



Rotaviirusinfektsiooni vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Tallinn 2011



Lühendid ja mõisted

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

RVGE= rotaviiruslik gastroenteriit

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

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

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

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

Üldimmuunsusfoon= ingl *herd effect*; ühe grupi (nt laste) vaktsineerimisel langeb vähenenud nakatumisohu tõttu haigestumus ka mitte-vaktsineeritute (nt täiskasvanute) seas

Käesoleva raporti on Sotsiaalministeeriumi tellimusel koostanud:

Eda Tamm, TÜ Kliinikumi Lastekliiniku ägedate infektsioonide osakonna vanemarst-õppejõud

Marje Oona, Tartu Ülikooli peremeditsiini dotsent

Kristi Liiv, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi kommunikatsiooni spetsialist

Eva Palm, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Janek Saluse, Tartu Ülikooli terviseökonomika lektor

Raul Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Kokkuvõte	4
1. Raporti eesmärk ja ülesehitus	5
2. Rotaviirusinfektsioon	6
2.1 Haigustekitaja kirjeldus	
2.2 Epidemioloogia Euroopas ja Eestis	
3. Haiguskoormus Eestis	9
4. Ravi ja ennetamine	11
4.1 Vaktsiinid riiklikes immuniseerimiskavades	
5. Vaktsiinide efektiivsus ja ohutus	12
5.1 Infoallikad vaktsiinide efektiivsuse uuringute kohta	
5.2 Randomiseeritud kliinilised uuringud	
5.3 Ülevaateartiklid	
5.4 Vaktsineerimisjärgsed levimusuuringud	
5.5 Vaktsiinide ohutus	
5.6 Kokkuvõtte vaktsiinide efektiivsusest ja ohutusest	
6. Rotaviiruse vaktsiinide kulutõhusus	23
6.1 Kulutõhususe uuringute kaasamise metoodika	
6.2 Uuringute ülevaade	
6.3 Kokkuvõtte avaldatud kulutõhususe uuringutest	
7. Kulutõhususe arvutamise metoodika	34
7.1 Kulutõhususe hindamise eesmärgid	
7.2 Mudel ja selle kirjeldus	
7.3 Mudeli eeldused ja sisendid	
7.3.1 Ajaperspektiiv	
7.3.2 Terviseseisundid ja neile vastav ravi	
7.3.3 Populatsioon	
7.3.4 Vaktsineerimise skeem ja kaetus	
7.3.5 Vaktsiinide efektiivsus	
7.3.6 Haigusjuhu kestus	
7.3.7 Üleminekutõenäosused	
7.3.8 Elukvaliteedi langused	
7.3.9 Vaktsiinide hinnad	
7.3.10 Ravikulud	
7.3.11 Kulud hooldushüvitistele	
8. Kulutõhususe modelleerimine – tulemused	43
8.1 Baas-stsenaarium	
8.2 Tundlikkuse analüüsid – sisendite mõju tulemustele	
8.2.1 Vaktsiinide hind	
8.2.2 Vaktsiinide efektiivsus	
8.2.3 Haigestumus	
8.2.4 Ravikulud	
8.3 Kokkuvõtte tulemustest	
Arutelu	50
Kasutatud kirjandus	51
Summary	56
Lisa 1. Efektiivsuse uuringud MEDLINE'ist	57
Lisa 2. Kokkuvõtted avaldatud kulutõhususe uuringutest	60
Lisa 3. Markovi mudeli joonis	68
Lisa 4. Mudelis kasutatud sisendid	69
Lisa 5. Kulutõhususe piirmäärad	72

Kokkuvõte

Raporti eesmärk: Hinnata Eesti andmetel tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist rotaviiruse vastase vaktsineerimise kulutõhusust vaktsiinide *Rotateq* või *Rotarix* kasutamisel võrreldes mittevaktsineerimisega.

Mudeli eeldused, sisendid ja väljundid: Markovi mudelisse võeti vastsündinute aastane sünnikohort (16 000 last), keda jälgiti 5-aastaseks saamiseni. Eeldati, et vaktsineeritakse 95% lastest. Vaktsiini *Rotateq* efektiivsuseks rotaviirusliku gastroenteriidi ennetamisel võeti kerge ja mõõduka haigestumise korral 74% ja raskete haiglaravi vajavate haigusjuhtude ennetamisel 94%. *Rotarix* puhul vastavalt 79% ja 96%.

Mudeli väljunditeks olid kerged (arstiabi mittevajavad), mõõdukad (perearstilt või erakorralise meditsiini osakonnast abi saanud) ja rasked (haiglaravi saanud) rotaviirusliku gastroenteriidi haigusjuhud. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel arvutati kvaliteedile kohandatud eluaastad (QALY) kohordi kohta vaktsineerimise ja mittevaktsineerimise korral. Kulude poolel kaasati mudelisse nimetatud haigusseisundite korral tervishoiusüsteemi rahastaja kulutused raviteenustele, retseptiravimitele ja lapsevanematele lapse haigestumise tõttu makstud hooldushüvitis. Vaktsineerimise korral lisati kuludele vaktsiinide maksumus. Kulud ja QALY-d diskonteeriti 5% aastas.

Tulemused: *Rotateq*’iga vaktsineerimise korral hoitaks aastase sünnikohordi kohta laste esimesel viiel eluaastal ära 2600 kerget, 1800 mõõdukat ja 950 rasket rotaviirusliku gastroenteriidi juhtu. *Rotarix* kasutamise korral vastavalt 2700, 1900 ja 960 haigusjuhtu. Surmajuhte vaktsineerimise korral tõenäoliselt ei esineks. Võrreldes mittevaktsineerimisega, võidetaks vaktsineerimise korral viie aasta jooksul 55–57 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY). Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist ja kõige tõenäolisemate stsenaariumite korral oleks täiendkulu tõhususe määr (ICER) vaktsiinide *Rotateq* ja *Rotarix* kasutamisel vahemikus 13 000–27 000 eurot iga lisanduva QALY kohta. Kõige enam mõjutab täiendkulu tõhususe määra vaktsiinide hind ja haiglaravi vajavate haigusjuhtude arvu prognoosi täpsus.

Järeldused: Rotaviiruse vastane vaktsineerimine aitaks ära hoida märkimisväärset hulgal rotaviirusliku gastroenteriidi haigusjuhte. Samas ületavad kulutused vaktsineerimisele kordades ravikuludelt saadava kokkuhoiu. Vaktsineerimise korral kujuneb ühe lisanduva täiskvaliteetse eluaasta maksumuseks 13 000–30 000 eurot.

1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

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

Uuringu läbiviimisel arvestati järgmiste eeldustega:

- rotaviirusinfektsiooni vastane vaktsineerimine toimub riikliku immuniseerimiskava raames;
- rotaviirusinfektsiooni vastase vaktsineerimisega hõlmatakse alla 6. kuu vanused imikud;
- eeldatav vaktsineerimistega hõlmatus on 95%;
- vaktsineerimisel kasutatakse nõrgestatud elusvaktsiini *Rotarix* või *Rotateq*;
- nõrgestatud elusvaktsiini *Rotarix* korral kasutatakse kahedoosilist ja nõrgestatud elusvaktsiini *Rotateq* korral kolmedoosilist vaktsineerimise skeemi.

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

2. Rotaviirusinfektsioon

Rotaviirus on kogu maailmas levinud haigustekitaja ning rotaviirusinfektsioon on väikelapseas kõige olulisem raskete gastroenteriitide (mao-peensoole põletike) põhjus nii arenenud riikides kui arengumaades.

Peamine viiruse ülekande viis on fekaaloraalne – võimalikud nakatumisteed on saastunud vesi, toit ja kontakt nakatunud pindade ning esemetega, mis osutab võimalustele vähendada nakatumisohtu hügieenireeglite järgimisega.

Rotaviirusinfektsiooni võib põdeda elu jooksul korduvalt ning nakatuda võivad igas vanuses isikud, kuid reeglina kulgevad järgnevad haigusepisoodid kergemalt kui esmane haigestumine. Erinevalt arengumaadest, kus rotaviirusinfektsiooni esinemissagedus on ühtlane aastaringselt, toimub arenenud maades enamus haigestumistest talveperioodil (WHO 2009).

Rasket haiguskulgu, mis viib dehüdratatsioonini, esineb eelkõige 3 kuu kuni 3 aasta vanustel lastel ning arvatakse, et arengumaades sureb rotaviirusliku gastroenteriidi tõttu rohkem kui 500 000 last aastas (Parashar 2006, WHO 2009). Arenenud riikides esineb surmajuhtusid rotaviirusinfektsiooni tõttu harva, kuid kuna rotaviirus on väliskeskkonnas üsna vastupidav ning haigestumiseks piisab nakatumisest väikese arvu haigustekitajatega, siis on rotaviirusinfektsioon levinud ka väga hea hügieenitasemega riikides – hinnanguliselt on 95% lastest enne 5-aastaseks saamist kergemal või raskemal kujul rotaviirusinfektsiooni põdenud (Velazquez 1996, WHO 2009).

Vaktsineerimine rotaviiruse vastu varajases eas jälgendab esmast rotaviirusnakkuse episoodi, mille tagajärjel ei teki küll elukestvat immuunsust rotaviiruse suhtes, kuid väheneb raskete rotaviiruslike gastroenteriitide ning nende tüsistuste tekkimise võimalus (Cortese 2009).

2.1 Haigustekitaja kirjeldus

Rotaviirus on *Reoviridae* perekonda kuuluv RNA viirus, mis avastati enam kui 30 aastat tagasi. Viirus klassifitseeritakse seitsmesse serogrupperi (A kuni G), neist A-, B- ja C-serogrupperi viirused nakatavad inimesi ning A-serogrupperi kuuluvad rotaviirused on põhilised ägeda gastroenteriidi tekitajad väikelastel. A-serogrupperi rotaviirused jaotatakse viiruseosakese pinnal asuvate ja immuunsust tekitavate valkude P ja G alusel omakorda serotüüpideks ja genotüüpideks.

Praeguseks on teada 14 erinevat G-serotüüpi ja 23 G-genotüüpi ning 15 P-serotüüpi ja 32 P-genotüüpi.

Euroopas toimuva viirus-seire alusel tuvastati aastatel 2005–2008 kokku 30 erineva viirustüve ringlus, kusjuures 90% rotaviirusinfektsioonidest oli põhjustatud viie levinuma – G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] – viirustüve poolt, millest omakorda kõige levinum oli G1P[8] (Iturriza-Gomara 2009).

Eestis teostati aastatel 2007–2008 prospektiivne uuring rotaviirusliku gastroenteriidi tõttu hospitaliseeritud lastel (Tamm 2009), mille käigus võeti 104 analüüsi rotaviiruse genotüpiseerimiseks. Selgus, et Euroopas enamlevinud tüved olid esindatud kokku vaid 51%-l uuritud infektsioonidest – G1P[8] 4,8%; G2P[4] 24,0%; G3P[8] 1,9%; G4P[8] 15,4% ja G9P[8] 4,8%. Euroopas oli genotüüpide jaotuvus aga täiesti erinev: G1P[8] 40,3%; G3P[8] 7,1%; G4P[8] 13,5% ja G9P[8] 31,2% (Forster 2009).

Nimetatud uuringud rõhutavad, et erinevate viirustüvede levimuse osas võib olla üsna suuri riikidevahelisi, piirkondlikke ja hooajalisi erinevusi (WHO 2009), mistõttu on oluline läbi viia ringlevate viirustüvede seiret, eriti rotaviiruse vastase vaksineerimise foonil.

2.2 Epidemioloogia Euroopas ja Eestis

Euroopa Liidus esineb alla viie aasta vanustel lastel hinnanguliselt aasta jooksul kokku 36 miljonit rotaviirusliku gastroenteriidi episoodi, haiguse tõttu hospitaliseeritakse aastas üle 87 000 lapse ning peaaegu 700 000 last vajab ambulatoorset arstiabi. Haiglaravi juhte on 100 000 alla 5-aastase lapse kohta 370 ja kokku põhjustab Euroopas rotaviirus 230 surmajuhtumit aastas (Soriano-Gabarro 2006).

The Pediatric Rotavirus European Committee (PROTECT) avaldas 2006.a ülevaate Euroopas tehtud epidemioloogilistest teadusuuringutest rotaviirusnakkuse kohta. Euroopa Liidu 25 riigis on selle alusel aastas kokku hinnanguliselt 72 000–77 000 hospitaliseerimist keskkonnatekkelise rotaviirusinfektsiooni tõttu, mille keskmine ravijuhu maksumus on 1417 €. Hospitaliseerimise sagedus on vahemikus 0,3–11,9 juhtu 1000 alla 5-aastase lapse kohta aastas (mediaan 3/1000).

Eesti naaberriikidest on rotaviirusnakkuse epidemioloogiat ja haiguskoormust enim uuritud Soomes, mida peetakse suhteliselt kõrge haigestumisega maaks. Haiglaravi vajanud haigusjuhtude analüüsil, mis käsitles perioodi 1985–1995 (Vesikari 1999) hospitaliseeriti aastas

keskmiselt 3600 alla 5-aastast last viirusliku gastroenteriidi tõttu, mis teeb kordajaks 6 haiglaravijuhtu 1000 alla 5-aastase lapse kohta ja neist 54% oli hinnanguliselt põhjustatud rotaviirusinfektsioonist.

Eelnevalt viidatud uuringus (Soriano-Gabarro 2006) modelleeriti rotaviiruse põhjustatud haiguskoormust Euroopa Liidu liikmesmaades, võttes aluseks riikide sisemajanduse koguprodukti ja suremuse üldandmed. Sel viisil jõuti hinnanguni, et rotaviirus põhjustab Eestis igal aastal ligi 7700 kodus ravitavat haigusjuhtumit, 1921 visiiti arsti juurde, 240 hospitaliseerimist ja 3 surma, mis mitmekordselt ületab Eesti tegeliku haigestumise (vt ptk 3).

Eestis põhjalikke epidemioloogilisi uuringuid rotaviirusinfektsiooni esinemise kohta üldelanikkonna hulgas läbi viidud ei ole. Terviseameti andmetel registreeriti 2006–2010 Eestis 1015 kuni 1583 RVGE haigusjuhtu aastas. Haigetest 80–85% on alla 5-aastased lapsed ja tervelt 85–90% Terviseameti registreeritud haigusjuhtudest hospitaliseeriti, mille alusel kujuneb hospitaliseerimiskordajaks 8–15 haiglaravi juhtu 1000 alla 5-aastase lapse kohta aastas (www.terviseamet.ee).

Viimasel aastakümnel ei ole Eestis teadaolevalt esinenud ühtegi surmaga lõppenud rotaviirusinfektsiooni juhtu. Tartu ja Tallinna haiglates teostati ajavahemikul 01.01.2007–30.11.2008 prospektiivne uuring, mille andmetel hospitaliseeriti RVGE tõttu kokku 671 last, kellest 71% olid nooremad kui 2 aastat (Tamm 2009). Seejuures haiglatekkest infektsiooni diagnoositi 106 juhul ja intensiivravi vajavaid haigusjuhte ei olnud.

3. Haiguskoormus Eestis

Eesti nakkushaiguste statistika ja ainsa teostatud uuringu tulemused annavad ebapiisavat informatsiooni rotaviirusinfektsiooni põhjustatud haigusjuhtude arvu kohta, mis ei võimalda hinnata rotaviirusinfektsiooni levikut ja sellest tulenevat haiguskoormust Eestis. Samas viitavad olemasolevad andmed, et võimaliku rotaviirusinfektsiooni tõttu rakendatakse haiglaravi Eestis kordades sagedamini, kui Euroopas keskmiselt.

Et saada täiendavat informatsiooni rotaviirusinfektsiooni ravist väljaspool haiglaid ja selle ravi maksumusest Eesti tervishoiusüsteemile, tegime päringu Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasist. Väljavõtte sisaldas arveid, mis olid 2010.a tasutud kuni 5-aastaste laste ravis, kus ravijuhu põhidiagnoosideks olid A08 (soole viirusnakkushaigused) ja A09 (oletatavalt nakkusliku päritoluga kõhulahtisus). Väljavõtte sisaldas infot lapse vanuse, soo, elukoha ja raviasutuse kohta ning kõigi osutatud teenuste nimetusi, arvu ja maksumust.

Täiendav päring tehti sel viisil leitud laste kohta retseptide andmebaasist, kus väljavõtte sisaldas neile välja kirjutatud antibiootikumide andmeid (ATC kood J01), et hinnata, kui palju oli vastavate haigusjuhtude raviks ravimeid kasutatud.

Kokku oli väljavõttes 7107 arvet diagnoosidega A08 või A09, mis kajastasid 6445 alla 5-aastase lapse ravi 2010.a. Raviarvetest 3761 (50%) olid perearsti külastused, 1470 (20%) erakorralise meditsiini osakonna (EMO) või eriarsti külastused ning 1876 (30%) haiglaravi arved.

Eestis oli Statistikaameti andmetel 2010.a 77 100 kuni 5-aastast last ja neist 8,3% vajas aasta jooksul arstiabi kõhulahtisusega kulgeva gastroenteriidi tõttu. Seejuures 4,9% (3790 last) oli aasta jooksul saanud ravi A08 diagnoosiga ning 3,4% (2655 last) A09 diagnoosiga.

Enamikul A08 diagnoosiga arvetest oli täpsustatud diagnoosikoodi neljas väli – diagnoosiga A08.0 (rotaviirusenteriit) oli kokku 1247 raviarvet 1220 lapsele ja diagnoosiga A08.4 (soole täpsustamata viirusnakkus) oli kokku 2354 raviarvet 2158 lapsele. Lastest, kelle arvel oli täpsustatud diagnoos A08.0 (rotaviirusenteriit) oli omakorda 81% olnud haiglaravil.

Tabel 1. Rotaviiruse tõttu arstiabi vajanud laste vanuseline jaotus ja osakaal oma aastakäigu laste koguarvust (16 000 last)

Vanus	Rotaviirus- enteriit (A08.0)	% aasta- käigust	Soole viirusnakkus- haigused (A08)	% aasta- käigust	Oletatavalt nakkusliku päritoluga kõhulahtisus (A09)	% aasta- käigust
0–1	274	1,74%	627	3,98%	534	3,39%
1–2	425	2,69%	1 014	6,41%	651	4,12%
2–3	287	1,81%	853	5,39%	560	3,54%
3–4	161	1,06%	726	4,76%	502	3,29%
4–5	73	0,50%	570	3,92%	408	2,81%
Kokku	1 220	7,8%	3 790	24,5%	2 655	17,2%

Arvetest diagnoosiga A08.4 (soole täpsustamata viirusnakkus) oli 65% väljastatud perearsti poolt. Nii A08.0 kui diagnoosiga A08 laste vanuseline jaotus vastab rotaviirusinfektsiooni epidemioloogilistele andmetele – kõige suurem on haigestumine teisel eluaastal. Et mitte ülehinnata haigestumist rotaviirusinfektsiooni, mis teaduskirjanduse alusel moodustab arenenud maades 50–60% kõigist väikelaste gastroenteriitidest – otsustasime edasiste arvutuste tarvis kasutada kõigi diagnoosi A08 alatüüpide tõttu arstiabi vajanud laste arvu.

Tabel 2. Soole viirusnakkushaigustesse (A08) haigestumine 0-5-aastaste seas ja osakaal oma aastakäigu laste koguarvust (16 000) arstiabi tüüpide lõikes

Vanus	Pearsti visiit	% aastakäigust	EMO külastus	% aastakäigust	Haigla- ravi	% aastakäigust
0–1	113	0,72%	143	0,91%	371	2,36%
1–2	334	2,11%	180	1,14%	500	3,16%
2–3	413	2,61%	118	0,75%	322	2,04%
3–4	475	3,12%	81	0,53%	170	1,12%
4–5	425	2,93%	54	0,37%	91	0,63%
Kokku	1 760	11,5%	576	3,7%	1 454	9,3%

4. Ravi ja ennetamine

Rotaviiruse peiteperiood on paar päeva, misjärel tekib mittespetsiifilise haiguspildiga äge gastroenteriit. Haiguse kulg võib varieeruda kergest paaripäevasest vesisest diarröast kuni raske oksendamise ja tugeva vesise kõhulahtisuse ning palavikuga kulgeva haiguspildini.

Kõhulahtisuse korral, eriti kui see kulgeb koos oksendamise ja palavikuga, on määrav dehüdratatsiooni ehk veekaotuse kompenseerimine suukaudsete rehüdreerivate lahustega. Antibiootikumide kasutamine mitteklooraalise infektsiooni korral on kasutu ja võib viirusliku päritoluga haiguse kulgu hoopis pikendada.

4.1 Vaktsiinid riiklikes immuniseerimiskavades

Maailma Terviseorganisatsioon andis 2007.a soovitusel lisada rotaviirusvaktsiin immuniseerimiskavadesse piirkondades, kus uuringud on näidanud selle vaktsiini tõhusust ning kus on olemas vaksineerimise läbiviimiseks vajalik jätkusuutlik infrastruktuur ja finantseerimine (WHO 2007). Kaks aastat hiljem, kui kliinilised uuringud olid näidanud rotaviirusvaktsiini tõhusust erinevates maailma piirkondades, soovitas WHO lisada rotaviirusvaktsiin immuniseerimiskavadesse kogu maailmas, eriti riikides, kus sooleinfektsioonidest tingitud suremus moodustab vähemalt 10% alla 5-aastaste laste surmapõhjustest (WHO 2011).

Seisuga juuli 2011 on rotaviirusvaktsiin riiklikes immuniseerimiskavades kokku 27 riigis, sh USA-s, Brasiilias, Mehhikos, Nicaraguas, Panamas ja Venezuelas ning Euroopa Liidu riikidest Austrias, Belgias, Luksemburgis ja Soomes (WHO 2011a).

Laiaulatusliku immuniseerimisprogrammi tagajärjel on USA-s oluliselt vähenenud rotaviirusinfektsioonidesse haigestumine ja haiguse tõttu hospitaliseerimine nii vaksineeritute hulgas kui ka vanemate laste seas, keda polnud vaksineeritud ja seda tänu üldimmuunsusfooni kujunemisele ja haigustekitaja leviku vähenemisele (Cortese 2009, Wang 2010).

5. Vaktsiinide efektiivsus ja ohutus

Esimene rotaviiruse vastane vaktsiin (*Rotashield*, firmalt Wyeth) sai müügiloa USA-s 1998.a, kuid eemaldati kasutuselt aasta hiljem, sest ilmnesid seosed soole invaginatsiooni ehk soole sissetuppumuse kõrgema esinemissageduse ja nimetatud vaktsiini vahel. Leiti, et kahe nädala jooksul pärast esimest *Rotashield*'i doosi esines 20–30 korda kõrgem risk soole invaginatsiooni tekkeks (CDC 2010).

Aastal 2011 on Eestis, samuti kogu Euroopa Liidus ja USA-s, müügiluba kahel suukaudselt manustataval nõrgestatud elusvaktsiinil – *Rotateq*® ja *Rotarix*®.

Rotateq (Sanofi Pasteur MSD) sai müügiloa Euroopa Liidus ja USA-s 2006.a. *Rotateq* on inimese-veise reassortantvaktsiin, mis sisaldab viite erinevat rotaviiruse serotüüpi – G1, G2, G3, G4 ja P1[8]. Ametlikus *Rotateq* ravimiomaduste kokkuvõttes on näidustus sõnastatud:

RotaTeq on näidustatud 6-nädalaste ja vanemate imikute aktiivseks immuniseerimiseks rotaviiruse nakkusest põhjustatud gastroenteriidi vältimiseks

Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals) sai müügiloa Euroopa Liidus aastal 2006 ja USA-s aastal 2008. *Rotarix* sisaldab inimese rotaviiruse RIX4414 nõrgestatud tüve. Ametlikus *Rotarix* ravimiomaduste kokkuvõttes on näidustus sõnastatud järgnevalt:

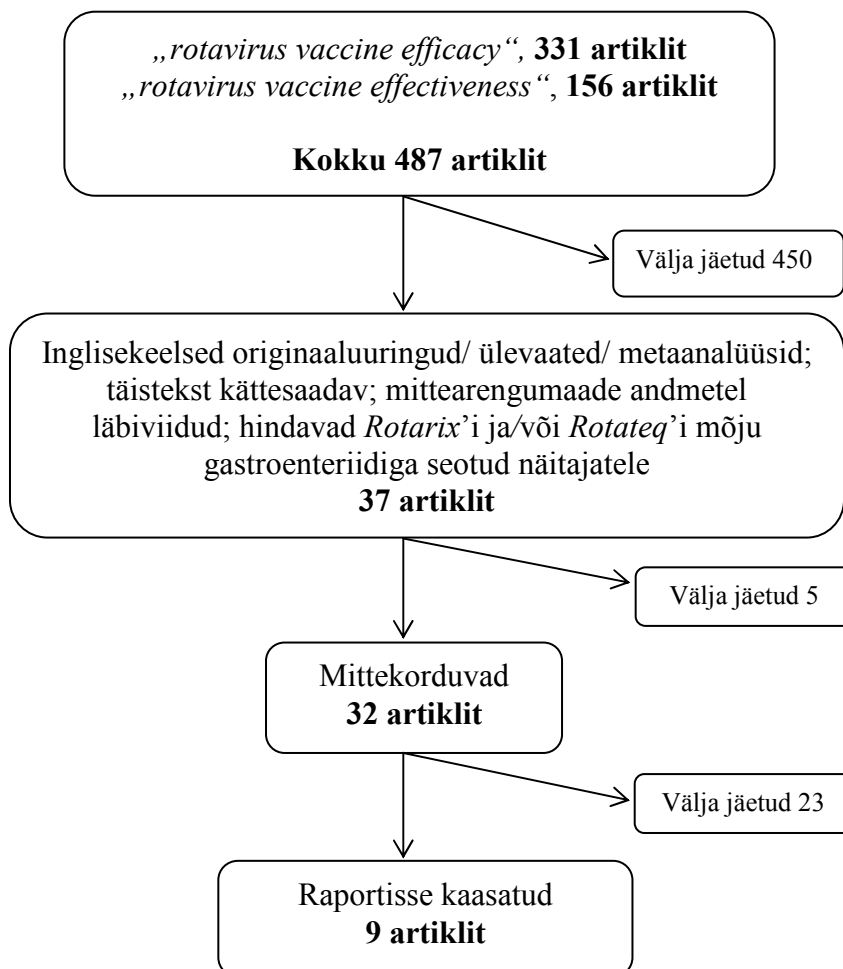
Rotarix on näidustatud rotaviiruse poolt põhjustatud gastroenteriidi vastaseks aktiivseks immuniseerimiseks imikutel vanuses 6 kuni 24 elunädalat.

Varasema või hilisema rotaviiruse vaktsiini manustamise efektiivsust ega ohutust pole uuritud. Miinimumintervall dooside vahel on 4 nädalat. Vaktsiine võib manustada samaaegselt teiste monovalentsete või kombineeritud vaktsiinidega, mis sisaldavad Haemophilus influenza b, inaktiveeritud poliomüeliidi, meningokokk C, B-hepatiidi, difteeria-teetanuse-läkakõha või pneumokoki konjugeeritud vaktsiini. Samaaegset manustamist gripivaktsiiniga pole uuritud.

5.1 Infoallikad vaktsiinide efektiivsuse uuringute kohta

Mõlema vaktsiini puhul lähtusime efektiivsuse (ja ohutuse) kirjeldamisel ametlikest ja 2011 juulis kehtivatest ravimiomaduste kokkuvõtetest, mis on kättesaadavad Ravimiameti ja Euroopa Komisjoni veebilehtedel, samuti ravimite müügioa andmisele eelneva protsessi (*scientific discussion*) ja toimiva turujäreelvalve käigus kogutud ja avaldatud avalikust informatsioonist. Täielikuma ülevaate saamiseks tehti septembris 2011 otsingud MEDLINE'i ja Cochrane Reviews andmebaasides.

MEDLINE'is määrati otsingu kohaks lühikokkuvõtted (*abstract*) ja otsingusõnadena kasutati „*rotavirus vaccine efficacy*“ ja „*rotavirus vaccine effectiveness*“. Otsingusõnade abil leitud artiklite seast analüüsi sobivate valimiseks pidid artiklid vastama järgmistele kriteeriumidele: inglisekeelsed originaaluuringud või ülevaated või metaanalüüsid; täistekst kättesaadav; mittearengumaade andmetel läbiviidud; hindavad *Rotarix*'i ja/või *Rotateq*'i mõju gastroenteriidiga seotud haigestumisele ja suremusele (mitte antikehade tekkele).



Joonis 1. Artiklite selekteerimine MEDLINE'i andmebaasist.

Esmase otsingu tulemusena leiti 487 artiklit, millest kõigile kriteeriumitele vastas 32 ja nende 32 artikli avaldamisandmed on loeteluna esitatud lisas 1. Siin peatükis kirjeldatakse neist 9 artiklit, mis pakkusid kvaliteetset ja mitmekülgset infot vaktsiinide efektiivsusest. Artiklite läbitöötamisel leiti viidatud kirjandusest veel 2 uut artiklit, mis samuti analüüsi kaasati.

Cochrane Reviews andmebaasis otsiti lühikokkuvõtetest (*abstract*) otsisõna „*rotavirus vaccine*“. Vasteks saadi üks ülevaateartikkel rotaviiruse vaktsiinide efektiivsusest diarröa ennetamisel (Soares-Weiser 2010).

Järgnevalt on esitatud vaktsiinide efektiivsust kirjeldavate kliiniliste uuringute kokkuvõtted, seejärel ära toodud Cochrane'i ülevaateartikli ja vaksineerimisjärgsete levimusuuringute tulemused.

5.2 Randomiseeritud kliinilised uuringud

Rotateq

Rotateq'i ravimiomaduste kokkuvõttes esitatakse kahe platseeborühmaga kliinilise uuringu tulemused (Vesikari 2006 ja Vesikari 2010). Lisaks antakse järgnevalt ülevaade kolme uuringu tulemustest, mis kajastavad vaksineerimisprogrammide käivitamise tulemusi USA-s ning Prantsusmaal.

5.2.1 Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Merck protocolV260-006 (Vesikari 2006)

Kokku 11 riigis ja 5673 lapsel (neist 2839 platseebo- ja 2834 vaktsiinigrupis) hinnati RVGE esinemissagedust läbi vaksineerimisjärgse ühe täieliku puhangu perioodi. Teiseks hinnati kokku 68 038 lapsel (neist 34 035 vaktsiinigrupis) vaktsiini ohutust ja kõrvaltoimete esinemist ning rotaviirusliku gastroenteriidi tõttu hospitaliseerimiste ja erakorraliste arstikülastuste vähenemist kahe aasta jooksul. Uuringu peamised tulemused:

- esimese vaksineerimisjärgse puhangu perioodil hoidis *Rotateq* ära 74% (95%CI 67–80%) kõigist rotaviiruslike gastroenteriitide juhtudest ja vähendas 94% (95%CI 91–97%) hospitaliseerimist vajavate haigusjuhtude arvu;

- teisel rotaviiruse hooajal vähendas vaksineerimine raske gastroenteriidi esinemist 88% (95%CI 49–98%) ja mistahes raskusega gastroenteriidi esinemist 62% (95%CI 44–75%).

5.2.2 Finnish Extension Study (FES, Vesikari 2010)

Siin uuringus kasutati REST uuringu Soome kohorti, kuhu kuulus 20 736 last, keda jälgiti kolme aasta jooksul. Selles uuringus vähenes hospitaliseerimiste ja erakorralise meditsiini osakondade külastuste kombineeritud koguarv esimesel vaksineerimisejärgsel aastal 94% (95%CI 89–97%), teisel samuti 94% (95%CI 90–97%) ja kolmandal 86% (95%CI 51–97%).

Jälgimisperioodi vältel kogutud andmetest selgus, et 90% haiglaravi vajavatest rotaviiruslikest gastroenteriitidest olid põhjustatud G1 serotüübist ja vaktsiini efektiivsus antud tüve suhtes oli 95% (tabel 3). Vaktsiini efektiivsus oli üle 90% ka tüvede G3 ja G9 suhtes, kuid teisi serotüüpe peale G1 esines niivõrd harva, et tüvede G2 ja G4 osas ei olnud erinevus platseeborühmast statistiliselt oluline ja ka teiste serotüüpide osas ei luba väga laiad 95%CI vahemikud anda hinnangut kliiniliselt olulise efektiivsuse kohta.

Tabel 3. RVGE esinemissageduse kumulatiivne vähenemine rotaviiruse serotüüpide lõikes ühe täieliku puhangu korral mistahes raskusega haigusjuhtude osas ning 2. ja 3. aasta jooksul hospitaliseerimist vajavate haigusjuhtude osas (tabelis vähenemise %, 95% CI)

	G1–G4	G1	G2	G3	G4	G9
Haigestumuse vähenemine ühe täieliku puhangu perioodil	74% (67–80)	75% (67–81)	63% (2–88)	83% (<0–99)	48% (<0–92)	65% (<0–99)
Haiglaravi vähenemine kuni 2.a jooksul	94% (91–97)	95% (92–97)	88% (<0–98)	93% (49–99)	89% (52–97)	100% (69–100)
Haiglaravi vähenemine kuni 3.a jooksul	94% (91–96)	95% (93–97)	82% (16–98)	89% (53–99)	83% (51–96)	94% (62–99)

Andmed pärinevad *Rotateq* ametlikust ravimiomaduste kokkuvõttest, kus on summeeritud uuringute REST ja FES tulemused.

NB! Vaatamata sellele, et kliinilistes uuringutes (tabel 3) ei leidnud kinnitust vaktsiini efektiivsus teiste kui G1 serotüübi põhjustatud haigusjuhtude korral, tunnistati ametlikus näidustuses efektiivsust kõigi 5 serotüübi suhtes, mille antigeene vaktsiin sisaldab.

Rotarix

Rotarix'i ravimiomaduste kokkuvõttes esitatakse kahe platseeborühmaga kliinilise uuringu tulemused (Vesikari 2007 ning Ruiz-Palacios 2006 ja Linhares 2008). Lisaks on ära toodud Iisraelis käivitatud vaktsineerimisprogrammi tulemusena perearstiabi vajaduse vähenemist hindava uuringu tulemused (Muhsen 2011).

5.2.3 Vesikari (2007)

Kuues Euroopa riigis teostatud uuringus oli vaktsiinigrupis 2646 last ja platseebogrupid 1348 last (neist 74% Soomes) ning lapsi jälgiti kaks aastat RVGE esinemissageduse suhtes. Uuringu peamised tulemused:

- esimese vaktsineerimisjärgse puhangu perioodil hoidis *Rotarix* ära 87% (95%CI 80–92%) kõigist RVGE juhtudest, sh 96% (95%CI 89–98%) raskekujulistest ja vähendas vajadust arstiabi järele 92% (95%CI 84–96%);
- teisel rotaviiruse hooajal oli vaktsiini efektiivsus kõigi RVGE-de ärahoidmisel 72% (95%CI 61–79%), sh raske gastroenteriidi puhul 85% (95%CI 51–97%), mis vähendas vajadust haiglaravi järele 92% (95%CI 51–97%) ja mistahes arstiabi vajadust 76% (95%CI 51–97%).

Tabel 4. RVGE kumulatiivne vähenemine rotaviiruse serotüüpide lõikes esimesel eluaastal mistahes raskusega haigusjuhtude osas ning teisel eluaastal raskekujuliste (skoor >11 Vesikari 20-pallilisel skaala) ravijuhtude osas (tabelis vähenemise %, 95% CI)

	G1P[8]	G2P[4]	G3P[8]	G4P[8]	G9P[8]	Kõik P[8]
Kõik RVGE-d esimesel eluaastal	95% (88–99)	62% (<0–94)	90% (9–99)	88% (57–98)	76% (51–88)	88% (81–93)
Raske RVGE teisel eluaastal	96% (86–99)	90% (9–99)	83% (<0–99)	87% (<0–99)	76% (51–89)	87% (78–93)

Andmed pärinevad *Rotarix* ametlikus ravimiomaduste kokkuvõttes esitatud Euroopa (Vesikari 2007) uuringust.

5.2.4 Ruiz-Palacios (2006) ja Linhares (2008)

Mõlemas artiklis kirjeldatakse sama uuringut, kus Ladina-Ameerika riikides kaasati kokku enam kui 60 000 vastsündinut uuringusse vaktsiini ohutuse, kõrvaltoimete esinemise ja efektiivsuse hindamiseks. Sealhulgas 15 183 last olid jälgimisel 2 aastat (7669 vaktsiini- ja 7514 platseeborühmas). Vaktsineerimine vähendas mistahes rotaviirusinfektsioonide esinemist esimesel aastal 83% ja teisel 79% ning kahe aasta kokkuvõttes 80% (95%CI 71–87%). Vaktsineerimine vähendas haiglaravi vajadust 83% (95%CI 73–90%).

Uuringu käigus isoleeritud rotaviiruse tüvedest olid esimesel aastal pärast vaktsineerimist levinumad G1P[8] (52%) ja G9P[8] (17%). Teisel viirushooajal tõusis esikohale G9P[8] (54%) ning oluliselt tõusis alatüübi G4P[8] osakaal (16%). Vaktsiini efektiivsus G1P[8] tüve suhtes oli 82%. Mitte-G1 tüvede vastane koguefektiivsus oli 77%.

NB! Uuring näitas, et vaktsiini efektiivsus Ladina-Ameerika maades on märgatavalt väiksem kui Euroopas ning selle põhjuseks on erinevused serotüüpide levikus ja kindlasti ka tervishoiukorralduses – arstiabi halvema kättesaadavuse tõttu Ladina-Ameerikas on ka vaktsineerimise mõju arstiabi kasutamise vähendajana väiksem.

5.3 Ülevaateartikkel

Soares-Weiser (2010)

Cochrane'i ülevaate eesmärk oli hinnata *Rotateq*'i ja *Rotarix*'i efektiivsust rotaviirusest põhjustatud diarröa ennetamisel. Ülevaatesse kaasati 34 randomiseeritud kontrolluuringut Euroopast, Aasiast, Aafrikast, Põhja- ja Ladina-Ameerikast (*Rotarix* 26 uuringut, *Rotateq* 8 uuringut). Kokku osales valitud uuringutes 175 944 last.

Rotarix ja *Rotateq* vähendasid esimesel vaktsineerimisjärgsel aastal haigestumust rotaviiruse tagajärjel vastavalt 72% (RR 0,28; 95%CI 0,17–0,48) ja 73% (RR 0,27; 95%CI 0,22–0,33), teisel aastal 67% (RR 0,33; 95%CI 0,21–0,50) ja 62% (RR 0,38; 95%CI 0,26–0,55). Kolmandal aastal vaktsiinirühma ja platseeborühma tulemustes kummagi vaktsiini puhul olulist erinevust ei olnud. Raskete juhtude ennetamisel olid *Rotarix*'i ja *Rotateq*'i efektiivsused vastavalt 80% (RR 0,20; 95%CI 0,11–0,35) ja 93% (RR 0,07; 95%CI 0,01–0,50) esimesel ning 84% (RR 0,16; 95%CI 0,12–0,22) ja 89% (RR 0,11; 95%CI 0,03–0,47) teisel aastal. Statistiliselt vaktsiinide

efektiivsused oluliselt ei erine ning koondtulemuste kasutamisel tuleb arvesse võtta uuringute suurt heterogeensust.

Võrreldes platseeborühmaga olid mõlemad vaktsiinid rotaviirusest põhjustatud diarröa ennetamisel efektiivsed. Vaktsineerimine vähendas ka koguhaigestumust diarröasse ning vajadust arstiabi kasutamise järele. Kõrvalmõjude profiilid vaktsineeritute ja platseeborühma võrdluses ei erinenud.

5.4 Vaktsineerimisjärgsed levimusuurinud

5.4.1 Curns (2010)

USA-s võeti *Rotateq* kasutusele 2006.a ja seda soovitati kõigi väikelaste vaktsineerimiseks. Uuriti, kuidas aastatel 2007 ja 2008 oli muutunud alla 5-aastaste laste hospitaliseerimise sagedus ägeda gastroenteriidi ja sealhulgas RVGE tõttu.

Vaktsineerimisele eelnenud aastatel 2000–2006 oli ägeda gastroenteriidi tõttu hospitaliseerimiste suhtarv keskmiselt 101 juhtu 10 000 lapse kohta. Aasta pärast vaktsineerimisega alustamist oli hospitaliseerituid 16% vähem (85 juhtu 10 000 lapse kohta) ja 2008.a 46% vähem (55 juhtu 10 000 lapse kohta). Kõige suurem langus toimus vanusgrupis 3–11 kuud.

Kaks aastat pärast vaktsineerimise algust esines oluline hospitaliseerimiste arvu langus ka vanusgruppides, kes olid vaktsineerimiseks liiga vanad. See näitab, et vaktsiin võib vähendada haigestumist ka vaktsineerimata rahvastikus ehk tekitada üldimmuunsusfooni.

5.4.2 Wang (2010)

USA uuringus kasutati tervisekindlustusfirma UnitedHealthGroup raviarvete andmebaasi, et võrrelda ägeda gastroenteriidi esinemist *Rotateq*'ga vaktsineeritud 33 140 lapsel mittevaktsineeritud 26 167 lapsega kahel esimesel eluaastal. Vaktsineerimine vähendas haiglaravi vajadust 100% (95%CI 87–100%) ning arstikülastuste tõenäosust 96% (95%CI 76–100%), mistõttu samas suurusjärgus on ka kokkuhoid ravikuludes.

5.4.3 Gagneur (2011)

Prantsusmaal läbiviidud populatsioonipõhises prospektiivses kohortuurinud hinnati rotaviirusest põhjustatud diarröa tõttu hospitaliseerimise vähenemist 2008–2009 viirusehooajal alla 2-aastaste

laste seas pärast vaksineerimisprogrammi käivitamist 2007. Kasutati vaktsiini *Rotateq*. Täieliku vaksineerimisskeemi järgi vaksineeritud 1895 last võrreldi 2102 mittevaksineeritud lapsega. Suhteline hospitaliseerimise risk vähenes 98% (95% CI 83–100%).

5.4.4 Buttery (2011)

Austraalias lülitati rotaviirusvaktsiin riiklikku vaksineerimisprogrammi 2007 a. Et osariikidel oli õigus valida millist vaktsiini nad kasutasid, tekkis võimalus võrdleva hindamise teostamiseks, sest kokkuvõttes pooled vastsündinutest vaksineeriti *Rotateq*'i ja pooled *Rotarix*'ga. Analüüsiti haigestumist ja haiglaravi kasutamist kuus aastat enne ja kolm aastat pärast vaksineerimise alustamist. 18 kuud pärast programmi käivitamist oli vaktsiiniga kaetus kõrge – 87% vaksineerimisealistest lastest sai vähemalt ühe doosi ja 84% kaks kuni kolm doosi.

Vaksineerimisele järgnes oluline rotaviiruslike gastroenteriitide esinemissageduse langus, kusjuures ei olnud vahet, millist vaktsiini oli kasutatud. Vaksineerimisejärgsel kolmel aastal (2007–2009) vähenes hospitaliseerimine rotaviirusinfektsiooni tõttu esimesel kahel eluaastal keskmiselt 68% võrra. Kui kuus aastat enne vaksineerimist olid 41–58% haiglaravi vajanud gastroenteriitidest rotaviiruslikud, siis kahel vaksineerimisjärgsel aastal oli see poole väiksem (24%) ja 2009 a. langes RVGE-de osakaal 17%-ni.

5.4.5 Muhsen (2011)

Iisraeli uuringus hinnati *Rotarix*'i efektiivsust perearstiabi vajaduse vähendamisel alla 1-aastastel lastel 2008–2009 viirusehooajal. Registripõhises uuringus osales 34 642 last, kelle kohta võeti välja vaksineerimisstaatus ja gastroenteriidi diagnoosiga perearsti raviarved. Vaktsiiniga hõlmatus oli 55%.

Arstiabi vajava gastroenteriidi risk mittevaksineeritute seas oli 46,4% ja vaksineeritute seas 23,2%. Vaktsiini efektiivsus perearstiabi vajaduse ennetamisel oli 50,1% (95% CI 47,5–52,6%). Efektiivsus oli sarnane nii ühe- kui kahedoosilise vaksineerimise korral.

5.4.6 Paulke-Korinek (2010)

Austria uuringus hinnati vaksineerimisprogrammi efektiivsust rotaviirusest põhjustatud hospitaliseerimiste ennetamisel. Võrreldi 2001–2006 ja 2007–2008 aasta andmeid.

Juulis 2007 alustati rotaviiruse vastast vaktsineerimist riikliku programmi raames. Vaktsiiniga hõlmatus kahel esimesel programmiaastal oli 72%. Vaktsineerimisprogrammi käivitamisel 2007 a. oli kasutusel vaktsiin *Rotateq*, alates 2008.a *Rotarix*.

Kahe perioodi võrdluses vähenes alla 90-päevaste laste hospitaliseerimine 42% ja 90 päeva kuni 20 kuu vanustel lastel 73,6%. Vanemate laste seas hospitaliseerimine rotaviiruse tagajärjel ei muutunud. Vaktsineerimisealiste laste hospitaliseerimine vähenes kokkuvõttes 74%.

5.5 Vaktsiinide ohutus

Mõlema vaktsiini müügiloa eelsed kliinilised uuringud teostati suurtes populatsioonides ja neis ei leitud, et uuringurühma ja platseeborühma vahel oleks erinevusi kõrvaltoimete esinemise osas. Ilmnud on kergeid isemööduvaid ülemiste hingamisteede ja seedetrakti sümptomeid. Ka *Rotarix* ja *Rotateq* turustamisjärgse järelvalve käigus raskeid ootamatuid kõrvaltoimeid ei ole ilmnud.

Negatiivsed kogemused *Rotashield*'ga suunasid tähelepanu soole invaginatsiooni võimalikule esinemisele, kuid selle riski suurenemist ei ole täheldatud ei registreerimisele eelnenud kliiniliste uuringute käigus ega ka järelvalve raames.

Rotateq'i ohutust on põhjalikult käsitletud Soomes tehtud uuringud (Vesikari 2006, Vesikari 2009). Kuna *Rotateq*'i manustati lastele nädal enne teisi lapsea vaktsiine, võimaldas see hästi hinnata just *Rotateq*'st tingitud ägedate kõrvalmõjude ilmnemist, sh soole invaginatsioon, vaktsineerimisega seotud surmad, palavik, kõhulahtisus, oksendamine ja vereleid roojas. Ühe aasta jooksul peale esimese doosi saamist esines soole invaginatsiooni 12 lapsel *Rotateq*'i rühmas ja 15 lapsel platseeborühmas (RR 0,8, 95%CI 0,3–1,8). Tõsiseid kõrvaltoimeid esines mõlemas rühmas kokku ligikaudu 2%-l lastest. Ainukese erinevusena toodi välja dermatiitide (nahapõletike) suurem esinemissagedus vaktsineeritute rühmas. Surmasid esines mõlemas rühmas samuti võrdselt ning vaktsineeritute grupis ei tuvastatud ühtegi juhtumit, kus surma otseseks või kaudseks põhjuseks oleks olnud vaktsineerimine (Vesikari 2006, Vesikari 2009).

Rotarix vaktsiini ohutuse hindamiseks korraldati uuring (Ruiz-Palacios 2006), milles osales üle 63 000 Ladina-Ameerikast ning Soomest pärit vastsündinu. Ohutuse aspektist hinnati soole invaginatsiooni ja teiste raskete kõrvaltoimete esinemist kuni laste 1-aastaseks saamiseni. Rasked kõrvaltoimed olid defineeritud kui mistahes uued tervisega seotud probleemid, mis lõppesid

surmaga, olid eluohtlikud, vajasid haiglaravi, pikendasid haiglasolekut või põhjustasid invaliidsust. Soole invaginatsiooni esinemise osas vaksineeritute ja platseeborühmas erinevusi ei ilmnenud: 100 päeva jooksul peale esimest vaktsiinidoosi esines vaksineeritute rühmas 9 (2,84/10 000 vastsündinu kohta) ja platseeborühmas 16 (5,07/10 000 vastsündinu kohta) soole invaginatsiooni juhtumit. Vaksineeritute seas esines vähem tõsiseid kõrvaltoimeid nagu diarröa, dehüdratatsioon ja oksendamine, kui platseeborühmas (esinemissagedused vastavalt 293/10 000 vastsündinu kohta ning 331/10 000 vastsündinu kohta). Üldsuresmuses ei esinenud statistiliselt olulist erinevust kahe rühma vahel (Ruiz-Palacios 2006).

Seega saab seni läbiviidud uuringute alusel väita, et kahe kasutusel oleva rotaviiruse vaktsiini vahel ei esine erinevusi kõrvaltoimete profiilides ning mõlemad vaktsiinid on eesmärgipärasel kasutamisel ohutud.

5.6 Kokkuvõte vaktsiinide efektiivsusest ja ohutusest

Mõlemad vaktsiinid on osutunud väga tõhusaks keskmise raskusega ja raske rotaviirusinfektsiooni vältimisel – vaksineerimisega vähenevad RVGE-de esinemissagedus, ambulatoorsed arstivisiidid ja hospitaliseerimised rotaviirusinfektsiooni tõttu.

Kliinilistes uuringutes on vaktsiinide kaitsetoime seejuures oluliselt suurem, vahemikus 75–90%, kui on ilmnenud vaksineerimisprogrammide käivitamise järgselt, mil vähenemine haigestumises ja arstiabi kasutamises on 40–60% piires. Samal ajal on vaksineerimisprogrammide käivitamise järgselt täheldatud rotaviiruslike gastroenteriitide vähenemist mitte-immuniseeritute hulgas (üldimmuunsusfoon) mitmes riigis (Austraalia, USA, Soome).

Kliinilistes uuringutes *Rotateq*'i ja *Rotarix*'ga on arvatud erinevaid tulemusi vaktsiinide efektiivsuse kohta, mis on täpsed ja kehtivad konkreetse kliinilise uuringu kontekstis. Seejuures on arvutuslikud keskmise efektiivsuse väärtused *Rotarix* kasutamisel mõne protsendipunkti võrra suuremad, kuid keskmise väärtuse usaldusvahemikud ei võimalda lugeda seda erinevust statistiliselt ega kliiniliselt oluliseks.

Palju olulisem vaksineerimise efektiivsuse määraja on rotaviiruse serotüüpide levik ja epidemioloogilise olukorra dünaamika, mis on tõendatult väga muutlikud nii ajas kui piirkondlikult. Seepärast on võimatu ennustada, kas vaksineerimise algfaasis täheldatud

efektiivsus rotaviirusinfektsioonide sageduse ja sellest tuleneva ravivajaduse vähendamisel on püsiv või toimub siin muutusi.

Väärib rõhutamist, et ainsa Eestis tehtud uuringu (Tamm 2009) tulemused, kus serotüüpiseeriti kahe hooaja kohta 100 tüve, on vastupidised Soomes tehtud kliinilistele uuringutele (Vesikari 2006, Vesikari 2007, Vesikari 2010), millel põhinevad mõlema vaktsiini müügiload terves Euroopas, sest Soomes oli enam kui 90% rotaviirusnakkuste tekitaja G1 serotüübiga võrreldes Eestis 10%-ga.

6. Rotaviiruse vaktsiinide kulutõhusus

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

6.1. Kulutõhususe uuringute kaasamise meetodika

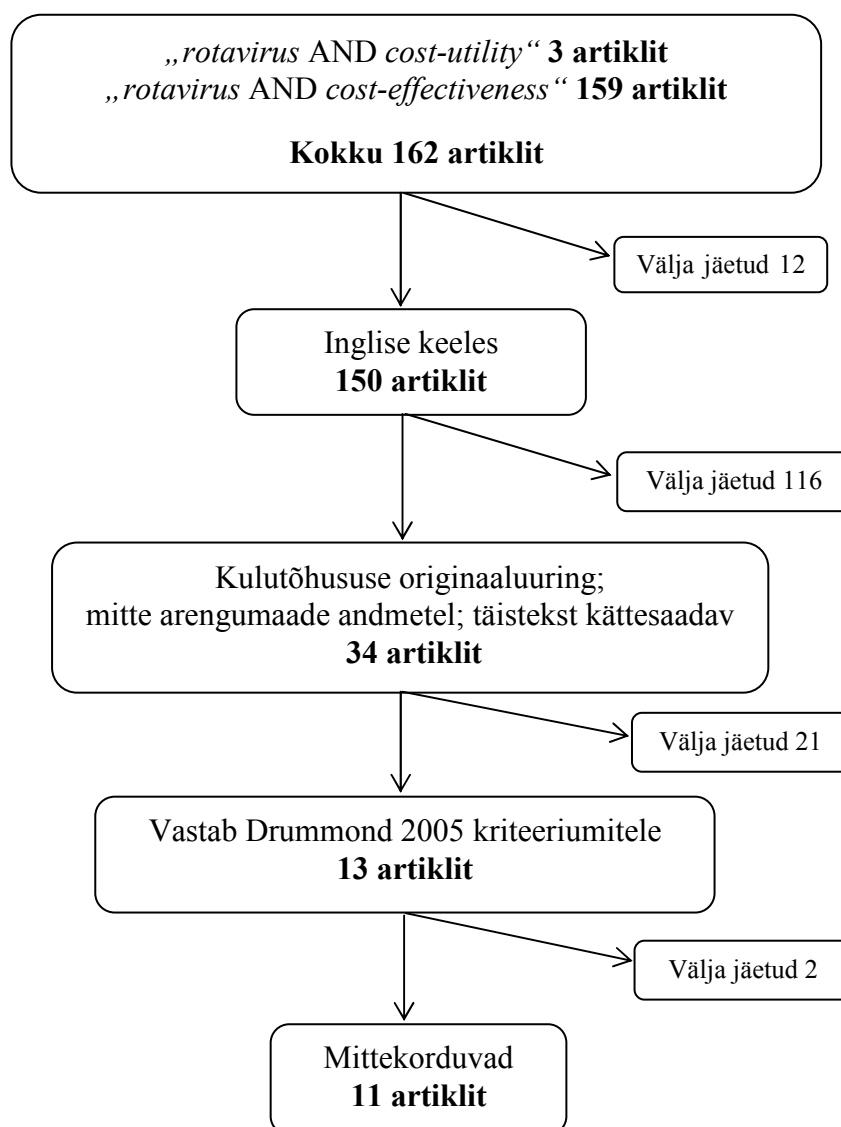
Kulutõhususe uuringute esimene ülevaade koostati aprillis 2011 ja teine ülevaade augustis 2011. Teadusartiklite andmebaasist PubMed otsiti otsingukohta piiramata vasteid sõnadele *rotavirus, cost-effectiveness* ja *cost-utility*. Esimene otsing märksõnadega „*rotavirus AND cost-utility*“ andis vasteks 3 artiklit ning otsing märksõnadega „*rotavirus AND cost-effectiveness*“ 147 artiklit. Augustis tehtud kordusotsing andis vasteks vastavalt 3 ja 159 artiklit. Analüüsi kaasati inglisekeelsed teaduslikud artiklid, mis kajastasid mitte-arengumaade andmetel läbiviidud kulutõhususe uuringute tulemusi. Analüüsi tarvis uuringute valimise protsessi kirjeldab joonis 2.

Lisaks otsiti sobivaid kulutõhususe raporteid INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) andmebaasist. Otsingu tegemiseks kasutati samuti otsisõnasid „*rotavirus AND cost-utility*“ ja „*rotavirus AND cost-effectiveness*“ otsingu välju piiramata. Publikatsiooni liigiks valiti „*HTA Published*“. Esimene otsing tehti samuti aprillis 2011 ja teine augustis 2011. Mõlemal korral olid otsingu tulemused identsed. Esimene otsingusõnade paar ei andnud ühtki vastet. Teine otsingusõnade paar andis vasteks kaks raportit, millest üks ei olnud täistekstina kättesaadav.

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

- uurimisküsimus oli selgelt ja üheselt määratletud?
- võrreldavad alternatiivsed interventsioonid olid selgelt välja toodud?
- erinevate interventsioonide kliiniline efektiivsus oli kirjeldatud?

- kõikide alternatiivide kulud ja väljundid olid identifitseeritud?
- kulusid ja väljundeid mõõdeti sobilikes ühikutes?
- kulud ja väljundid olid hinnatud usaldusväärselt?
- kulude ja väljundite hindamisel oli kasutatud diskonteerimist?
- leiti täiendkulu tõhususe määr?
- tundlikkuse analüüs oli teostatud?
- uuringu tulemused ja järeldused vastasid püstitatud uurimiseesmärgile?



Joonis 2. Ülevaatesse kaasatud artiklite selekteerimine PubMed'i andmebaasist

6.2 Uuringute ülevaade

Järgnevalt on iga uuringu puhul esitatud uuritavate arv ja kirjeldus, kasutatud mudel, kulud ja väljundid, diskonteerimismäär, kulutõhusust kirjeldavad tulemused ning mudeli muutujad, mille väärtused mõjutavad kulutõhususe hinnangut kõige rohkem. Kulutõhususe hinnangud on antud võrreldes üldist vaktsineerimist mittevaktsineerimisega. Tulemused on esitatud ühiskonna ja/või tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist, kasutades täiendkulutõhususe määra (ICER) ühe QALY, DALY ja/või ühe lisandunud eluaasta kohta (LYG, *life year gained, life year saved*).

6.2.1 Bilcke 2007

Belgia uuringus võrreldi vaktsiinide *Rotarix* ja *Rotateq* kulutõhusust aastasel sünnikohordil (118 366 last) seitsme aasta jooksul. Mudeli väljunditeks olid raske RVGE esinemissagedus ja haiglaravi juhtude arv. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d. Kulude poolel olid vaktsiinid *Rotarix* ja *Rotateq* ja nende manustamine; perearsti visiidid, haiglaravi ja ravimid; mittemeditsiinilised kulud (spetsiaalne toit, lapsehoidja jne). Kulud ja QALY-d diskonteeriti vastavalt 3% ja 1,5% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER ühe QALY kohta *Rotarix*'i kasutamisel üldvaktsineerimise tingimustes (hõlmatus 98%) 50 024 € ning *Rotateq*'i kasutamisel 68 321 €. Riiklik üldvaktsineerimine on kulutõhusam kui osaliselt rahastatud kõiki mittehõlmav vaktsineerimine (80% vaktsiiniga hõlmatus juures 80 458 € QALY kohta). Ühiskonna perspektiivist vaadatuna oleks vaktsineerimine *Rotarix*'iga kulusäästev (ICER negatiivne) ja *Rotateq*'i puhul kujuneks ühe QALY maksumuseks 29 618 €.

Kulutõhusus rahastaja perspektiivist vaadatuna on enim mõjutatud vaktsiini efektiivsuse langusest ajas, perearsti ja pediaatri visiitide arvust, meditsiinilist abi mittevajavate RVGE juhtude arvust ning RVGE-ga seotud surmadest. Samuti on kulutõhususe aspektist oluline haiglaravi maksumus, sümptomaatiliste rotaviirusinfektsioonide hulk ning kaotatud QALY-de hulk. Ühiskonna perspektiivist mõjutab kulutõhusust kõige rohkem kaotatud tööpäevade hulk lapse RVGE tõttu.

NB! Selle analüüsi eripäraks on haiguse tõttu halveneva elukvaliteedi omapärane käsitus – väikelapse enesetunde halvenemisele liideti ühe hooldaja elukvaliteedi halvenemine ja kaaluti

elukvaliteedi halvenemise laiendamist isegi enamatele pereliikmetele. Tavapäraselt piirduakse kulutõhususe uuringutes haiguse mõju hindamisel patsiendi endaga.

6.2.2 Chodick 2009

Iisraeli uuringus hinnati 143 500 vastsündinu *Rotarix*'i ja *Rotateq*'ga vaktsineerimise kulutõhusust. Otsustuspuu mudelit kasutades hinnati kulusid ja väljundeid laste 5-aastaseks saamiseni.

Mudeli väljundite poolel kasutati RVGE esinemissagedust ja pöördumisi perearsti vastuvõtule nimetatud põhjusel, samuti hinnati haiglaravi vajavate juhtude arvu, haiglatekkest RVGE juhtude hulka ning surmade arvu RVGE tagajärjel. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d. Kulude poolel kaasati tervishoiuteenuste osutamisega seotud kulud (eriarst, haiglaravi) ja kaudsete kuludena saamata jäänud töötasu haigestumise või surma tagajärjel. Kulud ja QALY-d diskonteeriti 3% aastas.

Ühiskonna perspektiivist oli ICER *Rotarix*'i kasutamise korral ühe QALY kohta 10 995 \$ ning *Rotateq*'i kasutamisel 30 674 \$. Rahastaja perspektiivist oleks ICER *Rotarix*'i kasutamisel 31 396 \$ ja *Rotateq*'i kasutamisel 50 848 \$ QALY kohta.

Tundlikkuse analüüs näitas, et kulutõhusus on enim mõjutatud järgmistest sisenditest ja väljunditest: RVGE osakaal kõikidest alla 5-aastaste laste viiruslikest gastroenteriitidest (antud juhul võeti selleks 27%), vaktsiini efektiivsus kergete RVGE-de ärahoidmisel ja vaktsiini hind.

6.2.3 Goossens 2008

Hollandi uuringus hinnati kuni 4-aastaste laste *Rotarix*'ga vaktsineerimise kulu-kasulikkust (*cost-utility*) ja kulutõhusust Markovi mudeli abil.

Mudeli väljundite poolel oli rotaviirusinfektsioonist põhjustatud perearsti visiitide arv, haiglaravi vajavate juhtude arv ja suremus. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d. Kulude poolel vaktsiin, tervishoiuteenuste osutamisega seotud kulud (perearst, haiglaravi) ja kaudsete kuludena saamata jäänud töötasu, transport, käsimüügiravimid ja lisamähkmed. Kulud diskonteeriti 4% ja QALY-d 1,5% aastas.

Sõltuvalt vaktsiini hinnast oli ICER ühiskonna perspektiivist vaadatuna 21 900 kuni 35 076 € QALY kohta. Tulemused on kõige rohkem mõjutatud hospitaliseerimise tõenäosusest.

6.2.4 Jit 2009 ja Jit 2010

Uuringutes hinnati rotaviiruse vastase vaktsineerimise kulutõhusust viies Euroopa riigis: Inglismaal ja Walesis, Belgias, Soomes, Prantsusmaal ja Hollandis. Kõigis riikides jälgiti lapsi 5-aastaseks saamiseni. Omavahel võrreldi *Rotarix*'i ja *Rotateq*'ga vaktsineeritud ning vaktsineerimata kohorte. Kulude ja väljundi hindamisel kasutati Markovi mudelit.

Mudeli väljundite poolel oli kodus ravitavate, ambulatoorsete, haiglaravi vajavate ja haiglatekete haigusjuhtude ning surmade arv. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d. Kulude poolel tervishoiuteenuste osutamisega seotud kulud (ambulatoorne, esmatasand, haiglaravi, haiglatekete nakkuste ravi) ja kaudsed kulud nagu koduse ravi ja hooldamise tõttu saamata jäänud töötasu, transport, käsimüügiravimid ja lisamähkmed. Kulud ja QALY-d diskonteeriti 3% aastas.

Kulutõhususe piirväärtuseks võeti 30 000 € QALY kohta. Rahastaja perspektiivist oleks vaktsineerimine kulutõhus üksnes Soomes, kus ICER ühe QALY kohta *Rotateq*'i puhul oli 27 000 € ja *Rotarix*'i puhul 15 000 €. Belgias vastavalt 75 000 ja 64 000 €; Walesis 150 000 ja 110 000 €; Prantsusmaal 84 000 ja 65 000 €; ja Hollandis 94 000 ja 88 000 €. Leiti, et vaktsineerimine *Rotarix*'ga on kulutõhusam kui *Rotateq*'ga, kuid autorid rõhutavad, et kahe vaktsiini võrdlusesse tuleks suhtuda ettevaatusega, sest aluseks olevad efektiivsusuuringud ei ole omavahel täielikult võrreldavad. Kui vaktsiin soetatakse turuhinnaga, siis ei ole vaktsineerimine kulutõhus üheski viiest riigist.

Prantsusmaal ja Hollandis mõjutab kulutõhususe hinnangut oluliselt diskonteerimismäär. Kaudsete kulude ehk ühiskonna perspektiivi kaasamine avaldab suurt mõju kõikide riikide puhul, välja arvatud Hollandis.

6.2.5 Lorgelly 2008

UK uuringus hinnati rotaviiruse vastase vaktsineerimise kulutõhusust 632 000 lapsel. Võrreldi universaalset vaktsineerimist ja mittevaktsineerimist sõltumata vaktsiini tüübist (*Rotateq* või

Rotarix). Uuringu hetkel vaktsiine UK-s veel ei turustatud, mistõttu nende hind polnud teada ja kõigi dooside manustamise maksumuseks võeti mõlema vaktsiini korral võrdselt 60 £. Otsustuspuu mudelit kasutades hinnati kulusid ja väljundit viie aasta jooksul.

Mudeli väljundite poolel oli haigusjuhtude, perearsti külastuste ja EMO külastuste arv, haiglaravi- ja surmajuhude arv. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d. Kulude poolel kaasati vaktsiini maksumus, tervishoiukulud (pere- ja eriarsti, EMO, haiglaravi, retseptiravimid), kaudsed kulud (saamata jäänud töötasu haigestumise ja surma tõttu, käsimüügiravimid). Kulud ja QALY-d diskonteeriti 3,5% aastas.

Rahastaja perspektiivist oli ICER 60 £ ühe välditud juhu ning 177 212 £ ühe võidetud eluaasta kohta. Ühiskonna perspektiivist võimaldaks vaktsineerimine säästa 4,5 miljonit £ (ICER'it ei arvatatud).

Rahastaja perspektiivist mõjutab kulutõhusust kõige enam vaktsiini efektiivsus tõsiste haiguste puhul, hospitaliseerimiste arv ja maksumus, haiglaravi kestvus ning haigusjuhtude arv. Ühiskonna perspektiivist lähtuvalt töölt eemaloldud päevade arv, saamata jäänud töötasu, vaktsiini efektiivsus, haigusjuhtude arv ja diskonteerimise määr.

6.2.6 Mangen 2010

Hollandi uuringus hinnati *Rotateq*'i ja *Rotarix*'ga vaktsineerimise kulutõhusust kogu Hollandi vastsündinute populatsioonil. Markovi mudelit kasutades hinnati väljundit ja kulusid 20 aasta jooksul arvestades, et igal aastal vaktsineeritakse 200 000 vastsündinut.

Mudeli väljundite poolel olid RVGE juhud, mis ei vajanud arstiabi; RVGE juhud, mis vajasisid perearsti sekkumist; RVGE juhud, mis vajasisid haiglaravi; haiglatekked RVGE juhud; ja RVGE tagajärjel tekkinud surmajuhud. Ärahoitud suremuse ja haigestumise alusel leiti DALY-d ja lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid tervishoiukulud (pere- ja eriarst, haiglaravi, ravimid) ja kaudsed kulud (saamata jäänud töötasu, transport, käsimüügiravimid, lisamähkmed jne). Kulud diskonteeriti 4% ja DALY-d 1,5% aastas.

Rahastaja perspektiivist oleks ärahoitud DALY hinnaks *Rotarix*'i puhul 53 000 € ja *Rotateq*'i puhul 58 000 €; ühe lisandunud eluaasta kohta vastavalt 95 000 € ja 100 000 €. Ühiskonna perspektiivist vastavalt 49 000 € ja 54 000 € DALY kohta ja ühe lisandunud eluaasta kohta vastavalt 88 000 € ja 94 000 €. Uuringu tulemusena arvavad autorid, et kui kulutõhususe

piirmäär 20 000 € oleks otseselt üle kantav DALY-dele, poleks vaksineerimine kummagi vaktsiini korral kulutõhus.

Kulutõhususe hinnangut mõjutavad kõige enam vaktsiinidoosi hind, diskonteerimismäär, rotaviiruse levimus hooajati, suremus RVGE tagajärjel, meditsiinilist tähelepanu vajavate juhtude hulk ning kasutatud haiguskaalud (*disability weights*) ning kvaliteedikaalud (*quality weights*).

6.2.7 Martin 2009

UK andmete alusel viis Glaxo töörühm läbi uuringu, kus hinnati ainult *Rotarix*'i kulutõhusust 716 000 vastsündinul. Markovi mudelit kasutades hinnati vaksineeritud ja vaksineerimata kohordi kulusid ja väljundit UK keskmise eluea jooksul.

Mudeli väljundite poolel olid rotaviirusest põhjustatud haigusjuhtude arv, perearsti abi vajavate haigusjuhtude arv, EMO abi vajavate haigusjuhtude arv, haiglaravijuhtude arv, haiglatekkestes haigusjuhtude arv, haiglaravi kestus, telefonikonsultatsioonide ja surmajuhtude arv. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d. Kulude poolel olid vaktsiini hind; perearsti, EMO, haiglaravi ja telefonikonsultatsioonide kulud; retseptiravimid ning kaudsetest kuludest saamata jäänud töötasu ja transpordikulud. Kulud ja QALY-d diskonteeriti 3,5% aastas.

ICER rahastaja perspektiivist oli 23 298 £ QALY kohta. Ühiskonna perspektiivist 11 459 £ QALY kohta. Kulutõhusust mõjutavad kõige enam perearstivisiitide arv ja hospitaliseerimisega seotud kulud.

6.2.8 Melliez 2008

Prantsusmaa uuringus koostati Markovi otsustuspuu, et jälgida 750 000 last kolme aasta jooksul. Immuniseerimisprogrammiga väheneks aastas diarröa juhtude arv 89 000 ja haiglaravi juhtude arv 10 500 võrra ning välditaks 8 surmajuhtu rotaviirusinfektsioonide tõttu. Vaksineerimiskuuri maksumuse 150 € korral kujuneks riikliku programmi maksumuseks 95 milj € ja ühe QALY maksumuseks 138 000 €.

6.2.9 Newall 2007

Austraalia uuringus hinnati *Rotarix*'i ja *Rotateq*'ga vaktsineerimise kulutõhusust 257 048 vastsündinul. Markovi mudelit kasutades hinnati vaktsineeritud ja vaktsineerimata kohordi kulusid ja väljundit viie aasta jooksul.

Mudeli väljundite poolel oli perearsti abi vajavate juhtude, EMO või haiglaravi vajavate juhtude ning surmade arv. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d. Kulude poolel olid tervishoiusüsteemi kulud (perearsti, EMO, haiglaravi) ja kaudsed kulud (saamata jäänud töötasu). Kulud ja QALY-d diskonteeriti 5% aastas.

Rahastaja perspektiivist oleks *Rotarix*'i kasutamine kulutõhusam kui *Rotateq*'i kasutamine – ICER vastavalt 60 073 ja 67 681 Austraalia \$ ühe QALY kohta. Võttes kulutõhususe piirmääraks 70 000 Austraalia \$ QALY kohta, oleks vaktsineerimine mõlema vaktsiini korral kulutõhus.

Kulutõhusust mõjutavad kõige enam vaktsiinidoosi ja selle manustamise hind, vaktsiini efektiivsus perearstivisiiti vajavate RVGE suhtes ning haiglaravi vajavate juhtude arv.

6.2.10 Rozenbaum 2011

Hollandi ekspertide konsensuskohtumistel vaadati üle uuemad andmed rotaviirusinfektsiooni vastase vaktsineerimise tervisetulemite ja ravikulude kohta. Uuringus koostati kohortmudel, et jälgida sünnikohorti viie aasta jooksul.

Immuniseerimisprogrammiga võiks vältida 34 124 RVGE juhtu ja 2779 haiglaravi juhtu alla 5-aastaste laste seas. ICER väärtuseks ühe võidetud QALY kohta kujunes 46 717 € vaktsineerimiskuuri maksumuse korral 75 € ning 85 468 € vaktsineerimiskuuri maksumusel 100 €.

6.2.11 Tilson 2011

Iirimaa uuringus kasutati kohortmudelit ja viie aasta perspektiivi ning leiti, et baas-stsenaariumi korral, mil vaktsiinikuur maksaks 100 €, oleks ICER ühe lisanduva QALY kohta *Rotarix*'i kasutamisel 112 048 € ja *Rotateq* kasutamisel 119 298 €.

6.3 Kokkuvõte avaldatud kulutõhususe uuringutest

Ülaltoodud 11 uuringu tulemused varieeruvad väga suurtes vahemikes ja selle põhjuseks pole mitte kasutatud mudel. Pigem on põhjuseks suured erinevused sisendites, mida modelleerimisel kasutatakse. Siinkohal esitatakse peatükis 6.2 esitatud uuringute tulemuste võrdlus.

Tabel 5. Vaksineerimisel lisanduva ühe QALY maksumus valitud uuringutes tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist

Uuring	Riik	<i>Rotateq</i>	<i>Rotarix</i>
Bilcke et al 2007	Belgia	68 321 €	50 024 €
Chodick et al 2009	Iisrael	50 848 €	31 396 €
Jit et al 2010 (5 riigi võrdlus)	Soome Inglismaa	27 000 € 110 000 €	15 000 € 150 000 €
Lorgelly et al 2008	UK	177 212 £	177 212 £
Mangen et al 2010	Holland	58 000 €	53 000 €
Martin et al 2009	UK	--	23 298 £
Melliez et al 2008	Prantsusmaa	142 000 €	115 000 €
Newall et al 2007	Austraalia	67 681 AU\$	60 073 AU\$
Tilson et al 2011	UK	119 298 €	112 048 €

Kuivõrd vaktsiini võimalik kasulikkus avaldub suhteliselt ruttu – paari aasta jooksul – siis on avaldatud uuringutes kasutatud nii Markovi mudelit kui ka otsustuspuu meetodit. Valdavalt hinnatakse kulutõhusust nii tervishoiusüsteemi kui ühiskonna perspektiivist lähtuvalt. Esimesel juhul kaasatakse rotaviirusega kaasnevate haiguste raviga seotud kulud, sealhulgas ka arstikülastuse broneerimiseks vajaliku telefonikõne kulud vanematele ja selle vastuvõtmiseks kulunud aeg arstikabinetis (Mangen 2010) või ka nende ravijuhtude ravikulud, kus arsti poole ei pöördata (Martin 2009).

Teisel juhul on arvestatud ka haigestunud patsiendi hooldamisel pereliikmetel saamata jäänud töötasuga ning lisanduvate mittemeditsiiniliste kuludega kuni mähkmete (Mangen 2010) ja matusekuludeni välja (Chodick 2009).

Kulutõhususe hindamisel on kasutatud maksimaalselt kohalikke andmeid rotaviirusinfektsiooni leviku ja haigusjuhtude ravikulude kohta, kusjuures märkimisväärne on, et vaktsiinide maksumus varieerub väga suurtes piirides (tabel 6).

Tabel 6. Vaktsiinide ühe doosi maksumused valitud uuringutes (€ / esialgne valuuta)

Uuring	<i>Rotateq</i>	<i>Rotarix</i>
Bilcke et al 2007	37 €	56 €
Chodick et al 2009	61 €/ 81 \$	85 €/ 113 \$
Goossens et al 2008	--	55 €
Jit et al 2010	28 € (NL) – 48 € (FR)	41 € (FI) – 62 € (FR)
Lorgelly et al 2008	24 €/ 20 £	36 €/ 30 £
Mangen et al 2010	28 €	45 €
Martin et al 2009	--	43 €/ 41 £
Melliez et al 2008	53 €	57 €
Newall et al 2007	48 €/ 60 AU\$	65 €/ 80 AU\$

Seni avaldatud ja siin alapeatükis kirjeldatud kulutõhususe uuringute tulemused varieeruvad väga suurtes piirides. Bilcke ja Beutels (2009) analüüsisid võrdlevalt kõiki kuni 2008. aastani ilmunud rotaviirusinfektsiooni vaksineerimise kulutõhususe modelleerimisi ja leidsid, et erinevuste põhjuseks pole mitte kasutatud mudel vaid suured erinevused sisendites, mida modelleerimisel kasutatakse. Tabelis 7 on esitatud äärmuslikud väärtused, mida kasutati arenenud maade korral, st Euroopa, USA ja Austraalia andmetel tehtud analüüsid.

Tabel 7. Erinevused peamiste sisendite väärtustes, mida on kasutatud kulutõhususe modelleerimisel teaduskirjanduses (Bilcke ja Beutels 2009)

	Väikseim väärtus	Suurim väärtus
Efektiivsus mistahes haigusjuhu ärahoidmisel	50%	87%
Efektiivsus raskekujulise haigusjuhu ärahoidmisel	75%	100%
Haiglaravi episoodi kogumaksumus	596 \$	5115 \$
Ambulatoorse visiidi maksumus	16 \$	131 \$
Vaktsineerimise maksumus, st kõigi dooside manustamine	9 \$	232 \$
Rotaviirusnakkusest põhjustatud surmajuhte 100 000 lapse kohta aastas	0,03	0,8
Rotaviirusnakkusest põhjustatud haiglaravi juhte 1000 lapse kohta aastas	2,9	8,7
Rotaviirusnakkusest põhjustatud ambulatoorseid arstikülastusi 1000 lapse kohta aastas	24	107

Väga varieeruvad tulemused avaldatud kulutõhususe uuringutes näitavad, et nende tulemuste ülekandmine Eestisse ei ole võimalik ning rõhutavad vajadust teostada kulutõhususe analüüs vastavalt konkreetse riigi haigestumise, ravitavade ja ravikulude andmetele.

7. Kulutõhususe arvutamise metoodika

Kulutõhususe hindamisel kasutatakse modelleerimist, sest tulemuste üldistatavuse huvides tuleb sünteesida andmeid erinevatest allikatest (haiguse epidemioloogia, kliinilised uuringud ravimeetodite kohta, majanduslikud tulud ja kulud), testida erinevate eelduste ja sisendite (terviseriski suurus, ravimeetodi efektiivsus, kulud) mõju ja ekstrapoleerida tulemusi erinevate tulevikustsenaariumite jaoks.

7.1 Kulutõhususe hindamise eesmärgid

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

Samas on tervishoiusüsteemides, kus arstiabi eest tasutakse valdavalt kas riigieelarvest või ravikindlustuse kaudu, enim kasutusel ja vähem vaidlusi tekitavaks lähenemiseks kolmanda osapooli ehk ravi eest maksja perspektiiv. Tervishoiusüsteemi rahastaja vaatenurk on aluseks ka käesolevas raportis ja vaktsineerimise kulutõhusust on hinnatud järgmistes aspektides:

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

Kulude poolele on käesolevas raportis kaasatud hooldushüvitis, mida Eestis maksab Haigekassa töötavale lapsevanemale väikelapse haigestumise korral ja mis on antud analüüsi kontekstis käsitletav tervishoiusüsteemi kuluna. Seevastu töölt puudunud aega ja saamata jäänud töötasu, mida käsitletakse tavapäraselt kaudse kuluna, ei ole siin analüüsis arvestatud.

7.2 Mudel ja selle kirjeldus

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

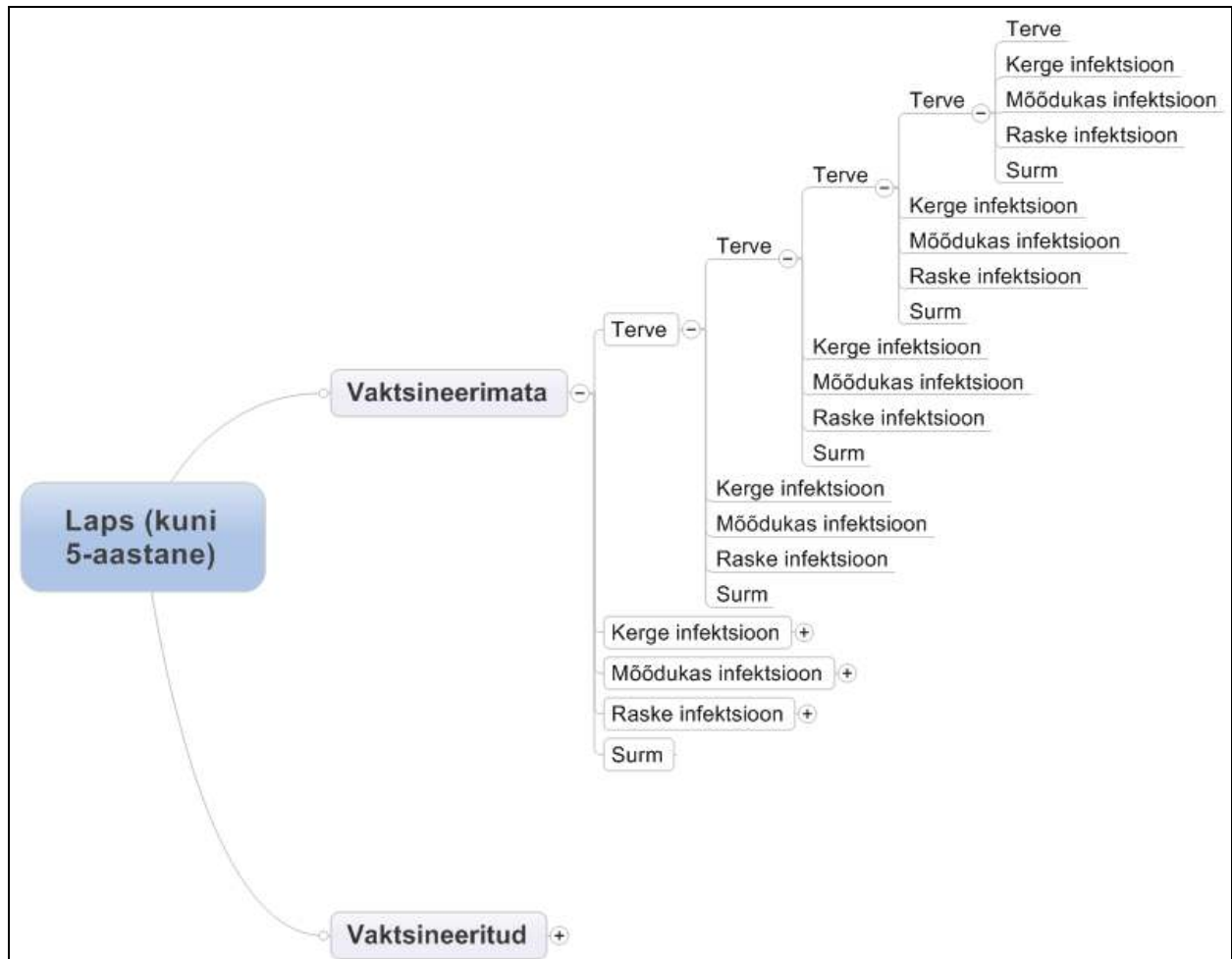
Markovi ahela alguses on hüpoteetiline grupp isikuid (kohort), kes protsessi käigus liiguvad etteantud terviseseisunditesse vastavalt üleminekutõenäosustele. Mudelis on reeglina vähemalt üks lõplik terviseseisund, millest väljuda ei saa ja mida nimetatakse neelduvaks seisundiks. Markovi analüüs lõpeb,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

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

Käesolevas töös koostati minimalistlik Markovi kohordimudel, mille lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 3 ja mis arendati välja programmis TreeAge Pro 2011 (TreeAge Software Inc). Mudeli ülesehituse väljavõtte programmist TreeAge on esitatud lisas 3 ja mudelis kasutatud sisendite väärtused koos viidetega nende päritolule on esitatud lisas 4.

Antud Markovi kohordimudel on vanus-struktureeritud (ehk üleminekutõenäosused on vanusspetsiifilised), deterministlik (ehk fikseeritud sisendparameetritega) ja staatiline (ehk ajas

muutumatu sisendparameetritega), milles on määratletud erinevad terviseseisundid. Mudeli eesmärgiks on kirjeldada lisaks kulude ja QALY-de muutustele ka haigestumise ja tervishoiuteenuste kasutamise vähenemist üle aja.



Joonis 3. Rotaviiruse vaktsiini Markovi otsustuspuu e kohordimudel.

7.3 Mudeli eeldused ja sisendid

7.3.1 Ajaperspektiiv

Mudel simuleerib konkreetse sünnikohordi haigestumise protsessi rotaviirusest põhjustatud akuutsesse diarröasse viie esimese eluaasta jooksul. Tsükli pikkuseks on üks aasta, mis tähendab, et igal aastal on võimalik hüpoteetilises kohordis olevatel lastel haigestuda.

7.3.2 Terviseseisundid ja neile vastav ravi

Mudelis kasutatud hüpoteetilises kohordis on algfaasis kõik lapsed terved ning kõik vaktsineerimata lapsed nakatuvad esimese viie eluaasta jooksul rotaviirusega ehk igal lapsel on vähemalt üks haigestumisjuhtum. Haigestumine või mitte-haigestumine sõltub haiguse levimusest, mis on teisendatud vanus-spetsiifilisteks tõenäosusteks ehk igal eluaastal on haigestumise tõenäosus erinev.

Haigestumise raskusest sõltuvalt ravitakse end kodus, külastatakse perearsti või paigutatakse laps haiglasse. Konkreetsemalt eeldab mudel, et kerge infektsiooni korral ravitakse last kodus, mõõduka infektsiooni korral pöörduakse perearsti poole ja raske infektsioon toob kaasa hospitaliseerimise ning kõige äärmuslikumal juhul võib haigestumine lõppeda surmaga. Iga haigusseisund toob kaasa teatava languse elukvaliteedis ning haigusseisundid, mille korral vajatakse arstiabi toovad kaasa ka kulud. Seega on igal haigusseisundil olemas hinnang haigestumisega kaasneva elukvaliteedi languse ja kulude kohta. Lisaks ravikuludele kaasnevad haigestumisega ka teatavad ravimikulud.

7.3.3 Populatsioon

Kasutasime Eesti 2010.a andmeid alla 5-aastaste laste kohta. Eeldatav eluiga sünnihetkel on mudelis 75,04 aastat, mis on võrdne kuni 5-aastaste Eesti tüdrukute ja poiste keskmise oodatava elueaga 2009. aastal. Oodatavat eluiga kasutatakse ainult enneaegsest surmast tingitud kvaliteetsete eluaastate kaotuse leidmiseks. Mudel tervikuna modelleerib viieaastast perioodi.

7.3.4 Vaktsineerimise skeem ja kaetus

Nõrgestatud elusvaktsiini *Rotarix* (GlaxoSmithKline) manustatakse kahes doosis 2. ja 4. elukuul. Nõrgestatud elusvaktsiini *Rotateq* (Sanofi Pasteur MSD) manustatakse kolmes doosis 2., 4. ja 6. elukuul. Eeldatakse, et mõlema vaktsiini puhul kokku 95% lastest läbib vaktsineerimise täies mahus. Tundlikkuse analüüsis on arvatud tulemused ka olukorras, kus vaktsiiniga hõlmatus oleks väiksem.

7.3.5 Vaktsiinide efektiivsus

Vaktsiinide efektiivsuse andmed on võetud kliinilistest uuringutest (Vesikari 2006, Vesikari 2007 ja Vesikari 2009), mis olid esitatud Euroopa Raviametile vaktsiinide müügilubade taotlemiseks ja mis kaasasid väikelapsi Euroopa riikidest, valdavalt Soomest, ja mida on lähemalt kirjeldatud 6. peatükis. Mudelis on eeldatud, et vaktsiini efektiivsus on muutumatu modelleeritava ajaperioodi jooksul. Tabelis 8 on esitatud vaksineerimisega saavutatud rotaviirusest põhjustatud haigusjuhtude vähenemine ja tulemuste 95% usaldusvahemikud, mis näitavad, et statistilist ja sisuliselt olulist erinevust vaktsiinide efektiivsuses ei ole seni tõendatud.

Tabel 8. Baas-stsenaariumis kasutatud vaktsiinide efektiivsused erineva raskusega rotaviirusinfektsiooni haigusjuhtude vältimisel kahe esimese vaksineerimisjärgse aasta jooksul.

Vaktsiin	Mistahes rotaviirusinfektsioon	Raske, haiglaravi vajav haigusjuht	Allikad
<i>Rotateq</i>	74% (67–80)	94% (92–96)	Vesikari 2006 ja Vesikari 2010
<i>Rotarix</i>	79% (73–84)	96% (84–99)	Vesikari 2007

7.3.6 Üleminekutõenäosused

Mudelis kasutatakse haiguse kulu kirjeldamiseks üleminekutõenäosusi, mis näitavad kui suur on tõenäosus liikuda seisundist „terve“ ühte kolmest haigusseisundist või seisundisse „surm“. Tõenäosused paigutatakse mudelisse aastate kaupa ehk tegemist on vanus-spetsiifiliste tõenäosustega, mis kajastavad konkreetses vanuses olevate laste haigestumist.

Käesoleva mudeli tarvis arvutasime üleminekutõenäosused Eesti 2010.a raviandmete alusel, mis on esitatud tabelites 1 ja 2. Mõõdukaks loeti haigusjuhud, kus oli pöördutud perearsti või eriarsti poole diagnoosiga A08 (soole viirusnakkushaigused). Raskeks rotaviirusinfektsiooniks loeti haiglaravi juhud diagnoosiga A08.0 (rotaviirusenteriit). Kergete infektsioonide (mis arstiabi ei vajanud) arvule hinnangu andmisel lähtuti teaduskirjanduses domineerivast seisukohast, et poolte haigusjuhtude korral arstiabi ei vajata ning selleks liideti sama vanusrühma mõõdukad ja rasked haigusjuhud.

Tabel 9. Vanus-spetsiifilised tõenäosused sattuda mudelis kasutatud seisunditesse

Vanus	Kerge infektsioon	Mõõdukas infektsioon	Raske infektsioon	Surm
0–1	0,031	0,016	0,015	0,00125
1–2	0,055	0,032	0,023	0,0005
2–3	0,048	0,034	0,014	0
3–4	0,043	0,036	0,007	0
4–5	0,036	0,033	0,004	0

Kuigi Eestis ei ole viimasel aastakümnel teadaolevalt ükski väikelaps surnud rotaviirusinfektsiooni tõttu, ei saa selle juhtumist välistada ja arvestades teadusuuringutes esitatud suuremuse tõenäosust (tabelis 7 suurim väärtus 0,8 surmajuhtu 100 000 väikelapse kohta) arvestati, et kümne aasta jooksul võib Eestis üks surmajuht rotaviirusinfektsiooni tõttu aset leida ning see juhtub lapse kahe esimese eluaasta jooksul.

Mudelis kasutatud haiglaravi vajaduse tõenäosus ületab ligi 50% võrra teaduskirjanduses esitatud maksimaalseid rotaviirusinfektsioonist tulenevaid hospitaliseerimise näitajaid (tabel 7), mistõttu baas-stsenaariumi korral on haiguskoormust kindlasti ülehinnatud.

7.3.7 Elukvaliteedi langus

Rotaviirusest põhjustatud haigestumisega seotud elukvaliteedi langus on tingitud haiguse raskusest ja kestusest. Väikelaste puhul, kes ei saa anda sõnalist hinnangut oma tervises seisundile, kasutatakse elukvaliteedi kaudset hindamist. Oma mudelis kasutame Inglismaa pediatrite ja perearstide poolt antud hinnanguid, mis kirjeldavad elukvaliteedi langust erineva raskusega rotaviirusinfektsiooni korral (Martin 2008). Võrreldes täie tervise juures oleva lapse elukvaliteediga (mille väärtuseks on 1,0), on selle uuringu alusel kerge ja mõõduka infektsiooni ajal elukvaliteet langenud 0,266 ja raske infektsiooni korral 0,386 võrra. Kui elukvaliteedi langus haiguspäeval korrutada haigena oldud päevade arvuga, saame summaarse elukvaliteedi vähenemise haigusepisoodi kohta (tabel 10), mida oma mudelis teisendame elukvaliteedi languseks ühe aasta kohta, sest kulutõhususe kirjeldamisel näitame täiendkulutõhususe määra lisandunud kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta (QALY).

Tabel 10. Haigusepisoodi kestus, elukvaliteedi langus haigusepisoodi vältel ja summaarselt ühe aasta perspektiivis.

Haigusseisund	Haigusjuhu kestus (päevade arv)	Elukvaliteedi langus haigusepisoodi vältel	Elukvaliteedi langus haigusjuhu kohta ühe aasta perspektiivis
Kerge infektsioon	4	-0,226	-0,0028
Mõõdukas infektsioon	8	-0,226	-0,0056
Raske infektsioon	11	-0,386	-0,011

7.3.8 Vaktsiinide maksumus ja vaktsineerimise kulu

Varasemates uuringutes varieerusid vaktsiinidooside hinnad suures vahemikus (tabel 6): *Rotateq*'i puhul oli odavaimaks hinnaks 28 € ja kalleimaks hinnaks 61 € ning *Rotarix*'i puhul vastavalt 36 € ja 85 €.

Eesti apteekides oli 2011 suvel müügil ainult *Rotarix* vaktsiin, mille ühe doosi maksumus raviminfo.ee andmetel (seisuga 10.06.2011) oli 49,93 €. Käesolevas uuringus võeti vaktsiinide *Rotarix* ja *Rotateq* ühe doosi manustamise hinnaks baas-stsenaariumis Ravimiameti hulgimüügi statistika 2010 ja 2011.a keskmised hinnad.

Tabel 11. Vaktsiinide hinnad baas-stsenaariumi korral

Vaktsiin	Tootja	1 doosi hulgimüügi hind Eestis 2010–2011
<i>Rotarix</i>	GlaxoSmithKline	40 €
<i>Rotateq</i>	Sanofi Pasteur MSD	42 €

Võrdluseks, *Rotarix* vaktsiini ühe doosi müügihind Suurbritannias oli BNF 2010.a andmetel 41,38 £. USA riiklike vaktsineerimisprogrammide hinnakirjas [CDC Vaccine Price List](#) on juuli 2011 seisuga ühe doosi *Rotarix* hind 89,2 \$ ja ühe doosi *Rotateq* hind 59,8 \$ ehk USA hindades maksab vaktsineerimine *Rotarix*'ga (2 doosi) 178,4 \$ ja *Rotateq*'ga (3 doosi) 179,4 \$ ehk sisuliselt võrdne hind, mis on ainuvõimalik konkureerivate pakkumiste tegemiseks. Seetõttu tundlikkuse analüüsis võtsime vaktsineerimise kogumaksumuseks 80 € mõlema vaktsiini korral.

7.3.9 Ravikulud

Andmed raske infektsiooniga seotud ravikulude kohta pärinevad Haigekassast ja kajastavad 2010.a diagnoosidega A08 haiglaravi juhtude keskmisi kogukulusid. Mõõduka infektsiooni ravikuludeks arvestati ühe perearsti visiidi maksumus, mis arvutati Eesti keskmise nimistu sissetuleku 1,2 milj krooni jagamisel keskmise visiitide koguarvuga 6000 (Eesti Haigekassa 2010.a majandusaasta aruanne). Kerge infektsiooni korral eeldati, et arstiabi ei vajata.

Ravimikulud kajastavad 2010. a keskmist retseptiravimite kulu samade diagnoosikoodidega lastel ning pärinevad samuti Haigekassast. Seega kõrvale on jäänud mistahes käsimüügiravimid või teised tooted, mida kõhulahtisuse ja palaviku korral lastel tavapäraselt kasutatakse.

Tabel 12. Ravikulud haiguse raskusastemete lõikes ja kulud ravimitele ühe haigusjuhu kohta

Kuluartikkel	Kulu	Allikas
Kerge infektsiooni ravi	0 €	Eeldus
Mõõduka infektsiooni ravi	13 €	Eksperthinnang
Raske infektsiooni ravi	250 €	Haigekassa
Kulud ravimitele ühe haigusjuhu kohta	6 €	Haigekassa

7.3.10 Kulud hooldushüvitistele

Alla 12-aastase lapse hooldajale maksab Eesti Haigekassa kuni kahe nädala jooksul töövõimetushüvitist. Hoolduspäeva keskmine hüvitatav summa oli 2010.a 16 € (Eesti Haigekassa 2010 majandusaasta aruanne). Lapse haiguse tõttu töölt puudunud keskmine päevade arv on väiksem kui lapse haiguseepisoodi kestus, sest Eestis on alla 1,5-aastaste laste üks lapsevanem lapsehoolduspuhkusel ja ka vanemate väikelastega peredes ei käi mitte alati mõlemad vanemad tööl. Hoolduslehte ei võeta ka siis, kui on teisi pereliikmeid, kes saavad haige lapsega koju jääda. Seetõttu arvestasime oma mudelis, et töölt puudunud päevade osakaal kõigi kuni 5-aastaste laste haigusjuhtude korral on 1/3 haiguseepisoodi kestusest, mis on kooskõlas teaduskirjanduses avaldatud tulemustega (Goossens 2008).

Hooldushüvitise kulud haiguseepisoodi kohta saadi keskmise hüvitatava summa korrutamisel keskmise töölt puudunud päevade arvuga erinevate haiguse raskusastmete korral (tabel 13).

Tabel 13. Haigusepisoodi kestus, töölt puudunud päevade keskmine arv ja hooldushüvitise kulu haigusjuhu kohta haiguse raskusastme järgi (€)

	Haigusepisoodi kestus (päevade arv)	Töölt puudunud päevi	Kulu hooldushüvitistele
Kerge infektsioon	4	1,3	20,8
Mõõdukas infektsioon	8	2,6	41,6
Raske infektsioon	11	3,6	57,6

Kõik mudelis kasutatud väljundid ja kulud diskonteeritakse 5% aastas.

8. Kulutõhususe modelleerimine – tulemused

Siin peatükis esitatakse kõigepealt baas-stsenaariumi tulemused ning seejärel tundlikkuse analüüs, mil varieeritakse sisendite väärtusi, et hinnata nende mõju ulatust. Kõik kasutatud eeldused ja parameetrid võivad olla ebatäpsed või aja jooksul muutuda, mistõttu teostasime tundlikkuse analüüse vastavalt haiguskoormuse, haigusjuhtude ravikulude, vaktsiinide efektiivsuse ja vaktsiinide maksumuse lõikes.

8.1 Baas-stsenaarium

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperthinnanguid, koostati baas-stsenaarium alapeatükis 7.3 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- rotaviirusinfektsiooni haiguskoormus arvutati Eesti 2010.a ravijuhtude esinemissageduse ja maksumuste alusel Haigekassa andmetel;
- vaktsiinide efektiivsus, mis võeti kliinilistest uuringutest;
- haigusjuhu kestus ja elukvaliteedi väärtused, mis võeti teaduskirjandusest;
- vaktsiinide maksumus, mis võeti Ravimiameti hulгимүүgi statistikast.

Kõigi vastündinute vaksineerimine rotaviiruse vastu hoiaks ära märkimisväärse hulga kergeid, mõõdukaid ja raskeid kõhulahtisuse juhtumeid, mille arvel vastavalt väheneb ka perearsti visiitide ja hospitaliseerimiste arv. Oodatult kõige suurem efekt avaldub just raskekujulise haiguse vältimisel, mis omakorda avaldub haiglaravi episoodide koguarvu vähenemisena.

Tabel 14. Juhtude arv Eesti sünnikohordil (16 000) viie aasta jooksul

Seisund	Mittevaksineerimine	<i>Rotarix</i>	<i>Rotateq</i>
Kerge infektsioon	3408	680	842
Mõõdukas infektsioon (arstivisiit)	2416	482	595
Raske infektsioon (hospitaliseerimine)	1008	38	58
Surm	0,48	0,0017	0,0026

Mittevaktsineerimisega võrreldes võidetakse *Rotarix* vaktsiini kasutamise korral kokku 57 ja *Rotateq* vaktsiini abil 55,7 QALY kogu sünnikohordi kohta (tabel 15). See teeb võiduks iga vaktsineeritud lapse kohta vastavalt 0,0036 ja 0,0035 QALY. Erinevused vaktsiinide vahel on korrelatsioonis efektiivsuse väärtustega kliinilistes uuringutes (tabel 8).

Tabel 15. Vaktsineerimisel võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY, diskonteeritud 5%) Eesti sünnikohordil (16 000) seisundite lõikes viie aasta jooksul

Seisund	<i>Rotarix</i>	<i>Rotateq</i>
Kerge infektsioon	7,2	6,8
Mõõdukas infektsioon	10,3	9,6
Raske infektsioon	11,3	11,1
Surm	28,2	28,2
Kokku	57,0	55,7

Kulude osas selgub (tabel 16), et hoolimata vaktsineerimisega saavutatavast kulude kokkuhoiust ravikulude (sh ravimikulud) ja hooldushüvitiste osas, on kogukulud vaktsineerimisel ikkagi oluliselt suuremad tänu vaktsiinide maksumusest tulenevatele kuludele.

Tabel 16. Kulud sünnikohordi kohta (eurodes, diskonteeritud 5%)

	Mitte- vaktsineerimine	<i>Rotarix</i>	<i>Rotateq</i>
Haigusjuhtude ravi	301 220	21 105	28 533
Hooldushüvitiste kulu	209 003	32 924	41 304
Vaktsineerimine	0	1 216 000	1 915 200
Kogukulud	510 223	1 270 029	1 985 037
Kogukulud 1 lapse kohta	31,89	79,38	124,07

Vaktsineerimise korral tekkivate täiendavate kulude ja täiendkulu tõhususe määra ning ravikulude kokkuhoiu paremaks võrdlemiseks on tabelis 17 esitatud mittevaktsineerimise ja *Rotarix*'i või *Rotateq*'ga vaktsineerimise võrdlus.

Tabel 17. Täiendkulu ja täiendkulu tõhususe määr (ICER) võrreldes mitte-vaktsineerimisega (€)

	<i>Rotarix</i>	<i>Rotateq</i>
Täiendkulu sünnikohordi kohta aastas	759 806	1 474 814
Kokkuhoid ravikuludelt vaktsineerimisel	280 115	272 687
Kokkuhoid hooldushüvitise kuludelt vaktsineerimisel	176 079	167 699
ICER ühe lisanduva QALY kohta	13 491	26 718

Järgnevates stsenaariumites käsitletakse selguse huvides olulisi sisendparameetreid eraldi ja võrreldakse olukorda baas-stsenaariumiga. Tegelikus elus võivad erinevad sisendid muutuda nii üheskoos kui erinevates kombinatsioonides või suundades, kuid kõigi selliste võimaluste väljaarvutamine pole mõttekas ega anna lisaväärtust.

8.2 Tundlikkuse analüüsid – sisendite mõju tulemustele

8.2.1 Vaktsiinide hind

Vaktsiinide maksumus on rotaviirusinfektsioonide korral selgelt kõige olulisem kulutõhusust mõjutav tegur. Baas-stsenaariumis kasutasime aastate 2010–2011 hulгимүүгihindu ja sellega ilmselt ülehindasime vaktsiinide maksumust, mis riiklike programmide hangetel on alati ja igal pool odavamad kui ühekordse ostu hind. Samuti on põhjust arvata, et kui toimuks riigihange, kujuneks pakkumised kahele vaktsiinile ühe vaktsineerimiskuuri kohta sarnaseks, olenemata sellest, kas vaktsiini on vaja manustada kahes või kolmes doosis.

Seega on tabelis 18 esitatud baas-stsenaariumiga võrreldes tulemused kui vaktsiinide hinnad oleksid 20% madalamad ning kui vaktsineerimine maksaks mõlema vaktsiini puhul 80 €.

Tabel 18. Täiendkulu ja täiendkulu tõhususe määr (ICER), kui vaktsiinide hind muutub (€)

	<i>Rotarix</i>	<i>Rotateq</i>
Baas-stsenaarium – <i>Rotateq</i> 'i maksumus on 58% suurem kui <i>Rotarix</i> 'l	1 270 029	1 985 037
sh ICER ühe lisanduva QALY kohta	13 491	26 718
Variant 2 – mõlema vaktsiini hind on 20% odavam	1 026 829	1 601 997
sh ICER ühe lisanduva QALY kohta	9 173	19 779
Variant 3 – vaktsineerimine mõlema vaktsiiniga maksab 80 € lapse kohta	1 270 029	1 285 837
sh ICER ühe lisanduva QALY kohta	13 491	14 051

Arvestades, et tõenäoliselt kujuneb vaktsiinide hind riigihanke korral sarnaseks, võrdlesime järgnevalt täiendkulu muutusi olukorras, kus vaktsineerimiskuuuri kogumaksumus on mõlemal vaktsiinil võrdne (80 €).

8.2.2 Vaktsiinide efektiivsus

Vaktsiinide efektiivsuse väärtused baas-stsenaariumi korral pärinesid kliinilistest uuringutest (tabel 8), mille tulemused iseseisvalt ei tekita kahtlusi, kuid võimalus uuringutes leitud efektiivsuse saavutamiseks tavapärasel kliinilises praktikas pole olnud kusagil võimalik. Samuti pole teadaolevalt seni esitatud ühegi uuringu tulemusi, mis veenvalt võrdleks mõlema vaktsiini efektiivsust samades epidemioloogilistes oludes. Seega, kuni pole tõendatud olulist erinevust vaktsiinide efektiivsuses, pole põhjust maksta nende eest erinevat hinda.

Küll aga on kliinilistes uuringutes osutunud vaktsiinide kaitsetoime oluliselt suuremaks, vahemikus 75–90%, kui on ilmnenud vaktsineerimisprogrammide käivitamise järgselt, mil vähenemine haigestumises ja arstiabi kasutamises on 40–60% piires. Seetõttu analüüsisime olukorda, kui vaktsiinide efektiivsus oleks 20% võrra väiksem, kui eeldatakse kliiniliste uuringute alusel. Selgus, et vaktsiinide efektiivsuse muutus omab kulutõhususele väiksemat mõju kui vaktsiinikuuri kogumaksumus.

Tabel 19. Täiendkulu tõhususe määr (ICER), kui vaktsiinide efektiivsus osutub tavapraktikas 20% väiksemaks kui kliinilistes uuringutes (€)

	<i>Rotarix</i>	<i>Rotateq</i>
Variant 3 – vaktsineerimine mõlema vaktsiiniga maksab lapse kohta kokku 80 € ja vaktsiinide efektiivsus on sama kui kliinilistes uuringutes	1 270 029	1 285 837
sh ICER ühe lisanduva QALY kohta	13 491	14 051
Variant 4 – kui vaktsineerimine maksab 80 € ja vaktsiinide efektiivsus on 20% väiksem	1 356 168	1 368 813
sh ICER ühe lisanduva QALY kohta	17 055	17 652

8.2.3 Haigestumus

Baas-stsenaariumis olime kasutanud Haigekassa andmeid arstiabi kasutamise kohta, mil arvele oli diagnoosiks märgitud rotaviirusinfektsioon. Seejuures ambulatoorsete visiitide sagedus Eestis oli sarnane teistes Euroopa riikides täheldatud tasemele, kuid haiglaravi kasutatakse Eestis enam kui kaks korda sagedamini kui Lääne-Euroopa riikides. Seetõttu arvutasime täiendkulu tõhususe määra olukorras, kus rotaviirusinfektsioonist tingitud haiglaravi oleks Eestis Euroopa keskmisel tasemel.

Tabel 20. Täiendkulu tõhususe määr (ICER), kui haiglaravi kasutamise sagedus rotaviirusinfektsiooni ravis Eestis oleks Euroopa keskmisel tasemel ehk 40% Eesti 2010.a sagedusest (€)

	<i>Rotarix</i>	<i>Rotateq</i>
Variant 3 – vaktsineerimine mõlema vaktsiiniga maksab lapse kohta kokku 80 €	1 270 029	1 285 837
sh ICER ühe lisanduva QALY kohta	13 491	14 051
Variant 5 – kui haiglaravi kasutamine rotaviirusinfektsiooni ravis Eestis oleks Euroopa keskmisel tasemel	1 260 589	1 271 677
sh ICER ühe lisanduva QALY kohta	28 565	29 787

Tuleb välja, et haiglaravi kasutamise väiksem tõenäosus rotaviirusinfektsiooni ravis suurendab oluliselt täiendkulu tõhususe määra, isegi enam kui vaktsiinide maksumus, sest haiglaravi maksumus on peamine kuluallikas ja selle vähendamise võimalustest sõltub rotaviirusvaktsiini kasutamisest loodetav kokkuhoid ravikuludes. Seega saab väita, et kui tavad Eestis haiglaravi kasutamiseks väikelaste gaastroenteriitide korral oleks Euroopa keskmisel tasemel, väheneks vaktsineerimise majanduslik kasutegur poole võrra.

8.2.4 Ravikulud

Baas-stsenaariumis kasutasime rotaviirusinfektsiooni ravikuludena Eesti Haigekassa poolt 2010.a tasutud arvete keskmist maksumust. On ilmne, et mõne aasta pärast on need kulud suuremad, mistõttu vaatasime, kui palju mõjutab tulemusi ravikulude suurendamine 25% võrra.

Tabel 21. Täiendkulu tõhususe määr (ICER), kui ravikulud Eestis suurenevad 25% võrra

	<i>Rotarix</i>	<i>Rotateq</i>
Variant 3 – vaktsineerimine mõlema vaktsiiniga maksab lapse kohta kokku 80 €	1 270 029	1 285 837
sh ICER ühe lisanduva QALY kohta	13 491	14 051
Variant 6 – kui ravikulud Eestis suurenevad 25% võrra	1 273 675	1 290 937
sh ICER ühe lisanduva QALY kohta	12 384	12 948

Tabelis 21 on vaadeldud perearsti (baaskulu on 13 €) ja hospitaliseerimise kulusid (baaskulu on 250 €) ja varianti, mil nende maksumus on vastavalt 16,3 € ja 312,5 €. Tulemustest on näha, et tervishoiuteenuste kallinemisel muutub vaktsiini kasutuselevõtt kulutõhusamaks, sest siis oleks rohkem kulusid, mida saab kokku hoida, kuid see efekt on oluliselt väiksem kui vaktsiini maksumuse või haiglaravi kasutamise sageduse mõju.

8.3 Kokkuvõte tulemustest

Kõigi vastsündinute vaktsineerimine rotaviiruse vastu hoiaks koostatud mudeli järgi ära ligikaudu 80% kergetest ja mõõdukatest ning 95% rasketest haiglaravi vajavatest RVGE juhtudest Eestis. Mõõdukate ja raskete juhtude vähenemise arvelt langeks oluliselt vajadus perearsti visiitide ja hospitaliseerimiste järgi. Kuigi surmajuhte rotaviirusnakkuse tagajärjel esineb Eestis üliharva, vähendab vaktsineerimine selle tõenäosuse praktiliselt olematuks.

Kuna ravi- ja hooldushüvitiste kulud on võrreldes kogu kohordi vaktsineerimise maksumusega suhteliselt madalad, kujunevad kogukulud vaktsineerimisel mittevaktsineerimisega võrreldes kuni 4 korda suuremaks. Kui mittevaktsineerimisel kuluks viie aasta jooksul RVGE ravile ja hooldushüvitistele ligikaudu 500 000 € sünnikohordi kohta, siis vaktsineerimise korral, võttes arvesse ka vaktsiini maksumust, oleks kogukulud 1–2 miljonit €.

Kuigi vaktsineerimisel rahalist kokkuhoidu ei saavutata, annab vaktsineerimine võidu väikelaste elukvaliteedis. Mittevaktsineerimisega võrreldes võidetakse *Rotarix*'i kasutamise korral kokku 57 ja *Rotateq*'i abil 55,7 QALY kogu Eesti sünnikohordi kohta viie aasta jooksul, mis teeb võiduks iga lapse kohta vastavalt 0,0036 ja 0,0035 QALY. Baas-stsenaariumi korral kujunes täiendkulutõhususe määraks tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist *Rotarix* kasutamisel 13 500 ja *Rotateq* kasutamisel 26 700 € QALY kohta. Erinevuse põhjuseks on siinjuures vaktsiinikuuri maksumus.

Arvestades, et seni pole siiski tõendatud olulist erinevust vaktsiinide efektiivsustes, pole ka põhjust maksta nende eest erinevat hinda, mistõttu riigihanke korral kujuneb vaktsiinide hind tõenäoliselt sarnaseks. Tundlikkuse analüüsides hinnati erinevate sisendite mõju kulutõhususele ning kõige tõenäolisemate stsenaariumite korral kujuneb ühe võidetud QALY maksumuseks 13 000 kuni 29 000 eurot.

Kõige olulisemad vaktsineerimise kulutõhusust mõjutavad tegurid rotaviirusinfektsioonide korral on vaktsiinide maksumus ning haiglaravi vajavate haigusjuhtude arv. Seejuures Eesti kõrge hospitaliseerimise tõenäosus väikelaste gastroenteriitide ravis muudab täiendava QALY maksumuse suhteliselt odavamaks kui on arvatud teistes Euroopa riikides.

Arutelu

Käesoleva analüüsi eesmärgiks oli tuvastada, milline on rotaviirusvastase vaktsineerimise mõju rahva tervisele ja ravikuludele avalikus tervishoiusüsteemis vaktsiini *Rotarix* või *Rotateq* kasutamise korral. Koostasime süstemaatilise ülevaate teadusuuringutest vaktsiinide efektiivsuse, ohutuse ja kulutõhususe kohta. Teaduskirjanduse põhjal saab väita, et mõlemad vaktsiinid on eesmärgipärasel kasutamisel efektiivsed ja ohutud. Vaktsiine võrdlevates kliinilistes uuringutes leitud erinevused efektiivsustes on marginaalsed ja seda erinevust ei saa lugeda statistiliselt ega kliiniliselt oluliseks.

Kulutõhususe hinnangud maailmas läbiviidud uuringutes varieeruvad suures ulatuses, kuid viitavad samas suunas meie analüüsi tulemustega – rotaviirusevastane vaktsineerimine hoiab ära märkimisväärse hulga haigusjuhte, mis muudab laste ja nende hooldajate elu mugavamaks, kuid toob kaasa suuri lisakulusid tervishoiusüsteemi rahastajale.

Väärib rõhutamist, et kõigi tervisetehnoloogiate seast tõusevad oma suure kulutõhususega esile klassikalised vaktsiinid ja nimelt selle poolest, et nende kasutamisel hoitakse kokku palju enam ravikulusid kui kulub vaktsiinidele ja nende manustamisele riiklike programmide kaudu.

Difteeria, teetanuse, läkaköha, punetiste, mumps, leetrite, tuberkuloosi ja poliomüeliidi ennetamiseks vaktsiinide kasutamisel hoiab iga vaktsineerimisele kulutatud dollar või euro kokku 2 kuni 5 korda rohkem, kui kuluks nende haiguste raviks (Koplan 1982, White 1985). Rääkimata ärahoitud surmadest ja püsivatest elukvaliteedi langustest, mida põhjustavad nende haiguste põdemisel tekkivad tüsistused. Selletasemelist kasutegurit ei ole rotaviiruse vaktsiinide kasutamisel oodata, sest nende abil ärahoitavad haigused on õnneks suhteliselt harva eluohtlikud ning vaktsiinid samas kordades kallimad kui klassikalised vaktsiinid.

Selle loogika alusel arvutasime vaktsiinide null-hinna, st leidsime kui suur võiks olla vaktsiinikuuri maksumus, et seda saaks täielikult katta vaktsineerimise abil kokku hoitud ravikulude vahenditega. Baas-stsenariumi korral suutis kogu sünnikohordi vaktsineerimine vähendada rotaviirusinfektsiooni ravikulusid ligikaudu 386 000 € võrra. Jagades selle summa Eesti sünnikohordiga (16 000 last), tuleb välja, et ravikulude võimaliku kokkuhoiu arvel saaks tasuda vaktsiinikuuri kogumaksumusest 24 € iga vaktsineeritava lapse kohta.

Kasutatud kirjandus

Rotaviirusinfektsioon, haiguskoormus, ravi ja ennetamine (ptk 2-4)

1. Cortese MM, Parashar UD (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2009;58(RR-2):1–25.
2. Forster JA, Guarino A, Perez N et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age. *Pediatrics* 2009; 123(3): e393-400.
3. Iturriza-Gomara MT, Dallman T, Banyai K. Rotavirus surveillance in Europe, 2005-2008: web-enabled reporting and real-time analysis of genotyping and epidemiological data. *J Infect Dis* 2009;200 Suppl 1:S215–21.
4. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006 Feb;12(2):304–6.
5. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S7–11.
6. Tamm E, Mägi D, Pruudel K et al. The burden of rotavirus gastroenteritis in children presenting to the tertiary care hospitals in Estonia. Poster presentation in 27th ESPID Annual Meeting 2009, Brussels, Belgium.
7. Terviseamet (www.terviseamet.ee, vaadatud 2011.a mais ja septembris)
8. Wang FT, Mast TC, Glass RJ et al. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics* 2010;125(2):e208–13.
9. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022–8.
10. Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff C-H. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr* 1999;Suppl426:24–30.
11. WHO (2011). Immunization, Vaccines and Biologicals. <http://www.who.int/immunization>
12. WHO (2011)a. Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm

13. WHO. Introduction of Rotavirus Vaccines Into National Immunization Programmes. WHO; 2009.
14. WHO. Rotavirus vaccines. WHO Wkly Epidemiol Rec 2007;82(32):285–95

Vaktsiinide efektiivsus ja ohutus (ptk 5)

15. Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1 Suppl):S25–9.
16. CDC (2010). Vaccine (RotaShield) and Intussusception.
17. Curns AT, Steiner CA, Barrett M, et al. Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states. *J Infect Dis* 2010;201(11):1617–24.
18. Gagneur A, Nowak E, Lemaitre T, et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: the IVANHOE study. *Vaccine* 2011;29(21):3753–9.
<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-rotashield-historical.htm>
19. Linhares AC, Velázquez FR, Pérez-Schael I, et al. Human Rotavirus Vaccine Study Group. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008;371(9619):1181–9.
20. Muhsen K, Chodick G, Goren S, et al. The uptake of rotavirus vaccine and its effectiveness in preventing acute gastroenteritis in the community. *Vaccine* 2010;29(1):91–4.
21. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, et al. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in austrian children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(4):319–23.
22. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al; Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354(1):11–22.
23. Soares-Weiser K, MacLehose H, Ben-Aharon I, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. Art. No.: CD008521. DOI: 10.1002/14651858.CD008521.
24. Tamm E, Mägi D, Pruudel K et al. The burden of rotavirus gastroenteritis in children presenting to the tertiary care hospitals in Estonia. Poster presentation in 27th ESPID Annual Meeting 2009, Brussels, Belgium.

25. Wang FT, Mast TC, Glass RJ et al. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics* 2010;125(2):e208–13.
26. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, et al. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine* 2009;28(2):345–51.
27. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *Eur J Pediatr* 2010; 169(11): 1379–86.
28. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370(9601):1757–63.
29. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al for Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354(1):23–33.

Kulutõhususe uuringud (ptk 6)

30. Bilcke J, Beutels P, De Smet F, et al. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of Belgian infants. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre. *KCE Reports* 2007;54C.
31. Chodick G, Waisbourd-Zinman O, Shalev V, et al. Potential impact and cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of children in Israel. *Eur J Public Health* 2009;19(3):254–9.
32. Goossens LMA, Standaert B, Hartwig N, et al. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix™ (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine* 2008;26:1118–27.
33. Jit M, Bilcke J, Mangen MJ, Salo H, et al. An Update to „The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe“. *Vaccine* 2010;28(47):7457–9.
34. Jit M, Bilcke J, Mangen MJ, Salo H, et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine* 2009;27(44):6121–8.
35. Lorgelly PK, Joshi D, Iturriza Gomara M, et al. Exploring the cost effectiveness of an immunization programme for rotavirus gastroenteritis in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2008;136:44–55.
36. Mangen MJ, van Duynhoven YT, Vennema H, et al. Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national immunization program? *Vaccine* 2010;28(14):2624–35.

37. Martin A, Batty A, Roberts JA, Standaert B. Cost-effectiveness of infant vaccination with RIX4414 (Rotarix) in the UK. *Vaccine* 2009;27(33):4520–8.
38. Melliez H, Levybruhl D, Boellec PY et al. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine* 2008;26:706–15.
39. Newall AT, Beutels P, Macartney K, et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Australia. *Vaccine* 2007;25(52):8851–60.
40. Rozenbaum MH, Mangen MJ, Giaquinto C et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands; the results of a consensus model. *BMC Public Health* 2011;11:462.
41. Tilson L, Jit M, Schmitz S et al. Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination in reducing rotavirus gastroenteritis in Ireland. *Vaccine* 2011;29:7463–73.

Kulutõhususe arvutamise metoodika ja tulemused (ptk 7–8)

42. Bilcke J, Beutels P. Reviewing the Cost Effectiveness of Rotavirus Vaccination. *Pharmacoeconomics* 2009;27(4):281–97.
43. Goossens LMA, Standaert B, Hartwig N, et al. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix™ (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine* 2008;26:1118–27.
44. Kemmeren J, Mangen MJJ, van Duynhoven YTHP, Havelaar AH. Rotavirus in priority setting of foodborne pathogens. Disease burden and costs of selected enteric pathogens. RIVM report 330080001/2006; 2006, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (National Institute for Public Health and the Environment): Bilthoven
45. Koplan JP, Axnick NW: Benefits, risks, and costs of viral vaccines. *Prog Med Virol* 1982;28:180–191.
46. Lorgelly PK, Joshi D, Iturriza Gomara M, et al. Exploring the cost effectiveness of an immunization programme for rotavirus gastroenteritis in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2008;136:44–55.
47. Martin A, Cottrell S, Standaert B. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. *J Med Econ* 2008;11(3):471–84.
48. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, et al. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine* 2009;28(2):345–51.
49. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370(9601):1757–63.

50. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al for Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354(1):23–33.
51. White CC, Koplan JP, Orenstein WA. Benefits, Risks and Costs of Immunization for Measles, Mumps and Rubella. *Am J Public Health* 1985;75:739–44.

Summary

Objectives: To evaluate the cost-effectiveness of vaccination against rotavirus with Rotarix or Rotateq compared to non-vaccination in Estonia from the third party payers perspective.

Methods: Markov cohort model was constructed to follow an approximate Estonian annual birth cohort of 16 000 children until the age of five. Vaccine coverage was assumed to be 95%. Vaccine efficacy of Rotarix against mild and moderate rotavirus gastroenteritis cases was assumed to be 79% and against hospitalization requiring severe cases 96%. For Rotateq efficacy was assumed to be 74% and 94% respectively. Main outcome measures of the model were mild (no medical attention necessary), moderate (GP visit needed) and severe (hospitalized) rotavirus gastroenteritis cases. Based on quality of life lost in association with measured outcomes, quality-adjusted life-years (QALY) were calculated for the vaccination and non-vaccination cohorts. Costs were considered from the perspective of third party payer and included expenses associated with treatment, prescription drugs, parent's temporary work incapacity benefits and vaccine costs. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%.

Results: In case of vaccination with Rotarix by the age of five approximately 2700 mild, 1900 moderate and 960 severe cases of rotavirus gastroenteritis would be prevented per Estonian annual birth cohort of 16 000 children. For Rotateq the number of prevented cases would be 2600, 1800 and 950 respectively. All cases of death would most likely be avoided with vaccination. As compared to non-vaccination arm by vaccination 55-57 quality-adjusted life years (QALY) would be gained during the five year period. From the perspective of third party payer the incremental cost effectiveness ratio (ICER) of Rotarix and Rotateq vaccines compared to non-vaccination would be 13 000–27 000 €. The key impact factors of cost-effectiveness results were cost of vaccines and prognoses on the number of cases needing hospitalization.

Conclusions: Current analysis indicates that vaccinating against rotavirus would prevent a considerable amount of rotavirus gastroenteritis cases in Estonia. Still due to steep vaccine prices savings on treatment costs would be significantly lower than the cost of vaccination program. In most likely scenarios ICER in case of vaccination compared to cervical cancer screening alone will be 13 000–30 000 € per QALY.

Lisa 1. Efektiivsuse uuringud MEDLINE'ist

1. Snelling TL, Andrews RM, Kirkwood CD, Culvenor S, Carapetis JR. Case-control evaluation of the effectiveness of the G1P[8] human rotavirus vaccine during an outbreak of rotavirus G2P[4] infection in central Australia. *Clin Infect Dis* 2011;52(2):191-9.
2. Ciarlet M, Schödel F. Development of a rotavirus vaccine: clinical safety, immunogenicity, and efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq. *Vaccine* 2009;27 Suppl 6:G72-81.
3. Goveia MG, Ciarlet M, Owen KE, Ranucci CS. Development, clinical evaluation, and post-licensure impact of RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1222:14-8.
4. Lambert SB, Faux CE, Hall L, Birrell FA, Peterson KV, Selvey CE, Sloots TP, Nissen MD, Grimwood K. Early evidence for direct and indirect effects of the infant rotavirus vaccine program in Queensland. *Med J Aust* 2009;191(3):157-60.
5. Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Hull JJ, Gentsch JR, Patel MM, Baker CJ, Parashar UD. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. *Pediatrics* 2010;125(2):e199-207.
6. Desai SN, Esposito DB, Shapiro ED, Dennehy PH, Vázquez M. Effectiveness of rotavirus vaccine in preventing hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in young children in Connecticut, USA. *Vaccine* 2010;28 (47):7501-6.
7. Muhsen K, Shulman L, Kasem E, Rubinstein U, Shachter J, Kremer A, Goren S, Zilberstein I, Chodick G, Ephros M, Cohen D. Effectiveness of rotavirus vaccines for prevention of rotavirus gastroenteritis-associated hospitalizations in Israel: a case-control study. *Hum Vaccin* 2010;6 (6):450-4.
8. Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics*; 2010;125(2):e208-13.
9. Linhares AC, Velázquez FR, Pérez-Schael I, et al. Human Rotavirus Vaccine Study Group. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008;371(9619):1181-9.
10. Vesikari T, Itzler R, Matson DO, Santosham M, Christie CD, Coia M, Cook JR, Koch G, Heaton P. Efficacy of a pentavalent rotavirus vaccine in reducing rotavirus-associated health care utilization across three regions (11 countries). *Int J Infect Dis* 2007;11 Suppl 2:S29-35.
11. Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Quaye O, Mijatovic-Rustempasic S, Patel MM, Baker CJ, Parashar UD. Sustained protection from pentavalent rotavirus vaccination during the second year of life at a large, urban United States pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(12):1133-5.
12. BATTERY JP, Lambert SB, Grimwood K, et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1 Suppl):S25-9.
13. Caple J. Pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine: a review of its efficacy and safety in preventing acute rotavirus gastroenteritis in healthy infants. *Drugs Today (Barc)* 2006;42(5):313-9.

14. De Vos B, Han HH, Bouckennooghe A, Debrus S, Gillard P, Ward R, Cheuvart B. Live attenuated human rotavirus vaccine, RIX4414, provides clinical protection in infants against rotavirus strains with and without shared G and P genotypes: integrated analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4):261-6.
15. Dennehy PH, Vesikari T, Matson DO, Itzler RF, Dallas MJ, Goveia MG, DiNubile MJ, Heaton PM, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq® (RV5), between doses of a 3-dose series and with less than 3 doses (incomplete regimen). *Hum Vaccin* 2011;7(5):563-8.
16. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(1):198-208.
17. Field EJ, Vally H, Grimwood K, Lambert SB. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia. *Pediatrics* 2010;126(3):e506-12.
18. Jiang V, Jiang B, Tate J, Parashar UD, Patel MM. Performance of rotavirus vaccines in developed and developing countries. *Hum Vaccin* 2010;6(7):532-42.
19. Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, Okahata H, Tsutsumi H, Van Doorn LJ, Muto H, Smolenov I, Suryakiran PV, Han HH. Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life. *Vaccine* 2011;29(37):6335-41.
20. Muhsen K, Chodick G, Goren S, Shalev V, Cohen D. The uptake of rotavirus vaccine and its effectiveness in preventing acute gastroenteritis in the community. *Vaccine* 2010;29(1):91-4.
21. Munos MK, Walker CL, Black RE. The effect of rotavirus vaccine on diarrhoea mortality. *Int J Epidemiol* 2010;39 Suppl 1: i56-62.
22. O'Ryan M, Linhares AC. Update on Rotarix: an oral human rotavirus vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2009;8(12):1627-41.
23. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, et al. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in austrian children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(4):319-23.
24. Plosker GL. Pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq): a review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis in Europe. *Drugs* 2010;70(9):1165-88.
25. Plosker GL. Spotlight on pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq) in the prevention of rotavirus gastroenteritis in Europe. *BioDrugs* 2010;24(6).
26. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al; Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354(1):11-22.
27. Soares-Weiser K, MacLehose H, Ben-Aharon I, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. Art. No.: CD008521. DOI: 10.1002/14651858.CD008521.
28. Tate JE, Parashar UD. Monitoring impact and effectiveness of rotavirus vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2011;10(8):1123-5.
29. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, Korhonen T, Van Damme P, Behre U, Bona G, Gothefors L, Heaton PM, Dallas M, Goveia MG. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine* 2009;28(2):345-51.

30. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *Eur J Pediatr* 2010; 169(11): 1379–86.
31. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Kuter BJ, Ciarlet M. Sustained efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RV5, up to 3.1 years following the last dose of vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010;(10):957-63.
32. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370(9601):1757–63.

Lisa 2. Kokkuvõtted avaldatud kulutõhususe uuringutest

Bilcke et al. 2007

<u>Kasutatud meetod:</u>	Simulatsioonimudel
<u>Populatsioon:</u>	118 366 Belgia vastsündinut, keda jälgiti kuni 20-aastaseks saamiseni
<u>Kasutatud vaktsiin:</u>	Rotateq ja Rotarix 98% vaktsiiniga hõlmatud
<u>Vaktsiini efektiivsus:</u>	Üldine: Rotateq – 72,7% ja Rotarix – 87% Raske RVGE vältimisel: Rotateq – 98% ja Rotarix – 95,8% Haiglaravi vältimisel: Rotateq – 95,8% ja Rotarix – 100%
<u>Arvesse võetud kulud:</u>	Vaktsiini maksumus: Rotateq – 37 € ja Rotarix – 56 € Kulud tervishoiusektorile (perearst, haiglaravi, ravimid) Mittemeditsiinilised kulud (spetsiaalne toit, lapsehoidja jne)
<u>Diskonteerimismäär:</u>	Kulud – 3% ja väljund – 1,5% aastas
<u>Tulemused:</u>	Rahastaja perspektiiv: Rotateq – 68 321 €/QALY kohta Rotarix – 50 024 €/QALY kohta
<u>Kulutõhusust mõjutavad:</u>	Vaktsiini efektiivsuse langus ajas Perearsti ja pediatrigi abi vajavate RVGE juhtude arv Meditiinilist abi mittevajavate RVGE juhtude arv RVGE-ga seotud surmad Haiglaravi maksumus Sümptomaatiliste rotaviirusinfektsioonide hulk Kaotatud QALY-de hulk Kaotatud tööpäevade hulk lapse RVGE tõttu (ühiskonna vaatenurk)

Chodick et al. 2009

<u>Kasutatud meetod:</u>	Otsustuspuu
<u>Populatsioon:</u>	143 500 vastsündinut ehk Iisraeli 2007. aasta sünnikohort, keda jälgiti kuni 5-aastaseks saamiseni
<u>Kasutatud vaktsiin:</u>	Rotateq ja Rotarix 94% vaktsiiniga hõlmatud
<u>Vaktsiini efektiivsus:</u>	Rotateq – 73-92% ja Rotarix – 85%
<u>Arvesse võetud kulud:</u>	Vaktsiini maksumus: Rotateq – \$ 120-243 ja Rotarix – \$ 227 Kulud tervishoiusektorile (eriarst, haiglaravi) Kaudsed kulud (saamata jäänud palk haigestumise ja surma tõttu)
<u>Diskonteerimismäär:</u>	Kulud ja väljund – 3% aastas
<u>Tulemused:</u>	Ühiskonna perspektiiv: Rotateq – 30 674 ja Rotarix – 10 995 €/QALY kohta Rahastaja perspektiiv: Rotateq – 50 848 ja Rotarix – 31 396 €/QALY kohta
<u>Kulutõhusust mõjutavad:</u>	RVGE osakaal kõikidest alla 5-aastaste laste gastroenteriitidest Vaktsiini efektiivsus kergete RVGE ära hoidmisel Vaktsiini maksumus

Goossens et al. 2007

<u>Kasutatud meetod:</u>	Markovi mudel
<u>Populatsioon:</u>	187 910 vastsündinut ehk Hollandi 2005. aasta sünnikohort, keda jälgiti kogu eluea jooksul
<u>Kasutatud vaktsiin:</u>	Rotarix 100% vaktsiiniga hõlmatud
<u>Vaktsiini efektiivsus:</u>	RVGE-ga seotud diarröa juhtude vältimisel: 87% Perearsti visiitide vältimisel: 96% Haiglaravi vältimisel: 100% Haiglatekkessed infektsioonid: 100%
<u>Arvesse võetud kulud:</u>	Vaktsiini maksumus: 90 € Kulud tervishoiusektorile (perearst, haiglaravi) Kaudsed kulud (saamata jäänud palk, transpordi kulud, käsimüügiravimid, lisamähkmed)
<u>Diskonteerimismäär:</u>	Kulud – 4% ja väljund – 1,5% aastas
<u>Tulemused:</u>	21 900-35 076 €/QALY kohta (ühiskonna perspektiiv)
<u>Kulutõhusust mõjutavad:</u>	Hospitaliseerimiste arv RVGE-ga seotud diarröa juhtude arv Perearsti visiitide arv Haiglaravi maksumus Kvaliteedikaalud

Jit et al. 2009 ja Jit et al. 2010

<u>Kasutatud meetod:</u>	Vanusele kohandatud kohordi mudel
<u>Populatsioon:</u>	Belgia, Soome, Inglismaa ja Walesi, Prantsusmaa ning Hollandi sünnikohordid, keda jälgiti kuni 5-aastaseks saamiseni
<u>Kasutatud vaktsiin:</u>	Rotateq ja Rotarix 75-98% vaktsiiniga hõlmatud
<u>Vaktsiini efektiivsus:</u>	Rotateq: 60,7-97,3% ja Rotarix: 78,4-100% (sõltub dooside arvust)
<u>Arvesse võetud kulud:</u>	Vaktsiini maksumus: Rotateq – 41-55 € ja Rotarix – 60-73 € Kulud tervishoiusektorile (ambulatoorne, statsionaarne, EMO) Kaudsed kulud (saamatu jäänud töötasu, transpordikulud, käsimüügiravimid, lisamähkmed jne)
<u>Diskonteerimismäär:</u>	Kulud ja väljund – 3% aastas
<u>Tulemused (€/QALY):</u>	Rahastaja perspektiiv: Belgia: Rotateq – 75 000 € ja Rotarix – 64 000 € Inglismaa ja Wales: Rotateq – 150 000 € ja Rotarix – 110 000 € Soome: Rotateq – 27 000 € ja Rotarix – 15 000 € Prantsusmaa: Rotateq – 84 000 € ja Rotarix – 65 000 € Holland: Rotateq – 94 000 € ja Rotarix – 88 000 €
<u>Kulutõhusust mõjutavad:</u>	Diskonteerimismäär (Prantsusmaa ja Holland) Kaudsed kulud (kõikides riikides peale Hollandi) Üldimmuunsusfoon (mõõdukas toime kõikides riikides)

Lorgelly *et al.* 2007

<u>Kasutatud meetod:</u>	Otsustuspuu
<u>Populatsioon:</u>	632 000 vastsündinut ehk UK viimaste aastate sünnikohort, keda jälgiti kuni 5-aastaseks saamiseni
<u>Kasutatud vaktsiin:</u>	Rotateq ja Rotarix 80-100% vaktsiiniga hõlmatud
<u>Vaktsiini efektiivsus:</u>	Kõikide haigusseisundite vältimisel: 42-73% Raskete haigusseisundite vältimisel: 42-92%
<u>Arvesse võetud kulud:</u>	Vaktsiini maksumus: 20-30 £ Kulud tervishoiusektorile (pere- ja eriarst, EMO, haiglaravi) Kaudsed kulud (saamata jäänud palk haigestumise ja surma tõttu, käsimüügiravimid)
<u>Diskonteerimismäär:</u>	Kulud ja väljund – 3,5% aastas
<u>Tulemused:</u>	177 212 £/eluaasta kohta (rahastaja perspektiiv)
<u>Kulutõhusust mõjutavad:</u>	Rahastaja perspektiivist lähtuvalt – vaktsiini efektiivsus tõsiste haiguste puhul, hospitaliseerimiste arv ja maksumus, haiglaravi kestvus rotaviiruse juhtude arv. Ühiskonna perspektiivist lähtuvalt – töölt eemaloldud päevade arv, saamatu jäänud palk, vaktsiini efektiivsus kõikide haiguste puhul, rotaviiruse juhtude arv ja diskonteerimismäär.

Mangen *et al.* 2010

<u>Kasutatud meetod:</u>	Simulatsioonimudel
<u>Populatsioon:</u>	200 000 vastündinut ehk Hollandi viimaste aastate sünnikohort, keda jälgiti kuni 20-aastaseks saamiseni
<u>Kasutatud vaktsiin:</u>	Rotateq ja Rotarix 97% vaktsiiniga hõlmatud
<u>Vaktsiini efektiivsus:</u>	Rotateq – 33-91% ja Rotarix – 64-84% (sõltub dooside arvust, rotaviiruse hooajast ja RVGE raskusest)
<u>Arvesse võetud kulud:</u>	Vaktsiini maksumus: Rotateq – 28 € ja Rotarix – 45 € Kulud tervishoiusektorile (pere- ja eriarst, haiglaravi, ravimid) Kaudsed kulud (saamatu jäänud töötasu, transpordikulud, käsimüügiravimid, lisamähkmed jne)
<u>Diskonteerimismäär:</u>	Kulud – 4% ja väljund – 1,5% aastas
<u>Tulemused:</u>	Ühiskonna perspektiivist: Rotateq – 54 000 €/DALY ja 94 000 €/eluaasta kohta Rotarix – 49 000 €/DALY ja 88 000 €/eluaasta kohta Rahastaja perspektiivist: Rotateq – 58 000 €/DALY ja 100 000 €/eluaasta kohta Rotarix – 53 000 €/DALY ja 95 000 €/eluaasta kohta
<u>Kulutõhusust mõjutavad:</u>	Diskonteerimismäär Vaktsiinidoosi maksumus Rotaviiruse levimus Suremus RVGE tõttu Meditsiinilist tähelepanu vajavate RVGE-de hulk Haiguskaalud (<i>disability weights</i>) Kvaliteedikaalud (<i>quality weights</i>)

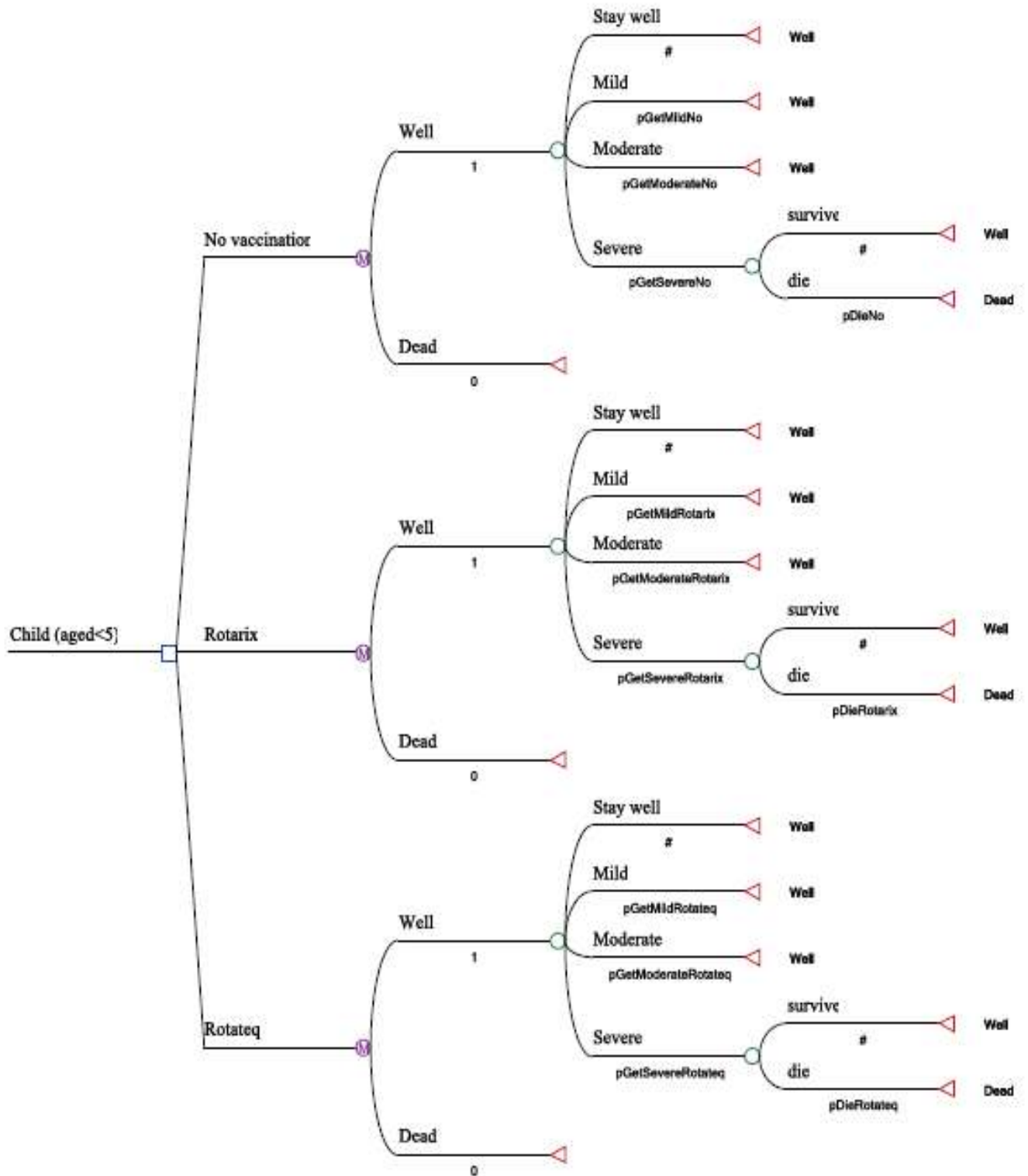
Martin et al. 2009

<u>Kasutatud meetod:</u>	Markovi mudel
<u>Populatsioon:</u>	716 000 vastündinut ehk Ühendkuningriigi hüpoteetiline sünnikohort, keda jälgiti keskmise eluea jooksul
<u>Kasutatud vaktsiin:</u>	Rotarix 88% vaktsiiniga hõlmatud
<u>Vaktsiini efektiivsus:</u>	Rotaviirusinfektsioonide vältimisel: 87,1-71,9% Perearsti visiitide vältimisel: 91,8-76,2% Haiglaravi vältimisel: Rotateq – 100-92,2% Haiglatekked infektsioonid: 100-92,2%
<u>Arvesse võetud kulud:</u>	Vaktsiini maksumus: 41,38 £ Kulud tervishoiusektorile (perearst, EMO, haiglaravi, NHS-i telefonikonsultatsioonid) Kaudsed kulud (saamata jäänud töötasu)
<u>Diskonteerimismäär:</u>	Kulud ja väljund – 3,5% aastas
<u>Tulemused:</u>	23 298 £/QALY kohta (rahastaja perspektiiv) 11 459 £/QALY kohta (ühiskonna perspektiiv)
<u>Kulutõhusust mõjutavad:</u>	Perearstivisiitide arv RVGE tõttu Haiglaraviga seotud kulud

Newall et al. 2007

<u>Kasutatud meetod:</u>	Markovi mudel
<u>Populatsioon:</u>	257 048 vastsündinut ehk Austraalia 2005. aasta sünnikohort, keda jälgiti kuni 5-aastaseks saamiseni
<u>Kasutatud vaktsiin:</u>	Rotateq ja Rotarix 90% vaktsiiniga hõlmatud
<u>Vaktsiini efektiivsus:</u>	Perearsti visiitide vältimisel: Rotateq – 86% ja Rotarix – 76,3% EMO külastuste vältimisel: Rotateq – 93,7% ja Rotarix – 83,1% Haiglaravi vältimisel: Rotateq – 95,8% ja Rotarix – 85%
<u>Arvesse võetud kulud:</u>	Vaktsiini maksumus: Rotateq – 60 ja Rotarix – 80 Austraalia dollarit Kulud tervishoiusektorile (perearst, EMO, haiglaravi) Kaudsed kulud (saamata jäänud töötasu)
<u>Diskonteerimismäär:</u>	Kulud ja väljund – 5% aastas
<u>Tulemused:</u>	Rahastaja perspektiiv: Rotateq – 67 681 Austraalia dollarit/QALY kohta Rotarix – 60 073 Austraalia dollarit /QALY kohta
<u>Kulutõhusust mõjutavad:</u>	Vaktsiinidoosi ja selle manustamise hind Vaktsiini efektiivsus perearstivisiiti vajavate RVGE suhtes Haiglaravi vajavate juhtude arv

Lisa 3. Markovi mudeli joonis (programmist TreeAge)



Lisa 4. Kasutatud sisendid Markovi mudelisse

Muutuja	Selgitus	Väärtus	Viide
care_benefit	Keskmine hooldushüvitise kulu	16	Haigekassa
cCareMild	Kerge infektsiooniga seotud hooldushüvitis	20,8	Arvutuslik
cCareModerate	Mõõduka infektsiooniga seotud hooldushüvitis	41,6	Arvutuslik
cCareSevere	Raske infektsiooniga seotud hooldushüvitis	57,6	Arvutuslik
cDrugs	Retseptiravimite maksumus	6	Haigekassa
cMild	Kerge infektsiooni kulud	26,8	Arvutuslik
cModerate	Mõõduka infektsiooni kulud	60,6	Arvutuslik
cRotarix	Rotarixi maksumus	80	Ravimiamet
cRotateq	Rotateqi maksumus	126	Ravimiamet
cSevere	Raske infektsiooni kulud	313,6	Arvutuslik
cTreatmentModerate	Mõõduka infektsiooni ravikulud	13	Eksperthinnang
cTreatmentSevere	Raske infektsiooni ravikulud	250	Haigekassa
discRate	Diskontomäär	0,05	Ravimiamet
disuCaseMild	Kerge infektsiooniga seotud elukvaliteedi kaotus	-0,003	Arvutuslik
disuCaseModerate	Mõõduka infektsiooniga seotud elukvaliteedi kaotus	-0,005	Arvutuslik
disuCaseSevere	Raske infektsiooniga seotud elukvaliteedi kaotus	-0,012	Arvutuslik
disuDead	Suremisega seotud elukvaliteedi kaotus	-73	Statistikaamet
disuMild	Kerge infektsiooniga seotud aastase elukvaliteedi langus	-0,25	Martin et al 2008
disuModerate	Mõõduka infektsiooniga seotud aastase	-0,25	Martin et al 2008

	elukvaliteedi langus		
disuSevere	Raske infektsiooniga seotud aastase elukvaliteedi langus	-0,4	Martin et al 2008
durMild	Kerge infektsiooni kestvus	4	Goossens et al 2008
durModerate	Mõõduka infektsiooni kestvus	8	Goossens et al 2008
durSevere	Raske infektsiooni kestvus	11	Goossens et al 2008
effRotarix_Dead	Rotarixi efektiivsus surmajuhtude vältimisel	0,9	Vesikari et al 2007
effRotarix_Mild_Mode rate	Rotarixi efektiivsus kergete ja mõõdukate infektsioonide vältimisel	0,79	Vesikari et al 2007
effRotarix_Severe	Rotarixi efektiivsus raskete infektsioonide vältimisel	0,96	Vesikari et al 2007
effRotateq_Dead	Rotateqi efektiivsus surmajuhtude vältimisel	0,90	Vesikari et al 2006, 2010
effRotateq_Mild_Mode rate	Rotateqi efektiivsus kergete ja mõõdukate infektsioonide vältimisel	0,74	Vesikari et al 2006, 2010
effRotateq_Severe	Rotateqi efektiivsus raskete infektsioonide vältimisel	0,94	Vesikari et al 2006, 2010
missWorkMild	Töölt puudunud päevade arv kerge infektsiooni korral	1,3	Arvutuslik
missWorkModerate	Töölt puudunud päevade arv mõõduka infektsiooni korral	2,6	Arvutuslik
missWorkSevere	Töölt puudunud päevade arv raske infektsiooni korral	3,6	Arvutuslik
pDieNo	Vanusspetsiifiline suremise tõenäosus ilma vaksineerimata	0,0013	Arvutuslik
pDieRotarix	Vanusspetsiifiline suremise tõenäosus vaksineerimisel Rotarixiga	0,0001	Arvutuslik

pDieRotateq	Vanusspetsiifiline suremise tõenäosus vaktsineerimisel Rotateqiga	0,0001	Arvutuslik
pGetMildNo	Vanusspetsiifiline kerge infektsiooni saamise tõenäosus ilma vaktsineerimata	0,031	Arvutuslik
pGetMildRotarix	Vanusspetsiifiline kerge infektsiooni saamise tõenäosus Rotarixiga	0,006	Arvutuslik
pGetMildRotateq	Vanusspetsiifiline kerge infektsiooni saamise tõenäosus Rotateqiga	0,008	Arvutuslik
pGetModerateNo	Vanusspetsiifiline mõõduka infektsiooni saamise tõenäosus ilma vaktsineerimata	0,016	Arvutuslik
pGetModerateRotarix	Vanusspetsiifiline mõõduka infektsiooni saamise tõenäosus Rotarixiga	0,003	Arvutuslik
pGetModerateRotateq	Vanusspetsiifiline mõõduka infektsiooni saamise tõenäosus Rotateqiga	0,004	Arvutuslik
pGetSevereNo	Vanusspetsiifiline raske infektsiooni saamise tõenäosus ilma vaktsineerimata	0,015	Arvutuslik
pGetSevereRotarix	Vanusspetsiifiline raske infektsiooni saamise tõenäosus Rotarixiga	0,001	Arvutuslik
pGetSevereRotateq	Vanusspetsiifiline raske infektsiooni saamise tõenäosus Rotateqiga	0,001	Arvutuslik
startAge	Algvanus	0	Sotsiaalministeerium
uWell	Elukvaliteet seisundis terve	1	Eeldus
vaccine_coverage	Vaktsiinide kaetus	0,95	Sotsiaalministeerium

Lisa 5. Kulutõhususe piirmäärad

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Viited kulutõhususe piirmääradele

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