

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo  
analüüsigrupp

# Antiretroviirusravimite kasutamise kulutõhusus HIV-negatiivsetel isikutel

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH37

Tartu Ülikool  
2018

**Tervishoiu toimetised**

# **Antiretroviirusravimite kasutamise kulutõhusus HIV-negatiivsetel isikutel**

**Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH37**

**Tartu Ülikool  
2018**

## **Raporti on koostanud:**

Eva Juus, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik  
Kadri Kõivumägi, Tartu Ülikooli Kliinikumi arst-õppejõud infektsioonhaiguste erialal  
Pilleriin Soodla, Tartu Ülikooli Kliinikumi arst-õppejõud infektsioonhaiguste erialal  
Karmen Jaaniso, Tartu Ülikooli Kliinikumi arst-resident infektsioonhaiguste erialal  
Katrín Lutsar, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik  
Raul-Allan Kiiwet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Ann Siiman

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

## **Viide raportile:**

Juus E, Kõivumägi K, Soodla P, Jaaniso K, Lutsar K, Kiiwet R-A. Antiretroviirusravimite kasutamise kulutõhusus HIV-negatiivsetel isikutel. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2018.

Antiretroviirusravimite kasutamise kulutõhusus HIV-negatiivsetel isikutel:  
ISBN 978-9985-4-1128-5 (trükis)  
ISBN 978-9985-4-1129-2 (pdf)

Tervisetehnoloogiate raportite koostamist toetas 2018. aastal Sotsiaalministeerium

# Sisukord

<b>Lühendid ja mõisted .....</b>	<b>2</b>
<b>Kokkuvõte.....</b>	<b>3</b>
<b>1. Raporti eesmärk ja ülesehitus.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Raporti metoodika .....</b>	<b>6</b>
<b>3. HIV ennetamine .....</b>	<b>8</b>
3.1. Üldised meetmed .....	9
3.2. Antiretroviirusravimid ennetusena.....	10
3.3. PrEP ravijuhendites ja PrEPi rakendamine .....	11
3.4. PrEP Eestis.....	12
3.5. Kokkuvõte HIV ennetamisest.....	12
<b>4. HIV-nakkuse profülaktika meetodite efektiivsus .....</b>	<b>14</b>
4.1. Tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin.....	14
4.2. Muud ravimid ja manustamismeetodid .....	19
4.3. Kokkuvõte HIV-nakkuse profülaktika meetodite efektiivsusest.....	21
<b>5. PrEPi kulutõhusus .....</b>	<b>22</b>
5.1. Kulutõhususe analüüside metoodika.....	22
5.2. Kulutõhususe analüüside tulemused.....	25
5.3. Süstemaatiline kirjanduse ülevaate uuring .....	28
5.4. Kokkuvõte PrEPi kulutõhususest.....	28
<b>6. Kulutõhususe arvutamise metoodika.....</b>	<b>29</b>
6.1. Mudeli kirjeldus.....	29
6.2. Mudeli sisendid.....	30
<b>7. Kulutõhususe modelleerimise tulemused .....</b>	<b>34</b>
7.1. Baasstsenaariumi tulemused .....	34
7.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused.....	35
7.3. Kokkuvõte kulutõhususe modelleerimise tulemustest.....	41
<b>8. Eelarvemõju analüüs.....</b>	<b>43</b>
8.1. Eelarvemõju analüüsi eeldused ja sisendid .....	43
8.2. PrEPi riikliku rakendamise kaasnev rahaline mõju .....	44
<b>9. Järeldused .....</b>	<b>46</b>
<b>Kirjandus .....</b>	<b>48</b>
<b>Lisa 1. Lähteülesanne.....</b>	<b>53</b>
<b>Lisa 2. Kulutõhusust käsitleva teaduskirjanduse otsing.....</b>	<b>55</b>
<b>Summary.....</b>	<b>56</b>

## Lühendid ja mõisted

<b>AIDS</b>	– ingl <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> ; omandatud immuunpuudulikkuse sündroom
<b>ARV-ravi</b>	– antiretroviirusravi ehk HIV-nakkuse ravi
<b>DALY</b>	– ingl <i>disability adjusted life year</i> ; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii tervisepuude kui ka enneaegse surma tõttu kaotatud eluaastad (YLL + YLD)
<b>FTC</b>	– emtritsitabiin
<b>HIV</b>	– ingl <i>human immunodeficiency virus</i> ; inimese immuunpuudulikkuse viirus
<b>ICER</b>	– ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ärahoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
<b>MSM</b>	– meestega seksiv mees
<b>PrEP</b>	– ingl <i>pre-exposure prophylaxis</i> ; kokkupuute-eelne profülaktika, milles tarvitavad antiretroviirusravimeid HIV-negatiivsed inimesed, kellel on väga suur risk nakatuda HIV-infektsiooni
<b>QALY</b>	– ingl <i>quality adjusted life year</i> ; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ja 0 surmale
<b>Serokonversioon</b>	– olukord, kus antigeen kaob seerumist ja asemele ilmub vastav antikeha
<b>TDF</b>	– tenofoviirdisoproksiil
<b>TDF + FTC</b>	– kombinatsioonravim, mis sisaldab 245 mg tenofoviirdisoproksiili (TDF) ja 200 mg emtritsitabiini (FTC). Mõlemad toimeained kuuluvad antiretroviirusravimite pöördtranskriptaasi inhibiitorite rühma– ingl <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> ; omandatud immuunpuudulikkuse sündroom

## Kokkuvõte

HIV põhjustab HIV-infektsiooni, mis ilma ravita viib keskmiselt 5–10 aastaga omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (AIDSi) ehk HIV-tõve kujunemiseni. Kuna HIV-infektsioonist pole võimalik vabaneda, jääb nakatunud inimene HIV-positiivseks elu lõpuni.

HIV levib ühelt inimeselt teisele otsesel kokkupuutel nakatunud inimese verega, anaalse ja vaginaalse seksuaalvahekorra ajal ning võib üle kanduda emalt lapsele raseduse, sünnituse või imetamise käigus. Nakkuse ülekandumise tõenäosus on nii kokkupuute viisist kui ka HIV-positiivse inimese viiruskoopiate arvust veres: mida suurem on viiruskoopiate arv, seda suurem on infektsiooni ülekande tõenäosus.

HIV-infektsiooni ennetamiseks on mitu meetodit. Oluline on, et inimesed teaksid ennetusviisidest ja need oleksid kättesaadavad. Üks ennetusviis on kokkupuuteelne profülaktika ehk PrEP, mis tähendab, et antiretroviirusravimeid tarvitavad HIV-negatiivsed inimesed, kellel on suur risk nakatuda HIV-infektsiooni.

Siinse raporti eesmärk on hinnata sellise sekkumise kulutõhusust.

PrEPi registreeritud näidustus on Euroopas ja Ameerika Ühendriikides ainult kombinatsioonravimil, mis sisaldab toimeaineid tenofoviirdisoproksiil ja emtrit-sitabiin (TDF + FTC).

Kombinatsioonravi efektiivsust HIV-infektsiooni ennetamisel on hinnatud mitmes uuringus, kus eraldi on uuritud meestega seksivaid mehi, heteroseksuaalseid mehi ja naisi ning süstivaid narkomaane. Samuti on hinnatud kombinatsioonravi efektiivsuse olenemist selle tarvitamise regulaarsusest.

Avaldatud kulutõhususe uuringutes varieerub PrEPi täiendkulu tõhususe määr oluliselt ja see on eeskätt uuringus käsitletud sihtrühmast. Meestega seksivate meeste põhjal koostatud uuringutes oli PrEP domineeriv ehk efektiivsem ja väiksemate kuludega nendes uuringutes, kus ravijärgimus oli hea ja sellest tulenevalt PrEPi efektiivsus suur (> 86%). Süstivate narkomaanide põhjal koostatud uuringutes jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 87 159–316 706 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Heteroseksuaalsete meeste ja naiste andmetel koostatud uuringutes jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 221–7774 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta ja 411–8960 eurot tervisekaoga eluaasta kohta.

PrEPi kulutõhususe modelleerimine Eesti andmetega näitas, et PrEPi riiklik rakendamine on kõige efektiivsem suure HIVsse nakatumise riskiga isikutele, kelleks siinses analüüsis on meestega seksivad mehed. Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis võidetakse viie aasta perspektiivis PrEPi rakendamisel meestega seksivatele meestele 387, heteroseksuaalsetele meestele ja naistele 62 ning süstivatele narkomaanidele 89 kvaliteetset eluaastat 1000 inimese kohta. PrEPi riiklik rakendamine meestega seksivatele meestele võimaldab viie aasta jooksul kokku hoida 5,7 mln eurot 1000 PrEPi kasutava mehe kohta. PrEPi rakendamisel on lisanduv kulu heteroseksuaalsete meeste ja naiste puhul 7,3 mln ning süstivatele narkomaanidele puhul 5,7 mln eurot 1000 PrEPi kasutava isiku kohta viie aasta perspektiivis.

Võrreldes PrEPi mittekasutamisega on PrEPi riiklik rakendamine meestega seksivatele meestele efektiivsem (võit QALYdes) ja väiksemate kuludega. Täiendkulu tõhususe määra on PrEPi rakendamisel heteroseksuaalsetele meestele ja naistele 117 754 ning süstivatele narkomaanide 63 793 eurot iga lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Enim mõjutavad kulutõhususe hinnanguid väiksem HIVsse nakatumise tõenäosus, kõrgemad elukvaliteedi hinnangud HIV ja HIV-tõve korral, PrEPi manustamine vastavalt vajadusele, TDF + FTC madalam hind ning analüüsi pikem ajaline perspektiiv.

Eelarvemõju analüüs koostati viie aasta perspektiivis, mil eeldati, et PrEPi kasutajate arv suureneb 500-lt 1000-le ning PrEPi kasutajad on nii meestega seksivad mehed, heteroseksuaalsed mehed ja naised kui ka süstivad narkomaanid. PrEPi riiklikul rakendamisel on igal aastal lisanduv kulu ligi 300 000 eurot ja viie aasta summaarne lisanduv kulu on 1,6 mln eurot. Siinjuures tuleb arvestada, et eelarvemõju analüüsi arvutustes kasutati meestega seksivate meeste, heteroseksuaalsete meeste ja naiste ning süstivate narkomaanide kohta arvutatud keskmist HIVsse nakatumise tõenäosust, sest reaalsuses ei ole võimalik PrEPi kasutamist valikuliselt suunata ainult osale HIV-negatiivsetest isikutest, kellel on risk nakatuda HIV-infektsiooni.

Kokkuvõttes saab kinnitada, et PrEP on kõige efektiivsem ja kulutõhusam olukorras, kus seda kasutatakse suure HIVsse nakatumise riskiga ja väga hea ravijärgimusega sihtrühmal. PrEPi riiklik rakendamine vähendaks HIV ja HIV-tõve ravikuludid, kuid oodatav kokkuhoid ravikuludes on väiksem PrEPi kogumaksumusest.

# 1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Siinse raporti eesmärk on hinnata antiretroviirusravimite kasutamise kulutõhusust isikutel, kes on kokkupuutes HIV-positiivsete isikutega.

HIV-positiivsete inimestega puutuvad kokku HIV-negatiivsed isikud, kellest osa jaoks on HIVsse nakatumise risk oluliselt suurem, nt seksuaalpartnerid ja narkootikumide kaastarvitajad. Selliste juhtude puhul on võimalik rakendada HIVga kokkupuute eelset profülaktikat ehk PrEPi (ingl *pre-exposure prophylaxis*), mis tähendab antiretroviirusravimite kasutamist inimestel, kes on küll HIV-negatiivsed, kuid kellel on suur nakatumise risk.

Eestis levib alates 2001. aastast kontsentreeritud HIV-epideemia, sest narkootikumide süstivate isikute ja prostitutsiooni kaasatute seas on HIV levimus üle 10%, samas kui rasedate naiste seas on HIV levimus alla 1%.

Raporti lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused, millele siinse raportis vastused esitatakse:

1. Kelle puhul ja mis tingimustel PrEPi rahvusvahelises praktikas rakendatakse?
2. Mis sihtrühmal on PrEP kliiniliselt efektiivne?
3. Milline on PrEPi kulutõhusus võrreldes PrEPi mittekasutamisega?
4. Milline on PrEPi kulutõhusus Eestis?
5. Milline on eelarvemõju, kui PrEPi hakataks abivajajatele pakkuma tasuta tsentraalse antiretroviirusravimite hankeplaani ja sellega seotud jaotusvõrgustiku kaudu?

Raporti esimestes peatükkides kirjeldatakse HIV-nakkuse ennetamise võimalusi. Seejärel kirjeldatakse teaduskirjanduse põhjal võimalike raviskeemide efektiivsust ja kulutõhusust. Lisaks analüüsitakse HIV-nakkust vältivate ravimite kulutõhusust Eestis ja nende lisamise mõju ravikindlustuse eelarvele.



## 2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutuks ja efektiivseks tervise poliitikaks, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

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

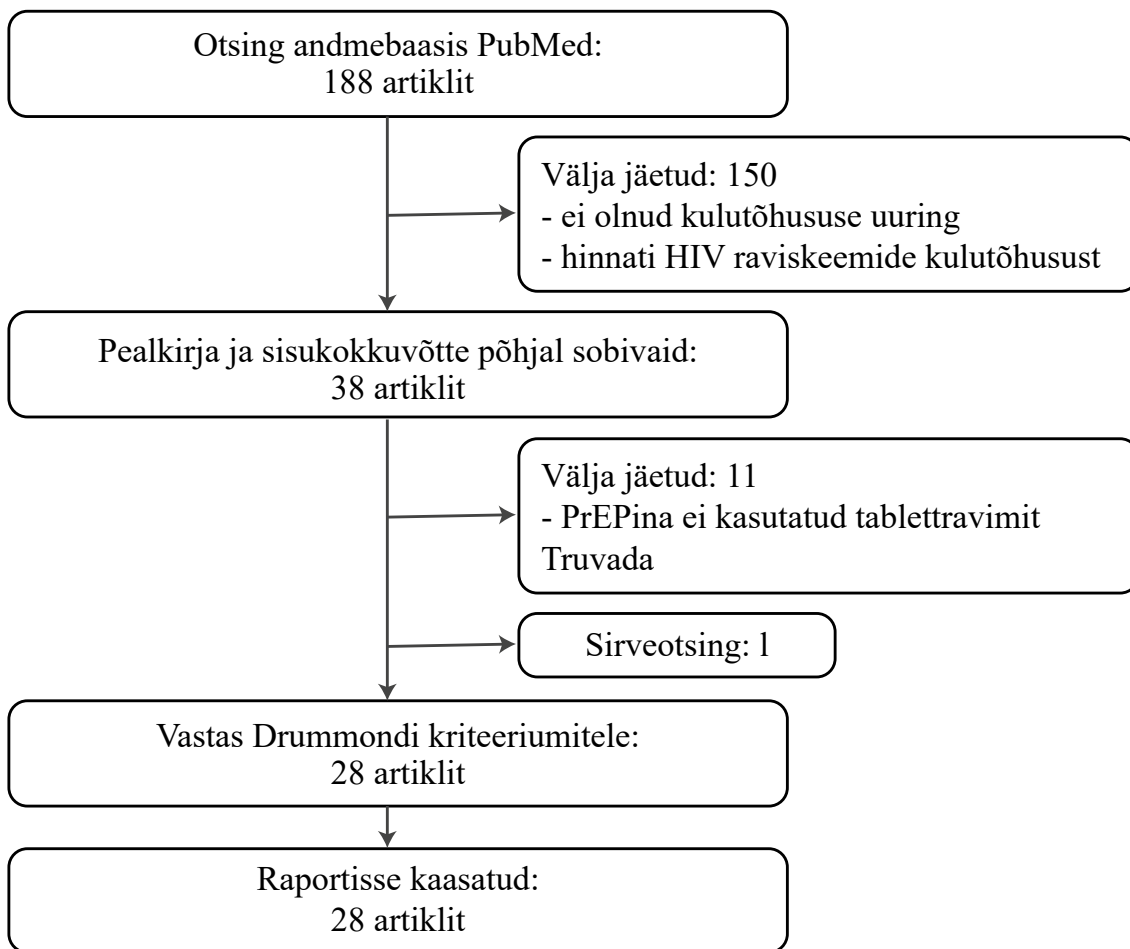
### **Teadusuuringud raviskeemide efektiivsuse kohta**

Kõige olulisemad teadusuuringud HIV-ravimite efektiivsuse kohta on tehtud ravimiarenduse käigus ja nende uuringute tulemused on esitatud Ravimiameti kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõtetes. Siinse raporti jaoks leiti ravimi müügiloa aluseks olevad uuringud ravimi omaduste kokkuvõtetest ja asjakohased teadusartiklid otsiti andmebaasist PubMed. Lühikokkuvõtted neist teadusartiklitest on esitatud raporti 4. peatükis.

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

### **Teadusartiklid ravimite kulutõhususe kohta**

Kulutõhususe uuringute otsing andmebaasis PubMed viidi läbi 2018. aasta mais. Lisas 2 esitatud päring andis 188 vastet, millest lühikokkuvõtete alusel kaasati 25 kulutõhususe uuringut ja üks süstemaatiline kirjanduse ülevaateuuring, kus hinnati PrEPi kulutõhusust võrreldes PrEPi mittekasutamisega. Artiklite valimist kirjeldab joonis 1.



**Joonis 1.** Kulutõhususe ülevaatesse kaasatud artiklite otsing ja valik

Täistekstide läbivaatusel hinnati uuringuid Drummondi [1] kriteeriumite alusel:

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

### 3. HIV ennetamine

HIV levib ühelt inimeselt teisele otsesel kokkupuutel nakatunud inimese verrega (süstalde jagamine), nii anaalse kui ka vaginaalse seksuaalvahekorra ajal ja võib üle kanduda emalt lapsele raseduse, sünnituse või imetamise käigus. Nakkuse ülekandumise tõenäosus oleneb nii kokkupuute viisist (vt tabel 1) kui HIV-positiivse inimese viiruskoopiate arvust veres: mida suurem on HIV-1 viiruskoopiate arv, seda suurem on infektsiooni ülekande tõenäosus. Kui patsient on ARV-ravil ja tema viiruskoopiate arv ei ole veres määratav, siis on ülekande tõenäosus peaaegu olematu.

**Tabel 1.** HIV-infektsiooni nakatumise tõenäosus eri kokkupuute viiside korral (eeldusel, et nakkusallikas ei tarvita antiretroviirusravimeid) [2–6]

	<b>Kokkupuute viis</b>	<b>Risk 10 000 kokkupuute kohta infitseeritud inimesega</b>
<b>Verega kokkupuude</b>	Vereülekanne	9000 (9/10)
	Süstalde jagamine narkootikumide süstimisel	67 (1/150)
	Nahka läbiv torkevigastus	23 (1/435)
	Vere sattumine limaskestadele (nt vere silma pritsimine)	10 (1/1000)
<b>Seksuaalne kokkupuude</b>	Passiivne anaalne seksuaalvahekord	138 (1/72)
	Aktiivne anaalne seksuaalvahekord	11 (1/900)
	Passiivne vaginaalne vahekord	8 (1/1250)
	Aktiivne vaginaalne vahekord	4 (1/2500)
	Passiivne või aktiivne oraalne vahekord	0–4

Tänapäeval on eri meetmeid viiruse ülekandumise ennetamiseks. Seega HIV ühiskonnas levimise pidurdamiseks on oluline tõsta inimeste teadlikkust HIV võimalikest levikuteedest ja selle vältimise võimalustest. Samuti on oluline, et ennetusmeetmed oleksid inimestele hästi kättesaadavad.

## **3.1. Üldised meetmed**

### **3.1.1. Verega kokkupuutel nakatumise ennetamine**

HIV-positiivsetel on keelatud olla vere-, elundi- või koedonor ja nii doonorverd kui ka siirdatavaid elundeid testitakse alati HIV suhtes – seda teevad vastavad tervishoiuasutused. Seetõttu on vereülekandel ja organsiirdamisel Eestis HIVsse nakatumise tõenäosus minimaalne.

Otsesel kokkupuutel nakatunud inimese verega ohustab HIVsse nakatumine kõige enam narkootilisi aineid süstivaid inimesi, kes jagavad süstlaid mitme inimese vahel. Nende seas saab HIV levikut ennetada, tõstes teadlikkust süstalde jagamise ohtlikkusest ning pakkudes võimalust tasuta süstlavahetuseks.

Samuti on ohustatud tervishoiu- ja politseitöötajad, kes töös puutuvad kokku verega. Peamine oht on nahka läbivad torkevigastused torkevahenditega, mis on saastunud HIV-positiivse patsiendi verega. Samuti võib ohtlik olla HIV-positiivse inimese vere sattumine limaskestadele. Ennetamiseks on olulised õiged töövõtted, vajaduse korral kinnaste vm kaitsevahendite kasutamine ja verega kokku puutunud töövahendite korrektne käitlemine.

### **3.1.2. Seksuaalsel teel nakatumise ennetamine**

HIV levib nii anaalse kui ka vaginaalse seksuaalse vahekorra ajal. Infektsiooni ülekandumise tõenäosus erineb anaalse ja vaginaalse vahekorra puhul, samuti on tõenäosus erinev lähtuvalt sellest, kas inimene on vahekorra ajal passiivses või aktiivses rollis (vt tabel 1). Infektsiooni ülekande tõenäosust tõstab seksuaalsel teel levivate infektsioonide esinemine [5].

Seksuaalvahekorra ajal on nakatumist võimalik ennetada, kasutades korrektselt kondoomi. Nii heteroseksuaalsete meeste ja naiste kui ka meestega seksivate meeste puhul on kondoomi efektiivsus HIV ennetamisel umbes 70% [7, 8]. Meeste ja naiste kondoomid on sarnase efektiivsusega. Oraalseksi puhul on HIV ülekandumise risk väike [9].

Meeste ümberlõikamine vähendab samuti mehe riski HIVga nakatuda, kuid see on oluliselt vähem efektiivne kui ülejäänud meetmed [9].

### **3.1.3. Emalt lapsele nakkuse ülekande vältimine**

Ilma ühtegi ennetavat meetet kasutamata on tõenäosus, et HIV-infektsioon kandub emalt lapsele, 15–45% (raseduse, sünnituse ja imetamise jooksul kokku) [10]. Emalt lapsele HIV ülekande vältimiseks testitakse Eestis HIV suhtes kõiki rasedaid ning HIV-positiivsete emade puhul kasutatakse nii raseduse kui vajaduse korral ka sünnituse ajal antiretroviirusravimeid, et vältida viiruse ülekannet lapsele [11]. Ka lapsele on võimalik teha pärast sündimist profülaktikat antiretroviirusravimitega. Lisaks ei ole HIV-positiivsetel emadel soovituslik last imetada [12]. Kõigi eespool nimetatud meetmete kasutamisega peaks HIV-positiivsetel rasedatel olema viiruse ülekande tõenäosus olema alla 0,5%.

## **3.2. Antiretroviirusravimid ennetusena**

### **3.2.1. Ravi kui ennetusmeede**

Tänapäevane antiretroviirusravi on väga efektiivne ja regulaarselt ravimeid tarvitav HIV-positiivne ei ole oma seksuaalpartnerile üldjuhul nakkusohtlik ka siis, kui kondoomi ei kasutata. Seda on näidatud nii heteroseksuaalsete meeste ja naiste kui ka meestega seksivate meeste puhul. [13, 14] Seega on ühiskonnas HIV leviku vältimise seisukohalt äärmiselt oluline, et võimalikult palju HIV-positiivseid oleksid oma diagnoosist teadlikud ja tarvitaksid iga päev antiretroviirusravimeid.

### **3.2.2. Kokkupuutejärgne profülaktika**

Pärast potentsiaalselt ohtlikku kokkupuudet verega on võimalik nakatumist ennetada ka kokkupuutejärgse profülaktikaga. Kokkupuutejärgseks profülaktikaks kasutatakse antiretroviirusravimeid, mida tuleb tarvitada ühe kuu jooksul.

### **3.2.3. PrEP**

Kokkupuute-eelses profülaktikas ehk PrEPis tarvitavad antiretroviirusravimeid HIV-negatiivsed inimesed, kellel on väga suur risk nakatuda HIV-infektsiooni. Suure riskiga on näiteks need HIV-negatiivsed inimesed, kelle seksuaalpartner(id) on HIV-positiivne(sed) ja mingil põhjusel ei kasutata kondoomi, või narkootikume süstivad inimesed, kes vahel korduvkasutavad süstlaid. [15]

PrEPiks kasutatakse iga päev või vajaduspõhiselt ravimit, mis sisaldab kahte toimeainet (tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiini). PrEP hõlmab lisaks ravimi

tarvitamisele ka sagedast nõustamist ja HIV-infektsiooni teste vähemalt iga kolme kuu järel. PrEPi efektiivsus HIV-infektsiooni ülekande vältimisel on seksuaalvahekorra puhul 90%, narkootikume süstivate inimeste hulgas on selle efektiivsus 70%. Efektiivsus on oluliselt madalam, kui ravimit ei tarvitata regulaarselt. [16]

### 3.3. PrEP ravijuhendites ja PrEPi rakendamine

WHO soovib alates 2015. aastast, et PrEPi peaks pakkuma kõigile inimestele, kellel on märkimisväärne risk nakatuda HIVsse [17]. Samuti on PrEPi juhiste väljatöötamine ja PrEPi kättesaadavuse tagamine osa Eesti HIV-ravi riiklikust tegevuskavast aastateks 2017–2025.

Ameerika Ühendriikides on tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin PrEPi näidustusel registreeritud 2012. aastast. 2014. aastast soovitati seda riiklikult, avaldatud on ka juhised selle kasutamiseks. Esimese Euroopa riigina hakkas novembris 2015 PrEPi riiklikult rahastama Prantsusmaa, täpselt aasta hiljem lisandus Norra. 2017. aastal on PrEPi tervishoiusüsteemi kaudu rahastamist alustanud Šotimaa, Belgia, Portugal ja Saksamaa. Kõigis riikides on lisaks ravimite väljakirjutamisele PrEPi programmi osad ka nõustamine ning regulaarne HIV testimine. [18]

Prantsusmaal saab PrEPi välja kirjutada ainult HIV spetsialist, kes tegutseb haiglaga seotud kliinikus või HIV testimiskohas. Lisaks ravimi väljakirjutamisele nõustab ta patsienti HIV ennetuses ja testib patsienti regulaarselt. PrEP on ette nähtud inimestele, keda ohustab HIVga seksuaalsel teel nakatumine. Need on inimesed, kes eri põhjustel ei kasuta regulaarselt kondoomi ja kuuluvad gruppidesse, kus on suur HIV levimus (meestega seksivad mehed ja migrandid riikidest, kus on suur HIV levimus). Praeguseks on Prantsusmaal hinnanguliselt 6000–6500 PrEPi kasutajat. [19, 20]

Norras on kasutusel sarnane süsteem, sealgi on PrEP ette nähtud inimestele, kellel on suur risk nakatuda HIVsse, eelkõige meestega seksivatele meestele ja transseksuaalsetele naistele. Norras on PrEPi tarvitajaid umbes 600–800. [20, 21]

Šotimaal on PrEP näidustatud kõigile, kellel on suur risk HIVga nakatuda. Eelkõige on PrEP suunatud inimestele, kelle seksuaalpartner(id) on HIV-positiivne(sed) või kelle HIV-staatus ei ole teada, kuid spetsialist võib PrEPi määrata ka muul juhul, kui ta hindab riski suure olevat. PrEPi programmis osalemise eeldus on vanus vähemalt 16 aastat. PrEP on kättesaadav seksuaaltervise kliinikutes. [22]

Belgias on PrEPi võimalik välja kirjutada kõigil arstidel, kuid riiklikult rahastatud PrEPi saab välja kirjutada vaid HIV-tõve referentskeskusega seotud spetsialist. PrEP on suunatud kõigile, kellel on suur risk nakatuda HIVga (sh meestega seksivad mehed, prostitutsiooni kaasatud isikud, määratava viiruskoormusega HIV-positiivsete isikute partnerid, intravenoossete narkootikumide tarvitajad jne). PrEPi saamiseks peab olema vähemalt 18 aastat vana. Praegu on PrEPi tarvitajaid umbes 900–1100. [20, 23]

Portugalis on PrEP suunatud meestega seksivatele meestele ja heteroseksuaalsetele inimestele, kelle partner on HIV-positiivne, kuid partneri viiruskoormus pole ravimitega supresseeritud ning alati ei kasutata kondoomi. PrEP on suunatud ka intravenoossete narkootikumide tarvitajatele. Praegu on PrEPi tarvitajaid umbes 100–300. [20, 24]

Saksamaal on PrEPil omaosalustasu umbes 50 eurot. PrEP on suunatud kõigile, kellel on suur risk HIVga nakatuda. HIV riski hindab HIV spetsialist. Praegu on PrEPi tarvitajaid umbes 2000–3000. [20, 25]

### **3.4. PrEP Eestis**

Eestis ei ole PrEP riiklikult rahastatud. TDF + FTC võivad PrEPiks välja kirjutada kõik arstid ja selle ühe kuu maksumus on ligi 700 eurot. Eestis ei turustata 2018. aastal samade toimeainetega geneerilisi ravimeid. Ravimi kõrge hind on tõenäoliselt peamine põhjus, miks on Eestis seni PrEPiks kasutatavat ravimit välja kirjutatud vaid üksikud korrad.

PrEPi rakendamiseks ei ole riiklikke juhiseid, arstid lähtuvad Euroopa ravijuhendist [12]. Selle järgi tuleb inimestele, kellele määratakse TDF + FTC PrEPina, teha HIV-test enne ravimi määramist ja iga kolme kuu järel ravimi tarvitamise ajal. Ravimit ei väljastata korraga rohkem kui kolmeks kuuks. Ravi alustades määratakse B-hepatiidi markerid ning isikuid nõustatakse ravimi efektiivsuse ja võimalike kõrvaltoimete teemal.

### **3.5. Kokkuvõtte HIV ennetamisest**

HIV levib ühelt inimeselt teisele otsesel kokkupuutel nakatunud inimese verega, nii anaalse kui ka vaginaalse seksuaalvahekorra ajal ja võib üle kanduda emalt lapsele raseduse, sünnituse või imetamise käigus. Nakkuse ülekandumise tõenäosus on

nii kokkupuute viisist kui ka HIV-positiivse inimese viiruskoopiate arvust veres: mida suurem on viiruskoopiate arv, seda suurem on infektsiooni ülekande tõenäosus. Kui patsient on ARV-ravil ja tema viiruskoopiate arv veres ei ole määratav, siis on ülekande tõenäosus väga väike.

HIV-infektsiooni ennetamiseks on mitu meetet. Oluline on, et inimesed oleksid ennetusviisidest teadlikud ja need oleksid inimestele kättesaadavad.

Üks ennetusviisidest on kokkupuute-eelne profülaktika ehk PrEP, mis tähendab, et antiretroviirusravimeid tarvitavad HIV-negatiivsed inimesed, kellel on väga suur risk nakatuda HIV-infektsiooni.



## 4. HIV-nakkuse profülaktika meetodite efektiivsus

PrEPi registreeritud näidustus on Euroopas ja Ameerika Ühendriikides ainult kombinatsioonravimil, mis sisaldab toimeaineid tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitabiin. Raportis on kasutatud kombinatsioonravimile viitamiseks lühendit TDF + FTC. HIV-infektsiooni profülaktika ei ole eraldi kasutatuna kummagi toimeaine näidustus.

Järgnevalt kirjeldatakse randomeeritud kontrollitud uuringuid, mis on olnud kombinatsioonravimile müügiloa andmise alus. Samuti metaanalüüse ja jälgimisuuringuid, kus on käsitletud nimetatud ravimeid sisaldavaid raviskeeme ning võrreldud neid ravimite mittekasutamisega.

Lisaks kombinatsioonravimile TDF + FTC on uuritud ka teiste ravimite PrEPina kasutamist, kuid ravijuhendid ei soovita neid veel.

### 4.1. Tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin

Kombinatsioonravim Truvada sisaldab 245 mg tenofoviirdisoproksiili (TDF) ja 200 mg emtritsitabiini (FTC). Mõlemad toimeained kuuluvad pöördtranskriptaasi inhibiitorite rühma, st nad inhibeerivad konkureerivalt HIV-1-pöördtranskriptaasi, mille tõttu katkeb DNA ahel.

Kombinatsioonravimil tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin on müügiluba Euroopa Liidus alates 2005. aasta veebruarist (Truvada®, Gilead Sciences). 2018. aastal on Eestis müügiluba geneerilistel kombinatsioonravimitel, mida toodavad KRKA, Mylan, Sandoz, Teva ja Zentiva.

Ravimi ametlikult kinnitatud näidustused [26]:

- HIV-1 infektsiooni ravi täiskasvanutel koos teiste retroviirusvastaste ravimitega;
- koos turvalisema seksi harrastamisega kokkupuute-eelseks profülaktikaks, et vähendada sugulisel teel leviva HIV-1 infektsiooniga nakatumise riski suure riskiga täiskasvanutel ja noorukitel.

Soovitav annus on üks tablett üks kord ööpäevas (pideval tarvitamisel) või kaks tabletti 2–24 tundi enne potentsiaalset kokkupuudet viirusega. Lisaks üks tablett 24 ja üks tablett 48 tundi pärast esimese annuse võtmist juhupõhisel manustamisel (ingl *on demand*).

Ravimit tohib kokkupuute-eelseks profülaktikaks kasutada ainult osana üldisest HIV- infektsiooni ennetusstrateegiast, sh on teiste HIV ennetusmeetmete kasutamine (nt järjepidev ja õige kondoomikasutus, HIV staatuse teadmine, teiste sugulisel teel levivate infektsioonide regulaarne kontrollimine).

Ravimit tohib kasutada ainult HIV-infektsiooniga nakatumise riski vähendamiseks isikutel, kes on saanud kinnituse HIV-negatiivse seisundi kohta. Isikud peavad saama sageli (nt iga kolme kuu järel) kinnituse, et nad on HIV-negatiivsed, kasutades kombineeritud antigeenide ja antikehade testi ning saades ravimit kokkupuute-eelseks profülaktikaks.

Ravimi efektiivsus HIVga nakatumise riski vähendamisel on tugevas korrelatsioonis ravijärgimusega, mida näitavad veres mõõdetavad ravimisisaldused.

Kliiniliste uuringute tulemuste kohaselt on kõige sagedasemad emtritsitabiini ja/ või tenofoviirdisoproksiili kasutamisega seotud kõrvaltoimed iiveldus (12%), kõhulahtisus (7%) ja peavalu (1%).

Kombinatsioonravimi TDF + FTC efektiivsust HIV-infektsiooni raviks ja HIV-infektsiooni ennetamiseks on kirjeldatud alljärgnevates uuringutes.

#### **4.1.1 Meestega seksivad mehed**

##### **Grant *et al.* 2010 [27]**

Uuringus hinnati TDF + FTC efektiivsust võrreldes platseeboga HIV-infektsiooni ülekande vältimisel meestega seksivate meeste ja meestega seksivate transseksuaalsete naiste hulgas. Uuringusse kaasati 2499 inimest, kellest randomeeriti 1251 TDF + FTC rühma ja 1248 platseeborühma. TDF + FTC rühma inimesi nõustati tarvitama ravimit iga päev. Uuringus osalejate mediaanjälgimisaeg oli 1,2 aastat. HIVga nakatus uuringu käigus 100 inimest: 36 TDF + FTC rühmas ja 64 platseeborühmas. See tähendab, et suhteline risk vähenes 44% (95% usaldusintervall 15–63,  $p = 0,005$ ). HIV serokonversiooni suhteline risk oli vähenenud 94% (95% usaldusintervall 78–99%) võrra nendel isikutel, kel oli verest ravim tuvastatav, võrreldes isikutega, kel ravimit ei tuvastatud.

### **Molina et al. 2015 [28]**

Selles topeltpimedas randomeeritud uuringus hinnati vajaduspõhise (ingl *on demand*) TDF + FTC efektiivust võrreldes platseeboga HIV-infektsiooni ülekande vältimisel meestega seksivate meeste hulgas. 400-st mehest randomeerit 199 TDF + FTC rühma ja 201 platseeborühma. Uuringus osalejaid nõustati võtma kaks tabletti (vastavalt kas TDF + FTC või platseebo) 2–24 tundi enne seksuaalvahekorda, kolmas tablett 24 tundi pärast esimese tableti võtmist ja neljas 24 tundi pärast kolmanda tableti võtmist. Osalejate mediaanjälgimisaeg oli 9,3 kuud. 16 uuritavat nakatus HIVga: kaks neist TDF + FTC rühmas (0,91/100 inimaasta kohta) ja 14 platseeborühmas (6,6/100 inimaasta kohta) ehk suhteline risk vähenes 86% (95% usaldusintervall 40–98),  $p = 0,002$ ).

### **McCormack et al. 2016 [29]**

Uuringus PROUD hinnati HIV-negatiivsete meestega seksivate meeste puhul HIVsse nakatumist ühe aasta jooksul. Uuringusse kaasati 544 meest, kelle kohta oli teada, et nad olid uuringu alguses viimase 90 päeva jooksul olnud kaitsmata anaalvahekorras. Osalejad randomeeriti kahte rühma: esimeses rühmas oli 275 meest, kes määrati võtma ravimit iga päev, ja teises rühmas 269 meest, kes ei võtnud ravimit regulaarselt, kuid kellel oli võimalik saada TDF + FTC-d kokkupuutejärgse profülaktikana. Uuring lõpetati enneaegselt, kuna TDF + FTC-d mittesaavate meeste hulgas oli HIVsse haigestumine oluliselt sagedam. Jälgimisperioodil nakatus esimesest rühmast HIVsse kolm meest (1,2/100 inimaasta kohta) ja teises rühmas 20 (9,0/100 inimaasta kohta) ehk suhteline risk vähenes 86% (90% usaldusintervall 64–96,  $p = 0,0001$ ). Rühmade vahel ei olnud erinevust seksuaalsel teel levivate infektsioonide levimuses.

## **4.1.2. Heteroseksuaalsed mehed ja naised**

### **Baeten et al. 2012 [30]**

Uuringuga Partners PrEP (CO-US-104-0380) hinnati TDF + FTC või platseebo kasutamist 4758-l ilma HIV-infektsioonita isikul Keeniast või Ugandast. Isikud olid serodiskordantsetes heteroseksuaalsetes paarisuhetes ja neid jälgiti 7830 inimaastat. HIV serokonversiooni üldine esinemissagedus platseeborühmas oli 52/1578, tenofoviirdisoproksiili saanud isikutel 17/1579 ja kombinatsioonravimit kasutanud isikutel 13/1576. See tähendab suhtelise riski vähenemist 67% võrra (95% usaldusintervall 44–81%) tenofoviirdisoproksiili saanud isikutel ja 75% (95%

usaldusintervall 55–87%) kombinatsioonravimit kasutanud isikutel. Juhtumikontrolli uuringus vereplasma või rakusiseste ravimikontsentratsioonide hindamisel leiti, et efektiivsus oli tugevas korrelatsioonis ravijärgimusega ja oli suurem alamuuringus osalejatel, kes said aktiivset ravijärgimusega seotud nõustamist.

### **Thigpen *et al.* 2012 [31]**

Uuringus hinnati TDF + FTC efektiivsust HIV-infektsiooni ülekandumise vältimisel heteroseksuaalsete meeste ja naiste hulgas. Uuringusse kaasati 1219 meest ja naist, kellest 611 said TDF + FTC-d ja 608 platseebot. Neid jälgiti 1563 inimaasta jooksul. Uuringu perioodil nakatus HIVsse 33 inimest: üheksa TDF + FTC rühmas ja 24 platseeborühmas (vastavalt 1,2 ja 3,1 infektsiooni 100 inimaasta kohta). TDF + FTC efektiivsus oli 62,2% (95% usaldusintervall 21,5–83,4%,  $p = 0,03$ ).

## **4.1.3 Meestega seksivad mehed ning heteroseksuaalsed mehed ja naised**

### **Jiang *et al.* 2014 [32]**

Metaanalüüsis analüüsiti PrEPi efektiivsust HIV ülekande ennetamisel suure riskiga rühmades (nii mehed kui ka naised) seitsme randomeeritud kontrolluuringu alusel. Kaasati uuringud, kus hinnati antiretroviirusravimite kasutamist nii iga päev kui ka vajaduspõhiselt võrreldes nende mittekasutamisega. Uuringud olid publitseeritud enne augustit 2013. Kokku oli uuringutesse kaasatud 14 804 inimest: PrEPi-rühmas oli 8195 inimest, kellest nakatus 2,03%, ja kontrollrühmas 6909 inimest, kellest nakatus 4,07%. Riskide suhe oli 0,53 (95% usaldusintervall 0,40–0,71,  $p = 0,001$ ).

## **4.1.4. Süstivad narkomaanid**

### **Choopanya *et al.* 2013 [33]**

Uuringus hinnati TDF + FTC efektiivsust HIVsse nakatumisse ennetamisel süstivate narkomaanide hulgas. Uuringusse kaasati 2413 HIV-negatiivset 20–60-aastast viimase aasta jooksul narkootikume süstinud inimest, kellest 1204 said iga päev TDF + FTC-d ja 1209 platseebot. Analüüs tehti 2005.–2010. aastal kogutud andmete põhjal. Jälgimisperioodil nakatus 17 inimest (0,35/100 inimaasta kohta) TDF + FTC rühmas ja 33 inimest (0,68/100 inimaasta kohta) platseeborühmas – suhtelise riski vähenemine oli 48,9% (95% usaldusintervall 9,6–72,2,  $p = 0,01$ ).

#### 4.1.5 Efektiivsuse olenemine ravimi kontsentratsioonist

##### **Anderson *et al.* 2012 [34]**

Uuringus hinnati TDF + FTC efektiivsust HIV-infektsiooni ülekande vältimisel olenevalt ravimi kontsentratsioonist veres uuringute iPrEx ja STRAND alusel. Leiti, et TDF + FTC rakusisene kontsentratsioon vähemalt 16 fmol/miljon on seotud 90% vähenemisega HIV-infektsiooni ülekandel. Veel järeldati, et HIV-infektsiooni ülekande risk väheneb 76%, kui TDF + FTC-d manustada kaks korda nädalas, ja 96%, kui seda manustada neli korda nädalas, ning 99% igapäevase manustamise korral.

##### **Haberer *et al.* 2013 [35]**

Tegu on Partners PrEPi alamuuringuga, kus hinnati määratud PrEPi skeemist kinnipidamise mõju PrEPi (tenofoviirdisoproksiil või TDF + FTC) efektiivsusele. Skeemist kinnipidamist hinnati etteteatamata koduvisiitidel ja elektroonse ravimipurgi monitoorimise kaudu. Kui raviskeemist kinnipidamine langes alla 80%, tõhustati nõustamist. Uuringusse kaasati 1147 HIV-negatiivset inimest, kellest 359 said tenofoviirdisoproksiili, 386 TDF + FTC-d ja 402 platseebot. Uuringu käigus nakatus 14 inimest HIV-infektsiooni, kõik platseeborühmas. PrEPi efektiivsus oli seega 100% (95% usaldusintervall 83,7–100,  $p < 0,001$ ). Raviskeemist kinnipidamise mediaan oli 99,1% etteteatamata koduvisiitide puhul ja 97,2% elektroonsel ravimipurgi jälgimisel 807 inimaasta kohta.

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

Uuring hindas TDF + FTC ja tenofoviirdisoproksiili kontsentratsiooni veres ning selle mõju efektiivsusele PrEPi saavatel patsientidel. Uuringus osales 4747 HIV-negatiivset Aafrika meest ja naist, kellel oli HIV-positiivne partner. Analüüsi kaasati 29 uuringu käigus HIV-infektsiooni saanud patsiendi ja 196 juhuslikult valitud HIV-infektsiooni mittesaanud patsiendi (kontrollrühma) andmed. Kontrollrühmas oli patsientidel 71%-l visiitidest tenofoviirdisoproksiili kontsentratsioon  $> 40$  ng/ml (vastab järjepidevale igapäevasele ravimi tarvitamisele), teises rühmas oli tenofoviirdisoproksiili kontsentratsioon HIV-infektsiooni tuvastamisel  $> 40$  ng/ml 21%-l patsientidest. Võttes aluseks kontsentratsiooni  $> 40$  ng/ml, on hinnanguiline PrEPi kaitsev efekt HIV-infektsiooni eest 88% (95% usaldusintervall 60–96,  $p < 0,001$ ) inimestel, kes saavad ainult tenofoviirdisoproksiili, ja 91% (95% usaldusintervall 47–98,  $p = 0,008$ ) neil, kes saavad TDF + FTC-d.

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

Süsteematisel ülevaates ja metaanalüüsis hinnati tenofoviirdisoproksiili efektiivsust HIV-infektsiooni ülekande vältimisel ja efektiivsuse olenemist selle tarvitamise sagedusest. Analüüsi kaasati 18 uuringu tulemused 39st artiklist ja kuuest uuringu konverentsikokkuvõttest. Kõige efektiivsem oli võrreldes platseeboga tenofoviirdisoproksiili tarvitamine vähemalt 70%-l jälgimisel oldud ajast (riskide suhe 0,3, 95% usaldusintervall 0,21–0,45,  $p < 0,001$ ). Uuringutes, kus osalised tarvitasid tenofoviirdisoproksiili vähemuse jälgimisel oldud ajast, ei tuvastatud statistiliselt olulist kaitsvat efekti. Kõrvaltoimete esinemine oli ravimi tarvitajate ja platseebo tarvitajate hulgas sarnane. Uuringud ei leidnud seost PrEPi tarvitamise ja seksuaalse riskikäitumise muutumise vahel. Samuti ei leitud PrEPil raseduse kulgu mõjutavaid kõrvaltoimeid ega mõju kontratseptiivsete pillide efektiivsusele.

### **Hanscom *et al.* 2016 [38]**

Metaanalüüsis hinnati viie randomeeritud kontrolluuringu põhjal TDF + FTC efektiivsust naistel. Leiti, et raviskeemi kõrge jälgimise puhul ( $> 75\%$ ) on PrEP efektiivne (suhteline risk 0,39, 95% usaldusintervall 0,25–0,6). Kui raviskeemi järgimine on madalal tasemel, siis pole PrEP efektiivne.

## **4.2. Muud ravimid ja manustamismeetodid**

Lisaks TDF + FTC suukaudsele manustamisele on uuritud võimalust manustada TDF + FTC-d otse tuppe (intravaginaalsete rõngastega), mis võimaldaks vältida ravimi igapäevase manustamise vajadusest tulenevaid probleeme, kuid selle meetodi uuringud on veel esimeses faasis [39].

Muudest suukaudselt manustatavatest antiretroviirusravimitest on uuritud maraviroki (CCR5 retseptori antagonist) üksi või koos tenofoviirdisoproksiili või emtritsitabiiniga. Samuti on uuritud süstitavat kabotegraviiri (integraasi inhibiitor). Mõlemad ravimid on läbinud teise faasi uuringud ja praegu käivad kolmanda faasi uuringud.

### **Gulick *et al.* 2017 [40]**

Uuringusse kaasati HIV-negatiivsed mehed ja transseksuaalsed naised, kellel oli  $\geq 1$  kondoomita analvahekord HIV-positiivse või teadmata HIV-staatusega mehega

viimase 90 päeva jooksul. Uuringus osalenud 406 inimest jagati nelja rühma, kes said 48 nädala jooksul profülaktikaks vastavalt kas ainult maravirokki (MVC), maravirokki koos emtritsitabiiniga (MVC + FTC), maravirokki koos tenofoviirdisoproksiiliga (MVC + TDF) või tenofoviirdisoproksiili koos emtritstitabiiniga (TDF + FTC). Uuritavatest 84% käis ettenähtud järelkontrollides, 7% loobus juba varakult uuringus osalemisest ja 9% ei käinud ettenähtud järelkontrollides teadmata põhjusel. 9% katkestas ravimi võtmise ennetähtaegselt, aeg ravimi võtmise ennetähtaegselt lõpetamiseni ei erinenud rühmade vahel ( $p = 0,60$ ). 3.–4. astme kõrvaltoimete esinemises ei olnud statistiliselt olulist erinevust. Viiel inimesel diagnoositi uuringu perioodil esmaselt HIV-infektsioon (neli inimest MVC-rühmas ja üks inimene MVC + TDF rühmas). Nakatunutest kahel ei olnud ühelgi visiidil veres ravim määratav, kahel oli madal kontsentratsioon visiidil, kui tuvastati nakatumine, ning ühel olid muutlikud kontsentratsioonid.

### **Gulick *et al.* 2017 [41]**

Uuringusse kaasati HIV-negatiivsed naised, kellel oli  $\geq 1$  kondoomita vaginaal- või anaalvahekord HIV-positiivse või teadmata HIV-staatusega mehega viimase 90 päeva jooksul. Uuringus osalenud 188 inimest jagati nelja rühma, kes said 48 nädala jooksul profülaktikaks vastavalt kas ainult maravirokki (MVC), maravirokki koos emtritsitabiiniga (MVC + FTC), maravirokki koos tenofoviirdisoproksiiliga (MVC + TDF) või tenofoviirdisoproksiili koos emtritstitabiiniga (TDF + FTC). Uuritavatest 85% käis ettenähtud järelkontrollides, 11% loobus juba varakult uuringus osalemisest ja 4% ei käinud ettenähtud järelkontrollides teadmata põhjusel. 19% katkestas ravimi võtmise ennetähtaegselt, aeg ravimi võtmise ennetähtaegselt lõpetamiseni ei erinenud rühmade vahel. 3.–4. astme kõrvaltoimete esinemises ei olnud statistiliselt olulist erinevust. 48. nädalal õnnestus ravimi kontsentratsiooni määrata 126 inimesel, 60%-l oli veres ravim määratav. Ühtegi HIV-infektsiooni nakatumist ei toimunud uuringuperioodil.

### **Markowitz *et al.* 2017 [42]**

Uuringusse kaasati 18–65-aastased mehed (enamjaolt meestega seksivad mehed), kellel ei olnud suur risk HIVga nakatumiseks ja kes jagati kaheks: kabotegraviirini ning platseeborühma. Nelja nädala vältel said kõik osalejad iga päev suukaudselt kas kabotegraviiri või platseebot. Sellele järgnes ravimivaba nädal ja siis süstiti vastavalt kas pikatoimelist kabotegraviiri või platseebot intramuskulaarselt 12-nädalaste intervallidega kolm korda. Uuringus osales 127 inimest (106 kabotegraviirirühmas ja 21 platseeborühmas). Kõrvaltoimeid esines 7%-l inimestest kabotegraviirirühmas,

süsti mittetalumine oli 4% katkestamise põhjus. Teise või kõrgema astme kõrvaltoimeid esines rohkem kabotegraviirirühmas (80%), platseeborühmas esines neid 48% ( $p = 0,0049$ ). Kõige sagedamini esinev kõrvaltoime oli süstekoha valulikkus (59% juhtudest kabotegraviirirühmas). HIVsse nakatus kaks inimest platseeborühmas ja üks inimene kabotegraviirirühmas (24 nädalat pärast viimast süsti).

### **4.3. Kokkuvõtte HIV-nakkuse profülaktika meetodite efektiivsusest**

PrEPi näidustus on Euroopas ja Ameerika Ühendriikides ainult kombinatsioonravimil, mis sisaldab toimeaineid tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitabiin. Kombinatsioonravimil on müügiluba Euroopa Liidus alates 2005. aasta veebruarist (Truvada®, Gilead Sciences). 2018. aastal on Eestis müügiluba geneerilistel kombinatsioonravimitel, mida toodavad KRKA, Mylan, Sandoz, Teva ja Zentiva.

Kombinatsioonravi efektiivsust HIV-infektsiooni ennetamisel on hinnatud mitmes uuringus, kus eraldi on uuritud meestega seksivaid mehi, heteroseksuaalseid mehi ja naisi ning süstivaid narkomaane. Samuti on hinnatud kombinatsioonravi efektiivsuse olenemist selle tarvitamise regulaarsusest.

Kokkuvõttes saab kinnitada, et PrEP on kõige efektiivsem olukorras, kus seda kasutatakse suure HIVsse nakatumise riskiga ja väga hea ravijärgimusega sihtrühmal.



## 5. PrEPi kulutõhusus

Teaduskirjanduse otsinguga (vt ptk 2) leiti 25 avaldatud kulutõhususe uuringut ja üks süstemaatiline kulutõhususe kirjanduse ülevaateuuring, milles käsitletakse PrEPi (ravim TDF + FTC) kulutõhusust võrreldes PrEPi mittekasutamisega.

### 5.1. Kulutõhususe analüüside metoodika

PrEPi kulutõhusust on hinnatud Ameerika Ühendriikides, Suurbritannia, Hollandis, Kanadas, Austraalias ja Aafrika riikides. Enim on kulutõhususe analüüse avaldatud Ameerika Ühendriikide ja Aafrika riikide kohta. Tabelis 2 on esitatud kulutõhususe analüüside metoodika, kui sihtrühm on meestega seksivad mehed (MSMid) või süstivad narkomaanid. Tabelis 3 on esitatud PrEPi kulutõhususe uuringute metoodika, kui sihtrühma kuuluvad heteroseksuaalsed mehed ja/või naised.

Meestega seksivate meeste ja süstivate narkomaanide vanusepiir varieerus uuringute lõikes vahemikus 15–65 aastat, ühes uuringus oli vanuse alampiir 13 aastat [43]. PrEPi efektiivsus varieerus meestega seksivate meeste puhul vahemikus 30–95%, olenedes suuresti ravijärgimusest ehk sellest, kui korralikult TDF + FTC tabletti iga päev võetakse. Süstivate narkomaanide puhul võeti PrEPi efektiivsuseks 49% (vt tabel 2).

**Tabel 2.** Kulutõhususe analüüside metoodika, kui sihtrühmas on meestega seksivad mehed või süstivad narkomaanid

Uuring	Riik	Sihtrühm	Mudel	PrEPi efektiivsus
Cambiano <i>et al.</i> 2018 [44]	Inglismaa	MSMid	Dünaamiline mudel	86%
Shen <i>et al.</i> 2018 [45]	USA	MSMid	Dünaamiline mudel	53%
Adamson <i>et al.</i> 2017 [46]	USA	MSMid	Markovi mudel	86%
Ong <i>et al.</i> 2017 [47]	Inglismaa	MSMid	Otsustuspuu	64%; 86%
McKenney <i>et al.</i> 2017 [48]	USA	MSMid	Otsustuspuu	0,56 (riskide suhe)

Uuring	Riik	Sihtrühm	Mudel	PrEPi efektiivsus
MacFadden <i>et al.</i> 2016 [49]	Kanada	24–55 a MSMid; 14–36 a suure riskiga MSMid	Dünaamiline mudel	44%
Nichols <i>et al.</i> 2016 [50]	Holland	MSMid (PrEPi kasutamine vajadusel)	Deterministlik mudel	80–96%
Ross <i>et al.</i> 2016 [51]	USA	MSMid	Dünaamiline mudel	58%
Ouellet <i>et al.</i> 2015 [52]	Kanada	MSMid (PrEPi kasutamine vajadusel)	–	–
Chen <i>et al.</i> 2014 [53]	USA	MSMid	Otsustuspuu	0,56 (suhteline risk)
Schneider <i>et al.</i> 2014 [54]	Austraalia	MSMid	Stohhastiline mudel	95%; 40%
Juusola <i>et al.</i> 2012 [43]	USA	MSMid	Dünaamiline mudel	44%
Koppenhaver <i>et al.</i> 2011[55]	USA	MSMid	Dünaamiline mudel	44%
Paltiel <i>et al.</i> 2009 [56]	USA	MSMid	Monte Carlo simulatsioon	50%
Desai <i>et al.</i> 2008 [57]	USA	MSMid	Dünaamiline mudel	30%, 50%, 70% (olenevalt ravijärgimusest)
Fu <i>et al.</i> 2018 [58]	USA	Süstivad narkomaanid	Võrgustikmudel	49%
Bernard <i>et al.</i> 2017 [59]	USA	Süstivad narkomaanid, kellest 25% tarvitab opioide	Dünaamiline mudel	49% (seksuaalsel ja süstitaval teel leviv HIV)
Bernard <i>et al.</i> 2017 [60]	USA	Süstivad narkomaanid, kellest 25% tarvitab opioide	Dünaamiline mudel	49% (seksuaalsel ja süstitaval teel leviv HIV)

Heteroseksuaalse sihtrühma puhul oli vanuse ülempiir 50 aastat ja kõige nooremad olid koolis käivad noorukid. PrEPi efektiivsus oli madala ravijärgimuse korral 15–20% ja kõrge ravijärgimuse korral > 90% (vt tabel 3).

Tabelites 2 ja 3 kirjeldatud uuringutes kasutati valdavalt tervishoiu rahastaja perspektiivi (nn kolmanda osapoole perspektiiv), st kaasati üksnes otsesed kulud. Mõnes uuringus kasutati ka ühiskonna perspektiivi, mis arvestas lisaks patsiendi, tervishoiusüsteemi rahastaja ja tervishoiuteenuse osutaja otsestele kuludele ja tulemitele ka kaudsete kulude ning tulemitega. Analüüsid kasutati peamiselt dünaamilist mudelit, Markovi kohordimudelit ja otsustuspuu mudelit. Mudelite tervisetulemid olid kvaliteetsed eluaastad (QALY) või tervisekaoga eluaastad (DALY).

Tervisetulemeid ja kulu modelleeriti eluea või vähemalt 10–20 aasta perspektiivis. PrEPi manustati kuni HIVga nakatumiseni või elu lõpuni. Kahes uuringus [50, 52] analüüsiti PrEPi kulutõhusust, kui seda ei kasutata iga päev, vaid vastavalt vajadusele (enne võimalikku kokkupuudet HIV-positiivse isikuga). Kulud ja väljundid diskonteeriti määraga 3% aastas, erandiks olid Inglismaa kulutõhususe analüüsid [44, 47], kus kulude ja elukvaliteedi diskonteerimiseks kasutati 3,5% määra.

**Tabel 3.** PrEPi kulutõhususe analüüside metoodika, kui sihtrühmas on heteroseksuaalsed mehed ja/või naised

Uuring	Riik/ piirkond	Populatsioon	Mudel	PrEPi efektiivsus
Quaife <i>et al.</i> 2018 [61]	Lõuna-Aafrika	16–24 a naised; 25–49 a naised; sektöötajad	Staatiline mudel	61%
Moodley <i>et al.</i> 2016 [62]	Lõuna-Aafrika	Koolis käivad noorukid	Markovi mudel	67%
Price <i>et al.</i> 2016 [63]	Saharatagune Aafrika ehk Must Aafrika	Rasedad ja rinnaga toitvad naised	Markov mudel	55%
Jewell <i>et al.</i> 2015 [64]	Lõuna-Aafrika	Heteroseksuaalsed mehed ja naised	Mikrosimulatsioon	90%
Alistar <i>et al.</i> 2014 [65]	Lõuna-Aafrika	HIV-negatiivsed suure riskiga täiskasvanud; üldrahvastik	Dünaamiline mudel	60%
Long <i>et al.</i> 2013 [66]	Lõuna-Aafrika	Mehed ja naised	Dünaamiline mudel	Madal ravijärgimus: 21%; kõrge ravijärgimus: 67%
Nichols <i>et al.</i> 2013 [67]	Sambia maapiirkond	Suure seksuaalse aktiivsusega mehed ja naised; üldrahvastik	Deterministlik mudel	Mõõdukas ravijärgimus: 20–60%; kõrge ravijärgimus: 50–90%

## 5.2. Kulutõhususe analüüside tulemused

PrEPi kulutõhusust hindavate uuringute tulemused on esitatud tabelites 4 ja 5. Tabelis 4 on esitatud meestega seksivate meeste ja süstivate narkomaanide põhjal koostatud uuringute tulemused ning tabelis 5 on esitatud heteroseksuaalsete meeste ja/või naiste põhjal koostatud uuringute tulemused.

Tabelist 4 on näha, et PrEPi kasutamine vähendab meestega seksivatel meestel uute HIV juhtude tekkimist keskmiselt kolmandiku võrra. Ühes uuringus leiti, et uute HIV juhtude arv vähenes 86% [55].

Täiendkulu tõhususe määr varieerus uuringute lõikes olulisel määral. Meestega seksivate meeste põhjal koostatud uuringute hulgas oli selliseid, milles leiti, et PrEP on efektiivsem ja väiksemate kuludega kui PrEPi mittekasutamine (domineeriv). Samas võis täiendkulu tõhususe määr ulatuda kuni 1,27 mln euron lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Efektiivsem ja väiksemate kuludega oli PrEP nendes uuringutes, kus ravijärgimus oli hea ja sellest tulenevalt PrEPi efektiivsus suur (> 86%). Tundlikkuse analüüsi stsenaariumites saadi nii domineerivaid tulemusi kui täiendkulu tõhususe määr kuni 1,9 mln eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

Süstivatel narkomaanidel vähendas PrEPi kasutamine uute HIV juhtude tekkimist 14–28%. Täiendkulu tõhususe määr jäi vahemikku 87 159–316 706 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumites jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 43 148–517 777 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

**Tabel 4.** PrEPi kulutõhususe analüüside tulemused, kui sihtrühmas on meestega seksivad mehed või süstivad narkomaanid

Uuring	Uute HIV juhtude vähenemine %	ICER/QALY €	Tundlikkuse analüüs; ICER/QALY €
Cambiano <i>et al.</i> 2018 [44]	25	PrEP domineeriv*	Kõigis stsenaariumites PrEP domineeriv*
Shen <i>et al.</i> 2018 [45]	22–57	4094–114 359	0–293 406
Adamson <i>et al.</i> 2017 [46]	25	178 205	–
Ong <i>et al.</i> 2017 [47]	–	PrEPi efektiivsus 86%: PrEP domineeriv*; PrEPi efektiivsus 64%: 31 900	PrEPi efektiivsus 64%: PrEP domineeriv*–99 778

Uuring	Uute HIV juhtude vähenemine %	ICER/QALY €	Tundlikkuse analüüs; ICER/QALY €
McKenney <i>et al.</i> 2017 [48]	–	55 229	PrEP domineeriv*–586 813
MacFadden <i>et al.</i> 2016 [49]	Kõik MSMid: 24–55 suure riskiga MSMid: 14–36	Kõik MSMid: 326 338–523 517; suure riskiga MSMid: 23 112–45 039	–
Nichols <i>et al.</i> 2016 [50]	–	Igapäevane manustamine: 11 000; manustamine vastavalt vajadusele: 2000	Igapäevane manustamine: 5000–15 000; manustamine vastavalt vajadusele: 700–4000
Ross <i>et al.</i> 2016 [51]	33,5	1 272 006	–
Ouellet <i>et al.</i> 2015 [52]	–	0%, 3% diskontomäär: PrEP domineeriv*; 5% diskontomäär 31 260–39 769	–
Chen <i>et al.</i> 2014 [53]	–	138 073	PrEP domineeriv*–819 813
Schneider <i>et al.</i> 2014 [54]	9–30	10%–30% MSMidest kasutab PrEPi: 280 160–328 868; MSMid, kellel on > 10 seksuaalpartneri: 71 636–138 802; MSMid, kelle partner on HIV-positiivne: 5293–7294	–
Juusola <i>et al.</i> 2012 [43]	13–51	148 507–186 813	< 86 296
Koppenhaver <i>et al.</i> 2011[55]	86	305 263	–
Paltiel <i>et al.</i> 2009 [56]	19	257 162	92 336 – 1 334 138
Desai <i>et al.</i> 2008 [57]	–	PrEP domineeriv*–123 583	PrEP domineeriv*–1 951 492
Fu <i>et al.</i> 2018 [58]	15,5–28,1	87 159–234 725	43 148–517 777
Bernard <i>et al.</i> 2017 [59]	14	253 000	56 092–299 447
Bernard <i>et al.</i> 2017 [60]	21–26	270 970–316 706	–

Võrdluse huvides on muudes vääringutes esitatud väärtused teisendatud eurodeks, kasutades kehtivat vahetuskurssi (24.08.2018: 1 EUR = 1,1588 USD = 0,902 GBP = 1,5143 CAD = 1,5868 AUD);

Allikas: [www.eestipank.ee](http://www.eestipank.ee)

\*domineeriv – efektiivsem ja väiksemate kuludega

Tabelist 5 on näha, et heteroseksuaalsete meeste ja naiste seas vähendas PrEPi kasutamine uute HIV juhtude tekkimist keskmiselt kolmandiku võrra. Täiendkulu tõhususe määr jäi vahemikku 221–7774 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta ja 411–8960 eurot tervisekaoga eluaasta kohta. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumites jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 92–1725 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Tervisekaoga eluaasta kohta arvatud täiendkulu tõhususe määra korral saadi nii domineerivaid tulemusi kui täiendkulu tõhususe määr kuni 17 259 eurot tervisekaoga eluaasta kohta.

**Tabel 5.** PrEPi kulutõhususe analüüside tulemused, kui sihtrühmas on heteroseksuaalsed mehed ja/või naised

Uuring	Uute HIV juhtude vähenemine %	ICER €	Tundlikkuse analüüs
Quaife <i>et al.</i> 2018 [61]	–	15–24 a: 698 €/DALY; 25–49 a: 2087 €/DALY; sekstötajad: 411 €/DALY	15–24 a: 345–1121 €/DALY; 25–49 a: 1725–3192 €/DALY; sekstötajad: 0–1639 €/DALY
Moodley <i>et al.</i> 2016 [62]	30,24%	221 €/QALY	92–176 €/QALY
Price <i>et al.</i> 2016 [63]	44%	832 €/DALY	PrEP domineeriv*–2012 €/DALY
Jewell <i>et al.</i> 2015 [64]	–	8960 €/DALY	1725–17 259 €/DALY
Alistar <i>et al.</i> 2014 [65]	–	Suure HIV riskiga inimestel: PrEP domineeriv* –260 €/QALY; üldrahvastik: 999–1011 €/QALY	–
Long <i>et al.</i> 2013 [66]	28,40%	7774 €/QALY	–
Nichols <i>et al.</i> 2013 [67]	Suure seksuaalse aktiivsusega rühm: 31%; üldrahvastik: 23%	Suure seksuaalse aktiivsusega rühm: 278 €/QALY; üldrahvastik: 1639 €/QALY	215–1725 €/QALY

Võrdluse huvides on muudes vääringutes esitatud väärtused teisendatud eurodeks, kasutades kehtivat vahetuskurssi (24.08.2018: 1 EUR = 1,1588 USD = 0,902 GBP = 1,5143 CAD = 1,5868 AUD);

Allikas: [www.eestipank.ee](http://www.eestipank.ee)

\*domineeriv – efektiivsem ja väiksemate kuludega

Kõige enam mõjutasid tabelites 4 ja 5 esitatud uuringutes kulutõhususe hinnanguid TDF + FTC hind ja efektiivsus, HIV levimus ning seksuaalpartnerite arv uuritavaal sihtrühmal.

### **5.3. Süstemaatiline kirjanduse ülevaate uuring**

Lähteülesandele sobiva 26 uuringu seast ühes [68] oli koostatud süstemaatiline kirjanduse ülevaate PrEPi kulutõhususe uuringute kohta. Sellesse analüüsi oli kaasatud 13 Aafrikas, Ukrainas, Ameerika Ühendriikides ja Peruus koostatud uuringut. Sihtrühmas olid meestega seksivad mehed, heteroseksuaalsed mehed ja naised ning süstivad narkomaanid. PrEPi efektiivsus HIV juhtude vähendamisel varieerus 10–90%, olenedes ravijärgimusest. Ülevaates järeldati, et PrEPi kasutamine võib teatud tingimustel olla kulutõhus ja see olenes kõige enam PrEPi hinnast, HIV epidemioloogiast, PrEPiga kaetusest, ravijärgimusest ja PrEPi efektiivsusest. Kokkuvõttes leiti, et PrEPi kasutamine on kõige kulutõhusam suure riskiga populatsioonidel.

### **5.4. Kokkuvõte PrEPi kulutõhususest**

Kõige vanem ülevaatesse kaasatud uuring oli 2008. aastast. Enamasti võrreldi PrEPi kasutamist mittekasutamisega. Uuringutes leiti, et PrEPi kasutamisega kaasneb tervisevõit kvaliteetsetes ja tervisekaoga eluaastates, kuid kokkuvõttes ärahoitud HIV juhtude ravikulude arvelt ei ületa sageli TDF + FTC kõrget hinda.

Täiendkulu tõhususe määr varieerus uuringute lõikes olulisel määral. Meestega seksivate meeste põhjal koostatud uuringutes oli PrEP efektiivsem ja väiksemate kuludega nendes uuringutes, kus ravijärgimus oli hea ja sellest tulenevalt PrEPi efektiivsus suur (> 86%). Süstivate narkomaanide põhjal koostatud uuringutes jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 87 159–316 706 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Heteroseksuaalsete meeste ja naiste andmetel koostatud uuringutes jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 221–7774 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta ja 411–8960 eurot tervisekaoga eluaasta kohta.

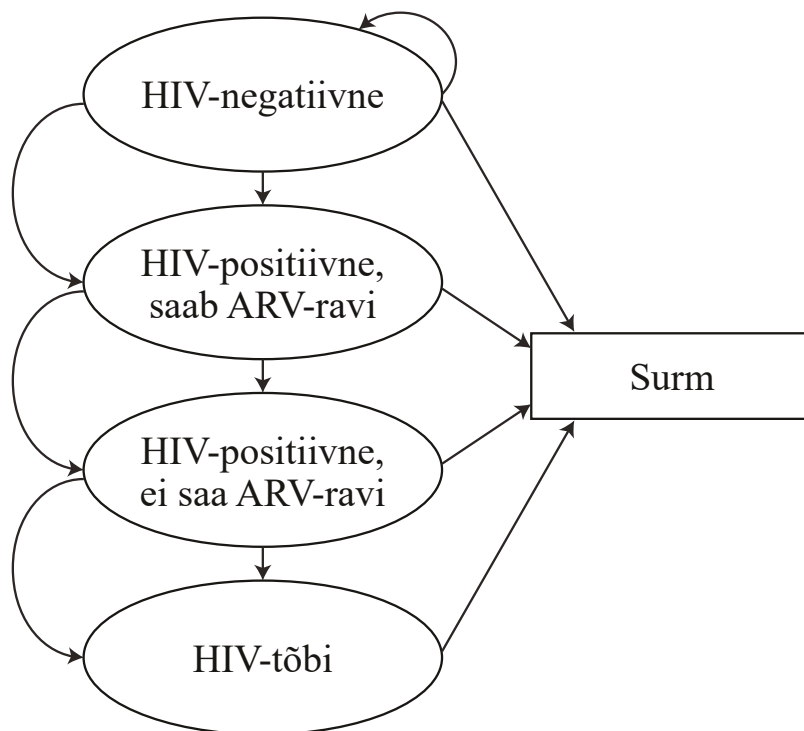
Uuringutes järeldati, et PrEP on kulutõhus eeskätt olukorras, kui seda kasutatakse suure HIVsse nakatumise riskiga populatsioonil (nt suur seksuaalpartnerite arv, süstivad narkomaanid), kellel on hea ravijärgimus.

## 6. Kulutõhususe arvutamise metoodika

### 6.1. Mudeli kirjeldus

PrEPi kulutõhususe analüüsimiseks koostati Markovi kohordimudel. Selleks jaotatakse uuritavad üksteist välistavate terviseseisundite vahel vastavalt haiguse arengu etapile ja rakendatavatele ravimeetoditele. Kulude ja tervisetulemite modelleerimine Markovi mudelis võimaldab seostada tehtud kulutused saavutatud tervisetulemitega. Siinses analüüsis modelleeritakse meestega seksivate meeste (MSMide), heteroseksuaalsete meeste ja naiste ning süstivate narkomaanide PrEPi kasutamist, võrreldes seda PrEPi mittekasutamisega.

Mudeli struktuur on esitatud joonisel 2. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2018 (TreeAge Software Inc).



**Joonis 2.** PrEPi mudeli struktuur

Markovi ahela alguses on rühm inimesi ehk kohort, kes hakkab vastavalt kindlaks määratud üleminekutõenäosustele seisundite vahel liikuma. Kõigist seisunditest väljuvate üleminekutõenäosuste summa peab võrduma 1-ga ja seejuures on oluline, et valikud oleksid üksteist välistavad (ingl *mutually exclusive*) – korruga saab viibida



ainult ühes seisundis – ja kollektiivselt ammendavad (ingl *collectively exhaustive*) – tegema peab ühe etteantud valikutest. Kogu kujutatud protsess toimub kindlaks määratud ajaperioodi jooksul ja seisunditega, milles isik perioodi jooksul viibib ja millega saab seostada nendes olemise väärtused, kulud ja tulemid. Modelleerimise tulemusena arvutatakse sekkumisega kaasnevad keskmised väljundid, kvaliteetsed eluaastad ja kulu ning täiendkulu tõhususe määr.

## 6.2. Mudeli sisendid

### 6.2.1. Populatsioon ja ajaperspektiiv

Meestega seksivate meeste, heteroseksuaalsete meeste ja naiste ning süstivate narkomaanide kohorte jälgitakse baasstsenaariumis viis aastat, sest erinevalt ARV-ravist ei ole PrEPi kasutamine elukestev, vaid riskiperioodil kasutatav preventsioni-meetod. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse PrEPi kasutamist pikema ajaperioodi jooksul. Mudelis on iga kohordi algvanus 33 aastat (HIV diagnoosi saanud isikute mediaanvanus Eestis [69]).

Mudelis jaotatakse analüüsitav ajaperiood võrdseteks kliiniliselt olulise kestusega tsükliteks, mille jooksul terviseseisund võib muutuda ja ilmnedu raviefekt. Mudel jälgib haigestumist ja HIV kulgu kolmekuiste tsüklite kaupa. Tsükli pikkuse valikul on lähtutud asjaolust, et PrEPi saavad isikud peavad iga kolme kuu järel käima infektsionisti vastuvõtul, kus neile tehakse HIV antigeenide ja antikehade määramise test.

### 6.2.2. Terviseseisundid ja neile vastav ravi

Analüüsis on eeldatud, et mudeli alguses on kogu kohort seisundis „HIV-negatiivne“. Olenemata sellest, kas kasutatakse PrEPi või mitte, on kõigil kindlaks määratud tõenäosus haigestuda HIVsse. HIV-positiivsed inimesed saavad ARV-ravi, mille katkestajate osakaal on esimesel aastal 4,55% (arvutatud infektsionistide eksperdi-paneeli kogutud 2017. aasta ja 2018. aasta esimese viie kuu andmete põhjal). Eksperdi-hinnangule tuginedes eeldati mudelis, et mida pikemalt on patsient ravil püsinud, seda väiksem on tema ravi katkestamise tõenäosus ehk ARV-ravi katkestamise tõenäosus väheneb lineaarselt 4,55%-lt esimesel raviaastal 1%-ni kümnendal aastal. ARV-ravi mittesaavatel HIV-positiivsetel on HIV-tõve kujunemise tõenäosus 7,5% aastas [70].

HIVsse nakatumise tõenäosuste arvutamiseks kasutati Patel *et al.* 2014. aasta [5] metaanalüüsis leitud HIVsse nakatumise tõenäosusi ühe kokkupuute kohta HIV-positiivse isikuga. Meestega seksivatel meestel ja heteroseksuaalsetel meestel ning naistel oli kokkupuuteks seksuaalkontakt, süstivatel narkomaanidel süstla jagamine. Eesti terviseuuringute 1996. ja 2006. aasta põhjal valminud magistritöös „Eesti täiskasvanud rahvastiku seksuaalkäitumine: Eesti terviseuuring 1996, 2006“ [71] leiti, et Eesti meestel ja naistel on keskmiselt 84,5 seksuaalvahekorda aastas ja Eesti meestel keskmiselt 86,45 seksuaalvahekorda aastas. HIVga nakatumise tõenäosuste leidmiseks korrutati HIVga nakatumise tõenäosus ühe kokkupuute kohta seksuaalvahekordade arvuga (vt tabel 6). Heteroseksuaalsete meeste ja naiste jaoks kasutati meeste ja naiste keskmist seksuaalvahekordade arvu ja MSMide jaoks Eesti meeste keskmist seksuaalvahekordade arvu, sest ei leitud uuringuid ainult MSMide seksuaalvahekordade arvu kohta.

Süstivate narkomaanide HIVga nakatumise tõenäosusena kasutati Vorobjovi ja Salekešini 2016. aasta [72] uuringu tulemusi, mille järgi narkomaanid süstisid ennast viimase nelja nädala jooksul keskmiselt kaks korda päevas ja 1,14% tegi seda kasutatud süstlaga. Patel *et al.* 2014 [5] järgi on narkomaanidel HIVga nakatumise tõenäosus 0,06% ühe jagatud süstlaga süstimise kohta. Lisaks süstlajagamisest põhjustatud nakatumisele võivad narkomaanid nakatuda ka seksuaalse kontakti kaudu ja seetõttu liideti süstlajagamisest põhjustatud nakatumise tõenäosusele seksuaalsel teel nakatumise tõenäosus (0,05256 + 0,0507).

**Tabel 6.** HIVsse nakatumise tõenäosused ühe kokkupuute kohta [5] ja aastas (arvutuslik)

Populatsioon	HIVga nakatumise tõenäosus kokkupuute kohta	Tõenäosus aastas
Süstivad narkomaanid	0,0063	0,10326
MSMid	0,0075	0,64405
Heteroseksuaalsed mehed ja naised	0,0006	0,05070

Mudelis on arvestatud HIV-negatiivsetel isikutel loomuliku suremuse tõenäosusega. Vanusespetsiifilised loomuliku suremuse tõenäosuse andmed pärinevad Statistikaametist [73]. HIV-positiivsete ja HIV-tõve diagnoosiga isikute suremustõenäosuste arvutamisel võeti aluseks Eesti Haigekassa 2000.–2017. aasta ja vanglate 2008.–2017. aasta andmed, mis lingiti Eesti surma põhjuste registri andmetega. Mudelis kasutatud HIV-positiivsete ja HIV-tõve diagnoosiga isikute suremustõenäosused on esitatud tabelis 7.

**Tabel 7.** HIV-positiivsete ja HIV-tõve diagnoosiga isikute suremustõenäosused aastas

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

HIV-positiivseks loeti isik, kellel oli mistahes erialaarsti esitatud raviarvel olnud RHK-10 (rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon) diagnoosikood B23.0, B23.1 või Z21. ARV-ravi saajaks loeti HIV-positiivne isik, kellel olid infektsionisti koostatud raviarved, mille alguskuupäevad jäid vahemikku 1.01.2016–31.12.2017. Vahe viimase raviarve alguskuupäevast kuni 31.12.2017 pidi olema väiksem kui pool aastat (185 päeva).

HIV-tõve diagnoosi saanuks loeti isik, kellel oli mistahes erialaarsti esitatud raviarvel olnud RHK-10 diagnoosikood B20–B24 (v.a B23.0, B23.1) või F02.4. Mudelis arvestati lisaks eelnimetatud diagnoosikoodidega isikutele HIV-tõvega seotud surmade hulka nende isikute surmad, kellel HIV-tõve diagnoosiga raviarved puudusid, kuid surmatunnistusel oli märgitud RHK-10 kood B20–B24 (v.a. B23.0, B23.1) või F02.4. HIV-positiivsete ja HIV-tõvega isikute suremustõenäosuste arvutamisel on arvestatud üldsuresusega (haigusega mitteseonduvad surmad).

### 6.2.3. Efektiivsus

Analüüsis eeldatakse, et PrEPi hakatakse jagama eeskätt ravikuulekatele inimestele, kes on infektsionisti hinnangul iga päev võimelised TDF + FTC-d manustama ja iga kolme kuu järel käima testide tegemiseks arsti vastuvõtul. Peatükis 4 kirjeldatud uuringutes vähendab TDF + FTC kasutamine HIVsse nakatumist ligi 100%, kui seda manustatakse korrektselt iga päev, sest PrEPi efektiivsus on tugevas korrelatsioonis ravijärgimusega. Mudelis võeti PrEPi efektiivsuseks CDC (Centers for Disease Control and Prevention) andmed, mille järgi vähendab igapäevane PrEPi manustamine seksuaalsel teel levivasse HIVsse nakatumist 90%. Süstivate narkomaanide seas väheneb HIVsse nakatumine 70% [9].

### 6.2.4. Elukvaliteedi hinnangud

Mudelis eeldatakse, et HIV-negatiivse isiku aastane elukvaliteedi hinnang on 1 QALY. Elukvaliteedi hinnangud HIV ja HIV-tõve korral on esitatud tabelis 8. Elukvaliteedi hinnangute allikana on mudelis kasutatud Drabo *et al.* 2016. aasta [74] kulutõhususe uuringu elukvaliteedi hinnanguid, mis on varem avaldatud elukvaliteedi uuringute põhjal leitud keskmised hinnangud.

**Tabel 8.** Elukvaliteet QALYdes

Terviseseisund	Elukvaliteet aastas
HIV-positiivne ARV-ravil	0,88
HIV-positiivne ei saa ARV-ravi	0,86
HIV-tõbi	0,72

### 6.2.5. Kulud

Eestis kujunevad ARV-ravimite, sealhulgas TDF + FTC, tegelikud hinnad iga-aastaste riiklike ravimihangete tulemusena, mistõttu on need aastate lõikes mõnevõrra erinevad. Ravimite tegelike hindade määramatuse tõttu kasutati mudelis Eesti, Suurbritannia ja Soome 2018. aasta keskmisi hindasid. Eesti kohta on autoritel olemas konfidentsiaalsed ARV-ravimite riigihanke hinnad. Soome ja Suurbritannia puhul eeldati, et tõenäoline riigihanke hind on kolmandik ravimi jaemüügihinnast.

HIV-positiivsete isikute ARV-ravi aastase maksumuse arvutamisel kasutati raviskeemide dolutegraviir + abakaviir + lamivudiin, dolutegraviir + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin, elvitegraviir/kobitsistaat + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin, raltegraviir + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin, rilpiviriin + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin ja darunaviir/kobitsistaat + tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin keskmist maksumust.

Lisaks ARV-ravi kuludele tekivad HIV-positiivsetel ja HIV-tõvega isikutel ka ambulatoorse ja statsionaarse ravi kulud. Mudelis kasutatud HIV ja HIV-tõve statsionaarse ja ambulatoorse ravi kulud on esitatud tabelis 9. Kulude arvutamisel kasutati alapeatükis 6.2.2. kirjeldatud andmeid täiskasvanud HIV-positiivsete ja HIV-tõve diagnoosiga isikute kohta.

**Tabel 9.** Mudelis kasutatud ambulatoorse ja statsionaarse ravi keskmised kulud aastas eurodes

Terviseseisund	0–5 aastat	6–10 aastat
HIV-positiivne ARV-ravil	1249,49	868,54
HIV-positiivne ei saa ARV-ravi	1263,62	1185,57
HIV-tõbi	3616,65	2181,11

Kõiki tervisetulemeid ja kulusid diskonteeritakse mudeli baasstsenaariumis 5% määraga aastas.

## 7. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Siin peatükis esitatakse kõigepealt kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi tulemused ning seejärel tundlikkuse analüüs, milles varieeritakse olulisemate eelduste ja sisendite väärtusi, et hinnata nende mõju analüüsi tulemustele.

### 7.1. Baasstsenaariumi tulemused

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperdihinnanguid, koostati baasstsenaarium alapeatükis 6.2. kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- HIVsse ja HIV-tõvesse haigestumise tõenäosused (Eesti andmed, teaduskirjandus);
- PrEPi efektiivsus (teaduskirjandus);
- HIVst ja HIV-tõvest tulenev elukvaliteedi halvenemine (teaduskirjandus);
- PrEPi hind ja HIV ning HIV-tõve ravikulud (Eesti, Soome ja Suurbritannia andmed).

Kulutõhususe analüüsis on HIV, HIV-tõve ja surmade kumulatiivne arv arvestatud 1000 inimese kohta viie aasta perspektiivis. Kulud ja elukvaliteet on arvestatud sama perspektiiviga sama kohordi kohta.

PrEPi kasutamisega hoitakse kõige rohkem ära HIVsse ja HIV-tõvesse haigestumist ning surmasid MSMidel, kellel on kõige suurem tõenäosus seksuaalse kontakti kaudu HIVga nakatuda (vt tabel 10). Kõige vähem võimaldab PrEPi kasutamine ära hoida HIVsse ja HIV-tõvesse haigestumist ning surmasid heteroseksuaalsetel meestel ja naistel, sest neil on võrreldes MSMidega ja süstivate narkomaanidega kõige väiksem tõenäosus HIVsse nakatuda.

**Tabel 10.** HIV-positiivsete, HIV-tõve diagnoosi saanute ja surmade arv 1000 inimese kohta viie aasta jooksul kokku

Raviskeem	Ei kasutata PrEPi	Kasutatakse PrEPi
<b>MSMid</b>		
HIV positiivne	991	318
HIV-tõbi	15	1
Surm	16	25
<b>Heteroseksuaalsed mehed ja naised</b>		
HIV positiivne	240	26
HIV-tõbi	4	0
Surm	15	8

Raviskeem	Ei kasutata PrEPi	Kasutatakse PrEPi
<b>Süstivad narkomaanid</b>		
HIV positiivne	445	134
HIV-tõbi	6	1
Surm	20	8

Kõigi kolme kohordi puhul saavutatakse PrEPi kasutamisega rohkem kvaliteetseid eluaastaid kui PrEPi mittekasutamisega (vt tabel 11). MSMide puhul on PrEPi riikliku rakendamisega võimalik viie aasta perspektiivis kokku hoida 3880 eurot. PrEPi riiklikul rakendamisel heteroseksuaalsetele meestele ja naistele on lisanduv kulu 7408 eurot ja süstivatele narkomaanidele rakendamisel on lisanduv kulu 5957 eurot.

**Tabel 11.** PrEPi riikliku rakendamisega ja mittekasutamisega kaasnevad kulud eurodes ning kvaliteetsed eluaastad (QALYd) ühe inimese kohta viie aasta perspektiivis

Strateegia	Kulud	QALYd
<b>MSMid</b>		
Ei kasutata PrEPi	18 081	3,946
Kasutatakse PrEPi	12 329	4,333
<b>Heteroseksuaalsed mehed ja naised</b>		
Ei kasutata PrEPi	2627	4,383
Kasutatakse PrEPi	9902	4,445
<b>Süstivad narkomaanid</b>		
Ei kasutata PrEPi	5047	4,319
Kasutatakse PrEPi	10 740	4,408

PrEP on riiklikul rakendamisel MSMidele efektiivsem (rohkem QALYsid) ja väiksemate kuludega meetod kui PrEPi mitterakendamine. PrEPi riiklikul rakendamisel heteroseksuaalsetele meestele ja naistele on lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus 117 754 ja süstivate narkomaanide puhul on lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus 63 793 eurot.

## 7.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused

Enamik mudeli eeldusi ja sisendeid on hinnangulised ja võivad aja jooksul muutuda. Muutuste mõju hindamiseks tehti tundlikkuse analüüs, kus baasstsenaariumis

kasutatud sisendite väärtusi muudeti vastavalt muutuste tõenäolisele suunale ja ulatusele, ning tulemusi võrreldi baasstsenaariumi tulemustega.

Tundlikkuse analüüsis hinnatakse olukordi, kus:

- TDF + FTC hind on madalam kui baasstsenaariumis;
- TDF + FTC efektiivsus on väiksem kui baasstsenaariumis;
- HIVsse nakatumise tõenäosus on väiksem kui baasstsenaariumis;
- PrEPi manustatakse vastavalt vajadusele, mitte iga päev;
- elukvaliteedi hinnangud on HIV ja HIV-tõve korral baasstsenaariumist erinevad;
- HIV ja HIV-tõve ravikulud on baasstsenaariumist erinevad;
- mudeli ajaperspektiiv on kümme aastat;
- diskonteerimismäär on 0%.

### 7.2.1. PrEPi hind

Kirjeldatud kulutõhususe uuringute põhjal on oluline kulutõhusust mõjutav tegur PrEPi maksumus ehk TDF + FTC hind. Baasstsenaariumis kasutati Eesti, Suurbritannia ja Soome 2018. aasta hindade põhjal arvutatud keskmist TDF + FTC hinda. Seoses mõne aasta pärast turule tulevate geneeriliste ravimitega on alust arvata, et kombinatsioonravimi TDF + FTC hind langeb. Tabelis 12 on esitatud täiendkulu tõhususe määra võrdlus baasstsenaariumiga olukorras, kus TDF + FTC hind on 20% ja 50% madalam.

**Tabel 12.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui TDF + FTC hind on 20% või 50% võrra madalam

	MSMid	Heteroseksuaalsed mehed ja naised	Süstivad narkomaanid
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>Domineeriv</b>	<b>117 754</b>	<b>63 793</b>
1. variant: TDF + FTC hind on 20% madalam	Domineeriv	86 816	43 637
2. variant: TDF + FTC hind on 50% madalam	Domineeriv	40 020	13 149

Madalam hind mõjutab analüüsi tulemusi oluliselt: heteroseksuaalsete meeste ja naiste ning süstivate narkomaanide puhul väheneb täiendkulu tõhususe määr 20% madalama hinna korral kolmandiku võrra ja 50% madalama hinna korral 3–5 korda. Meestega seksivate meeste puhul on madalama TDF + FTC hinna korral

PrEPi kasutamine sarnaselt baasstsenaariumiga efektiivsem ja madalam võrreldes mittekasutamisega.

### 7.2.2. PrEPi efektiivsus

Baasstsenaariumis kasutati CDC andmeid, mille järgi vähendab igapäevane PrEPi manustamine seksuaalsel teel levivasse HIVsse nakatumist 90% ja süstivate narkomaanide seas väheneb HIVsse nakatumine 70%. Tabelis 13 on toodud täiendkulu tõhususe määra võrdlus baasstsenaariumiga olukorras, kus PrEPi efektiivsus oleks 10% väiksem.

**Tabel 13.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui TDF + FTC efektiivsus on 10% väiksem

	MSMid	Heteroseksuaalsed mehed ja naised	Süstivad narkomaanid
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>Domineeriv</b>	<b>117 754</b>	<b>63 793</b>
3. variant: TDF + FTC efektiivsus on 10% väiksem	Domineeriv	136 480	79 740

PrEPi efektiivsuse vähenemine 10% võrra tõstab heteroseksuaalsete meeste ja naiste ning süstivate narkomaanide puhul täiendkulu tõhususe määra u 17 000 euro võrra. Meestega seksivate meeste puhul on 10% väiksema PrEPi efektiivsuse korral PrEPi kasutamine sarnaselt baasstsenaariumiga efektiivsem ja väiksemate kuludega võrreldes mittekasutamisega.

### 7.2.3. HIVsse nakatumise tõenäosus

Baasstsenaariumis kasutati Patel *et al.* 2014. aasta [5] metaanalüüsis leitud HIVsse nakatumise tõenäosusi ühe kokkupuute (seksuaalne või süstla jagamine) kohta HIV-positiivse inimesega. Kuna Eestis toimivad süstlavahetuspunktid, süstalde ja muude narkootiliste ainete manustamiseks vajalike vahendite jagamine on viimastel aastatel süstivate narkomaanide seas nakatumine vähenenud [72, 75, 76] ning samuti pole HIV-positiivsed ARV-ravil olevad inimesed teistele üldjuhul nakkusohtlikud, siis vaadeldi, kui palju mõjutab tulemusi HIVsse nakatumise tõenäosuste vähenemine (vt tabel 14).



**Tabel 14.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui HIVsse nakatumise tõenäosus on 2–8 korda väiksem

	MSMid	Heteroseksuaalsed mehed ja naised	Süstivad narkomaanid
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>Domineeriv</b>	<b>117 754</b>	<b>63 793</b>
4. variant: HIVsse nakatumise tõenäosus on 2 korda väiksem	Domineeriv	266 092	157 127
5. variant: HIVsse nakatumise tõenäosus on 4 korda väiksem	16 876	563 040	344 433
6. variant – HIVsse nakatumise tõenäosus on 8 korda väiksem	63 321	1 156 977	719 329

HIVsse nakatumise tõenäosustel on väga oluline mõju analüüsi tulemustele. HIVsse nakatumise tõenäosuste vähenemine kaks korda tõstab heteroseksuaalsete meeste ja naiste ning süstivate narkomaanide puhul täiendkulu tõhususe määra u 2,5 korda. Meestega seksivate meeste puhul on 50% väiksema HIVsse nakatumise tõenäosuse korral PrEPi kasutamine sarnaselt baasstsenaariumiga efektiivsem ja väiksemate kuludega kui PrEPi mittekasutamine.

Kui HIVsse nakatumise tõenäosused on neli korda väiksemad kui baasstsenaariumis, oleks meestega seksivate meeste puhul PrEPi kasutamisel täiendkulu tõhususe määr 16 876 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Heteroseksuaalsete meeste ja naiste ning süstivate narkomaanide puhul oleks neli korda väiksemate HIVsse nakatumise tõenäosuste korral täiendkulu tõhususe määr ligi viis korda suurem kui baasstsenaariumis.

Kaheksa korda väiksemate HIVsse nakatumise tõenäosuste korral oleks PrEPi kasutamisel meestega seksivate meeste puhul täiendkulu tõhususe määr 63 321 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Heteroseksuaalsete meeste ja naiste ning süstivate narkomaanide puhul oleks kaheksa korda väiksemate HIVsse nakatumise tõenäosuste korral täiendkulu tõhususe määr ligi kümme korda suurem kui baasstsenaariumis.

#### 7.2.4. PrEPi manustamine vastavalt vajadusele

Lisaks igapäevasele kasutamisele võib PrEPi manustada koos turvalise seksi harastamisega kokkupuute-eelseks profülaktikaks, et vähendada sugulisel teel leviva HIVga nakatumise riski. Sellisel juhul manustatakse kaks tabletti 2–24 tundi enne potentsiaalset kokkupuudet viirusega ja lisaks üks tablett 24 tundi ning üks

tablett 48 tundi pärast esimese annuse võtmist. Kirjanduse andmetel ei ole PrEPi manustamine vastavalt vajadusele vähem efektiivne kui ühe tableti manustamine iga päev [50].

Tabelis 15 on toodud täiendkulu tõhususe määra võrdlus baasstsenaariumiga olukorras, kui PrEPi kasutatakse enne seksuaalkontakti potentsiaalse HIV-positiivse isikuga.

**Tabel 15.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui PrEPi manustatakse vastavalt vajadusele

	MSMid	Heteroseksuaalsed mehed ja naised	Süstivad narkomaanid
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>Domineeriv</b>	<b>117 754</b>	<b>63 793</b>
7. variant: PrEPi manustatakse vastavalt vajadusele	Domineeriv	Domineeriv	Domineeriv

PrEPi manustamine vastavalt vajadusele on kõigi kolme sihtrühma puhul efektiivsem ja väiksemate kuludega kui PrEPi mittekasutamine.

### 7.2.5. Elukvaliteedi hinnang

Kuna elukvaliteedi hinnangud on loomult subjektiivsed, on oluline hinnata nende mõju ulatust mudeli tulemustele. Tabelis 16 on näidatud HIVsse ja HIV-tõvesse haigestumisest tuleneva elukvaliteedi muutuse mõju täiendkulu tõhususe määrale.

**Tabel 16.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui HIVsse ja HIV-tõvesse haigestumise korral on elukvaliteedi hinnangud  $\pm 10\%$  baasstsenaariumist erinevad

	MSMid	Heteroseksuaalsed mehed ja naised	Süstivad narkomaanid
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>Domineeriv</b>	<b>117 754</b>	<b>63 793</b>
8. variant: HIVsse ja HIV-tõvesse haigestumise korral on elukvaliteedi hinnangud 10% suuremad	Domineeriv	295 509	158 512
9. variant: HIVsse ja HIV-tõvesse haigestumise korral on elukvaliteedi hinnangud 10% väiksemad	Domineeriv	73 526	39 932

HIVsse ja HIV-tõvesse haigestumisest tingitud elukvaliteedi 10% vähenemisel või suurenemisel on täiendkulu tõhususe määrale oluline mõju. Elukvaliteedi hinnangu 10% suurenemine tõstab heteroseksuaalsete meeste ja naiste ning süstivate narkomaanide puhul 2,5 korda täiendkulu tõhususe määra, 10% vähenemine langetab täiendkulu tõhususe määra 40% võrra. Meestega seksivate meeste puhul on 10% suuremate või väiksemate elukvaliteedi hinnangute korral PrEPi kasutamine sarnaselt baasstsenaariumiga efektiivsem ja väiksemate kuludega võrreldes mittekasutamisega.

## 7.2.6. Ravikulud

Kuna tervishoiukulud ajas suurenevad, siis vaadeldi, kui palju mõjutab tulemusi HIV-positiivsete ja HIV-tõve diagnoosiga isikute ambulatoorsete ja statsionaarsete ravikulude suurendamine 20% võrra (vt tabel 17).

**Tabel 17.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui HIV ja HIV-tõve ambulatoorse ja statsionaarse ravi kulu on 20% suurem

	MSMid	Heteroseksuaalsed mehed ja naised	Süstivad narkomaanid
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>Domineeriv</b>	<b>117 754</b>	<b>63 793</b>
10. variant: HIV ja HIV-tõve ravikulud on 20% suuremad	Domineeriv	116 026	62 076

Suuremad ravikulud mõjutavad täiendkulu tõhususe määra vähe.

## 7.2.7. Ajaperspektiiv

Baasstsenaariumis modelleeriti PrEPi kasutamist viie aasta jooksul. Tabelis 18 on esitatud andmed olukorras, kus ajaperspektiiv on kümme aastat.

**Tabel 18.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui mudeli ajaperspektiiv on kümme aastat

	MSMid	Heteroseksuaalsed mehed ja naised	Süstivad narkomaanid
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>Domineeriv</b>	<b>117 754</b>	<b>63 793</b>
11. variant: ajaperspektiiv on 10 aastat	Domineeriv	44 086	21 297

Viis aastat pikem ajaperiood muudab analüüsi tulemusi oluliselt. PrEPi rakendamisel kümne aasta jooksul heteroseksuaalsetele meestele ja naistele ning süstivatele narkomaanidele väheneb täiendkulu tõhususe määr 70% võrra. PrEPi rakendamine meestega seksivatele meestele kümne aasta jooksul on efektiivsem ja väiksemate kuludega kui PrEPi mitterakendamine.

### 7.2.8. Diskonteerimine

Baasstsenaariumis kasutati Eesti kulutõhususe uuringutes reeglits olevat diskonteerimismäära (5% aastas). Tundlikkuse analüüsis hinnati diskonteerimise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 19).

**Tabel 19.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui mudeli diskonteerimismäär on 0%

	MSMid	Heteroseksuaalsed mehed ja naised	Süstivad narkomaanid
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>Domineeriv</b>	<b>117 754</b>	<b>63 793</b>
12. variant: diskonteerimismäär on 0%	Domineeriv	110 944	59 407

Diskonteerimise mittekasutamine mõjutab analüüsi tulemusi vähe.

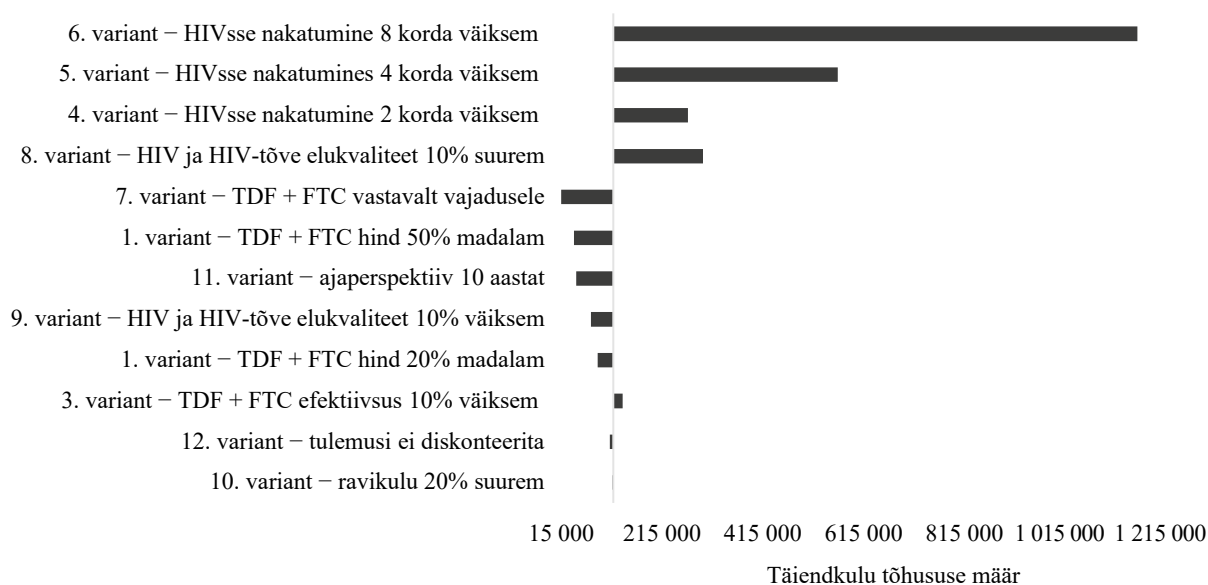
### 7.3. Kokkuvõte kulutõhususe modelleerimise tulemustest

PrEPi riiklik rakendamine on kõige kulutõhusam suure HIVsse nakatumise riskiga isikutele, kes selles analüüsis on meestega seksivad mehed. Meestega seksivate meeste, heteroseksuaalsete meeste ja naiste ning süstivate narkomaanide puhul on PrEPi kasutamisel võit vastavalt 387, 62 ja 89 kvaliteetset eluaastat 1000 inimese kohta viie aasta perspektiivis. PrEPi riiklik rakendamine meestega seksivatele meestele võimaldab viie aasta jooksul kokku hoida 5,7 mln eurot 1000 inimese kohta. PrEPi rakendamisel heteroseksuaalsetele meestele ja naistele ning süstivatele narkomaanidele on lisanduv kulu vastavalt 7,3 ja 5,7 mln eurot 1000 inimese kohta viie aasta perspektiivis.

Võrreldes PrEPi mittekasutamisega on PrEPi riiklik rakendamine meestega seksivatele meestele efektiivsem (võit QALYdes) ja väiksemate kuludega. Täiendkulu tõhususe määr on PrEPi rakendamisel heteroseksuaalsetele meestele ja naistele 117 754 eurot ning süstivatele narkomaanidele 63 793 eurot iga lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

Joonisel 3 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele PrEPi riiklikul rakendamisel heteroseksuaalsetele meestele ja naistele võrreldes PrEPi mittekasutamisega. Meestega seksivate meeste ja süstivate narkomaanide puhul on täiendkulu tõhususe määra muutused sarnased nii suuna kui ka ulatuse poolest.

PrEPi riiklikul rakendamisel meestega seksivatele meestele jäi täiendkulu tõhususe määr kõigis tundlikkuse analüüsi stsenaariumites domineerivaks (PrEPi kasutamine oli viie aasta perspektiivis efektiivsem ja väiksemate kuludega kui mittekasutamine). PrEPi rakendamisel heteroseksuaalsetele meestele ja naistele saadi eri stsenaariumite korral nii domineerivaid tulemusi kui täiendkulu tõhususe määr kuni 1 156 977 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. PrEPi rakendamisel süstivatele narkomaanidele saadi eri stsenaariumite korral samuti nii domineerivaid tulemusi kui täiendkulu tõhususe määr kuni 719 329 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Enim mõjutavad kulutõhususe hinnanguid väiksem HIVsse nakatumise tõenäosus, suuremad elukvaliteedi hinnangud HIV ja HIV-tõve korral, PrEPi manustamine vastavalt vajadusele, TDF + FTC madalam hind ja analüüsi pikem ajaline perspektiiv.



**Joonis 3.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes PrEPi riiklikul rakendamisel heteroseksuaalsetele meestele ja naistele võrreldes PrEPi mittekasutamisega

## 8. Eelarvemõju analüüs

Siinses peatükis hinnatakse PrEPi riikliku rakendamise võimalikku mõju Sotsiaalministeeriumi ja Eesti Haigekassa eelarvele. Seejuures arvestatakse kokkuhoidu Eesti Haigekassa eelarves HIVst ja HIV-tõvest tingitud haiguste ja tüsistuste ravikulude arvelt. Eelarvemõju prognoosimiseks kasutati lihtsustatud mudelit ja sisendeid kulutõhususe analüüsist.

### 8.1. Eelarvemõju analüüsi eeldused ja sisendid

Eelarvemõju analüüs koostati viie aasta perspektiivis. Analüüsi aluseks võeti eksperdi hinnangul põhinev esialgne PrEPi kasutajate arv (500 inimest) ja selle suurenemine 125 inimese võrra aastas. Viie aasta pärast on lisandunud PrEPi kasutajate kumulatiivne arv 1000, selle hulka on arvestatud nii meestega seksivad mehed, heteroseksuaalsed mehed ja naised kui ka süstivad narkomaanid. Tabelis 20 on esitatud riiklikult hüvitatava PrEPi kasutajate arv järgneva viie aasta jooksul.

**Tabel 20.** Riiklikult hüvitatava PrEPi kasutajate arv

Aasta	Kasutajate arvu suurenemine aastas	Kumulatiivne kasutajate arv
2019	500	500
2020	125	625
2021	125	750
2022	125	875
2023	125	1000

Vastavalt mudelis kasutatud meestega seksivate meeste, heteroseksuaalsete meeste ja naiste ning süstivate narkomaanide HIVsse (vt tabel 6) ja HIV-tõvesse haigestumise tõenäosustele leiti keskmine HIVsse nakatunute arv (eristati ARV-ravi saajaid ja mittesaajaid) ning keskmine HIV-tõve diagnoosi saanud isikute arv igal aastal. Selle alusel hinnati PrEPi kasutamisest tulenevat kokkuhoidu HIV ja HIV-tõve ravikulude arvelt.

HIV ja HIV-tõve ambulatoorse ja statsionaarse ravi kulud on esitatud tabelis 9. Lisaks TDF + FTC aastasele maksumusele (vt ptk 6.2.5.) arvestati siinses analüüsis, et PrEPi saaja peab käima neli korda aastas infektsionisti juures, kus teda iga kord testitakse HIV antigeenide ja antikehade määramiseks. Kui testi tulemus näitab, et inimene on HIV-positiivne, lõpetatakse PrEPi kasutamine ja alustatakse ARV-ravi.

Aastas maksavad neli infektsionisti visiiti kokku 87,52 eurot (Eesti Haigekassa teenus 3002) ja nelja HIV antigeenide ja antikehade testi maksumus on 25,28 eurot (Eesti Haigekassa teenus 66719). Sarnaselt baasstsenaariumiga arvestati ka siinses analüüsis, et esimesel aastal katkestab ARV-ravi 4,55% HIV-positiivsetest ja edasi väheneb katkestamise tõenäosus lineaarselt (vt ptk 6.2.2.).

## 8.2. PrEPi riikliku rakendamisega kaasnev rahaline mõju

Tabelis 21 on esitatud HIV ja HIV-tõve ravikulud viie aasta perspektiivis, kui PrEPi ei kasutata, ja PrEPi kulu ning HIV ja HIV-tõve ravikulud, kui PrEPi kasutatakse. PrEPi kasutamisel on HIV ja HIV-tõve ravikulud aastas keskmiselt viis korda väiksemad kui PrEPi mittekasutamisel. Seejuures suureneb PrEPi kulu igal aastal ligi 215 000 euro võrra, kui aastas lisandub 125 uut PrEPi kasutajat.

Analüüsis arvestati, et igal aastal saavad 125 lisanduvat uut PrEPi kasutajat esimesed kolm kuud PrEPi ja seejärel on neil tabelis 6 esitatud tõenäosused nakatuda HIVsse.

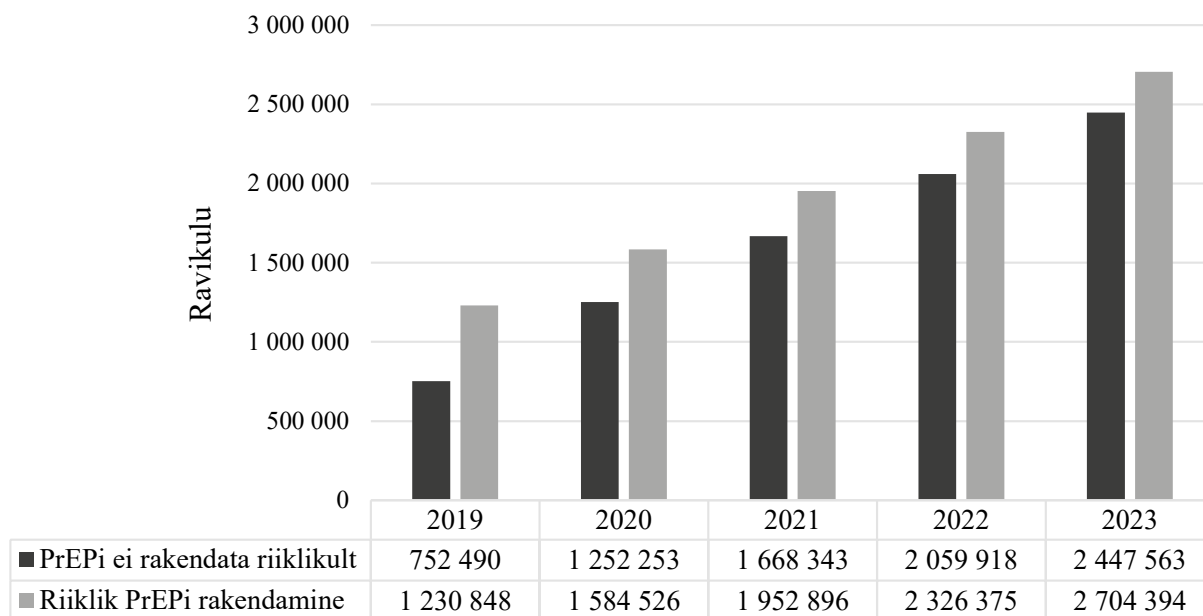
**Tabel 21.** HIV ja HIV-tõve ravikulud ning PrEPi kulu viie aasta jooksul, kui aastas lisandub 125 uut PrEPi kasutajat

Aasta	Ei kasutata PrEPi		Kasutatakse PrEPi	
	HIV ja HIV-tõve ravikulu	PrEPi kulu	HIV ja HIV-tõve ravikulu	PrEPi kulu
2019	752 490	1 112 602	118 246	1 112 602
2020	1 252 253	1 332 711	251 815	1 332 711
2021	1 668 343	1 553 493	399 403	1 553 493
2022	2 059 918	1 766 551	559 825	1 766 551
2023	2 447 563	1 972 300	732 094	1 972 300
<b>Aastad kokku</b>	<b>8 180 567</b>	<b>7 737 657</b>	<b>2 061 383</b>	<b>7 737 657</b>

PrEPi riiklik rakendamine vähendaks HIV ja HIV-tõve ravikulusid, kuid oodatav kokkuhoid ravikuludes on väiksem PrEPi kogumaksumusest (vt joonis 4). PrEPi riiklikul rakendamisel on igal aastal lisanduv kulu ligi 300 000 eurot ja viie aasta jooksul on summaarne lisanduv kulu 1,6 mln eurot.

Siinjuures tuleb arvestada, et eelarvemõju analüüsi arvutustes kasutati meestega seksivate meeste, heteroseksuaalsete meeste ja naiste ning süstivate narkomaanide kohta arvutatud keskmist HIVsse nakatumise tõenäosust, sest praktikas ei ole võimalik PrEPi kasutamist riiklikult hüvitada seksuaalse orientatsiooni vms järgi.

Kulutõhususe analüüsis kasutati HIVsse nakatumise tõenäosusi kõigi kolme siht-rühma kohta eraldi ja suure nakatumise riskiga sihtrühmal ehk meestega seksivatel meestel oli PrEPi kasutamine efektiivsem (suurem QALYde arv) ja väiksemate kuludega võrreldes PrEPi mittekasutamisega.



**Joonis 4.** PrEPi riikliku rakendamise ja mitterakendamisega kaasnevad kulud järgneva viie aasta jooksul, kui esimesel aastal alustaks PrEPi kasutamist 500 inimest ja igal järgneval aastal lisanduks 125 uut kasutajat. Esitatud on nende isikute PrEPi kulud ja HIV ning HIV-tõve ravikulud



## 9. Järeldused

Siinse raporti eesmärk on Eesti kontekstis hinnata antiretroviirusravimite kasutamise kulutõhusust ja eelarvemõju HIV-negatiivsetel inimestel, kes on kokkupuutes HIV-positiivsete isikutega. Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes hinnati PrEPi kasutamisega saavutatavat võitu tervisetulemis, PrEPi kasutamise kulutõhusust ja mõju ravikindlustuse eelarvele.

1. HIV levib ühelt inimeselt teisele otsesel kokkupuutel nakatunud inimese verega, nii anaalse kui ka vaginaalse seksuaalvahekorra ajal ja võib üle kanduda emalt lapsele raseduse, sünnituse või imetamise käigus. Nakkuse ülekandumise tõenäosus on nii kokkupuute viisist kui ka HIV-positiivse inimese viiruskoopiate arvust veres: mida suurem on viiruskoopiate arv, seda suurem on infektsiooni ülekande tõenäosus. ARV-ravil olevad HIV-positiivsed isikud ei ole teistele üldjuhul nakkusohulikud, mistõttu HIV-infektsiooni ravi aitab ennetada HIV-nakkuse levikut.
2. Üks HIV-infektsiooni ennetusviis on kokkupuute-eelne profülaktika ehk PrEP, mis tähendab, et antiretroviirusravimeid tarvitavad HIV-negatiivsed inimesed, kellel on väga suur risk nakatuda HIV-infektsiooni. PrEPi registreeritud näidustus on Euroopas ja Ameerika Ühendriikides ainult kombinatsioonravimil, mis sisaldab toimeaineid tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitabiin (TDF + FTC).
3. Kombinatsioonravimi efektiivsust on HIV-infektsiooni ennetamisel hinnatud mitmes uuringus, kus on eraldi uuritud meestega seksivaid mehi, heteroseksuaalseid mehi ja naisi ning süstivaid narkomaane. PrEP on kõige efektiivsem olukorras, kui seda kasutatakse suure HIVsse nakatumise riskiga ja väga hea ravijärgimusega sihtrühmal.
4. Meestega seksivate meeste andmete alusel koostatud kulutõhususe uuringutes oli PrEP domineeriv ehk efektiivsem ja väiksemate kuludega nendes uuringutes, kus ravijärgimus oli hea ja sellest tulenevalt PrEPi efektiivsus suur (> 86%). Süstivate narkomaanide põhjal koostatud uuringutes jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 87 159–316 706 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Heteroseksuaalsete meeste ja naiste andmetel koostatud uuringutes jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 221–7774 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta ja 411–8960 eurot tervisekaoga eluaasta kohta.
5. Kulutõhususe modelleerimine Eesti andmetega näitas, et PrEPi riiklik rakendamine on kõige efektiivsem suure HIVsse nakatumise riskiga isikutele, kes selles analüüsis on meestega seksivad mehed. Meestega seksivate meeste, heteroseksuaalsete meeste

ja naiste ning süstivate narkomaanide puhul on PrEPi kasutamisel võit vastavalt 387, 62 ja 89 kvaliteetset eluaastat 1000 inimese kohta viie aasta perspektiivis.

6. PrEPi riiklik rakendamine meestega seksivatele meestele võimaldab viie aasta jooksul kokku hoida 5,7 mln eurot 1000 PrEPi kasutava mehe kohta. PrEPi rakendamisel heteroseksuaalsetele meestele ja naistele ning süstivatele narkomaanidele on lisanduv kulu vastavalt 7,3 ja 5,7 mln eurot 1000 PrEPi kasutava isiku kohta viie aasta perspektiivis.

7. Võrreldes PrEPi mittekasutamisega on PrEPi riiklik rakendamine meestega seksivatele meestele efektiivsem (võit QALYdes) ja väiksemate kuludega. Täiendkulu tõhususe määra on PrEPi rakendamisel heteroseksuaalsetele meestele ja naistele 117 754 eurot ning süstivatele narkomaanidele 63 793 eurot iga lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Analüüsi tulemusi mõjutasid kõige enam väiksem HIVsse nakatumise tõenäosus, suuremad elukvaliteedi hinnangud HIV ja HIV-tõve korral, PrEPi manustamine vastavalt vajadusele, TDF + FTC madalam hind ja analüüsi pikem ajaline perspektiiv.

8. Eelarvemõju analüüs koostati viie aasta perspektiivis, mil PrEPi kasutajate arv suureneb 500-lt 1000-le ning PrEPi kasutajad on nii meestega seksivad mehed, heteroseksuaalsed mehed ja naised kui ka süstivad narkomaanid. PrEPi riiklikul rakendamisel on igal aastal lisanduv kulu ligi 300 000 eurot ja viie aasta jooksul on summaarne lisanduv kulu 1,6 mln eurot.

9. PrEP on kõige efektiivsem ja kulutõhusam olukorras, kui seda kasutatakse suure HIVsse nakatumise riskiga ja väga hea ravijärgimusega isikutel<sup>1</sup>. PrEPi riiklik rakendamine vähendaks HIV ja HIV-tõve ravikulusid, kuid oodatav kokkuhoid ravikuludes on väiksem PrEPi kogumaksumusest.

---

<sup>1</sup> HIV ravijuhendi tööriühm teeb täpsemad soovitusel, kas ja milliste HIV-negatiivsete riskirühma kuuluvate isikute HIVsse nakatumise vältimiseks kasutada kokkupuute-eelset profülaktikat (PrEP), arvestades nii kliiniliste uuringute kui ka ravimite majandusliku hindamise andmeid.

## Kirjandus

1. Drummond MF, Schulpher MJ, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
2. Baggaley RF, Boily MC, White RG, *et al*. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2006; 20(6): 805–12.
3. Donegan E, Stuart M, Niland JC, *et al*. Infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) among recipients of antibody-positive blood donations. *Ann Intern Med* 1990; 113(10): 733–9.
4. Kaplan EH, Heimer R. HIV incidence among New Haven needle exchange participants: updated estimates from syringe tracking and testing data. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10(2): 175–6.
5. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, *et al*. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS* 2014; 28(10): 1509–19.
6. Cohen M. Amplified transmission of HIV-1: missing link in the HIV pandemic. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006; 117: 213–25.
7. Giannou FK, Tsiara CG, Nikolopoulos GK, *et al*. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission: a systematic review and meta-analysis of studies on HIV serodiscordant couples. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2016; 16(4): 489–99.
8. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, *et al*. Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 68(3): 337–44.
9. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS prevention. 2018 (<https://www.cdc.gov/hiv/basics/prevention.html>).
10. World Health Organization. Mother-to-child transmission of HIV. 2018. (<http://www.who.int/hiv/topics/mtct/en/>).
11. Vaas P, Rull K, Põllumaa S, *et al*. Raseduse jälgimise juhend, versioon 5. Eesti Naistearstide Selts; 2018. (<https://www.ens.ee/ravijuhendid>).
12. European AIDS Clinical Society. EACS guidelines, version 9.1. 2018. ([http://www.eacsociety.org/files/2018\\_guidelines-9.1-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf)).
13. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, *et al*. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016; 316(2): 171–81.
14. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, *et al*. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365(6): 493–505.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention. 2014. ([https://www.cdc.gov/hiv/pdf/PrEP\\_fact\\_sheet\\_final.pdf](https://www.cdc.gov/hiv/pdf/PrEP_fact_sheet_final.pdf)).
16. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS PrEP. 2018. (<https://www.cdc.gov/hiv/basics/prep.html>).

17. World Health Organization. Treat all people living with HIV, offer antiretrovirals as additional prevention choice for people at "substantial" risk. 2016. (<https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/hiv-treat-all-recommendation/en/>).
18. PrEP in Europe. The PrEP situation in Europe. European PrEP: a history. (<http://www.prepineurope.org/en/who-is-the-prep-in-europe-initiative/the-prep-situation-in-europe/>).
19. NAM Aidsmap. France approves PrEP. 2015. (<http://www.aidsmap.com/France-approves-PrEP/page/3016707/>).
20. PrEP Watch. Country updates. (<https://www.prepwatch.org/country-updates/>).
21. Mahon C. Norway provides PrEP for free to all those at risk of HIV. Avert; 2016. (<https://www.avert.org/news/norway-provides-prep-free-all-those-risk-hiv>).
22. HIV Scotland. PrEP FAQs. (<http://www.hivscotland.com/our-work/prep-in-scotland/prep-faqs/>).
23. Be-PrEP-ared. PrEP in Belgium. (<https://www.be-prep-ared.be/en/prep-in-belgium/>).
24. Direccção Geral de Saúde. Como vai funcionar a PrEP em Portugal? 2017. (<https://dezanove.pt/como-vai-funcionar-a-prep-em-portugal-1132831>).
25. Deutsche AIDS-Hilfe. FAQ PrEP. (<https://www.aidshilfe.de/faq-prep#acc-103707>).
26. Eesti Ravimiregister. Truvada. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2018. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000594/WC500043718.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000594/WC500043718.pdf)).
27. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, *et al.* Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363(27): 2587–99.
28. Molina JM, Capitant C, Spire B, *et al.* On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2237–46.
29. McCormack S, Dunn DT, Desai M, *et al.* Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016; 387(10013): 53–60.
30. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367(5): 399–410.
31. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, *et al.* Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012; 367(5): 423–34.
32. Jiang J, Yang X, Ye L, *et al.* Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in high risk populations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014; 9(2): e87674.
33. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9883): 2083–90.
34. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, *et al.* Emtricitabine-tenofovir exposure and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med* 2012; 4(151).

35. Haberer JE, Baeten JM, Campbell J, *et al.* Adherence to antiretroviral prophylaxis for HIV prevention: a substudy cohort within a clinical trial of serodiscordant couples in East Africa. *PLoS Med* 2013; 10(9): e1001511.
36. Donnell D, Baeten JM, Bumpus NN, *et al.* HIV protective efficacy and correlates of tenofovir blood concentrations in a clinical trial of PrEP for HIV prevention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 66(3): 340–8.
37. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, *et al.* Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016; 30(12): 1973–83.
38. Hanscom B, Janes HE, Guarino PD, *et al.* Brief report: Preventing HIV-1 infection in women using oral preexposure prophylaxis: a meta-analysis of current evidence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73(5): 606–8.
39. Vincent KL, Moss JA, Marzinke MA, *et al.* Safety and pharmacokinetics of single, dual, and triple antiretroviral drug formulations delivered by pod-intravaginal rings designed for HIV-1 prevention: a phase I trial. *PLoS Med* 2018; 15(9): e1002655.
40. Gulick RM, Wilkin TJ, Chen YQ, *et al.* Phase 2 study of the safety and tolerability of maraviroc-containing regimens to prevent HIV infection in men who have sex with men (HPTN 069/ACTG A5305). *J Infect Dis* 2017; 215(2): 238–46.
41. Gulick RM, Wilkin TJ, Chen YQ, *et al.* Safety and tolerability of maraviroc-containing regimens to prevent HIV infection in women: a phase 2 randomized trial. *Ann Intern Med* 2017; 167(6): 384–93.
42. Markowitz M, Frank I, Grant RM, *et al.* Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet HIV* 2017; 4(8): e331–40.
43. Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, *et al.* The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men. *Ann Intern Med* 2012; 156(8): 541–50.
44. Cambiano V, Miners A, Dunn D, *et al.* Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men in the UK: a modelling study and health economic evaluation. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(1): 85–94.
45. Shen M, Xiao Y, Rong L, *et al.* The cost-effectiveness of oral HIV pre-exposure prophylaxis and early antiretroviral therapy in the presence of drug resistance among men who have sex with men in San Francisco. *BMC Med* 2018; 16(1): 58.
46. Adamson BJS, Carlson JJ, Kublin JG, *et al.* The potential cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis combined with HIV vaccines in the United States. *Vaccines* 2017; 5(2).
47. Ong KJ, Desai S, Field N, *et al.* Economic evaluation of HIV pre-exposure prophylaxis among men-who-have-sex-with-men in England in 2016. *Euro Surveill* 2017; 22(42).
48. McKenney J, Chen A, Hoover KW, *et al.* Optimal costs of HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men. *PLoS One* 2017; 12(6): e0178170.

49. MacFadden DR, Tan DH, Mishra S. Optimizing HIV pre-exposure prophylaxis implementation among men who have sex with men in a large urban centre: a dynamic modelling study. *J Int AIDS Soc* 2016; 19(1): 20791.
50. Nichols BE, Boucher CAB, van der Valk M, *et al.* Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(12): 1423–9.
51. Ross EL, Cinti SK, Hutton DW. Implementation and operational research: a cost-effective, clinically actionable strategy for targeting HIV preexposure prophylaxis to high-risk men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72(3): e61–7.
52. Ouellet E, Durand M, Guertin JR, *et al.* Cost effectiveness of 'on demand' HIV pre-exposure prophylaxis for non-injection drug-using men who have sex with men in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2015; 26(1): 23–9.
53. Chen A, Dowdy DW. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: risk calculators for real-world decision-making. *PLoS One* 2014; 9(10): e108742.
54. Schneider K, Gray RT, Wilson DP. A cost-effectiveness analysis of HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men in Australia. *Clin Infect Dis* 2014; 58(7): 1027–34.
55. Koppenhaver RT, Sorensen SW, Farnham PG, *et al.* The cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men in the United States: an epidemic model. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58(2): e51–2.
56. Paltiel AD, Freedberg KA, Scott CA, *et al.* HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness. *Clin Infect Dis* 2009;48 (6):806–15.
57. Desai K, Sansom SL, Ackers ML, *et al.* Modeling the impact of HIV chemoprophylaxis strategies among men who have sex with men in the United States: HIV infections prevented and cost-effectiveness. *AIDS* 2008; 22(14): 1829–39.
58. Fu R, Owens DK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of alternative strategies for provision of HIV preexposure prophylaxis for people who inject drugs. *AIDS* 2018; 32(5): 663–72.
59. Bernard CL, Brandeau ML, Humphreys K, *et al.* Cost-effectiveness of HIV preexposure prophylaxis for people who inject drugs in the United States. *Ann Intern Med* 2016; 165(1): 10–19.
60. Bernard CL, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD, *et al.* Estimation of the cost-effectiveness of HIV prevention portfolios for people who inject drugs in the United States: a model-based analysis. *PLoS Med* 2017; 14(5): e1002312.
61. Quaife M, Terris-Prestholt F, Eakle R, *et al.* The cost-effectiveness of multi-purpose HIV and pregnancy prevention technologies in South Africa. *J Int AIDS Soc* 2018; 21(3).
62. Moodley N, Gray G, Bertram M. The price of prevention: cost effectiveness of biomedical HIV prevention strategies in South Africa. *Clin Res HIV AIDS* 2016; 3(1).

63. Price JT, Wheeler SB, Stranix-Chibanda L, *et al.* Cost-effectiveness of pre-exposure HIV prophylaxis during pregnancy and breastfeeding in Sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72(suppl 2): S145–53.
64. Jewell BL, Cremin I, Pickles M, *et al.* Estimating the cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis to reduce HIV-1 and HSV-2 incidence in HIV-serodiscordant couples in South Africa. *PLoS One* 2015; 10(1): e0115511.
65. Alistar SS, Grant PM, Bendavid E. Comparative effectiveness and cost-effectiveness of antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in South Africa. *BMC Med* 2014; 12: 46.
66. Long EF, Stavert RR. Portfolios of biomedical HIV interventions in South Africa: a cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 2013; 28(10): 1294–301.
67. Nichols BE, Boucher CA, van Dijk JH, *et al.* Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis (PrEP) in preventing HIV-1 infections in rural Zambia: a modeling study. *PLoS One* 2013; 8(3): e59549.
68. Gomez GB, Borquez A, Case KK, *et al.* The cost and impact of scaling up pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a systematic review of cost-effectiveness modelling studies. *PLoS Med* 2013; 10(3): e1001401.
69. Soodla P, Simmons R, Huik K, *et al.* HIV incidence in the Estonian population in 2013 determined using the HIV-1 limiting antigen avidity assay. *HIV Med* 2018; 19(1): 33–41.
70. Juday T, Correll T, Anene A, *et al.* Cost-effectiveness of the once-daily efavirenz/emtricitabine/tenofovir tablet compared with the once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir tablet as first-line antiretroviral therapy in HIV-infected adults in the US. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 437–45.
71. Liivlaid H. Eesti täiskasvanud rahvastiku seksuaalkäitumine: Eesti terviseuuring 1996, 2006 [magistritöö]. Tartu: Tartu Ülikooli rahvatervishoiu instituut; 2011.
72. Vorobjov S, Salekešin M. HIVi levimus ja riskikäitumine narkootikume süstivate inimeste hulgas, Kohtla-Järve 2016: uuringu kokkuvõte. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2017.
73. Statistikaamet. Statistika andmebaas, tabel RV046: suremustõenäosus ja ellujääjad sünnipõlvkonna hulgast 20.11.2018 seisuga.
74. Drabo EF, Hay JW, Vardavas R, *et al.* A cost-effectiveness analysis of preexposure prophylaxis for the prevention of HIV among Los Angeles county men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2016; 63(11): 1495–504.
75. Vorobjov S. HIVi levimuse ja riskikäitumise uuring Tallinna süstivate narkomaanide seas 2013: uuringu kokkuvõte. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2014.
76. Vorobjov S, Rüütel K, Abel-Ollo K, *et al.* HIVi levimuse ja riskikäitumise uuring Narva süstivate narkomaanide seas 2014: uuringu kokkuvõte. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2015.

# Lisa 1. Lähteülesanne

## Eesmärk

Hinnata antiretroviirusravimite kasutamise kulutõhusust isikutel, kes on kokkupuutes HIV-positiivsete isikutega.

## Taust

HIV-positiivsete inimestega puutuvad kokku HIV-negatiivsed isikud, kellest osa jaoks on HIVsse nakatumise risk oluliselt suurem, nt seksuaalpartnerid ja narkootikumide kaastarvitajad.

Selliste juhtude puhul on võimalik rakendada HIVga kokkupuute eelset profülaktikat ehk PrEPi (ingl *pre-exposure prophylaxis*), mis tähendab antiretroviirusravimite kasutamist inimestel, kes on küll HIV-negatiivsed, kuid kellel on suur nakatumise risk.

## Teema olulisus

Eestis arvatakse 2015. aastal tehtud modelleerimise alusel olevat umbes 7000 HIV-positiivset inimest. Eesti on viimase 17 aasta jooksul olnud uute HIV juhtude osakaalu (100 000 elaniku kohta) poolest Euroopa Liidu ja Euroopa Majanduspiirkonna riikide hulgas üks suurima näitajaga riike. 2016. aastal tuvastati Eestis 17,4 uut juhtu 100 000 elaniku kohta, mis on Euroopa Liidu ja Euroopa Majanduspiirkonna keskmisest (5,7) kolm korda suurem näitaja.

Eestis levib alates 2001. aastast kontsentreeritud HIV-epideemia, sest narkootikumide süstivate isikute ja prostitutsiooni kaasatute seas on HIV levimus üle 10%, samas kui rasedate naiste seas on HIV levimus alla 1%.

Arvestades kirjeldatud olukorda Eestis, on alust kaaluda ja vajaduse korral rakendada mitmekesiseid meetmeid leviva kontsentreeritud epideemia tõkestamiseks.

## Tehnoloogia

PrEPi näidustus on registreeritud ainult ravimil Truvada (toimeained tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitabiin; TDF + FTC). Mõlemad toimeained kuuluvad pöördtranskriptaasi inhibiitorite rühma (NRTI).



## **Sihtrühm**

HIV-negatiivsed isikud, kellel on suur risk HIVsse nakatuda, sest nad on HIV-positiivsete isikute seksuaalpartnerid või narkootikumide kaastarvitajad.

## **Uurimisküsimused**

1. Kelle puhul ja mis tingimustel PrEPi rahvusvahelises praktikas rakendatakse?  
*Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest ja avalikest HIV/AIDSi veebilehtedest.*
2. Mis sihtrühmal on PrEP kliiniliselt efektiivne?  
*Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest.*
3. Milline on PrEPi kulutõhusus võrreldes PrEPi mittekasutamisega?  
*Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest.*
4. Milline on PrEPi kulutõhusus Eestis?  
*Lahendus: koostatakse kulutõhususe mudel, et hinnata PrEPi rakendamisel saavutatavat tervisevõitu Eestis ja täiendkulu tõhususe määra.*
5. Milline on eelarvemõju, kui PrEPi hakataks abivajajatele pakkuma tasuta tsentraalse antiretroviirusravimite hankeplaani ja sellega seotud jaotusvõrgustiku kaudu?  
*Lahendus: eelarvemõjude analüüs vastavalt Eesti epidemioloogilisele olukorrale ja sihtrühmade arvukuse muutustele viie aasta perspektiivis.*

## Lisa 2. Kulutõhusust käsitleva teaduskirjanduse otsing

(((((("HIV"[Mesh]) OR Human immunodeficiency virus) OR HIV[Title/Abstract])) AND ((((((("Tenofovir"[nm]) AND "Emtricitabine"[nm])) OR "Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination"[MeSH Terms]) OR truvada) OR ("Pre-Exposure Prophylaxis"[Mesh]) OR Pre-Exposure Prophylaxis[tiab]) OR PrEP[tiab]) OR TDF-FTC)) AND (((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR ((cost AND effectiveness) AND analys\*) OR (cost AND utility) OR (cost AND utility AND analys\*) OR cost-utility OR (economic AND evaluation) OR ((economic AND evaluation) AND assessment) OR (economic AND burden) OR (cost AND benefit) OR (cost-benefit AND analys\*) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency))))

## The cost-effectiveness of using antiretroviral drugs in HIV-negative people

### Summary

**Objectives:** To assess the cost-effectiveness of using emtricitabine/tenofovir based pre-exposure prophylaxis (PrEP) in HIV-negative men who have sex with men (MSM), people who inject drugs (PWID) and high-risk heterosexuals to keep them from becoming infected with HIV compared to not using pre-exposure interventions.

**Methods:** The analysis was performed using a Markov cohort model. Hypothetical cohorts of 1,000 MSM, 1,000 PWID and 1,000 heterosexual men and women aged 33 were followed for 5 years in 3 month cycles. The rates of infection and HIV progression were based on published literature and Estonian data. Data on PrEP effectiveness and quality of life inputs were obtained from published literature. Costs were calculated based on Estonian data. The analysis was conducted from the perspective of the Estonian Health Insurance Fund. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%. Results were presented in terms of costs, QALYs and incremental cost-effectiveness ratios (ICER). Additionally, a budget impact analysis was carried out.

**Results:** The results of the cost-effectiveness analysis suggest that in the base-case scenario implementing PrEP in a cohort of 1,000 MSM, PWID or heterosexuals enables to gain 387, 89 and 62 QALYs compared to using no pre-exposure interventions, respectively. Respective ICERs are estimated at €63,793 per QALY for PWID and €117,754 per QALY for heterosexuals. Implementing PrEP in MSM was found to be dominant (more effective and less costly) compared to not using pre-exposure interventions. The results were most influenced by HIV incidence rates, HIV-infection related quality of life estimates, PrEP drug costs, PrEP administration scheme and the extension of the model time horizon.

**Conclusions:** This study confirms the findings of most previous cost-effectiveness analyses indicating that PrEP is most valuable when delivered to individuals at the highest risk of HIV acquisition.

**Citation:** Juus E, Kõivumägi K, Soodla P, Jaaniso K, Lutsar K, Kiivet R-A. *Antiretroviirusravimite kasutamise kulutõhusus HIV-negatiivsetel isikutel*. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2018.



