

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo  
analüüsigrupp

# HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH45

Tartu Ülikool  
2020

## **Raporti on koostanud:**

Triin Võrno, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Madleen Orumaa, Tervise Arengu Instituudi ja Norra Vähiregistri järeldoktor

Terje Raud, Tartu Ülikooli Kliinikumi vanemarst-õppejõud sünnitusabi ja günekoloogia erialal

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Ann Siiman

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

## **Viide raportile:**

Võrno T, Orumaa M, Raud T, Lutsar K, Kiivet R. HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus. TTH45. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus:

ISBN 978-9985-4-1254-1 (trükis)

ISBN 978-9985-4-1255-8 (pdf)

Tervisetehnoloogiate hindamise raportite koostamist toetas 2020. a Eesti Haigekassa

# Sisukord

<b>Lühendid ja mõisted</b> .....	<b>2</b>
<b>Kokkuvõte</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Metoodika</b> .....	<b>6</b>
<b>3. HPV ja sellega seotud haigused</b> .....	<b>10</b>
3.1. HPV viiruse epidemioloogia Euroopas ja Eestis.....	11
3.2. Haiguskoormus Eestis .....	11
3.3. Emakakaelavähi sõeluuringud .....	12
3.4. HPV-vastaste vaktsiinide üldisloomustus .....	13
3.5. Vaktsineerimine Eestis .....	13
<b>4. Vaktsiinide efektiivsus</b> .....	<b>15</b>
4.1. Ristkaitse .....	15
4.2. Vaktsineerimisjärgsed rahvastiku haigestumise uuringud .....	16
4.3. Kahe-, nelja- ja üheksavalentse vaktsiini efektiivsuse võrdlus .....	18
4.4. Kokkuvõte vaktsiinide efektiivsusest .....	19
<b>5. HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusus</b> .....	<b>21</b>
5.1. 2011. ja 2015. aasta raportisse kaasatud kulutõhususe uuringud.....	21
5.2. 2015.–2020. aastal avaldatud kulutõhususe uuringud.....	22
5.3. Kokkuvõte HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususest .....	31
<b>6. Kulutõhususe arvutamise metoodika</b> .....	<b>33</b>
6.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid .....	33
6.2. Mudel ja selle kirjeldus .....	33
6.3. Mudeli eeldused ja sisendid .....	35
<b>7. Kulutõhususe modelleerimise tulemused</b> .....	<b>48</b>
7.1. Baasstsenaarium .....	48
7.2. Tundlikkuse analüüs .....	51
7.3. Kokkuvõte modelleerimise tulemustest .....	55
<b>8. Järeldused</b> .....	<b>58</b>
<b>Kasutatud kirjandus</b> .....	<b>60</b>
<b>Lisa 1. Efektiivsuse uuringute otsingu päring</b> .....	<b>70</b>
<b>Lisa 2. Kulutõhususe uuringute otsingu päring</b> .....	<b>71</b>
<b>Summary</b> .....	<b>72</b>

## Lühendid ja mõisted

- CIN** – ingl *cervical intraepithelial neoplasia*; tservikaalne intraepiteeliaalne neoplaasia ehk düsplaasia; vähieelsed seisundid emakakaelal; tähistab emakakaela pindmise koe (epiteeli) rakulisi muutusi, mis võivad eelneda emakakaelavähi arengule; jagunevad raskusastme järgi CIN 1, CIN 2 ja CIN 3
- DALY** – ingl *disability-adjusted life year*; tervisekaoga eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii tervisekao kui ka enneaegse surma tõttu kaotatud eluaastad
- HPV** – ingl *human papillomavirus*; inimese papilloomiviirus
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
- QALY** – ingl *quality adjusted life year*; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale
- TTH** – ingl *health technology assessment*, HTA; tervisetehnoloogiate hindamine; protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamise seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks
- Pap-test** – tsütoloogiline uuring, kus mikroskoobiga hinnatakse emakakaelalt ja kaelakanalist võetud proovi epiteelirakke ja põletikulisi muutusi; emakakaelavähi ja -vähieelsete seisundite varajase avastamise meetod
- Üldimmuunsusfoon** – ingl *herd protection*; infektsiooni või haiguse esinemise vähenemine mittevaktsineeritute seas, kuna osa rahvastikust on vaktsineeritud

## Kokkuvõte

Inimese papilloomiviirus (HPV) on suure ülekandumisvõimega sugulisel teel leviv nakkus, mille enam kui 200 genotüübist osa võib põhjustada limaskestadel vähieelseid muutusi ja lamerakulist vähki. Vähiriski alusel jaotatakse HPV tüüpe suure ja väikse onkogeense riskiga tüüpideks. Kõige levinumad HPV suure riskiga tüübid on 16, 18, 31, 52 ja 58, mis võivad põhjustada emakakaela-, anal-, häbeme-, tupe- ning suu- ja neeluvähki. HPV väikse riskiga tüübid 6 ja 11 põhjustavad ligikaudu 90% anogenitaalsete piirkonna tüügastest.

Eestis on nii üldine HPV kui ka HPV onkogeensete tüüpide levimus võrreldes Lääne-Euroopa riikidega suhteliselt suur, mis on põhjustanud pikemat aega suure emakakaelavähki haigestumuse. Aastal 2017 oli emakakaelavähi esmashaigestumus 21 juhtu 100 000 naise kohta ja suremus 10 juhtu 100 000 naise kohta.

Profülaktilised HPV-vastased vaktsiinid tagavad kaitse vaktsiinispetsiifiliste HPV tüüpide vastu. Euroopa Liidus on müügiluba kahevalentsel vaktsiinil Cervarix, neljavalentsel vaktsiinil Gardasil ja üheksavalentsel vaktsiinil Gardasil 9.

2015. aastal koostati Tartu Ülikooli tervishoiu instituudis analüüs HPV-vastase vaktsineerimise võimalikust mõjust rahva tervisele ja ravikuludele. Sellele toetudes vaktsineeritakse Eestis alates 2018. aastast riikliku immuniseerimiskava alusel 12-aastaseid tütarlapsi. Üldjuhul toimub vaktsineerimine koolides ja on tasuta. Vaktsineerimine koosneb kahest annusest ja kasutusel on üheksavalentne vaktsiin.

Tulenevalt HPV-vastase vaktsineerimise laiemast levikust on saadud uusi teadmisi ja tõendust vaktsineerimise ja vaktsiinide efektiivsuse kohta. Selle raporti eesmärk on seda tõendust hinnata ja koostada uuendatud kulutõhususe analüüs Eesti andmetel.

Eestis oli 2019. aasta sihtrühma HPV vaktsineerimisega hõlmatus üle 60%, mis on suurem kui esimesel vaktsineerimisaastal, kuid võiks olla veelgi suurem.

Viimase viie aasta teaduskirjandus annab kindluse, et kõik kolm vaktsiini tekitavad pikaajalise immuunvastuse, mis ei lahtu vähemalt 6–12 aastat pärast vaktsineerimist. Peaaegu kõik riigid, kus on HPV-vastane vaktsiin lisatud riiklikku vaktsineerimiskavva, on teada andnud emakakaela düsplaasiasse haigestumise vähenemisest, ning nelja- või üheksavalentset vaktsiini kasutanud riigid ka genitaaltüügastesse haigestumise vähenemisest. Riigid, kus vaktsiiniga hõlmatus on vähemalt 50%, andsid teada ka suuremast efektiivsusest mis tähendab, et vaktsiini hõlmatus rahvastikus on olulisem kui kasutatav vaktsiini tüüp.

Uuringutes on selgunud, et kahevalentne vaktsiin ennetab rohkem CIN 2+ ja CIN 3+ muutusi kui varem arvati. On leitud, et kahevalentse vaktsiini efektiivsus vaktsineerimise hetkel HPV-negatiivsete naiste seas CIN 3+ muutuste ennetamisel on 92% ja neljavalentse vaktsiini efektiivsus 46%. Kahevalentse vaktsiini efektiivsus on CIN 3+ muutuste ennetamisel olenemata HPV staatuses vaktsineerimise hetkel 45% ja neljavalentse vaktsiini efektiivsus 19%.

Nüüdseks on teada, et kahevalentne vaktsiin tekitab u 60%-l vaktsineeritustest riskaitse HPV 31, 33 ja 45 vastu. Tekkinud antikehade tase on mitu korda kõrgem kui mittevaktsineeritel ning püsib vähemalt seitse aastat.

Võrreldes 2015. aasta analüüsiga on siin raportis Eesti kulutõhususe mudeli ülesehitus samaks jäänud, kuid muudetud on vaktsiinide efektiivsuse (riskaitsega arvestamine), vaktsiinide hindade ja eri haigusseisundite ravikulude sisendeid. Samuti rakendati mudeli puhul t'indavat kalibreerimist, et viia mudeli prognoos vastavusse uuele teaduskirjandusele, mis käsitleb Eesti haigestumust ja HPV põhjustatud vähkide ning eri HPV tüüpide panusosist.

Uuendatud andmetel modelleeritud kulutõhususe analüüs näitas, et hüpoteetilise 12-aastaste tüdrukute kohordi (10 000 tüdrukut) HPV-vastane vaktsineerimine kahevalentse vaktsiiniga hoiaks nende eluea jooksul ära 116 HPV põhjustatud vähki ja 30 HPV põhjustatud vähi surmajuhtu. Neljavalentse vaktsiiniga hoitaks ära 105 HPV põhjustatud vähki ja 28 HPV põhjustatud vähi surmajuhtu. Üheksavalentse vaktsiiniga hoitaks ära 127 HPV põhjustatud vähki ja 33 HPV põhjustatud vähi surmajuhtu. Nelja- ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel lisandub kaitsetoime genitaaltüügaste vastu, millesse haigestumus väheneks 54%.

Baasstsenaariumi korral oleks võrreldes mittevaktsineerimisega täiendkulu tõhususe määr (ICER) tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist kahevalentse vaktsiini kasutamisel 2173 eurot, neljavalentse vaktsiini kasutamisel 3452 eurot ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 3655 eurot lisanduva QALY kohta.

## **Raporti eesmärk ja uurimisküsimused**

Alates 2018. aastast vaktsineeritakse Eestis riikliku immuniseerimiskava alusel HPV vastu 12-aastaseid tütarlapsi ning esimesel kahel aastal ka 13-14-aastaseid tütarlapsi. Vaktsineerimine on vabatahtlik ja tasuta. Vaktsineerimine koosneb kahest doosist ja kasutusel on üheksavalentne HPV-vastane vaktsiin.

Raporti eesmärk on kirjeldada HPV-vastase vaktsineerimise efektiivsust ja kulutõhusust ning hinnata Eesti andmetel kahe-, nelja- ja üheksavalentse HPV-vastase vaktsiiniga vaktsineerimise kulusid ning tervisetulemi muutust võrreldes mittevaktsineerimisega.

Raport täiendab Tartu Ülikoolis 2015. aastal koostatud samateemalist analüüsi [1]. HPV-vastase vaktsineerimise efektiivsuse kohta on saadud uut tõendust ja seetõttu on vaja uuendada kulutõhususe analüüsi.

Uurimisküsimused, millele raportis vastuseid otsitakse:

1. Milline oli 2015.–2020. aastal avaldatud tõendus HPV-vastaste vaktsiinide efektiivsuse kohta?
2. Milline oli 2015.–2020. aastal avaldatud tõendus HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhususe kohta?
3. Milline on HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis?

Raporti esimestes peatükkides kirjeldatakse lühidalt HPV ja sellega seotud vähi- ja paikmete epidemioloogiat ja ennetamise võimalusi. Seejärel käsitletakse teaduskirjanduse põhjal HPV-vastaste vaktsiinide efektiivsust ning kulutõhusust. Viimastes peatükkides kirjeldatakse HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusust Eestis ja esitatakse uurimisküsimustest lähtuvad järeldused.

## 2. Metoodika

### Taust

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

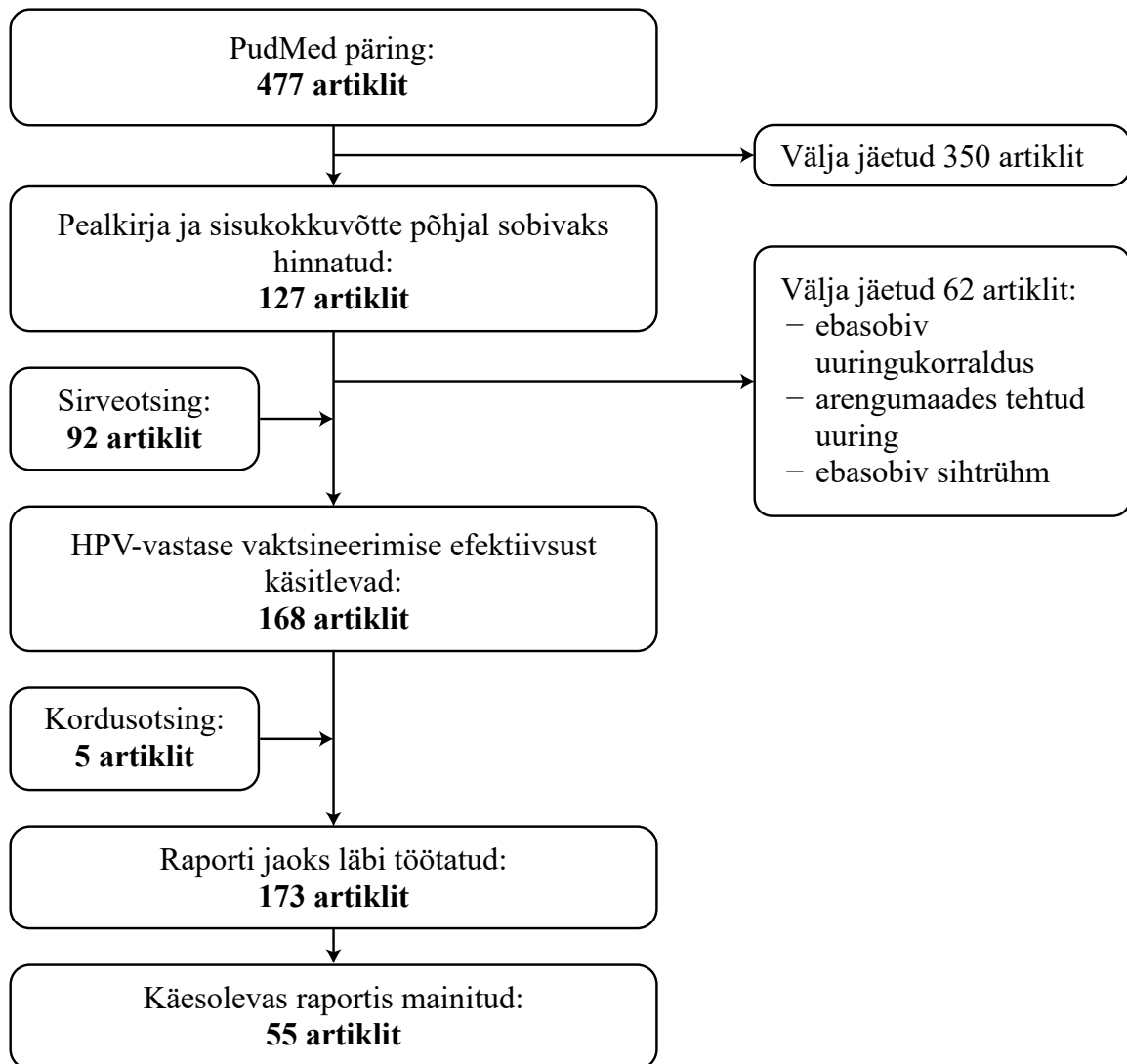
TTH väljund on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõendus põhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

### Efektiivsuse uuringute otsingu metoodika

HPV-vastase vaktsineerimise efektiivsust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks tehti süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed. Kasutatud päring on raporti lisas 1.

HPV-vastaste vaktsiinide efektiivsuse päringule vastas PubMedis MeSH-otsingul kokku 477 artiklit, mis on avaldatud ajavahemikul 1. jaanuar 2015 kuni 30. märts 2020. Lisaks loeti läbi asjakohaste artiklite kirjandusloetelud, et tuvastada artikleid, mis ei olnud kajastatud PubMedis MeSH otsingus kuid mille sisu võis vastata uurimisküsimustele (kokku 92 artiklit). Kokku leiti uurimisküsimusele vastavaid artikleid 173, nendest 37 olid kliinilised uuringud, 19 süstemaatilised ülevaated ja/või metaanalüüsid, 61 rahvastikupõhised jälgimisuuringud ja 56 ülevaateartiklid. Et hoida fookust uuel tõendusel, mainitakse käesolevas raportis neist 55 artiklit, mis aitavad kõige paremini vastata ette antud uurimisküsimusele. Andmebaasist PubMed raportisse kaasatud artiklite valimist kirjeldab joonis 1.





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

## Kulutõhususe uuringute otsingu metoodika

HPV-vastase vaksineerimise kulutõhusust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks tehti otsing andmebaasis PubMed 11. veebruaril 2020. Päring on raporti lisas 2.

Analüüsi kaasati ingliskeelsed kulutõhususe uuringud, mis vastasid järgmistele kriteeriumidele:

- uuringud on avaldatud ajavahemikus 17. oktoober 2015 – 11. veebruar 2020;
- uuringud põhinevad kahe- ja/või nelja- ja/või üheksavalentsetel HPV-vastastel vaktsiinidel;
- väljundid on emakakaelavähk ja/või genitaaltüükad ja/või suu- ja neeluvähk.

Välja valiti uuringud, mis olid tehtud arengutaseme poolest Eestiga sarnastes riikides (2019. aasta põhjal [2] väga kõrge inimarenguindeksiga riigid); kus vaktsineeritavad olid terved tütarlapsed, kes olid esimese vaktsiiniannuse manustamisel 9–14-aastased; ja kus oli kulutõhusust hinnatud võrreldes mittevaktsineerimisega. Muutunud uurimisvajadusest lähtudes laiendati analüüsi ning kaasati ka uuringud, kus puudus mittevaktsineerimise strateegia, kuid oli vaktsiine omavahel võrreldud ja sai öelda, milline vaktsiin on kulutõhusam.

PubMedi andmebaasis tehtud esmase otsingu tulemusena saadi 155 vastet. Pealkirjade ja sisukokkuvõtete järgi valiti välja 33 artiklit ning täistekstide põhjal hinnati kõigile eeltoodud kriteeriumidele vastavaks 16 artiklit. Neist 12-s oli olemas ka mittevaktsineerimise strateegia ja neljas võrreldi vaktsiine omavahel. Kulutõhususe uuringute kvaliteeti hinnati seejärel Drummondi kriteeriumide [3] alusel:

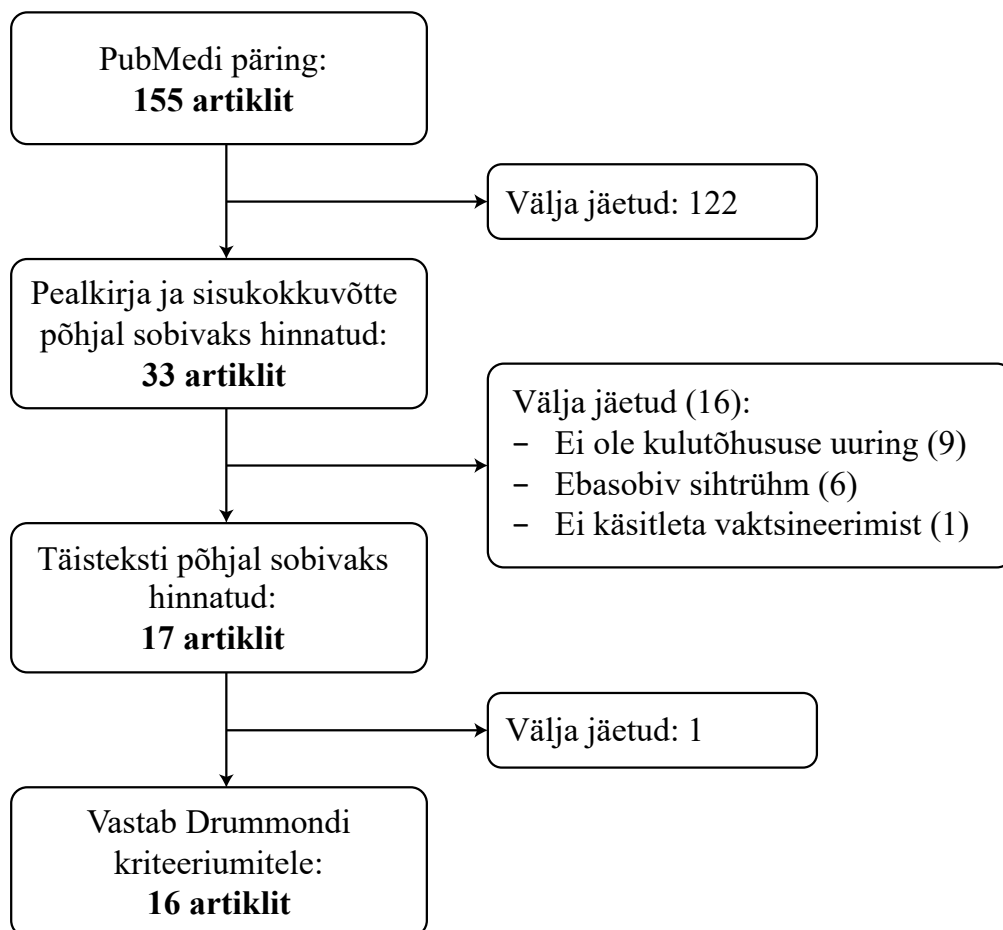
1. Uurimisküsimus on selgelt ja üheselt määratletud.
2. Võrreldavad alternatiivsed sekkumised on selgelt kirjeldatud.
3. Eri sekkumiste kliiniline efektiivsus on kirjeldatud.
4. Kõigi alternatiivide kulud ja väljundid on kindlaks määratud.
5. Kulusid ja väljundeid mõõdetakse sobilikes ühikutes.
6. Kulud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

Kõigile valikukriteeriumidele vastas 16 artiklit. TTH ja majanduslikke hindamisi kogunud andmebaaside haldajad on senisel kujul oma töö lõpetanud (NHS EED 2015, HTA 2018). HTA andmebaasist ei lisandunud otsingusõnaga „HPV“ 2015.–2018. aastast ühtegi vaktsineerimisteemalist raportit. Lisaks kasutati võimalike uute TTH raportite leidmiseks üldise andmebaasi PubMed otsingut ja sirveotsingut. Ühtegi sobivat raportit ei leitud. Seega on raportisse kaasatud kokku 16 kulutõhususe artiklit. Artiklite valikut kirjeldab joonis 2.

## **Kulutõhususe hindamise meetodika kirjeldus**

Kulutõhususe modelleerimise lähtekohana määratletakse analüüsiks vajalikud eeldused, sh vaatlusalune perspektiiv, kliiniliselt oluline ajahorisont ja tervise seisundid. Mudeli sisendid on teaduskirjandusest ja alusandmete (näiteks raviarvete) analüüsist saadud terviseseisunditevahelised üleminekutõenäosused, seisunditega

kaasneva kulu ja tulu (kasulikkuse) hinnangud. Majanduslikes analüüsidest võib kasulikkus (ingl *utility*) väljenduda nii kvaliteetsetes eluaastates kui ka ära hoitud haigus- ja surmajuhtudes, aga ka rahas.



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

Kulude ja tervisetulemite valikul on võimalik võtta aluseks eri lähtekohad. Oluline on määratleda, kelle seisukohalt võimalikke tulemusi ja kulusid vaadeldakse ning millist tervishoiu tasandit saadud tulemused puudutavad. Selles analüüsis lähtutakse tervishoiu rahastaja perspektiivist.

HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusust võrreldakse mittevaktsineerimisega järgmistes aspektides: ärahoitud haigusjuhud ja surmad, võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY) ning täiendkulu tõhususe määr (ICER).

HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe hindamiseks kasutati Markovi kohordimudelit. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2020 (TreeAge Software Inc.). Analüüsis kasutatud Markovi mudeli täpne kirjeldus koos sisendandmetega on peatükis 6.

### 3. HPV ja sellega seotud haigused

Inimese papilloomiviirus (ingl *human papillomavirus* ehk HPV) on suure ülekandumisvõimega nakkus. HPV tüübid jaotuvad suure ja väikse vähiriskiga tüüpideks. Väikse riskiga HPV tüübid tekitavad healoomulisi kasvajaid nahal ja limaskestal ning suure riskiga HPV tüübid võivad püsiva infektsiooni korral põhjustada eri paikmete vähkkasvajaid [4].

Kõik HPV-ga seotud kasvajad saavad alguse püsivast suure riskiga HPV nakkusest, mis hakkab mõjutama raku elutsükli ja võib aja möödudes viia maliigse kogumi tekkeni [5]. HPV nakkus siseneb kehasse mikrovigastuse kaudu. Eriti vastuvõtlikud on lameepiteelrakud ja organid, millel on transformatsiooni tsoon (koht, kus lameepiteelrakud lähevad üle silinderepiteeliks), nagu näiteks emakakael ja anus [6]. Lisaks emakakaelavähile põhjustab HPV suure hulga häbeme-, tupe-, peenise- ja suuneeluvähkidest [7].

HPV nakkus on äärmiselt sage ja võib väita, et kõik suguliselt aktiivsed inimesed on vähemalt kord elus olnud nakatunud mõne HPV tüübiga. Naiste seas on HPV levimus kõige suurem vanuses kuni 34 eluaastat (u 10–20%) [8], pärast mida on levimus pigem väike. Meeste seas on HPV levimus stabiilselt suur kõigis vanuserühmades, jäädes vanuses 20–59 eluaastat 38% ja 51% vahele [9]. Harilikult kestab nakkus alla aasta ja inimene muutub taas HPV-negatiivseks [10]. Sage seksuaalpartnerite vahetus, immuunsupressiivsus, suitsetamine ja nakatumine teistesse suguhaigustesse suurendavad püsiva HPV nakkuse riski, mis omakorda suurendab rakumuutuste riski [11]. 90% rakumuutustest taandub ilma sekkumiseta paari aasta jooksul [12].

Kas ja kui kiirelt rakumuutused taanduvad, oleneb sellest, mis HPV tüübiga ollakse nakatunud ning kas ühe või mitme HPV tüübiga korraga. Kõige suurema onkogeense potentsiaaliga on HPV 16, mis suudab ennast kõige paremini immuunvastuse eest peita [13]. Koos HPV 18-ga, mis on nimekirjas järgmine suure riskiga HPV tüüp, põhjustavad need kaks HPV tüüpi ligi 70% kõigist HPV-ga seotud vähkidest. On leitud, et HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 panusosis kõigist HPV põhjustatud vähkidest on u 90%, mis põhjustab iga aasta u 690 000 uut vähijuhtu maailmas [14].

Kõige sagedam HPV põhjustatud haigus on aga genitaaltüükad. Hinnangute kohaselt on selle levimus populatsioonis 0,2–0,5% ja haigestumus on suurim 20.–25. eluaastal [15]. Genitaaltüügastest 90% on põhjustanud HPV 6 ja 11. Haigus võib välja kujuneda juba kolme kuuga [16, 17]. Haigus allub hästi ravile, kuid uue HPV 6 või 11 nakatumise korral tekib uus haigusepisood, mis muudab genitaaltüükad sageli korduvaks haiguseks [18].

HPV põhjustab terviseprobleeme peale naiste ka meestele, kes on viiruse peamised edasikandjad. Kuna emakakaelavähk on kõige sagedam, kõige rohkem uuritud ja tähelepanu saanud HPV põhjustatud haigus, on tekkinud ühiskonnas arvamus, et HPV on ainult naiste probleem. Tänapäeval on HPV nakkus kõige sagedam sugulisel teel leviv infektsioon maailmas. Iga aastaga muutub aina olulisemaks, et naised kui ka mehed aitaksid seda tõkestada.

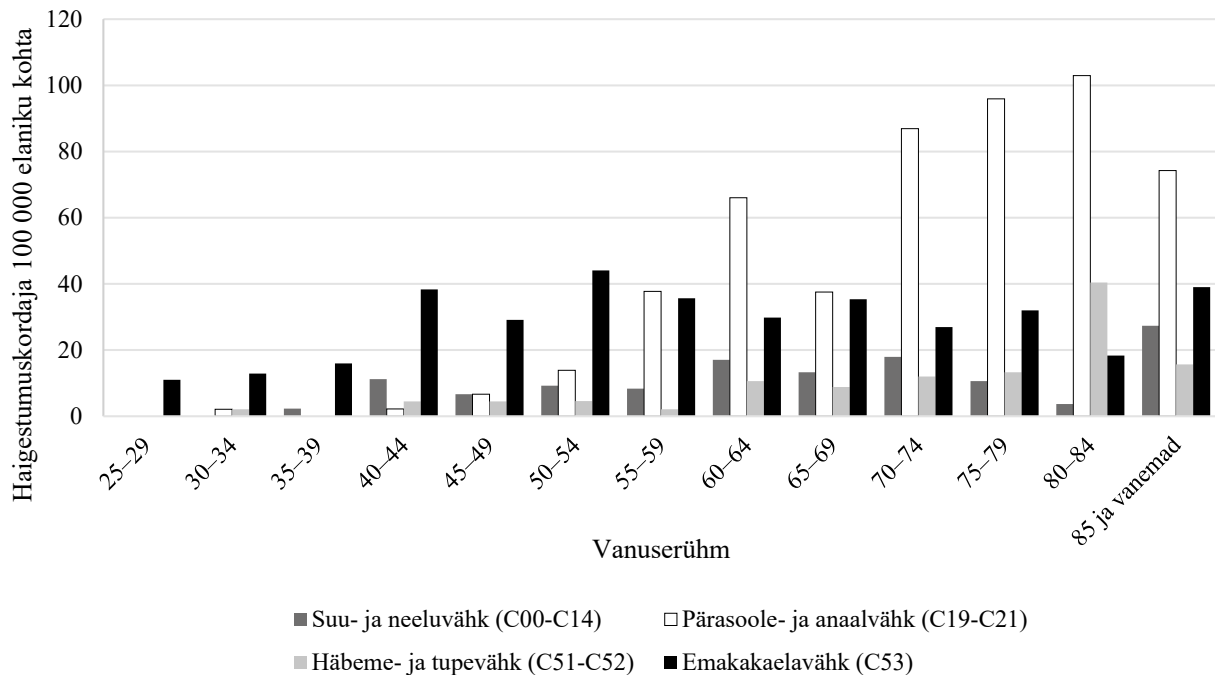
### **3.1. HPV viiruse epidemioloogia Euroopas ja Eestis**

HPV levimus normaalse emakakaela tsütoloogiaga mittevaktsineeritud Euroopa naiste seas on u 10% ja see on suurim alla 34-aastaste naiste seas (u 10–20%) [8]. Ainsas Eestis korraldatud HPV levimuse uuringus leiti, et levimus 18–35-aastaste naiste seas oli 38%, sh väikse riskiga HPV tüüpide levimus oli 21% ja suure riskiga tüüpide levimus 10% [19]. Selline levimus on ligi kaks korda suurem kui maailma keskmine ja võib selgitada suurt emakakaelavähki haigestumust Eestis. Võttes arvesse, et Eestis emakakaelavähki haigestumine sageneb [20–22], on põhjust arvata, et Eesti rahvastikus on HPV veelgi enam levinud ja vajab viivitamatut sekkumist edasise leviku tõkestamiseks.

HPV-vastased vaktsiinid on turul olnud alates 2006. aastast, pärast mida on HPV levimus vähenenud vaktsineeritud kohortide seas ja samuti paar aastat vanemate mittevaktsineeritud inimeste seas (üldimmuunsusfooni teke). 2019. aastal avaldatud metaanalüüsis ja süstemaatilises ülevaates hinnati, et 5–8 aastat pärast vaktsineerimise algust vähenes HPV 16 ja 18 levimus 13–19-aastaste tüdrukute seas 83% ja 20–24-aastaste naiste seas 66% [23].

### **3.2. Haiguskoormus Eestis**

Enamasti seostatakse HPV nakkust emakakaelavähi (rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni ehk RHK-10 kood C53) tekkega, kuid HPV onkogeensed tüübid võivad põhjustada ka teisi vähkkasvajaid (vt joonis 3). HPV nakkus põhjustab tupe- (RHK-10 C52), häbeme- (RHK-10 C51), peenise- (RHK-10 C60), anal- (RHK-10 C21) ning suu- ja neeluvähki (RHK-10 C00–C14).



**Joonis 3.** Valitud vähipaikmete esmahaigestumus 100 000 naise kohta vanuserühmade kaupa 2017. aastal Eestis [22]

### 3.3. Emakakaelavähi sõeluuringud

Oportunistlik sõeluuring ehk tavapärase günekoloogiliste läbivaatuste käigus tehtud Pap-testid ei mõjuta emakakaelavähki esmahaigestumist rahvastiku tasemel, samas kui süstemaatiline sõeluuring vähendab emakakaelavähki haigestumist oluliselt [24, 25].

Eestis ei toimi süstemaatiline sõeluuring veel mahus, mis aitaks vähendada emakakaelavähki haigestumist. Aastatel 2015–2019 jäi emakakaelavähi sõeluuringu osalusmäär 46% ja 50% vahele [26], mis on küll kõrgem kui mõni aasta tagasi, kuid jääb endiselt madalamale kui 80%, mis on soovituslik määr. Isegi kui tulevikus saavutab programm piisava osalusmäära, on sõeluuring sekundaarne emakakaelavähi ennetusmeede. Esmane rahvusvaheline soovitus emakakaelavähi ennetuseks on saavutada suur HPV-vastase vaktsiiniga hõlmatus tüdrukute seas [27]. Oluline on meeles pidada, et sõeluuring vähendab ainult emakakaela lameepiteelrakulistes kasvajatess haigestumust, kuid mitte emakakaela adenokartsinoome ega teiste paikmete HPV-ga seotud kasvajate teket [28].

### 3.4. HPV-vastaste vaktsiinide üldiseloomustus

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

**Cervarix** (ATC-kood: J07BM02; GlaxoSmithKline Biologicals SA) on HPV tüüpide 16 ja 18 rekombinantne, adjuveeritud ja adsorbeeritud vaktsiin, mis on näidustatud alates 9. eluaastast suguelundite (emakakaela, häbeme ja tupe) vähieelsete kahjustuste ja emakakaelavähi ennetamiseks. [29]

**Gardasil** (ATC-kood: J07BM01; Sanofi Pasteur MSD SNC/Merck Sharp & Dohme) on HPV tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud vaktsiin, mis on näidustatud alates 9. eluaastast, et ennetada suguelundite (emakakaela, häbeme, tupe) ning päraku vähieelseid kahjustusi ja vähke ning suguelundite tüükaid (teravad kondüloomid). [30]

**Gardasil 9** (ATC-kood: J07BM03; Sanofi Pasteur MSD SNC) on rekombinantne adsorbeeritud üheksavalentne vaktsiin, mis on näidustatud alates 9. eluaastast, et ennetada suguelundite (emakakaela, häbeme, tupe) ning päraku vähieelseid kahjustusi ja vähke ning suguelundite tüükaid (teravad kondüloomid). [31]

### 3.5. Vaktsineerimine Eestis

Papilloomiviirusnakkuse vastu vaktsineeritute arv on vanuserühmade kaupa tabelis 1.

**Tabel 1.** Papilloomiviirusnakkuse vastu vaktsineeritute arv Eestis 2008.–2019. aastal [32]

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

Aasta	0–14-aastased lapsed, n (%)	15–17-aastased noorukid, n (%)	Täiskasvanud, n (%)	Kokku, n
2015	84 (13)	69 (11)	473 (76)	626
2016	115 (16)	66 (9)	551 (75)	732
2017	62 (8)	70 (9)	659 (83)	791
2018	6257 (75)	1564 (19)	543 (6)	8364
2019	6990 (86)	550 (7)	633 (7)	8173

Alates 2018. aastast kuulub HPV-vastane vaktsiin riiklikku vaktsineerimisprogrammi. Tasuta üheksavalentset HPV-vastast vaktsiini hakati pakkuma 12–14-aastastele tüdrukutele (vt tabel 1). 2019. aastal oli ühe doosi vaktsiiniga hõlmatus sihtrühmades üle 60%. Võrreldes 2018. aastaga on hõlmatus suurenenud ja enamik tüdrukuid on saanud ka teise doosi vaktsiini [33].



## 4. Vaktsiinide efektiivsus

### 4.1. Ristkaitse

Võrreldes 2015. aasta raportiga on nüüdseks saadud teaduslik kinnitus, et kahevalentne HPV-vastane vaktsiin tekitab ristkaitse HPV 31, 33 ja 45 vastu ning seega hoiab ära rohkem emakakaelavähieelseid muutusi kui esialgu arvati. Siiski pole konsensust tekkiva ristkaitse efektiivsuse kohta, sest kulub veel aastakümneid, kuni selgub vaktsineerimise tegelik mõju vähisurumusele. Nagu Zhu *et al.* [34] arutlevad, ei ole kliinilistes uuringutes lihtne määratleda kahevalentse vaktsiini ristkaitse efektiivsust, kuna kõik HPV tüübid peale 16 ja 18 esinevad palju harvemini ja vajavad seetõttu suuremat uuringukohorti ning jälgimisaega. Lühike jälgimisaeg ja väike valim ei anna piisavat statistilist usaldusväärsust efektiivsuse hindamisel, eriti kliiniliste tulemite korral. Sellele vaatamata võib arvata, et enamikul (u 60%) kahevalentse vaktsiiniga vaktsineeritutest tekib kaitse HPV 31, 33 ja 45 püsiva infektsiooni vastu [35]. Et rahvastikus ilmneks kahevalentse vaktsiini suur efektiivsus CIN 3+ vastu, on oluline suur vaktsiiniga hõlmatumus, mis on saavutatud näiteks Šotimaal [36] ja Madalmaades [37].

Avaldatud ülevaateartiklites vaieldakse ristkaitse efektiivsuse üle ja autorid on jagunenud kahte leeri. Ristkaitse efektiivsuses kahtlejad mainivad, et ristkaitse ei ole piisava immunogeensusega ennetamaks HPV-ga seotud haigusi [38] ning ristkaitse lahtub kiiremini kui kindlatele HPV tüüpidele pakutav vaktsiinide kaitse [39–42]. Kui võrrelda kahe- ja üheksavalentse vaktsiini tekitatud immunogeensust vähemalt kuus kuud püsiva HPV 31, 33, 45, 52 ja 58 nakkuse vastu, on selge, et u neli aastat pärast vaktsineerimist on üheksavalentse vaktsiini kaitse nende HPV tüüpide vastu jätkuvalt suurem [43]. Seejuures vähem kui kaks doosi kahevalentset vaktsiini ei pruugi anda ristkaitset teiste tüüpide vastu [44].

Ristkaitse tunnustajad rõhutavad, et immunogeensuse analüüsid on julgustavad ning kahevalentne vaktsiin pakub ristkaitset HPV 31 ja 45 vastu ka seitse aastat pärast vaktsineerimist [40, 45]. Skinner *et al.* [46] arutlevad, et senised kahevalentse vaktsiini ristkaitse analüüsid on pigem konservatiivsed ja alahindavad tegelikku mõju suhteliselt väikeste valimite ja teiste tehniliste eripärade tõttu. Brotherton ja Bloem [47] on seisukohal, et kahevalentse vaktsiini isegi osaline ristkaitse aitab vähendada emakakaelavähki haigestumust, mis on HPV vaktsineerimise esmane eesmärk.

Aastal 2018 avaldatud Cochrane'i süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis [48] leiti, et kahevalentse vaktsiini efektiivsus CIN 3+ ennetamisel HPV-negatiivsetel tüdrukutel on 92%, samas kui neljavalentse vaktsiini efektiivsus on 46%. Vaktsiinide efektiivsus CIN 3+ ennetamisel, olenemata HPV staatusel algul, oli kahevalentsel vaktsiinil 45% ja neljavalentsel vaktsiinil 19%. Samas suurusjärgus kahevalentse vaktsiini efektiivsust on leitud ka rahvastikupõhistes uuringutes [36].

See on oluline teadmine, kuna seni on kahevalentse vaktsiini efektiivsust CIN 3+ ennetamisel hinnatud väiksemaks.

## **4.2. Vaktsineerimisjärgsed rahvastiku haigestumise uuringud**

2015.–2020. aastal avaldas vähemalt 14 riiki rahvastikupõhiseid uuringuid, kus hinnati HPV-vastaste vaktsiinide mõju haigestumusele.

### ***Kahevalentse vaktsiini uuringud***

Soome [49] ja Šotimaa [36, 50] uuringutes hinnati emakakaela düsplaasiasse haigestumust mittevaktsineeritud ja kahevalentse vaktsiiniga vaktsineeritud kohortide seas. Kõik uuringud leidsid, et kahevalentne vaktsiin on efektiivne CIN 1+ muutuste ennetamisel. Samuti juhiti tähelepanu, et mida varem vaktsineerida, seda suurem on tõenäosus, et tüdruk on HPV-negatiivne, mis omakorda suurendab vaktsiini efektiivsust.

### ***Neljavalentse vaktsiini uuringud***

Neljavalentse vaktsiini puhul on võimalik hinnata genitaaltüügastesse ja emakakaela düsplaasiasse haigestumuse muutust. Genitaaltüügastesse haigestumuse muutust on hinnatud Belgias [51], USA-s [52, 53], Tšehhis [54], Austraalias [55, 56], Itaalias [57], Iisrealis [58], Hispaanias [59], Kanadas [60], Taanis [61], Norras [62] ja Inglismaal [63]. Kõigis riikides leiti, et genitaaltüügastesse haigestumus on vähenenud pärast neljavalentse vaktsiini kasutuselevõttu. Genitaaltüügastesse haigestumus vaktsineeritud kohortide seas vähenes olenevalt riigist 55–91%. Samuti kirjeldati peaaegu kõigis artiklites ka suure üldimmuunsusfooni teket meeste seas. Leiti, et genitaaltüügastesse haigestumus vähenes 36–73% sama vanade või paar aastat vanemate poiste seas, kui olid vaktsineeritud tüdrukute kohordid.

Emakakaela düsplaasiasse haigestumuse muutust on hinnatud USA-s [64–68], Austraalias [69], Kanadas [70–72], Taanis [73] ja Rootsis [74]. Neljavalentne vaktsiin vähendas CIN 2+ haigestumist eri riikides 30–74%.

Rahvastikupõhiste uuringute tulemusi peaaegu ei saa omavahel võrrelda, kuna riigiti erinevad nii vaksineerimiskavad, hõlmatud kohordid, genitaaltüügaste ja emakakaela düsplaasia juhtude definitsioonid, andmete allikad, sõeluuringute ülesehitus (oluline emakakaela düsplaasiastest teadaandmiseks) ja andmete analüüs. Seetõttu on võimaluse korral korrektsem ja tulemusrikkam analüüsida mõnd süstemaatilist ülevaadet või metaanalüüsi, mis on ühtlustanud eelnimetatud probleemkohad.

### ***Kokkuvõttev süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs rahvastikupõhistest uuringutest***

2019. aasta suvel avaldati mahukas süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, kus hinnati rahvastikupõhiste uuringute põhjal emakakaela düsplaasiasse ja genitaaltüügastesse haigestumist, HPV levimuse muutust ja üldimmuunsusfooni teket pärast HPV-vastase vaktsiini vaksineerimiskavva lisamist [23]. Süstemaatilisse ülevaatesse lisati 65 uuringut ajavahemikus 2014 kuni veebruar 2018, olenemata HPV-vastase vaktsiini tüübist.

5–8 aastat pärast vaksineerimise algust oli HPV 16 ja 18 levimus vähenenud 83% 13–19-aastaste tüdrukute seas (79% riikides, kus kasutati neljavalentset vaktsiini, ja 86% riikides, kus kasutati kahevalentset vaktsiini) ja 66% 20–24-aastaste naiste seas (73% riikides, kus kasutati neljavalentset vaktsiini, ja 54% riikides, kus kasutati kahevalentse vaktsiini). HPV 31, 33, ja 45 levimus oli vähenenud 54% 13–19-aastaste tüdrukute seas, mis viitab riskaitse tekkimisele.

Genitaaltüügaste diagnoosimine vähenes 67% 15–19-aastaste tüdrukute seas, 54% 20–24-aastaste, ja 31% 20–24-aastaste naiste seas. 15–19-aastaste poiste seas vähenes genitaaltüügastesse haigestumus 48% ja 20–24-aastaste meeste seas 32%. Oluline roll genitaaltüügastesse haigestumuse vähenemisel oli neljavalentse vaktsiiniga hõlmatusel rahvastikus. Kui vaktsiiniga hõlmatus rahvastikus oli üle 50%, vähenes 15–19-aastaste tüdrukute haigestumus 5–8 aastat pärast vaksineerimise algust 88%; väikse hõlmatusega riikides oli see 44%. Sama palju (86%) vähenes haigestumus ka sama vanade poiste seas suure hõlmatusega riikides, kuid haigestumus ei vähenenud väikse hõlmatusega riikides. See viitab, et ainult suure hõlmatus kaudu on võimalik saavutada üldimmuunsusfoon.

Andmed ainult neljavalentset vaktsiini kasutavatest riikidest näitavad, et 5–8 aastat pärast vaktsineerimist oli CIN 2+ vähenenud 51% 15–19-aastaste tüdrukute seas. 20–24-aastaste naiste seas vähenes CIN 2+ haigestumine neljavalentset vaktsiini kasutanud riikides 22% ja kahevalentset vaktsiini kasutanud riikides 71%.

Kokkuvõttes järeldati, et HPV vaktsineerimine pakub pikaajalist kaitset rahvastiku tasemel ja tekitab suure üldimmuunsusfooni. Lisaks rõhutati, et mitme sünnikohordi vaktsineerimine on kõige tõhusam ja kiirem viis soovitud kaitset rahvastiku tasemel saavutada.

### **4.3. Kahe-, nelja- ja üheksavalentse vaktsiini efektiivsuse võrdlus**

Teadaolevalt ei ole avaldatud uuringuid, kus kõrvutatakse kolme vaktsiini ja võrreldakse nende efektiivsust või immunogeensust. See-eest on mitu uuringut, kus võrreldakse kahe- ja neljavalentse vaktsiini või nelja- ja üheksavalentse vaktsiini efektiivsust või immunogeensust.

#### ***Kahe- ja neljavalentse vaktsiini võrdlus***

Kolmes artiklis võrreldi kahe- ja neljavalentse vaktsiini immunogeensust [75–77]. Kõigis uuringutes leiti, et kahevalentne vaktsiin tekitab kõrgema HPV 16 ja 18 antikehade taseme kui neljavalentne vaktsiin. Samas oli neljavalentse vaktsiini tekitatud antikehade tase siiski mitu korda kõrgem kui mittevaktsineeritutel. Mõlema vaktsiini tekitatud kaitse püsib stabiilne vähemalt 12 aastat pärast vaktsineerimist.

Ühes uuringus [76] hinnati mõlema vaktsiini tekitatud HPV 31 ja 45 antikehade muutust seitse aastat pärast vaktsineerimist. Selgus, et ka neljavalentne vaktsiin tekitab mõningase riskaitse nende kahe tüübi vastu, kuid see on väiksem kui kahevalentse vaktsiini kasutamisel. HPV 31 ja 45 antikehade riskaitse tekkis vastavalt u 70%-l ja 30%-l kahevalentse vaktsiiniga vaktsineeritutest, kuid antikehade tiitri tase oli mitu korda väiksem kui HPV 16 või 18 antikehade oma. Samas nende mõlema HPV tüübi antikehade tase püsis seitsme aasta jooksul stabiilne, mis annab kinnitust, et riskaitse mõju ei hääbu kiiremini kui nn otsene kaitse.

Ühes artiklis [75] koondati kahe kolmanda faasi suure kliinilise uuringu andmed (PATRICIA kahevalentne vaktsiin ja FUTURE I/II neljavalentne vaktsiin) ning võrreldi lisaks immunogeensusele ka kliinilisi tulemeid. Leiti, et kahevalentse

vaktsiini efektiivsus vaktsineerimise hetkel HPV-negatiivsetel tüdrukutel ennetada CIN 3 (olenemata, mis HPV tüübi põhjustatud) on 93% ja neljavalentsel 43%. Mõlema vaktsiini efektiivsus ennetada HPV 16 ja 18 põhjustatud CIN 3 oli 100%.

Need tulemused on kooskõlas 2018. aastal avaldatud Cochrane'i süstemaatilise ülevaate ja metaanalüüsiga [48], kus leiti, et kahevalentse vaktsiini efektiivsus HPV-negatiivsetel tüdrukutel CIN 3+ ennetamisel on 92%, samas kui neljavalentse vaktsiini efektiivsus on 46%. Vaktsiinide efektiivsus CIN 3+ ennetamisel, olenemata esialgsest HPV staatusest, oli kahevalentsel vaktsiinil 45% ja neljavalentsel vaktsiinil 19%.

Samas suurusjärgus kahevalentse vaktsiini efektiivsus on leitud ka rahvastiku-põhistes uuringutes [36]. See on oluline tulemus, kuna seni on kahevalentse vaktsiini efektiivsust CIN 3+ ennetamisel hinnatud väiksemaks. Kahe vaktsiini efektiivsuse erinevus on tõenäoliselt tingitud kahevalentse vaktsiini tekitatud riskkaitsest.

### *Nelja- ja üheksavalentse vaktsiini võrdlus*

Nelja- ja üheksavalentse vaktsiini immunogeensust hindavates uuringutes [78–82] on leitud, et mõlemad vaktsiinid pakuvad sarnast kaitset HPV 6, 11, 16 ja 18 vastu, kuid üheksavalentne hoiab ära ka HPV 31, 33, 45, 52 ja 58 püsiva nakkuse.

Võrreldes nelja- ja üheksavalentse vaktsiini kliinilist mõju emakakaela-, häbeme- ja tupevähieelsete muutuste ennetamisele on leitud, et üheksavalentne on tõhusam kui neljavalentne [80, 82–84]. Seni kõige pikema jälgimisaja ja suurema valimiga uuringus [79] väidetakse, et kuus aastat pärast vaktsineerimist ennetavad nelja- ja üheksavalentne vaktsiin samaväärselt HPV 16 ja 18 põhjustatud haigusi. Seejuures on üheksavalentse tõhusus üle 95%, ennetamaks HPV 31, 33, 45, 52 või 58 põhjustatud muutusi.

## **4.4. Kokkuvõtte vaktsiinide efektiivsusest**

Varasema HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhususe raporti [1] valmimise ajaks ei olnud teada, kas kahevalentne HPV-vastane vaktsiin tekitab riskkaitset. Nüüdseks on teada, et kahevalentne vaktsiin tekitab u 60%-l vaktsineeritutele riskkaitse HPV 31, 33 ja 45 vastu [35]. Kahevalentse vaktsiini efektiivsus vaktsineerimise hetkel HPV-negatiivsete naiste seas CIN 3+ muutuste ennetamisel on 92% ja neljavalentse vaktsiini efektiivsus 46% [48]. Kahevalentse efektiivsus vaktsineerimise hetkel

olenemata HPV staatusest CIN 3+ muutuste ennetamisel on 45%, neljavalentse vaktsiini efektiivsus 19% [48]. Tekkinud riskaitse on püsiv vähemalt seitse aastat pärast vaksineerimist [76]. Sarnased tulemused saadi ka rahvastikupõhiseid uurin-  
guid koondavas süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis [23].

Seni pole kliinilistes ja rahvastikupõhistes uuringutes saadud tõendust kahevalentse vaktsiini efektiivsuse kohta teiste (välja arvatud emakakaela düsplaasiate) HPV-ga seotud haigusseisundite ennetamisel. On teada, et kahevalentne vaktsiin ennetab häbeme, tupe ja suuneelu HPV 16 ja 18 püsivat nakkust [85–87], kuid ei ole veel teada, kas ja kui suur on reaalne efektiivsus ennetada nende piirkondade vähki ja vähieelseid seisundeid.

2019. aastal avaldatud mahukas süstemaatilises ülevaates ja rahvastikupõhiste uuringute metaanalüüsis [23] kinnitati nii kahe- kui ka neljavalentse efektiivsust püsiva HPV nakkuse, genitaaltüügaste ja CIN 2+ ennetamisel. Eriti suur efektiivsus oli riikides, kus vaktsiiniga hõlmatus on vähemalt 50% ja vaksineeritakse (või on vaksineeritud) rohkem kui üks tüdrukute kohort aastas. Samuti oli nendes riiki-  
des tekkinud suur üldimmuunsusfoon, mis pakkus kaitset ka mittevaksineeritud poistele.

## 5. HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusus

Järgnevalt antakse ülevaade HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususest, esitades esmalt kokkuvõtted 2011. ja 2015. aasta TTH raportisse [1, 88] kaasatud kulutõhususe uuringutest. Seejärel kirjeldatakse 2015.–2020. aastal lisandunud kulutõhususe uuringute metoodikat ja tulemusi.

### 5.1. 2011. ja 2015. aasta raportisse kaasatud kulutõhususe uuringud

**2011. aasta raportisse** [88] kaasatud 17 uurimusest ja neljast raportist olid andmed vaktsineerimise tervisetulemite kohta kättesaadavad 11 artiklis ja kahes raportis. Nende põhjal hoiti vaktsineerimisega 10 000 naise kohta nende eluea jooksul ära 17–70 emakakaelavähki ja 5–50 emakakaelavähist tingitud surma, mis tähendas 24–910 QALY suurust võitu. Kokkuvõttes leiti, et uuringutes erinevad prognoosid ärahoitavate emakakaelavähi juhtude ja vähisurmade kohta ligi viis korda ja võit eluaastates isegi kuni 10 korda. Kulutõhususe uuringutes, kus ei arvestatud vaktsiinide riskikaitsetoime ja üldimmuunsusfooni tekkega, varieerus ICER QALY kohta alates 1917 eurost Taanis kuni 411 467 euron (442 039 USA dollarit) USA-s. Väiksemad võidetud QALY maksumused on saavutatud uuringutes, kus on kasutatud madalamaid diskonteerimismäärasid, arvestatud üldimmuunsusfooniga ja kulude hindamisel on kasutatud kas ühiskonna perspektiivi või kaasatud isiklike väljaminekuid.

**2015. aasta raportisse** [1] kaasati 11 kulutõhususe artiklit, millest seitse käsitlesid vaktsineerimise kulutõhusust Euroopa riikides, kaks Kanadas, üks Uus-Meremaal ja üks Tšiilis. Ainult üksikutes uuringutes olid esitatud andmed ärahoitud emakakaelavähkide või surmajuhtude kohta. Nende uuringute järgi hoiti vaktsineerimisega 10 000 naise kohta ära nende eluea perspektiivis 8–95 emakakaelavähki ja 46–50 emakakaelavähist tingitud surma, mis tähendas 20–296 QALY suurust võitu. Täiendkulu tõhususe määr QALY kohta oli 110 – 25 685 eurot. Enamikus originaaluuringutes jäi ICER vahemikku 10 000 – 30 000 eurot QALY kohta, mida autorid pidasid kulutõhusaks. Täiendkulu tõhususe määra väärtust mõjutasid enim vaktsiini hind ja diskonteerimismäär. Mõned autorid hindasid tundlikkuse analüüsis ka sõeluuringuga kaetuse mõju ja tõid välja, et vaktsineerimine on vähem kulutõhus, kui sõeluuringu hõlmatus on suurem.

## **5.2. 2015.–2020. aastal avaldatud kulutõhususe uuringud**

Siinse peatüki eesmärk on anda ülevaade 2015.–2020. aastal lisandunud kulutõhususe uuringutest. Muutunud uurimisvajadusest tingituna laiendati analüüsi ja kaasati ka uuringud, kus puudus mittevaktsineerimise strateegia. Raportisse kaasati 16 kulutõhususe artiklit (vt ptk 2), millest seitse käsitles Euroopa riike, seitse Aasia riike (sh kolm Singapuri), üks Austraaliat ja üks Kanadat. Enamik kulutõhususe mudelitest kasutas tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivi (mitmes uuringus oli lisaks vaadatud ka ühiskonna perspektiivi) ning arvestas vaktsineerimise otseseid kulusid ja vähieelsete seisundite, genitaaltüügaste või vähiravi kulusid.

Kulutõhususe hindamiseks on uuringutes kasutatud Markovi kohordimudelit või dünaamilist ülekandemudelit. Kuna vaktsineerimise tulem ilmneb pikema perioodi, tüüpiliselt patsiendi eluea jooksul, on mudelite ajaperspektiiv patsiendi oodatav eluiga või jälgitakse kohorti kuni surmani. Kulutõhususe uurimustes on võrreldud vaktsineerimist mittevaktsineerimisega, enamasti juba toimuva sõeluuringu kõrval või võrreldes eri vaktsiine omavahel.

Kaasatud 16 kulutõhususe uuringu metoodika kokkuvõte on tabelis 2.



**Tabel 2.** HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe uurimuste kirjeldus

Uurimus	Riik	Perspektiiv	Mudel	Ajaperspektiiv	Kulud	Tervise- tulemid	Diskontee- rimismäär
Mahumud <i>et al.</i> 2019 [89]	Austraalia	Tervishoiu rahastaja, ühiskond	Staatiline (PRIME)	20 aastat	2018 AUS \$	DALY	5%
Datta <i>et al.</i> 2019 [90]	UK	Tervishoiu rahastaja, ühiskond	Dünaamiline	100 aastat	2013–2014 UK £	QALY	3,5%
Tang <i>et al.</i> 2019 [91]	Taiwan	Valitsus	Markovi	95 aastat	2016 NT \$	QALY	3%
Lee <i>et al.</i> 2019 [92]	Korea	Ministeerium	Markovi	95 aastat	2014 KRW	LY, QALY	5%
Fuente <i>et al.</i> 2019 [93]	Hispaania	Maksja	Dünaamiline	100 aastat	2017 €	QALY	3%
van Krieking <i>et al.</i> 2018 [94]	Malaisia	Ministeerium	Markovi	95 aastat	2015 MYR	QALY	3%
Tay <i>et al.</i> 2018 [95]	Singapur	<i>täpsustamata</i>	Dünaamiline	100 aastat	2014 SG \$	QALY	3%
Tay <i>et al.</i> 2018 [96]	Singapur	Tervishoiu rahastaja	Markovi	95 aastat (eluea perspektiiv)	2014 SG \$	LY, QALY	3%
Võrno <i>et al.</i> 2017 [97]	Eesti	Tervishoiu rahastaja	Markovi	88 aastat	2016 €	QALY	5%
Damm <i>et al.</i> 2017 [98]	Saksamaa	Tervishoiu rahastaja, ühiskond	Dünaamiline	100 aastat	2010 €	LY, QALY	3%
Mennini <i>et al.</i> 2017 [99]	Itaalia	Tervishoiu rahastaja	Dünaamiline	100 aastat	2014 €	QALY	3%
Tay <i>et al.</i> 2017 [100]	Singapur	Tervishoiu rahastaja	Dünaamiline	100 aastat	2017 SG \$	QALY	3%
Larger <i>et al.</i> 2017 [101]	Saksamaa	Tervishoiu rahastaja	Dünaamiline	100 aastat	2014 €	QALY	3%
Sander <i>et al.</i> 2016 [102]	Kanada	Tervishoiu rahastaja	Dünaamiline	100 aastat	2012 CAN \$	QALY	5%
Haeussler <i>et al.</i> 2015 [103]	Itaalia	<i>täpsustamata</i>	Dünaamiline	55 aastat	<i>täpsustamata</i> €	QALY	3%
Connelly <i>et al.</i> 2015 [104]	Jaapan	Tervishoiu rahastaja	Markovi	kuni 85-aastaseks saamiseni	2014 US \$	QALY	5%

Raportisse kaasatud uuringutes varieerusid nii kulutõhususe hindamise metoodika kui ka vaatlusalused strateegiad: mõnes uuringus hinnati konkreetse vaktsiini kulutõhusust võrreldes mittevaktsineerimisega, mõnes olid kaasatud strateegiate hulgas nii kõik vaktsiinid kui ka mittevaktsineerimine jne. Tulemuste tõlgendamisel tuleks arvestada, et uuringu põhjal ei saa teha kulutõhususe järeldusi vaktsiini kohta, mida konkreetsetes uuringutes ei kaasatud võimaliku strateegiana. Näiteks kui uuringus on kaasatud strateegiatena mittevaktsineerimine, kahevalentne vaktsiin ja neljavalentne vaktsiin ning järeldatakse, et neljavalentne vaktsiin on kulutõhus, siis see ei tähenda veel, et üheksavalentne vaktsiin ei oleks kulutõhus. Tabelis 3 on kaasatud uuringutes võrreldud strateegiate ülevaade.

**Tabel 3.** Ülevaade kaasatud uuringutes võrreldud strateegiatest

Võrreldud strateegiad	Uuringute arv
Mittevaktsineerimine ja üheksavalentne	1
Mittevaktsineerimine, kahevalentne, neljavalentne, üheksavalentne	3
Mittevaktsineerimine, kahevalentne, neljavalentne	4
Neljavalentne ja üheksavalentne	2
Kahevalentne, neljavalentne, üheksavalentne	2
Mittevaktsineerimine ja neljavalentne	2
Mittevaktsineerimine ja kahevalentne	2

Kulutõhususe analüüsidest oli enamasti eesmärk leida konkreetse riigi kontekstis kõige kulutõhusam strateegia vaktsineerimiseks, mitte üksnes võrrelda eri vaktsiine mittevaktsineerimisega. Tabelis 4 on informatsioon võrreldavate strateegiate kohta, vastavad tervisetulemid (QALY-d) ja kulud (või võidetud/kaotatud tervisetulemid ja lisakulu) ning tulemused ja järeldused. Mõnes uuringus on võrreldavate strateegiate hulgas ka neid, mis hindavad nii poiste kui ka tüdrukute vaktsineerimise kulutõhusust, kuid tulemuste ja järelduse all esitatakse siinse raporti kontekstist lähtuvalt ainult tüdrukute vaktsineerimise kulutõhususse puutuvat.

Vaktsineerimise strateegiate tulemuslikkust väljendati täiendkulu tõhususe määrana (ICER). Täiendkulu tõhususe määr leiti, võrreldes kõiki ülejäänud strateegiaid konkreetse (mittevaktsineerimine) või eelmise strateegiaga (võrdlusalune strateegia oli alati erinev). Kõigis uuringutes leiti, et vaktsineerimine on kulutõhus. Uuringute metoodikad erinevad, sh kaasatud strateegiad ja võrdlusalused rühmad, seetõttu ei ole võimalik ülevaate põhjal üheselt öelda, milline vaktsiin on kõige kulutõhusam. Tulemus sõltub oluliselt kaasatud sisenditest. Samas järeldused sõltuvad kaasatud

strateegiatest ehk järeldusi saab teha ainult nende strateegiate kohta, mida alternatiividena võrreldi (vt tabel 3).

Nii leiti mitmes uuringus, et kahevalentne vaktsiin on võrreldes mittevaktsineerimisega kulutõhus ja domineeriv (st lisakulu väiksem ja tervisevõit suurem) strateegia nelja- ja/või üheksavalentse vaktsiini üle. Samas oli sellisele järeldusele jõudnud uuringutest üheksavalentne vaktsiin strateegiana kaasatud vaid ühes uuringus ja kõigis eeldati juba sisendite põhjal, et kahevalentne vaktsiin on oluliselt efektiivsem kui nelja- ja üheksavalentne vaktsiin. Ühtlasi on nendel uuringutel suures osas samad autorid ehk sarnaseid efektiivsuse hinnanguid on kasutatud eri uuringutes. Ühes uuringus [98] leiti, et neljavalentne vaktsiin on kulutõhus võrreldes kahevalentse vaktsiini ja mittevaktsineerimisega. Samuti oli uuringuid, milles järeldati, et üheksavalentne vaktsiin on kulutõhus võrreldes kas mittevaktsineerimisega või kahe- ja neljavalentse vaktsiiniga. Mõne uuringu tulemustes ei tooda ka välja, milline vaktsiin on kulutõhus, vaid leitakse, et vaktsineerimine üldiselt on kulutõhus võrreldes mittevaktsineerimisega.

**Tabel 4.** HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe uuringute tulemused

Uurimus	Vaktsineerimise strateegiad	Tervisetulemid	Kulud	Tulemused (ICER) ja järeldused
Mahumud <i>et al.</i> 2019 [89]	1) mittevaktsineerimine 2) üheksavalentne lisaks võrreldi strateegiaid sõltuvalt läbiviimise kohast (kool, tervishoiuasutus)	Tervisevõit kohordi kohta (n = 118 679): 113 emakakaelavähki, 23 emakakaelavähist tingitud surma, 598 DALY	Vaktsineerimise täiendkulu kohordi kohta: tervishoiu rahastaja perspektiivist 28 mln AUS \$ ühiskonna perspektiivist 27 mln AUS \$	Üheksavalentne võrreldes mittevaktsineerimine: tervishoiu rahastaja perspektiivist 47 008 AUS \$/DALY ühiskonna perspektiivist 44 678 AUS \$/DALY <b>Järeldus:</b> tüdrukute kaheannuseline vaktsineerimine üheksavalentse vaktsiiniga on kulutõhus
Datta <i>et al.</i> 2019 [90]	1) mittevaktsineerimine 2) kahevalentne 3) neljavalentne 4) üheksavalentne lisaks võrreldi strateegiaid poistel ja leiti kõrgeim vaktsiini hind, millega oleks vaktsineerimine kulutõhus	Tervisetulemeid strateegiate kaupa või võitu tervisetulemis ei esitatud	Kulusid strateegiate kaupa või vaktsineerimisega seotud lisakulu ei esitatud	Sama vaktsiini hinna korral on ICER üheksavalentse vaktsiiniga väikseim, kahevalentsega suurim <b>Järeldus:</b> mittevaktsineerimisega võrreldes on tüdrukute vaktsineerimine väga kulutõhus (odavama annuse hinna korral isegi domineeriv)
Tang <i>et al.</i> 2019 [91]	1) mittevaktsineerimine 2) kahevalentne 3) neljavalentne 4) üheksavalentne	Tervisevõit inimese kohta: kahevalentsega 0,037 QALY neljavalentsega 0,016 QALY üheksavalentsega 0,032 QALY	Vaktsineerimise täiendkulu inimese kohta: kahevalentsega 5570 NT \$ neljavalentsega 6063 NT \$ üheksavalentsega 8457 NT \$	<b>Järeldus:</b> kahevalentne on mittevaktsineerimisega võrreldes kulutõhus, neljavalentse ja üheksavalentse üle domineeriv

Uurimus	Vaktsineerimise strateegiad	Tervisetulemid	Kulud	Tulemused (ICER) ja järeldused
Lee <i>et al.</i> 2019 [92]	1) mittevaktsineerimine 2) kahevalentne 3) neljavalentne	Tervisetulem kohordi kohta (n = 253 000): mittevaktsineerimisel 5 119 899 QALY kahevalentsega 5 121 525 QALY neljavalentsega 5 121 530 QALY	Vaktsineerimise kulu kohordi kohta: mittevaktsineerimisel 33 069 mln KRW kahevalentsega 71 919 mln KRW neljavalentsega 72 211 mln KRW	Kahevalentne võrreldes mittevaktsineerimine: 23,893 mln KRW/QALY neljavalentne võrreldes kahevalentne: rohkem QALY-sid suuremate kuludega <b>Järeldus:</b> vaktsineerimine on kulutõhus ja kahevalentne annab neljavalentsega võrreldava tervisetulemi ning kulude kokkuhoiu
Fuente <i>et al.</i> 2019 [93]	1) neljavalentne 2) üheksavalentne lisaks hinnati sooneutraalse vaktsineerimise kulutõhusust	Tervisetulem inimese kohta: neljavalentsega 28,605 QALY üheksavalentsega 28,606 QALY	Kulu inimese kohta: neljavalentsega 421,81 € üheksavalentsega 428,07 €	Üheksavalentne võrreldes neljavalentne: 7718 €/QALY <b>Järeldus:</b> tükirukutel on üheksavalentne kulutõhus, sooneutraalne vaktsineerimine üheksavalentsega võib olla kulutõhus
van Krieking <i>et al.</i> 2018 [94]	1) mittevaktsineerimine 2) kahevalentne 3) neljavalentne	Tervisetulem kohordi kohta (n = 259 000): mittevaktsineerimisel 6 051 232 QALY kahevalentsega 6 053 146 QALY neljavalentsega 6 052 900 QALY	Kulu kohordi kohta: mittevaktsineerimisel 272 mln MYR kahevalentsega 197 mln MYR neljavalentsega 215 mln MYR	<b>Järeldus:</b> kahevalentne on võrreldes mittevaktsineerimisega kulutõhus, võrreldes neljavalentsega domineeriv
Tay <i>et al.</i> 2018 [95]	1) kahevalentne 2) neljavalentne 3) üheksavalentne	Üheksavalentse vaktsiini tervisevõit inimese kohta: võrreldes kahevalentsega 0,0002 QALY võrreldes neljavalentsega 0,0016 QALY	Üheksavalentse vaktsiini täiendkulu inimese kohta: võrreldes kahevalentsega 2,25 SG \$ võrreldes neljavalentsega 15,5 SG \$	Üheksavalentne võrreldes kahevalentne 929 SG \$/QALY neljavalentne 9864 SG \$/QALY <b>Järeldus:</b> vaktsineerimine üheksavalentsega on kulutõhus

Uurimus	Vaktsineerimise strateegiad	Tervisetulemid	Kulud	Tulemused (ICER) ja järeldused
Tay <i>et al.</i> 2018 [96]	1) mittevaktsineerimine 2) kahevalentne 3) neljavalentne	Tervisetulem kohordi kohta (n = 22 000): mittevaktsineerimisel 661 514 QALY kahevalentsega 661 757 QALY neljavalentsega 661 729 QALY	Kulu kohordi kohta: mittevaktsineerimisel 45,1 mln SG \$ kahevalentsega 46,8 mln SG \$ neljavalentsega 47,2 mln SG \$	Kahevalentne võrreldes: mittevaktsineerimine 12 645 SG \$/QALY neljavalentsega domineeriv <b>Järeldus:</b> vaktsineerimine kahevalentsega on võrreldes mittevaktsineerimisega kulutõhus
Vörno <i>et al.</i> 2017 [97]	1) mittevaktsineerimine 2) kahevalentne 3) neljavalentne 4) üheksavalentne	Tervisevõit 10 000 inimese kohta: kahevalentsega 92 QALY neljavalentsega 99 QALY üheksavalentsega 139 QALY	Täiendkulu kohordi kohta võrreldes mittevaktsineerimisega: kahevalentsega 1,29 mln € neljavalentsega 1,38 mln € üheksavalentsega 1,61 mln €	Mittevaktsineerimisega võrreldes: kahevalentne 14 007 €/QALY neljavalentne 14 067 €/QALY üheksavalentne 11 633 €/QALY
Damm <i>et al.</i> 2017 [98]	1) mittevaktsineerimine 2) kahevalentne 3) neljavalentne	Tervisekadu kohordi kohta (n täpsustamata): mittevaktsineerimisel 547 617 QALY, kahevalentsega 465 757 QALY neljavalentsega 438 136 QALY	Kulu kohordi kohta: mittevaktsineerimisel 18 043 mln € kahevalentsega 20 339 mln € neljavalentsega 19 027 mln €	Mittevaktsineerimisega võrreldes: kahevalentne 34 249 €/QALY neljavalentne 14 711 €/QALY <b>Järeldus:</b> vaktsineerimine võiks olla kulutõhus ja neljavalentne on kulutõhusam
Mennini <i>et al.</i> 2017 [99]	1) kahevalentne 2) neljavalentne 3) üheksavalentne lisaks hinnati universaalse vaktsineerimise kulutõhusust	Tervisetulem inimese kohta: kahevalentsega 27,536 QALY neljavalentsega 27,538 QALY üheksavalentsega 27,539 QALY	Kulu inimese kohta: kahevalentsega 188,92 € neljavalentsega 180,60 € üheksavalentsega 183,29 €	Üheksavalentsega võrreldes: kahevalentne domineeriv neljavalentne 4483 €/QALY <b>Järeldus:</b> üleminek üheksavalentsele on kulutõhus

Uurimus	Vaktsineerimise strateegiad	Tervisetulemid	Kulud	Tulemused (ICER) ja järeldused
Tay <i>et al.</i> 2017 [100]	1) mittevaktsineerimine 2) neljavalentne	Tervisetulem inimese kohta: mittevaktsineerimisel 26,734 QALY neljavalentsega 26,739 QALY	Kulu inimese kohta: mittevaktsineerimisel 311,37 SG \$ neljavalentsega 370,23 SG \$	Mittevaktsineerimisega võrreldes: neljavalentne 12 464 SG \$/QALY <b>Järeldus:</b> vaktsineerimine on kulutõhus
Largelon <i>et al.</i> 2017 [101]	1) neljavalentne 2) üheksavalentne lisaks hinnati universaalse vaktsineerimise kulutõhusust	Tervisetulem inimese kohta: neljavalentsega 28,3686 QALY üheksavalentsega 28,3693 QALY	Kulu inimese kohta: neljavalentsega 336,17 € üheksavalentsega 336,41 €	Üheksavalentne võrreldes: neljavalentne 328,77 €/QALY <b>Järeldus:</b> universaalse vaktsineerimisega kaasneks oluline tervisevõit
Sander <i>et al.</i> 2016 [102]	1) mittevaktsineerimine 2) kahevalentne	Tervisetulem inimese kohta: mittevaktsineerimisel 17,572 QALY kahevalentsega 17,591 QALY	Kulu inimese kohta: mittevaktsineerimisel 478,40 \$ kahevalentsega 590,69 \$	Kahevalentne võrreldes mittevaktsineerimisega 5879 \$/QALY <b>Järeldus:</b> vaktsineerimine on kulutõhus
Haeussler <i>et al.</i> 2015 [103]	1) mittevaktsineerimine 2) neljavalentne lisaks hinnati universaalse vaktsineerimise kulutõhusust	Tervisetulem kohordi kohta (n ≈ 150 000 000; tegemist ei ole kohortmudeliga ja kohordi suurus sõltub strateegiast): mittevaktsineerimisel 127 035 994 QALY neljavalentsega 128 409 504 QALY	Kulu kohordi kohta: mittevaktsineerimisel 187 mln € neljavalentsega 484 mln €	<b>Järeldus:</b> võrreldes mittevaktsineerimisega saavutatakse tûdrukuid vaktsineerides lisakuludega võit tervisetulemis. Universaalne vaktsineerimine on kulutõhus võrreldes emakaelavähi sõeluuringu või ainult tûdrukute vaktsineerimisega
Connelly <i>et al.</i> 2015 [104]	1) mittevaktsineerimine 2) kahevalentne	Tervisetulemeid strateegiate kaupa või võitu tervisetulemis ei esitatud. Leiti, et vaktsineerimine vähendab emakakaelavähi haigestumise või suremise riski	Kulu strateegiate kaupa või lisakulu ei esitatud	Kahevalentne võrreldes mittevaktsineerimisega 20 315 US \$/QALY <b>Järeldus:</b> vaktsineerimise lisamine emakakaelavähi sõeluuringule võiks olla kulutõhus ja vähendada emakakaelavähist tingitud haiguskoormust

domineeriv – lisakulu väiksem, tervisevõit suurem

Viies uuringus [89, 100, 102–104] oli hinnatud ühe vaktsiini kulutõhusust võrreldes mittevaktsineerimisega ning kahes [93, 101] nelja- ja üheksavalentse vaktsiini omavahelist kulutõhusust. Datta *et al.* [90] uuringus hinnati, millise vaktsiini hinna juures oleks vaktsineerimine kulutõhus ning QALY-sid strateegiate kaupa ja võitu QALY-des ei esitatud, kuid sama vaktsiini hinna korral on ICER üheksavalentse vaktsiini jaoks kõige väiksem ja kahevalentse vaktsiini jaoks kõige suurem (tulevalt sellest, et üheksavalentset vaktsiini hinnati kõige efektiivsemaks). Dammi *et al.* [98] uuringus olid tulemused esitatud kohordi kohta ja kuigi ei antud teada kohordi suurust, domineeris neljavalentne vaktsiin kahevalentse vaktsiini üle (ehk on kulude mõttes odavam ja ühtlasi efektiivsem).

Tabelis 5 ja 6 on koondtulemus uuringutest, mis hindasid nii kahevalentse kui ka nelja- ja/või üheksavalentse vaktsiini kulutõhusust ehk uuringud, mille põhjal on kaudselt võimalik võrrelda nelja- ja üheksavalentset vaktsiini kahevalentse vaktsiiniga. Osas uuringutes pole kõik tulemused esitatud võrreldaval kujul ja seetõttu on need raporti autorite teisendatud. Kõik kulud on võrreldavuse huvides teisendatud eurodeks.

**Tabel 5.** Neljavalentse vaktsiini võrdlus kahevalentse vaktsiiniga

Uurimus	QALY inimese kohta (kahevalentne)	QALY inimese kohta (neljavalentne)	neljavalentne vs. kahevalentne	ICER
Tang <i>et al.</i> 2019 [91]	24,75230	24,73210	−0,02020	kahevalentne domineeriv
Lee <i>et al.</i> 2019 [92]	20,24318	20,24320	0,00002	0,2 triljonit €/QALY*
van Krieking <i>et al.</i> 2018 [94]	23,37122	23,37027	−0,00094	kahevalentne domineeriv
Tay <i>et al.</i> 2018 [95]			0,00085	9820 €/QALY*
Tay <i>et al.</i> 2018 [96]	30,07986	30,07590	−0,00127	kahevalentne domineeriv
Vörno <i>et al.</i> 2017 [97]	–	–	0,00070	13 349 €/QALY
Mennini <i>et al.</i> 2017 [99]	27,53571	27,53797	0,00226	neljavalentne domineeriv

\* 1 KRW = 0,00073 €; 1 SG \$ = 0,63 €



**Tabel 6.** Üheksavalentse vaktsiini võrdlus kahevalentse vaktsiiniga

Uurimus	QALY inimese kohta (kahevalentne)	QALY inimese kohta (üheksavalentne)	üheksavalentne vs. kahevalentne	ICER
Tang <i>et al.</i> 2019 [91]	24,75230	24,74740	-0,00490	kahevalentne domineeriv
Tay <i>et al.</i> 2018 [95]	–	–	0,00024	5894 €/QALY*
Vörno <i>et al.</i> 2017 [97]	–	–	0,00479	6795 €/QALY
Mennini <i>et al.</i> 2017 [99]	27,53571	27,53797	0,00286	üheksavalentne domineeriv

\* 1 SG \$ = 0,63 €

Tervisetulemi erinevus eri strateegiatega korral on enamasti tingitud mudelis kasutatud vaktsiinide efektiivsuse hinnangutest. Näiteks sellest, kas kahevalentse puhul arvestatakse riskkaitsega või mitte (riskkaitse suurendab vaktsiini efektiivsust). Ühtlasi on tervisetulemi erinevus tingitud ka terviseseisunditele omistatud elukvaliteedihinnangutest, aga nende mõju ulatust on keeruline hinnata.

### 5.3. Kokkuvõtte HPV-vastase vaksineerimise kulutõhususest

Kulutõhususe uuringute ülevaate uuendamine võtab kokku ka selles vallas tehtud muudatused. Esimesed uuringud hindasid enamasti kulutõhusust tüdrukutel ja olid tehtud emakakaelavähi ennetamise seisukohalt. Järgmistes uuringutes vaadati lisaks emakakaelavähile teisi terviseväljundeid. Lisandunud on uuringud, kus hinnati üheksavalentse vaktsiini kulutõhusust. Kui tõendati, et ka kaheannuseline vaksineerimine tüdrukute seas võiks olla sama efektiivne kui kolmeannuseline vaksineerimine, hinnati kaheannuselise vaksineerimise kulutõhusust. Uuemates uuringutes on hinnatud lisaks tüdrukute vaksineerimisele ka poiste vaksineerimise kulutõhusust. Viimastes uuringutes ei ole enam mittevaksineerimise strateegiat, sest see valik ei ole enam paljude riikide jaoks aktuaalne.

HPV-vastase vaksineerimisega on võimalik ära hoida nii emakakaelavähki kui ka teisi HPV nakkusest tingitud kasvajaid ning nendega seotud surmajuhete. Nelja- ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel ennetatakse ka genitaaltüügastesse haigestumist, mis tingib ka täiendava võidu kvaliteetsetes eluaastates. Kokkuvõttes on nii varasemas raportis kajastatud kui ka uuemad kulutõhususe uuringud sarnased: kasutatakse enamasti Markovi kohordimudelit või dünaamilist üleminekumudelit;

kulutõhusust hinnatakse tervishoiu rahastaja, mõnel juhul ka ühiskonna perspektiivist; enamasti jälgitakse vaktsineeritavaid nende eeldatava eluea jooksul või kuni surmani.

Kõigis kaasatud kulutõhususe uuringutes leitakse, et vaktsineerimine on võrreldes mittevaktsineerimisega kulutõhus. Küll aga ei ole ülevaate põhjal võimalik üheselt öelda, milline vaktsiin on kõige kulutõhusam, kuna eri uuringutes olid vaatluse all eri strateegiad, kasutati eri sisendeid ja eeldusi ning seetõttu jõuti eri järeldusteni.

Täiendkulu tõhususe määr QALY kohta võrreldes mittevaktsineerimisega oli uuringutes 5000 – 35 000 eurot. Kuna täiendkulu määrad olid uuringutes eri väärtusega, ei ole kulutõhususe uuringute alusel võimalik kahe-, nelja- ja üheksavalentseid vaktsiine üheselt järjestada.

Mudelitel põhinevad kulutõhususe uuringud on alati reaalse elu lihtsustused nii valitud sisendite kui ka eelduste poolest. Kulutõhususe uuringute tulemusi mõjutavad mitmed sisendid: vaktsiini efektiivsus ja hind, ajaperspektiiv, diskonteerimismäär, vähiravi kulu, sõeluuringuga hõlmatus jms. Seega mõjutavad tulemusi ka valikud ja eeldused mudeli koostamisel, näiteks milliseid kliinilisi väljundeid mudelis käsitletakse, kas arvestatakse üldimmuunsusfooni ja riskkaitsetoimega, kas eeldatakse eluaegset immuunsust või seda, et vaja läheb tõhustusannust.

Ennetuse muudavad kulutõhusamaks eeldused, mis muudavad vaktsineerimise efektiivsemaks (kaitse ka teiste vähkide eest, üldimmuunsusfooni ja riskkaitsetoime). Ennetuse muudab samas vähem kulutõhusaks lisakulu, näiteks lisaannus. Kulutõhususe uuringute tulemused varieeruvad ka kuluisenditest sõltuvalt, kuna ravikulud ja -praktikad erinevad riigiti. Nii võib olla ühes riigis vaktsineerimis- ja ravikulu oluliselt suurem kui mõnes teises riigis. Samuti erinevad tulemused selle poolest, milline on tervishoiusüsteemi korraldus riigis. Seetõttu ei ole võimalik üldistada teiste riikide kulutõhususe analüüside tulemusi Eesti olude jaoks.

## 6. Kulutõhususe arvutamise metoodika

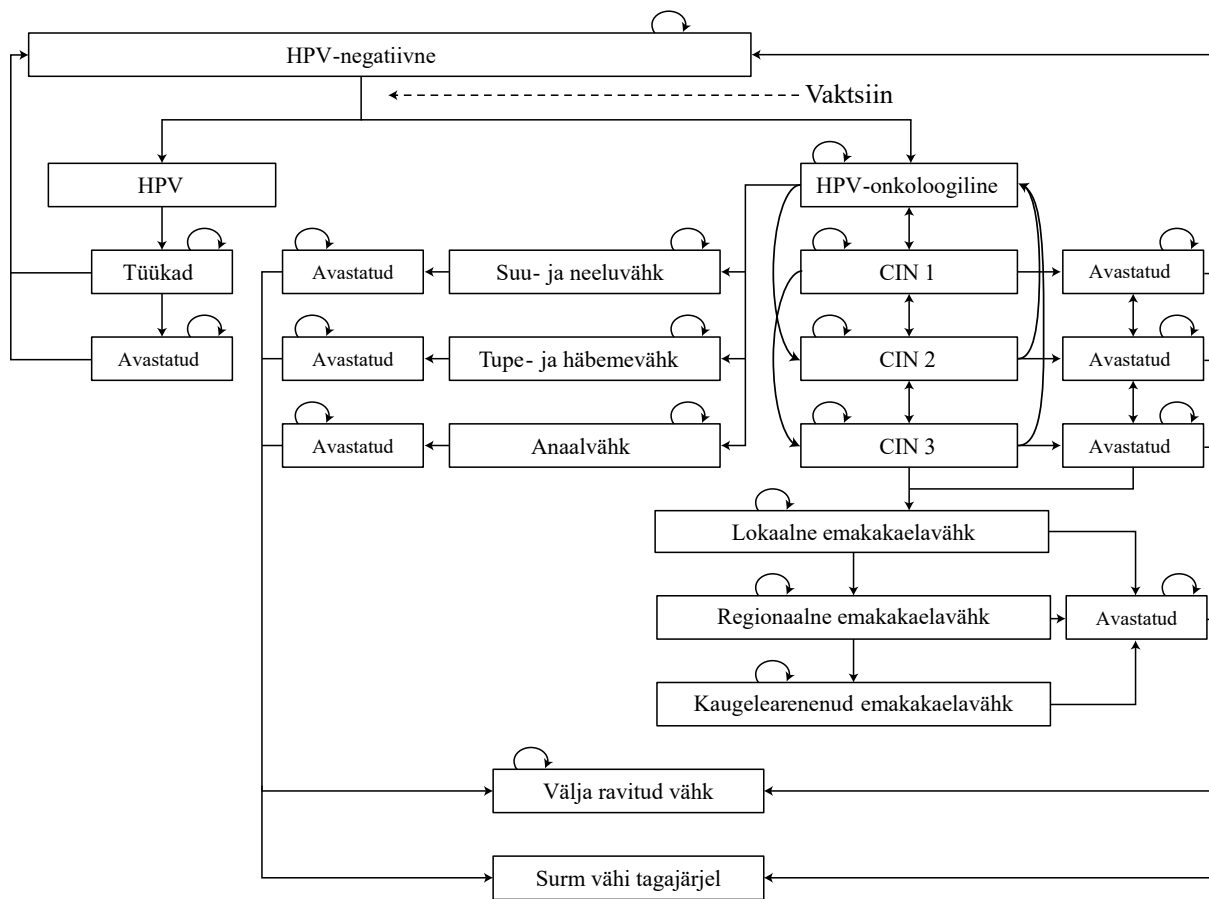
### 6.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid

HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe hindamise eesmärk on hinnata rahvastikupõhise immuniseerimise tervisetulemeid ja kulu Eestis ning võrrelda neid mittevaktsineerimisega. Samateemaline analüüs valmis Tartu Ülikoolis ka 2011. ja 2015. aastal, kuid kuna on uut tõendust HPV-vastase vaktsineerimise kohta, on tekkinud vajadus kulutõhususe analüüsi uuendada. Sellega antakse uuemal tõendusel põhinev sisend tervishoiupoliitiliseks otsusteks Eestis HPV-vastase vaktsineerimise rahastamise ja korraldamise kohta. Kulutõhususe hindamisel eeldati, et vaktsineerimine toimub lisaks Eestis juba läbiviidavale emakakaelavähi sõeluuringule, mis on kombinatsioon oportunistlikust ja väikse kaetusega süstemaatilise sõeluuringust. Mudelis võrreldakse kahe-, nelja- ja üheksavalentse vaktsiini kulutõhusust mittevaktsineerimisega. Kulude kindlaksmääramisel lähtuti raportis tervishoiuteenuse rahastaja perspektiivist. Kuludena on lisaks ravi-, sõeluuringu- ja vaktsineerimiskuludele arvestatud ka töövõimetushüvitisega. Seevastu töölt puudunud aega ja saamata jäänud töötasu, mida käsitletakse tavapäraselt kaudse kuluna, ei ole siin analüüsis arvestatud. Kulutõhususe analüüsis on hinnatud järgmisi aspekte:

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

### 6.2. Mudel ja selle kirjeldus

Siinses analüüsis kasutatakse varem välja töötatud kohordimudelit, mudeli struktuur on detailsemalt kirjeldatud 2015. aasta raportis [1]. Mudeli lihtsustatud struktuur on joonisel 4.



**Joonis 4.** HPV-vastase vaksineerimise kulutõhususe mudeli lihtsustatud struktuur

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

## 6.3. Mudeli eeldused ja sisendid

Võrreldes varasemate Eesti kontekstis läbiviidud kulutõhususe analüüsidega on muudetud ja ajakohastatud mõningaid mudeli sisendeid.

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

### 6.3.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

Mudeli baasstsenaariumis jälgitakse hüpoteetilist 12-aastaste tüdrukute kohorti 100-aastaseks saamiseni. Mudelis arvestatakse nii vanusespetsiifilist kui ka HPV-ga seotud haigustest tingitud suremust. Eesti 12-aastaste tüdrukute oodatav elada jäänud aastate arv 2019. aastal oli 70,93 [105]. HPV nakkuse loomulikku kulgu mudelis jälgitakse aastaste tsüklite kaupa.

### 6.3.2. HPV nakkuse levimus

Mudelis kasutati HPV nakkuse levimuse hindamisel ainsa Eestis tehtud HPV levimusuuringu [19] andmeid, kus HPV-d leiti 38%-l tervetest mittevaktsineeritud 18–35-aastastest naistest. HPV suure onkogeense riskiga tüüpidega oli nakatunud 21% ja väikse onkogeense riskiga tüüpidega 10% uuritud naistest, HPV määratlemata tüüpidega oli nakatunud 7%. Mõnel naisel (4,6% juhtudest) esines nakatumist mitme eri tüübiga. Uuringus leiti HPV DNA-d vaginaalses sekreedis 6,3%-l naistest, kes polnud kunagi seksuaalvahekorras olnud. Võttes arvesse, et HPV-ga nakatunutest ligi 2/3 on nakatunud suure riskiga ja ülejäänud 1/3 väikse riskiga tüüpidega (21% vs. 10%), on 12-aastaste tüdrukute puhul eeldatud, et HPV suure onkogeense riskiga tüüpidega on nakatunud 4,2% ( $6,3\% \times 2/3 = 4,2\%$ ) ja HPV väikse onkogeense riskiga tüüpidega 2,1% ( $6,3\% \times 1/3 = 2,1\%$ ).

HPV suure onkogeense riskiga tüüpide 16 ja 18 levimus oli vastavalt 6,4% ja 0,6%. Kõigist suure onkogeense riskiga tüüpidest moodustasid tüübid 16 ja 18 ligikaudu 30%. Lisaks tüüpidele 16 ja 18 olid üheksavalentses vaktsiinis sisalduvate HPV suure onkogeense riskiga tüüpide 31, 58, 33, 45 ja 52 levimused vastavalt 2,1%, 1,8%, 1,5%, 0,6% ja 0,3%. Seega moodustavad üheksavalentses vaktsiinis sisalduvad tüübid kõigist suure onkogeense riskiga tüüpidest ligikaudu 60%. HPV väikse onkogeense riskiga tüüpide 6 ja 11 levimus Eestis oli mõlemal juhul 0,3%. Selle uuringu andmeid kasutati mudelis HPV-ga nakatumise tõenäosuste kalibreerimiseks.

### 6.3.3. Üleminekutõenäosused

Siinses raportis on mudeli üleminekutõenäosuste valikul lähtutud 2011. ja 2015. aastal valminud raportitest [1, 88]. Esimeses raportis [1] võeti mudeli koostamisel ja sisendparameetrite defineerimisel aluseks USA andmetel koostatud Markovi üleminekumudel [106]. Hilisemates kulutõhususe analüüsides [107–109] on Myersi *et al.* [106] esitatud üleminekutõenäosusi kalibreeritud, et mudeli prognoos haigestumise, paranemisvõimaluste ja suremuse kohta oleks vastavuses konkreetse riigis kogutud andmetega. Eesti mudeli üleminekutõenäosuste valimisel võeti omakorda aluseks juba need Euroopa oludele kohandatud seisunditevahelised üleminekutõenäosused [107–109], mis küll Eesti reaalandmetega võrreldes alahindasid emakakaelavähki suremust ja haigestumust. Alahinnangu vähendamiseks rakendati mõne seisundi puhul täiendavat kalibreerimist, et mudeli prognoos haigestumise, paranemisvõimaluste ja suremuse kohta oleks vastavuses Eestis kogutud andmetega. Need sisendid kalibreeriti omakorda 2015. aastal teise raporti [1] ja uuesti siinse raporti tarvis.

Eesti andmetele kalibreeritud sisendandmed on tabelis viitega 2011. aasta raportile [88] (kalibreeritud varasema raporti tarvis, kus ei olnud uuemat teaduskirjandust või täiendavat kalibreerimise vajadust, mis siinses raportis) või tähistatud sõnaga „kalibreeritud“ (kalibreeritud arvestades uuemaid andmeid Eesti Vähiregistrist).

**Haigestumistõenäosuste kalibreerimisel** võeti aluseks uuemad andmed diagnoositud vähijuhtude kohta. Kalibreerimisel kasutati Eesti Vähiregistri 2013.–2017. aasta andmeid emakakaelavähi (RHK-10 C53), suu- ja neeluvähi (RHK-10 C00–C14), tupe- ja häbemevähi (RHK-10 C51–C52) ning 2008.–2012. aasta anaalvähi (RHK-10 C21) avaldumuskordaja kohta vanuserühmades. Kuna mudelis arvestatakse ainult HPV põhjustatud haigusjuhtudega, arvestati kalibreerimisel lisaks iga vähi puhul HPV-st põhjustatute osakaaluga. Teaduskirjanduse põhjal on 90% emakakaelavähkidest [110–115], 25% suu- ja neeluvähkidest [113, 116–119], 74% tupevähkidest [111, 113, 114, 118], 28% häbemevähkidest [111, 113, 114, 118] ning 90% anaalvähkidest [113, 114, 118] seotud HPV-ga.

Ravimise tõenäosus sõltub mudelis haigusseisundi raskusest ja naise vanusest. Kuna mitme seisundi puhul on võimalik iseeneslik regressioon, siis mudelis eeldatakse ekspordihinnangu alusel, et CIN 1 ja CIN 2 ei ravita kuni 44-aastaste naiste puhul; sealt edasi on ravimise tõenäosus vastavalt 25% ja 80%. CIN 3 ja vähki ravitakse alati ning genitaaltüükaid 75%-l juhtudest.

Uuendatud mudelis kasutatavad aastased terviseseisunditevahelised üleminekutõenäosused koos allikatega on tabelis 7.

**Tabel 7.** Mudelis kasutatud üleminekutõenäosused seisundite kaupa ühe aasta jooksul

Seisund	Üleminekutõenäosus*	Allikas
<b>Genitaaltüügaste mudel</b>		
<b>HPV-negatiivne (neg)</b>		
HPV-neg → HPV	0,002–0,064	Liiv <i>et al.</i> 2011 [88]
<b>HPV</b>		
HPV → genitaaltüükad	0,002–0,053	Liiv <i>et al.</i> 2011 [88]
HPV → HPV-neg	0,068–0,552	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [108]
<b>Genitaaltüükad</b>		
Genitaaltüükad → HPV-neg	0,875	Insinga <i>et al.</i> 2009 [120]
Genitaaltüükaid ravitakse	0,75	Eesti eksperdihinnang
<b>HPV põhjustatud vähkide mudel</b>		
<b>HPV-neg</b>		
HPV-neg → HPV-onkoloogiline (onk)	0,004–0,173	Liiv <i>et al.</i> 2011 [88]
<b>HPV-onk</b>		
HPV-onk → HPV-neg	0,068–0,552	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [108]
HPV-onk → CIN 1	0,083	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [109]
HPV-onk → CIN 2	0–0,013	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [109]
HPV-onk → suu- ja neeluvähk	0–0,005	Kalibreeritud Eesti Vähiregistri 2013.–2017. aasta andmetele
HPV-onk → tupe- ja häbemevähk	0–0,004	Kalibreeritud Eesti Vähiregistri 2013.–2017. aasta andmetele
HPV-onk → anaalvähk	0–0,0035	Kalibreeritud Eesti Vähiregistri 2008.–2012. aasta andmetele
<b>CIN 1</b>		
CIN 1 → CIN 2	0–0,149	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [109]
CIN 1 → CIN 3	0–0,03	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [109]
CIN 1 → HPV-neg	0–0,202	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [109]
CIN 1 → HPV-onk	0–0,023	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [109]
CIN 1 ravitakse	0–0,25	Eesti eksperdihinnang
<b>CIN 2</b>		
CIN 2 → CIN 3	0–0,106	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [109]

CIN 2 → HPV-neg	0,171	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [108]
CIN 2 → HPV-onk	0,019	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [108]
CIN 2 → CIN 1	0,243	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [109]
CIN 2 ravitakse	0–0,8	Eesti eksperdihinnang
<b>CIN 3</b>		
CIN 3 → lokaalne vähk	0–0,304	Kalibreeritud Liivi <i>et al.</i> 2011 [88] järgi Eesti Vähiregistri 2013.–2017. aasta andmetele
CIN 3 → HPV-neg/HPV-onk	0–0,007	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [108]
CIN 3 → CIN 2	0,014	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [108]
CIN 3 ravitakse	1	Eesti eksperdihinnang
<b>Emakakaelavähk</b>		
Lokaalne → regionaalne vähk	0,23922	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [108], Obradovic <i>et al.</i> 2010 [109], Insinga <i>et al.</i> 2009 [120]
Regionaalne → kaugelearenenud vähk	0,55789	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [108], Obradovic <i>et al.</i> 2010 [109], Insinga <i>et al.</i> 2009 [120]

\* Vahemikud tähistavad vanusespetsiifilisi üleminekutõenäosusi

#### 6.3.4. Haigusjuhtude avastamine ja ravi õnnestumise tõenäosus

Vähieelsete seisundite ja emakakaelavähi varajaseks avastamiseks rakendatakse Eestis süstemaatilist sõeluuringut ja oportunistlikku (ehk naise pöördumisel tehtud) Pap-testimist. Kuna ei ole põhjust arvata, et 10 aasta jooksul oleks muutunud genitaaltüügaste, vähieelsete seisundite ja emakakaelavähi avastamise tõenäosused, on nimetatud sisendid võetud 2011. aasta TTH raportist [88].

Liiv *et al.* [88] kasutasid avastamise tõenäosuste arvutamiseks andmeid Eesti Pap-testimise vanusespetsiifiliste määrade kohta (Eesti Haigekassa 2008. aasta andmete analüüs) ja Pap-testi tundlikkust (CIN 1 avastamisel 45% ning CIN 2 ja raskemate haigusjuhtude avastamisel 62%). Emakakaelavähi avastamise puhul arvestati ka sümptomite esinemise tõenäosusega. Raportis eeldatakse, et sümptomid esinevad lokaalse emakakaelavähi puhul 14,1%-l, regionaalse vähi puhul 38,2%-l ja kaugelearenenud vähi puhul 86,7%-l haigestunutest [108, 109, 120]. Ravi õnnestumise tõenäosused genitaaltüügaste, emakakaelavähi eelseisundite ja emakakaelavähi puhul pärinevad samuti teaduskirjandusest [120].



Arvestades, et erinevate HPV põhjustatud vähkide leviku jaotus diagnoosimisel, haigestunute viie aasta elulemus ja ravikulud Eestis on sarnases suurusjärgus (vt ptk 3.2), on HPV põhjustatud teiste paikmete vähkide jaoks eeldatud, et nende avastamise ja ravi õnnestumise tõenäosused on sarnased regionaalse emakakaelavähi avastamise ja ravi õnnestumise tõenäosustega. Emakakaelavähi ning HPV-ga seotud teiste paikmete vähkide sarnasust ravikuludes [121] ja elulemuses [122, 123] kinnitab ka teaduskirjandus.

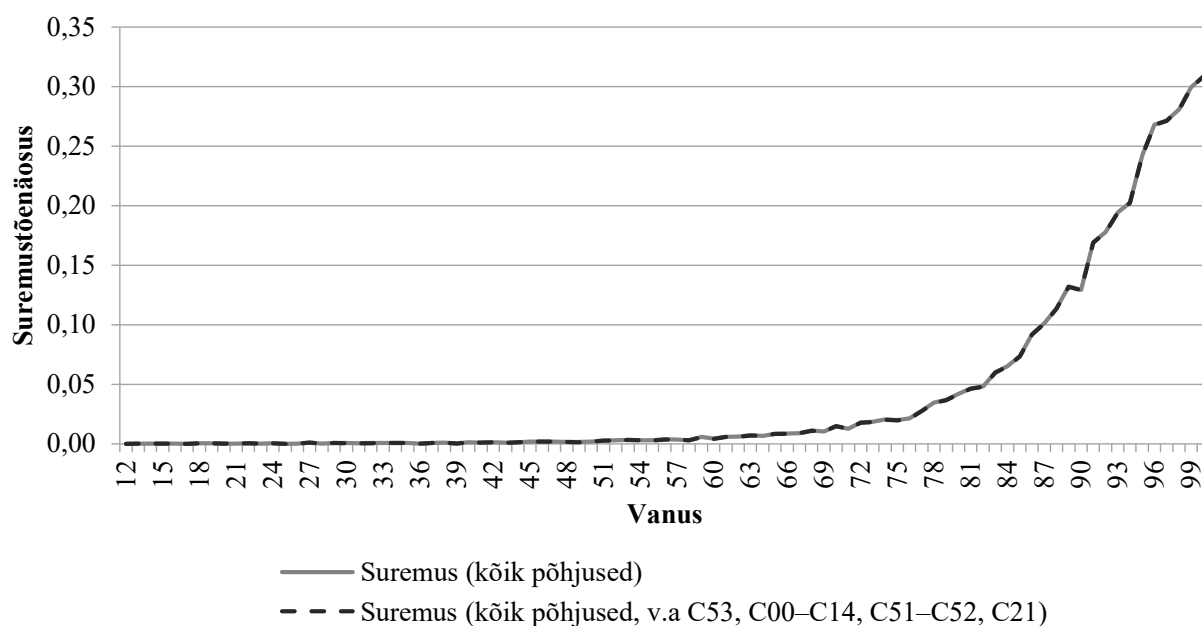
Tabelis 8 on mudeli baasstsenaariumis kasutatud haigusjuhtude avastamise ja ravi õnnestumise tõenäosused.

**Tabel 8.** Mudelis kasutatud aastased haigusjuhtude avastamise ja ravi õnnestumise tõenäosused

Seisund	Sisend	Allikas
<b>Avastamise tõenäosus</b>		
CIN 1	0,016–0,178	Liiv <i>et al.</i> 2011 [88]
CIN 2–3	0,022–0,246	Liiv <i>et al.</i> 2011 [88]
Lokaalne emakakaelavähk	0,141–0,246	Liiv <i>et al.</i> 2011 [88]
Regionaalne emakakaelavähk	0,382	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [108], Obradovic <i>et al.</i> 2010 [109], Insinga <i>et al.</i> 2009 [120]
Kaugelearenenud emakakaelavähk	0,867	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [108], Obradovic <i>et al.</i> 2010 [109], Insinga <i>et al.</i> 2009 [120]
Suu- ja neeluvähk	0,382	Eeldus
Anaalvähk	0,382	Eeldus
Tupe- ja häbemevähk	0,382	Eeldus
Genitaaltüükad	0,75	Eeldus
<b>Ravi õnnestumise tõenäosus</b>		
CIN 1	0,97	Insinga <i>et al.</i> 2009 [120]
CIN 2–3	0,97	Insinga <i>et al.</i> 2009 [120]
Lokaalne emakakaelavähk	0,92	Insinga <i>et al.</i> 2009 [120]
Regionaalne emakakaelavähk	0,55	Insinga <i>et al.</i> 2009 [120]
Kaugelearenenud emakakaelavähk	0,17	Insinga <i>et al.</i> 2009 [120]
Suu- ja neeluvähk	0,55	Eeldus
Anaalvähk	0,55	Eeldus
Tupe- ja häbemevähk	0,55	Eeldus
Genitaaltüükad	–	–

### 6.3.5. Suremus

Eesti naiste suremustõenäosused saadi Statistikaametist 2019. aasta seisuga [124]. Üldsuremuse tõenäosus suureneb mudelis vastavalt naiste vanuse kasvule. Üldsuremuse andmeid korrigeeriti 2012.–2014. aasta andmete põhjal, arvesse võeti HPV põhjustatud emakakaela- (C53), suu- ja neelu- (C00–C14), tupe- ja häbeme- (C51–C52) ning anaalvähi (C21) suremus. Surmajuhtude arvud 100 000 naise kohta emakakaelavähi ning suu- ja neeluvähi jaoks saadi Statistikaameti andmebaasist [113, 124]. Surmajuhtude koguarvud tupe- ja häbemevähi ning anaalvähi kohta saadi Surmapõhjuste registrist (isiklik kirjavahetus). Üldsuremuse korrigeerimisel võeti arvesse ainult HPV põhjustatud surmajuhtusid ehk arvestati, et 90% emakakaelavähkidest [110–115], 25% suu- ja neeluvähkidest [113, 116, 118, 119, 125], 74% tupevähkidest [111, 113, 114, 118], 28% häbemevähkidest [111, 113, 114, 118] ning 90% anaalvähkidest [113, 114, 118] on seotud HPV-ga ning vastav osakaal kajastub ka surmades. Mudelis kasutatud üldsuremuse prognoosi tulemused on joonisel 5.



**Joonis 5.** Üldsuremus ja selle korrigeerimine

Tõenäosused emakakaelavähi diagnoosiga naisel surra emakakaelavähki pärinevad varasemast TTH raportist [1], kus teaduskirjanduse andmeid kalibreerides viidi mudeli prognoos suremuse kohta vastavusse Eesti andmetega. Emakakaelavähki suremise tõenäosus sõltub vähi staadiumist ja naise vanusest. Uuemates kulutõhususe uuringutes, kus on lisaks emakakaelavähile arvestatud ka teiste HPV põhjustatud vähkidega, on kasutatud väga erinevaid mudeleid. Siinse raporti kontekstis kasutati sarnaselt 2015. aasta analüüsiga suremise tõenäosuste hindamiseks Drolet' *et al.*

[126] ja Brissoni *et al.* [127] kulutõhususe uurimuste sisendeid. Nende põhjal suri 5-aastase jälgimisaja jooksul 44% regionaalse emakakaelavähiga, 38% tupe- ja häbemevähiga, 19% anaalvähiga ning 24% suuneeluvähiga patsientidest. Sellele tuginedes arvutati teiste HPV põhjustatud vähkide vanusespetsiifilised suremustõenäosused, kasutades Liivi *et al.* raportis [88] kalibreeritud regionaalse emakakaelavähi suremustõenäosusi (sõltuvalt vanusest aastane suremise tõenäosus 0–0,805). Tabelis 9 on mudeli baasstsenaariumis kasutatud HPV põhjustatud vähkide tõttu suremise aastased tõenäosused.

**Tabel 9.** Mudelis kasutatud vanusespetsiifiline HPV põhjustatud vähisuremus aastas

Terviseseisund	Suremise tõenäosus	Allikas
Lokaalne emakakaelavähk	0–0,524	Liiv <i>et al.</i> [88]
Regionaalne emakakaelavähk	0–0,805	Liiv <i>et al.</i> [88]
Kaugelearenenud emakakaelavähk	0–0,919	Liiv <i>et al.</i> [88]
Suu- ja neeluvähk	0–0,439	Arvutuslik
Anaalvähk	0–0,348	Arvutuslik
Tupe- ja häbemevähk	0–0,695	Arvutuslik

### 6.3.6. Vaktsineerimisskeem ja hõlmatus

Esmane vaktsineerimine tehakse 12. eluaastal kuue kuu jooksul. Manustatakse kaks annust. Baasstsenaariumis eeldatakse, et vaktsiini kaitsetoime kestab terve elu. Mudelis eeldatakse, et 70% tüdrukutest läbib vaktsineerimise täies mahus.

Tundlikkuse analüüsis hinnatakse nii annuste arvu kui ka hõlmatus mõju mudeli tulemusele. Lisaks vaadeldakse olukorda, kus vaktsiini kaitsetoime väheneb ja esmasest vaktsineerimisest 20 aasta möödumisel on kaitsevõime säilitamiseks vajalik manustada tõhustusannus (üks annus) emakakaelavähki mittehaigestunud naistele.

### 6.3.7. Vaktsiinide efektiivsus ja HPV tüüpide panusosis

Teaduskirjanduse põhjal on põhjust arvata, et vaktsiinide tõhusus vaktsiinis sisalduvate tüüpide ennetamisel on jätkuvalt suur. Seetõttu on baasstsenaariumis eeldatud sarnaselt varasemate TTH raportitega, et kõigi kolme vaktsiini tõhusus vaktsiinis sisalduvate tüüpide ennetamisel on 95%.

HPV-vastatse vaktsiinide puhul mainitakse uuringutes tihti ka riskkaitset, kuigi ühelgi vaktsiinil ei ole riskkaitse näidustust. Nii varasemates TTH raportites [1, 88] kui ka kaks aastat tagasi koostatud ülevaates [128] tõdeti, et riskkaitse tõendus ei ole üheselt selge. Uuringud erinesid üksteisest liialt palju nii mõju kui ka HPV tüüpide poolest. 2018. aasta suvel avaldatud Cochrane'i analüüs [48] ning suured rahvastikupõhised uuringud nii Inglismaalt [85], Šotimaalt [129] kui ka Hollandist [37] on aga kõik järeldanud, et kahevalentse vaktsiiniga tekib riskkaitse. Küll aga on uuringud näidanud, et kõigil ei teki riskkaitset. Uuringute põhjal hinnatakse, et ligikaudu 60%-l kahevalentse vaktsiiniga vaksineeritud tekib kaitse HPV tüüpide 31, 33 ja 45 vastu [35].

Reaalne ärahoitud haigusjuhtude arv sõltub vaktsiini efektiivsusest ja HPV nakkuse levimusest sihtrühmas, HPV tüüpide levimusest rahvastikus ja nende tüüpide osakaalust eri paikmete vähkide põhjustajate seas ning vaksineerimise hõlmatuses.

Mudel jälgib HPV nakkuse loomulikku kulgu ja sellest tingituna arvestab ainult HPV põhjustatud haigusseisunditega. Mudel ei ole HPV-tüübi spetsiifiline, aga tegelikkuses progresseeruvad ka HPV eri tüübid eri tõenäosusega. Seetõttu rakendati mudeli puhul täiendavat kalibreerimist, et viia mudelis ärahoitavate haigusseisundite prognoos vastavusse teaduskirjanduse andmetega (vt tabel 10). Panusosis näitab, kui suur osakaal HPV põhjustatud haigusseisunditest oleks maksimaalselt võimalik ära hoida, kui vaktsiini efektiivsus oleks 100% ja hõlmatus samuti 100%. Kuna vaktsiini efektiivsus on vaktsiinis sisalduvate tüüpide ennetamisel 95% ja riskkaitse efektiivsus kahevalentse vaktsiini puhul u 60%, eristatakse tabelis vaktsiinis sisalduvad HPV tüübid ja need kolm HPV tüüpi, mille puhul on täheldatud riskkaitset.

**Tabel 10.** HPV põhjustatud vähid ja vähieelsed seisundid ning HPV eri tüüpide panusosis

Haigusseisund	HPV põhjustatud	Panusosis			Viide
		HPV 16 ja 18	HPV 31, 33, 45	HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58	
CIN 1	80%	19%	10%	51%	[110, 111, 130]
CIN 2–3	96%	52%	18%	83%	[110–112, 131]
Emakakaelavähk	90%	74%	11%	89%	[110–115]
Suu- ja neeluvähk	25%	71%	5%	78%	[113, 116–119]
Tupevähk	74%	64%	12%	80%	[111, 113, 114, 118]
Häbemevähk	28%	65%	10%	76%	[111, 113, 114, 118]
Anaalvähk	90%	84%	6%	93%	[113, 114, 118]

HPV levimusuuring Eestis [19] näitas, et HPV nakkust esineb ka suguliselt mitteaktiivsetel naistel ja sellest tulenevalt eeldatakse mudelis, et 6,3% 12-aastastest tüdrukutest on nakatunud HPV-ga ja et need juhud ei ole vaktsineerimisega ennetatavad.

### 6.3.8. Elukvaliteedi hinnangud

Mudelis hinnatakse väljundina ravijuhtude vähenemist ning välditud vähisurmade ja lisandunud kvaliteetsete eluaastate (QALY) arvu. Kõigis seni avaldatud HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe uuringutes kasutatud elukvaliteedi hinnangud on sarnased, mistõttu on siinses analüüsis samad elukvaliteedi hinnangud kui 2011. ja 2015. aasta analüüsis. Elukvaliteedi hinnangud genitaaltüügaste, emakakaelavähieelsete seisundite (CIN 1–3) ja emakakaelavähi jaoks on leitud teaduskirjandusest [132–134].

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

Mudelis arvestatakse emakakaelavähieelsete seisundite (CIN 1–3) kestusega alates diagnoosimisest kuus kuud [132] ja genitaaltüügaste puhul 85 päeva. Teades elukvaliteedi hinnanguid haiguseepisoodi ajal, arvutati aastased elukvaliteedi hinnangud. Vähi korral eeldati, et elukvaliteet halveneb alates vähi diagnoosimisest; vähist paranemise korral elukvaliteet natuke paraneb, kuid jääb halvemaks kui terve inimese elukvaliteet; haiguse progresseerumisega elukvaliteet veelgi halveneb ja surma korral on elukvaliteet 0.

Teaduskirjanduses avaldatud kulutõhususe uuringutest pooltes on vähist paranenute elukvaliteet loetud pärast ravi võrdseks terve inimese elukvaliteediga, teistes jääb elukvaliteet aga elu lõpuni halvemaks. Varasemas raportis eeldati, et vähist paranenutel oli võrreldes terve inimesega elukvaliteet pärast ravi kuni elu lõpuni halvem: vastavalt 0,84. Siinses raportis eeldatakse samasugust püsivat elukvaliteedi halvenemist kõigi teiste vähkide korral peale lokaalse emakakaelavähi. Lokaalse emakakaelavähiga patsientide puhul eeldatakse, et nende elukvaliteet on pärast

ravi viis aastat halvem (0,84), aga alates kuuendast aastast võrdne terve inimese elukvaliteedi ehk 1-ga.

Emakakaelavähiga patsientide elukvaliteedi hinnang sõltub vähi staadiumist: lokaalse emakakaelavähiga patsientidel on see 0,76, regionaalse emakakaelavähiga patsientidel 0,67 ja kaugelearenenud emakakaelavähiga patsientidel 0,48 [132, 133]. Avaldatud kulutõhususe uuringute põhjal on arvutatud elukvaliteedi hinnangud ka onkogeense HPV-ga seotud suu- ja neelu-, tupe- ja häbeme- ning anaalvähi jaoks.

Drolet' *et al.* [126] ja Brissoni *et al.* [127] kulutõhususe uurimuste sisendite kohaselt halvenes elukvaliteet regionaalse emakakaelavähiga patsientidel 30%, tupe- ja häbemevähiga patsientidel 32%, anaalvähiga patsientidel 51% ning suu- ja neeluvähiga patsientidel 25%. Nende andmete põhjal arvutati mudeli jaoks, mitu korda erineb teiste paikmete vähke põdevate patsientide elukvaliteet regionaalse emakakaelavähiga patsientide elukvaliteedist. Näiteks suu- ja neeluvähi korral on elukvaliteedi hinnang 0,72 ( $0,67 \times ((1 - 0,25)/(1 - 0,3)) = 0,72$ ).

Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud haigusepisoodi ajal ja vastavad aastased elukvaliteedi hinnangud on tabelis 11.

**Tabel 11.** Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud [132–134]

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

Elukvaliteedi hinnangute mõju analüüsi tulemustele kontrollitakse tundlikkuse analüüsis, kus elukvaliteedi hinnangud on vastavalt 20% võrra suuremad või väiksemad kui baasstsenaariumis. Lisaks vaadeldakse olukorda, kus kõigi vähist paranenute

aastane elukvaliteet on pärast ravi alates esimesest aastast võrdne terve inimese elukvaliteediga.

### 6.3.9. Vaktsiinide hinnad ja manustamise kulu

Mudelis eeldatakse Eesti Haigekassa hinnangule tuginedes, et ühe annuse maksumus on kahevalentse vaktsiini korral 25 eurot, neljavalentse vaktsiini korral 35 eurot ja üheksavalentse vaktsiini korral 50 eurot. Mudeli baasstsenaariumis eeldatakse, et vaksineerimine toimub koolis ja sellest ei tulene lisakulusid. Tundlikkuse analüüsis vaadatakse stsenaariumi, kus on vajalik tõhustusannus ja sel juhul eeldatakse, et on vajalik veel üks arstivisiit ja teavituskampaania.

### 6.3.10. Ravikulud

Varasemas raportis [1] põhinesid emakakaelavähieelsete seisundite (CIN 1–3) ja genitaaltüügaste esimese aasta ravikulud Uusküla *et al.* [135] 2013. aasta artiklil (2007.–2009. aasta kulud). Emakakaelavähi ravikulud leiti 2013. aasta Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasi põhjal, kus andmete järgi defineeriti 2013. aasta emakakaelavähi esmasjuhud ja leiti nende kulu esimesel raviaastal. Teiste HPV põhjustatud vähkide ravikulud leiti hinnanguna emakakaelavähi ravikulude ja kirjandusest leitud kulude suhtarvu põhjal (kui palju odavam või kallim võiks olla ravi teiste vähkide korral võrreldes emakakaelavähiga).

Vähieelsete seisundite ja genitaaltüügaste ravikulud on arvatud eksperdihinnangule tuginedes ja vähi ravikulude hindamiseks rakendati 2013. aasta kulude kohandamist tervishoiu hinnaindeksiga. Sarnaselt varasema mudeliga eeldati, et genitaaltüügaste ja emakakaelavähieelsete seisundite ravikulu järgnevatel aastatel on 10% esimese aasta kuludest ja vähi puhul 30% esimese aasta kuludest.

Genitaaltüügaste raviks kasutatakse Eestis enamasti imikvimoodi (Aldara 5% kreem), vahel harvem ka krüoteraapiat. Kuna kondüloomidega naised käivad pigem naistearsti juures, on üldjuhul raviks Aldara. Genitaaltüügaste ravi pikkus on 16 nädalat ja keskmiselt kulub selleks kaks tuubi kreemi. Seega on hinnanguline genitaaltüügaste ravi maksumus 156,48 eurot (eriarsti esmane vastuvõtt; teenus 3002 – 25,18 eurot; Aldara kreem 5% 250 mg N12 65,68 eurot).

Emakakaelavähieelsete seisundite raviks kasutatakse konisatsiooni. Selle hinnanguline kulu on 509,68 eurot: konisatsiooni protseduur (1L2106) – 317,06 eurot, narkoos (alla 0,5 tunni) – 71,89 eurot (hinnangute kohaselt 80%, ülejäänutel tehakse

protseduur lokaalanalgeesias ja siis narkoosi kulu pole), voodipäev – 72,49 eurot ja operatsiooni preparaadi uuring – 31,31 eurot (keskmiselt kaks tükki operatsiooni kohta). Operatsiooni maksumus ei sõltu emakakaelavähieelse seisundi raskusest, kuid näiteks CIN 3 korral võib olla kordusoperatsiooni vajadus. Seega eeldatakse mudelis, et CIN 1 ja CIN 2 ravikulu on 509,68 eurot ja CIN 3 korral 637,10 eurot (eeldusel, et 25%-l on vaja protseduuri korrata).

Emakakaelavähi ravikulu oli Eesti Haigekassa andmete pealt arvatuna 3656 eurot, mis on korrigeerituna 2019. aasta tervishoiu hinnaindeksiga 4277 eurot. Drolet' *et al.* [126] ja Brissoni *et al.* [127] kulutõhususe uurimustes kasutatud sisendite kohaselt moodustasid tupe- ja häbemevähi ravikulud 87%, anaalvähi ravikulud 102% ja suuneeluvähi ravikulud 120% emakakaelavähiga patsientide ravikuludest. Sellele ja Eesti emakakaelavähi ravikuludele tuginedes arvutati teiste HPV põhjustatud vähkide ravikulud. Suu- ja neeluvähi korral on esimese raviaasta maksumus 5132 eurot ( $4277 \times 1,20 = 5132$ ) ja kulu järgnevatel aastatel 1539 eurot, anaalvähi korral 4362 ( $4277 \times 1,02 = 4362$ ) ja 1309 eurot ning tupe- ja häbemevähi korral 3720 ( $4277 \times 0,87 = 3720$ ) ja 1116 eurot.

Haigusseisundite ravikulud on tabelis 12.

**Tabel 12.** Mudelis kasutatud ravikulud eurodes

Haigus/ravijuht	Kulu €	Selgitus
CIN 1 ravi	509,68	Eksperdi hinnang
CIN 1 jätkuravi kulu aastas	50,97	Eeldus
CIN 2 ravi	509,68	Eksperdi hinnang
CIN 2 jätkuravi kulu aastas	50,97	Eeldus
CIN 3 ravi	637,10	Eksperdi hinnang
CIN 3 jätkuravi kulu aastas	63,71	Eeldus
Emakakaelavähi 1. raviaasta	4276,50	Eesti Haigekassa andmed, korrigeeritud 2019. aasta tervishoiu hinnaindeksiga
Emakakaelavähi ravi järgnevatel aastatel	1282,95	Eeldus
Suu- ja neeluvähi 1. raviaasta	5131,56	Arvutuslik
Suu- ja neeluvähi ravi järgnevatel aastatel	1539,47	Eeldus
Anaalvähi 1. raviaasta	4361,89	Arvutuslik
Anaalvähi ravi järgnevatel aastatel	1308,57	Eeldus
Tupe- ja häbemevähi 1. raviaasta	3719,71	Arvutuslik



Haigus/ravijuht	Kulu €	Selgitus
Tupe- ja häbemevähi ravi järgnevatel aastatel	1115,71	Eeldus
Genitaaltüügaste ravi	156,48	Ekspordihinnang
Genitaaltüügaste jätkuravi kulu aastas	15,65	Eeldus

### 6.3.11. Pap-testimise kulud

Pap-testimine on osa emakakaelavähi ennetamisest ja diagnoosimisest ning see on oluline kuluallikas tervishoiu rahastaja jaoks. Pap-testimise kulu hindamiseks lähtuti 2020. aasta hindadest [136]. Eeldusel, et ligikaudu 6%-l Pap-testidest leitakse kõrvalekaldeid [137], on keskmine testi enda kulu  $0,06 \times 12,44 + 0,94 \times 8,82 = 9,04$  eurot (Papanicolaou meetodil tehtud, skriinija ja patoloogi hinnatud günekotsütoloogiline uuring; teenus 66809 – 12,44 eurot; Papanicolaou meetodil tehtud ja skriinija hinnatud günekotsütoloogiline uuring; teenus 66807 – 8,82 eurot). Lisades sellele arstivisiidi maksumuse (eriarsti esmane vastuvõtt; teenus 3002 – 25,18 eurot), on mudelis kasutatav Pap-testimise kulu 34,22 eurot inimese kohta.

Nagu varasemates kulutõhususe analüüsid, arvestatakse mudelis 2008. aasta Eesti Haigekassa raviarvete põhjal hinnatud Eesti naiste Pap-testimise vanusespetsiifiliste tõenäosustega. Testid on nii sõeluuringu käigus tehtud kui ka oportunistlikud. Vanuserühmade kaupa on teada, kui suur osa naistest igas vanuserühmas sõeluuringus osales. Pap-testimise kulu rakendatakse mudeli igas tsüklis ehk iga aasta vastavale osale ilma emakakaelavähi diagnoosita naistest.

### 6.3.12. Töövõimetushüvitiste kulud

Lisaks otsestele ravikuludele arvestatakse mudelis, et keskmiselt puuduvad tööealised naised (15–65-aastased) pärast mistahes staadiumis emakakaelavähi avastamist töölt 40 päeva [138]. Eestis kolme esimest päeva ei hüvitata, tööandja maksab hüvitist haigestumise 4. päevast kuni 8. päevani ja Eesti Haigekassa maksab töötajale hüvitist töölt puudumise 9. päevast, kusjuures hüvitise määr on 70%. Keskmine töövõimetushüvitis päevas oli 2019. aastal Eesti Haigekassa andmetel 21,0 eurot [139]. Seega on emakakaelavähki haigestumise puhul arvestatud töövõimetushüvitise kulu 32 päeva eest 21,0 eurot päevas, s.o 672 eurot. Sama suure töövõimetushüvitise kuluga on mudelis arvestatud ka teiste HPV põhjustatud vähkide korral. Statistikaameti andmetel oli 2019. aastal 15–64-aastaseid naisi põhitööna palgatööl ligikaudu 282 800 [140]. 2019. aasta aastakeskmine naiste arv selles vanuses oli 436 323 [141] ehk palgatöoga hõivatute määr 15–65-aastaste naiste seas oli ligikaudu 67%.

## 7. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

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

### 7.1. Baasstsenaarium

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

- HPV nakkuse haiguskoormus (Eesti andmed ja teaduskirjandus);
- vaktsineerimise hõlmatus ja vaktsiini efektiivsus (teaduskirjandus);
- haigusseisunditega kaasnev elukvaliteedi halvenemine (teaduskirjandus);
- haigusseisundite ravikulu (Eesti andmed ja eksperdihinnang);
- vaktsiinide hind.

HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe hindamiseks jälgiti hüpoteetilist 12-aastaste tüdrukute kohorti 100-aastaseks saamiseni ehk 88 aasta perspektiivis. Baasstsenaariumi tulemused on esitatud 10 000 vaktsineeritud tüdruku kohta, kuigi tegelik aasta keskmine 12-aastaste tüdrukute arv on Eestis viimase viie aasta jooksul kõikunud vahemikus 6000–7000. Tabelis 13 on mudeli prognoositav HPV põhjustatud haigusjuhtude kumulatiivne arv kohordis mittevaktsineerimise ja eri vaktsiinidega vaktsineerimise korral.

**Tabel 13.** HPV põhjustatud haigusjuhtude kumulatiivne arv 10 000 tüdruku kohordil 88 aasta jooksul

Haigusseisund	Mittevaktsineerimine	Cervarix	Gardsil	Gardasil 9
Genitaaltüügaste ravijuhud	948	948	439	439
CIN 1	1426	1264	1324	1019
CIN 2	399	248	279	196
CIN 3	200	127	142	101
Lokaalne emakakaelavähk	90	45	50	41
Regionaalne emakakaelavähk	53	27	29	24
Kaugelearenenud emakakaelavähk	47	24	26	21
Suu- ja neeluvähk	15	8	8	8
Tupe- ja häbemevähk	16	9	10	8
Anaalvähk	14	6	7	6

Sõltuvalt kasutatavast vaktsiinist (kui sihtrühma hõlmatus on 70%) hoitakse 10 000 tüdruku kohta nende eluea perspektiivis ära 85–104 emakakaelavähi juhtu ja 20–23 teisi HPV põhjustatud vähijuhte, samuti mitusada CIN 1–3 juhtu. Nelja- ja üheksa-valentse vaktsiiniga vaktsineerimisel hoitakse ära ligikaudu 53% genitaaltüügaste haigusjuhtudest. Vaktsineerimine hoiab ära 7–29% HPV põhjustatud CIN 1-st ning 30–50% HPV põhjustatud CIN 2-st ja CIN 3-st. HPV põhjustatud emakakaelavähkidest hoitakse ära 45–55% ehk 41–50% kõigist emakakaelavähkidest; HPV põhjustatud naiste suu- ja neeluvähkidest hoitakse vaktsineerimisega ära 44–48% ehk kõigist naiste suu- ja neeluvähkidest ligikaudu 11–12%; HPV põhjustatud tupe- ja häbemevähkidest hoitakse ära 39–47% ehk kõigist tupe- ja häbemevähkidest ligikaudu 15–19%; HPV põhjustatud naiste anaalvähkidest hoitakse ära 52–58% ehk kõigist naiste anaalvähkidest 47–52%.

HPV põhjustatud vähkide ennetamisega on võimalik ära hoida ka nendest põhjustatud surmajuhtusid. HPV põhjustatud vähkidest tingitud surmajuhtude kumulatiivne arv kohordis sellel perioodil on tabelis 14.

**Tabel 14.** HPV põhjustatud vähi surmajuhtude kumulatiivne arv 10 000 tüdruku kohordil 88 aasta jooksul

Haigusseisund	Mittevaktsineerimine	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Emakakaelavähk	59	31	33	28
Suu- ja neeluvähk	3	2	2	2
Tupe- ja häbemevähk	3	2	2	2
Anaalvähk	0	0	0	0

HPV-vastase vaktsineerimisega välditakse eluea perspektiivis 10 000 tüdruku kohta 28–33 HPV põhjustatud vähi surmajuhtu (vt tabel 14).

**Tabel 15.** Vaktsineerimisel võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY) 10 000 tüdruku kohordil 88 aasta jooksul

Haigusseisund	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Genitaaltüükad	0,00	6,27	6,27
CIN 1–3	24,38	17,49	45,82
Emakakaelavähk	8,61	7,91	9,41
Suu- ja neeluvähk	0,26	0,25	0,27
Tupe- ja häbemevähk	0,23	0,20	0,25

Haigusseisund	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Anaalvähk	0,50	0,48	0,53
Vähist paranenud	17,30	15,98	18,78
Vähi tõttu surnud	55,59	50,88	61,24
<b>KOKKU</b>	<b>106,87</b>	<b>99,46</b>	<b>142,57</b>

Enim kvaliteetseid eluaastaid võidetakse vähist tingitud surmade vältimisega (vt tabel 15). Suur mõju tulemustele on ka emakakaelavähieelsetest seisunditest (CIN 1–3) tingitud elukvaliteedi halvenemise ärahoidmisel, sest neid esineb arvuliselt palju ja nooremas eas, mistõttu on ka diskonteerimise mõju väiksem. Oluliselt mõjutab võidetud kvaliteetsete eluaastate arvu ka mudeli eeldus, et osa vähist paranenute elukvaliteet on elu lõpuni halvem võrreldes terve inimese elukvaliteediga.

Kuigi HPV-vastase vaktsineerimisega saavutatakse võit elukvaliteedis, oleks vaktsineerimise otsene kulu (vaktsiin ja manustamine) 10 000 tüdruku kohta 350 000 – 700 000 eurot (vt tabel 16). Vaktsineerimisega saavutatakse kokkuhoid ravi- ja ravimikulude ning töövõimetushüvitiste arvelt: sõltuvalt vaktsiinist kokku 119 803 – 181 185 eurot 10 000 tüdruku kohta, kuid vaktsineerimise enda kulud ületavad selle kokkuhoiu enam kui 10 korda.

**Tabel 16.** Vaktsineerimise ja ravikulud vaktsiinide kaupa 10 000 tüdruku kohordil 88 aasta jooksul võrreldes mittevaktsineerimise kuludega

Haigusseisund	Mittevaktsi- neerimine	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Vaktsineerimine (vaktsiin ja manustamine)	0	350 000	490 000	700 000
Ravi- ja ravimikulud	331 759	218 600	189 356	157 838
Pap-testimine	1 769 768	1 771 800	1 771 647	1 771 962
Töövõimetushüvitised	13 348	6704	7240	6084
Kulud kokku	2 114 875	2 347 104	2 458 244	2 635 884

Võrreldes HPV-vastast vaktsineerimist mittevaktsineerimisega, kaasneb sõltuvalt kasutatavast vaktsiinist lisakulu 232 229 – 521 009 eurot kohordi kohta.

**Tabel 17.** Täiendkulu, võidetud kvaliteetsed eluaastad ja täiendkulu tõhususe määr (ICER) võrreldes mittevaktsineerimisega

Strateegia	Kulu €	QALY-d	Lisakulu €	Lisandunud QALY-d	ICER (EUR)
Mittevaktsineerimine	2 114 875	201 230,44			
Cervarix	2 347 104	201 337,31	232 229	106,87	2173
Gardasil	2 458 244	201 329,89	343 369	99,46	3452
Gardasil 9	2 635 884	201 373,00	521 009	142,57	3655

Ühe lisanduva QALY maksumuseks kujuneb tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist kahevalentse vaktsiini kasutamisel 2173 eurot, neljavalentse vaktsiini kasutamisel 3452 eurot ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 3655 eurot (vt tabel 17).

## 7.2. Tundlikkuse analüüs

Enamik mudeli eeldusi ja sisendeid on hinnangulised ning võivad aja jooksul muutuda. Muutuste mõju hindamiseks tehti tundlikkuse analüüs, kus sisendite väärtusi muudeti muutuste tõenäolisele suunale ja ulatusele ning tulemusi võrreldi baasstsenaariumiga. Tegelikuses võivad sisendid muutuda ka üheskoos ja eri kombinatsioonides.

Tundlikkuse analüüsis hinnatakse olukordi, kus:

- vaktsiinide hinnad on suuremad või väiksemad kui baasstsenaariumis;
- vaktsiinide efektiivsus on suurem või väiksem kui 95%;
- vaktsineerimisskeem erineb baasstsenaariumist;
- ravikulud suurenevad 25%;
- diskonteerimismäär on 3%.

### 7.2.1. Vaktsiinide hind

Avaldatud kulutõhususe uuringute põhjal on üks enim kulutõhusust mõjutav tegur vaktsiini hind. Baasstsenaariumis eeldati, et riikliku programmi korral on Cervarixi ühe annuse hind 25 eurot, Gardasili ühe annuse hind 35 eurot ja Gardasil 9 ühe annuse hind 50 eurot. Tabelis 18 on täiendkulu tõhususe määra võrdlus baasstsenaariumiga olukorras, kus vaktsiini üks annus oleks 25% võrra kallim või odavam.

**Tabel 18.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes baasstsenaariumist erinevate vaktsiini hindade korral

	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>2173</b>	<b>3452</b>	<b>3655</b>
Variant 1 – vaktsiin oleks 25% kallim	2992	4684	4882
Variant 2 – vaktsiin oleks 25% odavam	1354	2221	2427

HPV-vastase vaktsiini hinna mõju täiendkulu tõhususe määrale on kõigi vaktsiinide jaoks sarnane. Kui vaktsiin oleks odavam, oleks ka kulu lisanduva QALY kohta väiksem, ja kui vaktsiin oleks kallim, oleks ka kulu lisanduva QALY kohta suurem (vt tabel 18).

### 7.2.2. Vaktsiinide efektiivsus

Baasstsenaariumis oli vaktsiinide efektiivsus vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpide vastu 95%. Kliinilistes uuringutes on sõltuvalt uuringu ülesehitusest ja hinnatud tervisetulemist efektiivsuse väärtused 90–100%. Tabelis 19 on võrreldud analüüsi tulemusi vaktsiini eri efektiivsuse korral.

**Tabel 19.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes baasstsenaariumist erineva efektiivsuse korral

	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>2173</b>	<b>3452</b>	<b>3655</b>
Variant 3 – efektiivsus 90%	2289	3681	3860
Variant 4 – efektiivsus 100%	2068	3247	3471

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

### 7.2.3. Sihtrühma hõlmatus

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

**Tabel 20.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes baasstsenaariumist erineva hõlmatuse korral

	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>2173</b>	<b>3452</b>	<b>3655</b>
Variant 5 – hõlmatuse 50%	2173	3460	3659
Variant 6 – hõlmatuse 90%	2173	3445	3649

Kui sihtrühma hõlmatuse oleks 70% asemel 50%, tähendaks see väiksemaid täiendavaid (diskonteeritud) kulusid ja väiksemat võitu elukvaliteedis, suurema hõlmatuse korral vastavalt suuremaid täiendavaid (diskonteeritud) kulusid ja suuremat võitu elukvaliteedis. Kokkuvõttes on väiksema hõlmatuse korral ICER väiksem ja suurema hõlmatusega ICER suurem kui baasstsenaariumis (vt tabel 20).

#### 7.2.4. Vaksineerimisskeem

Baasstsenaariumis arvestati, et esmane vaksineerimine koosneb kahest annusest kõigi kolme vaktsiini korral. Lisaks eeldati, et esialgne vaksineerimine tagab kogu elu püsiva immuunsuse. Järgnevalt on vaadeldud kahte alternatiivset HPV-vastast vaksineerimisskeemi. Esimesel juhul koosneb esmane vaksineerimine kahe annuse asemel kolmest annusest. Teisel juhul arvestatakse, et esmane vaksineerimine koosneb kahest annusest, kuid kaitsetoime säilitamiseks tuleb teha tõhustusannus (üks annus) 20 aastat pärast esmast vaksineerimiskuuri. Mudelis eeldatakse, et tõhustusannuse maksumus on sama kui esmase vaksineerimise ühe annuse hind ehk sõltuvalt kasutatavast vaktsiinist 20–40 eurot. Seevastu tõhustusannuse manustamine 20 aasta pärast nõuab eraldi arstikülastust, millele peavad eelnema teavituskampaania ja naiste nõustamine. Mudelis on selleks vajalike lisakulude summa 25 eurot inimese kohta.

**Tabel 21.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes erineva vaksineerimisskeemi korral

	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>2173</b>	<b>3452</b>	<b>3655</b>
Variant 7 – kolm annust	3811	5916	6110
Variant 8 – vajalik tõhustusdoos	3398	5033	5033

Mõlema alternatiivse vaksineerimisskeemi puhul eeldatakse elu jooksul kolme annuse manustamist, seega muutuks vaksineerimine kallimaks ja ühtlasi ICER

suuremaks. Kuna tõhususannus manustatakse alles 20 aastat pärast esmast vaksineerimist, on kahe alternatiivse vaksineerimisskeemi võrdluses ICER väiksem tõhususannusega skeemi korral (vt tabel 21).

## 7.2.5. Elukvaliteedi hinnangud

Baasstsenaariumis lähtuti teaduskirjanduses kasutatud elukvaliteedi hinnangutest, kus terve inimese elukvaliteedi hinnang oli 1 ning HPV põhjustatud haigusseisundite korral sõltus elukvaliteet haiguse raskusest ja tervishoiuteenuste rakendamise vajadusest (vt tabel 11 ptk 6.3.8). Kuna tervisega seotud elukvaliteedi hinnangud sõltuvad hindajast, riigist, hindamise meetodist ja muudest teguritest, käsitleti tundlikkuse analüüsis olukorda, kus vähist paranenute elukvaliteet muutub pärast ravi võrdseks terve inimese elukvaliteediga. Lisaks hinnati stsenaariume, kus HPV põhjustatud terviseseisundi tõttu elukvaliteedi hinnangu halvenemine on 20% võrra väiksem või suurem võrreldes baasstsenaariumiga. Ravijärgse elukvaliteedi hinnangu ja HPV põhjustatud haigusseisunditest tingitud elukvaliteedi halvenemise mõju kulutõhususe mudeli tulemustele on tabelis 22.

**Tabel 22.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes sõltuvalt elukvaliteedi muutusest

	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>2173</b>	<b>3452</b>	<b>3655</b>
Variant 9 – vähist paranenutel elukvaliteet 1	2592	4113	4208
Variant 10 – elukvaliteet halveneb 20% vähem	2404	3826	4125
Variant 11 – elukvaliteet halveneb 20% rohkem	1983	3145	3280

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

## 7.2.6. Ravikulud

Baasstsenaariumis kasutati ravikulude hindamiseks eksperdi hinnanguid ja varem Eesti Haigekassa andmebaasi põhjal arvutatud kulusid, mida korrigeeriti 2019. aasta tervishoiu hinnaindeksiga. Tundlikkuse analüüsis hinnati, kui palju mõjutab tulemusi ravikulude suurendamine 25% võrra (vt tabel 23).



**Tabel 23.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui ravikulud on 25% suuremad

	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>2173</b>	<b>3452</b>	<b>3655</b>
Variant 12 – ravikulud 25% suuremad	1908	3095	3350

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

### 7.2.7. Diskonteerimine

Baasstsenaariumis kasutati Eesti kulutõhususe uuringutes reegliliselt olevat  
diskonteerimismäära (5% aastas), kuid avaldatud uurimustes on peamiselt kasu-  
tatud madalamaid diskonteerimismäärasid. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse  
diskonteerimismäära alandamise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 24).

**Tabel 24.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes 3%  
diskonteerimismäära korral

	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>2173</b>	<b>3452</b>	<b>3655</b>
Variant 13 – diskonteerimismäär 3%	532	1070	1279

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

## 7.3. Kokkuvõtte modelleerimise tulemustest

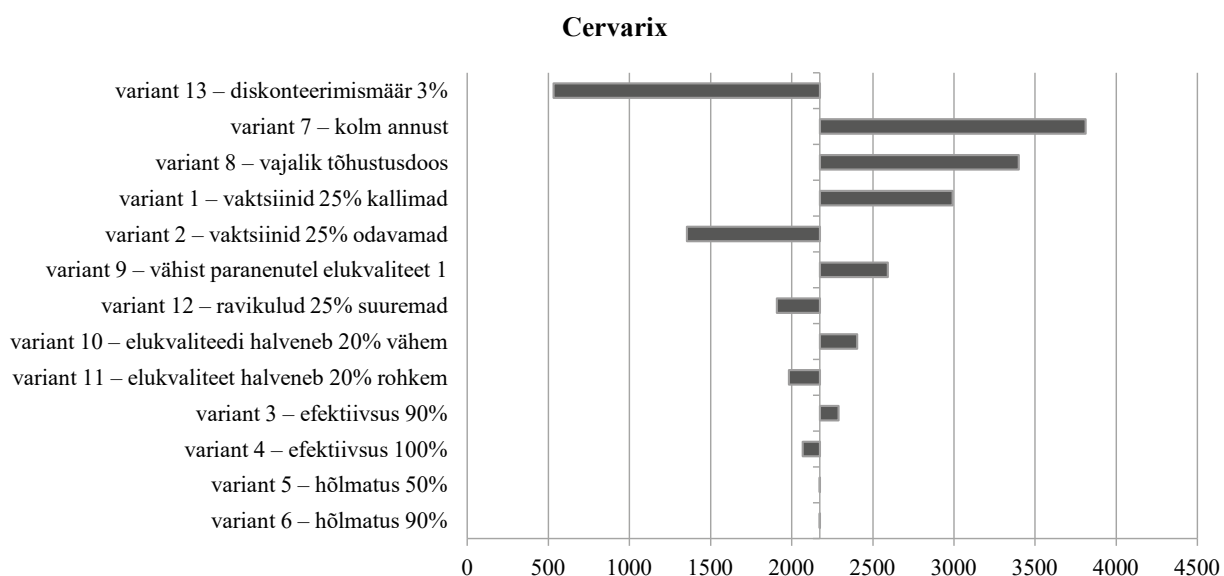
12-aastaste tüdrukute HPV-vastane vaktsineerimine hoiaks 10 000 tüdruku kohta  
nende eluea jooksul ära 85–104 emakakaelavähi juhtu ja 20–23 teisi HPV põhjus-  
tatud vähijuhte. Nelja- ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel lisandub kaitsetoime  
genitaaltüügaste vastu, millesse haigestumus väheneks mudeli järgi 54%. Vaktsi-

neerimisega hoitaks 10 000 tüdruku kohta nende eluea perspektiivis ära sõltuvalt kasutatavast vaktsiinist 28–33 HPV põhjustatud vähi surmajuhtu, millest enamik oleks surmad emakakaelavähki.

Mittevaktsineerimisega võrreldes võidetak스 baasstsenaariumi tingimuste korral vaktsineerimisega sõltuvalt vaktsiinist 99–143 kvaliteetset eluaastat ehk QALY-t 10 000 tüdruku kohta 88 aasta perspektiivis. See teeb võiduks iga kohordi liikme kohta keskmiselt 0,01 QALY-t. Tundlikkuse analüüsi eri stsenaariumide kohaselt võidetak스 kohordi kohta vaktsineerimisega Cervarixi kasutades 76–245, Gardasiliga 71–225 ja Gardasil 9-ga 102–306 QALY-t. Baasstsenaariumi korral oleks täiendkulu tõhususe määr (ICER) tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist võrreldes mittevaktsineerimisega kahevalentse vaktsiini kasutamisel 2173 eurot, neljavalentse vaktsiini kasutamisel 3452 eurot ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 3655 eurot lisanduva QALY kohta.

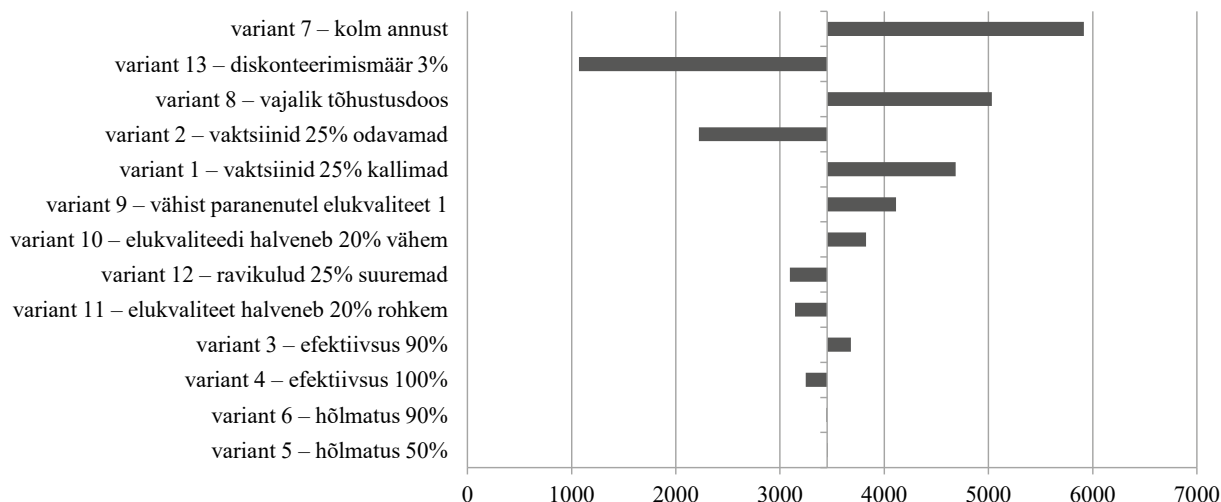
Kulud neljavalentse vaktsiini (Gardasil) kasutamisel on suuremad ja tervisetulem väiksem kui kahevalentse vaktsiini (Cervarix) kasutamisel. Üheksavalentse vaktsiini (Gardasil 9) korral on täiendkulu tõhususe määr võrreldes kahevalentse vaktsiiniga (Cervarix) baasstsenaariumi tingimustel 8091 eurot QALY kohta.

Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumide kohaselt oleks ICER kahevalentse vaktsiini kasutamisel 532–3811 eurot, neljavalentse vaktsiini kasutamisel 1070–5916 eurot ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 1279–6110 eurot lisanduva QALY kohta (vt joonis 6–8).



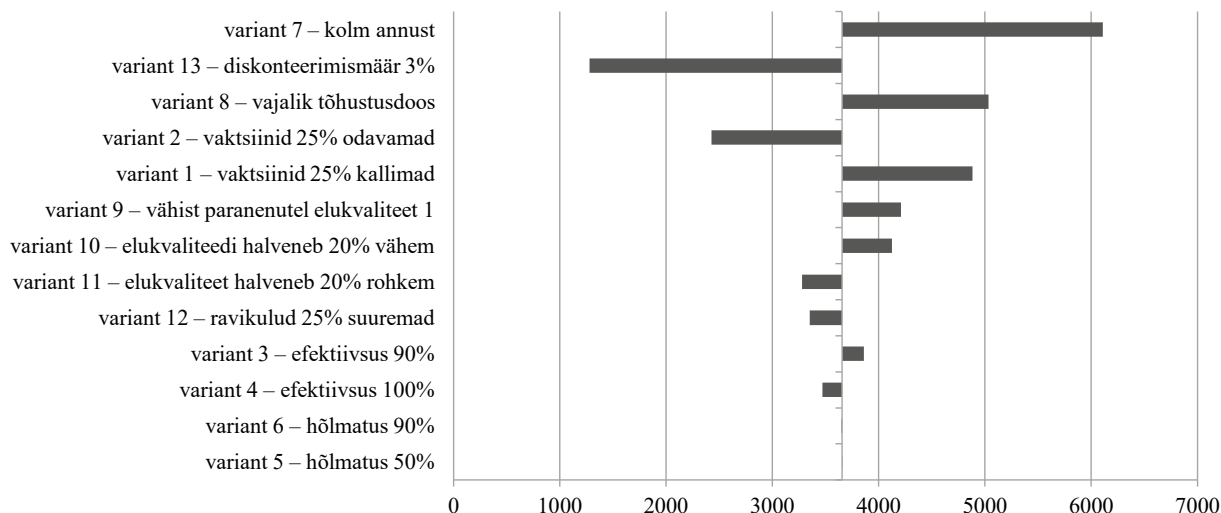
**Joonis 6.** Kahevalentse vaktsiini (Cervarix) täiendkulu tõhususe määr (ICER) valitud sisendandmete muutumise eri stsenaariumide korral

### Gardasil



**Joonis 7.** Neljavalentse vaktsiini (Gardasil) täiendkulu tõhususe määr (ICER) valitud sisendandmete muutumise eri stsenaariumide korral

### Gardasil 9



**Joonis 8.** Üheksavalentse vaktsiini (Gardasil 9) täiendkulu tõhususe määr (ICER) valitud sisendandmete muutumise eri stsenaariumide korral

Tundlikkuse analüüsi tulemused on kõigi vaktsiinide jaoks sarnased. Enim mõju-tavad kulutõhususe hinnangut diskonteerimismäär, vaksineerimisskeem, vaktsiini ühe annuse hind ja vähist paranenute elukvaliteedi hinnang. Kokkuvõttes on kolme vaktsiini täiendkulu tõhususe määrad ühesugused ja eri tundlikkuse analüüsi variandid ei erista ühte vaktsiini teisest.

## 8. Järeldused

1. Eestis vaktsineeritakse HPV vastu 12-aastaseid tütarlapsi tasuta alates 2018. aastast riikliku immuniseerimiskava alusel. Vaktsineerimine koosneb kahest doosist ja kasutusel on üheksavalentne vaktsiin. Eestis oli 2019. aastal sihtrühma HPV vaktsineerimisega hõlmatud üle 60%, mis on suurem kui esimesel vaktsineerimisaastal.
2. Viimase viie aasta teaduskirjandus annab kindluse, et kõik kolm vaktsiini tekitavad pikaajalise immuunvastuse, mis ei lahtu vähemalt 6–12 aastat pärast vaktsineerimist. Peaaegu kõik riigid, kus on HPV-vastane vaktsiin lisatud riiklikku vaktsineerimiskavva, teada andnud emakakaela düsplaasiatesse haigestumise vähenemisest, ning nelja- või üheksavalentset vaktsiini kasutanud riigid ka genitaaltüügastesse haigestumise vähenemisest.
3. Uuringutes on selgunud, et kahevalentne vaktsiin ennetab rohkem CIN 2+ ja CIN 3+ muutusi kui varem arvati. On leitud, et kahevalentse vaktsiini efektiivsus vaktsineerimise hetkel HPV-negatiivsete naiste seas CIN 3+ muutuste ennetamisel on 92% ja neljavalentse vaktsiini efektiivsus 46%. Kahevalentse efektiivsus vaktsineerimise hetkel olenemata HPV staatusest CIN 3+ muutuste ennetamisel on 45%, neljavalentse vaktsiini efektiivsus 19%.
4. Nüüdseks on teada, et kahevalentne vaktsiin tekitab u 60%-l vaktsineeritustest riskaitse HPV 31, 33 ja 45 vastu. Tekkinud antikehade tase on mitu korda kõrgem kui mittevaktsineeritutel ja püsib vähemalt seitse aastat.
5. Kõik kaasatud kulutõhususe uuringud kinnitavad, et vaktsineerimine on võrreldes mittevaktsineerimisega kulutõhus. Uuemate kulutõhususe uuringute kohaselt oli täiendkulu tõhususe määr QALY kohta võrreldes mittevaktsineerimisega suurusjärgus 5000 – 35 000 eurot. Kulutõhususe uuringute alusel ei ole võimalik kahe-, nelja- ja üheksavalentseid vaktsiine üheselt järjestada, sest uuringutulemused ei ole üheselt tõlgendatavad.
6. Võrreldes 2015. aasta analüüsiga on siin raportis Eesti kulutõhususe mudeli ülesehitus samaks jäänud, kuid muudetud on vaktsiinide efektiivsuse (riskaitsega arvestamine), vaktsiinide hindade ja eri haigusseisundite ravikulude sisendeid.
7. Uuendatud andmetel modelleeritud kulutõhususe analüüs näitas, et hüpoteetilise 12-aastaste tüdrukute kohordi (10 000 tüdrukut) HPV-vastane vaktsineerimine kahevalentse vaktsiiniga hoiaks nende eluea jooksul ära 116 HPV põhjustatud vähki ja 33 HPV põhjustatud vähi surmajuhtu. Neljavalentse vaktsiiniga hoitaks ära 105

HPV põhjustatud vähki ja 28 HPV põhjustatud vähi surmajuhtu. Üheksavalentse vaktsiiniga hoitaks ära 127 HPV põhjustatud vähki ja 33 HPV põhjustatud vähi surmajuhtu. Nelja- ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel lisandub kaitsetoime genitaaltüügaste vastu, millesse haigestumus väheneks 54%.

8. Baasstsenaariumi korral oleks võrreldes mittevaktsineerimisega täiendkulu tõhususe määr (ICER) tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist kahevalentse vaktsiini kasutamisel 2173 eurot, neljavalentse vaktsiini kasutamisel 3452 eurot ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 3655 eurot lisanduva QALY kohta.

9. Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumide kohaselt on võrreldes mittevaktsineerimisega ICER kahevalentse vaktsiini kasutamisel 532–3811 eurot, neljavalentse vaktsiini kasutamisel 1070–5916 eurot ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 1279–6110 eurot lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi tulemused on kõigi vaktsiinide jaoks sarnased. Enim mõjutavad kulutõhususe hinnangut diskonteerimismäär, vaktsineerimisskeem, vaktsiini ühe annuse hind ja vähist paranenute elukvaliteedi hinnang.

## Kasutatud kirjandus

1. Vörno T, Nahkur O, Uusküla A, et al. HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.
2. UNDP. Human Development Report 2019. Beyond income, beyond averages, beyond today: inequalities in human development in the 21st century. New York; 2019.
3. Drummond MF, Schulpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
4. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; v. 100B. Lyon: IARC; 2012.
5. Sanclemente G, Gill DK. Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16(3):231–40.
6. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590):890–907.
7. Araldi RP, Sant'Ana TA, Modolo DG, et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: an overview. *Biomed Pharmacother* 2018;106:1537–56.
8. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(7):453–9.
9. Gargano JW, Unger ER, Liu G, et al. Prevalence of genital human papillomavirus in males, United States, 2013–2014. *J Infect Dis* 2017;215(7):1070–9.
10. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011;377(9769):932–40.
11. Rodriguez-Alvarez MI, Gomez-Urquiza JL, Husein-El Ahmed H, et al. Prevalence and risk factors of human papillomavirus in male patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(10).
12. Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(4):553–60.
13. Castle PE, Burk RD, Massad LS, et al. Epidemiological evidence that common HPV types may be common because of their ability to evade immune surveillance: results from the Women's Interagency HIV study. *Int J Cancer* 2020;146(12):3320–8.
14. de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):e180–90.
15. Patel H, Wagner M, Singhal P, et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013;13:39.
16. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005;191(5):731–8.

17. Garland SM, Steben M, Singhs HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009;199(6):805–14.
18. Thomas R, Steben M, Greenwald Z, et al. Recurrence of human papillomavirus external genital wart infection among high-risk adults in Montreal, Canada. *Sex Transm Dis* 2017;44(11):700–6.
19. Uusküla A, Kals M, Kosenkranius L, et al. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia. *BMC Infect Dis* 2010;10:63.
20. Nygård M, Orumaa M. Oluliselt suurenenud haigestumus emakakaelavähki Eestis perioodil 1998–2008. *Eesti Arst* 2016;95:20–7.
21. Ojamaa K, Innos K, Baburin A, et al. Trends in cervical cancer incidence and survival in Estonia from 1995 to 2014. *BMC Cancer* 2018;18(1):1075.
22. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. PK30: Pahaloomuliste kasvajate haigestumuse vanuskordajad 100 000 elaniku kohta paikme ja soo järgi. 2019. 03.10.2020. ([http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/pxweb/et/02Haigestumus/02Haigestumus\\_\\_04PahaloomulisedKasvajad/PK30.px/table/tableViewLayout2/?rxid=b2c51660-59c6-45c3-bc65-ba4cc45ce134](http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/pxweb/et/02Haigestumus/02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK30.px/table/tableViewLayout2/?rxid=b2c51660-59c6-45c3-bc65-ba4cc45ce134)).
23. Drolet M, Benard E, Perez N, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;394(10197):497–509.
24. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Luxembourg: International Agency for Research on Cancer; 2008.
25. Nieminen P, Kallio M, Anttila A, et al. Organised vs. spontaneous pap-smear screening for cervical cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1999;83(1):55–8.
26. Tervise Arengu Instituut. Vähisõeluuringute register. VSR12: emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühma hõlmatus PAP-testi uuringuga vanuse järgi. 2020. 29.09.2020. ([https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_02Haigestumus\\_\\_07Soeluuringud/VSR12.px/table/tableViewLayout2/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__07Soeluuringud/VSR12.px/table/tableViewLayout2/)).
27. Arbyn M, Gultekin M, Morice P, et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int J Cancer* 2021;148(2):277–84. 28. Lonberg S, Hansen BT, Haldorsen T, et al. Cervical cancer prevented by screening: long-term incidence trends by morphology in Norway. *Int J Cancer* 2015;137(7):1758–64.
28. Eesti Ravimiregister. Cervarix. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2020. 21.09.2020. ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_et.pdf)).
29. Eesti Ravimiregister. Gardasil. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2020. 21.09.2020. ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_et.pdf)).
30. Eesti Ravimiregister. Gardasil 9. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2020. 21.09.2020. ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_et.pdf)).

31. Terviseamet. Nakkushaiguste immunoprofülaktika 2008/2019. 29.09.2020. (<https://www.vaktsineeri.ee/et/statistika>).
32. Meditsiiniuudised. HPV vastu vaktsineerimise protsent on jõudsalt kasvanud. 2019. 22.10.2020. (<https://www.mu.ee/uudised/2020/02/19/hpv-vastu-vaktsineerimise-protsent-on-joudsalt-kasvanud>).
33. Zhu FC, Hu SY, Hong Y, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18–25 years: end-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial. *Cancer Med* 2019;8(14):6195–211.
34. Donken R, King AJ, Bogaards JA, et al. High effectiveness of the bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine against incident and persistent HPV infections up to 6 years after vaccination in young Dutch women. *J Infect Dis* 2018;217(10):1579–89.
35. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ* 2019;365:11161.
36. Woestenberg PJ, King AJ, van Benthem BHB, et al. Bivalent vaccine effectiveness against type-specific HPV positivity: evidence for cross-protection against oncogenic types among Dutch STI clinic visitors. *J Infect Dis* 2018;217(2):213–22.
37. Nicol AF, de Andrade CV, Russomano FB, et al. HPV vaccines: their pathology-based discovery, benefits, and adverse effects. *Ann Diagn Pathol* 2015;19(6):418–22.
38. Joura EA, Pils S. Vaccines against human papillomavirus infections: protection against cancer, genital warts or both? *Clin Microbiol Infect* 2016;22(suppl 5):S125–S7.
39. Luettkett R, Feldman S. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(6):1332–42.
40. Mariani L, Preti M, Cristoforoni P, et al. Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;136(3):258–65.
41. Audisio RA, Icardi G, Isidori AM, et al. Public health value of universal HPV vaccination. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;97:157–67.
42. Luxembourg A, Moeller E. 9-valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. *Expert Rev Vaccines* 2017;16(11):1119–39.
43. Basu P, Bhatla N, Ngoma T, et al. Less than 3 doses of the HPV vaccine – review of efficacy against virological and disease end points. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(6):1394–402.
44. Maver PJ, Poljak M. Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: a literature review. *Vaccine* 2017;36(36):5416–23.
45. Skinner SR, Apter D, De Carvalho N, et al. Human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for the prevention of cervical cancer and HPV-related diseases. *Expert Rev Vaccines* 2016;15(3):367–87.
46. Brotherton JML, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;47:42–58.



47. Arbyn M, Xu L, Simoens C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD009069.
48. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. *BMJ Open* 2017;7(8):e015867.
49. Cameron RL, Kavanagh K, Cameron Watt D, et al. The impact of bivalent HPV vaccine on cervical intraepithelial neoplasia by deprivation in Scotland: reducing the gap. *J Epidemiol Community Health* 2017;71(10):954–60.
50. Dominiak-Felden G, Gobbo C, Simondon F. Evaluating the early benefit of quadrivalent HPV vaccine on genital warts in Belgium: a cohort study. *PLoS One* 2015;10(7):e0132404.
51. Perkins RB, Lin M, Wallington SF, et al. Impact of number of human papillomavirus vaccine doses on genital warts diagnoses among a national cohort of U.S. adolescents. *Sex Transm Dis* 2017;44(6):365–70.
52. Hariri S, Schuler MS, Naleway AL, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness against incident genital warts among female health-plan enrollees, United States. *Am J Epidemiol* 2018;187(2):298–305.
53. Petras M, Adamkova V. Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine in women at increased risk of genital warts burden: population-based cross-sectional survey of Czech women aged 16 to 40 years. *Vaccine* 2015;33(46):6264–7.
54. Smith MA, Liu B, McIntyre P, et al. Fall in genital warts diagnoses in the general and indigenous Australian population following implementation of a national human papillomavirus vaccination program: analysis of routinely collected national hospital data. *J Infect Dis* 2015;211(1):91–9.
55. Chow EP, Read TR, Wigan R, et al. Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2015;91(3):214–9.
56. Cocchio S, Baldovin T, Bertoncetto C, et al. Decline in hospitalization for genital warts in the Veneto region after an HPV vaccination program: an observational study. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):249.
57. Lurie S, Mizrahi Y, Chodick G, et al. Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine on genital warts in an opportunistic vaccination structure. *Gynecol Oncol* 2017;146(2):299–304.
58. Navarro-Illana E, López-Lacort M, Navarro-Illana P, et al. Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. *Vaccine* 2017;35(25):3342–6.
59. Guerra FM, Rosella LC, Dunn S, et al. Early impact of Ontario’s human papillomavirus (HPV) vaccination program on anogenital warts (AGWs): a population-based assessment. *Vaccine* 2016;34(39):4678–83.
60. Bollerup S, Baldur-Felskov B, Blomberg M, et al. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the Danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sex Transm Dis* 2016;43(4):238–42.

61. Orumaa M, Kjaer SK, Dehlendorff C, et al. The impact of HPV multi-cohort vaccination: Real-world evidence of faster control of HPV-related morbidity. *Vaccine* 2020;38(6):1345–51.
62. Checchi M, Mesher D, Mohammed H, et al. Declines in anogenital warts diagnoses since the change in 2012 to use the quadrivalent HPV vaccine in England: data to end 2017. *Sex Transm Infect* 2019;95(5):368–73.
63. Wright TC, Jr., Parvu V, Stoler MH, et al. HPV infections and cytologic abnormalities in vaccinated women 21–34 years of age: Results from the baseline phase of the Onclarity trial. *Gynecol Oncol* 2019;153(2):259–65.
64. Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, et al. Effectiveness of catch-up human papillomavirus vaccination on incident cervical neoplasia in a US health-care setting: a population-based case-control study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2(10):707–14.
65. Guo F, Cofie LE, Berenson AB. Cervical cancer incidence in young U.S. females after human papillomavirus vaccine introduction. *Am J Prev Med* 2018;55(2):197–204.
66. Niccolai LM, Meek JI, Brackney M, et al. Declines in human papillomavirus (HPV)-associated high-grade cervical lesions after introduction of HPV vaccines in Connecticut, United States, 2008–2015. *Clin Infect Dis* 2017;65(6):884–9.
67. Johnson Jones ML, Gargano JW, Powell M, et al. Effectiveness of 1, 2, and 3 human papillomavirus vaccine doses against HPV-16/18 positive high-grade cervical lesions. *Am J Epidemiol* 2019;189(4):265–76.
68. Brotherton JM, Budd A, Rompotis C, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: a national cohort analysis. *Papillomavirus Res* 2019;8:100177.
69. Smith LM, Strumpf EC, Kaufman JS, et al. The early benefits of human papillomavirus vaccination on cervical dysplasia and anogenital warts. *Pediatrics* 2015;135(5):e1131–40.
70. Racey CS, Albert A, Donken R, et al. Cervical intraepithelial neoplasia rates in British Columbia women: a population-level data linkage evaluation of the school-based HPV immunization program. *J Infect Dis* 2020;221(1):81–90.
71. Righolt CH, Bozat-Emre S, Mahmud SM. Effectiveness of school-based and high-risk human papillomavirus vaccination programs against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *Int J Cancer* 2019;145(3):671–7.
72. Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia: a Danish nationwide cohort study. *Clin Infect* 2020;70(4):608–14.
73. Herweijer E, Sundstrom K, Ploner A, et al. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: a population-based study. *Int J Cancer* 2016;138(12):2867–74.
74. Ryser M, Berlaimont V, Karkada N, et al. Post-hoc analysis from phase III trials of human papillomavirus vaccines: considerations on impact on non-vaccine types. *Expert Rev Vaccines* 2019;18(3):309–22.

75. Godi A, Panwar K, Haque M, et al. Durability of the neutralizing antibody response to vaccine and non-vaccine HPV types 7 years following immunization with either Cervarix(R) or Gardasil(R) vaccine. *Vaccine* 2019;37(18):2455–62.
76. Artemchuk H, Eriksson T, Poljak M, et al. Long-term antibody response to human papillomavirus vaccines: up to 12 years of follow-up in the Finnish Maternity Cohort. *J Infect Dis* 2019;219(4):582–9.
77. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2015;33(48):6855–64.
78. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;390(10108):2143–59.
79. Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, et al. A randomized, double-blind, phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil(R) in 9–15-year-old girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(9):992–8.
80. Van Damme P, Meijer C, Kieninger D, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* 2016;34(35):4205–12.
81. Garland SM, Pitisuttithum P, Ngan HYS, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine: subgroup analysis of participants from Asian countries. *J Infect Dis* 2018;218(1):95–108.
82. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372(8):711–23.
83. Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol* 2019;154(1):110–7.
84. Mesher D, Panwar K, Thomas SL, et al. The impact of the national HPV vaccination program in England using the bivalent HPV vaccine: surveillance of type-specific HPV in young females, 2010–2016. *J Infect Dis* 2018;218(6):911–21.
85. Mehanna H, Bryant TS, Babrah J, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccine effectiveness and potential herd immunity for reducing oncogenic oropharyngeal HPV-16 prevalence in the United Kingdom: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2019;69(8):1296–302.
86. Lehtinen M, Apter D, Eriksson T, et al. Effectiveness of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in reducing oropharyngeal HPV infections in young females—results from a community-randomized trial. *Int J Cancer* 2019;147(1):170–4.
87. Liiv K, Lutsar K, Palm E, et al. Inimese papilloomiviiruse vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2011.
88. Mahumud RA, Alam K, Dunn J, et al. The cost-effectiveness of controlling cervical cancer using a new 9-valent human papillomavirus vaccine among school-aged girls in Australia. *PLoS One* 2019;14(10):e0223658.

89. Datta S, Pink J, Medley GF, et al. Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):552.
90. Tang CH, Cheng WF, Jiang JH, et al. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in adolescent girls in Taiwan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20(5):1377–87.
91. Lee H, Hur S, Jang H, et al. Cost-utility of a two-dose human papillomavirus vaccination programme added to cervical cancer screening compared with cervical cancer screening alone in Korea. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20(2):425–35.
92. De La Fuente J, Hernandez Aguado JJ, San Martín M, et al. Estimating the epidemiological impact and cost-effectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15(7-8):1949–61.
93. Van Kriekinge G, Sohn WY, Aljunid SM, et al. Comparative cost-effectiveness analysis of two different two-dose human papillomavirus vaccines in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19(4):933–40.
94. Tay SK, Hsu TY, Pavelyev A, et al. Clinical and economic impact of school-based nonavalent human papillomavirus vaccine on women in Singapore: a transmission dynamic mathematical model analysis. *BJOG* 2018;125(4):478–86.
95. Tay SK, Lee BW, Sohn WY, et al. Cost-effectiveness of two-dose human papillomavirus vaccination in Singapore. *Singapore Med J* 2018;59(7):370–82.
96. Vörno T, Lutsar K, Uusküla A, et al. Cost-effectiveness of HPV vaccination in the context of high cervical cancer incidence and low screening coverage. *Vaccine* 2017;35(46):6329–35.
97. Damm O, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. *Cost Eff Resour Alloc* 2017;15:18.
98. Mennini FS, Bonanni P, Bianic F, et al. Cost-effectiveness analysis of the nine-valent HPV vaccine in Italy. *Cost Eff Resour Alloc* 2017;15:11.
99. Tay SK, Hsu TY, Shcheprov A, et al. The clinical and economic benefits of school-based quadrivalent HPV vaccination in Singapore. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;137(2):129–37.
100. LARGERON N, PETRY KU, JACOB J, et al. An estimate of the public health impact and cost-effectiveness of universal vaccination with a 9-valent HPV vaccine in Germany. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2017;17(1):85–98.
101. Sander B, Wong WW, Yeung MW, et al. The cost-utility of integrated cervical cancer prevention strategies in the Ontario setting – can we do better? *Vaccine* 2016;34(16):1936–44.
102. Haeussler K, Marcellusi A, Mennini FS, et al. Cost-effectiveness analysis of universal human papillomavirus vaccination using a dynamic bayesian methodology: the BEST II Study. *Value Health* 2015;18(8):956–68.
103. Connelly LB, Le HN. Cost-effectiveness of a bivalent human papillomavirus vaccination program in Japan. *Sex Health* 2015;12(6):520–31.
104. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV045: Oodatav eluiga sünnimomendil ja elada jäänud aastad soo ja vanuse järgi. 02.09.2020. ([http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad\\_ja\\_kosseis/02Demograafilised\\_pehinaitajad/02Demograafilised\\_pehinaitajad.asp](http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad_ja_kosseis/02Demograafilised_pehinaitajad/02Demograafilised_pehinaitajad.asp)).

105. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000;151(12):1158–71.
106. Canfell K, Barnabas R, Patnick J, et al. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *Br J Cancer* 2004;91(3):530–6.
107. Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, et al. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: a cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 2008;6:4.
108. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia. *Eur J Public Health* 2010;20(4):415–21.
109. Li Y, Wang H, Zhang Y, et al. Correlation between multi-type human papillomavirus infections and viral loads and the cervical pathological grade. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;152(1):96–102.
110. Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, et al. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(7):1611–22.
111. Tjalma WA, Fiander A, Reich O, et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer* 2013;132(4):854–67.
112. de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, et al. Burden of human papillomavirus (HPV)-related cancers attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectrum* 2018;2(4):pky045.
113. Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer* 2015;51(13):1732–41.
114. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011;128(4):927–35.
115. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6):djh403.
116. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1319–31.
117. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(6):djh086.
118. Goodman MT, Saraiya M, Thompson TD, et al. Human papillomavirus genotype and oropharynx cancer survival in the United States of America. *Eur J Cancer* 2015;51(18):2759–67.
119. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (HPV) disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis* 2009;9:119.
120. Dis 2009;9:119.
121. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, et al. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(2):117–28.

122. SEER. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012. National Cancer Institute; 2015. ([http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/)).
123. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;14(suppl 5):v128–49.
124. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV046: suremustõenäosus ja ellujääjad sünnipõlvkonna hulgast soo ja vanuse järgi. 29.09.2020. ([http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad\\_ ja\\_ koosseis/02Demograafilised\\_ pehinaitajad/02Demograafilised\\_ pehinaitajad.asp](http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad_ ja_ koosseis/02Demograafilised_ pehinaitajad/02Demograafilised_ pehinaitajad.asp)).
125. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1319–31.
126. Drolet M, Laprise JF, Boily MC, et al. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *Int J Cancer* 2014;134(9):2264–8.
127. Brisson M, Laprise JF, Drolet M, et al. Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-dynamic modeling study. *Vaccine* 2013;31(37):3863–71.
128. Kokkuvõtte teaduskirjanduse ülevaatest HPV-vastaste vaktsiinide efektiivsuse kohta 2015–2018 (jätk raportile TTH20). Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2018.
129. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(12):1293–302.
130. Zhang J, Cheng K, Wang Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2020;302(6):1329–37.
131. Aro K, Nieminen P, Louvanto K, et al. Age-specific HPV type distribution in high-grade cervical disease in screened and unvaccinated women. *Gynecol Oncol* 2019;154(2):354–9.
132. Kulasingam S, Connelly L, Conway E, et al. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sex Health* 2007;4(3):165–75.
133. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007;13(1):28–41.
134. Olsen J, Jepsen MR. Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26(2):183–91.
135. Uusküla A, Mürsepp A, Kawai K, et al. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in Estonia. *BMC Infect Dis* 2013;13:304.
136. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. VV määrus 13.08.2020 nr 64. RT I, 18.08.2020, 1.

137. Veerus P, Arbyn M, Amati C, et al. Impact of implementing a nationwide cervical cancer screening program on female population coverage by pap-tests in Estonia. *Tumori* 2010;96(4):524–8.
138. Zechmeister I, Blasio BF, Garnett G, et al. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine* 2009;27(37):5133–41.
139. Eesti Haigekassa. Tervishoiustatistika: TV21: ajutise töövõimetushüvitise kasutus alaliikide kaupa. 02.09.2020. ([https://statistika.haigekassa.ee/PXWeb/pxweb/et/kindlustatu/kindlustatu\\_\\_Rahalised%20h%c3%bcvitiesed\\_\\_T%c3%b6%c3%b6v%c3%b5imetush%c3%bcvities/TV21.px/?rxid=81520678-b3bd-4371-a1cc-edc30bb2a02d](https://statistika.haigekassa.ee/PXWeb/pxweb/et/kindlustatu/kindlustatu__Rahalised%20h%c3%bcvitiesed__T%c3%b6%c3%b6v%c3%b5imetush%c3%bcvities/TV21.px/?rxid=81520678-b3bd-4371-a1cc-edc30bb2a02d)).
140. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: TT260: palgatöötajad põhitööl. 23.09.2020. (<http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Sotsiaalelu/15Tooturg/06Palgatootajad/02Aastastatistika/02Aastastatistika.asp>).
141. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV0211: aastakeskmise rahvastik - sugu, aasta ning vanuserühm. 02.09.2020. ([http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad\\_ja\\_koosseis/04Rahvaarv\\_ja\\_rahvastiku\\_koosseis/04Rahvaarv\\_ja\\_rahvastiku\\_koosseis.asp](http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad_ja_koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis.asp)).

## Lisa 1. Efektiivsuse uuringute otsingu päring

Otsing andmebaasist PubMed tehti järgmise päringu abil.

(((((("Oropharyngeal Neoplasms"[Mesh] OR oropharyngeal cancer[tiab] OR "Condylomata Acuminata"[Mesh] OR genital warts[tiab]) OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR cervical cancer[tiab] OR "anus neoplasms"[MeSH] OR anal cancer[tiab] OR "vulvar neoplasms"[MeSH] OR vulva cancer[tiab] OR "vaginal neoplasms"[MeSH] OR vaginal cancer[tiab]) AND (("Papillomavirus Vaccines"[nm] OR "Papillomavirus Vaccines"[Mesh] OR human papillomavirus vaccine OR "Papillomavirus Vaccines/administration and dosage"[Mesh] OR "Papillomavirus Infections/prevention and control"[Mesh] OR human papillomavirus immunization programs OR cervarix OR bivalent HPV vaccine OR HPV2 OR "human papillomavirus vaccine, L1 type 16,18"[nm] OR bHPV OR HPV16/18 OR gardasil OR silgard OR quadrivalent HPV vaccine OR HPV4 OR "human papillomavirus vaccine L1, type 6,11,16,18"[nm] OR qHPV OR gardasil 9 OR 9-valent HPV vaccine OR HPV9 OR 9vHPV OR gardasil)))) AND (((("Papillomavirus Vaccines/adverse effects"[Mesh])) OR (((((((("adverse effects"[Subheading]) OR clinical efficacy) OR clinical effectiveness) OR clinical safety) OR adverse effect OR side effect OR treatment outcome[MeSH]))) AND (("2015/01/01"[PDat] : "2020/03/30"[PDat]) AND English[lang]))) Filters: English, from 2015/1/1 - 2020/3/31 Sort by: Most Recent



## Lisa 2. Kulutõhususe uuringute otsingu päring

Otsing andmebaasist PubMed tehti järgmise päringu abil.

(((((“Oropharyngeal Neoplasms”[Mesh] OR oropharyngeal cancer [tiab] OR “Condylomata Acuminata”[Mesh] OR genital warts [tiab]) OR “Uterine Cervical Neoplasms”[Mesh] OR cervical cancer [tiab] OR “anus neoplasms”[MeSH] OR anal cancer[tiab] OR “vulvar neoplasms”[MeSH] OR vulva cancer[tiab] OR “vaginal neoplasms”[MeSH] OR vaginal cancer[tiab]) AND ((“Papillomavirus Vaccines”[nm] OR “Papillomavirus Vaccines”[Mesh] OR human papillomavirus vaccine OR “Papillomavirus Vaccines/administration and dosage”[Mesh] OR “Papillomavirus Infections/prevention and control”[Mesh] OR human papillomavirus immunization programs OR cervarix OR bivalent HPV vaccine OR HPV2 OR “human papillomavirus vaccine, L1 type 16,18”[nm] OR bHPV OR HPV16/18 OR gardasil OR silgard OR quadrivalent HPV vaccine OR HPV4 OR “human papillomavirus vaccine L1, type 6,11,16,18”[nm] OR qHPV OR gardasil 9 OR 9-valent HPV vaccine OR HPV9 OR 9vHPV OR Silgard 9))) AND (“Costs and Cost Analysis”[Mesh] OR “Cost-Benefit Analysis”[Mesh] OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit analysis OR cost efficiency) AND ((“2015/10/17”[PDat] : “2020/02/11”[PDat]) AND English[lang])))

## The cost-effectiveness of HPV vaccination

### Summary

**Objectives:** Current HTA report updates the evidence on the effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination and renews the cost-effectiveness analysis results from previous report published in 2015. The impact of vaccination against HPV within the national immunization programme has been evaluated by comparing the costs and cost-effectiveness of 2-, 4- and 9-valent vaccines to non-vaccination in Estonia.

**Methods:** Literature reviews on current evidence of effectiveness and cost-effectiveness of HPV vaccination were carried out from January to March 2020. A previously developed Markov cohort model was updated and newly calibrated to perform the cost-effectiveness analysis. The model implements a likely scenario of vaccinating (two doses) the cohort of 12-year-old girls with either 2-, 4- and 9-valent vaccines with 70% coverage in a national school-based vaccination programme. The model follows the natural progression of HPV infection into subsequent genital warts, premalignant lesions (CIN 1-3), cervical, oropharyngeal, vulvar, vaginal and anal cancer based on disease transition probabilities obtained from the literature. Data on effectiveness and quality of life outcomes was obtained from the published literature. Similarly to the analysis published in 2015, the efficacy against all HPV types included in the vaccines was assumed to be 95% in the base-case analysis. Based on the update of effectiveness evidence, 2-valent vaccine was also assumed to have a cross-protection of 60% against HPV types 31, 33, 45. Estonian Health Insurance Fund costs from the 2015 report were adjusted to 2019 price levels using the healthcare price index and expert opinions. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%. The model evaluated the differences in costs and quality-adjusted life-years (QALYs) using incremental cost-effectiveness ratios (ICER).

**Results:** The vaccination of 10,000 12-year-old girls with 2-valent vaccine would prevent 116 cases of HPV-related cancers and 30 deaths from HPV-related cancers. Vaccination with 4-valent and 9-valent vaccine would prevent 105 and 127 cases of HPV-related cancers and 28 and 33 deaths from HPV-related cancers. A total of 509 cases of genital warts could be avoided with both 4-valent and 9-valent vaccines. In the base-case scenario ICER was estimated at €2,173 (2-valent), €3,452 (4-valent) and €3,655 (9-valent) per QALY compared to no-vaccination, ranging between €532–3,811, €1,070–5,916 and €1,279–6,110 in the sensitivity analysis. The results were most influenced by the discount rate, dosing regimen and vaccine prices. Comparing vaccines to each other, 9-valent vaccine was expected to prevent the most cases of CIN-s and HPV-related cancers, and 4-valent the least. At the same time both 4-valent and 9-valent vaccines were expected to prevent genital warts that 2-valent vaccine does not give the protection against. In terms of cost-effectiveness, compared to next best strategy 2-valent vaccine dominates over 4-valent vaccine and 9-valent vaccine is more effective and costlier than 2-valent vaccine resulting in an ICER of €8,091 per QALY.

**Conclusions:** Compared to no vaccination, HPV vaccination is expected to prevent a considerable number of HPV infections, subsequent premalignant lesions, genital warts and HPV-related cancers. The results of current HTA report serve as a guidance to decision makers.

*The full report (in Estonian language) is available on the University of Tartu Public Health Library website <http://rahvatervis.ut.ee>*

**Citation:** Võrno T, Orumaa M, Raud T, Lutsar K, Kiivet R. *HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus*. TTH45. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020

