

人乳头瘤病毒疫苗的临床效用及其经济学研究

李宜珂^{1,2}, 陈思伊^{1,2}, 黄小芬^{1,2}, 方亚³, 赵勤俭^{1,2}

1. 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室 福建 厦门 361102; 2. 国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心 福建 厦门 361102

3. 厦门大学卫生技术评估福建省高校重点实验室 福建 厦门 361005

摘要: 人乳头瘤病毒(HPV)的持续感染可引起多种威胁人类健康的疾病,造成巨大的经济负担。研究表明,接种 HPV 疫苗可有效阻断 HPV 感染,从而降低相关疾病的发病率和死亡率。目前已有 3 种 HPV 预防性疫苗(Gardasil[®], Merck; Cervarix[®], GSK; Gardasil9, Merck)上市,临床效用突出并取得了可观的健康经济效益。为加速 HPV 疫苗在国内推广,进一步减轻个人和社会的经济负担,本文通过检索 Pubmed、SpringerLink 和中国知网等数据库,总结了多个国家 HPV 相关疾病经济负担的情况,以及接种 HPV 疫苗后取得的临床效用及经济效益,并对影响 HPV 疫苗经济效益的因素进行了分析。

关键词: 人乳头瘤病毒疫苗; 宫颈癌; 临床效用; 经济学评价

中图分类号: R186 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2018)15-2840-04

Effectiveness and economics assessment of human papillomavirus vaccine

LI Yi-ke*, CHEN Si-yi, HUANG Xiao-fen, FANG Ya, ZHAO Qin-jian

* State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, Xiamen, Fujian 361102, China

Abstract: It is showed that vaccination with prophylactic HPV vaccines could effectively prevent HPV infection and reduce the related incidence and mortality. Persistent infection of human papillomavirus (HPV) can cause a variety of diseases, which affects human health and results in a huge economic burden. Currently, there are three global-licensed HPV vaccines (Gardasil[®], Merck; Cervarix[®], GSK; Gardasil9, Merck). To promote HPV vaccines and reduce the economic burden of HPV related diseases. This paper summarized the economic burden of HPV related diseases in several countries by reviewing publications of Pubmed, SpringerLink and China National Knowledge Infrastructure. The effectiveness and economics assessment on post licensure use of HPV vaccines and the influencing factors on the economic benefits were also discussed.

Keywords: Human papillomavirus vaccine; Cervical cancer; Clinical effectiveness; Economics assessment

人乳头瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV)分布广泛且高度特异,主要经过密切接触进行传播。几乎所有的宫颈癌、88%的肛门癌、50%的阴茎癌、43%的外阴癌以及口咽癌等疾病都与 HPV 的持续感染有关^[1]。大量的临床研究显示,HPV 疫苗对以上疾病的保护效果突出。目前已有 3 种 HPV 疫苗(Gardasil[®], Merck; Cervarix[®], GSK; Gardasil9, Merck)上市,均具有良好的临床效用。HPV 二价疫苗(Cervarix[®])和四价疫苗(Gardasil[®])分别在 2016 年 7 月和 2017 年 5 月通过中国食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准,为我国广大女性预防宫颈癌及尖锐湿疣提供了机会^[2]。一项研究表明,在 94 个低收入国家的疫苗接种中,1 美元投资的净回报高达 44 美元^[3],具有显著的成本

效益。本文通过检索 Pubmed、SpringerLink 和中国知网等数据库,查阅了近 5 年公开发表的 HPV 疫苗临床效用及经济效益相关的文献,总结了 7 个国家 HPV 相关疾病的经济负担情况、接种 HPV 疫苗的临床效用及经济效益,并对 HPV 疫苗的经济效益的影响因素进行了分析,为加速 HPV 疫苗在国内推广,减轻个人和社会负担具有一定的指导意义。

1 HPV 相关疾病的经济负担

疾病经济负担研究对提高资源利用率以及实施公共卫生干预至关重要。经济负担通常分为直接经济负担(医疗保健成本)和间接经济负担(劳动力的损失)2 个方面^[4]。表 1 总结了部分国家 HPV 相关疾病造成的经济负担情况,不同国家间差异与人口总数、患病率及经济卫生水平可能有一定关联,要深入研究相关疾病造成的影响还需在统一框架下进行分析。总体而言,HPV 相关疾病对个人和社会造成的影响应当引起足够的重视。

基金项目: 国家自然科学基金(81471934)

作者简介: 李宜珂(1995-),女,硕士,研究方向: 佐剂及疫苗质控体系

通讯作者: 赵勤俭 E-mail: qinjian_zhao@xmu.edu.cn

表 1 部分国家 HPV 相关疾病造成的经济负担情况

国家	相关疾病	研究视角	总经济负担 (万元)	直接经济负担 (万元)	主要数据来源
韩国 2018 ^[5]	生殖器疣	社会视角	6 492	4 716	健康保险审查和评估数据
瑞典 2017 ^[6]	宫颈癌、生殖器疣	社会视角	73 637	24 441	国家卫生和福利委员会
日本 2017 ^[7]	宫颈癌	医疗体系	NA	112 819	循证医学提供者数据库
斯威士兰 2017 ^[8]	宫颈病变、生殖器疣	医疗体系	NA	10 645	斯威士兰国家癌症注册局
新加坡 2012 ^[9]	宫颈癌、生殖器疣	医疗体系	NA	40 786	新加坡癌症注册局
意大利 2012 ^[10]	宫颈癌、宫颈非典型增生等	医疗体系	NA	415 421	MEDLINE、EMBASE 数据库
法国 2011 ^[11]	宫颈癌、阴道癌等	医疗体系	NA	188 378	法国国立医院数据库

注: 所有货币均按照 2017 年 10 月 2 日汇率转换成人民币; NA 指没有该项数据

2 HPV 疫苗的临床效用

2006 年, Merck 公司研发的 HPV 四价疫苗 (HPV6/11/16/18, Gardasil[®]) 通过了 FDA 的批准, 可预防 70% 的宫颈癌和 90% 的生殖器疣。一年后, GSK 公司推出 HPV 二价疫苗 (HPV16/18, Cervarix[®]), 具有良好的交叉保护效果。2014 年默克公司进一步推出 HPV 九价疫苗 (HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58, Gardasil 9), 该疫苗可预防 90% 的宫颈癌、82% 高度生殖器癌前病变以及 90% 的生殖器疣^[12]。至 2017 年 3 月 31 日, 全球已有 71 个国家将 HPV 疫苗纳入国家免疫计划, 其中有 11 个国家也对男性进行常规免疫^[13]。

许多研究显示, 普及 HPV 疫苗可大幅度降低相关型别 HPV 感染率, 对于潜伏期较短的疾病已展现出显著的健康效益。比利时在引进 HPV 四价疫苗七年后, 16 ~ 22 岁女性的生殖器疣发病率下降了 72.1%^[14]。在澳大利亚, 21 岁以下人群的生殖器疣发病率在五年内下降了 92%^[15]。此外, 低级别和高级别上皮宫颈内瘤变的发病率分别下降了 34% 和 47%^[16]。潜伏期较长的疾病, 如宫颈癌等, 相关型别的感染率也明显下降。在美国, 四价疫苗相关的 HPV 感染率在普及疫苗四年和六年后分别下降了 56% 和

64%^[17]。我国研究团队建立了 Markov 队列进行 HPV 疫苗临床效用的模拟, 结果显示二价和四价疫苗可分别减少 20.5% 和 19.96% 的宫颈癌发病率^[18]。基于已有数据, HPV 疫苗临床效用突出, 值得各国推广普及。

3 HPV 疫苗的经济效益

HPV 疫苗的经济评估对完善疫苗接种方案和优化卫生资源配置至关重要。由于 HPV 感染致病进程缓慢, 其疫苗的保护效果可延续数年, 因此研究者们常需建立适当的数学模型对疫苗干预的长期成效及经济效益进行评估。在实际研究中, 常以质量调整生命年 (Quality Adjusted Life Years, QALYs) 为分析的终点指标, 同时, 采用增量成本效益比 (Incremental Cost - Effectiveness Ratio, ICER) 评估挽救一个 QALYs 所增加的增量成本。WHO 建议将每挽救一个 QALYs 的成本低于三倍人均 GDP 的方案视为可选方案^[18]。我国科研团队通过构建 Markov 模型, 发现对照组成本是 HPV 疫苗组成本的 3.5 倍^[4]。表 2 是不同国家对 HPV 疫苗经济效益进行研究的成果, 虽然不同国家针对不同人群进行免疫产生的经济效益有较大差异, 但推广 HPV 疫苗接种是始终是具有成本效益的。

表 2 不同国家的 HPV 疫苗经济效益研究

文献 (国家, 年份)	模型/研究视角	覆盖范围 (%)	接种策略	健康或经济效益评价
Shankar et al. ^[19] (印度 2017)	静态模型 社会	70	二价疫苗 两针免疫	对 11 岁的女孩接种的成本为 1 635 万元, 疫苗接种的增量成本占国家卫生预算的 0.1%, 非常具有成本效益。
Francesco et al. ^[20] (意大利 2017)	动态模型 医疗体系	70	四/九价疫苗 两针免疫	与四价疫苗相比, 普遍接种九价疫苗可多降低 17% 的宫颈癌和一百例生殖器疣, ICER 为 8 万元/QALYs, 非常具有成本效益。
Nathalie et al. ^[21] (德国 2017)	动态模型 医疗体系	70	四/九价疫苗 两针免疫	普遍接种九价疫苗的 ICER 为 18 万元/QALYs, 只对女孩接种的 ICER 低至 0.26 万元/QALYs, 但加入男孩可减少 24% 的宫颈癌和 30% 的肛门癌。

(续表)

文献 (国家,年份)	模型/研究视角	覆盖范围 (%)	接种策略	健康或经济效益评价
Brisson et al. [22] (美国 2016)	混合模型 社会	男 38 女 62	四/九价疫苗 三针免疫	对男性和女性接种四价疫苗,70年内可节约1222亿元,只对女性接种九价疫苗可多预防8.8万例宫颈癌,并节约204亿元。
Burger et al. [23] (挪威 2014)	混合模型 医疗体系	71	四价疫苗 三针免疫	疫苗价格为475元/剂时,对男孩免疫不具成本效益;疫苗价格低于228元/剂时,对男孩免疫具有成本效益。
Nadia et al. [24] (比利时 2013)	静态模型 医疗体系	80	二价疫苗 三针免疫	12岁女孩接种的ICER为7万元/QALYs,为26岁女性接种ICER为14万元/QALYs,为40岁女性接种的ICER为34万元/QALYs,33岁前接种非常具有成本效益。
Luttjeboera et al. [25] (荷兰 2013)	静态模型 医疗体系	100	二价疫苗 三针免疫	考虑非宫颈肿瘤以及交叉保护时,12岁女孩接种疫苗的ICER为4.6万元/QALYs,只考虑HPV16和18相关的疾病,则ICER为5.6万元/QALYs。

注:所有货币均按照2017年10月2日汇率转换成人民币

4 影响 HPV 疫苗经济效益的因素

4.1 疫苗的选择 已上市的三种 HPV 疫苗各具优势。在新加坡,采用四价疫苗可比二价疫苗节约8.3万元/QALYs^[26]。然而,在意大利,采用二价疫苗可多节约1872万元的额外费用^[27]。英国的研究显示,如果二价疫苗每针的价格比四价疫苗低22%~41%,则两者可产生相同的经济效益^[28]。九价疫苗问世后,许多国家与当前使用的疫苗进行比较。在意大利,与四价苗相比,普遍接种九价疫苗可多降低17%宫颈癌的患病率,且ICER仅为8.2万元/QALYs^[20],成本效益十分突出。然而,各国经济发展水平对疫苗的选择有重要影响,具体选择何种疫苗进行接种还需联系实际情况。

4.2 接种对象 大多数研究认为,对尚未有性生活的女性免疫具有最高的成本效益^[29],此外,男性接种 HPV 疫苗在减少生殖器疣等病变的同时,间接降低了与其发生性关系的人群感染率。目前美国和澳大利亚已将11~13岁的男孩纳入 HPV 常规免疫计划当中,这可能会成为经济发达国家的趋势^[30]。但在挪威,对12岁的男孩进行常规免疫后,ICER为138万元/QALYs,不具成本效益^[31]。此外,有学者认为,提高女性接种的覆盖率与对男性进行免疫相比可能是一种更好的投资方式^[32]。

4.3 接种针次 3种 HPV 疫苗最初都执行3针免疫程序,而免疫原性数据显示,年轻的女性接种2针便可有相当的免疫效果,WHO也建议对9~14岁的未成年人进行2针免疫^[13]。在哥斯达黎加,接种二价疫苗4年后,2针免疫和3针免疫的抗体滴度相当^[33]。在马来西亚,两针免疫和3针免疫可预防相当数量的疾病,但两针免疫可节约近5729万元。两针

免疫在保证免疫效果的同时降低了成本,这可能是 HPV 疫苗免疫策略调整的重要趋势^[34]。

5 总结与展望

HPV 相关疾病在世界范围内造成了巨大的健康和经济负担。在我国,每推迟一年接种 HPV 疫苗,就会使843万女性错过最佳免疫时机,其中20.6万人在25年内可能发生高度癌前病变,将造成的严重的健康和经济损失^[35]。HPV 二价疫苗和四价疫苗在国内的获批将为我国广大女性提供更多的接种选择。基于已有数据,无论采取何种免疫策略,女性接种 HPV 疫苗的经济效益始终是显著的。目前而言,在疾病负担较重、经济资源受限的我国,推广价格相对实惠的二价疫苗,就可预防绝大多数的宫颈肿瘤,是高性价比的预防策略。此外,我国应细化相关政策,助力 HPV 疫苗在国内推广,降低 HPV 相关疾病的发病率,减轻个人和社会的经济负担。

参考文献

- [1] Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, et al. EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection [J]. International Journal of Cancer, 2015, 136(12): 2752-2760.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 生物制品[EB/OL]. [2018-06-26]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0001>.
- [3] Gavi. Immunisation is one of the most cost-effective ways to save lives, improve health and ensure long-term prosperity [EB/OL]. [2018-06-26]. <http://www.gavi.org/about/value/cost-effective/>.
- [4] 孙雨欣,刘永军,刘通. 宫颈癌疫苗用于18-25岁中国女性预防宫颈癌的药物经济学评价[J]. 中国循证医学杂志, 2017(1): 102-107.

- [5] Park YJ ,Kim JM ,Lee BR ,et al. Annual prevalence and economic burden of genital warts in Korea: Health Insurance Review and Assessment (HIRA) service data from 2007 to 2015 [J]. *Epidemiology and Infection* 2018 ,146(2) : 177 - 186.
- [6] Östensson E ,Silfverschiöld M ,Greiff L ,et al. The economic burden of human papillomavirus - related precancers and cancers in Sweden [J]. *PLOS One* 2017 ,12(6) : e0179520.
- [7] Mizukami A ,Kaise T ,Van Kriekinge G. Resource use and cost of treating human Papillomavirus - Related lesions in Japanese women [J]. *Value in Health Regional Issues* 2018 ,15: 56 - 62.
- [8] Ginindza TG ,Sartorius B ,Dlamini XA. Cost analysis of Human Papillomavirus - related cervical diseases and genital warts in Swaziland [J]. *PLOS One* 2017 ,12(5) : e0177762.
- [9] Low JJ ,Ko Y ,Ilancheran A ,et al. Health and economic burden of HPV - related diseases in Singapore [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2012 ,13(1) : 305 - 308.
- [10] Baio G ,Capone A ,Marcellusi AA ,et al. Economic burden of human Papillomavirus - Related diseases in Italy [J]. *PLOS One* 2012 ,7(11) : e49699.
- [11] Borget I ,Abramowitz L ,Mathevet P. Economic burden of HPV - related cancers in France [J]. *Vaccine* ,2011 ,29(32) : 5245 - 5249.
- [12] Bosch FX ,Moreno D ,Redondo E ,et al. Human papillomavirus nonavalent vaccine. Update 2017 [J]. *Semergen* 2017 ,43(4) : 265 - 276.
- [13] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper [Z]. Geneva: World Health Organization 2017.
- [14] Dominiak - Felden G ,Gobbo C ,Simondon F. Evaluating the early benefit of quadrivalent HPV vaccine on genital warts in Belgium: a cohort study [J]. *PLOS One* 2015 ,10(7) : e0132404.
- [15] Ali H ,Donovan B ,Wand H ,et al. Genital warts in young Australians five years into National human papillomavirus vaccination programme: National surveillance data [J]. *BMJ (Clinical Research ed.)* 2013 ,346: f2032.
- [16] Garland SM ,Kjaer SK ,Munoz N ,et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real - world experience [J]. *Clinical Infectious Diseases* 2016 ,63(4) : 519 - 527.
- [17] Markowitz LE ,Liu G ,Hariri S ,et al. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States [J]. *Pediatrics* 2016 ,137(3) : 1968 - 2015.
- [18] 莫秀婷. 我国宫颈癌预防策略的经济学评价 [D]. 济南: 山东大学 2015.
- [19] Prinja S ,Bahuguna P ,Faujdar DS ,et al. Cost - Effectiveness of human papillomavirus vaccination for adolescent girls in Punjab state: implications for India's Universal immunization program [J]. *Cancer* 2017 ,123(17) : 3253 - 3260.
- [20] Memmini FS ,Bonanni P ,Bianic FA ,et al. Cost - effectiveness analysis of the nine - valent HPV vaccine in Italy [J]. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2017 ,15(1) : 11.
- [21] LARGERON N ,PETRY KU ,JACOB J ,et al. An estimate of the public health impact and cost - effectiveness of Universal vaccination with a 9 - valent HPV vaccine in Germany [J]. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2017 ,17(1) : 85 - 98.
- [22] Brisson M ,Laprise JF ,Chesson HW ,et al. Health and economic impact of switching from a 4 - Valent to a 9 - Valent HPV vaccination program in the United States [J]. *Journal of the National Cancer Institute* 2016 ,108(1) : djv282.
- [23] Burger EA ,Sy S ,Nygard M ,et al. Prevention of HPV - Related cancers in Norway: Cost - Effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include Pre - Adolescent Boys [J]. *PLOS One* 2014 ,9(3) : e89974.
- [24] Demarteau N ,Van Kriekinge G ,Simon P. Incremental cost - effectiveness evaluation of vaccinating girls against cervical cancer pre - and post - sexual debut in Belgium [J]. *Vaccine* ,2013 ,31(37) : 3962 - 3971.
- [25] Luttjeboer J ,Westra TA ,Wilschut JC ,et al. Cost - effectiveness of the prophylactic HPV vaccine: An application to the Netherlands taking non - cervical cancers and cross - protection into account [J]. *Vaccine* 2013 ,31(37) : 3922 - 3927.
- [26] Lee VJ ,Tay SK ,Teoh YL ,et al. Cost - effectiveness of different human papillomavirus vaccines in Singapore [J]. *BMC Public Health* 2011 ,11(1) : 203.
- [27] Capri S ,Gasparini R ,Panatto D ,et al. Cost - consequences evaluation between bivalent and quadrivalent HPV vaccines in Italy: The potential impact of different cross - protection profiles [J]. *Gynecologic Oncology* 2011 ,121(3) : 514 - 521.
- [28] Jit M ,Choi YH ,Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom [J]. *British Medical Journal* 2008 ,337(7665) : a769.
- [29] Li J ,Li LK ,Ma JF ,et al. Knowledge and attitudes about human papillomavirus(HPV) and HPV vaccines among women living in metropolitan and rural regions of China [J]. *Vaccine* 2009 ,27(8) : 1210 - 1215.
- [30] Advisory Committee on Immunization Practices. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males [J]. *MMWR* 2011 ,60(50) : 1705 - 1708.
- [31] Jiménez E ,Torkilseng E B ,Klemp M. Cost - effectiveness of HPV - vaccination of boys aged 12 in a Norwegian setting [J/OL]. [2018 - 06 - 26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390581/>.
- [32] Castle P E ,Scarinci I. Should HPV vaccine be given to men? [J]. *BMJ* 2009 ,339(7726) : 872 - 873.
- [33] Kreimer AR ,Rodriguez AC ,Hildesheim A ,et al. Proof - of - principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine [J]. *Journal of the National Cancer Institute* 2011 ,103(19) : 1444 - 1451.
- [34] Aljunid S ,Maimaiti N ,Nur AM ,et al. Cost - effectiveness of HPV vaccination regime: comparing twice versus thrice vaccinations dose regime among adolescent girls in Malaysia [J]. *BMC Public Health* , 2016 ,16(1) : 71.
- [35] Colombara DV ,Wang SM. The impact of HPV vaccination delays in China: Lessons from HBV control programs [J]. *Vaccine* ,2013 ,31(38) : 4057 - 4059.

收稿日期: 2018 - 02 - 04