

## 人乳头瘤病毒疫苗预防中国女性宫颈癌药物经济学研究的系统评价

郭建铭<sup>1</sup>, 郑斌<sup>2</sup>, 李娜<sup>2</sup>, 林碧娟<sup>2</sup>, 陈婷婷<sup>1</sup>, 何馨<sup>1</sup>, 刘茂柏<sup>2\*</sup>(1.福建医科大学药学院, 福州 350004; 2.福建医科大学附属协和医院药学部, 福州 350001)

**摘要:**目的 系统评价人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗预防中国女性宫颈癌的药物经济学特性。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(CQVIP)、中国生物医学文献数据库(China Biology Medicine, CBM)等数据库, 搜集关于 HPV 疫苗预防中国女性宫颈癌的药物经济学研究, 检索时间从建库截至 2020 年 2 月。由 2 名研究者根据标准独立筛选文献、提取资料并使用卫生经济学评价报告标准共识(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards, CHEERS)和卫生经济研究质量评价(Quality of Health Economic Studies, QHES)对纳入文献进行质量评价, 随后进行描述性分析。结果 共纳入 15 篇研究, 其中 4 篇为成本效果研究, 剩余 11 篇均为成本效用研究。9 项研究来自中国大陆, 5 项来自中国台湾, 1 项来自中国香港, 文献质量均较高。相比仅进行宫颈癌筛查和不干预, 接种 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查在无 HPV 感染史女性当中更具有经济性, 但不同价型 HPV 疫苗之间的经济性结果不一致。结论 建议 HPV 疫苗纳入医保以及增加相关财政资金的投入, 并且对不同价型 HPV 疫苗之间的经济性进行进一步的研究。

**关键词:** 宫颈癌; HPV 疫苗; 药物经济学; 系统评价

中图分类号: R956 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)04-0445-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.04.011

引用本文: 郭建铭, 郑斌, 李娜, 等. 人乳头瘤病毒疫苗预防中国女性宫颈癌药物经济学研究的系统评价[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(4): 445-452.

### Human Papillomavirus Vaccine Prevents Cervical Cancer in Chinese Women: A Systematic Review of Pharmacoeconomic Evaluation

GUO Jianming<sup>1</sup>, ZHENG Bin<sup>2</sup>, LI Na<sup>2</sup>, LIN Bijuan<sup>2</sup>, CHEN Tingting<sup>1</sup>, HE Xin<sup>1</sup>, LIU Maobai<sup>2\*</sup>(1.College of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China; 2.Department of Pharmacy, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To systematically evaluate the pharmacoeconomic characteristics of human papillomavirus(HPV) vaccine on preventing cervical cancer in Chinese women. **METHODS** A global literature search from inception to February, 2020 was performed using database such as PubMed, EMbase, CNKI, Wanfang Data, CQVIP and China Biology Medicine(CBM) to collect pharmacoeconomic studies about HPV vaccine preventing cervical cancer in Chinese women. Two reviewers screened literature and collected data independently in compliance with the standards. The Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards(CHEERS) and Quality of Health Economic Studies(QHES) were applied to evaluate the quality of the literature enrolled, then descriptive analysis was performed. **RESULTS** A total of 15 studies were included, 4 being cost-effectiveness studies, and the remaining 11 being cost-utility studies. Nine studies were from mainland China, 5 were from Taiwan China, and 1 was from Hong Kong China, the quality of literature was high. Compared with cervical cancer screening only and no intervention, HPV vaccination combines with cervical cancer screening was more cost-effective in women with no history of HPV infection. However, the economic results were inconsistent between different types of HPV vaccines. **CONCLUSION** It is recommended that the HPV vaccine should be included in the medical insurance and relevant financial investment should be increased. Further studies on the economic results between different types of HPV vaccine are also recommended.

**KEYWORDS:** cervical cancer; HPV vaccine; pharmacoeconomics; systematic review

宫颈癌是全球妇女生殖道的常见恶性肿瘤, 在某些发展中国家宫颈癌已居于女性癌症死亡率全球每年新发病例约 50 万, 死亡例数约 25 万, 首位<sup>[1]</sup>。国际癌症研究署(International Agency for

基金项目: 福建省卫健委医学创新课题(2019-CX-17); 福建省自然科学基金项目(2017J01816)

作者简介: 郭建铭, 男, 硕士生 Tel: 18359188136 E-mail: 799358558@qq.com \*通信作者: 刘茂柏, 男, 硕士, 副教授 Tel: (0591)86218372 E-mail: liumb0591@sina.com

Research on Cancer, IARC)公布的结果显示,2018年全球估计有近57万女性患宫颈癌,31万余女性死于宫颈癌;其中,中国宫颈癌新发病例近11万例,死亡病例近5万例<sup>[2]</sup>。与其他癌症相比,宫颈癌多发于中年妇女,而此年龄段妇女正处于兼顾事业和家庭的重要时期<sup>[3]</sup>。宫颈癌给患者家庭带来了沉重的经济负担,2015年1项纳入了14个省/直辖市23所医院3246例病例的研究显示,宫颈癌患者直接经济负担在每例29274.6~75716.4元<sup>[4]</sup>。

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈癌发生的必要条件,导致了近99%的宫颈癌病例,其中70%的宫颈癌是由HPV16/18型引发的<sup>[5]</sup>。接种HPV疫苗可以预防不同型别HPV感染,减少宫颈癌及其HPV感染相关病症的发生,从而降低医保在宫颈癌及其HPV感染相关病症的诊疗方面的支出。但同时HPV疫苗接种成本相对较高,其覆盖群体有限,所以需要为HPV疫苗进行药物经济学评价。意愿支付阈值在药物经济学中是指每多获得1个质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)所愿意花费的成本,一般用研究当年国内生产总值(GDP)来衡量,若研究的增量成本效果/效用比大于意愿支付阈值,则认为干预方案是不经济的,反之认为干预方案是经济的。每人接种疫苗的阈值是指在现有的分析下带入此疫苗价格阈值正好使得研究的增量成本效果/效用比等于意愿支付阈值。本研究采用系统评价方法,全面评价中国HPV疫苗预防宫颈癌及其HPV感染相关病症的经济学特征,为HPV疫苗纳入医保及相关财政资金投入、医疗决策提供支持。

## 1 资料和方法

### 1.1 纳入、排除标准

遵循系统评价的PICOS原则,即对P:特定的患者群/临床问题(patient or population),即患者或人群;I:干预措施(intervention),如诊断治疗方法;C:对照措施或另一种可用于比较的干预措施(comparison/control),即比较因素;O:结局(outcome),即干预措施的诊疗效果;S:研究设计方案(study design)进行纳入、排除。

**1.1.1 研究对象(P)** 中国地区无HPV疫苗接种史、HPV感染史的健康女性。

**1.1.2 干预措施(I)** 接种HPV疫苗合并进行宫颈癌筛查或单纯接种HPV疫苗。

**1.1.3 对照措施(C)** 接种HPV疫苗或仅进行宫

颈癌筛查或接种HPV疫苗合并进行宫颈癌筛查或不干预。

**1.1.4 结局指标(O)** 增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)或每人接种疫苗费用的阈值。

**1.1.5 研究类型(S)** 药物经济学评价。

**1.1.6 排除标准** ①综述、通信、评论、会议摘要等文献;②非中、英文文献。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(CQVIP)、中国生物医学文献数据库(China Biology Medicine, CBM)等数据库,收集有关中国地区HPV疫苗的药物经济学研究,检索时段为建库至2020年2月。检索策略根据不同数据库的特点进行调整,同时手工检索纳入研究的参考文献,以补充获取相关文献。检索采用主题词和自由词相结合的方式。中文检索词包括HPV疫苗、人乳头瘤病毒疫苗、经济学评价、成本-效益、成本-效用、成本-效果;英文检索词包括human papillomavirus vaccines、HPV vaccines、economic evaluations、cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost-benefit analyses、China、Chinese。以PubMed为例,其具体检索策略见图1。

```
#1 Papillomavirus Vaccines [Mesh]
#2 Vaccines, Papillomavirus
#3 Human Papillomavirus Vaccines
#4 Papillomavirus Vaccines, Human
#5 Vaccines, Human Papillomavirus
#6 Human Papilloma Virus Vaccines
#7 HPV Vaccines
#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9 Cost-Benefit Analysis [Mesh]
#10 Cost-Utility Analysis
#11 Cost-Effectiveness Analysis
#12 Economic Evaluations
#13 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14 china OR chinese
#15 #8 AND #13 AND #14
```

图1 PubMed检索策略

Fig. 1 PubMed retrieval strategy

### 1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者按照纳入和排除标准独立筛选文献并提取资料和数据,并交叉核对。如遇分歧,通过讨论或咨询第3位评价者解决。文献筛选时首先阅读文献题目,先排除明显不相关的文献,而后进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。如

有需要, 通过邮件、电话联系原始研究作者获取未确定但对本研究非常重要的数据。采用预先设计的资料提取表对纳入的文献进行数据提取, 提取的内容包括: ①纳入研究的基本信息, 如第一作者、文献年份、模型选择、研究角度等; ②文献质量评价结果; ③纳入研究的干预措施和对照措施以及药物经济学评价结果和结论; ④纳入研究的敏感性分析结果。

#### 1.4 文献质量评价

目前关于文献质量评价指南/清单的研究朝着2个不同的侧重点发展。一类是以卫生经济学评价报告标准共识(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards, CHEERS)为代表, 侧重于报告的结构是否完整; 另一类以卫生经济研究质量评价(Quality of Health Economic Studies, QHES)为代表, 侧重于卫生经济学评价执行过程是否科学。在评价一项卫生经济学研究时, QHES工具和CHEERS清单可互为补充、联合使用<sup>[6]</sup>。CHEERS清单<sup>[7]</sup>包括6个部分, 24个条目, 对完全符合标准的记为“完全符合”(计1分), 对部分符合标准的记为“部分符合”(计0.5分), 对不符合标准的记为“不符合”(计0分), 总分24分。将评价结果分为优秀(>19.5分), 良好(16.5~19.5分), 合格(14.5~16分), 不合格(≤14分)4档。QHES工具包括16个条目, 每个条目有着对应的分数, 只有“是”与“否”2个评价结局。根据分值将质量划分为4个等级: 高质量(75~100分)、一般质量(50~74分)、低质量(25~49分)、极低质量(0~24分)<sup>[8]</sup>。

表1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Characteristics of included research

纳入研究	地区	研究角度	模型	模型时长	成本	健康产出指标
Dasbach 2008 <sup>[9]</sup>	中国台湾	卫生保健系统	传播动态模型	终生	直接成本	QALY
Chen 2011 <sup>[10]</sup>	中国台湾	全社会	Markov 模型	终生	直接成本、间接成本	生命年
Liu 2010 <sup>[11]</sup>	中国台湾	支付者	Markov 模型	终生	直接成本	QALY
Canfell 2011 <sup>[12]</sup>	中国大陆	全社会	传播动态模型	70 年	直接成本、间接成本	生命年
Demarteau 2012 <sup>[13]</sup>	中国台湾	支付者	Markov 模型	终生	直接成本	QALY
刘怡君 2015 <sup>[14]</sup>	中国大陆	全社会	Markov 模型	终生	直接成本	QALY
莫秀婷 2015 <sup>[15]</sup>	中国大陆	全社会	Markov 模型	终生	直接成本	QALY
Levin 2015 <sup>[16]</sup>	中国大陆	政府	蒙特卡洛模拟模型	终生	直接成本、间接成本	自付金额在收入的占比
Zhang 2016 <sup>[17]</sup>	中国大陆	医疗提供者	Markov 模型	终生	直接成本	QALY
Sun 2017 <sup>[18]</sup>	中国大陆	医疗提供者	Markov 模型	终生	直接成本	QALY
Song 2017 <sup>[19]</sup>	中国大陆	医疗提供者	传播动态模型	终生	直接成本	生命年
Mo 2017 <sup>[20]</sup>	中国大陆	全社会	Markov 模型	终生	直接成本	QALY
Choi 2018 <sup>[21]</sup>	中国香港	全社会	传播动态模型	终生	直接成本	QALY
Tang 2019 <sup>[22]</sup>	中国台湾	政府	Markov 模型	终生	直接成本	QALY
Jiang 2019 <sup>[23]</sup>	中国大陆	采购商	PRIME	终生	直接成本	DALY

注: PRIME-人乳头瘤病毒疫苗建模与经济学评估快速界面; QALY-质量调整生命年; DALY-伤残调整生命年。

Note: PRIME-papillomavirus rapid interface for modelling and economics; QALY-quality adjusted life years; DALY-disability adjusted of life.

#### 1.5 分析方法

通读文献, 对纳入的每篇文献报道的经济学结果进行定性分析和总结, 包括干预和对照组的疫苗价格、研究角度、ICER、意愿支付阈值、敏感性分析、结论。

### 2 结果

#### 2.1 文献筛选流程及结果

经初步检索共获得193篇文献, 经逐层筛选, 最终纳入15项研究<sup>[9-23]</sup>。文献筛选流程见图2。

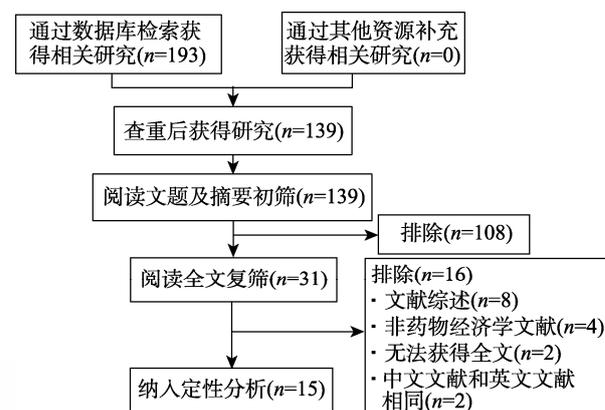


图2 文献筛选流程图

Fig. 2 Flow chart of literature screening

#### 2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究的基本特征见表1。其中9篇研究<sup>[12,14-20,23]</sup>来自中国大陆, 5篇<sup>[9-11,13,22]</sup>来自中国台湾, 1篇<sup>[21]</sup>来自中国香港; 英文研究<sup>[9-13,16-17,20-23]</sup>11篇, 中文研究<sup>[14-15,18-19]</sup>4篇。在研究角度方面, 所纳入的文献中有6篇研究<sup>[10,12,14-15,20-21]</sup>视角为社会角度, 4篇<sup>[9,17-19]</sup>视角为医疗服务提供者角度, 2篇<sup>[11,13]</sup>

视角为支付者角度, 2 篇<sup>[16,22]</sup>视角为政府角度, 1 篇<sup>[23]</sup>视角为采购商角度。在经济学模型方面, 9 篇研究<sup>[10-11,13-15,17-18,20,22]</sup>使用 Markov 模型, 由于 Markov 模型适用于随时间发展的随机过程, 尤其模拟慢性疾病的进展, 所以使用 Markov 模型对 HPV 疫苗进行药物经济学评价是合理的, 但由于 HPV 感染具有传染性, 该方法忽视了群体免疫的影响, 有一定局限性, 4 篇<sup>[9,12,19,21]</sup>使用传播动态模型, 1 篇<sup>[23]</sup>使用人乳头瘤病毒疫苗建模与经济学评估快速界面(papillomavirus rapid interface for modelling and economics, PRIME), 1 篇<sup>[16]</sup>使用

蒙特卡罗模拟模型, 模型运行时间都涵盖了终生。在研究类型方面, 4 篇<sup>[10,12,16,19]</sup>研究为成本效果研究, 其中 3 篇<sup>[10,12,19]</sup>采用生命年作为效果指标, 1 篇<sup>[16]</sup>采用自付金额在收入的占比作为效果指标; 11 篇<sup>[9,11,13-15,17-18,20-23]</sup>为成本效用研究, 均使用 QALYs 作为效用指标, 其中 1 篇<sup>[21]</sup>同时进行了成本效用和成本效益研究(采用人力资本法)。在成本方面, 仅 3 篇研究<sup>[10,12,16]</sup>考虑了间接成本。

### 2.3 纳入研究的质量评价

15 项研究的 CHEERS 和 QHES 评价结果见表 2~3。其中 CHEERS 评价结果 5 篇为优秀、10 篇为

表 2 纳入研究的 CHEERS 评价结果

Tab. 2 CHEERS evaluation results of included researches

纳入研究	条目																								得分/分
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Dasbach 2008 <sup>[9]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	×	×	17.5
Chen 2011 <sup>[10]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	18.5
Liu 2010 <sup>[11]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	20.0
Canfell 2011 <sup>[12]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	19.5
Demarteau 2012 <sup>[13]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	×	19.5
刘怡君 2015 <sup>[14]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	×	19.0
莫秀婷 2015 <sup>[15]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	×	×	18.5
Levin 2015 <sup>[16]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	20.0
Zhang 2016 <sup>[17]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	20.5
Sun 2017 <sup>[18]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	×	√	17.5
Song 2017 <sup>[19]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	×	×	17.0
Mo 2017 <sup>[20]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	20.5
Choi 2018 <sup>[21]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	19.5
Tang 2019 <sup>[22]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	20.5
Jiang 2019 <sup>[23]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	19.0

注: √表示符合; ×表示不符合; √表示部分符合。

Note: √ meant conformity; × meant inconformity; √ meant partly conformity.

表 3 纳入研究的 QHES 评价结果

Tab. 3 QHES evaluation results of included researches

纳入研究	条目																得分/分
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Dasbach 2008 <sup>[9]</sup>	√	×	√	√	×	√	√	√	√	×	√	√	√	×	√	√	75
Chen 2011 <sup>[10]</sup>	√	×	×	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	×	√	√	76
Liu 2010 <sup>[11]</sup>	√	×	√	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	×	√	√	85
Canfell 2011 <sup>[12]</sup>	√	×	√	√	×	√	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	81
Demarteau 2012 <sup>[13]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	×	√	√	88
刘怡君 2015 <sup>[14]</sup>	√	√	√	√	√	√	×	√	√	×	√	√	√	×	√	√	83
莫秀婷 2015 <sup>[15]</sup>	√	×	√	√	×	√	√	√	√	×	√	√	√	√	√	×	78
Levin 2015 <sup>[16]</sup>	√	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	84
Zhang 2016 <sup>[17]</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	√	×	√	√	88
Sun 2017 <sup>[18]</sup>	√	√	√	√	√	√	×	√	×	×	√	√	√	×	√	×	72
Song 2017 <sup>[19]</sup>	√	×	√	√	×	√	×	√	√	√	√	√	√	×	√	×	73
Mo 2017 <sup>[20]</sup>	√	×	√	√	×	√	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	81
Choi 2018 <sup>[21]</sup>	√	√	√	√	×	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	83
Tang 2019 <sup>[22]</sup>	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	90
Jiang 2019 <sup>[23]</sup>	√	×	√	√	×	√	√	√	√	×	√	√	√	×	√	√	75

注: √表示符合; ×表示不符合。

Note: √ meant conformity; × meant inconformity.

良好; QHES 评价结果 13 篇为高质量、2 篇为一般质量。对比结果发现: 英文文献的 CHEERS 和 QHES 评价结果大体上要好于中文文献; CHEERS 评价结果和 QHES 评价结果大体上呈现正相关; QHES 评价结果为高质量的研究数要比 CHEERS 评价结果为优秀的研究数更多, 可能由于 QHES 评价结局四等分而 CHEERS 评价结局非四等分(若是四等分, 则 CHEERS 评分  $\geq 18$  分为优秀)导致 CHEERS 评价结果为优秀更加困难。QHES 工具第 14 条为“作者是否明确讨论了潜在偏倚的方向和大小”, 其中有 10 篇文献未讨论或未详细说明偏倚的方向和大小, 5 篇文献进行了明确的讨论, 表明研究结果存在一定的偏倚风险。失分的主要原因包括: 未明确说明研究角度及原因; 未详诉获取数据的方法; 偏倚程度表达不够清晰; 未披露研究资金来源和利益冲突; 未进行异质性分析等。

## 2.4 经济性比较结果

**2.4.1 研究干预和对照措施选择** 具体干预和对照措施见表 4。除 Jiang 等<sup>[23]</sup>的文献干预和对照措施没有使用疫苗联合筛查的方案, 其余文献均采用疫苗联合筛查的干预和对照措施; 在 HPV 疫苗类型选择方面, 13 篇<sup>[10-20,22-23]</sup>研究包含了 2 价 HPV 疫苗方案, 6 篇<sup>[9,13,15,20,22-23]</sup>包含了 4 价疫苗方案, 4 篇<sup>[20-23]</sup>包含了 9 价疫苗方案。在宫颈癌筛查选择方面, 9 篇研究<sup>[9,11,13-14,16-18,21-22]</sup>考虑了 1 种宫颈癌筛查方案, 4 篇<sup>[10,12,15,20]</sup>考虑了 3 种宫颈癌筛查方案, 1 篇<sup>[19]</sup>考虑了 5 种宫颈癌筛查方案。

**2.4.2 基础分析结果** 经济学评价结果和结论见表 4。总体来说所有研究报道的 HPV 疫苗合并进行筛查在满足疫苗价格低、疫苗覆盖率高的情况下, 都比仅进行宫颈癌筛查更具有经济性, ICER 均低于人均 3 倍人均 GDP 甚至 1 倍人均 GDP 所反映的意愿支付阈值。

**2.4.2.1 2 价疫苗合并筛查或 9 价疫苗合并筛查 vs 仅筛查** 4 篇研究<sup>[11,14,17-18]</sup>显示 2 价 HPV 疫苗合并宫颈癌筛查比仅进行宫颈癌筛查更具有经济性; 4 篇研究<sup>[10,12,16,19]</sup>显示当每人接种 2 价 HPV 疫苗费用满足一定条件时, 接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查比仅进行宫颈癌筛查更具有经济性。1 篇研究<sup>[21]</sup>认为在给定疫苗价格阈值下, 接种 9 价 HPV 疫苗合并宫颈癌筛查比仅进行宫颈癌筛查更具有经济性。

**2.4.2.2 2 价疫苗合并筛查 vs 4 价疫苗合并筛查** Demartean 等<sup>[13]</sup>的研究显示接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查是绝对经济方案, 而莫秀婷<sup>[15]</sup>的研究显示接种 4 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查相比 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查更具有经济性。

**2.4.2.3 2 价疫苗合并筛查 vs 4 价疫苗合并筛查 vs 9 价疫苗合并筛查** Mo 等<sup>[20]</sup>的研究显示相比接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查, 接种 4 价和 9 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查更具有经济性; Tang 等<sup>[22]</sup>的研究显示接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查是绝对经济方案; Jiang 等<sup>[23]</sup>的研究认为相比接种 9 价 HPV 疫苗, 接种 2 价和 4 价 HPV 疫苗更具有经济性。

**2.4.2.4 4 价疫苗合并筛查 vs 4 价疫苗合并筛查和疫苗补种计划** Dasbach 等<sup>[9]</sup>研究显示相比接种 4 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查, 接种 4 价疫苗合并进行筛查和疫苗补种计划更具有经济性。

**2.4.3 敏感性分析** 9 篇研究<sup>[9,11,14-16,18-20,23]</sup>仅采用了确定性敏感性分析(decisive sensitivity analysis, DSA), 2 篇研究<sup>[10,21]</sup>仅采用了概率性敏感性分析(probabilistic sensitivity analysis, PSA), 4 篇研究<sup>[12-13,17,22]</sup>既采用了 DSA, 又采用了 PSA。大多数研究的敏感性分析结果都支持了基础分析结果, 且研究显示结果对于疫苗保护效能、贴现率、疫苗价格等较敏感, 结果见表 5。

## 3 讨论

由于宫颈癌在中国的疾病负担日益加重, 而宫颈癌疫苗又可以从源头上减少宫颈癌的发生, 故在未来中国女性宫颈癌的预防措施中, 宫颈癌疫苗将占有举足轻重的地位。但是由于宫颈癌疫苗在中国的售价相对较高, 所以对宫颈癌疫苗进行药物经济性评价尤为重要, 并以此为中国 HPV 疫苗是否纳入医保、是否相关财政资金投入提供决策参考。

本研究通过对中国地区 HPV 疫苗的药物经济学文献进行系统检索、评价和分析, 以为医保决策提供证据支持。纳入的文献中, 由于各个研究的成本、方法以及意愿支付阈值不同, 因此本研究无法对结果进行定量分析, 仅做了定性分析。

本研究所纳入的文献质量较高, 根据现有证据和分析, 对于接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查在无 HPV 感染史的女性人群中, 有良好的

表 4 纳入研究的措施和药物经济学评价结果

Tab. 4 Measures and pharmacoeconomics evaluation results of included researches

纳入研究	干预组方案	对照组方案	意愿支付阈值	主要结果和结论
Dasbach 2008 <sup>[9]</sup>	①HPV4+CCS; ②HPV4+CCS, 疫苗追赶计划	CCS	512 000 新台币	对于中国台湾卫生保健系统, 相比仅进行宫颈癌筛查, 在相同宫颈癌筛查下疫苗追赶计划合并接种 4 价 HPV 疫苗更具有经济性, ICER 为 410 477 新台币
Chen 2011 <sup>[10]</sup>	①HPV2+CCS; ②3 种 CCS	CCS	40 000 美元	基于社会角度, 在中国台湾接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查与仅进行相同宫颈癌筛查一样具有成本效益, 前提是疫苗接种的费用降低到每人全程 300 美元
Liu 2010 <sup>[11]</sup>	HPV2+CCS	CCS	17 082 美元	对于中国台湾支付方, 接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查比仅进行宫颈癌筛查更具有经济性, ICER 为 13 674 美元
Canfell 2011 <sup>[12]</sup>	①HPV2; ②3 种 CCS; NI ③HPV2+3 种 CCS	NI	3 077 美元	基于社会角度, 在中国相比不干预, 每人接种疫苗费用<54 美元时, 接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查更具有经济性; 相比仅进行宫颈癌筛查, 每人接种疫苗费用<29 美元时, 接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查更具有经济性
Demarteau 2012 <sup>[13]</sup>	HPV2+CCS	HPV4+CCS	1 510 875 新台币	对于中国台湾支付方, 相比接种 4 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查, 接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查成本低, 健康产出高, 是绝对经济方案
刘怡君 2015 <sup>[14]</sup>	HPV2+CCS	CCS	129 960 元	基于社会角度, 在中国农村和城市接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查比仅进行宫颈癌筛查更具有经济性, ICER 为 99 494 元和 107 790 元
莫秀婷 2015 <sup>[15]</sup>	①HPV2; ②HPV4; ③3 种 CCS; ④HPV2+3 种 CCS; ⑤HPV4+3 种 CCS	NI	22 433 美元	基于社会角度, 在中国相比不干预, 接种 4 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查最具有经济性, ICER 为 3 670.8 美元
Levin 2015 <sup>[16]</sup>	HPV2+CCS	CCS	-	对于中国政府, 当每人接种疫苗费用<50 美元时, 相比仅进行宫颈癌筛查, 接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查更具有经济性
Zhang 2016 <sup>[17]</sup>	①城市 HPV2+CCS; ②农村 HPV2+CCS	CCS	125 723 元	对于中国医疗提供者, 无论在中国农村或者城市, 接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查都比仅进行宫颈癌筛查更具有经济性, ICER 为 11 365 元和 6 124 元
Sun 2017 <sup>[18]</sup>	HPV2+CCS	CCS	156 000 元	对于中国医疗系统, 相比仅进行宫颈癌筛查, 接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查成本低, 健康产出高, 是绝对经济方案
Song 2017 <sup>[19]</sup>	①HPV2; ②5 种 CCS; NI ③3 种补种; ④HPV2+5 种 CCS; ⑤补种+5 种 CCS	NI	152 087 元	对于中国医疗服务提供者, 相比不干预, 接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查更具有经济性, ICER 为 121 292 元; 当每人接种疫苗费用<650 元时, 接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查比仅进行宫颈癌筛查更具有经济性
Mo 2017 <sup>[20]</sup>	①HPV2; ②HPV4; ③HPV9; ④3 种 CCS; ⑤HPV2+3 种 CCS; ⑥HPV4+3 种 CCS; ⑦HPV9+3 种 CCS	NI	23 880 美元	基于社会角度, 在中国相比不干预, 接种 4 价 HPV 疫苗、接种 9 价 HPV 疫苗和接种 4 价 HPV 疫苗和 9 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查都更具有经济性, ICER 为 5 400~6 275 美元
Choi 2018 <sup>[21]</sup>	HPV9+CCS	CCS	40 099 美元	基于社会角度, 在中国香港当每人接种疫苗费用<689 美元时, 接种 9 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查比仅进行宫颈癌筛查更具有经济性
Tang 2019 <sup>[22]</sup>	2 剂次 HPV2+CCS	①CCS; ②2 剂次 HPV4+CCS; ③2 剂次 HPV9+CCS; ④3 剂次 HPV9+CCS	727 818 新台币	在中国台湾, 相比接种 2 剂次 4 价 HPV 疫苗、9 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查, 接种 2 剂次 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查成本低, 健康产出高, 是绝对经济方案
Jiang 2019 <sup>[23]</sup>	HPV9	①HPV4; ②HPV2	25 920 美元	对于中国私营部门采购商, 相比接种 4 价 HPV 疫苗和接种 2 价 HPV 疫苗, 接种 9 价 HPV 疫苗不具有经济性, ICER 为 35 000 美元和 50 455 美元

注: HPV2-2 价 HPV 疫苗; HPV4-4 价 HPV 疫苗; HPV9-9 价 HPV 疫苗; CCS-宫颈癌筛查; NI 表示不干预; -表示未报道。

Note: HPV2-the 2-valent HPV vaccine; HPV4-the 4-valent HPV vaccine; HPV9-the 9-valent HPV vaccine; CCS-cervical cancer screening; NI meant no intervention; -meant not reported.

表 5 敏感性分析结果

Tab. 5 Sensitivity analysis results

纳入研究	DSA	PSA
Dasbach 2008 <sup>[9]</sup>	基础分析结果稳健, 模型受疫苗预防效果、疫苗保护时间和健康效用值影响较大, 仅在悲观条件下结果发生改变	-
Chen 2011 <sup>[10]</sup>	-	阈值为 40 000 美元情况下, 疫苗组经济性更好的概率为 35.84%
Liu 2010 <sup>[11]</sup>	基础分析结果稳健, 模型受疫苗保护时间、贴现率影响较大	-
Canfell 2011 <sup>[12]</sup>	结果受贴现率、宫颈癌筛查费用影响最大	HPV 疫苗和宫颈癌筛查的覆盖率都为 70%或 40%时, 95%的概率每人接种疫苗费用<34 美元或每人接种疫苗费用<37 美元
Demarteau 2012 <sup>[13]</sup>	基础分析结果稳健, 仅当 2 价 HPV 疫苗的交叉保护效能最小并且 4 价 HPV 疫苗的交叉保护效能最大时, 结果发生改变	基础分析结果稳健
刘怡君 2015 <sup>[14]</sup>	结果受贴现率影响最大, 其次为宫颈癌的死亡率、HPV 疫苗价格、HPV 感染率	-
莫秀婷 2015 <sup>[15]</sup>	基础分析结果稳健	-
Levin 2015 <sup>[16]</sup>	基础分析结果稳健, 仅当每人接种疫苗费用>50 美元时, 结果发生改变	-
Zhang 2016 <sup>[17]</sup>	结果受疫苗价格影响最大	基础分析结果稳健
Sun 2017 <sup>[18]</sup>	基础分析结果稳健	-
Song 2017 <sup>[19]</sup>	结果受宫颈癌筛查的灵敏度和覆盖率以及贴现率的影响最大	-
Mo 2017 <sup>[20]</sup>	结果受 9 价 HPV 疫苗和 4 价 HPV 疫苗的效能和价格影响最大	-
Choi 2018 <sup>[21]</sup>	-	基础分析结果稳健
Tang 2019 <sup>[22]</sup>	基础分析结果稳健, 仅在 2 价 HPV 疫苗效能下限与 9 价 HPV 疫苗效能上限同时发生时, 结果发生改变	相比仅筛查、2 剂次 4 价 HPV 疫苗联合筛查、2 剂次 9 价 HPV 疫苗联合筛查、3 剂次 9 价 HPV 疫苗联合筛查更具有经济性的概率分别是 100%, 99.9%, 78.0%, 76.4%
Jiang 2019 <sup>[23]</sup>	基础分析结果稳健, 仅当贴现率为 1%时会改变结果	-

注: DSA-确定性敏感性分析; PSA-概率性敏感性分析; -表示未分析。

Note: DSA-decisive sensitivity analysis; PSA-probabilistic sensitivity analysis; -meant no analysis.

经济学优势。但是对于接种 2 价 HPV 疫苗、4 价 HPV 疫苗和 9 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查之间的经济性比较存在差异。

对比 2 篇比较接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查和接种 4 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查的文章, 发现其中可能影响两者结果差异的因素为①两者对于生殖器疣患者的效用值设定相差过大, 分别为 0.980 和 0.743, 这也可能是莫秀婷<sup>[15]</sup>的研究中接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查相比接种 4 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查宫颈癌的发病率和死亡率都更低, 但是拯救的 QALYs 却更少的原因。②Demarteau 等<sup>[13]</sup>的研究考虑到了 2 价 HPV 疫苗和 4 价 HPV 疫苗的交叉保护, 并且考虑了 2 价 HPV 疫苗和 4 价 HPV 疫苗对宫颈癌上皮瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)1 和 CIN2/3 的影响, 使得 2 价 HPV 疫苗对于宫颈癌、CIN1、CIN2/3 的总效能要高于莫秀婷<sup>[15]</sup>的研究。

对比 3 篇比较接种 2 价 HPV 疫苗合并进行宫颈癌筛查、接种 4 价 HPV 疫苗合并进行筛查和接种 9 价 HPV 疫苗合并进行筛查的文章, 发现其中可能影响结果差异的因素为①Jiang 等<sup>[23]</sup>的研究仅对比了 3 种疫苗对于宫颈癌预防的经济性差异,

没有考虑到 4 价疫苗和 9 价疫苗对于生殖器疣等其他 HPV 感染相关疾病的预防效果。②Mo 等<sup>[20]</sup>和 Tang 等<sup>[22]</sup>的研究对于生殖器疣患者的效用值设定相差过大, 分别为 0.960 4 和 0.827 0, 导致 2 个研究疫苗对预防生殖器疣拯救的 QALYs 不同。③Mo 等<sup>[20]</sup>和 Tang 等<sup>[22]</sup>的研究对于疫苗的宫颈癌预防效果设定不同。Mo 等<sup>[20]</sup>的研究设定 9 价 HPV 疫苗>4 价 HPV 疫苗>2 价 HPV 疫苗, Tang 等<sup>[22]</sup>的研究设定 2 价 HPV 疫苗>9 价 HPV 疫苗>4 价 HPV 疫苗。

根据子宫颈癌等 HPV 相关疾病免疫预防专家共识<sup>[24]</sup>, 目前 3 种 HPV 疫苗在中国的接种对象分别为: 2 价 HPV 疫苗适用于 9~45 岁女性, 4 价 HPV 疫苗适用于 20~45 岁女性, 9 价 HPV 疫苗适用于 16~26 岁女性。并且强调了 HPV 疫苗的接种不能取代宫颈癌筛查。目前中国推荐的宫颈癌筛查方案包括: 在 25~29 岁进行细胞学检查和在 30~64 岁进行高危型 HPV 检测或细胞学检查或 HPV 和细胞学联合筛查或醋酸肉眼观察筛查。

本研究系统评价结果显示, 不同价型 HPV 疫苗之间的经济性还存在着争议, 因此可以设计 3 种不同类型 HPV 疫苗与 4 种不同类型的宫颈癌筛

查方式之间的组合,探讨其中经济性最好的组合。另外,还可以通过对宫颈癌筛查间隔时间改变来探究最合适的筛查间隔,探讨疫苗补种计划的组合方案和补种年龄。由于中国各个省份的发展程度不同,还可探究不同组合方案适用于哪些省份。WHO<sup>[25]</sup>推荐对9~14岁女孩或男孩采用2剂次接种,2剂之间间隔6个月,这将有助于节省成本和提高接种率。故可以探究2剂次的疫苗接种方案和对男孩接种是否具有经济性。

## REFERENCES

- [1] 田启华. Cervarix 疫苗与 Gardasil 疫苗免疫原性及安全性比较的 Meta 分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [2] BRUNI L, ALBERO G, SERRANO B, et al. Human papillomavirus and related diseases in China[R]. Barcelona: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, 2019.
- [3] YANG B H, BRAY F I, PARKIN D M, et al. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: An evaluation using years of life lost[J]. *Int J Cancer*, 2004, 109(3): 418-424.
- [4] TAO S Y, PENG J R, WANG Y, et al. Study on direct economic burden and influencing factors in patients with cervical cancer and precancerous lesions[J]. *Chin J Prev Med(中华预防医学杂志)*, 2018, 52(12): 1281-1286.
- [5] DE SANJOSE S, QUINT W G, ALEMANY L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: A retrospective cross-sectional worldwide study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11): 1048-1056.
- [6] XIAO J, SUN J F, WANG Q Q, et al. Health economic evaluation reporting guideline and application status[J]. *Chin J Prev Med(中华预防医学杂志)*, 2017, 51(3): 276-280.
- [7] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement[J]. *BMC Med*, 2013(11): 80. Doi:10.1136/bmj.fl049.
- [8] OFMAN J J, SULLIVAN S D, NEUMANN P J, et al. Examining the value and quality of health economic analyses: Implications of utilizing the QHES[J]. *J Manag Care Pharm*, 2003, 9(1): 53-61.
- [9] DASBACH E J, INSINGA R P, YANG Y C, et al. The cost-effectiveness of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Taiwan[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2008, 9(3): 459-466.
- [10] CHEN M K, HUNG H F, DUFFY S, et al. Cost-effectiveness analysis for Pap smear screening and human papillomavirus DNA testing and vaccination[J]. *J Eval Clin Pract*, 2011, 17(6): 1050-1058.
- [11] LIU P H, HU F C, LEE P I, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for prevention of cervical cancer in Taiwan[J]. *BMC Health Serv Res*, 2010(10): 11. Doi: 10.1186/1472-6963-10-11.
- [12] CANFELL K, SHI J F, LEW J B, et al. Prevention of cervical cancer in rural China: Evaluation of HPV vaccination and primary HPV screening strategies[J]. *Vaccine*, 2011, 29(13): 2487-2494.
- [13] DEMARTEAU N, TANG C H, CHEN H C, et al. Cost-effectiveness analysis of the bivalent compared with the quadrivalent human papillomavirus vaccines in Taiwan[J]. *Value Health*, 2012, 15(5): 622-631.
- [14] 刘怡君. HPV-16/18 预防性疫苗的接种年龄对其预防子宫颈癌作用的卫生经济学研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [15] 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.
- [16] LEVIN C E, SHARMA M, OLSON Z, et al. An extended cost-effectiveness analysis of publicly financed HPV vaccination to prevent cervical cancer in China[J]. *Vaccine*, 2015, 33(24): 2830-2841.
- [17] ZHANG Q, LIU Y J, HU S Y, et al. Estimating long-term clinical effectiveness and cost-effectiveness of HPV 16/18 vaccine in China[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 848. Doi: 10.1186/s12885-016-2893-X.
- [18] SUN Y X, LIU Y J, LIU T. Economic evaluation of human papillomavirus vaccine versus Chinese women aged 18 to 25 for treating cervical cancer[J]. *Chin J Evid Base Med(中国循证医学杂志)*, 2017, 17(1): 102-107.
- [19] SONG X B, ZHAO Q J, ZHOU Z, et al. Health economic evaluation of bivalent human papilloma virus vaccine in China: based on the dynamic model[J]. *Chin J Prev Med(中华预防医学杂志)*, 2017, 51(9): 814-820.
- [20] MO X T, GAI TOBE R, WANG L J, et al. Cost-effectiveness analysis of different types of human papillomavirus vaccination combined with a cervical cancer screening program in mainland China[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 502. Doi:10.1186/s12879-017-2592-5.
- [21] CHOI H C W, JIT M, LEUNG G M, et al. Simultaneously characterizing the comparative economics of routine female adolescent nonavalent human papillomavirus(HPV) vaccination and assortativity of sexual mixing in Hong Kong Chinese: A modeling analysis[J]. *BMC Med*, 2018, 16(1): 127. Doi:10.1186/s12916-018-1118-3.
- [22] TANG C H, CHENG W F, JIANG J H, et al. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in adolescent girls in Taiwan[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(5): 1377-1387.
- [23] JIANG Y, NI W Y, WU J. Cost-effectiveness and value-based prices of the 9-valent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical cancer in China: An economic modelling analysis[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(11): e031186. Doi:10.1136/bmjopen-2019-031186.
- [24] WANG H Q, WANG Y, WANG Z H, et al. Expert consensus on immunoprophylaxis of human papillomavirus-related diseases (abridged)[J]. *Chin J Viral Dis(中国病毒病杂志)*, 2019, 9(6): 401-418.
- [25] HU S Y, QIAO Y L. Unscramble to World Health Organization position paper on vaccines against HPV published in 2017[J]. *Chin J Prev Med(中华预防医学杂志)*, 2018, 52(5): 464-468.

收稿日期: 2020-03-28  
(本文责编: 李艳芳)