elukvaliteedi langus	-0,33
effectCIN1trt	CIN1 ravi tulemuslikkus	0,485
effectCIN2trt	CIN2 ravi tulemuslikkus	0,93
effectCIN3trt	CIN3 ravi tulemuslikkus	0,93
incapacity_benefit	Töövõimetushüvitise maksumus päevas	10,4
missWork	Vähiravi korral Haigekassa poolt kompenseeritud päevad	32,0

pCIN1_CIN2	CIN1 tõenäosus progresseeruda aasta jooksul CIN2-ks	0,0*
pCIN1_CIN3	CIN1 tõenäosus progresseeruda aasta jooksul CIN3-ks	0,0*
pCIN1_HPVOnc	CIN1 tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV staadiumisse	0,0*
pCIN1_noHPV	CIN1 tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV negatiivseks	0,0*
pCIN1_Treated	CIN1 ravimise tõenäosus	0,5
pCIN1det_CIN2det	Ravitud CIN1 tõenäosus progresseeruda CIN2-ks järgnevatel aastatel	0,0*
pCIN1det_CIN3det	Ravitud CIN1 tõenäosus progresseeruda CIN3-ks järgnevatel aastatel	0,0*
pCIN1det_noHPV	Ravitud CIN1 tõenäosus taanduda HPV negatiivseks järgnevatel aastatel	0,485
pCIN1TrtSuccess	CIN1 ravi õnnestumise tõenäosus	0,97
pCIN2_CIN1	CIN2 tõenäosus taanduda aasta jooksul CIN1-ks	0,243
pCIN2_CIN3	CIN2 tõenäosus progresseeruda aasta jooksul CIN3-ks	0,0*
pCIN2_HPVOnc	CIN2 tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV staadiumisse	0,01901
pCIN2_noHPV	CIN2 tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV negatiivseks	0,17109
pCIN2_Treated	CIN2 ravimise tõenäosus	1,0
pCIN2det_CIN3det	Ravitud CIN2 tõenäosus progresseeruda CIN3-ks järgnevatel aastatel	0,0*
pCIN2det_noHPV	Ravitud CIN2 tõenäosus taanduda HPV negatiivseks järgnevatel aastatel	0,93
pCIN2TrtSuccess	CIN2 ravi õnnestumise tõenäosus	0,93
pCIN3_CIN2	CIN3 tõenäosus taanduda aasta jooksul CIN2-ks	0,0135
pCIN3_HPVOnc	CIN3 tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV staadiumisse	0,0*
pCIN3_LCC	CIN3 tõenäosus progresseeruda aasta jooksul lokaalseks vähiks	0,0*
pCIN3_noHPV	CIN3 tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV negatiivseks	0,0*
pCIN3_Treated	CIN3 ravimise tõenäosus	1,0
pCIN3det_LCCdet	Ravitud CIN3 tõenäosus progresseeruda lokaalseks vähiks järgnevatel aastatel	0,0*
pCIN3det_noHPV	Ravitud CIN3 tõenäosus taanduda HPV negatiivseks järgnevatel aastatel	0,93
pCIN3TrtSuccess	CIN3 ravi õnnestumise tõenäosus	0,93
pDCCTrtSuccess	Kaugelearenenud vähi ravi õnnestumise tõenäosus	0,17
pDeath_DCC	Kaugelearenenud vähki suremise aastane tõenäosus	0,0*
pDeath_LCC	Lokaalsesse vähki suremise aastane tõenäosus	0,0*
pDeath_RCC	Regionaalsesse vähki suremise aastane tõenäosus	0,0*
pDeathOther	Muul põhjusel suremise (loomulik suremus) aastane tõenäosus	0,0002*
pGW_noHPV	Genitaaltüügaste tõenäosus taanduda HPV negatiivseks aasta jooksul	0,875
pGW_Treated	Genitaaltüügaste ravimise tõenäosus	0,75
pHPVOnc_CIN1	HPV viiruse tõenäosus progresseeruda aasta jooksul CIN1-ks	0,083
pHPVOnc_CIN2	HPV viiruse tõenäosus progresseeruda aasta jooksul CIN2-ks	0,0*
pHPV_GW	HPV viiruse tõenäosus progresseeruda aasta jooksul genitaaltüügasteks	0,016*
pHPV_NoHPV	HPV viiruse tõenäosus taanduda aasta jooksul HPV negatiivseks	0,5519*

pLCC_RCC	Lokaalse vähi tõenäosus progresseeruda aasta jooksul regionaalseks vähiks	0,3179
pLCCdet_RCCdet	Ravitud lokaalse vähi tõenäosus progresseeruda regionaalseks vähiks järgnevatel aastatel	0,0254
pLCCTrtSuccess	Lokaalse vähi ravi õnnestumise tõenäosus	0,92
pNoHPV_HP	HPV viirusesse nakatumise aastane tõenäosus	0,008*
pNoHPV_HPVOnc	Onkoloogilisse HPV viirusesse nakatumise aastane tõenäosus	0,017*
pPap_testing	Pap-testimise aastane tõenäosus	0,008*
pRCC_DCC	Regionaalse vähi tõenäosus progresseeruda aasta jooksul kaugelearenenud vähiks	0,4919
pRCCdet_DCCdet	Ravitud regionaalse vähi tõenäosus progresseeruda kaugelearenenud vähiks järgnevatel aastatel	0,2214
pRCCTrtSuccess	Regionaalse vähi ravi õnnestumise tõenäosus	0,55
propHPV16_18	HPV 16/18 osakaal kõigist onkoloogilistest HPV tüüpidest	0,35
propHPV6_11	HPV 6/11 osakaal genitaaltüügaste põhjustajana	0,9
propWorking	Palgatööga hõivatuse määr naistel vanuses 15-64	0,0*
StartAge	Vanus vaktsineerimisel	12,0
uCancer_cured	Elukvaliteet vähist paranenul	0,84
uCIN1	Elukvaliteet avastamata CIN1 korral	1,0
uCIN1det	Elukvaliteet avastatud CIN1 korral	0,955
uCIN23	Elukvaliteet avastamata CIN2 ja CIN3 korral	1,0
uCIN23det	Elukvaliteet avastatud CIN2 ja CIN3 korral	0,935
uDCC	Elukvaliteet avastamata kaugelearenenud vähi korral	1,0
uDCCdet	Elukvaliteet avastatud kaugelearenenud vähi korral	0,48
uHPV	Elukvaliteet HPV nakkuse korral	1,0
uLCC	Elukvaliteet avastamata lokaalse vähi korral	1,0
uLCCdet	Elukvaliteet avastatud lokaalse vähi korral	0,76
uNoHPV	Elukvaliteet HPV negatiivses staadiumis	1,0
uRCC	Elukvaliteet avastamata regionaalse vähi korral	1,0
uRCCdet	Elukvaliteet avastatud regionaalse vähi korral	0,6699
vaccine_coverage	Vaktsiiniga kaetus	0,95
vaccine_doses	Vaktsiinidooside arv	3,0
vaccine_efficacy	Vaktsiini efektiivsus	0,95

*Vanusspetsiifilised väärtused

Lisa 4. Kulutõhususe piirmäärad

Kulutõhususe piirmäär on poliitilise või strateegilise otsuse tulemusena määratud maksimaalne hind, mida tinglikult ollakse valmis maksma sekkumise tulemusena võidetud eluaasta (LYG), lisanduva QALY või välditud DALY eest. Kulutõhususe piirmäär paneb paika kulutõhususe analüüsi tulemusena leitud täiendkulu tõhususe määra (ICER) tähenduse – kui tulemus jääb allapoole piirmäära, võib sekkumist pidada kulutõhusaks (WHO 2011, Owens 1998).

Samas tuleb arvestada, et kulutõhususe piirmäär pole üheski riigis regulatiivse tähendusega vaid orienteeruv suurus, mis ei saa ega tohi sekkumise rakendamise üle otsustamisel olla ainsa ega määrava tähendusega. Sõltuvalt sotsiaalsetest, eetilistest, poliitilistest jt tingimustest võib olla otstarbekas rakendada majanduslikult mitte väga kulutõhusat sekkumist või jätta ka äärmiselt kulutõhus sekkumine rakendamata (Owens 1998).

Kulutõhususe piirmäära osas konsensusele jõudmist mõjutavad mitmed tegurid. Esiteks on oluline, kes peab sekkumise eest tasuma, st kui maksjaks on kolmas osapool, pole tervisetulemi kasutajatel ehk patsientidel ega selle rakendajatel (raviasutus, arstid) vaja arvestada sekkumise maksumusega. Seetõttu ollakse solidaarse ravikindlustuse tingimustes, kus tervishoiuteenuste eest tasub „anonüümne maksumaksja“, valmis maksma tervisetulemi eest kordades enam, kui seda tehtaks isiklikest tuludest või säästudest.

Teiseks väärtustavad inimesed nii tervist kui raha olenevalt riski suuruselt – need, kellel on suurem haigestumise risk, on tõenäoliselt valmis sekkumise eest rohkem maksma kui väiksema riskiga isikud (Owens 1998). Ja kui risk elule või elukvaliteedile on suurem, peetakse sekkumise väärtust suuremaks.

Kolmandaks mõjutavad otsust ühiskonna (või ravikindlustuse) rahalised võimalused. Kui USA-s peetakse kulutõhususe piirmäära 50 000 \$ lisandunud eluaasta kohta mõistlikuks, siis arengumaadele on see piirmäär selgelt ülejökäiv (Owens 1998), sest riigiti on maksevõimekus ja -valmidus erinev. Näiteks Hollandis on piirmääraks kujunenud 20 000 € ühe lisanduva eluaasta kohta ja Suurbritannias 30 000 £ (Heath Economics Glossary).

Üldised soovitusel, lähtuvalt riigi majanduslikust arengutasemest kulutõhususe piirmäära leidmiseks, on andnud WHO Makroökoonoomika ja Tervise Komisjon:

- sekkumisi hinnatakse väga kulutõhusaks, kui need hoiavad ära ühe DALY väiksema summa eest kui seda on riigi sisemajanduse koguprodukt (SKP) inimese kohta aastas;
- sekkumisi, mis hoiavad ära ühe DALY vähema kui kolm SKP-d inimese kohta aastas, peetakse kulutõhusaks;
- sekkumisi, mis on ühe DALY kohta kulukamad kui kolm SKP-d inimese kohta aastas, ei peeta kulutõhusaks (Hutubessy 2003).

Võrreldes üle-eelmises lõigus loetletud arenenud maades kasutusel olevaid kulutõhususe piirmäärasid nende riikide SKP väärtustega elaniku kohta, mis on suurusjärgus 32 000–42 000 \$, tuleb tunnistada, et arenenud maad rakendavad pigem väiksemaid kulutõhususe piirmäärasid, kui on WHO soovitus ühe SKP kohta.

Eesti 2012.a riigieelarve seletuskirjas on 2011.a SKP kogumahuks jooksevhindades prognoositud 16 miljardit € ehk 12 300 € ühe elaniku kohta.

Käesoleva ajani pole Eestis toimunud arutelu, kas meil on üldse mõistlik rakendada ühtset kulutõhususe piirmäära ja kui on, siis milliste argumentide toel otsustada ühe või teise piirmäära määramise meetodika kasuks. Ka juhul, kui kulutõhusus mõne uue ravimeetodi puhul tundub suhteliselt soodne, jäävad määravaks ikkagi eelarve võimalused konkreetsel ajahetkel ning teised võimalikud kuluallikad, mis võimalikule eelarve vahendite kasvule konkureerivad.

Viited kulutõhususe piirmääradele

1. WHO Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health: Executive Summary. Geneva: WHO; 2001.
2. Owens DK. Interpretation of Cost-Effectiveness Analyses. J Gen Intern Med. 1998 October; 13(10): 716–717.
3. Hutubessy R, Chisholm D, Edejer TT. Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. Cost Eff Resour Alloc. 2003 Dec 19;1(1):8.
4. Health Economics Glossary http://www.healtheconomics.nl/W/Threshold_value
5. 2012. aasta Eesti riigieelarve seaduse eelnõu seletuskiri <http://www.fin.ee/doc.php?107989>