

Tervishoiu toimetised



Sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH58

Tartu Ülikool

2022

Raporti on koostanud:

Madleen Orumaa, Tervise Arengu Instituudi ja Norra Vähiregistri järeldoktor

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Janika Alloja, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Anneli Uusküla, Tartu Ülikooli epidemioloogia professor

Jana Jaal, Tartu Ülikooli hematoloogia-onkoloogia kliiniku juhataja

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaasprofessor

Keeletoimetaja – Merily Šmidt

Viide raportile:

Orumaa M, Lutsar K, Alloja J, Uusküla A, Jaal J, Jürisson M. Sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis, TTH58. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.

Sooneutraalne HPV-vastane vaktsineerimine:

ISBN 978-9985-4-1325-8 (pdf)

Raport koostati vahemikus 11.11.2021–19.08.2022. Raporti koostamist toetas Tervise Arengu Instituut.

Sisukord

Lühendid ja mõisted	5
Kokkuvõte.....	6
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	8
2. Raporti metoodika	9
3. HPV, sellega seotud haigused ja HPV-vastane vaktsineerimine	12
3.1 HPV-viirus ja sellesse nakatumine	12
3.2 HPV põhjustatud haigused.....	13
3.3 HPV-vastased vaktsiinid.....	13
3.4 Sooneutraalse vaktsineerimise olulisus.....	14
4. HPV-vastaste vaktsiinide efektiivsus ja ohutus.....	17
4.1 HPV-vastaste vaktsiinide efektiivsus naistel	17
4.2. Tüdrukute ühedoosiline HPV-vastane vaktsineerimine.....	23
4.3 HPV-vastaste vaktsiinide efektiivsus meestel	25
4.4 HPV-vastaste vaktsiinide ohutus	29
4.5 Sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise mõju.....	31
4.6 Soovitused poiste HPV-vastase vaktsineerimise kohta	32
5. Kulutõhususe uuringute ülevaade	33
5.1 Kulutõhususe uuringute metoodika ja tulemused	33
5.2 Kokkuvõte HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususest	39
6. HPV-ga seotud haiguskoormus, ressursikulu ja vaktsineerimine Eestis.....	40
6.1 Haiguskoormuse ja ressursikulu arvutuste metoodika.....	40
6.2 Haiguskoormus Eestis.....	42
6.3 HPV-ga seotud ressursikulu Eestis	44
6.4 Vaktsineerimine Eestis.....	46
7. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel	48
7.1 Mudel ja selle kirjeldus.....	48
7.2 Mudeli eeldused ja sisendid	50
8. Kulutõhususe modelleerimise tulemused.....	59
8.1 Baasstsenaarium.....	59
8.2 Tundlikkuse analüüs	61
8.3 Kokkuvõte kulutõhususe modelleerimise tulemustest.....	63

9. Eelarve mõju analüüs	64
Järeldused	66
Kasutatud kirjandus	68
Lisa 1. Lähteülesanne	79
Lisa 2. HPV-vaktsiinide efektiivsust naistel käsitleva teaduskirjanduse otsing	83
Lisa 3. HPV-vaktsiinide efektiivsust meestel käsitleva teaduskirjanduse otsing	84
Lisa 4. Sooneutraalse HPV-vaktsiinide rahvastikupõhist mõju käsitleva teaduskirjanduse otsing	85
Lisa 5. Kulutõhusust käsitleva teaduskirjanduse otsing	86
Lisa 6. Drummondi kriteeriumid kulutõhususe uuringute kvaliteedi hindamiseks	87
Lisa 7. HPV-ga seotud haigusjuhtude arvud aastatel 2018–2021	88
Lisa 8. HPV-ga seotud haiguste ravikulud aastatel 2018–2020	89
Summary	90

Lühendid ja mõisted

- CDC** – ingl Centers for Disease Prevention and Control; Haiguste Ennetamise ja Tõrje Keskus
- CIN** – ingl *cervical intraepithelial neoplasia*; tservikaalne intraepiteliaalne neoplaasia ehk düsplaasia; vähieelsed seisundid emakakaelal; tähistab emakakaela pindmise koe rakulisi muutusi, mis võivad eelneeda emakakaelavähi arengule; jagunevad raskusastme järgi CIN 1, CIN 2 ja CIN 3
- ECDC** – ingl European Centre for Disease Prevention and Control; Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskus
- 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
- LY** – ingl *life year*; eluaasta
- 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 kasutamisega seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks
- WHO** – ingl World Health Organization; Maailma Terviseorganisatsioon

Kokkuvõte

Inimese papilloomiviirus (ingl *human papillomavirus*, HPV) on sugulisel teel leviv viirus, mis põhjustab mitmeid pahaloomulisi kasvajaid ja nende eelseid muutusi nii naistel kui ka meestel. Nüüdseks on välja töötatud ja ligi 20 aastat kasutusel olnud kolm HPV-vastast vaktsiini. Kuna naistel esineb HPV põhjustatud haigusi rohkem, on enamik riiklikke vaktsineerimisprogramme suunatud just neile. Andmed suurtest kliinilistest ja rahvastikupõhistest uuringutest näitavad aga veenvalt vaktsiinide positiivset mõju HPV põhjustatud haiguskoormuse vähendamisele nii naiste kui ka meeste seas ning kinnitavad, et kõik kolm vaktsiini on sooneutraalsel vaktsineerimisel efektiivsed ja ohutud.

Selleks, et vähendada poiste ja tüdrukute ebavõrdset kohtlemist, pakkuda otsest vaktsiini kaitset mõlemale soole ja kiirendada HPV leviku vähenemist rahvastikus, on mitu riiki alustanud sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimisega. Seda otsust on tervitanud mitmed rahvusvahelised terviseiga seotud organisatsioonid, rõhutades, et see on ainuke viis elimineerida nii emakakaela- kui ka teised HPV-ga seotud vähid.

Eestis diagnoositakse aastas üle 300 HPV-st põhjustatud vähijuhtu, lisaks umbes 3200 HPV põhjustatud emakakaelavähieelsete seisundite ja 1100 genitaaltüügaste juhtu. HPV-st põhjustatud haiguste hinnanguline ravikulu on aastas 6,8 miljonit eurot, millest 81% moodustab vähkide ravikulu. 2018. aastal alustati Eestis 12–14-aastaste tüdrukute vaktsineerimisega, kuid vaktsiiniga hõlmatus sihtrühmas on jäänud alla soovitusliku 70% piiri.

Siinse raporti eesmärk oli hinnata sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise kulusid ja vaktsineerimisega seotud muutusi tervisetulemites võrreldes ainult tüdrukutele suunatud vaktsineerimisega Eestis.

Modelleerimise tulemusena leiti, et 12-aastaste poiste kohordi (10 000 poissi) HPV-vastane vaktsineerimine üheksavalentse vaktsiiniga hoiaks kohordi eluea jooksul ära 35 ja kahevalentse vaktsiiniga 31 HPV põhjustatud vähijuhtu. Üheksavalentne vaktsiin võimaldaks umbes 38% võrra vähendada ka genitaaltüügaste juhtude arvu.

Sooneutraalse vaktsineerimise täiendkulu tõhususe määr võrreldes ainult tüdrukute vaktsineerimisega on tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist 15 099 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kahevalentse vaktsiini kasutamisel oleks võrreldes üheksavalentse

vaktsiiniga võimalik saavutada kulude kokkuhoid, kuid samas oleks väiksem ka saavutatav tervisevõit. Juhul kui analüüsis oleks arvesse võetud üldimmuunsusfooni ehk asjaolu, et poiste vaktsineerimine mõjutab tüdrukute haigestumist ja vastupidi, siis oleks sooneutraalse üheksavalentse vaktsiiniga vaktsineerimise täiendkulu tõhususe määr veelgi madalam.

Prognoositav 12-aastaste poiste vaktsineerimise aastane lisakulu kahevalentse vaktsiiniga jääb vahemikku 142 000 – 162 000 eurot ja üheksavalentse vaktsiiniga 296 000 – 337 000 eurot. Juhul kui vaktsineeritakse ka 13- ja 14-aastaseid poisse, oleks poiste vaktsineerimise aastane lisakulu kahevalentse vaktsiiniga 178 000 – 540 000 eurot ning üheksavalentse vaktsiiniga 371 000 – 1 123 000 eurot. Sooneutraalse vaktsineerimise rakendamise lisakulu viie aasta perspektiivis oleks võrreldes ainult tüdrukute vaktsineerimisega vahemikus 745 000 – 2 651 000 eurot.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Inimese papilloomiviiruse (ingl *human papillomavirus*, HPV) onkogeensed tüved on teadusuuringute põhjal seotud emakakaela-, häbeme- ja tupevähi tekkega naistel, peenisevähi tekkega meestel ja anal- ning suu- ja neeluvähi tekkega mõlemal sool. Samuti põhjustavad väikse onkogeense riskiga viirustüved genitaaltüügaste teket.

HPV-sse nakatumist on võimalik vaksineerimisega ennetada. Eestis alustati 2018. aastal 12–14-aastaste tüdrukute vaksineerimisega, kuid vaktsiiniga hõlmatud sihtrühmas on jäänud alla soovitusliku 70% piiri. Uuem teaduskirjandus toetab sooneutraalse HPV-vastase vaksineerimise sisse viimist, mis on eelduseks suure vaksiini hõlmatuse saavutamiseks ja HPV-nakkuse elimineerimiseks.

Siinse raporti eesmärk oli hinnata sooneutraalse HPV-vastase vaksineerimise kulusid ja vaksineerimisega seotud muutusi tervisetulemites võrreldes ainult tüdrukutele suunatud vaksineerimisega.

Raporti lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused olid järgmised:

1. Milline on onkogeense HPV-ga seotud vähipaikmete, vähieelsete seisundite ja anogenaaltüügaste haiguskoormus ning ressursikulu Eesti nais- ja meesrahvastikus?
2. Milline on uus tõendus HPV-vaktsiinide kliinilise efektiivsuse kohta?
3. Milline on uus tõendus sooneutraalsete HPV-vaktsiinide kulutõhususe kohta?
4. Milline on sooneutraalse HPV-vastase vaksineerimise kulutõhusus Eestis?
5. Milline on vaksineerimise eelarve mõju?

Raporti alguses kirjeldatakse lühidalt HPV-d ja selle põhjustatud haiguseid ning HPV-vastast vaksineerimist. Seejärel antakse teaduskirjandusele tuginedes ülevaade HPV-vastaste vaktsiinide efektiivsusest ja ohutusest ning sooneutraalse HPV-vastase vaksineerimise kulutõhususest. Eesti Haigekassa, Terviseameti ja Tervise Arengu Instituudi andmete põhjal tehakse ülevaade HPV-ga seotud haiguskoormusest ja ressursikasutusest ning HPV-vastasest vaksineerimisest Eestis. Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes koostatakse kulutõhususe mudel ning arvutatakse sooneutraalse HPV-vastase vaksineerimise kulutõhusus ja eelarve mõju Eestis.

2. Raporti metoodika

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 sünteesitakse tõenduspõhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil.

Efektiivsuse uuringute otsing

HPV-vastase vaksineerimise efektiivsust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks tehti süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed. Uurimisküsimus sisaldas vaktsiinide efektiivsust nii naistel kui ka meestel, lisaks otsiti kirjandust sooneutraalse vaksineerimise efektiivsuse kohta.

Kuna HPV-vaktsiinide efektiivsust naistel on järjepidevalt ja süstemaatiliselt alates 2011. aastast erinevates TTH raportites kirjeldatud, siis korratakse siinses raportis varem kasutatud päringut (lisa 1) ning kirjeldatakse ajavahemikul 1. aprill 2020 – 1. detsember 2021 avaldatud teadusartikleid ja nende tulemusi. Päring ja vaktsiini efektiivsuse artiklite selekteerimise joonis on esitatud raporti lisas 2.

Senises kolmes TTH raportis on hinnatud HPV-vaktsiini efektiivsust ainult naistel, mistõttu oleks väär siinses raportis hinnata HPV-vaktsiini efektiivsust kirjeldavaid teadusartikleid meestel samasuguse ajalise piiranguga kui naiste kohta käivaid artikleid. PubMedi andmebaasi järgi kasvas alates 2010. aastast lisa 2 kirjeldatud artiklite hulk märgatavalt, mistõttu lisatakse siinsesse raportisse meeste HPV-vaksineerimise efektiivsuse kohta käivad artiklid alates 2010. aastast. Selleks tehti süstemaatiline teadusartiklite otsing PubMedi andmebaasis ning kirjeldatakse ajavahemikul 1. jaanuar 2010 – 1. detsember 2021 avaldatud sellekohaseid teadusartikleid. Päring ja vaktsiini efektiivsuse artiklite selekteerimise joonis on esitatud raporti lisas 3.

Sooneutraalne HPV-vaksineerimine on mitmes riigis juba sisse viidud. Et kirjeldada sooneutraalse HPV-vaksineerimise rahvastikupõhist mõju, tehti süstemaatiline teadusartiklite otsing PubMedi andmebaasis ja töötati läbi sellekohased artiklid, mis olid avaldatud kuni 1. detsembrini 2021. Päring ja sooneutraalse HPV-vaksineerimise efektiivsuse artiklite selekteerimise joonis on esitatud raporti lisas 4.

Kulutõhususe uuringute otsing

Sooneutraalse HPV-vastase vaksineerimise kulutõhusust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks tehti 2021. aasta detsembris päring andmebaasis PubMed. Päring ja kulutõhususe artiklite selekteerimise joonis on esitatud raporti lisa 5.

Ülevaatesse kaasati ingliskeelsed kulutõhususe uuringud, mis vastasid järgmistele kriteeriumitele:

- tehtud arengutaseme poolest Eestiga sarnastes riikides (2020. aasta andmetel [1] väga kõrge inimarenguindeksiga riigid);
- hinnati kahe- ja/või nelja- ja/või üheksavalentsete HPV-vaktsiinide kulutõhusust;
- vaksineeritavad olid terved tüdrukud ja poisid, kes olid esimese vaktsiiniannuse manustamisel 9–14-aastased;
- kulutõhusust hinnati võrreldes sama vanade tüdrukute vaksineerimisega;
- kulutõhusust hinnati täiendkulu tõhususe määrana (ICER) võidetud eluaasta (LY) või kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta.

Kuna varem Eestis avaldatud HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhususe raportites [2–4] on kirjeldatud vaid tüdrukute vaksineerimist käsitlevaid uuringuid, siis sooneutraalse vaksineerimise päringut ajaliselt ei piiritletud.

PubMedi andmebaasis tehtud esmase otsingu tulemusena saadi 389 vastet. Pealkirjade ja sisukokkuvõtete järgi valiti välja 56 artiklit ning täistekstide põhjal hinnati kõigile eeltoodud kriteeriumitele vastavaks 18 artiklit. Kulutõhususe analüüside kvaliteeti hinnati Drummondi kriteeriumite [5] alusel (vt lisa 6). Kõik täistekstide põhjal sobivaks hinnatud uuringud vastasid nimetatud kriteeriumitele.

Haiguskoormuse ja ressursikulu hindamine

HPV-st tingitud haiguskoormuse hindamiseks võeti vaatluse alla esmashaigestumus emakakaelavähki, hääbeme- ja tupevähki, peenisevähki, anaalvähki, huule-, suuõõne- ja neeluvähki, emakakaelavähieelsetesse seisunditesse ja genitaaltüügastesse. Pahaloomuliste kasvajate korral esitati esmashaigestumus Eesti Vähiregistri andmete põhjal, teiste haigusseisundite esmasjuhtude arvu hindamiseks kasutati Eesti Haigekassa andmeid. HPV-st tingitud ressursikulu arvutati haiguste esmasjuhtude arvu ja nende haiguste keskmise ravikulu kaudu, mida samuti hinnati haigekassa andmete põhjal. Selleks tehti päring haigekassasse, kust

väljastati esmasjuhtude arvud ja keskmine ravikulu haiguste kaupa. Hinnangut keskmisele ravikulule kasutati ka kulutõhususe arvutustes.

Kulutõhususe hindamine

Kulutõhususe hindamisel võrreldi kahe- ja üheksavalentse vaktsiini kasutamise kulusid ja tervisetulemeid poiste ja tüdrukute vaktsineerimisel praegu rakendatava ainult tüdrukute HPV-vastase üheksavalentse vaktsiiniga vaktsineerimisega. Kuludena arvestati otseseid tervishoiu rahastaja (Eesti Haigekassa) kulusid HPV-vastasele vaktsineerimisele, HPV-ga seotud haiguste ravile, organiseeritud emakakaelavähi sõeluuringule ning töövõimetushüvitisele. Analüüsis hinnati sooneutraalse vaktsineerimisega täiendavalt ära hoitavate haigusjuhtude arvu, võidetud eluaastaid ja kvaliteetseid eluaastaid. Kulutõhususe hindamiseks kasutati Markovi mikrosimulatsiooni mudelit, mis konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2021 (TreeAge Software Inc.). Mudeli kirjeldus koos valitud sisendandmetega on esitatud peatükis 7.

3. HPV, sellega seotud haigused ja HPV-vastane vaktsineerimine

3.1 HPV-viirus ja sellesse nakatumine

Inimese papilloomiviirus (ingl *human papillomavirus* ehk HPV) on kõrge ülekandumisvõimega nakkus. HPV-tüübid jaotuvad suure ja väikse vähiriskiga tüüpideks. Väikse riskiga HPV-tüübid tekitavad healoomulisi kasvajaid nahal ja limaskestal, suure riskiga HPV-tüübid võivad püsiva infektsiooni jätkumise korral põhjustada eri paikmete vähkkasvajaid [6].

HPV-nakkus on äärmiselt sage ja võib väita, et kõik suguliselt aktiivsed inimesed on vähemalt kord elus olnud nakatunud mõne HPV-tüübiga. HPV-ga seotud (vähk)kasvajate tekkimine saab alguse püsivast suure riskiga HPV-nakkusest, mis hakkab mõjutama raku elutsüklit ja võib aja möödudes viia maliigse kogumi tekkeni [7]. HPV-nakkus siseneb läbi naha ja/või limaskesta mikrovigastuse, kusjuures kondoom küll vähendab tõenäosust nakatumiseks, kuid ei hoia seda alati ära, sest see ei kaitse katmata limaskesti.

Kuigi nakatumisprotsess on sarnane mõlemal sool, on anogenaalpiirkonna HPV levimus naiste ja meeste seas erinev. Kui naistel on HPV levimus kõige suurem pärast esimest sugulist vahekorda ja kahekümnendate aastate alguses (ca 10–20%) [8], pärast mida levimus väheneb ning jääb stabiilselt väikseks, siis meestel seevastu püsib levimus püsivalt suur, jäädes 38% ja 51% vahele [9], ning ei lange enne 60. eluaastaid [10]. See fenomen on seotud naiste ja meeste anatoomiaga ja immuunsüsteemiga. Emakakaela ja anaalkanali limaskesta lameepiteelrakuline ehitus koos transformatsiooni tsooniga (koht, kus lameepiteelrakud lähevad üle silinderepiteeliks) on sellele viirusele eriti vastuvõtlik [11]. Samas kutsub nende paikmete nakatumine harilikult esile immuunvastuse ja enamik HPV põhjustatud infektsioone kaob iseeneslikult ühe aasta jooksul [12].

Keratiniseerunud epiteeliga kaetud peenisel võib HPV-nakkus püsida aastaid latentsena, ilma et see võiks mehele kaebusi tekitada. Samas võib mees iga uue vahekorraga viirust edasi kanda ja/või uue viirustüübiga nakatuda. Lisaks on leitud, et meestel on võrreldes naistega madalam loomuliku nakatumise järel tekkinud antikehade tase, mis on tõenäoliselt seotud eespool mainitud anatoomiliste eripäradega [13].

See, kas ja kui kiirelt naha- ja limaskestaraku muutused taanduvad, oleneb sellest, mis HPV-tüübiga on nakatumine toimunud ning kas tegemist on ühe või mitme tüübiga üheaegse nakatumisega. Kõige suurem onkogeneenne potentsiaal on HPV 16-l, mis suudab ennast kõige

paremini immuunvastuse eest peita [14]. Koos HPV 18-ga, mis on nimekirjas järgmine suure riskiga HPV-tüüp, põhjustavad need kaks HPV-tüüpi ligi 70% kõikidest HPV-ga seotud vähkidest. On leitud, et HPV 16/18/31/33/45/52/58 panusosis kõikidest HPV põhjustatud vähkidest on ca 90% [15].

3.2 HPV põhjustatud haigused

Hinnanguliselt põhjustab HPV iga aasta kokku umbes 690 000 uut emakakaela-, hääbeme-, tupe-, peenise-, anal- ja suuneeluvähijuhtu maailmas [15]. Hiljutises süstemaatilises kirjandusülevaates ja meta-analüüsis [16] tõsteti esile, et inimestel, kes on varem põdenud HPV põhjustatud vähki, on suurenenud risk uute HPV-ga seotud kasvajate tekkeks. Näiteks naistel, kes on põdenud emakakaelavähki, on kaks korda suurem risk anaalvähi tekkeks, samas kui hääbeme- või tupevähi põdenud naistel on ligi 14 korda suurem risk anaalvähi tekkeks. [17]. Samuti on suurenenud sama vähi taastekke risk. Seega ei ole HPV-ga seotud haiguskoormus seotud ainult elu jooksul esimese diagnoositud vähiga.

Kõige sagedasem HPV põhjustatud haigus on genitaaltüükad. Hinnanguliselt on selle levimus rahvastikus 0,2%–0,5% ning haigestumine on suurim vanuses 20–25 eluaastat [18]. Genitaaltüügastest 90% põhjustavad HPV-tüübid 6 ja 11 ning haigus võib välja kujuneda juba kolme kuuga [19, 20]. Haigus allub hästi ravile, kuid uue HPV 6 või 11 nakatumise korral tekib uus haigusepisood, mis muudab genitaaltüükad sageli korduvaks haiguseks [21].

Nagu mainitud, ei põhjusta HPV tõsiseid terviseprobleeme ainult naistele, vaid ka meestele, kes on viiruse peamised edasikandjad [17]. Kuna emakakaelavähk on kõige sagedasem, kõige rohkem uuritud ja kõige rohkem tähelepanu saanud HPV põhjustatud haigus, on tekkinud ühiskonnas arvamus, et HPV on ainult naiste probleem. Tänapäeval on HPV-nakkus kõige sagedasem sugulisel teel leviv infektsioon maailmas ja on oluline, et nii naised kui ka mehed panustaksid selle tõkestamiseks.

3.3 HPV-vastased vaktsiinid

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. [22]

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). [23]

Gardasil 9 (ATC-kood: J07BM03; Sanofi Pasteur MSD SNC) on rekombinantne adsorbeeritud üheksavalentne vaktsiin, mis on näidustatud alates 9. eluaastast suguelundite (emakakaela, häbeme, tupe) ning päraku vähieelsete kahjustuste ja vähkide ning suguelundite tüügaste (teravad kondüloomid) ennetamiseks. [24]

Eelmainitud vaktsiinide Eesti Ravimiregistri välja antud ravimi omaduste kokkuvõtetes ei ole ühelegi HPV-vaktsiini kasutamisele seatud soolist piirangut.

3.4 Sooneutraalse vaksineerimise olulisus

Sooneutraalse HPV-vaksineerimise korral pakutakse tasuta HPV-vaktsiini riikliku vaksineerimiskava alusel kõigile, kes on soovituslikus vanuses, olenemata nende soost. Seni on HPV-vaktsiin suunatud ainult tüdrukutele, sest neil on kõige suurem HPV põhjustatud haiguskoormus. HPV on sugulisel teel leviv viirus, mistõttu on kohatu mitte pakkuda kaitset poistele neid ohustavate HPV põhjustatud haiguste eest.

Praeguseks on peaaegu kõik Euroopa Liidu riigid alustanud tüdrukutele suunatud HPV-vaksineerimisega ja suur number riike on alustanud vaktsiini pakkumisega ka poistele. 2020. aastal andis Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskus (ingl European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) Euroopa Liidu riikidele välja HPV-vastase vaksineerimise soovitused, kus oli eraldi fookus poiste vaksineerimisele [25]. Allpool on esitatud peamised aspektid, miks liikmesriigid peaksid kaaluma sooneutraalset HPV-vaksineerimist.

Organisatoorsed aspektid. Kõik tüdrukute HPV-vaksineerimise kohta käivad uuringud näitavad, et HPV-vaksineerimine on kulutõhus viis ennetamiseks HPV põhjustatud haiguskoormust riigis. Samas on jäänud tagaplaanile tõsiasi, et selle saavutamiseks peab

vaktsiiniga hõlmatus sihtrühmas olema stabiilselt suur (vähemalt 70%), mida aga praktikas on raske saavutada. Lisaks mõjutavad taolist vaktsineerimisstrateegia eesmärki tugevalt ootamatud hõlmatus langused, milleks võivad olla näiteks globaalne pandeemia, valeinformatsiooni ülekaal meedias, probleemid vaktsiini tarnetes. Tüdrukute seas hõlmatus languse tõttu kannatavad ka poisid, kes saavad tüdrukute vaktsineerimise kaudu kaudset kaitset (ingl *indirect protection*, *herd protection*) HPV leviku eest. Sooneutraalne vaktsineerimine seevastu võimaldab suurendada HPV-vastase vaktsineerimise hõlmatus ja annab võimaluse HPV-nakkuse elimineerimiseks [26].

Sooneutraalne HPV-vaktsineerimine nõuab kahekordset vaktsiini dooside arvu, mis paratamatult suurendab kulutusi. ECDC tõstab aga esile, et suurenenud otsene (ingl *direct protection*) ja kaudne kaitse ennetavad rohkem HPV-ga seotud haigusi nii naistel kui ka meestel. Vaktsineerimisel saadav kasu on seotud otseselt iga riigi HPV-ga seotud haiguste epidemioloogia ja haigestumiste trendidega.

Eetilised aspektid. On ebaeetiline, et poistele ja meestele ei pakuta kaitset raskete haiguste eest, kuigi selle tõendus ja tõhusus on aastaid teada. Samuti ei kaitse ainult tüdrukutele suunatud HPV-vaktsineerimisprogramm homoseksuaalseid mehi, ometi on teada, et neil on suurem risk HPV-nakkuse saamiseks. Ainult homoseksuaalsete meestele HPV-vaktsiini pakkumine hõlmab aga mitut väljakutset. Esiteks on teada, et HPV-vaktsiin annab parima kaitse siis, kui see on manustatud enne viirusega kokkupuudet. Teiseks, kui pakkuda vaktsiini vanematele homoseksuaalsetele meestele, siis võib arvata, et nad on juba olnud viirusele eksponeeritud, mistõttu ei ole vaktsiin maksimaalselt efektiivne. Universaalne vaktsineerimine pakub mõlemale soole otsest kaitset HPV põhjustatud haiguste vastu. Lisaks vähendab tekkinud tugev kaudne kaitse HPV levikut rahvastikus ja annab kaudse kaitse mittevaktsineeritutele.

Lisaks ECDC-le, Haiguste Ennetamise ja Tõrje Keskusele (ingl Centers for Disease Prevention and Control, CDC) [27] ja Maailma Terviseorganisatsioonile (ingl World Health Organization, WHO) [28] on mitmed rahvusvahelised erialaseltsid [29, 30], riigid [31, 32] ja teadlased [33–37] olnud üksmeelel, et sooneutraalne HPV-vaktsineerimine on ainuke viis, kuidas lõpetada emakakaelavähki haigestumine ning oluliselt vähendada HPV põhjustatud haiguskoormust nii naistel kui ka meestel.

Rootsis tehtud uuringus [38] kirjeldati, et sooneutraalne vaktsineerimine võib muuta lapsevanemate HPV-vaktsiini suhtumist positiivsemaks ja pooldavamaks, sest sellisel juhul koheldakse poisse ja tüdrukuid võrdselt.

4. HPV-vastaste vaktsiinide efektiivsus ja ohutus

4.1 HPV-vastaste vaktsiinide efektiivsus naistel

Kõik kolm vaktsiini on jätkuvalt äärmiselt tõhusad, et ära hoida erinevaid naistel esinevaid haigusseisundeid. Lisaks eelnevalt kirjeldatud teadmisele [2–4] on vahemikus aprill 2020 – detsember 2021 lisandud tõendust vaktsiinide efektiivsusele ennetamiseks emakakaelavähki. Samuti näitavad kõik tulemused pikaajalistest jälgimisuuringutest seda, et vaktsineerimisel tekkinud antikehade tiitrid on üle aastate stabiilselt kõrged ning ei näita järsku langustrendi, mis annab kindlust, et HPV-vaktsiinidel on pikk kaitseperiood.

4.1.1 Kahevalentne vaktsiin

Kahevalentse vaktsiini rahvusvahelise suure valimiga pikaajalise randomeeritud kontrollitud jälgimisuuringu (Costa Rica) tulemused näitavad, et võrreldes mittevaktsineeritute (n = 2530) pole vaktsineeritute (n = 2073) seas 11 aastat pärast vaktsineerimist olnud mitte ühtegi HPV 16 ja 18-ga seotud CIN 2+ ja CIN 3+ emakakaelamuutust [39]. Costa Rica ja PATRICA kokku pandud uuringute andmete (N = 12 550) põhjal tehtud *post-hoc*-analüüs näitas, et kahevalentse vaktsiini tõhusus ennetada püsivat 6- või 12-kuulist HPV-nakkust ja emakakaelavähieelseid muutusi naistel, kes olid vaktsineerimise hetkel juba HPV-positiivsed, oli väiksem kui naistel, kes olid vaktsineerimise hetkel HPV-negatiivsed [40]. Täpsed arvulised näitajad sõltusid esmase HPV-nakkuse tüübist ja tulemina hinnatud HPV-tüüpidest ja emakakaelavähieelse muutuse tõsidusest. Mõlemad uuringud on kõrgetasemelised ning tugeva tõendusastmega.

Hiinas korraldatud randomeeritud kontrollitud pikaajaline kahevalentse vaktsiini efektiivsuse uuring näitas, et HPV-negatiivsetel tüdrukutel, keda vaktsineeriti vanuses 9–17 eluaastat (N = 227), on 8,5 aastat pärast vaktsineerimist endiselt kõrged antikehade tiitrid. Samuti on 100%-l tüdrukutest (*per-protocol*-analüüs) endiselt HPV 16 ja 18 vastu antikehad [41]. Sama tüüpi uuringukavandiga hinnati kahevalentse vaktsiini tõhusust ennetada vähemalt kuue kuu pikkust HPV 16/18 nakkust naistel (N = 871), kes olid vaktsineerimise hetkel vanemad kui soovituslik vaktsineerimisvanus (18–25 eluaastat) ja kes olid vaktsineerimise hetkel suure riski HPV positiivsed. Leiti, et kahevalentse vaktsiini tõhusus ennetada vähemalt kuuekuulist püsivat nakkust oli 74,7% ja vähemalt 12-kuulist nakkust 100%. Kuuekuulise püsiva HPV 16 nakkuse ennetamise

tõhusus sõltus sellest, mis HPV-tüübiga naine algselt nakatunud oli – esialgne HPV 16 nakkus andis kõige halvema efektiivsuse 61% [42]. Mõlemad uuringud näitasid tõenduse kõrget taset.

Inglismaal registripõhistel andmetel tehtud jälgimisuuringus hinnati, kuidas on muutunud emakakaelavähki ja vähieelsetesse muutustesse haigestumine alates kahevalentse vaktsiini kasutuselevõtust 2008. aastal. Seda pakuti esialgu kuni 18-aastastele tüdrukutele ja hiljem ainult 12–13-aastastele tüdrukutele [43]. Vanus-periood-kohort-analüüsides leiti, et emakakaelavähi haigestumus vähenes võrreldes varasemate mittevaktsineeritud kohortidega 34% nende seas, kes said vaktsiini 16–18-aastaselt, 62% nende seas, kes said vaktsiini 14–16 aasta vanuselt, ja 87% nende seas, kes said vaktsiini 12–13 aasta vanuselt. CIN 3 haigestumus vähenes vastavalt vaktsineerimisvanustele 39%, 75% ja 97%, mis kinnitab kahevalentse HPV-vaktsiini efektiivsust. Uuringus kasutati usaldusväärseid andmeid (registrid) ja see hõlmas 13,7 miljonit naisaastat, mis lubab hinnata antud tõenduse kõrgeks.

4.1.2 Neljavalentne vaktsiin

Neljavalentse vaktsiini rahvusvaheline suure valimiga pikaajaline randomeeritud kontrollitud jälgimisuuring FUTUREII näitab [44], et mitte ühelgi 16–23-aastaselt naisel (N = 2650), kes olid neljavalentse HPV-vaktsiiniga vaktsineerimise hetkel HPV-negatiivsed, ei olnud 14 aastat pärast vaktsineerimist ühtegi HPV 16/18-ga seotud emakakaelavähieelset muutust. Samuti oli üle 90%-l naistest endiselt vaktsiinis sisalduvate HPV-tüvede vastu antikehad, mille olulist langust ajas ei täheldatud. India 188 eri kohas tehtud neljavalentse vaktsiini pikaajalise randomeeritud kontrollitud jälgimise uuringu *Post-hoc*-uuringus [45] analüüsiti ühe-, kahe- ja kolmedoosilise neljavalentse HPV-vaktsiini tõhusust püsiva HPV 16/18 nakkuse vastu kümme aastat pärast vaktsineerimist. Leiti, et vaktsiini tõhusus ühedoosilise vaktsiini saanute seas oli 95,4% (N = 4919), kahedoosilise vaktsiini saanute seas 93,1% (N = 4980 + 3452) ja kolmedoosilise vaktsiini saanute seas 93,3% (N = 4348). Vaktsiini tõhusus ennetada püsivat HPV 6/11/16/18 nakkust oli vastavalt 95,4%, 93,1% ja 93,3%. Antud uuring kinnitab, et ühedoosiline HPV-vaktsiin on piisav, et anda vähemalt kümneaastane kaitse püsiva HPV-nakkuse eest. Mõlemad uuringud näitasid tõenduse kõrget taset.

Rootsi terviseregistrite põhjal tehtud jälgimisuuringus hinnati, kuidas on muutunud emakakaelavähki ja vähieelsetesse muutustesse haigestumine alates neljavalentse vaktsiini kasutuselevõtust 2007. aastal. Seda pakuti esialgu kuni 17-aastastele tüdrukutele ja hiljem ainult

10–12-aastastele tüdrukutele [46]. Sünnikohortide haigestumuskordajate arvutamisel leiti, et alates 2006. kuni 2017. aastani diagnoositi alla 31-vanustel naistel 19 emakakaelavähijuhtu nende seas, kes said neljavalentset HPV-vaktsiini, ja 538 vähijuhtu nende seas, kes ei olnud vaktsineeritud. See tähendab, et naistel, kes said neljavalentset vaktsiini enne 17. eluaastat, oli 89% väiksem risk saada emakakaelavähk kui sama vanadel vaktsineerimata naistel. Naised, kes said vaktsiini vanuses 17–30 eluaastat, oli see risk 53% väiksem võrreldes mittevaktsineeritutega. Sarnaselt kinnitab üks teine Rootsi rahvastiku ja terviseregistrite (ka biobank) põhine sobitatud juhtkontrolluuring [47], et vaktsineeritud naiste seas oli emakakaelalt võetud proovides HPV levimus tunduvalt väiksem kui mittevaktsineeritute seas. Need emakakaelavähielised muutused, mis esinesid vaktsineeritute seas, olid seotud teiste HPV-tüüpidega kui HPV 16 ja 18. Tegu on tugevate rahvastikupõhiste registrite linkimisuuringutega, kuhu esimesel juhul olid kaasatud ligi 1,7 miljoni ja teisel juhul 300 000 naise andmed, mis annab tugeva tõenduse, et neljavalentne vaktsiin ennetab emakakaelavähki ja HPV levimust emakakaelal.

Kanadas tehtud ökoloogilises uuringus hinnati, kuidas on muutunud emakakaelavähielsetesse muutustesse haigestumine pärast 2008. aastal sisse viidud koolipõhist vaktsineerimisprogrammi neljavalentse HPV-vaktsiiniga 12-aastastele tüdrukutele koos *catch-up*-vaktsineerimisega vanematele tüdrukutele [48]. Sünnikohortide haigestumuskordajate võrdlusel leiti, et emakakaelavähielsete muutuste esinemine langes 2017. aastal võrreldes 2004. aasta haigestumusega rohkem kui 62% (62% CIN 2 ja 65% CIN 3). Kusjuures, vaktsiiniga hõlmatus kõikides vanuskohortides jäi alla 70% (keskmiselt 63%), mis viitab, et ka suboptimaalne vaktsiiniga hõlmatus annab mõningase, rahvastiku tasemel mõõdetava kaitse. Uuringus kasutati Kanada ühe piirkonna (British Columbia) terviseregistrite andmeid, hõlmates kõiki 1976.–2001. aastal sündinud naisi.

Itaalias tehtud kohortuuringus [49], kus kasutati ühe piirkonna (Vento region) andmeid, hinnati, kuidas on mõjutanud oportunistlik vaktsineerimine (N = 4718) emakakaelavähielsetesse muutustesse haigestumist. Leiti, et emakakaelavähielsete muutusi esines vaktsineeritute hulgas vähem kui mittevaktsineeritute (N = 91 512) seas, muutusi leiti kõige vähem noorelt vaktsiini saanud naiste seas. Kuna vaktsineeritute ja tuvastatud emakakaela muutuste hulk oli väike, siis jäid kõik tulemused alla statistiliselt olulist määra. Samuti tekitas küsimusi kohordi moodustamise meetoodika ja tulemite täpsus, mistõttu võib hinnata antud tõendust nõrgaks.

Saksamaa ühes piirkonnas (Wolfsburg) [50] korraldatud kohortuuringus (N = 2456) hinnati, kuidas on muutunud HPV 6 ja 11 levimus ja genitaaltüügastesse haigestumine vanusekohorditi aastatel 2009/2010 ja 2014/2015 pärast 2007. aastal alanud tüdrukute neljavalentse HPV-vaktsiiniga vaktsineerimist. Uuringu andmed koguti regulaarsete tervisekontrollide käigus ning vaktsineeritud naiste hulka loeti ainult need, kes olid saanud kõik kolm doosi. Leiti, et 24–27-aastastel naistel oli 2015. aastal risk saada genitaaltüükaid 1,7%, samas kui sama vanadel naistel aastal 2010 oli see 4,7%. Kokku vähenes risk 19–27-aastaselt naistel saada genitaaltüükaid 2015. aastal 3,2% ($p < 0,001$) võrreldes 2010. aastaga. Võib järeldada, et neljavalentne vaktsiin vähendab HPV 6 ja 11 levimust, mis omakorda mõjutab positiivselt genitaaltüügastesse haigestumust. Kuigi valim võeti üldrahvastikust ning oli autorite sõnul representatiivne, tekitas meetodikas kahtlust andmekorje ja klausel, et ainult kolme doosiga vaktsineeritud loeti vaktsineerituks.

4.1.3 Üheksavalentne vaktsiin

Skandinaavias tehtav pikaajaline jälgimisuuring näitab [51], et kaheksa aastat pärast üheksavalentse HPV-vaktsiini manustamist HPV-negatiivsetele 16–25-aastastele naistele (N = 2029) ei esinenud mitte ühtegi vaktsiinis sisalduva HPV-tüübiga seotud emakakaela-, tupe-, häbeme- ja anaalvähki ja vähieelsete muutuste juhtu. Sama tulemus saadi teise pikaajalise jälgimisuuringu raames [52], kus vaktsineerimise hetkel 9–15-aastastel HPV-negatiivsetel tüdrukutel (N = 971) ei esinenud kaheksa aastat hiljem mitte ühtegi vaktsiinitüübiga seotud emakakaelavähieelse muutuse või genitaaltüügaste juhtu. Samuti olid püsivalt kõrged antikehade tiitrid. Kolmandas pikaajalises jälgimisuuringus [53], kus võrreldi 27–45-aastaste (N = 642) antikehade tiitreid 16–26-aastaste (N = 570) omaga (mõlemad kohordid hõlmasid vaktsineerimise hetkel HPV-positiivseid naisi), selgus, et seitse kuud pärast üheksavalentse HPV-vaktsiini manustamist olid antikehade tiitrid mõlemal rühmal sarnaselt kõrged. Kõik kolm uuringut on korralikud kliinilised jälgimisuuringud, mille tõenduse tugevust võib lugeda kõrgeks.

4.1.4 Uuringud mitme või täpsustamata HPV-vaktsiiniga

Kuna riigid võivad aastate jooksul muuta kasutatava HPV-vaktsiini tüüpi, siis osal juhtudest ei saa täpselt öelda, mis HPV-vaktsiin (kahe-, nelja- või üheksavalentne) mingi muutuse haigestumuses või antikehade tasemes esile on kutsunud. Eriti problemaatiline on see siis, kui ei ole võimalust

kasutada registreid või kui hinnatakse muutusi rahvastikupõhiselt ja üle sünnikohortide, kes on saanud eri vaktsiine.

Inglismaa juhtkontrolluuringus [54] koguti aastatel 2011–2015 seksuaalrõõsu kliinikutes 16- kuni 20-aastaste naiste vereproove (N = 3973; juhte n = 537, kontrolle n = 1515), et näha, kuidas on muutunud HPV 16 ja 18 antikehade tiitrid pärast vaktsineerimist (võis olla nii kahe- kui ka neljavalentse vaktsiiniga vaktsineeritud). Leiti, et vanuse kasvuga langes antikehadega naiste hulk: 78,1% 16-aastaseid naisi ja 52,6% 20-aastaseid naisi olid seroposiitvused vaktsiinis sisalduvate HPV-tüvede vastu. Lisaks leiti, et kahevalentse HPV-vaktsiini saanud naistel on risk haigestuda genitaaltüügastesse sama mis mittevaktsineeritudel. Võib järeldada, et HPV-vaktsineerimisprogramm on olnud edukas, sest naiste hulk, kellel on vastavad antikehad, on tõusnud. Uuring korraldati seksuaalrõõsu kliinikutes, kus autorite sõnul käivad suurema riskikäitumisega noored. Samuti dokumenteeriti uuringus osalejatel kaasuvaid haigusi (või nende ajalugu), nagu näiteks herpes, klamüüdia ja gonorröa. Tegemist on tugeva tõendusega, mis kinnitab, et HPV-vaktsiinid kutsuvad esile tugeva immuunvastuse.

Austraalia [55] läbilõikeuuringus analüüsiti, kuidas on ajas muutunud genitaaltüügastesse haigestumus Austraalias sündinud ja mujal sündinud inimestel. Kokku kaasati andameid 34 seksuaalrõõsu kliinikust 439 957 patsiendi kohta. Võrreldes 2004.–2007. aastaga vähenes aastaks 2018 Austraalias sündinud (ja seega seal nelja- või üheksavalentse HPV-vaktsiiniga vaktsineeritud) alla 21-aastaste naiste haigestumus 98%, alla 21-aastaste meeste haigestumus 92%. Mujal sündinud, aga Austraaliasse teistest riikidest kolinud inimeste haigestumus genitaaltüügastesse sõltus inimese päritoluriigist. Nendest riikidest pärit inimestel, kus oli väike vaktsiiniga hõlmatus või kasutati kahevalentset vaktsiini, vähenes haigestumus 21% (kõik vanuserühmad kokku). Austraalia andmed on äärmiselt olulised hindamaks HPV-vaktsiinide rahvastikupõhist mõju, kuna see oli üks esimesi riike, kus alustati vaktsineerimisega, ja seal on saavutatud suur hõlmatus. Antud uuring kinnitab nelja- ja üheksavalentsete vaktsiinide efektiivsust genitaaltüügaste ennetamisel. Tõendus on tugev.

Itaalia kohortuuringus hinnati ühe piirkonna (Ferrara) terviseandmete põhjal, kuidas on mõjutanud HPV-vaktsiin emakakaelavähieelseste muutustesse haigestumist (N = 7785) [56]. Leiti, et vähemalt ühe doosi kahe- või neljavalentse vaktsiiniga vaktsineeritudel on poole väiksem risk saada emakakaelavähieelseid muutusi võrreldes mittevaktsineeritudetega, kusjuures noorematel

kohortidel, kes said vaktsiini nooremalt, oli see risk veel väiksem. Kuna koguvaimist oli vaktsineeritud ainult 391 naist ning tulemeid oli vähe, siis tõenäoliselt alahinnati vaktsiini efektiivsust. Uuring oli küll registripõhine ja korraliku kavandiga, kuid väikeste numbrite tõttu on tegemist mõõduka tõendusega.

Jaapanis korraldati kolm rahvastiku- ja registripõhist uuringut, kus uuriti eri HPV-vaktsiinide mõju emakakaelavähieelsetele muutustele. Jaapanis langes HPV-vaktsiiniga hõlmatus märgatavalt pärast meediaskandaali, kus jagati valeinfot vaktsiinide kohta. Avaldatud artiklid see-eest näitavad, et HPV-vaktsiini saanud naistel on väiksem risk saada emakakaelavähieelseid muutusi kui vaktsineerimata naistel [57–59]. Need uuringud erinesid detailides, kuid seal kasutati samu andmeallikaid ja tulemused olid sarnased. Kuna tegemist on registripõhiste linkimisuuringutega ja adekvaatsete analüüsidega, siis võib tõenduse lugeda tugevaks.

Samuti tehti Jaapanis väiksem juhtkontrolluuring [60], kus hinnati emakakaelavähieelsete muutuste teket kahe- või neljavalentse vaktsiiniga vaktsineeritute (N = 170) ja mittevaktsineeritute (N = 877) vahel vanuses 20–21 aastat. Leiti, et vaktsineeritudel oli 40% väiksem suure riski HPV levimus, kuid erinevusi emakakaelaelsete muutuste esinemises ei olnud. Seda võib selgitada väga noore uuringurühmaga, kus esineb palju regresseeruvaid emakakaelamuutusi. Kuna tegemist on väikese uuringurühmaga, siis saab seda tõendust hinnata rahuldavaks.

Süsteematisse kirjanduse ülevaatesse kaasati 23 randomeeritud kontrollitud kliinilist uuringut ja 33 rahvastikupõhist jälgimisuuringut, et hinnata kahe- ja neljavalentse vaktsiini põhjustatud riskkaitset vaktsiinis mitte esindatud HPV-tüüpide vastu nii naistel kui ka meestel [61]. Kliinilistest uuringutest leiti, et vaktsineerimise hetkel HPV-negatiivsetel tüdrukutel tekitas kahevalentne vaktsiin olulist riskkaitset 6- ja 12-kuulise püsiva HPV 31 ja nakkuse ning CIN 2+ muutuste vastu. Neljavalentne vaktsiin tekitas riskkaitset ainult HPV 31 vastu. Rahvastikupõhised uuringud kinnitavad, et mõlemad vaktsiinid tekitavad naistel riskkaitset ainult HPV 31 ja 45 vastu.

Kokkuvõttes võib öelda, et viimase kahe aasta jooksul avaldatud naiste kohta käivad HPV-vaktsiinide efektiivsuse artiklid kinnitavad, et kõik HPV-vaktsiinid kutsuvad esile pikaajalise kõrge antikehade taseme. Rahvastikupõhised uuringud kinnitavad, et kahe- ja neljavalentne HPV-vaktsiin ennetab emakakaelavähki ning nelja- ja üheksavalentne HPV-vaktsiin ennetab genitaaltüükaid. See annab kindlustunde, et vaktsineerimine, eriti rahvastikupõhiselt, vähendab

HPV põhjustatud haiguskoormust. On põhjendatud eeldus, et varsti hakkavad langema ka muude paikmete haigusseisundid, mille on põhjustanud HPV.

4.2. Tüdrukute ühedoosiline HPV-vastane vaksineerimine

11. aprillil 2022 andis WHO välja pressiteate [62], kus nad toetavad ja soovivad kuni 20-aastaste tüdrukute ühedoosilist ja vanemate kui 21-aastaste naiste kahedoosilist HPV-vastast vaksineerimist. See soovitus põhineb üle aastate kogunenud tõendusel, et üks doos ükskõik millist HPV-vaktsiini annab samaväärse kaitse püsiva HPV 16 ja 18 nakkuse eest kui kaks või kolm doosi. Antud soovitus peamine eesmärk on suurendada globaalset HPV-vaktsiiniga hõlmatust.

Keenias tehtud randomeeritud kontrollitud kliinilises uuringus [63] manustati 758 naisele üheksavalentset ja 760 naisele kahevalentset HPV-vaktsiini ning 757 naisele meningokokk vaktsiini (kõik naised vanuses 15–20 aastat). Leiti, et 18 kuud pärast vaksineerimist oli nii üheksakuu kahevalentse HPV-vaktsiini tõhusus püsiva HPV 16/18 nakkuse vastu 97,5%. 33 naisel tekkis püsiv HPV 16/18/31/33/45/52/58 nakkus, nendest 29 juhtu oli meningokokk vaktsiini saanud naistel ja 4 juhtu üheksavalentset vaktsiini saanud naisel. Järeldati, et 18 kuu jooksul pärast vaksineerimist on ühedoosilise HPV-vaksineerimise tõhusus sama mis mitme doosiga vaksineerimisel.

Tansaania korraldatud randomeeritud kolmeefaasilises kliinilises uuringus [64] manustati 930-le 9–14-aastasele tüdrukule kas üks, kaks või kolm doosi kahe- või üheksavalentset HPV-vaktsiini. Leiti, et HPV 16 antikehade tase 24 kuud pärast vaksineerimist oli sama olenemata vaktsiinist või dooside arvust. HPV 18 antikehade tase erines dooside arvuti, kuid siiski 98% tüdrukutel, kes said ühe doosi HPV-vaktsiini, olid HPV 18 antikehad olemas. Järeldati, et üks doos kahe- või üheksavalentset HPV-vaktsiini pakub tugeva kaitse vähemalt 24 kuud pärast vaksineerimist.

Indias [45] alustati 2009. aastal neljavalentse HPV-vaktsiini randomeeritud uuringut, kuhu kutsuti 10–18-aastased tüdrukud. Uuringus sooviti vaksineerida 20 000 tüdrukut üle India kas kahe või kolme doosi vaktsiiniga. 2010. aastal peatas aga valitsus vaksineerimise, sest seitse tüdrukut suri vaktsiiniga mitte seotud põhjustel. Siiski sai vaktsiini üle 17 000 tüdruku, kellest umbes 5000 said ainult ühe doosi. Õnneks jätkus tüdrukute pikaajaline jälgimine ning pärast kümme aastat leiti, et ühe doosi neljavalentse HPV-vaktsiini tõhusus püsiva HPV 16 ja 18 nakkuse vastu on sama mis kahe- või kolmedoosilise vaksineerimise korral.

Costa-Rica vaktsiiniuuringus [65] võrreldi HPV 16 ja 18 antikehade taset kümme aastat pärast ühe, kahe või kolme doosi kahevalentse HPV-vaktsiini manustamist 18–25-aastastele naistele. Leiti, et antikehade tase on sarnane ning ei ole pärast 11 aastat märgatavalt muutunud, olenemata sellest, mitu doosi kahevalentset vaktsiini manustati.

Kui võrrelda omavahel Tansaania, Indias ja Costa-Ricas tehtud uuringute tulemusi [66], siis need on omavahel sarnased, mis viitab, et ühedoosilise HPV-vaktsineerimise mõju on üle maailma sarnane. Need tulemused näitavad, et üks doos ükskõik millist HPV-vaktsiini annab sama hea kaitse püsiva HPV 16 ja 18 nakkuse vastu kui kaks või kolm doosi.

2018. aastal loodi ühe doosi HPV-vaktsiini hindamise konsortsium (ingl Single-Dose HPV Vaccine Evaluation Consortium) [67], mis on kogunud ja sünteesinud selle teemaga seotud tõendust. Nende 2022. aasta aprillis välja antud avalduses esitatakse lisaks ülal mainitud randomeeritud uuringutele veel modelleerimisuuringute tulemused [68]. Kokkuvõttes saab nende kohta öelda, et

- võrreldes mittevaktsineerimisega annab üks doos HPV-vaktsiini olulise tervisetulemi, isegi kui vaktsiini tõhusus on alla 80% või selle kaitse jääb alla kümne aasta;
- kaks doosi vaktsiini ennetab ainult mõne üksiku emakakaelavähijuhu rohkem võrreldes ühe doosi vaktsiiniga;
- praegune laialt levinud vaktsineerimisstrateegia (kaks doosi ainult ühele sünnikohordile iga aasta) ennetab vähem vähijuhte ja on vähem tõhus kui ühedoosiline mitme sünnikohordi vaktsineerimine;
- kohene ühedoosilise vaktsineerimisstrateegia alustamine toob suurema tervisetulemi kui sellega viivitamine, et oodata lisatõendust praegu käimasolevatest kliinilistest uuringutest.

Praegu ei ole tõendust ühedoosilise HPV-vaktsineerimise mõjust kliinilistele tulemitele, nagu erinevad vähid ja nende eelsed muutused. Samuti ei ole andmeid poiste ühedoosilise vaktsineerimise kohta. Siiski rõhutakse – ja nagu olemasolevast tõendusest näha –, et kuna tekkinud antikehade tase HPV 16 ja 18 vastu on niivõrd sarnane olenemata dooside arvust, siis on põhjust arvata, et üks doos ükskõik millist HPV-vaktsiini ennetab haiguseid sarnaselt mitme doosiga vaktsineerimisega.

4.3 HPV-vastaste vaktsiinide efektiivsus meestel

HPV-vaktsiinide tõhususe hindamine meestel kliiniliste tulemite vastu ei ole nii sirgjooneline kui naistel [69]. Esiteks tuleb arvesse võtta seda, et anal-, peenise- ja suuneeluvähk ning nende vähieelsed muutused tekivad alles kõrgemas vanuses kui näiteks emakakaelavähk. Kuna HPV-vaktsiinide kasutamist suunati alguses eelkõige noortele tüdrukutele, ei ole praegu tõendust, kuidas toimib meestel esinevate haiguste ennetamine HPV-vastase vaktsineerimise kaudu. Samuti ei ole nende vähkide varajaseks avastamiseks sõeluuringuprogrammi, mis aitaks monitoorida haigestumise trende, nagu saame teha emakakaelavähieelsete muutustega. Teiseks, sarnaselt naistega on meestel esimene HPV põhjustatud haigus genitaaltüükad. Samas on teada, et kui riigis on juba tüdrukutele suunatud HPV-vaktsineerimisprogramm, mille hõlmatus on vähemalt 50%, siis hakkab see kaitsma ka heteroseksuaalseid poisse [70]. Taolises olukorras on raske tuvastada, kas ja kui palju on langustrend mõjutatud poiste vaktsineerimisest, mitte aga tekkinud üldimmuunsusfooni. Riikides, kus tüdrukute hõlmatus vaktsiiniga on alla 50%, ollakse seisukohal, et vaktsiini kaitse on pigem individuaalne ja selle mõju üldimmuunsusfooni tekitamiseks limiteeritud.

Praegu kasutatakse HPV-vaktsiinide tõhususe hindamiseks meestel peamiselt kahte meetodikat. Esimesel juhul hinnatakse kliinilistes uuringutes antikehade tiitrite taset ja nende muutust läbi aja ning vaktsineeritud kohorte jälgitakse pikemalt, et tuvastada HPV põhjustatud haigusseisundite tekkimist. Selle meetodika eelis on see, et vaktsineeritakse noori, kes pole veel eksponeeritud viirusele, seega saab hinnata vaktsiini võimet kutsuda esile immuunvastust ja ennetada haigestumust. Sarnaselt naistega on meestel esmane HPV põhjustatud haigus genitaaltüükaid, sest teiste haiguste teke võtab meestel aega üle mitmekümne aasta. Teine HPV-vaktsiinide efektiivsuse hindamise võimalus on jälgida HPV levimust homoseksuaalsete meeste seas. Kuna see alarühm mehi ei lävi naistega, siis nende haigestumine ei ole mõjutatud rahvastiku üldimmuunsusfooni. Samas võib arvata, et need mehed on juba olnud vaktsineerimise hetkeks HPV-le eksponeeritud, mistõttu alahindavad saadud tulemused vaktsiini potentsiaalset mõju haigestumusele.

4.3.1 Neljavalentne vaktsiin

Neljavalentse vaktsiini rahvusvaheline randomeeritud kontrollitud jälgimisuuring [71] (N = 4065; vaktsiini saajad n = 2032, kontrollid n = 2033) näitab, et 16–26-aastastel meestel, kes olid vaktsineerimise hetkel HPV-negatiivsed (n = 991), oli kolm aastat pärast vaktsineerimist

neljavalentse HPV-vaktsiini tõhusus ennetamaks HPV 6, 11, 16 ja 18-ga seotud anogenitaalmuutusi 90% ja ennetamaks genitaaltüükaid 89% (*intention-to-treat*-analüüsid). Olenemata HPV staatusest vaktsineerimise hetkel oli neljavalentse HPV-vaktsiini tõhusus ennetamaks HPV 6, 11, 16 ja 18-ga seotud anogenitaalseid muutusi 65% ja genitaaltüükaid 67% (*per-protocol*-analüüsid). Samasse uuringusse kaasatud homoseksuaalsetel meestel (N = 602) hinnati vaktsiini tõhusust ennetamaks anaalse HPV-nakkuse ja anaalvähieelseid muutuste teket [72]. Analüüsid, kuhu kaastati kõik mehed olenemata nende HPV staatusest vaktsineerimise hetkel (*per-protocol*-analüüs), leiti, et 36 kuud pärast vaktsineerimist oli vaktsiini tõhusus ennetamaks püsivat HPV 6, 11, 16 või 18 anaalset HPV-nakkust 60%, samas kui vaktsineerimise hetkel HPV-negatiivsete meeste seas (*intention-to-treat*-analüüs) oli see 95%. Neljavalentse HPV-vaktsiini tõhusus ennetamaks HPV 6, 11, 16 ja 18-ga seotud anaalvähieelseid muutusi oli vastavalt 54% ja 75%, anogenitaaltüükaid vastavalt 57% ja 100%.

Sama uuringu jätkujälgimisuuringus [73] hinnati kolm aastat pärast vaktsineerimist, kui tõhus on neljavalentne HPV-vaktsiin ennetamaks kondüloome, anaalvähieelseid muutusi ja genitaaltüükaid. Leiti, et neljavalentse vaktsiini tõhusus ennetamaks eelnimetatud HPV 6, 11, 16 ja 18 põhjustatud haigusi vaktsineerimise hetkel HPV-negatiivsete meeste hulgas (*per-protocol*-analüüs) oli vastavalt 91%, 90% ja 90%. Vaktsiini tõhusus olenemata HPV staatusest vaktsineerimise hetkel (*intention-to-treat*-analüüs) oli eelnimetatud HPV 6, 11, 16 ja 18 positiivsete kondüloomide vastu 67% ja anaalvähieelseid muutuste vastu 50%. Genitaaltüügastesse haigestumist selles rühmas ei hinnatud.

Sama uuringu jätkujälgimisuuringus [74] pakuti seitse aastat pärast esialgset uuringut platseeborühmas olnud meestele (N = 867) neljavalentset vaktsiini ning võrreldi, kuidas erines nende genitaaltüügastesse haigestumine võrreldes esialgses rühmas olnud HPV-negatiivsete meestega (N = 936) uuringu kümnendal aastal. Samuti võrreldi tulemusi hetero- ja homoseksuaalsete meeste vahel. Leiti, et põhiuuringus vaktsineeritud meestel esines palju vähem genitaaltüükaid (0 vs. 140 juhtu 10 000 inimaasta kohta). Põhiuuringus vaktsineeritud homoseksuaalsete meeste seas esines anaalvähieelseid muutusi 20 vs. 906 juhtu 10 000 inimaasta kohta. Hiljem vaktsineeritud meeste seas ei esinenud pärast vaktsineerimist kolme aasta jooksul mitte ühtegi uut genitaaltüügaste juhtu.

Antud randomeeritud kontrollitud pikaajalise jälgimisuuringu ja selle erinevate analüüside põhjal võib järeldada, et neljavalentne HPV-vaktsiin ennetab HPV püsiva nakkuse teket, genitaaltüügaid ja anaalvähieelseid muutusi. Vaktsiin on efektiivsem, kui seda manustada HPV-negatiivsele mehele, kuid omab mõju ka vanematele meestele manustades. Tegemist on kvaliteetse uuringuga, mis annab tugeva tõenduse, et meeste, eriti HPV-negatiivsete vaksineerimine, ennetab HPV 6, 11, 16 ja 18-ga seotud haiguste teket.

Prospektiivses randomeeritud kontrollitud kliinilises uuringus [75] hinnati, kas neljavalentne HPV-vaktsiin ennetab uute genitaaltüügaste taasteket meestel. 91 meest sai pärast genitaaltüügaste ravi kolm doosi neljavalentset HPV-vaktsiini, samas kui 80 mehele seda ei pakutud. Pärast 12 kuud jälgimisaega leiti, et neljavalentne vaktsiin ei ennetanud genitaaltüügaste taasteket meestel, kes on seda haigust juba põdenud. Kuigi valim oli väike, on uuring korrektselt tehtud ja tõendus on tugev.

USA ühes kliinikus korraldati pikaajaline jälgimisuuring [76], kus jälgiti 202 alla 26-aastast homoseksuaalset meest, kes olid varem põdenud kõrge astme anaalvähieelseid muutusi. 88 meest vaksineeriti kolme doosi neljavalentse HPV-vaktsiiniga ning neid võrreldi kahe aasta möödudes mittevaksineeritutega, et teada saada, kuidas erineb kõrge astme anaalvähieelsetesse muutustesse haigestumine. Leiti, et vaksineeritudel on poole väiksem risk haiguse taastekkeks. Samas kliinikus [77] uuriti sama meetodikaga, kuidas mõjutab neljavalentne HPV-vaktsiin anaalvähieelsete muutuste teket vanemate kui 26-aastaste homoseksuaalsete meeste hulgas. Leiti, et kaks aastat pärast vaksineerimist oli vaksineerimise hetkel suure riski HPV negatiivsetel vaksineeritud meestel ($n = 116$) viis korda väiksem risk haiguse taastekkeks kui mittevaksineeritudel ($n = 197$). Meestel, kes olid vaksineerimise hetkel HPV-positiivsed, oli poole väiksem risk haiguse tekkeks. Tegemist oli ühes kliinikus ja äärmiselt spetsiifiliste kriteeriumitega alarühmaga tehtud uuringuga, mistõttu võivad tulemused olla raskesti üldistatavad.

Inglismaal tehtud ökoloogilises uuringus hinnati [78], kuidas on muutunud genitaaltüügastesse haigestumine alates 2014. aastast, mil Inglismaa võttis ainult tüdrukutele suunatud riiklikku immuniseerimiskavva neljavalentse HPV-vaktsiini. Samuti hakati sama vaktsiini pakkuma seksuaaltervise kliinikutes homoseksuaalsetele meestele tasuta ilma vanusepiiranguta. Leiti, et ajavahemikul 2014–2017 langes genitaaltüügastesse haigestumine 15–17-aastaste tüdrukute seas 82,3%, sama vanade heteroseksuaalsete poiste seas 67,7% ja sama vanade homoseksuaalsete poiste seas 13,6%. Järeldati, et tänu suurele vaktsiiniga hõlmatusse (üle 85%) langes järsult ka

poiste haigestumine. Genitaaltüügastesse haigestumine homoseksuaalsete poiste seas langes samuti, kuid tunduvalt vähem. Tegemist on ökoloogilise uuringuga, kus kasutati seksuaaltervise kliinikute andmeid, mis annavad hea ülevaate, kuid nende andmete täpsuses võib olla küsitavusi. Siiski võib tõendust hinnata tugevaks.

4.3.2 Üheksavalentne vaktsiin

Üheksavalentse HPV-vaktsiini tõhususe kohta meestel on alates 2016. aastast avaldatud ainult jälgimisuuringuid. Kuna selleks ajaks oli teada, et HPV-vaktsiinid on efektiivsed, oleks olnud ebaeetiline pakkuda uuringus platseebot. Samuti oli teada vaktsiinide tõhusus ja efektiivsus tüdrukutele, mistõttu vajas teaduslikku kinnitust, et HPV-vaktsiinid toimivad poistel ja meestel samamoodi kui tüdrukutel. Kokkuvõttes võib öelda, et ei ole põhjust kahelda, et poistel tekitavad HPV-vaktsiinid immuunvastuse.

Pikaajalises jälgimisuuringus [79] hinnati antikehade teket 9–15-aastaste poiste (N = 160) ja tüdrukute (N = 408) seas pärast kolmandat doosi üheksavalentset HPV-vaktsiini. Leiti, et vaktsiin kutsus nii poistel kui ka tüdrukutel esile kõrge vaktsiinis sisalduvate HPV antikehade taseme, mis püsib stabiilne vähemalt viis aastat. Sama tulemus saadi ka teises sarnases jälgimisuuringus [52], kus hinnati samuti antikehade taset kaheksa aasta jooksul 9–15-aastastel poistel (N = 669) pärast kolme doosi vaktsiini. Taaskord täheldati kõrget antikehade taset kogu uuringu jooksul; ei esinenud mitte ühtegi genitaaltüüka või peenisevähieelse muutuse juhtu. Kliinilises uuringus [80] võrreldi immuunvastuse teket kahe- või kolmedoosilise üheksavalentse HPV-vaktsineerimise korral 9–14-aastaste HPV-negatiivsete poiste (N = 451) ja tüdrukute (N = 753) hulgas. Leiti, et antikehade tiitrid kahe doosiga vaktsineerimisel (6 või 12 kuud pärast esimest doosi) olid sarnased kolmedoosilise vaktsineerimise korral. Samuti leiti, et poiste ja tüdrukute antikehade tiitrid ei erine omavahel. Nende uuringute põhjal võib järeldada, et üheksavalentne HPV-vaktsiin kutsus poistel esile tugeva immuunvastuse. Kõik eelmainitud kolm uuringut on tugevad uuringud, mis pakuvad head tõendust HPV-vaktsiinide tõhususe kohta poistel.

4.3.3 Uuringud mitme või täpsustamata HPV-vaktsiiniga

Cochrane'i süstemaatilises kirjanduse ülevaates [81] tehti kokkuvõtte randomeeritud kontrollitud kliinilistest uuringutest, kus hinnati HPV-vaktsiinide efektiivsust dooside arvu ja intervallide korral nii naistel kui ka meestel. Ülevaatesse lisati uuringud, kus võrreldi vaktsineeritud

mittevaktsineeritute ja mis olid avaldatud kuni 2018. aasta septembrini. Kokku leiti seitse uuringut [71, 80, 82–85], mis käisid meeste kohta ja vastasid kriteeriumitele. Leiti, et on mõõdukat tõendust selle kohta, et neljavalentse HPV-vaktsiini efektiivsus ennetada väliseid anogenaalmutusi on 84% ja genitaaltüükaid 89%. Kahe- ja üheksavalentse vaktsiini ja teiste paikmete kohta puudus piisavalt tõendust, et laiapõhjalist üldistust teha.

Harder [86] koostas süstemaatilise kirjanduse ülevaate HPV-vaktsiini efektiivsusest meestel. See sisaldas nelja randomeeritud kontrollitud kliinilist uuringut [71, 72, 75, 87] ja kolme rahvastikupõhist [76, 77, 88] uuringut, avaldatud kuni aprill 2017. Kõik leitud sobilikud uuringud olid neljavalentse HPV-vaktsiini kohta. Leiti, et vaktsiini efektiivsus ennetamaks püsivat kuuekuulist anogenaalset HPV 16 nakkust oli 47%, püsivat suuneelunakkust 88% ja anaalvähieelseid muutusi 62%. Vaktsiin on tõhusam, kui seda manustada HPV-negatiivsetele meestele.

Süstemaatilisse kirjanduse ülevaatesse kaasati 23 randomeeritud kontrollitud kliinilist uuringut ja 33 rahvastikupõhist jälgimisuuringut, et hinnata kahe- ja neljavalentse vaktsiini põhjustatud riskkaitset vaktsiinis mitte esindatud HPV-tüüpide vastu nii naistel kui ka meestel [61]. Riskkaitse tekkimist meeste hulgas on seni hinnatud ainult ühes 2013. aasta uuringus, kus riskkaitse tekkimist pärast neljavalentse vaktsiini manustamist ei leitud. Antud ülevaates järeldati, et vaktsiinide tekitatud riskkaitse ei pruugi olla piisav, et vältida haigestumist HPV põhjustatud haigustesse.

Kokkuvõttes võib öelda, et on olemas tugev tõendus HPV nelja- ja üheksavalentse vaktsiini tõhususe ja efektiivsuse kohta meestel. Nelja- ja üheksavalentne vaktsiin pakuvad kaitset vaktsiinis sisalduvate HPV-tüvede püsiva nakkuse vastu ja ennetavad genitaaltüükaid. Samuti on limiteeritud tõendus, et vaktsineeritud meestel esineb vähem anaalvähieelseid muutusi. Vaktsiinid on kõige tõhusamad, kui neid manustada HPV-negatiivsetele poistele, kuid on leitud, et need annavad ka mõningase kaitse vanematele meestele püsiva HPV-nakkuse eest.

4.4 HPV-vastaste vaktsiinide ohutus

Juba enne HPV-vaktsiinide turule tulemist 2005. aastal uuriti põhjalikult nende turvalisust ning kõrvaltoimed, kusjuures paljude uuringute pikaajalised jätku-uuringud käivad siiani, et tuvastada võimalikud negatiivsed muutused aegsasti ja neid mõista. Alates 1990. aastast on HPV-

vaktsiinide turvalisuse kohta avaldatud PudMedis ligi 1500 artiklit. Allpool on esitatud iga vaktsiinitüübi kohta paar suuremat süstemaatilist ülevaadet ja meta-analüüsi koos tulemustega.

4.4.1 Kahevalentne vaktsiin

11 kliinilisest uuringust kogutud andmete põhjal leiti, et kahevalentset HPV-vaktsiini ($N = ca\ 30\ 000$) saanute seas ei esine rohkem ega tõsisemaid kõrvaltoimeid (k.a hilisemad rasedusega seotud komplikatsioonid) kui A-hepatiidi vaktsiini saanud ($N = ca\ 16\ 000$) sama vanade tüdrukute seas [89]. Samale tulemusele jõuti ka Soomes tehtud uuringus, kus hinnati registripõhiselt kõrvaltoimete tekkimist kuus ja pool aastat pärast vaktsineerimist. Leiti, et 12–15-aastaselt kahevalentse HPV-vaktsiini saanute ($N = 14\ 837$) ja sama vanalt B-hepatiidi vaktsiini saanute ($N = 17\ 338$) edasine terviseprofiil ja risk tekkivateks haigusteks olid sarnased [90].

4.4.2 Nelja- ja üheksavalentne vaktsiin

Analüüsis, kuhu lisati uuringud, kus hinnati nelja- ja üheksavalentse HPV-vaktsiini saanud tüdrukutel tekkinud kõrvaltoimeid ($N = 27\ 465$), leiti, et kuigi süstekoha valu ja punetust esines rohkem üheksavalentset vaktsiini saanud tüdrukutel, ei olnud teiste sagedaste kõrvaltoimete (nt peavalu, uimasus ja väsimus) mõttes vaktsiinide vahel erinevust [91].

Analüüsis, kuhu lisati andmed seitsmest kolmanda faasi ravimiuuringust ($N = ca\ 15\ 000$), leiti, et üheksavalentne HPV-vaktsiin tekitas mõnevõrra rohkem süstekohaga seotud kaebusi kui neljavalentne vaktsiin. Samuti leiti, et üheksavalentne vaktsiin ei mõjuta rasedust ega sündinud last. Uuringusse olid kaasatud ka mehed ning võrreldes naistega ei olnud neil rohkem ega tõsisemaid kõrvaltoimeid [92].

Analüüs, kuhu olid kaasatud ainult poisid ja mehed ($N = 3756$), kes said üheksavalentset HPV-vaktsiini, leiti, et kõige sagedasemad kaebused on seotud süstekohaga, kuid nende sagedus jääb eelnevalt raporteeritud tulemuste piiresse ega erine teiste nelja- või üheksavalentset vaktsiini saanud inimeste omast [93].

Sagedasemad kõrvaltoimed

Ravimiameti väljaantud ravimi omaduste kokkuvõttes on kahevalentse HPV-vaktsiini kohta esitatud järgnevad kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed [22]:

- väga sage ($\geq 1/10$): peavalu, lihasevalu, süstekoha reaktsioonid, sealhulgas valu, punetus, turse, väsimus;
- sage ($\geq 1/100, < 1/10$): seedetrakti nähud, kaasa arvatud iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõhuvalu; sügelus/kihelus, lööve, nõgestõbi; liigesevalu; palavik ($\geq 38\text{ °C}$);
- aeg-ajalt ($\geq 1/1000, < 1/100$): ülemiste hingamisteede infektsioon; pearinglus; muud süstekoha reaktsioonid, nagu induratsioon, lokaalsed tundlikkushäired.

Neljavalentse HPV-vaktsiini kohta on ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud järgmised kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed [23]:

- väga sage ($\geq 1/10$): peavalu; süstekoha erüteem, valu, paiste;
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$): iiveldus, valu jäsemetes, pürektsia, süstekoha hematoom ja kihelus.

Üheksavalentse HPV-vaktsiini kohta on ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud järgnevad kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed [24]:

- väga sage ($\geq 1/10$): peavalu, süstekoha valu, paistetud erüteem;
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$): pearinglus, iiveldus, pürektsia, väsimus, süstekoha kihelus, süstekoha hematoom.

Tõendus HPV-vaktsiinide turvalisuse kohta on pikaajaline, korduvalt erinevates rahvastikes kontrollitud ja tugev. Kõrvaltoimed on seotud peamiselt süstekohaga ning süstejärgse peavalu ja pearinglusega. Ei ole tõendust, et HPV-vaktsiinid põhjustaksid raskeid ja pikaajalisi kõrvaltoimeid.

4.5 Sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise mõju

Praegu on tõendus rahvastikutasemel sisse viidud sooneutraalsest HPV-vaktsineerimise efektiivsusest piiratud. Kuigi mitu riiki on alustanud nii tüdrukute kui ka poiste üheaegset HPV-vaktsineerimist, siis lühikese jälgimisaja tõttu ei ole seni avaldatud rohkem uuringuid kui allpool mainitud kolm. Võib arvata, et järgmise paari aasta jooksul hakkavad sooneutraalse HPV-vaktsineerimisega alustanud Euroopa riigid, kus on võimalik registripõhiselt jälgida haigestumistrende, avaldama sellekohaseid tulemusi.

Austraalia alustas sooneutraalse HPV-vaktsineerimisega 2013. aastal ning 2018. aasta lõpuks oli kõigile alla 38-aastastele naistele ja 21-aastastele meestele pakutud tasuta nelja- või üheksavalentset vaktsiini. Kasutades 35 kliiniku andmeid analüüsiti 121 038 meest ja 116 341

naist, kes põdesid genitaaltüükaid aastatel 2004–2018. Leiti, et genitaaltüügastesse haigestumine vähenes pärast vaktsineerimisega alustamist 58% naiste ja 45% heteroseksuaalsete meeste seas võrreldes enne vaktsineerimisega alustamise ajaga [94]. Kõige suurem langus on toimunud just noorimas, esimeses sooneutraalses 15–20-aastaste vaktsineerimiskohordis, kus haigestumus on vähenenud 80% naiste ja 70% meeste seas. Lisaks uuriti Austraalias kahe seksuaalkliiniku andmete põhjal, kuidas muutus HPV 6, 11, 16 ja 18 levimus homoseksuaalsete meeste seas (N = 400) pärast sooneutraalse vaktsineerimise algust. Leiti, et HPV 6, 11, 16 ja 18 levimus vähenes anaalkaanalis 74%, peenisel 52% ja suuneelus 90% [95]. Tegemist on kahe olulise uuringuga, mis annavad tugeva tõenduse sooneutraalse vaktsineerimise efektiivsuse kohta rahvastikus.

Soomes [84, 96] hinnati kahes kahevalentse HPV-vaktsiini kliinilises uuringus, kuidas mõjutab poiste vaktsineerimine naiste HPV levimust piirkondades, kus tüdrukute vaktsiiniga hõlmatus oli alla 50%. Selgus, et tänu poiste vaktsineerimisele hakkas langema ka vaktsineerimata tüdrukute HPV 16 levimus. Taolist efekti ei täheldatud tüdrukute väikese hõlmatusega piirkondades, kus poistele vaktsiini ei pakutud.

Kokkuvõttes võib öelda, et kuigi tõendust on vähe, on sooneutraalne HPV-vaktsineerimine kiirendanud genitaaltüügastesse haigestumise langust ja vähendanud HPV levimust mittevaktsineeritute seas.

4.6 Soovitused poiste HPV-vastase vaktsineerimise kohta

Nii WHO [28], CDC [27] kui ka ECDC [25] on heaks kiitnud poiste HPV-vastase vaktsineerimise. Kõik organisatsioonid soovitavad vaktsineerida kõiki alla 15-aastaseid noori kahe doosi vaktsiiniga, jättes vahele vähemalt kuus kuud, olenemata vaktsiini tüübist. Vanemate kui 15-aastaste vaktsineerimisel soovitatakse kasutada kolmedoosilist vaktsineerimisskeemi, kus teine doos manustatakse kaks ja kolmas doos kuus kuud pärast esimest doosi. Sama praktikat on kasutatud Eestis rakendataval HPV-vastasel vaktsineerimisel.

5. Kulutõhususe uuringute ülevaade

Järgnevalt antakse ülevaade sooneutraalset HPV-vastast vaktsineerimist tüdrukute vaktsineerimisega võrrelnud kulutõhususe uuringutest ja nende tulemustest. Teaduskirjanduse otsingu tulemusena (vt ptk 2) kaasati raportisse 18 uuringut, milles hinnati kahe- ja/või nelja- ja/või üheksavalentsete HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusust tervetel 9–12-aastastel tüdrukutel ja poistel võrreldes vaid tüdrukute vaktsineerimisega. Ülevaatesse kaasati uuringud, milles on hinnatud sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise kulu ja tervisetulemeid ning leitud täiendkulu tõhususe määr võidetud eluaasta ja/või kvaliteetse eluaasta kohta.

5.1 Kulutõhususe uuringute meetodika ja tulemused

Raportisse kaasatud kulutõhususe uuringutest oli 13 tehtud Euroopa riikide, kolm Ameerika Ühendriikide, üks Kanada ja üks Uus-Meremaa andmetel. Enamik kulutõhususe analüüsides tehti tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist, arvestades vaid otseste vaktsineerimise ja HPV-nakkusega seotud haigusseisundite kuludega. Kolmes analüüsis oli lisaks hinnatud kulutõhusust ka ühiskonna perspektiivist, kahes vaid ühiskonna perspektiivist.

Kulutõhususe hindamiseks oli uuringutes kasutatud valdavalt dünaamilist ülekandemudelit. Vaid Taani andmetel tehtud uuringutes kasutati agendipõhist mudelit [97, 98] ning Rootsi ja Uus-Meremaa andmetel teostatud uuringutes Markovi simulatsiooni [99, 100]. Kuna vaktsineerimise tulem ilmneb pikema aja jooksul, oli mudelites kasutatud pikaajalist ajaperspektiivi (52–100 aastat). Kaasatud kulutõhususe uuringute meetodika kokkuvõtte on esitatud tabelis 1.

Lisaks tabelis 1 esitatud kulutõhususe analüüsidele kaasati ülevaatesse üks 11 Euroopa riigi (Austria, Belgia, Horvaatia, Eesti, Itaalia, Läti, Holland, Poola, Sloveenia, Hispaania ja Rootsi) andmetel tehtud uuring, milles hinnati sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusust võrreldes ainult tüdrukute vaktsineerimisega täiendkulu tõhususe määrana võidetud eluaasta kohta (diskontomäär kõigis riikides 3% aastas). [101] Kõigi riikide puhul võrreldi konkreetses riigis tüdrukute vaktsineerimiseks kasutatavaid vaktsiine, arvestades vaktsineerimise maksumuse ja tüdrukute vaktsiiniga hõlmatusega. Kulutõhusust hinnati dünaamilisi HPV ülekandemudeleid kasutades eluea ja rahastaja perspektiivist.

Tabel 1. Sooneutraalse HPV-vastase vaksineerimise kulutõhususe uuringute metoodika

Uurimus	Riik	Perspektiiv	Mudel	Ajaperspektiiv	Kulu	Tervisetulem	Diskontomäär
Taira <i>et al.</i> 2004 [102]	USA	rahastaja	dünaamiline + otsustuspuu	eluiga	2001 US \$	LY, QALY	3,5%
Zechmeister <i>et al.</i> 2009 [103]	Austria	rahastaja, ühiskond	dünaamiline	52 aastat	täpsustamata €	LY	5%
Elbasha <i>et al.</i> 2007 [104]	USA	rahastaja	dünaamiline	100 aastat	2005 US \$	QALY	3%
Jit <i>et al.</i> 2008 [105]	Suurbritannia	rahastaja	dünaamiline	100 aastat	2006 UK £	QALY	3,5%
Olsen <i>et al.</i> 2010 [97]	Taani	rahastaja	agendipõhine simulatsioon	62 aastat	2007 €	LY, QALY	3%
Damm <i>et al.</i> 2017 [106]	Saksamaa	rahastaja, ühiskond	dünaamiline	100 aastat	2010 €	LY, QALY	3%
Pearson <i>et al.</i> 2014 [100]	Uus- Meremaa	rahastaja	Markovi simulatsioon	eluiga	2011 NZ \$	QALY	3%
Laprise <i>et al.</i> 2014 [107]	Kanada	rahastaja	dünaamiline	70 aastat	2012 CAN \$	QALY	3%
Haeussler <i>et al.</i> 2015 [108]	Itaalia	rahastaja	dünaamiline	55 aastat	täpsustamata €	QALY	3%
Olsen <i>et al.</i> 2015 [98]	Taani	rahastaja	agendipõhine simulatsioon	62 aastat	2012 €	LY, QALY	3%
Wolff <i>et al.</i> 2018 [99]	Rootsi	rahastaja, ühiskond	Markovi simulatsioon	100 aastat	2014-15 €	QALY	3%
Kim <i>et al.</i> 2009 [109]	USA	ühiskond	dünaamiline	100 aastat	2006 US \$	QALY	3%
Burger <i>et al.</i> 2014 [110]	Norra	ühiskond	dünaamiline	eluiga	2010 US \$	QALY	4%
Mennini <i>et al.</i> 2017 [111]	Itaalia	rahastaja	dünaamiline	100 aastat	2014 €	QALY	3%
Datta <i>et al.</i> 2019 [112]	Suurbritannia	rahastaja	dünaamiline	100 aastat	2013-14 UK £	QALY	3,5%
De La Fuente <i>et al.</i> 2019 [113]	Hispaania	rahastaja	dünaamiline	100 aastat	2017 €	QALY	3%
Simoens <i>et al.</i> 2021 [114]	Belgia	rahastaja	dünaamiline	100 aastat	2017 €	QALY	kulu: 3% QALY: 1,5%

Ülevaatesse kaasatud kulutõhususe analüüsidest oli enamasti eesmärk leida konkreetse riigi kontekstis kõige kulutõhusam vaktsineerimise strateegia, mitte võrrelda sooneutraalset vaktsineerimist ainult tüdrukute vaktsineerimisega. Seetõttu võrreldi uuringutes tüdrukute HPV-vastast vaktsineerimist mittevaktsineerimisega, tüdrukute ja poiste vaktsineerimist mittevaktsineerimisega ja ainult tüdrukute vaktsineerimisega ning tüdrukute *catch-up*-vaktsineerimist ülejäänud vaktsineerimisstrateegiatega. Kolmes ülevaatesse kaasatud uuringus oli sooneutraalset vaktsineerimist käsitletud vaid tundlikkuse analüüsi stsenaariumina [97, 105, 106].

Siinse raporti kontekstist lähtudes on tabelis 2 esitatud vaid nende vaktsineerimisstrateegiate tulemused (täiendkulu ja täiendav tervisetulem inimese kohta ning täiendkulu tõhususe määr) ja järeldused, milles võrreldi sooneutraalset vaktsineerimist tüdrukute vaktsineerimisega vanuses 9–12 eluaastat. Tabelis on esitatud vaid nende stsenaariumite tulemused, milles kasutati sama vaktsiini nii sooneutraalsel kui ka ainult tüdrukute vaktsineerimisel (st üheksavalentset vaktsiini võrreldi üheksavalentsega, mitte nelja- ja kahevalentsega). Juhul kui uuringus olid tulemused esitatud nii kahe- kui ka kolmedoosilise vaktsineerimisskeemi kohta, esitati tabelis kahedoosilise vaktsineerimisskeemiga saavutatavad tulemid. Uuringud on tabelis järjestatud modelleeritud haigusseisundite alusel – varem avaldatud kulutõhususe uuringutes hinnati vaid HPV-vastase vaktsineerimise mõju emakakaelavähiga seotud haigestumisele, hilisemates on lisatud ka teisi HPV-nakkuse põhjustatud haigusseisundeid.

Ülevaatesse kaasatud kulutõhususe uuringud andsid vastakaid tulemusi ning nende tulemustele tuginedes ei ole võimalik teha järeldusi sooneutraalse vaktsineerimise kulutõhususe kohta. Ülevaatesse kaasatud uuringutest kümnes hinnati sooneutraalne vaktsineerimine mittekulutõhusaks ning seitsmes kulutõhusaks. Täiendkulu tõhususe määr kvaliteetse eluaasta kohta varieerus alates 8062 eurost täiendava kvaliteetse eluaasta kohta Belgias [114] kuni 1 078 788 euronni täiendava kvaliteetse eluaasta kohta (908 987 £/QALY) Suurbritannias [112]. Belgia andmetel tehtud uuringus oli erinevalt ülejäänud analüüsides kasutatud kulude ja tulemite puhul erinevat diskontomäära ehk kulud vähenesid ajas kiiremini kui elukvaliteet. Suurbritannia andmetel tehtud uuringus leiti, et poiste lisamine tüdrukute vaktsineerimise programmile ei ole kulutõhus, kuna poistel on tänu tüdrukute suurele vaktsiiniga hõlmatusele piisav kaitse HPV-st põhjustatud haiguste vastu. Kõigis uuringutes, kus hinnati täiendkulu tõhususe määra peale kvaliteetse eluaasta veel eluaasta kohta, oli täiendkulu tõhususe määr täiendava eluaasta kohta kõrgem kui täiendava kvaliteetse eluaasta kohta.

Tabel 2. Sooneutraalse HPV-vastase vaksineerimise kulutõhususe uuringute tulemused

Uurimus	Sihtrühm	Vaksineerimise skeem	Täiendkulu inimese kohta	Täiendav tervisetulem inimese kohta	Tulemused (ICER) ja järelmus
Modelleeritud haigusseisundid: CIN-id ja emakakaelavähk					
Taira <i>et al.</i> 2004 [102]	12-aastased	2-valentne, 3 doosi + tõhustus	261 US \$	0,0006 QALY 0,0005 LY	442 039 \$/QALY 534 317 \$/LY Järeldus: ei ole kulutõhus
Zechmeister <i>et al.</i> 2009 [103]	12-aastased	2-valentne, 3 doosi + tõhustus	rahastaja: 125 € ühiskond: 120 €	0,0004 LY	rahastaja: 311 000 €/LY ühiskond: 299 000 €/LY Järeldus: ei ole kulutõhus, kui vaktsiini hind jääb samaks
Modelleeritud haigusseisundid: CIN-id, emakakaelavähk ja genitaaltüükad					
Elbasha <i>et al.</i> 2007 [104]	12-aastased	4-valentne, 3 doosi	47 €	0,0015 QALY	31 308 \$/QALY Järeldus: väga kulutõhus
Jit <i>et al.</i> 2008 ^a [105]	12-aastased	4-valentne, 3 doosi	<i>strateegiate kulu ei ole esitatud</i>	<i>strateegiate tulemeid ei ole esitatud</i>	eluaegne kaitse: 520 255 £/QALY Järeldus: ei ole kulutõhus
Olsen <i>et al.</i> 2010 ^a [97]	12-aastased	4-valentne, 3 doosi + tõhustus	417 €	0,0223 QALY 0,0208 LY	18 677 €/QALY 20 055 €/LY Järeldus: ei ole kulutõhus; kulud kahekordsed, tervisevõit minimaalne
Damm <i>et al.</i> 2017 ^{a, b, c} [106]	12-aastased	2-, 4-valentne, 2 doosi	<i>strateegiate kulu ei ole esitatud</i>	<i>strateegiate tulemeid ei ole esitatud</i>	<u>2-valentne:</u> rahastaja: 83 602 €/QALY ühiskond: 77 607 €/QALY <u>4-valentne:</u> rahastaja: 73 973 €/QALY ühiskond: 68 118 €/QALY Järeldus: ei ole kulutõhus; sõltub tüdrukute vaksineerituse tasemest
Modelleeritud haigusseisundid: CIN-id, emakakaelavähk ja genitaaltüükad, teised HPV-ga seotud vähid					
Pearson <i>et al.</i> 2014 ^d [100]	12-aastased	4-valentne, 3 doosi	154 NZ \$	0,0014 QALY	111 000 NZ \$/QALY Järeldus: ei ole kulutõhus
Laprise <i>et al.</i> 2014 ^e [107]	9-aastased	4-valentne, 2 doosi	24 CAD	0,0003 QALY	86 214 CAD/QALY Järeldus: ei ole kulutõhus, kui vaktsiini hind ei ole poistel odavam

Uurimus	Sihtrühm	Vaktsineerimise skeem	Täiendkulu inimese kohta	Täiendav tervisetulem inimese kohta	Tulemused (ICER) ja järelalus
Haeussler <i>et al.</i> 2015 [108]	12-aastased	4-valentne, 3 doosi	3 €	0,0003 QALY	11 600 €/QALY Järelalus: kulutõhus
Olsen <i>et al.</i> 2015 ^c [98]	12-aastased	4-valentne, 2 doosi	<i>kohordi suurust ei ole esitatud</i>	<i>kohordi suurust ei ole esitatud</i>	28 031 €/QALY 27 343 €/LY Järelalus: kulutõhus
Wolff <i>et al.</i> 2018 ^f [99]	10–12-aastased	4-valentne, 2 doosi	<i>kohordi suurust ei ole esitatud</i>	<i>kohordi suurust ei ole esitatud</i>	rahastaja: 40 821 €/QALY ühiskond: 38 237 €/QALY Järelalus: kulutõhus
Modelleeritud haigusseisundid: CIN-id, emakakaelavähk ja genitaaltüükad, teised HPV-ga seotud vähid ja hingamisteede papillomatoos					
Kim <i>et al.</i> 2009 [109]	12-aastased	4-valentne, 3 doosi	<i>strateegiate kulu ei ole esitatud</i>	<i>strateegiate tulemeid ei ole esitatud</i>	114 510 \$/QALY Järelalus: ei ole kulutõhus
Burger <i>et al.</i> 2014 [110]	12-aastased	4-valentne, 3 doosi	3269 \$	0,0544 QALY	60 085 \$/QALY Järelalus: kulutõhus; tüdrukute hõlmatus suurendamine kulutõhusam
Mennini <i>et al.</i> 2017 [111]	12-aastased	4-, 9-valentne, 2 doosi	<u>4-valentne:</u> 26 \$ <u>9-valentne:</u> 30 \$	<u>4-valentne:</u> 0,0018 <u>9-valentne:</u> 0,0018	<u>4-valentne:</u> 14 706 \$/QALY <u>9-valentne:</u> 16 495 \$/QALY Järelalus: kulutõhus
Datta <i>et al.</i> 2019 [112]	12-aastased	2-, 4-, 9-valentne, 2 doosi	<i>strateegiate kulu ei ole esitatud</i>	<i>strateegiate tulemeid ei ole esitatud</i>	<u>2-valentne:</u> 908 987 £/QALY <u>4-valentne:</u> 462 889 £/QALY <u>9-valentne:</u> 428 920 £/QALY Järelalus: ei ole kulutõhus, sest tüdrukute hõlmatus on suur
De La Fuente <i>et al.</i> 2019 [113]	12-aastased	9-valentne, 2 doosi	22 €	0,0004	53 244 €/QALY Järelalus: ei ole kulutõhus
Simoens <i>et al.</i> 2021 [114]	11–12-aastased	9-valentne, 2 doosi	<i>strateegiate kulu ei ole esitatud</i>	<i>strateegiate tulemeid ei ole esitatud</i>	8 062 €/QALY Järelalus: kulutõhus

^a Sooneutraalse vaktsineerimise kulutõhusust ei ole hinnatud baasstsenaariumi analüüsis.

^b Tulemused on esitatud erinevate vaktsiiniga hõlmatus tasemetega kohta. Tabelis on esitatud tulemused 50% hõlmatus arvestades. Väiksema hõlmatus korral olid ICER-id madalamad ning suurema korral kõrgemad.

^c Uuringus on esitatud ka kolmedoosilise vaktsineerimise tulemused, mille korral on ICER-id kõrgemad kui kahedoosilise vaktsineerimisega.

^d Tupe- ja peenisevähiga analüüsis ei arvestatud.

^e Uuringus on esitatud tulemused erinevate vaktsiinide kaitse kestuse kohta. Tabelis on esitatud tulemused 20-aastase vaktsiini kaitse kestuse kohta. Pikema kaitse korral olid ICER-id kõrgemad.

^f Genitaaltüügastesse haigestumisega analüüsis ei arvestatud.

Erinevus analüüsi tulemustes oli seotud nii analüüsi tegemise riigi, aja kui ka analüüsi eelduste ja sisendite valikuga. Lisaks mõjutas hinnangut vaktsineerimise kulutõhususe kohta konkreetse riigi maksevalmidus ehk kui suur on ühiskonna seisukohalt vastuvõetav kvaliteetse eluaasta maksumus. Suuresti sõltus sooneutraalse vaktsineerimise kulutõhusus modelleeritud haigusseisundite hulgast. Analüüsid, milles oli modelleeritud suuremat hulka HPV põhjustatud haigusseisundeid, andsid suurema tõenäosusega tulemuse, mida loeti analüüsis kulutõhusaks. Kulutõhusust mõjutas oluliselt ka vaktsineerimise maksumus, mis lisaks vaktsiini hinnale sõltus nii kasutatud dooside arvust kui ka vaktsineerimise kuludest. Lisaks eelmainitutele mõjutas analüüsi tulemusi tüdrukute vaktsineerituse tase. Mida suurem oli tüdrukute vaktsiiniga hõlmatuse, seda vähem kulutõhus oli täiendav poiste vaktsineerimine. Näiteks Norra andmetel tehtud uuringus [110] leiti, et tüdrukute hõlmatuse suurendamine on kulutõhusam kui poiste HPV-vastane vaktsineerimine.

Ülevaate põhjal ei ole võimalik öelda, milline vaktsiin on sooneutraalsel vaktsineerimisel kõige kulutõhusam. Tulemused sõltuvad analüüsi tegemisel modelleeritud haigusseisunditest ja mudeli sisendite valikust. Samas ei ole üheski ülevaatesse kaasatud uuringus leitud, et sooneutraalne vaktsineerimine kahevalentse vaktsiiniga oleks võrreldes tüdrukute vaktsineerimisega kulutõhus. Nelja- ja üheksavalentse vaktsiini puhul on analüüsid andnud riigiti vastakaid tulemusi. Kõigis uuringutes, kus on hinnatud nii nelja- kui ka üheksavalentse vaktsiini kulutõhusust, on mõlema vaktsiini osas jõutud samale järeldusele. Tulemuste tõlgendamise seisukohalt on tähtis tähele panna, et uuringute põhjal ei saa teha järeldusi vaktsiinide kohta, mida ei ole konkreetsetes uuringus võimaliku strateegiana kaasatud.

Üheteistkümne Euroopa riigi andmetel tehtud uuringus modelleeriti kõiki HPV põhjustatud vähke, kuid genitaaltüügaste haigestumisega ei arvestatud. Analüüsi tulemusena leiti, et sooneutraalne vaktsineerimine on konkreetse riigi vaktsineerimise maksumust ja tüdrukute HPV-vastase vaktsiiniga hõlmatust arvestades kõigis riikides võrreldes ainult tüdrukute vaktsineerimisega kulutõhus. Täiendkulu tõhususe määr täiendava eluaasta kohta varieerus alates 3440 eurost Lätis kuni 20 576 euronni Hispaanias. Eesti andmetel tehtud analüüsi täiendkulu tõhususe määr oli ligikaudu 16 000 eurot täiendava eluaasta kohta. Sooneutraalse vaktsineerimise kulutõhusus oli seotud eelkõige tüdrukute vaktsiiniga hõlmatusega. Näiteks Lätis arvestati tüdrukute hõlmatuseks analüüsis 40%, Hispaanias 80% ning Eestis 70%. Analüüsi tulemust mõjutasid veel vaktsiini hinna varieerumine ning diskontomäära valik.

5.2 Kokkuvõte HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususest

Sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe hindamiseks võrreldes ainult tüdrukute vaktsineerimisega kasutati avaldatud kulutõhususe uuringutes valdavalt dünaamilist üleminekumudelit. Kulutõhusust hinnati enamasti vaktsineeritute eluea jooksul tervishoiu rahastaja perspektiivist.

Ülevaatesse kaasatud kulutõhususe uuringute tulemuste põhjal ei ole võimalik teha järeldusi sooneutraalse vaktsineerimise kulutõhususe kohta. Täiendkulu tõhususe määr varieerus uuringuti suures ulatuses (8062 – 1 078 788 € lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta) ning hinnang vaktsineerimise kulutõhususele sõltub konkreetse riigi maksevalmidusest. Ülevaatesse kaasatud uuringutest kümnes hinnati sooneutraalne vaktsineerimine mittekulutõhusaks ning seitsmes kulutõhusaks. Ainsas Eesti andmeid kasutanud kulutõhususe uuringus leiti, et sooneutraalne vaktsineerimine võiks Eesti oludes osutada kulutõhusaks.

Erinevus analüüsi tulemustes oli seotud nii analüüsi korraldamise riigi, aja kui ka analüüsi eelduste ja sisendite valikuga. Analüüsi sisendites avaldasid vaktsineerimisest saadava tervisekasu osas enim mõju modelleeritud haigusseisundite valik ning tüdrukute vaktsiiniga hõlmatus. Mida suurem oli analüüsi kaasatud HPV-st põhjustatud haigusseisundite hulk, seda suurem oli vaktsineerimisest saadav tervisekasu; tüdrukute suure vaktsiiniga hõlmatus korral oli sooneutraalsest vaktsineerimisest saadav täiendav tervisekasu väike. Analüüsi kulusid mõjutas enim vaktsineerimise maksumus.

Ülevaate põhjal ei ole võimalik üheselt öelda, milline vaktsiin on kõige kulutõhusam, sest uuringutes olid vaatluse all eri vaktsineerimisstrateegiad ning kasutati erinevaid sisendeid ja eeldusi. Tulemuste tõlgendamise seisukohalt on oluline, et uuringute põhjal ei saa teha järeldusi vaktsiinide kohta, mida ei ole konkreetses uuringus võimaliku strateegiana kaasatud.

6. HPV-ga seotud haiguskoormus, ressursikulu ja vaktsineerimine Eestis

Siinses peatükis antakse ülevaade HPV-ga seotud haigestumisest ja ravikuludest Eestis, tuginedes vähiregistri ja haigekassa andmetele. Lisaks kirjeldatakse HPV-vastase vaktsineerimise olukorda Eestis.

6.1 Haiguskoormuse ja ressursikulu arvutuste metoodika

HPV põhjustab emakakaela-, hääbeme-, tupe-, peenise-, anaal-, suu- ja neeluvähki ning nende eelseid seisundeid. Peale pahaloomuliste kasvajate põhjustab HPV genitaaltüükaid.

HPV-st tingitud haiguskoormuse hindamiseks esitati eelnevalt loetletud haiguste esmasjuhud. Esmashaigestumus pahaloomulistesse kasvajatesse esitati vähiregistri andmete põhjal [115], teiste haigusseisundite esmasjuhtude arvu hindamiseks tehti päring haigekassasse. Ressursikulu arvutati haiguste esmasjuhtude ja nende haiguste keskmise ravikulu kaudu. Ravikulu hindamiseks tehti päring haigekassasse. Ravikulu arvestamiseks defineeriti päringus kõigi haiguste lõikes diagnoosimise hetk. Päringuga küsiti infot vahemikus 1.01.2018–31.12.2021 diagnoositute kohta.

Pahaloomuliste kasvajate korral defineeriti esmasjuht teenuse 3042 (pahaloomulise kasvaja esmase raviplaani koostamine või muutmine paikmepõhise multidistsiplinaarse eksperdikomisjoni poolt) ja vastava RHK-10 koodi esmase esinemisena raviarvel vaatlusalusel perioodil. RHK-10 kood pidi esinema kas põhidiagnoosina või kaasuva diagnoosina tingimusel, et põhidiagnoosina esineb RHK-10 kood Z51.1 (kemoteraapiakuur kasvaja korral). Multidistsiplinaarse ekspertkomisjoni nõue arvel välistas ebaolulised raviarved valimis, kuid teisalt võis seeläbi kõrvale jääda mõni vähijuht, mille korral ei otsustanud ravi ekspertkomisjon.

Teiste haigusseisundite puhul defineeriti esmasjuht haigusspetsiifilise teenuse ja/või RHK-10 koodi esinemisena raviarvel tingimusel, et teenuse ja/või RHK-10 koodi ei esine eelneva kindlaksmääratud perioodi jooksul. Esmasjuhtude definitsioonid on detailsemalt esitatud tabelis 3. Sarnaselt vähijuhtudega võimaldas haigusspetsiifilise teenuse nõue täpsemalt haigusjuhte selekteerida, kuid teenust mittekasutanud patsientide väljajäämise hinnaga.

Haigusjuhtude sel viisil otsimine haigekassa andmebaasidest on kaudne meetod esmasjuhtude arvu hindamiseks, sest võib esineda kodeerimisvigu. Vähkide puhul valideeriti päringuga saadud esmasjuhtude arve vähiregistri andmetega pahaloomuliste kasvajate esmashaigestumuse kohta. Näiteks 2019. aasta päringuga identifitseeritud emakakaelavähi,

anaalvähi, suu- ja neeluvähi ning häbeme- ja tupevähi esmasjuhud moodustasid 94–96% selle aasta vähiregistris esitatud juhtudest, peenisevähi puhul oli osakaal 67% (vt lisa 7). Kahjuks puuduvad andmed, et valideerida teiste haigusseisundite esmasjuhtude arve.

Tabel 3. Esmasjuhtude defineerimine haigekassale esitatud päringus

Haigusseisund	RHK-10 kood	RHK-10 koodi liik ja andmeallikas, kust otsiti	Defineeriv teenus ja teenuse esinemise aeg	Kontroll-periood enne ravi
Emakakaelavähk	C53	Põhidiagnoosina	Ekspertkomisjon (3042);	Ajaliselt
Suu- ja neeluvähk	C00–C14	raviarvel või	samal arvel RHK-10	piiramata
Häbeme- ja tupevähk	C51–C52	kaasuva	koodiga	
Anaalvähk	C21	diagnoosina, kui		
Peenisevähk	C60	põhidiagnoos on keemiaravi (Z51.1)		
Genitaaltüükad	A63.0	Põhi- või kaasuva diagnoosina raviarvel või retseptil	–	1 aasta
CIN 1	N87.0	Põhi- või kaasuva	Pap-test (66807, 66809,	2 aastat
CIN 2	N87.1	diagnoosina	66811), HPV-test (66612,	
CIN 3	N87.2	raviarvel	66644, 66821); samal	
CIN (raskusaste teadmata)	N87.9 või N87		raviarvel RHK-10 koodiga või kuni 3 kuud enne	

Raportis esitati esmasjuhtude arvu kohta uusimad andmed: pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud 2019. aasta kohta (uuemaid andmeid ei ole) ja teiste haigusseisundite esmasjuhud 2021. aasta kohta. HPV-st tingitud haigestumise hindamiseks korrigeeriti esmasjuhtude arvu HPV panusosisega (vt tabel 4, veerg 2). Tabelis on esitatud ka kahe- ja üheksavalentse vaktsiini panusosised ehk mil määral suudavad vaktsiinid haigusjuhte ära hoida 100% efektiivsuse ja hõlmatus korral. Lisaks vaktsiinis sisalduvatele HPV-tüüpidele (16 ja 18) on kahevalentse vaktsiini puhul esitatud panusosised kolme täiendava HPV-tüübi (31, 33 ja 45) kohta, mille puhul on täheldatud vaktsiini riskikaitset. Genitaaltüügastest on hinnanguliselt 90% põhjustanud üheksavalentses vaktsiinis sisalduvad HPV-tüübid 6 ja 11 [19, 20]. Infot HPV panusosiste kohta haigusseisundite põhjustamisel kasutati kulutõhususe analüüsis.

Tabel 4. HPV-st põhjustatud vähid ja vähieelsed seisundid ning HPV-tüüpide panusosised

Haigusseisund	HPV-st põhjustatud	Panusosis			Viide
		HPV 16, 18	HPV 31, 33, 45	HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	
CIN 1	80%	19%	10%	51%	[116–118]
CIN 2–3	96%	52%	18%	83%	[117–120]
Emakakaelavähk	90%	74%	11%	89%	[117–119, 121–123]
Anaalvähk (naised)	90%	79%	6%	91%	[121, 122, 124, 125]
Anaalvähk (mehed)	85%	79%	– ^a	83%	[124, 125]

Haigusseisund	HPV-st põhjustatud	Panusosis			Viide
		HPV 16, 18	HPV 31, 33, 45	HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	
Suu- ja neeluvähk (naised)	63%	71%	5%	78%	[121, 124, 126–128]
Suu- ja neeluvähk (mehed)	72%	63%	– ^a	68%	[124]
Tupevähk	74%	64%	12%	80%	[118, 121, 122, 124]
Häbemevähk	40%	65%	10%	76%	[118, 121, 122, 124, 129]
Peenisevähk	50%	76%	5%	95%	[121, 124, 130]

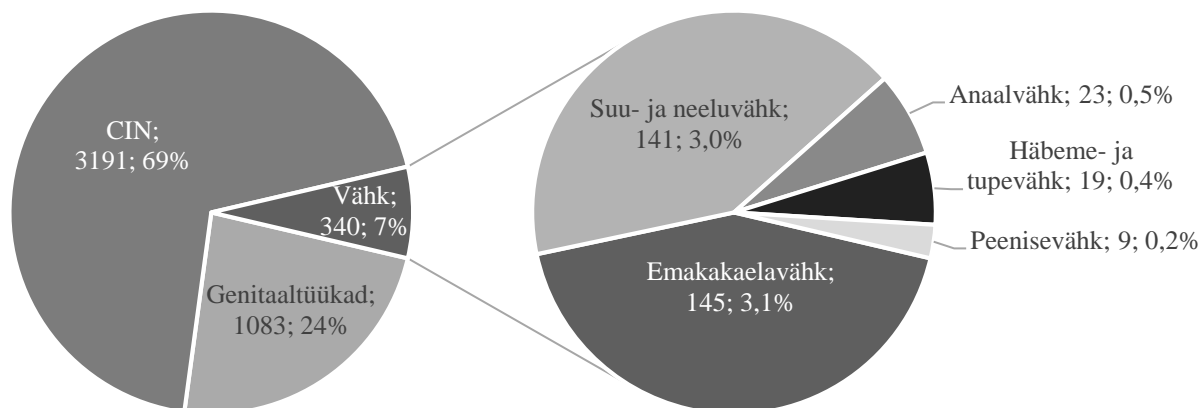
^a Meeste suu- ja neeluvähkide ning anaalvähi osas ei leitud andmeid HPV 31, 33 ja 45 osakaalude kohta.

Keskmise ravikulu hindamiseks küsiti vähkide puhul infot kolme, CIN-ide puhul kahe ning genitaaltüügaste puhul ühe aasta kohta peale esmashaigestumust sõltuvalt hinnangulisest ravi kestusest. Arvutusse kaasati kõik vastava RHK-10 koodiga (põhi- või kaasuva diagnoosina) retseptid ja/või raviarved. Ravikulud väljastati haigekassast keskmisena haiguste lõikes.

Kuna andmetest nähtus ravikulude kasv pea kõigi haigusseisundite lõikes kolme aasta jooksul (vt lisa 8), võeti arvutustes aluseks uusimad, 2020. aastal diagnoositute ravikulud. Kuna nende patsientide puhul oli jälgimisperiod lühike, võeti teise ja kolmanda aasta ravikulude hindamisel aluseks 2018. ja 2019. aastal diagnoositute vastavad ravikulud, mida kohandati esimese aasta kulude suurenemist/vähendamist arvesse võttes.

6.2 Haiguskoormus Eestis

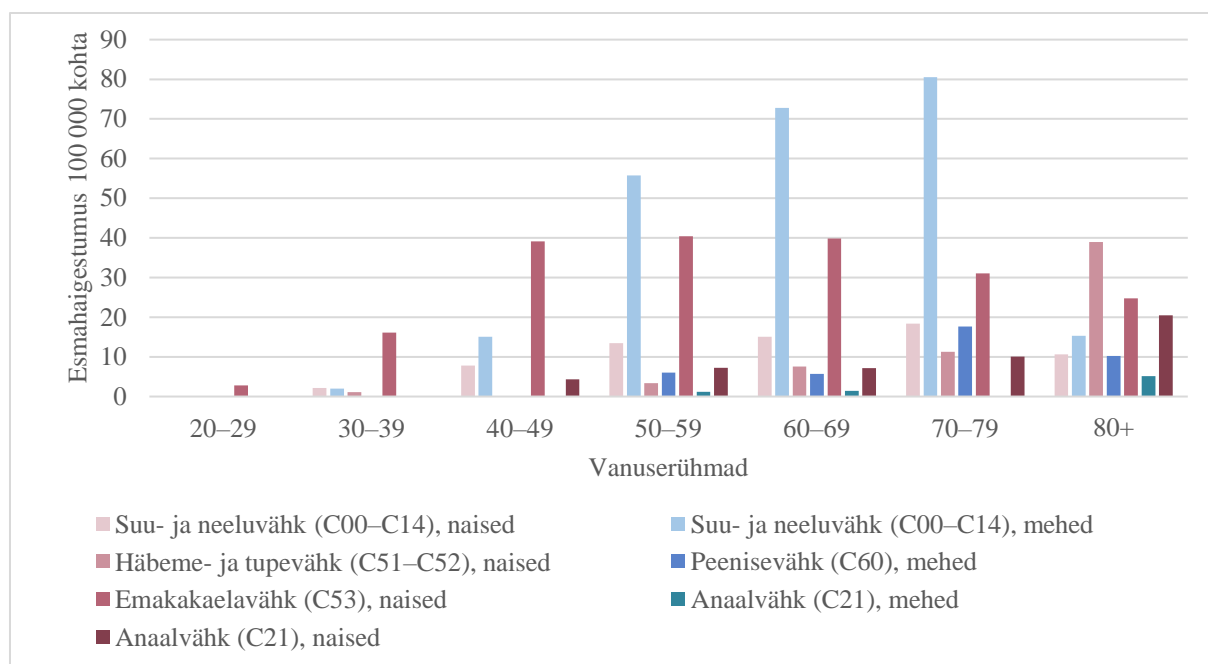
Tuginedes vähiregistri andmetele ja haigekassa andmetel leitud hinnangule esmashaigestumuse kohta ning võttes arvesse HPV panusosist haigestumises, leiti, et aastas diagnoositakse hinnanguliselt 3200 CIN-i, 1100 genitaaltüügaste ja üle 300 vähijuhu, mis on tingitud HPV-st (vt joonis 1). Viimaste seas domineerisid emakakaela- ning suu- ja neeluvähijuhud (kumbagi 3% HPV-st tingitud haigusjuhtudest), vähem diagnoositi anal-, häbeme- ja tupe- ning peenisevähke (kõiki < 1% HPV-st tingitud haigusjuhtudest). CIN 1-sid oli CIN-ide seas 34%, CIN 2-sid 24% ja CIN 3-sid 17%; 25% CIN-ide puhul oli raskusaste teadmata. Haigekassa andmebaaside põhjal leitud haigusjuhtude arv võib olla tegelikust haigusjuhtude arvust suurem või väiksem arvete ja retseptide kodeerimisvigade tõttu, samuti võib kõigi haiguste puhul jääda osa juhtudest diagnoosimata.



Joonis 1. Eestis HPV-st tingitud haigusjuhud aastas

Märkus: Vähijuhtude arv tugineb vähiregistri andmetele 2019. aasta kohta [115], teiste haigusseisundite juhtude arvu hinnati haigekassa andmetel 2021. aasta kohta. Numbrid on korrigeeritud HPV panusosise haigestumises.

Esmahaigestumus on sooti ja vanuserühmiti erinev. Naiste seas domineerib nooremates vanuserühmades emakakaelavähk, mille haigestumises saavutatakse tipp juba 40–49-aastaste seas (vt joonis 2). Levimuselt järgneb kõigis vanuserühmades (v.a üle 80-aastaste naiste seas) suu- ja neeluvähk. Anaal- ning hübeme- ja tupevähk on teistest paikmetest vähem levinud ja esinevad pigem üle 80-aastastel naistel. Meestel esineb kõigis vanuserühmades enim suu- ja neeluvähki, haigestumus tipneb 70–79-aastastel meestel. Anaal- ja peenisevähk on vähemlevinud ja haigestutakse pigem vanemas eas. Kõigis vanuserühmades on suu- ja neeluvähk meeste seas rohkem levinud, seevastu anaalvähki esineb rohkem naistel. Teistesse HPV-st põhjustatud haigusseisunditesse haigestumise kohta sooti ja vanuserühmiti andmeid avaldatud ei ole.



Joonis 2. Valitud vähipaikmete esmashaigestumus 100 000 kohta sooti ja vanuserühmiti 2019. aastal Eestis [131]

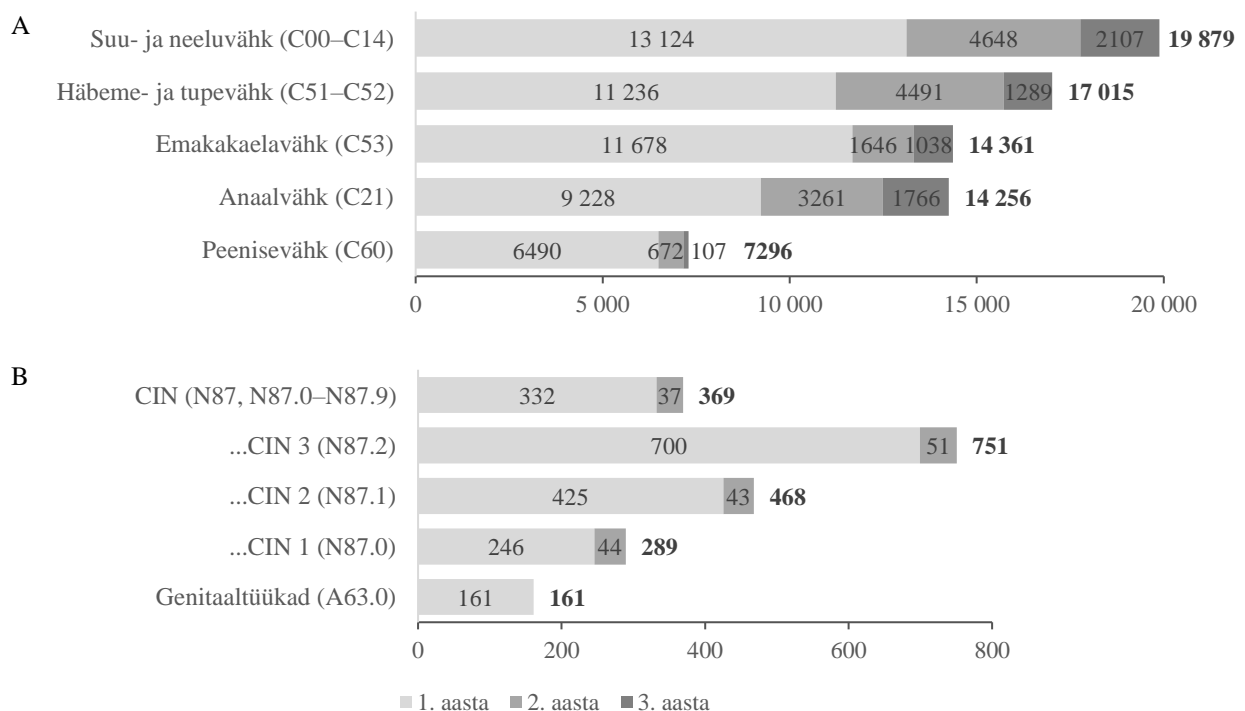
6.3 HPV-ga seotud ressursikulu Eestis

HPV-ga seotud ressursikulu arvutamisel tugineti HPV-st tingitud haigusjuhtude arvule (vt ptk 6.1) ja keskmisele ravikulule diagnooside kaupa. Pahaloomuliste kasvajate puhul võeti vaatluse alla esimese kolme, CIN-ide puhul kahe ja genitaaltüügaste puhul ühe aasta ravikulud. Ravikulud on ka kulutõhususe analüüsi sisend. Siin peatükis on tehtud ülevaade vaid 2020. aastal diagnoositud haigusjuhtude ravikuludest; ravikulud on kolme aasta vältel kasvanud peaaegu kõigi diagnooside puhul (vt lisa 8). 2020. aastal diagnoositute teise ja kolmanda aasta ravikulud on hinnangulised ning põhinevad 2018. ja 2019. aastal diagnoositute ravikuludel (vt ptk 6.1).

Oodatavalt kaasnesid suurimad ravikulud pahaloomuliste kasvajate raviga (vt joonis 3, detailsem info lisas 8). Esimesel aastal peale vähi diagnoosi oli keskmine ravikulu suu- ja neeluvähi korral 13 124 eurot (95% CI 11 945 – 14 303, n = 183), anaalvähi korral 9228 eurot (95% CI 6280 – 12 177, n = 24), häbeme- ja tupevähi korral 11 236 eurot (95% CI 8811 – 13 660, n = 34), emakakaelavähi korral 11 678 eurot (95% CI 10 430 – 12 926, n = 122) ning peenisevähi korral 6490 eurot (95% CI 121 – 12 859, n = 5). Mõne vähipaikme puhul esines märkimisväärselt suur kulu ka teisel ja kolmandal aastal peale diagnoosimist, mis võib peegeldada haiguse progresseerumist. Kolme aasta summaarne ravikulu oli vähipaikmete

lõikes vahemikus 7296 – 19 879 eurot, olles kõige suurem suu- ja neeluvähi ning kõige väiksem peenisevähi puhul.

Teiste HPV-st põhjustatud haigusseisundite ravi maksis keskmiselt vähem. Esimesel aastal peale diagnoosi oli CIN 3 ravikulu 700 eurot (95% CI 634–765, n = 500), CIN 2 ravikulu 425 eurot (95% CI 395–456, n = 754), CIN 1 ravikulu 246 eurot (95% CI 230–261, n = 1333) ja genitaaltüügaste ravikulu 161 eurot (95% CI 143–179, n = 1050). Teise aasta ravikulu moodustas ligikaudu kümnendiku esimese aasta ravikulust. Kahe aasta ravikulu kokku oli vahemikus 161–1193 eurot (genitaaltüügaste puhul eeldati, et ravikulud esinevad ainult esimesel aastal).



Joonis 3. 2020. aastal diagnoositud patsientide keskmine ravikulu eurodes Eestis HPV-st tingitud vähkide (A) ja teiste haigusseisundite (B) kaupa sõltuvalt ajast peale diagnoosi

Märkus: Esimese aasta ravikulu põhineb 2020. aastal diagnoositute andmetel, teise ja kolmanda aasta ravikulu vastavalt 2019. ja 2018. aastal diagnoositute andmetel; teise ja kolmanda aasta keskmist ravikulu korrigeeriti suuremaks/väiksemaks esimese aasta kulude suurenemise/vähendamise põhjal. CIN kokku sisaldab ka CIN-e, mille raskusaste on teadmata.

Tuginedes keskmistele ravikuludele joonisel 3 ja HPV-st tingitud haigusjuhtude arvule joonisel 2, hinnati HPV-st põhjustatud haiguste ravikuluks kokku 6,8 miljonit eurot aastas. Sellest 41% moodustab suu- ja neeluvähi ning 30% emakakaelavähi ravikulu (vt tabel 5). 16% ravikuludest moodustab CIN-ide ravikulu, mis tuleneb eelkõige suurest juhtude arvust. Teiste

haigusseisundite ravikulude roll kogu ressursikulus on pigem väike, tulenevalt väikesest juhtude arvust ja väiksemast HPV panusosisest (anaalvähk, häbeme- ja tupevähk, peenisevähk) või ravi väikesest maksumusest (genitaaltüükad).

Tabel 5. HPV-ga seotud haiguste diagnoosimisest ja ravist tingitud aastane kulu

	Keskmine ravi- kulu eurodes ^a	Haigusjuhtude arv ^b	Ravikulu kokku eurodes	Osakaal kogukulust
Emakakaelavähk (C53)	14 361	145	2 082 371	30%
Suu- ja neeluvähk (C00–C14)	19 879	141	2 802 964	41%
Häbeme- ja tupevähk (C51–C52)	17 015	19	323 283	5%
Anaalvähk (C21)	14 256	23	327 877	5%
Peenisevähk (C60)	7 296	9	65 660	1%
Genitaaltüükad (A63.0)	161	1083	174 460	3%
CIN (N87, N87.0–N87.9)	332	3191	1 060 752	16%
KOKKU		4611	6 837 367	100%

^a Vähkide puhul kolm, CIN-ide puhul kaks ja genitaaltüügaste puhul üks aasta peale diagnoosi; 2020. aasta andmed.

^b Pahaloomulised kasvaja – 2019. aasta vähiregistri andmed, teised haigusseisundid – hinnang 2021. aasta haigekassa andmete põhjal.

6.4 Vaksineerimine Eestis

Eestis on HPV-vaktsiinid kättesaadavad olnud 2008. aastast, kuid nende kalli hinna ja vähese teadlikkuse tõttu vaksineerisid ennast või enda lapsi ainult vähesed (vt tabel 6). HPV-vastane vaktsiin lisati riiklikku vaksineerimiskavva 2018. aastal, kui üheksavalentset HPV-vaktsiini (kaks doosi kuuekuulise vahega) hakati tasuta pakkuma 12–14-aastastele tüdrukutele (vt tabel 7). Vaktsiini manustatakse üldjuhul kooliõe juures, kes teavitab vaksineerimisest enne lapsevanemat ja palub kirjalikku luba. Kooliõde registreerib vaksineerimise lapse digiloos ja saadab eraldi infotabeli ka Terviseametile, kes seda infot kogub ja selle hiljem avaldab.

Vaktsiiniga hõlmatus sihtrühmades on jäänud alla soovituslikku 70% piiri (vt tabel 7). Eestis ei ole uuritud, mis põhjustel täpsemalt otsustatakse HPV-vaktsiinist loobuda, kuid rahvusvahelise kirjanduse põhjal võib arvata, et tegu on lastevanemate vähese teadlikkusega viirusest ja vaksineerimisest üldiselt ning kardetakse kõrvaltoimeid [132]. Ülemaailmse pandeemia tõttu läks palju koole üle distantsõppele, mistõttu võib arvata, et osa sihtrühmale mõeldud vaktsiine jäi manustamata ka selle tõttu. COVID-19 pandeemia on esile tõstnud umbusalduse vaktsiinide vastu üldiselt, mistõttu võib arvata, et praegune suboptimaalne HPV-vaktsiiniga hõlmatus tüdrukute seas võib suurenda.

Tabel 6. HPV-nakkuse vastu vaksineeritud inimeste arv kokku ja osakaal vanuserühmiti kõigist antud aastal manustatud HPV-vaktsiinidest Eestis 2008.–2020. aastal [133]

Aasta	0–14-aastased lapsed		15–17-aastased noorukid		Täiskasvanud		Kokku, arv
	Arv	Osakaal	Arv	Osakaal	Arv	Osakaal	
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	3%	771	68%	1136
2014	95	14%	63	9%	517	77%	675
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
2020	5029	91%	138	2%	380	7%	5547

Tabel 7. Riikliku immuniseerimiskava alusel papilloomiviirusnakkuse vastu vaksineeritud tütarlaste arv ja hõlmatus Eestis 2020. aastal [133]

Tütarlaste sünniaasta	Tütarlaste vanus pärast 2022. aasta sünnipäeva	Tütarlaste arv seisuga 31.12.2021 (statistikaamet)	Vaksineeritud seisuga 31.12.2020			Hõlmatus		
			1 doos	2 doosi	3 doosi	1 doos	2 doosi	3 doosi
2003	19	6138	2758	2696	111	44,9%	43,9%	1,8%
2004	18	6207	3106	3051	9	50,0%	49,2%	0,1%
2005	17	6550	3347	3298	8	51,1%	50,4%	0,1%
2006	16	6629	4170	4107	3	62,9%	62,0%	0,0%
2007	15	6935	4752	4640	2	68,5%	66,9%	0,0%
2008	14	7451	4830	4309	0	64,8%	57,8%	0,0%
2009	13	7651	3084	889	1	40,3%	11,6%	0,0%
Kokku		47 561	26 047	22 990	134	54,8%	48,3%	0,3%

7. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel

Siinne kulutõhususe analüüs on jätkuks 2011., 2015. ja 2020. aastal avaldatud tüdrukute HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusust hinnanud raportitele [2–4]. Avaldatud raportite tulemustele tuginedes võeti Eestis 2018. aastal tüdrukute vaktsineerimiseks riiklikku immuniseerimiskavva üheksavalentne HPV-vastane vaktsiin. Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk oli hinnata sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise tervisetulemeid ja kulu Eestis ning võrrelda neid praegu rakendatava tüdrukute HPV-vastase vaktsineerimisega. Sarnaselt varasemate raportitega arvestati analüüsis, et tüdrukuid vaktsineeritakse lisaks Eestis juba korraldatavale emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringule. Samuti eeldati analüüsis, et poiste HPV-nakkuse vastu vaktsineerimise immuniseerimiskavva lisamine ei mõjuta tüdrukute HPV-vastase vaktsineerimise korraldust ega hõlmatust.

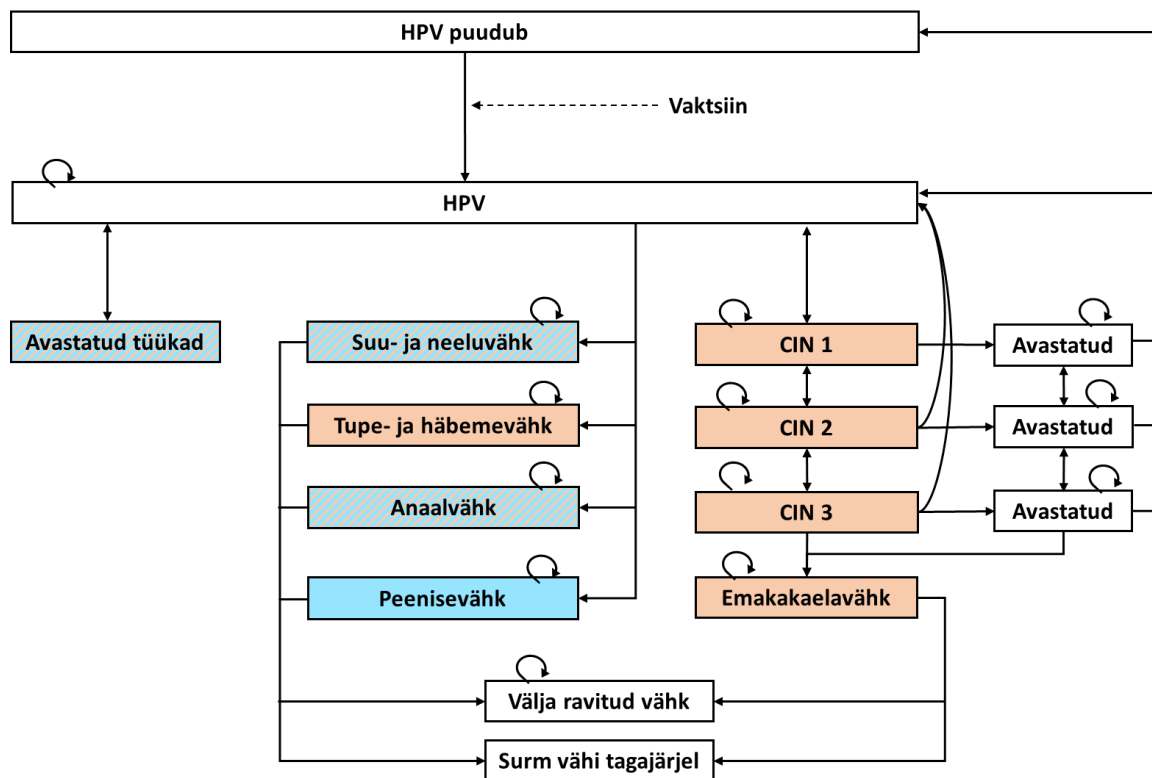
Kulude hindamisel lähtuti analüüsis tervishoiuteenuse rahastaja (Eesti Haigekassa) perspektiivist. Kuludena arvestati otseseid rahastaja kulusid HPV-vastasele vaktsineerimisele, HPV-ga seotud haiguste ravile, organiseeritud emakakaelavähi sõeluuringule ning töövõimetushüvitisele. Analüüsis hinnati sooneutraalse vaktsineerimisega ära hoitavate täiendavate haigusjuhtude arvu ja vaktsineerimise tulemusena võidetud eluaastaid (LY, ingl *life years*) ning kvaliteetseid eluaastaid (QALY, ingl *quality-adjusted life-year*). Kulud ja tervisetulemid diskonteeriti määraga 5% aastas. Sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusust võrreldes tüdrukute üheksavalentse vaktsiiniga vaktsineerimisega väljendati täiendkulu tõhususe määrana (ICER, ingl *incremental cost-effectiveness ratio*) ehk lisakuluna ühe QALY kohta.

7.1 Mudel ja selle kirjeldus

Sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe hindamiseks võeti aluseks varasemate raportite tarbeks välja töötatud ja tüdrukute HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe hindamisel kasutatud staatiline Markovi mudel, mida täiendati ja ajakohastati vastavalt siinse raporti uurimisülesandele. Naiste HPV loomulikku kulgu ja sellega seotud haigestumust (emakakaelavähk ja selle eelsed seisundid, anaalvähk, suu- ja neeluvähk, tupe- ja häbemevähk ning genitaaltüükad) ja suremust kirjeldavale mudelile lisati meeste HPV-ga seotud haigestumine (anaalvähk, suu- ja neeluvähk, peenisevähk ning genitaaltüükad) ja suremus. Mudeli mahu vähendamiseks koondati emakakaelavähi staadiumid (lokaalne, regionaalne ja kaugelearenenud) üheks terviseseisundiks ja jälgiti vaid genitaaltüügaste diagnoosimist, mitte neisse haigestumist.

Staatiline Markovi mudel ei võimalda siiski arvesse võtta tüdrukute vaktsineerimise mõju poiste haigestumisele ja vastupidi. Üldimmuunsusfooni lisamine mudelisse võimaldaks arvestada poiste vaktsineerimise täiendavate kasudega, kuid eeldab dünaamilist mudelit, kus esmasele läbilõikekohordile lisandub mudelisse iga aasta uusi liikmeid. Dünaamiline mudel on suurema arvutuskooormusega ja ei võimalda sarnaselt varasemate raportitega anda hinnangut ühe vaktsineeritava kohordi eluaja jooksul tekkivatele kuludele ja tervisetulemitele. Seetõttu võeti kulutõhususe analüüsis aluseks staatiline mudel ja üldimmuunsusfooni arvestamist planeeriti vaid juhul, kui analüüsi tulemus ei osutu kulutõhusaks (ICER > 40 000 eurot täiendava QALY kohta).

Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2021 (TreeAge Software Inc), selle lihtsustatud struktuur on esitatud järgneval joonisel 4.



Joonis 4. Sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe mudeli struktuur

Märkus: Naiste HPV-ga seotud haigused on märgitud oranžiga, meeste omad sinisega; viirutatud kastid tähistavad haigusi, mis võivad esineda nii meestel kui ka naistel. Selguse huvides on jooniselt välja jäetud üldsuresus, millega kõigis seisundites siiski arvestatakse.

Mudelis jälgitakse HPV-nakkuse loomulikku kulgu, sellega seotud haigestumust ja suremust ning vaktsineerimise mõju nendele. Simulatsiooni alguses on väike osa inimesi HPV-positiivsed ja ülejäänud HPV-negatiivsed. Mudelis on arvestatud võimalusega, et inimene võib

samal ajal olla nakatunud nii onkogeensete kui ka mitteonkogeensete HPV-tüüpidega ning haigestuda genitaaltüügastesse olenemata vähi või selle eelsete seisundite olemasolust. Kuna ühe ja sama või ka mitme erineva HPV-st põhjustatud vähi esinemine inimese elu jooksul on vähetõenäoline [134], siis sarnaselt varasemate raportitega on siinses mudelis eeldatud, et elu jooksul võib inimene haigestuda vaid ühte HPV-st põhjustatud vähki. Samas on HPV põhjustatud vähki põdenud inimestel võrreldes tavarahvastikuga suurenenud risk uute HPV-ga seotud kasvajate tekkeks (vt pkt 3.2) ning võimalike korduvate vähkidega mitte arvestamine alahindab vähkidega seotud suremust, ravikuluseid ning elukvaliteedi kadu. Jooniselt on selguse huvides välja jäetud üldsuresus, millega kõigis seisundites siiski arvestatakse.

7.2 Mudeli eeldused ja sisendid

7.2.1 Sihtrühm ja ajaperspektiiv

Mudelis jälgiti hüpoteetilist 12-aastaste tüdrukute ja poiste kohorti aastaste tsüklite kaupa 100-aastaseks saamiseni. Eesti 12-aastaste tüdrukute oodatav elada jäänud aastate arv 2020. aastal oli 70,92 ja poistel 62,58 aastat [135]. Mudeli sihtrühma soopõhine jaotus tugines Eesti rahvastiku struktuurile, 12-aastaste hulgas oli 2020. aastal 48,7% tüdrukuid ja 51,3% poisse [136].

7.2.2 HPV-nakkuse levimus

Mudelis kasutati naiste HPV-nakkuse levimuse modelleerimiseks ainsa Eestis tehtud HPV levimusuuringu [137] andmeid, kus HPV-d leiti 38%-l tervetest mittevaktsineeritud 18–35-aastastest naistest. HPV suure onkogeense riskiga tüüpidega oli nakatunud 21%, väikse onkogeense riskiga tüüpidega 10% ja HPV määratlemata tüüpidega 7% uuringusse kaasatutest. Uuringus leiti, et suurim (üle 40%) on HPV-nakkuse levimus vanuses 18–25 eluaastat, misjärel hakkab see langema. Naistel, kes polnud kunagi seksuaalvahekorras olnud, leiti vaginaalses sekreedis HPV DNA-d 6,3%-l. Võttes arvesse, et suure onkogeense riskiga HPV-tüüpide osakaal oli nakatunute seas ligi 2/3, eeldati, et suure onkogeense riskiga tüüpidega on nakatunud 4,2% mudelisse sisenevatest tüdrukutest.

Meeste HPV levimust Eestis hinnatud ei ole, mistõttu kasutati mudelis sellele hinnangu andmiseks teaduskirjanduse andmeid. Meeste HPV levimus arvutati naiste HPV levimuse ja kirjanduses avaldatud meeste ja naiste levimuse suhtarvu põhjal. Lewise *et al.* 2018. aasta [138] uuringus leiti, et vanuserühmades 14–19 ja 20–24 on meeste HPV levimus vastavalt 47% ja

28% väiksem kui naistel. Alates 25. eluaastast aga on HPV levimus meestel suurem, ületades naiste levimust kõigis uuringu vanuserühmades (25–59 eluaastat) 30–88%.

HPV levimuse andmeid kasutati mudelis suure onkogeense riskiga HPV-nakkuse olemasolu määramiseks mudelisse sisenemisel ja HPV-ga nakatumise tõenäosuste kalibreerimiseks. HPV-nakkuse iseenesliku taandumise tõenäosused saadi samuti teaduskirjandusest. Naiste puhul kasutati eelnevalt Eesti kulutõhususe uuringutes kasutatud andmeid [4, 139]. Meeste puhul hinnati teaduskirjandusele tuginedes, et HPV taandub neil iseeneslikult ligikaudu 1,6 korda suurema tõenäosusega kui naistel [140] (vt tabel 8).

7.2.3 HPV-sse nakatumine ja sellega seotud haigestumus

Siinses raportis on aluseks võetud varasemates raportites kasutatud HPV-ga seotud haiguste loomulikku kulgu kirjeldavad üleminekutõenäosused, kuna pole põhjust arvata, et need oleks ajas märgatavalt muutunud.

Selleks, et viia mudeli prognoos vastavusse kõige uuemate HPV põhjustatud vähkidesse haigestumise andmetega, kasutati mudelis üleminekutõenäosuste täiendavat kalibreerimist. Kalibreerimisel kasutati Eesti Vähiregistri 2016.–2019. aasta andmeid emakakaelavähi (C53), suu- ja neeluvähi (C00–C14), tupe- ja häbemevähi (C51–C52), anaalvähi (C21) ning peenisevähi (C60) haigestumuskordajate kohta vanuserühmiti [131, otsesuhtlus]. Kuna mudelis käsitletakse vaid HPV põhjustatud haigusjuhte, arvestati kalibreerimisel iga vähi puhul vaid selle HPV-st põhjustatud osakaaluga. Teaduskirjanduse põhjal on 90% emakakaelavähkidest, 63% naiste ja 72% meeste suu- ja neeluvähkidest, 74% tupevähkidest ja 28% häbemevähkidest, 90% naiste ja 85% meeste anaalvähkidest ning 50% peenisevähkidest seotud HPV-nakkusega (vt tabel 4).

Uuendatud mudelis kasutatud aastased seisunditevahelised üleminekutõenäosused koos allikatega on esitatud tabelis 8.

Tabel 8. Mudelis kasutatud üleminekutõenäosused seisundite kaupa ühe aasta jooksul

Seisund	Üleminekutõenäosus ^a		Allikas
	Naised	Mehed	
HPV-negatiivne			
→ HPV-onkogeenne	0,010–0,248	0,005–0,205	Kalibreeritud Uusküla <i>et al.</i> 2010 [137] ja Lewis <i>et al.</i> 2018 [138] järgi
HPV-onkogeenne			
→ HPV-negatiivne	0,068–0,552	0,107–0,872	[4, 139, 140]
→ CIN 1	0,083	–	[4, 141]
→ anaalvähk	0–0,003	0–0,001	Kalibreeritud Eesti haigestumuse järgi [131]

Seisund	Üleminekutõenäosus ^a		Allikas
	Naised	Mehed	
→ suu- ja neeluvähk	0–0,004	0–0,009	Kalibreeritud Eesti haigestumuse järgi [131]
→ tupe- ja häbemevähk	0–0,004	–	Kalibreeritud Eesti haigestumuse järgi [131]
→ peenisevähk	–	0–0,002	Kalibreeritud Eesti haigestumuse järgi [131]
CIN 1			
→ HPV-negatiivne	0–0,202	–	[4, 141]
→ HPV-onkogeenne	0–0,022	–	[4, 141]
→ CIN 2	0–0,179	–	[4, 141]
CIN 2			
→ HPV-negatiivne	0,171	–	[4, 139]
→ HPV-onkogeenne	0,019	–	[4, 139]
→ CIN 3	0–0,212	–	[4, 141]
CIN 3			
→ emakakaelavähk	0–0,345	–	Kalibreeritud Eesti haigestumuse järgi [131]

^a Vahemikud tähistavad vanusespetsiifilisi üleminekutõenäosuseid.

Genitaaltüügaste puhul vahepealset mitteonkogeense riskiga HPV seisundit ei modelleeritud, vaid kasutati haigekassa andmetele tuginedes nende diagnoosimise tõenäosust rahvastikus (vahemikus 0–0,348) [2]. Mudelis eeldati, et naiste ja meeste genitaaltüügaste diagnoositud levimuses erinevust ei ole [142].

7.2.4 HPV-ga seotud haiguste ravi

Kuna emakakaelavähieelsete seisundite varajane avastamine võimaldab neid ravida ja tulevase vähijuhte ära hoida, siis arvestati mudelis ka vähieelsete seisundite avastamise tõenäosustega. Emakakaelavähiks said mudelis areneda vaid vähieelsed seisundid, mida ei avastata või mis jäid välja ravimata. Sarnaselt eelnevate raportitega kasutati avastamise tõenäosuste arvutamiseks andmeid Eesti sõeluuringus osalemise (süsteemaatilise ja oportunistliku) vanusespetsiifiliste määrade kohta [4, 143–145] ning Pap-testi tundlikkust emakakaelavähieelsete seisundite avastamisel (CIN 1 avastamisel 40%, CIN 2 avastamisel 50%, CIN 3 avastamisel 75%) [146, 147].

Tegelikult kasutatakse Eestis alates 2021. aastast emakakaelavähi ja selle eelsete seisundite varajaseks avastamiseks organiseeritud sõeluuringu raames HPV-testi. Siinses mudelis lähtuti aga vähieelsete seisundite avastamise määra arvutamisel Pap-testimise tundlikkusest, sest olemasolevad andmed diagnoositud vähkide ja ka sõeluuringus osalemise kohta on aastatest, mil sõeluuringus kasutati veel Pap-testimist. Kuna HPV-test on võrreldes Pap-testiga suurema

tundlikkusega, võib arvata, et sõeluuringu hõlmatuse samaks jäädes suureneb avastatud vähieelsete seisundite osakaal. Erinevalt varasematest raportitest käsitleti siinses mudelis emakakaelavähki ühe seisundina (ei eristatud vähistaadiume), mistõttu ei olnud avastamata seisunditega arvestamine vähkide puhul vajalik.

Vähieelsete seisundite ravimise tõenäosus sõltus mudelis haigusseisundi raskusest ja naise vanusest. CIN 1 puhul on suur tõenäosus seisundi iseeneslikuks regresseerumiseks, mistõttu mudelis eeldati, et CIN 1 kuni 44-aastastel naistel ei ravita, alates 45. eluaastast oli CIN 1 ravimise tõenäosus 25%. CIN 2 puhul eeldati Eesti Naistearstide Seltsi välja antud ravijuhendi ja eksperdihinnangu põhjal, et ravi alustatakse naistel alates 30. eluaastast ning ravimise tõenäosus on 80% [148]. CIN 3 ja vähkide puhul alustati mudelis kõigil patsientidel diagnoosimise järel ravi.

Emakakaelavähieelsete seisundite ja emakakaelavähi ravi õnnestumise tõenäosuste hindamiseks kasutati 2020. aasta HPV-vastase vaksineerimise raporti teaduskirjandusel põhinevaid sisendeid [4]. Teiste vähkide puhul eeldati, et ravi õnnestumise tõenäosus on võrdne konkreetse vähi viie aasta elulemusega ehk kui patsient ei ole viie aasta jooksul peale vähi diagnoosimist surnud, loetakse ravi õnnestunuks [149]. Mudelis kasutatud haigusjuhtude avastamise, ravimise ja ravi õnnestumise tõenäosused on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Mudelis kasutatud aastased haigusjuhtude avastamise ja ravi õnnestumise tõenäosused

Seisund	Avastatakse ^a	Ravitakse	Ravi õnnestub	Allikas
CIN 1	0–25%	25%	97%	[4, 143–147]
CIN 2	0–31%	80%	93%	[4, 143–147]
CIN 3	0–46%	100%	93%	[4, 143–147]
Emakakaelavähk	100% ^b	100%	63%	[4, 145]
Anaalvähk	100% ^b	100%	66%	[149]
Suu- ja neeluvähk	100% ^b	100%	51%	[149]
Tupe- ja häbemevähk	100% ^b	100%	55%	[149]
Peenisevähk	100% ^b	100%	47%	[149]

^a Vahemikud tähistavad vanusespetsiifilisi avastamise tõenäosusi.

^b Mudelis käsitleti vaid diagnoositud vähiseisundeid.

Genitaaltüügaste osas käsitleti siinses mudelis vaid diagnoositud ja ravi saanud juhtudega seotud kulusid ja elukvaliteedi kadu ning eeldati, et kõik genitaaltüügaste juhud taanduvad ravi tulemusel ühe aasta jooksul.

7.2.5 Suremus

Mudelis arvestati nii vanusespetsiifilise kui ka HPV-ga seotud haigustest tingitud suremusega. Eesti naiste ja meeste vanusespetsiifilised suremustõenäosused saadi statistikaameti andmebaasist 2020. aasta seisuga [150]. Üldsoremuse riski vähendati 2016.–2019. aasta haigusspetsiifilise suremuse riski võrra, võttes arvesse HPV põhjustatud emakakaelavähi (C53) ning suu- ja neeluvähi (C00-C14) suremuse andmed [151]. Kuna tupe-, häbeme-, anal- ja peenisevähi osakaal kõigist HPV põhjustatud vähkidest on umbes 1% (vt ptk 6.2), siis võib eeldada, et nende vähkidega seotud surmade osakaal üldsoremuses on väga väike, ning täiendavat üldsoremuse tõenäosuste korrigeerimist ei rakendatud.

Selleks, et viia mudeli prognoos vastavusse kõige uuemate andmetega, kasutati mudelis vähisoremuse tõenäosuste kalibreerimist. Suremustõenäosuste kalibreerimisel võeti aluseks 2016.–2019. aasta Eesti andmed emakakaelavähi (C53), suu- ja neeluvähi (C00–C14) ning analvähi (C21) suremuskordaja kohta vanuserühmade kaupa [151, otsesuhtlus], mida korrigeeriti HPV panusosisega (vt tabel 4). Tupe- ja häbemevähi ning peenisevähi suremustõenäosused on arvatud Suurbritannia vanusespetsiifilistele viie aasta elulemusandmetele tuginedes [152]. HPV põhjustatud vähkidesse suremise aastased tõenäosused on esitatud järgnevas tabelis 10.

Tabel 10. Mudelis kasutatud vanusespetsiifiline HPV põhjustatud vähisoremus aastas

Tervise seisund	Suremise tõenäosus ^a		Allikas
	Naised	Mehed	
Emakakaelavähk	0–0,40	–	Kalibreeritud Eesti suremuse järgi [151]
Anaalgvähk	0–0,35	0–0,62	Kalibreeritud Eesti suremuse järgi [151]
Suu- ja neeluvähk	0–0,67	0–0,32	Kalibreeritud Eesti suremuse järgi [151]
Tupe- ja häbemevähk	0–0,11	–	[152]
Peenisevähk	–	0–0,08	[152]

^a Vahemikud tähistavad vanusespetsiifilisi üleminekutõenäosuseid.

7.2.6 HPV-vastase vaktsineerimise hõlmatus

Analüüsis eeldati, et esmane vaktsineerimine tehakse nii tüdrukutel kui ka poistel HPV-vastase vaktsiiniga 12. eluaastal, manustades kuue kuu jooksul kaks vaktsiiniannust. Baasstsenaariumis arvestati 12-aastaste tüdrukute kaheannuselise vaktsineerimise hõlmatusena 50% (vt tabel 7). Poiste puhul eeldati, et 12-aastaste kahe annusega vaktsineerimise hõlmatus jääb tüdrukute omast väiksemaks, 40% juurde.

Tundlikkuse analüüsis hinnati sihtrühma 12–14-aastastele tüdrukutele ja poistele laiendamise mõju analüüsi tulemustele, arvestades, et sihtrühma laiendamine võimaldab tõenäoliselt

saavutada suurema vaktsiini hõlmatus. Samuti võrreldi tundlikkuse analüüsis täiendavate tüdrukute ja poiste vaktsiiniga hõlmatus tasemete mõju analüüsi tulemustele. Lisaks koostati tundlikkuse analüüsis stsenaarium, milles tüdrukutel hakatakse kooskõlas uusima tõendusega kasutama üheannuselise vaktsineerimisskeemi (vt ptk 4.2). Üheannuselise vaktsineerimisskeemi rakendamine võimaldaks samuti sihtrühma hõlmatus suurendada.

7.2.7 HPV-vastaste vaktsiinide efektiivsus

Sarnaselt eelnevate raportitega eeldati, et vaktsiini kaitsetoime on eluaegne ning nii kahe- kui ka üheksavalentse vaktsiini tõhusus on baasstsenaariumis vaktsiinis sisalduvate tüüpide ennetamisel 95% ja kahevalentse vaktsiini riskaitse tõhusus HPV-tüüpide 31, 33 ja 45 vastu 60% [4]. Kuna kliinilistes uuringutes on efektiivsuse väärtused jäänud vahemikku 90–100%, hinnati tundlikkuse analüüsis ka vaktsiinide suurema ja väiksema efektiivsuse mõju analüüsi tulemustele.

Tegelik ärahoitavate haigusjuhtude arv sõltub peale vaktsiini efektiivsuse vaktsineerimise hõlmatusest ja vaktsiinis sisalduvate tüüpide osakaaludest eri paikmega vähkide põhjustajate seas. Seetõttu oli vaktsineerimisega ärahoitavate juhtude arvu hindamiseks vaja arvestada ka vaktsiinis sisalduvate tüüpide panusosisega vähkide ja vähieelsete seisundite tekkes. Panusosis näitab, kui suur osakaal HPV põhjustatud vähkidest oleks võimalik maksimaalselt ära hoida, kui vaktsiini efektiivsus ja hõlmatus oleks 100%.

Teaduskirjandusele tuginedes on siinses mudelis arvestatud, et üheksavalentses vaktsiinis sisalduvate suure riskiga tüüpide panusosis HPV-st põhjustatud haigusseisundites on CIN 1 puhul 51%, CIN 2 ja 3 puhul 83%, emakakaelavähil 89%, tupevähil 80%, häbemevähil 76%, suu- ja neeluvähil naistel 78% ja meestel 68%, anaalvähil naistel 91% ja meestel 83% ning peenisevähil 95%. Sarnaselt 2020. aastal avaldatud raportiga eeldati siinses analüüsis, et HPV kahevalentsel vaktsiinil on lisaks vaktsiinis sisalduvatele HPV-tüüpidele (16 ja 18) riskaitse HPV-tüüpide 31, 33 ja 45 vastu. Kahevalentses vaktsiinis sisalduvate suure riskiga HPV-tüüpide panusosised HPV-st põhjustatud haigusseisundites on esitatud tabelis 4.

7.2.8 Elukvaliteedi hinnangud

Mudelis hinnati väljundina sooneutraalse vaktsineerimisega lisandunud QALY-de arvu, mis leiti eluea pikkuse ja selle jooksul kogetud elukvaliteedi korrutisena. Siinses analüüsis lähtuti elukvaliteedi hinnangute valikul varasemate raportite sisenditest, ajakohastades neid uuematele teaduskirjanduse andmetele toetudes.

Sarnaselt eelnevate analüüsidega eeldati mudelis, et kuni haigusseisund ei põhjusta kaebusi, ei ole põhjust arvata, et inimese elukvaliteet erineks terve inimese elukvaliteedist. Seega ei mõjutanud HPV-nakkus mudelis elukvaliteeti ning ka emakakaelavähieelsete seisunditega seotud elukvaliteedi halvenemist arvestati alles alates nende avastamisest.

HPV-st põhjustatud haigusseisundi avastamise järel sõltus elukvaliteet sellest, millises tervise seisundis ja kui kaua viibitakse. Mudelis arvestati emakakaelavähieelsete seisundite (CIN 1–3) kestusega kuus kuud ja genitaaltüügaste kestusega 85 päeva alates diagnoosimisest [97]. Haigusperioodi elukvaliteedi hinnangute põhjal arutati välja aastased elukvaliteedi hinnangud. Vähiseisundite puhul oli elukvaliteet terve inimese elukvaliteediga võrreldes halvem kogu seisundis viibitud aja ning jäi ka vähist tervenemisel viieks aastaks terve inimese elukvaliteediga võrreldes halvemaks [4].

Varasemates raportites sõltusid emakakaelavähi patsientide elukvaliteedi hinnangud vähistaadiumist (lokaalne 0,76, regionaalne 0,67 ja kaugelearenenud 0,48). Kuna siinses mudelis käsitleti emakakaelavähki ühe seisundina, siis arutati emakakaelavähi elukvaliteet staadiumite hinnangute kaalutud keskmisena eeldusel, et 47% patsientidest diagnoositakse lokaalse, 28% regionaalse ja 25% kaugelearenenud vähi seisundis [3, 4]. Teiste vähkide elukvaliteedi andmed saadi teaduskirjandusest [153]. Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud haigusepisoodi ajal ja aastased elukvaliteedi hinnangud on esitatud tabelis 11.

Tabel 11. Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud

Tervise seisund	Elukvaliteet tervise seisundi ajal	Aastane elukvaliteet	Viide
HPV-negatiivne, HPV-positiivne, avastamata CIN-id	1	1	eeldus
CIN 1	0,91	0,96	[4, 104, 154]
CIN 2, 3	0,87	0,94	[4, 104, 154]
Emakakaelavähk	0,67	0,67	[4, 97, 104]
Suu- ja neeluvähk	0,58	0,58	[153]
Anaalvähk	0,57	0,57	[153]
Tupe- ja häbemevähk	0,68	0,68	[153]
Peenisevähk	0,79	0,79	[153]
Välja ravitud vähk (kõik vähid) ^a	0,84	0,84	[4, 104]
Genitaaltüükad	0,91	0,98	[4, 97, 104]

^a Välja ravitud vähi seisundis on elukvaliteet halvem viiel esimesel aastal, misjärel see võrdsustub terve inimese elukvaliteediga.

Elukvaliteedi hinnangute mõju analüüsi tulemustele kontrolliti ka tundlikkuse analüüsis, kus vähkidega seotud elukvaliteedi hinnangud olid 20% võrra suuremad või väiksemad kui baasstsenaariumis.

7.2.9 Kulud

Vaktsiinide hinnad ja manustamise kulu

Mudelis arvestati ühe üheksavalentse vaktsiini annuse maksumuseks 52 eurot ja kahevalentse vaktsiini annuse maksumuseks 25 eurot (haigekassa, otsesuhtlus). Mudelis eeldati, et vaktsineeritakse koolis ja sellega seoses lisakulutusi ei teki. Kuna vaktsiinide hinnad võivad ajas muutuda, siis hinnati tundlikkuse analüüsis stsenaariumi, kus vaktsiini hind on baasstsenaariumi hinnast 20% võrra suurem või väiksem.

Ravikulud

HPV-st tingitud haiguste keskmise ravikulu hindamiseks tehti päring haigekassasse. Selle tulemusi on põhjalikult kirjeldatud peatükis 6.3. Mudelis kasutatud haigusseisundite ravikulud on esitatud tabelis 12.

Tabel 12. Mudelis kasutatud ravikulud eurodes

Haigusseisund	Kulu		
	1. aastal	2. aastal	3. aastal
Genitaaltüükad	161	–	–
CIN 1	246	44	–
CIN 2	425	43	–
CIN 3	700	51	–
Emakakaelavähk	11 678	1646	1038
Suu- ja neeluvähk	13 124	4648	2107
Anaalvähk	9228	3261	1766
Tupe-ja häbemevähk	11 236	4491	1289
Peenisevähk	6490	672	133

Mudelis arvestati vähiravi puhul eksperdihinnangule tuginedes, et olulisemad ravikulud ilmnevad kolmel esimesel diagnoosimisele järgneval aastal. Emakakaelavähieelsete seisundite ja genitaaltüügaste puhul arvestati mudelis vastavalt kahe ja ühe aasta ravikuludega. Eksperdihinnangul ei ole põhjust arvata, et meeste ja naiste suu- ja neeluvähi, anaalvähi või genitaaltüügaste ravikulud oleksid erinevad. Tundlikkuse analüüsis hinnati ravikulude muutuse mõju (20% suurem või väiksem) analüüsi tulemusele.

Sõeluuringu kulu

Emakakaelavähi sõeluuring on osa emakaelavähi ennetamisest ja diagnoosimisest ning seetõttu arvestati siinses analüüsis ka organiseeritud sõeluuringu kuludega. Vanusespetsiifilised organiseeritud sõeluuringus osalemise määrad 2020. aasta kohta saadi Tervise Arengu

Instituudi tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasist [144]. Kuna alates 2021. aastast laiendati sõeluuringu sihtrühma kahe vanusekohordi võrra, siis eeldati analüüsis, et 60- ja 65-aastaste naiste hõlmatus on võrdne 55-aastaste naiste hõlmatusesega. Lisaks rakendatakse alates 2021. aastast emakakaelavähi sõeluuringus senise Pap-testi asemel HPV-testi, mistõttu arvestati mudelis organiseeritud sõeluuringu puhul HPV-testi kuluga, mis 2020. aastal oli 32,96 eurot (teenusekood 66612, haigustekitaja tüpiseerimine või grupi määramine PCR-meetodil). Samuti arvestati mudelis sellega, et positiivse HPV-testi tulemusega naised (ligikaudu 10% HPV-testi teinud naistest) läbivad vedelikupõhise tsütoloogilise uuringu, mille hind oli 2020. aastal 21,14 eurot (teenusekood 66822, vedelikupõhine günekotsütoloogiline uuring (LBC)). Seega arvestati mudelis sõeluuringus osalemise kuluks 35,07 eurot naise kohta. Sõeluuringu kulu rakendati mudelis sõeluuringu vanuserühma kuuluvatele naistele, kellel ei olnud emakakaelavähki diagnoositud.

Töövõimetushüvitise kulu

Lisaks otsestele ravikuludele arvestati mudelis, et keskmiselt puuduvad tööealised naised (15–64-aastased) pärast emakakaelavähi avastamist töölt 40 päeva [103]. Analüüsis arvestati, et alates 2021. aasta algusest ei hüvitata Eestis esimest haiguspäeva, tööandja maksab hüvitist teisest viienda päevani ja haigekassa maksab hüvitist alates kuuendast töölt puudunud päevast, kusjuures hüvitise määr on 70% [155]. Keskmise töövõimetushüvitise päevas oli 2020. aastal haigekassa andmetel 23,1 eurot [156]. Seega oli emakakaelavähiga seotud haigestumise arvestuslik töövõimetushüvitis 35 päeva eest 809 eurot. Sama suure töövõimetushüvitise kuluga arvestati mudelis ka teiste HPV põhjustatud vähkide puhul. Statistikaameti andmete põhjal arvatult oli 2020. aastal 15–64-aastastest palgatööga hõivatud 67% naistest ja 65% meestest ehk mudelis arvestatud töövõimetushüvitise kulu vähijuhu kohta oli ligikaudu 530 eurot [157, 158].

8. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Siinses peatükis esitatakse esmalt baasstsenaariumi tulemused ja seejärel tundlikkuse analüüs, milles varieeritakse olulisemate eelduste ja sisendite väärtuseid, et hinnata nende mõju analüüsi tulemustele.

8.1 Baasstsenaarium

Kulutõhususe analüüsis hinnati sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise tervisetulemeid ja kulu Eestis ning võrreldi neid praegu rakendatava ainult tüdrukute HPV-vastase üheksavalentse vaktsiiniga vaktsineerimisega. Selleks jälgiti hüpoteetilist 12-aastastest tüdrukutest ja poistest koosnevat kohorti 100-aastaseks saamiseni ehk 88 aasta perspektiivis. Baasstsenaariumi tulemused on esitatud 10 000 tüdruku ja poisi kohta kolme võrreldud vaktsineerimisstrateegia kaupa: a) tüdrukute vaktsineerimine üheksavalentse vaktsiiniga (*status quo*), b) sooneutraalne vaktsineerimine üheksavalentse vaktsiiniga ja c) sooneutraalne vaktsineerimine kahevalentse vaktsiiniga. Tabelis 13 on esitatud mudelis prognoositud HPV põhjustatud haigusjuhtude kumulatiivsed arvud kohordis eri strateegiate kasutamise korral.

Tabel 13. HPV-st põhjustatud haigusjuhtude kumulatiivne arv vaktsineerimisstrateegiate kaupa 10 000 tüdruku ja 10 000 poisi kohta 88 aasta jooksul

Haigusseisund	Tüdrukud, üheksavalentne vaktsiin		Sooneutraalne, üheksavalentne vaktsiin		Sooneutraalne, kahevalentne vaktsiin	
	Tüdrukud	Poisid	Tüdrukud	Poisid	Tüdrukud	Poisid
Genitaaltüükad	360	677	360	420	685	677
CIN-id	2362	–	2362	–	2746	–
Emakakaelavähid	79	–	79	–	86	–
Teised vähid	53	132	53	97	55	101

Analüüsis eeldati, et sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise immuniseerimiskavva lisamine ei mõjuta tüdrukute vaktsineerimise korraldust ega hõlmatust. Seega juhul kui sooneutraalse vaktsineerimise korral jätkatakse üheksavalentse vaktsiini kasutamist, ei muutu tüdrukute HPV-ga seotud haigusjuhtude arv. Kui tüdrukute vaktsineerimisel võetakse kasutusele kahevalentne vaktsiin, siis tüdrukute vähkide ja emakakaelavähieelsete seisundite arv suureneb. Samuti ei hoida kahevalentne vaktsiin ära genitaaltüükaid.

HPV-vastane vaktsineerimine poistel (sihtrühma hõlmatusega 40%) võimaldaks kahevalentse vaktsiini kasutamisel hoida ära 24% ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 27% HPV-ga seotud vähkidest. Üheksavalentse vaktsiiniga oleks võimalik lisaks hoida ära genitaaltüükaid.

Tabel 14. Diskonteeritud kulud kululiikide ja vaksineerimisstrateegiate kaupa 10 000 tüdruku ja 10 000 poisi kohta 88 aasta jooksul

Kululiik	Tüdrukud, üheksavalentne vaktsiin		Sooneutraalne, üheksavalentne vaktsiin		Sooneutraalne, kahevalentne vaktsiin	
	Tüdrukud	Poisid	Tüdrukud	Poisid	Tüdrukud	Poisid
Vaksineerimine	520 000	–	520 000	416 000	250 000	200 000
Ravi ja ravimid	633 835	265 284	633 835	190 552	724 906	195 421
Sõeluuring	206 929	–	206 929	–	201 455	–
Töövõimetushüvitis	7655	6267	7655	4620	8475	4783
Kulud kokku	1 368 419	271 551	1 368 419	611 172	1 184 836	400 204

Tüdrukute vaksineerimine kahevalentse vaktsiiniga võimaldaks hoida kokku vaksineerimise kuludelt, kuid et vaktsiin on vähem efektiivne, kasvaksid ravi- ja ravimikulud ning kulu töövõimetushüvitisele.

Sooneutraalse vaksineerimise rakendamisel jääb otsene poiste vaksineerimise kulu olenevalt kasutusele võetavast vaktsiinist vahemikku 200 000 – 416 000 eurot 10 000 poisi kohta (vt tabel 14). Vaksineerimisega saavutatakse kokkuhoid ravi- ja ravimikulude ning töövõimetushüvitise arvelt: sõltuvalt vaktsiinist 71 347 – 76 379 eurot 10 000 poisi kohta. Võrreldes sooneutraalset HPV-vastast vaksineerimist ainult tüdrukute vaksineerimisega, kaasneb 10 000 poisi vaksineerimisega sõltuvalt kasutatavast vaktsiinist lisakulu 128 653 – 339 621 eurot.

Järgnevas tabelis 15 on esitatud sooneutraalse vaksineerimise täiendavad kulud ja saadavad tervisekasud 2023. aastal 12-aastaseks saavate poiste ja tüdrukute kohordi kohta, mille suuruseks on 15 749 last [159].

Tabel 15. Sooneutraalse vaksineerimise diskonteeritud täiendkulu ja lisanduvad kvaliteetsed eluaastad ning täiendkulu tõhususe määr (ICER) võrreldes ainult tüdrukute vaksineerimisega

	Sooneutraalne, üheksavalentne vaktsiin	Sooneutraalne, kahevalentne vaktsiin
Täiendkulu	260 822	–34 788
Võit kvaliteetsetes eluaastates (QALY)	17,27	–82,94
ICER lisanduva QALY kohta	15 099	väiksemate kulude ja efektiivsusega

Ühe lisanduva QALY maksumuseks kujuneb tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist sooneutraalse vaksineerimise korral üheksavalentse vaktsiiniga 15 099 eurot. Sooneutraalne vaksineerimine kahevalentse vaktsiiniga hoiaks küll kulusid kokku, kuid oleks samas ka väiksema tervisekasuga, mistõttu ei ole sellele üleminek põhjendatud.

8.2 Tundlikkuse analüüs

Mudeli eeldused ja sisendid on suuresti hinnangulised ja võivad aja jooksul muutuda. Muutuste mõju hindamiseks tehti tundlikkuse analüüs, kus baasstsenaariumis kasutatud sisendite väärtusi muudeti vastavalt muutuste tõenäolisele suunale ja ulatusele ning tulemusi võrreldi baasstsenaariumi tulemustega. Tundlikkuse analüüsis hinnatud stsenaariumid on esitatud tabelis 16.

Tabel 16. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumid ning sisendite väärtused baasstsenaariumis ja tundlikkuse analüüsis

Tundlikkuse analüüsi stsenaarium	Baasstsenaariumi väärtus	Tundlikkuse analüüsi väärtus
Vaktsineerimise hõlmatus	tüdrukud: 50% poisid: 40%	tüdrukutel vahemikus 50–70% poistel vahemikus 40–70%
Vanus vaktsineerimisel	12 aastat	12–14 aastat, hõlmatus kasvab tüdrukud: 60% poisid: 50%
Vaktsineerimisskeem	2-annuseline	tüdrukud: üheannuseline poisid: kaheannuseline
Vaktsiini hind	üheksavalentne: 52 eurot kahevalentne: 25 eurot	20% suurem 20% väiksem
Vaktsiini efektiivsus vaktsiinis sisalduvate HPV-tüüpide vastu	95%	90% 100%
Vähkidega seotud elukvaliteedi hinnangud	vt tabel 11	20% suurem 20% väiksem
Vähkide ravikulud	vt tabel 12	20% suurem 20% väiksem
Genitaaltüügaste diagnoosimine	naistel ja meestel võrdne	meestel diagnoositakse poole vähem
Diskontomäär	5%	3 ja 0%

Kuna kahevalentse vaktsiini kasutuselevõtuga poistel ja tüdrukutel jääb kvaliteetne eluiga lühemaks kui ainult tüdrukute vaktsineerimisel üheksavalentse vaktsiiniga, siis on siinses tundlikkuse analüüsis esitatud tulemused vaid üheksavalentse vaktsiini kohta.

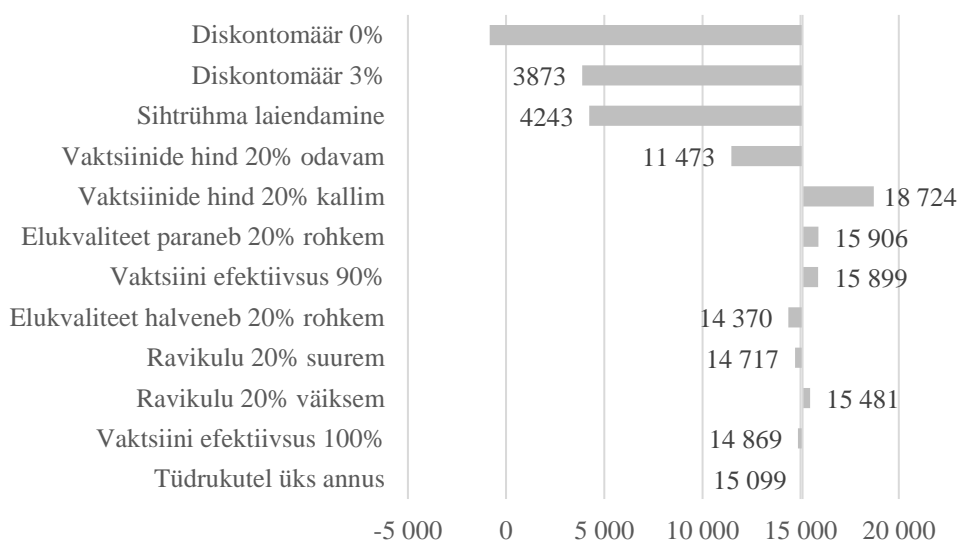
Baasstsenaariumis eeldati olemasolevatele andmetele tuginedes, et juhul kui vaktsineeritakse ainult 12-aastaseid poisse ja tüdrukuid, jääb kahe annusega vaktsineerimise hõlmatus tüdrukutel 50% ja poistel 40% juurde. Tundlikkuse analüüsis hinnati erinevaid tüdrukute ja poiste vaktsiiniga hõlmatusse stsenaariume alates baasstsenaariumis eeldatud vaktsineerituse hõlmatuslest kuni soovitusliku 70% hõlmatuseni (tabel 17).

Tabel 17. Täiendkulu tõhususe määrad eurodes erinevate poiste ja tüdrukute vaktsiiniga hõlmatuse tasemetel korral

Poiste hõlmatuse \ Tüdrukute hõlmatuse	40%	50%	60%	70%
50%	15 099	16 022	15 145	15 060
60%	3544	4243	4707	5185
70%	2268	2736	3092	3454

Tabelist on näha, et tüdrukute vaktsineerimise hõlmatuse 10%-line suurenemine alandab oluliselt täiendkulu tõhususe määra, samas kui poiste hõlmatuse suurenedes jääb täiendkulu tõhususe määr sarnasele tasemele. Nii poiste kui ka tüdrukute vaktsineerimise hõlmatuse kasv suurendavad kogukulusid ning lisanduvate QALY-de arvu, kuid tüdrukute puhul on vaktsineerimise hõlmatuse suurenemise tulemusel saadav tervisekasu tunduvalt suurem. –

Joonisel 5 on esitatud ülejäänud tundlikkuse analüüsi kaasatud sisendite muutmise mõju täiendkulu tõhususe määrale sooneutraalse ja ainult tüdrukute vaktsineerimise võrdluses.



Joonis 5. Täiendkulu tõhususe määr eurodes valitud sisendandmete muutmise korral, võrreldes sooneutraalset vaktsineerimist ainult tüdrukute vaktsineerimisega

Kõige enam mõjutab analüüsi tulemusi diskonteerimine – juhul kui mudelis kulusid ja tervisetulemeid ei diskonteerita, osutub sooneutraalne vaktsineerimine kulusid kokkuhoidvaks. Samuti on oluline mõju analüüsi tulemustele sihtrühma laiendamisel, mis võimaldaks saavutada suurema vaktsiiniga hõlmatuse, ning vaktsiinide hindadel.

8.3 Kokkuvõte kulutõhususe modelleerimise tulemustest

Lisaks praegu rakendatava HPV-vastase vaktsineerimisega ära hoitavatele tüdrukute HPV-ga seotud haigusjuhtudele võimaldaks sooneutraalne HPV-vastane vaktsineerimine ära hoida 31–35 vähijuhtu 12-aastaste poiste kohordi ($n = 10\,000$) eluea jooksul. Üheksavalentse vaktsiini kasutamisel lisandub kaitsetoime genitaaltüügaste vastu, mille juhtude arvu poistel oleks võimalik vähendada 38% võrra.

Poiste vaktsineerimisel üheksavalentse vaktsiiniga saavutatakse kokkuhoid ravi- ja ravimikuludelt ning töövõimetushüvitise arvelt, kuid vaktsineerimise kulu ületab saavutatava kokkuhoiu rohkem kui viis korda. Tüdrukute ja poiste vaktsineerimine kahevalentse vaktsiiniga võimaldaks küll võrreldes üheksavalentse vaktsiiniga vaktsineerimise kuludelt kokku hoida, kuid vaktsiini väiksema efektiivsuse tõttu kasvaksid ravi- ja ravimikulud ning kulu töövõimetushüvitisele.

Baasstsenaariumis võidetakse üheksavalentse vaktsiiniga 2023. aastal 12-aastaseks saavate tüdrukute ja poiste kohordi eluea perspektiivis sooneutraalset vaktsineerimist ainult tüdrukute vaktsineerimisega võrreldes 17,27 kvaliteetset eluaastat. Sooneutraalse vaktsineerimise täiendkulu tõhususe määr võrreldes ainult tüdrukute vaktsineerimisega oleks tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist 15 099 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kahevalentse vaktsiini kasutamisel oleks võimalik saavutada küll kulude kokkuhoid võrreldes üheksavalentse vaktsiiniga, kuid ka saavutatav tervisevõit oleks väiksem.

Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumide kohaselt oleks täiendkulu tõhususe määr üheksavalentse vaktsiini kasutamisel kuni 18 724 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Juhul kui diskonteerimist ei rakendata, oleks võimalik saavutada suuremate tervisekasude juures kulude kokkuhoid ehk sooneutraalne vaktsineerimine oleks odavam ja efektiivsem kui ainult tüdrukute vaktsineerimine. Lisaks diskontomääradele mõjutavad kulutõhususe hinnangut enim vaktsineerimise sihtrühm, vaktsiiniga hõlmatus ning vaktsiinide hinnad. Juhul kui arvesse oleks võetud ka üldimmuunsusfooni ehk asjaolu, et poiste vaktsineerimine mõjutab tüdrukute haigestumist ja vastupidi, siis oleks sooneutraalse üheksavalentse vaktsiiniga vaktsineerimise täiendkulu tõhususe määr veelgi madalam.

9. Eelarve mõju analüüs

Eelarve mõju analüüsis hinnati sooneutraalse vaksineerimise rakendamise mõju riigi eelarvele eeldusel, et poiste HPV-vastane vaksineerimine lisatakse riiklikku immuniseerimiskavva ning korraldatakse sarnaselt tüdrukute vaksineerimisega koolides. Analüüsis eeldati, et tüdrukute vaksineerimise hõlmatus ja korraldus sooneutraalse vaksineerimise rakendamise tulemusena ei muutu. Tüdrukuid vaksineeritakse praegu kahes annuses üheksavalentse vaktsiiniga ning kulutõhususe analüüsi tulemustele tuginedes ei ole vähem efektiivse kahevalentse vaktsiini kasutuselevõtt põhjendatud.

Eelarve mõju prognoosimiseks kasutati lihtsustatud mudelit ja kulutõhususe analüüsi sisendeid. Sooneutraalse vaksineerimise täiendkulu võrreldes praegu rakendatava tüdrukute vaksineerimisega hinnati viie aasta perspektiivis ning nelja stsenaariumi kaupa:

- 1) vaksineeritakse ainult 12-aastaseid poisse kahevalentse vaktsiiniga
- 2) vaksineeritakse ainult 12-aastaseid poisse üheksavalentse vaktsiiniga
- 3) vaksineeritakse 12–14-aastaseid poisse kahevalentse vaktsiiniga
- 4) vaksineeritakse 12–14-aastaseid poisse üheksavalentse vaktsiiniga

Poiste HPV-vastase vaksineerimise hõlmatuses arvestati 12-aastaste poiste puhul 40%. Analüüsis eeldati, et täiendav 13- ja 14-aastaste poiste vaksineerimine võimaldaks saavutada suurema vaktsiiniga hõlmatus – 13-aastastel 45% ja 14-aastastel 50%.

Mudelis vaksineeriti kaheannuselise vaksineerimisskeemi alusel. Kahevalentse vaktsiini annuse hind oli 25 eurot ja üheksavalentse vaktsiini annuse hind 52 eurot. Mudelis ei arvestatud HPV-vastasest vaksineerimisest tuleneva kokkuhoiuga, kuna valdavalt esinevad HPV-ga seotud haigusseisundid peale 20. eluaastat ning lühiajalises perspektiivis arvestatavat kokkuhoidu ei teki.

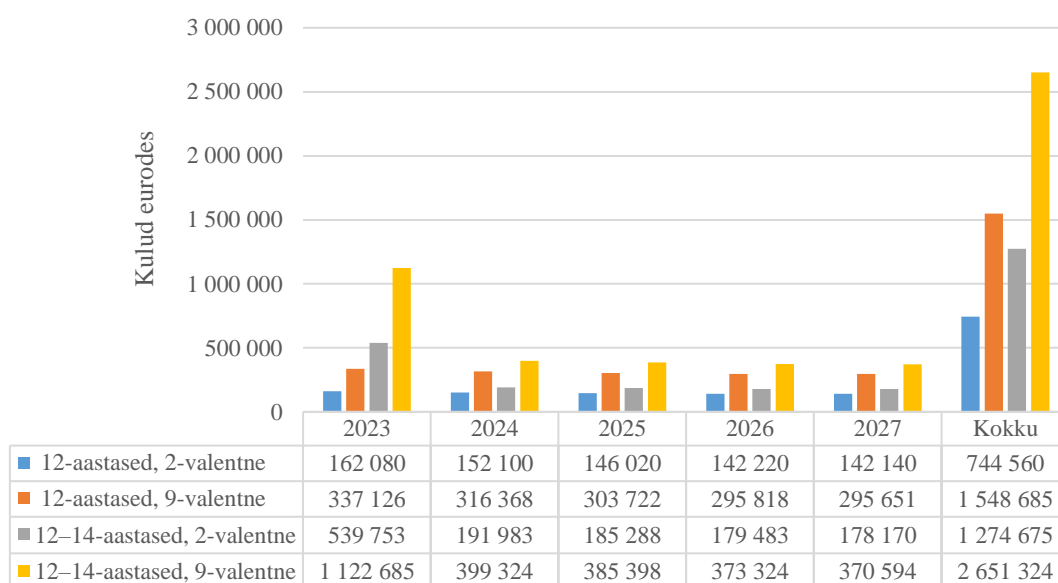
Analüüsi aluseks võeti statistikaameti prognoositav rahvaarv vahemikus 2023–2027 [159]. Prognoositavad sihtrühmade suurused ning arvutuslikud vaksineeritavate poiste arvud on esitatud järgnevas tabelis 18.

Tabel 18. Sihtrühmade suurus ja vaksineeritavate poiste arv vanuste kaupa

	Poiste arv			Vaksineeritavate poiste arv		
	12-aastased	13-aastased	14-aastased	12-aastased	13-aastased ^a	14-aastased ^a
2023	8104	7851	8041	3242	3533	4021
2024	7605	8103	7850	3042	405	393
2025	7301	7605	8102	2920	380	405
2026	7111	7301	7604	2844	365	380
2027	7107	7111	7301	2843	356	365

^a 13- ja 14-aastaste poiste vaksineerimisega arvestatakse strateegiate 2 ja 3 puhul.

Poiste vaksineerimise lisakulu võrreldes ainult tüdrukute HPV-vastase vaksineerimisega aastatel 2023–2027 stsenaariumite kaupa on esitatud järgneval joonisel 6.



Joonis 6. Poiste vaksineerimise täiendkulu võrreldes praeguse tüdrukute üheksavalentse vaktsiiniga vaksineerimisega

Proгноositav 12-aastaste poiste vaksineerimise aastane lisakulu kahevalentse vaktsiiniga jääb vahemikku 142 000 – 162 000 eurot ja üheksavalentse vaktsiiniga 296 000 – 337 000 eurot. Juhul kui vaksineeritakse ka 13- ja 14-aastaseid poisse, on esimese aasta vaksineerimise kulu kahevalentse vaktsiiniga 540 000 eurot ja üheksavalentse vaktsiiniga 1 123 000 eurot. Järgnevatel aastatel, kui esmane 12-aastaste kohort on juba vaksineeritud, jääb kahevalentse vaktsiini lisakulu vahemikku 178 000 – 192 000 eurot ja üheksavalentse vaktsiini lisakulu vahemikku 371 000 – 399 000 eurot. Sooneutraalse vaksineerimise rakendamise lisakulu viie aasta perspektiivis on võrreldes ainult tüdrukute vaksineerimisega sõltuvalt stsenaariumist vahemikus 745 000 – 2 651 000 eurot.

Järeldused

1. HPV põhjustab tüdrukutel ja naistel genitaaltüükaid, emakakaela-, tupe-, hääbeme-, anal- ja suuneeluvähki ning vähieelseid muutusi. HPV põhjustab poistel ja meestel genitaaltüükaid, peenise-, anal- ja suuneeluvähki ja vähieelseid muutusi.
2. Kõik HPV-vaktsiinid ennetavad HPV püsivat nakkust. On tugev tõendus, et HPV-vaktsiinid ennetavad emakakaelavähki, emakakaela- ja anaalvähieelseid muutusi ja genitaaltüükaid (nelja- ja üheksavalentne HPV-vastane vaktsiin). Meeste seas tehtud vaktsiiniuuringud näitavad tugevat tõendust, et tekkiv immuunvastus on sarnane naistega ning et vaktsiinid ennetavad genitaaltüükaid.
3. Sooneutraalset HPV-vastast vaktsineerimist on soovitanud rahvusvahelised tunnustatud terviseorganisatsioonid ning paljud riigid on juba lisanud poisid HPV-vastasesse vaktsineerimiskavva. Sooneutraalne HPV-vastane vaktsineerimine pakub kõige kiirema ja tõhusama kaitse vaktsineeritutele (otsene kaitse) ja mittevaktsineeritutele (kaudne kaitse) HPV põhjustatud haigusseisundite ennetamiseks nii naistel kui ka meestel. Esimesed rahvastikupõhised tulemused kinnitavad kiiret mõju HPV levimuse vähenemisel ja genitaaltüügastesse haigestumisel.
4. HPV vastu vaktsineerimine on kõige tõhusam enne HPV-ga kokkupuudet ehk enne esmast seksuaalkontakti, et saavutada vaktsiini optimaalne kaitse. Vaktsineerida tuleb nooremas teismeeas ning nii poisse kui ka tüdrukuid. See toetab riikliku noortele suunatud sooneutraalse vaktsineerimise alustamist.
5. Avaldatud sooneutraalse vaktsineerimise kulutõhususe uuringute tulemuste põhjal ei ole võimalik teha järeldusi sooneutraalse vaktsineerimise kulutõhususe kohta – kaasatud uuringutest kümnes hinnati sooneutraalne vaktsineerimine mittekulutõhusaks ja seitsmes kulutõhusaks.
6. Eestist diagnoositakse aastas üle 300 HPV põhjustatud vähijuhu, millele lisanduvad vähieelsete seisundite ja genitaaltüügaste juhud. HPV-st põhjustatud haiguste hinnanguline ravikulu on 6,8 miljonit eurot aastas, sellest 81% moodustab vähkide ravikulu.
7. Tüdrukute vaktsiiniga hõlmatus on Eestis jäänud alla soovitusliku 70% piiri.
8. 12-aastaste poiste vaktsineerimine võimaldaks 10 000 poisist koosnevas kohordis eluea perspektiivis hoida ära 31–35 HPV põhjustatud vähki. Üheksavalentne vaktsiin võimaldaks vähendada ka genitaaltüügastesse haigestumist.

9. Baasstsenaariumi tingimustel oleks sooneutraalse vaktsineerimise täiendkulu tõhususe määr võrreldes tüdrukute vaktsineerimisega tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 15 099 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Üldimmuunsusfooni arvestamine vähendaks täiendkulu tõhususe määra. Kahevalentse vaktsiini kasutamine võimaldaks võrreldes ainult tüdrukute üheksavalentse vaktsiiniga vaktsineerimisega kulusid kokku hoida, kuid seda väiksema tervisevõidu hinnaga.

10. Sooneutraalse vaktsineerimise rakendamise lisakulu viie aasta perspektiivis on võrreldes ainult tüdrukute vaktsineerimisega sõltuvalt sihtrühmast ja kasutatavast vaktsiinist vahemikus 745 000 – 2 651 000 eurot.

Kasutatud kirjandus

1. UNDP. Human Development Report 2020. The next frontier: human development and the anthropocene. 2020: (<https://report.hdr.undp.org/>).
2. Liiv K, Lutsar K, Palm E, et al. Inimese papilloomiviiruse vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut, 2011.
3. Võrno T, Nahkur O, Uusküla A, et al. HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut, 2015.
4. Võrno T, Orumaa M, Raud T, et al. HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus, TTH45. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut, 2020.
5. 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.
6. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans volume 100B. Lyon: IARC, 2012.
7. Sanclemente G, Gill DK. Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16(3): 231–40.
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, Lazcano-Ponce E, Villa LL, et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(8): 2036–43.
11. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370(9590): 890–907.
12. 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.
13. Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, et al. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *J Infect Dis*. 2009; 200(7): 1059–67.
14. 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.
15. 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–e90.
16. Gilbert DC, Wakeham K, Langley RE, et al. Increased risk of second cancers at sites associated with HPV after a prior HPV-associated malignancy, a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2019; 120(2): 256–68.
17. Palefsky JM. HPV infection in men. *Dis Markers*. 2007; 23(4): 261–72.
18. Patel H, Wagner M, Singhal P, et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 39.

19. 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.
20. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis.* 2009; 199(6): 805–14.
21. 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.
22. Eesti Ravimiregister. Cervarix. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2021 [21.11.2021]: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_et.pdf).
23. Eesti Ravimiregister. Gardasil. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2021 [21.11.2021]: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_et.pdf).
24. Eesti Ravimiregister. Gardasil 9. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2021 [21.11.2021]: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_et.pdf).
25. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction, 2020. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2020: (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>).
26. Lehtinen M, Gray P, Louvanto K, et al. In 30 years, gender-neutral vaccination eradicates oncogenic human papillomavirus (HPV) types while screening eliminates HPV-associated cancers. *Expert Rev Vaccines.* 2022; 21(6): 735–8.
27. HPV vaccination recommendations. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): (<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>).
28. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 – recommendations. *Vaccine.* 2017; 35(43): 5753–5.
29. Verheijen RHM, Mahmood T, Donders G, et al. EBCOG position statement: gender neutral HPV vaccination for young adults. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 246: 187–9.
30. Joura EA, Kyrgiou M, Bosch FX, et al. Human papillomavirus vaccination: the ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for Colposcopy. *Eur J Cancer.* 2019; 116: 21–6.
31. Powell N, Hibbitts S, Evans M. Gender neutral vaccination against HPV. *BMJ.* 2018; 362.
32. Shapiro GK, Perez S, Rosberger Z. Including males in Canadian human papillomavirus vaccination programs: a policy analysis. *CMAJ.* 2016; 188(12): 881–6.
33. Lehtinen M, Apter D. Gender-neutrality, herd effect and resilient immune response for sustainable impact of HPV vaccination. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27(5): 326–32.
34. Jit M, Prem K, Benard E, et al. From cervical cancer elimination to eradication of vaccine-type human papillomavirus: feasibility, public health strategies and cost-effectiveness. *Prev Med.* 2021; 144: 106354.

35. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(7): 2109–11.
36. Lee LY, Garland SM. Human papillomavirus vaccination: the population impact. *F1000Res.* 2017; 6: 866.
37. Giuliano AR, Salmon D. The case for a gender-neutral (universal) human papillomavirus vaccination policy in the United States: point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(4): 805–8.
38. Gottvall M, Stenhammar C, Grandahl M. Parents' views of including young boys in the Swedish national school-based HPV vaccination programme: a qualitative study. *BMJ Open.* 2017; 7(2).
39. Porras C, Tsang SH, Herrero R, et al. Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(12): 1643–52.
40. Tota JE, Struyf F, Sampson JN, et al. Efficacy of the AS04-adjuvanted HPV16/18 vaccine: pooled analysis of the Costa Rica Vaccine and PATRICIA randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst.* 2020; 112(8): 818–28.
41. Hu Y, Zhang X, He Y, et al. Long-term persistence of immune response to the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in Chinese girls aged 9–17 years: results from an 8–9-year follow-up phase III open-label study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2020; 16(6): 392–9.
42. Hu S, Xu X, Zhu F, et al. Efficacy of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in young Chinese women with oncogenic HPV infection at baseline: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17(4): 955–64.
43. Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet.* 2021; 398(10316): 2084–92.
44. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine.* 2020; 23: 100401.
45. Basu P, Malvi SG, Joshi S, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(11): 1518–29.
46. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1340–8.
47. Kann H, Hortlund M, Eklund C, et al. Human papillomavirus types in cervical dysplasia among young HPV-vaccinated women: population-based nested case–control study. *Int J Cancer.* 2020; 146(9): 2539–46.
48. Donken R, van Niekerk D, Hamm J, et al. Declining rates of cervical intraepithelial neoplasia in British Columbia, Canada: an ecological analysis on the effects of the school-based human papillomavirus vaccination program. *Int J Cancer.* 2021; 149(1): 191–9.
49. Del Mistro A, Battagello J, Weis L, et al. A retrospective cohort study of young women spontaneously choosing to be vaccinated against HPV: outcomes from their first cervical cancer screening test. *Viruses.* 2021; 13(3).

50. Denecke A, Iftner T, Iftner A, et al. Significant decline of HPV 6 infection and genital warts despite low HPV vaccination coverage in young women in Germany: a long-term prospective, cohort data analysis. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1): 634.
51. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17(4): 943–9.
52. Olsson SE, Restrepo JA, Reina JC, et al. Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: interim analysis after 8 years of follow-up. *Papillomavirus Res.* 2020; 10: 100203.
53. Joura EA, Ulied A, Vandermeulen C, et al. Immunogenicity and safety of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women 27–45 years of age compared to women 16–26 years of age: an open-label phase 3 study. *Vaccine.* 2021; 39(20): 2800–9.
54. Mesher D, Thomas SL, Linley E, et al. Post-vaccination HPV seroprevalence among female sexual health clinic attenders in England. *Vaccine.* 2021; 39(30): 4210–8.
55. Khawar L, McManus H, Vickers T, et al. Genital warts trends in Australian and overseas-born people in Australia: a cross-sectional trend analysis to measure progress towards control and elimination. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021; 16: 100251.
56. Acuti Martellucci C, Nomura S, Yoneoka D, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness within a cervical cancer screening programme: cohort study. *BJOG.* 2021; 128(3): 532–9.
57. Shiko Y, Konno R, Konishi H, et al. Effectiveness of HPV vaccination against the development of high-grade cervical lesions in young Japanese women. *BMC Infect Dis.* 2020; 20(1): 808.
58. Tozawa-Ono A, Kamada M, Teramoto K, et al. Effectiveness of human papillomavirus vaccination in young Japanese women: a retrospective multi-municipality study. *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17(4): 950–4.
59. Yagi A, Ueda Y, Nakagawa S, et al. A nationwide birth year-by-year analysis of effectiveness of HPV vaccine in Japan. *Cancer Sci.* 2021; 112(9): 3691–8.
60. Hiramatsu K, Ueda Y, Yagi A, et al. The efficacy of human papillomavirus vaccination in young Japanese girls: the interim results of the OCEAN study. *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 1–5.
61. Brown DR, Joura EA, Yen GP, et al. Systematic literature review of cross-protective effect of HPV vaccines based on data from randomized clinical trials and real-world evidence. *Vaccine.* 2021; 39(16): 2224–36.
62. One-dose human papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer. World Health Organization (WHO); 11.04.2022: ([https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-\(hpv\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hpv)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer)).
63. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, et al. Efficacy of single-dose human papillomavirus vaccination among young African women. *NEJM Evidence.* 2022; 1(5).
64. Watson-Jones D, Chagalucha J, Withworth H, et al. Immunogenicity and safety results comparing single dose human papillomavirus vaccine with two or three doses in Tanzanian girls – the DoRIS randomised trial. 11.03.2022: (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4055429).

65. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, et al. Evaluation of durability of a single dose of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial. *J Natl Cancer Inst.* 2020; 112(10): 1038–46.
66. Baisley K, Kemp T, Kreimer A, et al. Comparison of immune responses after one dose of HPV vaccine in a dose-reduction HPV vaccine trial in adolescent girls in Tanzania to the Costa Rica Vaccine and India HPV Vaccine trials. 11.03.2022: (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4055428).
67. Single-Dose HPV Vaccine Evaluation Consortium. Program for Appropriate Technology in Health (PATH); 2022: (<https://www.path.org/programs/center-for-vaccine-innovation-and-access/single-dose-hpv-vaccine-evaluation-consortium/>).
68. Current state of evidence on single-dose HPV vaccination and its implications for policy. Single-Dose HPV Vaccine Evaluation Consortium; 6.04.2022: (https://path.azureedge.net/media/documents/SingleDoseHPV_Statement_April2022_final.pdf).
69. Garland SM, Molesworth EG, Machalek DA, et al. How to best measure the effectiveness of male human papillomavirus vaccine programmes? *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(9): 834–41.
70. 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.
71. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011; 364(5): 401–11.
72. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011; 365(17): 1576–85.
73. Goldstone SE, Jessen H, Palefsky JM, et al. Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males. *Vaccine.* 2013; 31(37): 3849–55.
74. Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22(3) :413–25.
75. Coskuner ER, Ozkan TA, Karakose A, et al. Impact of the quadrivalent HPV vaccine on disease recurrence in men exposed to HPV infection: a randomized study. *J Sex Med.* 2014; 11(11): 2785–91.
76. Swedish KA, Goldstone SE. Prevention of anal condyloma with quadrivalent human papillomavirus vaccination of older men who have sex with men. *PLoS One.* 2014; 9(4).
77. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(7): 891–8.
78. 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.
79. Ruiz-Sternberg AM, Moreira ED, Jr., Restrepo JA, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus Res.* 2018; 5: 63–74.

80. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA*. 2016; 316(22): 2411–21.
81. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2019(11).
82. 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.
83. Efficacy and tolerability study of V501 in Japanese males (V501-122) – NCT01862874. [25.11.2021]: (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01862874>).
84. Lehtinen M, Soderlund-Strand A, Vanska S, et al. Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against human papillomavirus-results of a community-randomized clinical trial (I). *Int J Cancer*. 2018; 142(5): 949–58.
85. Petaja T, Keranen H, Karppa T, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10–18 years. *J Adolesc Health*. 2009; 44(1): 33–40.
86. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, et al. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Med*. 2018; 16(1): 110.
87. Quadrivalent HPV vaccine to prevent anal HPV in HIV-infected men and women – NCT01461096. [25.11.2021]: (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01461096>).
88. Kahn JA, Rudy BJ, Xu J, et al. Behavioral, immunologic, and virologic correlates of oral human papillomavirus infection in HIV-infected youth. *Sex Transm Dis*. 2015; 42(5): 246–52.
89. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin*. 2009; 5(5): 332–40.
90. Bi D, Apter D, Eriksson T, et al. Safety of the AS04-adjuvanted human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in adolescents aged 12–15 years: end-of-study results from a community-randomized study up to 6.5 years. *Hum Vaccin Immunother*. 2020; 16(6): 1392–403.
91. Costa APF, Cobucci RNO, da Silva JM, et al. Safety of human papillomavirus 9-valent vaccine: a meta-analysis of randomized trials. *J Immunol Res*. 2017.
92. Moreira ED, Jr., Block SL, Ferris D, et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 phase III clinical trials. *Pediatrics*. 2016; 138(2).
93. Moreira ED, Giuliano AR, de Hoon J, et al. Safety profile of the 9-valent human papillomavirus vaccine: assessment in prior quadrivalent HPV vaccine recipients and in men 16 to 26 years of age. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14(2): 396–403.
94. Chow EPF, Carter A, Vickers T, et al. Effect on genital warts in Australian female and heterosexual male individuals after introduction of the national human papillomavirus gender-neutral vaccination programme: an analysis of national sentinel surveillance data from 2004–18. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(12): 1747–56.
95. Chow EPF, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. Prevalence of human papillomavirus in young men who have sex with men after the implementation of gender-neutral HPV vaccination: a repeated cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(10): 1448–57.

96. Gray P, Kann H, Pimenoff VN, et al. Human papillomavirus seroprevalence in pregnant women following gender-neutral and girls-only vaccination programs in Finland: a cross-sectional cohort analysis following a cluster randomized trial. *PLoS Med.* 2021; 18(6).
97. 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.
98. Olsen J, Jørgensen TR. Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. *Cost Eff Resour Alloc.* 2015; 13: 4.
99. Wolff E, Elfström KM, Haugen Cange H, et al. Cost-effectiveness of sex-neutral HPV-vaccination in Sweden, accounting for herd-immunity and sexual behaviour. *Vaccine.* 2018; 36(34): 5160–5.
100. Pearson AL, Kvizhinadze G, Wilson N, et al. Is expanding HPV vaccination programs to include school-aged boys likely to be value-for-money: a cost-utility analysis in a country with an existing school-girl program. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 351.
101. Qendri V, Bogaards JA, Baussano I, et al. The cost-effectiveness profile of sex-neutral HPV immunisation in European tender-based settings: a model-based assessment. *Lancet Public Health.* 2020; 5(11): e592–e603.
102. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(11): 1915–23.
103. 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.
104. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(1): 28–41.
105. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ.* 2008; 337: a769.
106. Damm O, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. *Cost Eff Resour Alloc.* 2017; 15: 18.
107. Laprise JF, Drolet M, Boily MC, et al. Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: a transmission-dynamic modelling study. *Vaccine.* 2014; 32(44): 5845–53.
108. 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.
109. Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ.* 2009; 339: b3884.
110. Burger EA, Sy S, Nygård M, et al. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One.* 2014; 9(3): e89974.
111. 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.

112. 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.
113. 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.
114. Simoens S, Bento-Abreu A, Merckx B, et al. Health impact and cost-effectiveness of implementing gender-neutral vaccination with the 9-valent human papillomavirus vaccine in Belgium. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 628434.
115. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. 2019 [21.03.2022]: (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_02Haigestumus_04Pahaloomulis_edKasvajad/PK10.px/).
116. 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.
117. 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; 151(1): 96–102.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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 Spectr.* 2019; 2(4).
122. 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.
123. 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.
124. 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).
125. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer.* 2015; 136(1): 98–107.
126. 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).

127. 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.
128. 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.
129. Faber MT, Sand FL, Albiéri V, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer.* 2017; 141(6): 1161–9.
130. Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16(INK4a) in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1): 145–58.
131. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. PK30: Pahaloomuliste kasvivate haigestumuse vanuskordajad 100 000 elaniku kohta paikme ja soo järgi. 2019 [21.03.2022]: (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK30.px/).
132. López N, Garcés-Sánchez M, Panizo MB, et al. HPV knowledge and vaccine acceptance among European adolescents and their parents: a systematic literature review. *Public Health Reviews.* 2020; 41(1): 10.
133. Terviseamet. Nakkushaiguste immunoprofülaktika statistika 2008/2020. Riikliku immuniseerimiskava täitmise aruanded (laste vaktsineerimine). [28.02.2022]: (<https://ta.vaktsineeri.ee/et/statistika>).
134. Suk R, Mahale P, Sonawane K, et al. Trends in risks for second primary cancers associated with index human papillomavirus-associated cancers. *JAMA Netw Open.* 2018; 1(5): e181999.
135. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. RV045: Oodatav eluiga sünnimomendil ja elada jäänud aastad soo ja vanuse järgi. [21.03.2022]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__demograafilised-pehinaitajad/RV045).
136. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. RV0212: Rahvastik aasta alguses ja aastakeskmise rahvaarv soo ja vanuse järgi. [25.04.2022]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__rahvaarv-ja-rahvastiku-koosseis/RV0212).
137. 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.
138. Lewis RM, Markowitz LE, Gargano JW, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among sexually experienced males and females aged 14–59 years, United States, 2013–2014. *J Infect Dis.* 2018; 217(6): 869–77.
139. 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.
140. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine.* 2008; 26 Suppl 10: K17–28.

141. 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.
142. Garutti P, Montori S, Bazzan E, et al. Gender differences in the epidemiology and prevention of human papillomavirus (HPV) and HPV-related diseases. *Ital J Gender-Specific Med*. 2018; 4(4): 152–61.
143. 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.
144. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. VSR12: Emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühma hõlmatus PAP-testi uuringuga vanuse järgi. [30.03.2022]: (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__07Soeluuringud/VSR12.px/).
145. 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.
146. Laisaar K, Võrno T, Raud T, et al. Inimese papilloomiviiruse (HPV) DNA-testi ja emakakaela tsütoloogilise uuringu (Pap-testi) võrdlus emakakaelavähi sõeluuringu esmastestina. Tartu Ülikool: Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut, 2018.
147. van Rosmalen J, de Kok IM, van Ballegooijen M. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: cytology versus human papillomavirus DNA testing. *BJOG*. 2012; 119(6): 699–709.
148. Aavik I, Padrik L, Raud T, et al. Emakakaela, tupe ja vulva vähieelsete muutuste diagnoosimine, jälgimine ja ravi juhend versioon 4. Eesti Naistearstide Selts, 2021.
149. Razzaghi H, Saraiya M, Thompson TD, et al. Five-year relative survival for human papillomavirus-associated cancer sites. *Cancer*. 2018; 124(1): 203–11.
150. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. RV046: Suremustõenäosused ja ellujääjad sünnipõlvkonna hulgast soo ja vanuse järgi. [21.03.2022]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__demograafilised-pehinaitajad/RV046).
151. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. RV57: Surnud 100 000 elaniku kohta surmapõhjuse, soo ja vanuserühma järgi. [21.03.2022]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__demograafilised-pehinaitajad/RV046).
152. Cancer Research UK. Statistics by cancer type. [31.03.2022]: (<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type>).
153. Conway EL, Farmer KC, Lynch WJ, et al. Quality of life valuations of HPV-associated cancer health states by the general population. *Sex Transm Infect*. 2012; 88(7): 517–21.
154. 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.
155. Eesti Haigekassa. Haigekassa hüvitised: töövõimetushüvitised. [29.04.2022]: (<https://www.haigekassa.ee/inimesele/haigekassa-huvitised/toovõimetushuvitised#tab-huvitise-arvutamine-haigekassas>).

156. Eesti Haigekassa. Tervishoiustatistika. TV21: Ajutise töövõimetushüvitise kasutus alaliikide kaupa. [29.04.2022]: (https://statistika.haigekassa.ee/PXWeb/pxweb/et/kindlustatu/kindlustatu__Rahalised%20h%c3%bcvitised__T%c3%b6%c3%b6v%c3%b5imetush%c3%bcvitis/TV21.px/?rxid=81520678-b3bd-4371-a1cc-edc30bb2a02d).
157. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. TT220: Hõivatud ja palgatöötajad põhitööl soo, isikute rühma ning täis-ja osaajaga töötamise järgi. [29.04.2022]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/sotsiaalelu_tooturg_heivatud_aastastatistika/TT220).
158. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. RV0211: Aastakeskmise rahvastik soo ja vanuserühma järgi. [29.04.2022]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastiku_naitajad-ja-koosseis__rahvaarv-ja-rahvastiku-koosseis/RV0211).
159. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV086: Prognoositav rahvaarv aastani 2080 soo ja vanuse järgi (aluseks 1. jaanuari 2019 rahvaarv). [26.05.2022]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__rahvaarv-ja-rahvastiku-koosseis/RV086).

Lisa 1. Lähteülesanne

Eesmärk

Raporti eesmärk on hinnata sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise kulusid ja vaktsineerimisega seotud muutusi tervisetulemites võrreldes ainult tüdrukutele suunatud vaktsineerimisega.

Taust

Inimese papilloomiviiruse (ingl *human papillomavirus*, HPV) onkogeensed tüved 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 jt on teadusuuringute põhjal seotud emakakaela-, häbeme- ja tupevähi tekkega naistel, peenisevähi tekkega meestel ning anal- ja suuneeluvähiga mõlemal sool. Samuti põhjustavad madala onkogeense riskiga viirustüved 6 ja 11 anogenitaaltüügaste teket, mida esineb sageli kahekümnendates aastates noortel, kusjuures mehed haigestuvad nendesse sagedamini kui naised. Eelnimetatud onkogeensed HPV tüved ning HPV 6 ja 11 levivad ainult sugulisel teel. Nakkuse areng invasiivseks vähiks kestab tavaliselt aastakümneid. Epidemioloogilised uuringud on kirjeldanud eelnimetatud vähkidesse haigestumuse tõusu (välja arvatud emakakaelavähk, mis on eelnimetatute seas ainuke sõeluuringuga ennetatav kasvaja), mis viitab HPV levimuse tõusule üldrahvastikus.

HPV-vastased vaktsiinid on kasutusel alates 2006. aastast ning tänaseks pakuvad ligi 100 riiki tasuta vaktsiini tüdrukutele riiklike vaktsineerimiskavade raames. Riikides, kus on kõrge vaktsiiniga hõlmatus sihtrühmas, on hakanud langema esiteks haigestumine anogenitaaltüügastesse (ainult riikides, kus on kasutusel neljavalentne vaktsiin) ja emakakaelavähi eelsetesse seisunditesse. Lisaks on seroloogilised uuringud näidanud, et vaktsiiniga kaetud HPV-tüüpide levimus vaktsineeritute seas on praktiliselt olematu. Riikides, nagu näiteks Austraalia või Taani, kus on kõrge vaktsiiniga hõlmatus tüdrukute hulgas, hakkas langema anogenitaaltüügastesse haigestumine ning HPV levimus ka heteroseksuaalsete meeste seas. Samas riikides, kus vaktsineerimise sihtrühma kuuluvate tüdrukute hõlmatus vaktsiiniga on madal, ei ole täheldatud üldimmuunsusfooni teket poiste seas.

Vaatamata tüdrukute vaktsineerimise tulemuslikkusele on paljud riigid otsustanud pakkuda sarnaselt tüdrukutele HPV vaktsiini ka poistele.

Teema olulisus

TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis on koostatud ja hinnatud HPV vaktsineerimise kulutõhust kolmel korral. Senised analüüsid on veenvalt näidanud, et tüdrukute HPV-vastane

vaktsineerimine hoiab ära enamuse naistel esinevaid HPV-ga seotud haigusi ja on kulutõhus. Nende raportite soovitusel alustati 2018. aastal 12–14-aastaste (pärast 2019. aastat ainult 12-aastaste) tüdrukute vaktsineerimist. Senine vaktsiiniga hõlmatus sihtrühmas on jäänud alla soovituslikku 70% piiri ja erineb oluliselt piirkonniti. Lisaks võib arvata, et 2020. ja 2021. aastal eriolukorra raames koolide distantsõppele viimised on vaktsiiniga hõlmatus veelgi vähendanud, kuna vaktsineerimine toimub kooliõe poolt koolis. Praegune suboptimaalne programm ei hakka täitma seatud eesmärki, milleks on emakakaelavähki haigestumise vähendamine.

Viimase paari aasta teaduskirjandus toetab sooneutraalse HPV vaktsineerimise sisse viimist. Selleks on mitmeid, nii rahvatervishoiu alaseid kui ka eetilisi põhjendusi. Esiteks aitab sooneutraalne HPV-vastane vaktsineerimine saavutada kiirema HPV vaktsiiniga hõlmatus rahvastikus, mis omakorda viib kiirema HPV levimuse ja ringluse vähenemiseni. Teiseks on teada, et HPV levimus meeste seas on kõrgem kui naiste seas ja levimus ei lange vanusega nagu see juhtub naiste seas. See tähendab, et mehed on HPV peamised kandjad ja levitajad. Kolmandaks, ei ole eetiline mitte pakkuda poistele kaitset neid tulevikus potentsiaalselt ohustavate haiguste vastu (anogenitaaltüükad, peenise-, anal- ja suu-neeluvähk), kuigi see võimalus on olemas. Neljandaks, ainult tüdrukute kõrge hõlmatuslega vaktsineerimine ei paku läbi üldimmuunsusfooni kaitset homoseksuaalsetele meestele.

Vaktsineerimine vähki põhjustavate viiruste vastu on Eesti riiklikus vähitõrje tegevuskavas 2021–2030 välja toodud ühe vähiennetusala prioriteedina. „Esmase vähiennetuse“ peatükis on plaanitud tegevus alustada poiste HPV-vastast vaktsineerimist (esimeses järjekorras suure kasvajariskiga poistele). Aastaks 2030 peaks sihtrühmadesse kuuluvate poiste ja tüdrukute hõlmatus HPV vaktsiiniga olema $\geq 70\%$.

Tehnoloogiad

HPV nakkuse ja emakakaelavähi profülaktikaks on Eestis kasutusel kahevalentne vaktsiin Cervarix (HPV 16 ja 18) ja üheksavalentne vaktsiin Gardasil 9 (HPV 6, 11, 16, 18, 31,33, 45, 52, 58). WHO juhiste järgi manustatakse mõlemat vaktsiini alla 15-aasta vanustele tütarlastele kaks annust, vanematele tütarlaste puhul rakendatakse kolmeannuselist vaktsineerimisskeemi. Mõlemad vaktsiinid on näidustatud kasutamiseks alates 9. eluaastast.

Sihtrühm

Hetkel on vaksineerimise sihtrühmaks 12-aastased tüdrukud, kuid on vajadus analüüsida erinevaid vaksineerimise stsenaariumeid.

Esimeses analüüsis modelleeritakse 12-aastaste tüdrukute vaksineerimise mõju HPV-ga seotud haiguste esinemisele ja võrreldakse seda sooneutraalse ehk 12-aastaste tüdrukute ja poiste vaksineerimisest tuleneva mõjuga.

Samas on teada, et mitmele sünniaastale samaaegselt vaktsiini pakkumine kiirendab vaktsiiniga kõrge hõlmatus saavutamist. Seetõttu on asjakohane analüüsida stsenaariumit, kus võrreldakse 12–14-aastaste tüdrukute vaksineerimise mõju HPV-ga seotud haiguste esinemisele sooneutraalsest ehk 12–14-aastaste tüdrukute ja poiste vaksineerimisest tuleneva mõjuga. See annab võimaluse nendele noortele inimestele ja nende vanematele, kes esimesel aastal keeldusid vaktsiinist, kuid muudavad oma meelt järgnevatel aastatel. Lisaks vähendab selline taktika ootamatuste, nagu näiteks globaalne pandeemia, negatiivset mõju vaktsiiniga hõlmatusel.

Mõlemad stsenaariumid on soovitatav teha nii kahe- kui ka üheksavalentse vaktsiini eeldatava mõju kohta.

Uurimisküsimused ja lahendused

1. Milline on onkogeense HPV-ga seotud vähipaikmete, vähieelsete seisundite ja anogenitaaltüügaste haiguskoormus ja ressursikulu Eesti nais- ja meesrahvastikus?

Lahendus: Koostatakse andmepäring HPV-ga seotud vähipaikmete, vähieelsete seisundite ja anogenitaaltüügaste ravikulude kohta Eesti Haigekassa 2018–2020 raviarvetes. Teaduskirjanduse ja vähiregistri andmete põhjal kirjeldatakse HPV-ga seotud vähipaikmete, vähieelsete seisundite ja anogenitaaltüügaste epidemioloogiat ja haiguskoormust; raviarvete põhjal hinnatakse vähi, vähieelsete seisundite ja anogenitaaltüügaste ravi ressursikulu Eestis.

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

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade 2019–2021 avaldatud HPV vaktsiinide efektiivsust käsitlevate uuringute kohta nii nais- kui ka meesrahvastikus.

3. Milline on uus tõendus sooneutraalse HPV vaktsiinide kulutõhususe kohta?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade 2019–2021 avaldatud sooneutraalse HPV vaktsiinide kulutõhusust käsitlevate uuringute kohta nii nais- kui ka meesrahvastikus.

4. Milline on sooneutraalse HPV vastase vaksineerimise kulutõhusus Eestis?

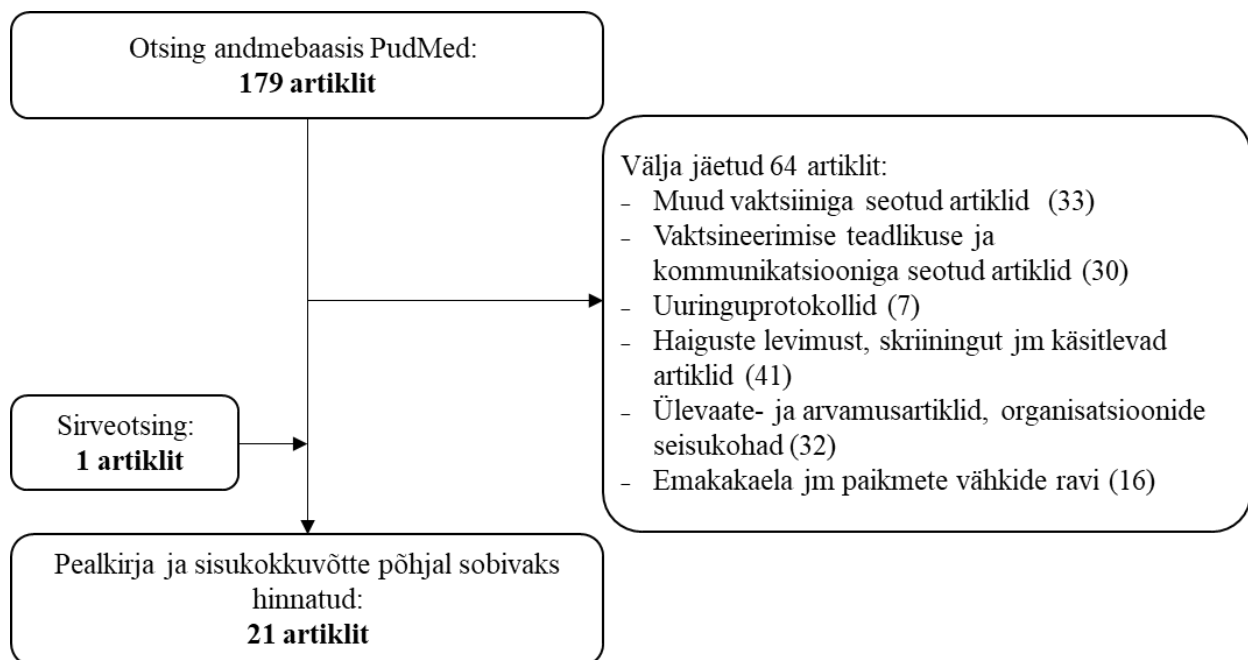
Lahendus: Koostatakse Markovi mudel võrdlemaks 12-aastaste tüdrukute HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusust 12-aastaste tüdrukute ja poiste HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususega. Samuti võrreldakse 12–14-aastased tüdrukute vaktsineerimise kulutõhusust 12–14-aastaste tüdrukute ja poiste vaktsineerimisega. Lisaks võrreldakse mudelites kahe- ja üheksavalentset vaktsiini. Mudelites kasutatakse teaduskirjandusest ja Eesti kuluandmetest lähtuvaid uuendatud sisendandmeid. Tulemustena esitatakse eri vaktsineerimisstsenaariumite lõikes võit tervisetulemis (QALY), kulud ja täiendkulu tõhususe määr.

5. Milline on vaktsineerimise eelarvemõju?

Lahendus: Koostatakse eelarve mõju analüüs, mis arvestab vaktsineerimisega kaasnevate kulude ning ärahoitavate ravi- jm kuludega eri stsenaariumite korral.

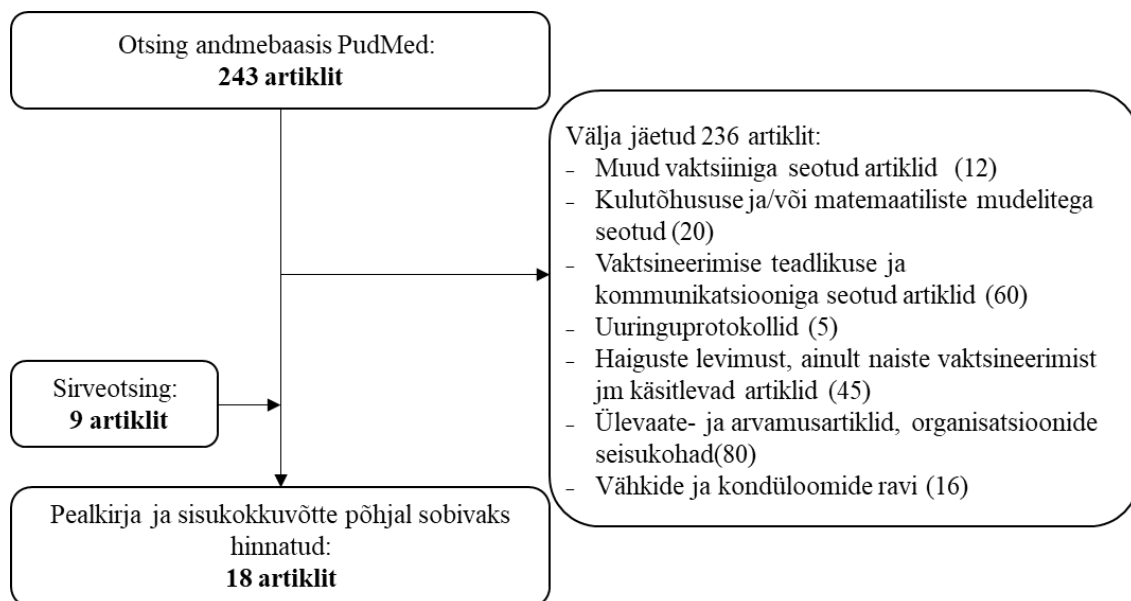
Lisa 2. HPV-vaktsiinide efektiivsust naistel käsitleva teaduskirjanduse otsing

(((((("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 (("2020/04/01"[PDat] : "2021/12/01"[PDat]) AND English[lang])))



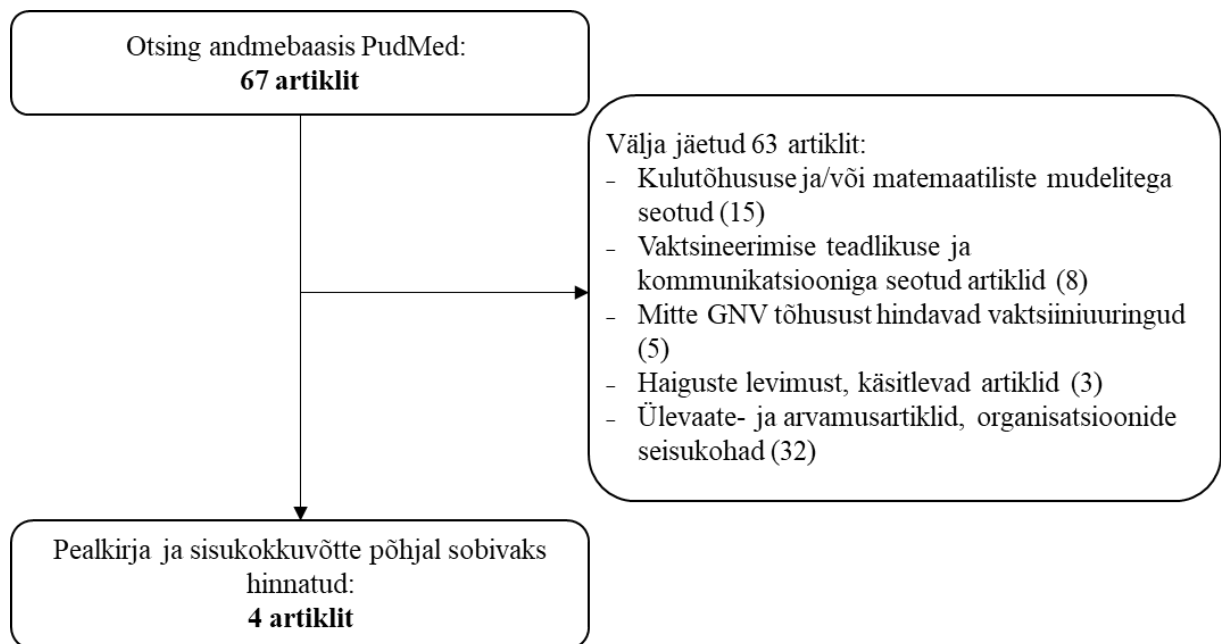
Lisa 3. HPV-vaktsiinide efektiivsust meestel käsitleva teaduskirjanduse otsing

(((((("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 ((males[MeSH Terms]) OR (boys[MeSH Terms])) 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 (("2011/01/01"[PDat] : "2021/12/01"[PDat]) AND English[lang])))



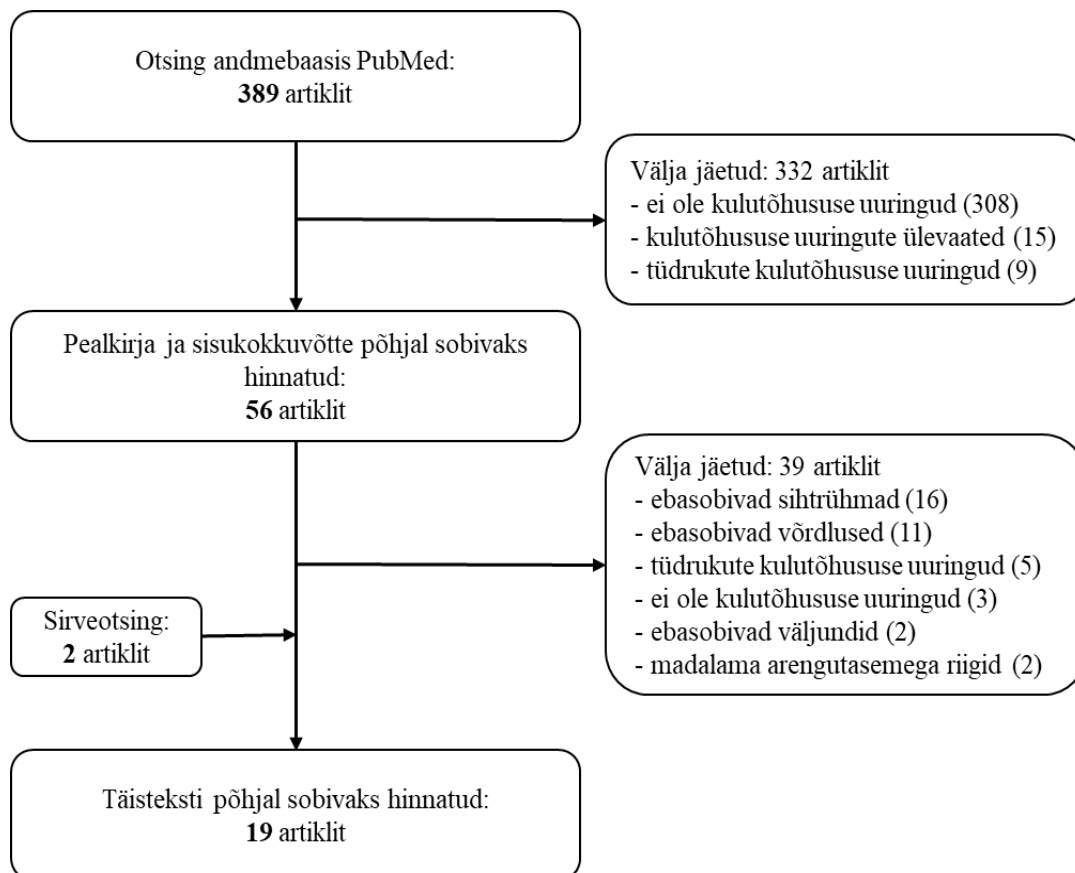
Lisa 4. Sooneutraalse HPV-vaktsiinide rahvastikupõhist mõju käsitleva teaduskirjanduse otsing

(gender-neutral OR sex-neutral) AND (("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] OR "Penile Neoplasms"[Mesh] OR penile cancer[tiab] OR penis 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 "Immunization Programs"[Mesh] 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 Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18"[nm] OR qHPV OR gardasil 9 OR 9-valent HPV vaccine OR HPV9 OR 9vHPV))))))



Lisa 5. Kulutõhusust käsitleva teaduskirjanduse otsing

((("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] OR "Penile Neoplasms"[Mesh] OR penile cancer[tiab] OR penis 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 "Immunization Programs"[Mesh] 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 Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18"[nm] OR qHPV OR gardasil 9 OR 9-valent HPV vaccine OR HPV9 OR 9vHPV)))) AND (((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR (cost AND utility) OR cost-utility OR (economic AND evaluation) OR (economic AND burden) OR (cost AND benefit) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]))) AND (("Male"[Mesh] AND "Female"[Mesh]) OR ("Men"[Mesh] OR "Women"[Mesh]) OR (boys AND girls) OR (men AND women) OR "Male"[Mesh] OR "Men"[Mesh] OR Boys[Title/Abstract] OR men[Title/Abstract] OR gender-neutral OR sex-neutral))



Lisa 6. Drummondi kriteeriumid kulutõhususe uuringute kvaliteedi hindamiseks

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 usaldusväärselt.
7. Kulude ja väljundite hindamisel on kasutatud diskonteerimist.
8. On leitud täiendkulu tõhususe määr.
9. On tehtud tundlikkuse analüüs.
10. Uuringu tulemused ja järeldused vastavad püstitatud uurimiseesmärgile.

Lisa 7. HPV-ga seotud haigusjuhtude arvud aastatel 2018–2021

	Allikas	Haigusjuhtumite arv, HPV panusosisega korrigeerimata				Haigusjuhtumite arv, korrigeeritud HPV panusosisega				
		2018	2019	2020	2021	Panusosis	2018	2019	2020	2021
Pahaloomulised kasvaja										
Emakakaelavähk (C53)	Vähiregister	128	161	–	–	90%	115	145	–	–
	Haigekassa	116	153	122	112					
	..osakaal vähiregistrist	91%	95%							
Suu- ja neeluvähk (C00–C14)	Vähiregister	210	202	–	–	70%	146	141	–	–
	Haigekassa	181	189	183	194					
	..osakaal vähiregistrist	86%	94%							
Häbeme- ja tupevähk (C51–C52)	Vähiregister	47	41	–	–	47%	22	19	–	–
	Haigekassa	35	39	34	38					
	..osakaal vähiregistrist	74%	95%							
Anaalvähk (C21)	Vähiregister	–	26	–	–	88%	–	23	–	–
	Haigekassa	19	25	24	21					
	..osakaal vähiregistrist		96%							
Peenisevähk (C60)	Vähiregister	12	18	–	–	50%	6	9	–	–
	Haigekassa	<5	12	5	10					
	..osakaal vähiregistrist	...	67%							
Teised haigusseisundid										
Genitaaltüükad (A63.0)	Haigekassa	1126	1071	1050	1083	100%	1126	1071	1050	1083
CIN 1 (N87.0)	Haigekassa	1518	1531	1333	1366	80%	1214	1225	1066	1093
CIN 2 (N87.1)	Haigekassa	962	992	754	811	96%	924	952	724	779
CIN 3 (N87.2)	Haigekassa	541	520	500	558	96%	519	499	480	536
CIN raskusaste teadmata (N87 või N87.9)	Haigekassa	1062	1130	1028	980	80%	850	904	822	784
Kokku CIN-id	Haigekassa	4083	4173	3615	3715		3507	3580	3093	3191

Lisa 8. HPV-ga seotud haiguste ravikulud aastatel 2018–2020

	Diagn. aasta	Haigusjuhte	Keskmine ravikulu (sulgudes 95% CI), eurodes			
			1. aastal peale diagnoosi	2. aastal peale diagnoosi	3. aastal peale diagnoosi	Kokku
Emakakaela-vähk (C53)	2018	116	10 184 (9226–11 141)	1675 (987–2363)	905 (381–1429)	12 764
	2019	153	10 662 (9692–11 632)	1502 (969–2036)	948	13 112
	2020	122	11 678 (10 430–12 926)	1646	1038	14 361
Suu- ja neeluvähk (C00–C14)	2018	181	9969 (9074–10 864)	2481 (1702–3261)	1600 (938–2263)	14 051
	2019	189	12 204 (10 915–13 493)	4322 (2929–5715)	1959	18 485
	2020	183	13 124 (11 945–14 303)	4648	2107	19 879
Häbeme- ja tupevähk (C51–C52)	2018	35	7899 (6129–9670)	3009 (731–5287)	906 (245–1567)	11 814
	2019	39	9333 (7121–11 546)	3730 (1702–5758)	1071	14 134
	2020	34	11 236 (8811–13 660)	4491	1289	17 015
Anaalvähk (C21)	2018	19	8524 (3461–13 587)	3805 (827–6783)	1631 (0–3683)	13 960
	2019	25	7379 (5426–9 332)	2608 (727–4488)	1412	11 399
	2020	24	9228 (6280–12 177)	3261	1766	14 256
Peenisevähk (C60)	2018	<5	5388 (–)	1295 (–)	111 (–)	6 794
	2019	12	8789 (5623–11 955)	911 (0–1910)	180	9 880
	2020	5	6490 (121–12 859)	672	133	7 296
Genitaaltüükad (A63.0)	2018	1126	108 (100–117)	–	–	108
	2019	1071	119 (108–130)	–	–	119
	2020	1050	161 (143–179)	–	–	161
CIN 1 (N87.0)	2018	1518	194 (182–206)	27 (22–31)	–	221
	2019	1531	195 (185–205)	35 (29–40)	–	230
	2020	1333	246 (230–261)	44	–	289
CIN 2 (N87.1)	2018	962	365 (341–388)	44 (29–59)	–	409
	2019	992	420 (393–447)	42 (30–54)	–	462
	2020	754	425 (395–456)	43	–	468
CIN 3 (N87.2)	2018	541	567 (521–613)	20 (12–28)	–	587
	2019	520	586 (529–643)	43 (22–63)	–	628
	2020	500	700 (634–765)	51	–	751
CIN raskusaste teadmata (N87 või N87.9)	2018	1062	177 (159–195)	22 (6–39)	–	199
	2019	1130	177 (162–192)	16 (11–21)	–	193
	2020	1028	198 (183–213)	18	–	216

Märkus: Valimi suuruse $n \leq 30$ puhul arvutati 95% usaldusintervall (CI) traditsioonilise z-statistiku asemel t-statistiku põhjal. Ima 95% usaldusintervallita ravikulud on hinnangulised, tuginedes esimese aasta kulude suurenemisele/vähendamisele (erandiks on peenisevähi ravikulud 2018. aastal, mille puhul ei saanud usaldusintervalle arvutada seetõttu, et teada ei olnud täpne juhtude arv).

Cost-effectiveness of gender-neutral HPV vaccination in Estonia

Summary

Objectives: The effectiveness and cost-effectiveness of girls only HPV vaccination within the Estonian national immunization programme have been repeatedly evaluated by comparing the bi-, quadriva- and nonavalent vaccines to no vaccination. Current report updated the evidence based on recently published literature and evaluated the effectiveness and cost-effectiveness of gender-neutral HPV vaccination compared to girls only HPV vaccination.

Methods: Literature reviews on the evidence of effectiveness and cost-effectiveness of HPV vaccination were composed from October to December 2021. Burden of HPV-related diseases was assessed using data from the Estonian Cancer Registry and Estonian Health Insurance Fund (EHIF). To perform the cost-effectiveness analysis, a previously developed Markov cohort model was updated to include men; input parameters were upgraded and newly calibrated. The model implemented a likely scenario of vaccinating (two doses) the cohort of 12-year-old girls (coverage 50%) and boys (coverage 40%) with either bi- or nonavalent vaccines compared to girls only vaccination with nonavalent vaccine. The model followed the natural progression of HPV infection into subsequent HPV-related premalignant lesions, cancers and genital warts based on disease transition probabilities obtained from the literature. Data on vaccine effectiveness and quality of life estimates were also obtained from the published literature. Similarly to the previously published analysis, the efficacy against all HPV types included in the vaccines was assumed 95%; bivalent vaccine was also assumed to have cross-protection of 60% against HPV types 31, 33, 45. Actual effectiveness of different vaccines in preventing HPV-related disease was also affected by the prevalence of HPV types included in the vaccines and significance of these in causing HPV-related diseases. Inquired EHIF data was used to calculate the treatment costs of HPV related diseases. 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 12-year-old girls and boys with the bi- or nonavalent vaccines would enable to prevent 24% and 27% of HPV-related cancers, respectively. The nonavalent vaccine would also enable to reduce genital warts in men by 38%. Using the nonavalent vaccine for the gender-neutral HPV vaccination would result in drug, treatment and incapacity leave cost savings, but cost of vaccination would exceed the savings by more than five times. In the base-case scenario the ICER of gender-neutral vaccination with the nonavalent vaccine was estimated at €15,099 per QALY gained compared to girls only vaccination; reaching up to €18,724 euros per QALY gained in the sensitivity analysis. The cost-effectiveness results were most influenced by the discount rate, vaccine coverage and vaccine prices. Vaccinating 12-year-old girls and boys with the bivalent vaccine would cost less, but the health gains would also be lower than with the nonavalent vaccine.

Conclusions: Compared to girls only HPV vaccination, gender-neutral vaccination would enable to prevent considerable proportion of HPV-related cancers with either bi- or nonavalent vaccine and genital warts with nonavalent vaccine. If the analyses had also considered herd immunity, the results for gender-neutral vaccination would be even more favourable.

Citation: Orumaa M, Lutsar K, Alloja J, Uusküla A, Jaal J, Jürisson M. *Sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis*, TTH58. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.