

# Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) zur Prävention HPV 16/18 induzierter Zervixkarzinome und derer Vorstufen

## Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of HPV 16/18 induced cervical cancer and its precursors

### Abstract

#### Introduction

Essential precondition for the development of cervical cancer is a persistent human papillomavirus (HPV) infection. The majority - approximately 70% - of cervical carcinomas is caused by two high-risk HPV types (16 and 18). Recently, two vaccines have been approved to the German market with the potential to induce protection against HPV 16 and HPV 18 among additional low-risk virus types.

#### Objectives

To analyse whether HPV vaccination is effective with regard to the reduction of cervical cancer and precursors of cervical carcinoma (CIN), respectively? Does HPV vaccination represent a cost-effective alternative or supplement to present screening practice? Are there any differences concerning cost-effectiveness between the two available vaccines? Should HPV vaccination be recommended from a health economic point of view? If so, which recommendations can be conveyed with respect to a (re)organization of the German vaccination strategy? Which ethical, social and legal implications have to be considered?

#### Methods

Based on a systematic literature review, randomized controlled trials (RCT) looking at the effectiveness of HPV vaccination for the prevention of cervical carcinoma and its precursors - cervical intraepithelial neoplasia - have been identified. In addition, health economic models were identified to address the health economic research questions. Quality assessment of medical and economic literature was assured by application of general assessment standards for the systematic and critical appraisal of scientific studies.

#### Results

Vaccine efficacy in prevention of CIN 2 or higher lesions in HPV 16 or HPV 18 negative women, who received all vaccination doses, ranges between 98% and 100%. Side effects of the vaccination are mainly associated with injection site reactions (redness, turgor, pain). No significant differences concerning serious complications between the vaccination- and the placebo-groups were reported. Results of base case scenarios in the identified health economic modeling analyses range from approximately 3,000 Euro to 40,000 Euro per additional QALY (QALY = Quality-adjusted life year) and approximately 9,000 Euro to 65,000 Euro per additional life year (LYG), respectively.

**Oliver Damm<sup>1</sup>**  
**Marc Nocon<sup>2</sup>**  
**Stephanie Roll<sup>2</sup>**  
**Christoph Vauth<sup>3</sup>**  
**Stefan Willich<sup>2</sup>**  
**Wolfgang Greiner<sup>1</sup>**

- 1 Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld, Bielefeld, Deutschland
- 2 Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
- 3 Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland

## Discussion

The included studies show that both available HPV vaccines are effective in preventing HPV 16 and HPV 18 infections and probable resulting premalignant lesions of the cervix. However, the duration of protection is currently unclear. With regard to side effects, the vaccination can be considered as secure. Nevertheless, the number of cases within the clinical studies is not sufficient to determine the occurrence of rarely occurring (severe) adverse events in a reliable way. A reduction in the incidence and induced mortality through cervical cancer in Germany is not only depending on the vaccine's clinical efficacy. Effects of the new technology on the overall participation rate in screening programs and the resulting vaccination rate and immunization status are also important factors. The results of identified health economic models vary substantially due to the heterogeneity of methodological approaches as well as chosen input parameters. However, almost all model-based analyses reached the conclusion that the implementation of a vaccination with lifelong protection can be considered as cost-effective, if the present screening practice continues. A comparison of the two vaccines shows, that the cost effectiveness ratios are more favorable with the quadrivalent vaccine than with the bivalent alternative when considering QALY as primary outcome parameter. The reason for this finding might be that in the case of the quadrivalent vaccine the prevention of genital warts can also be incorporated into the analysis. Variations of the duration of protection as well as the discounting rate were identified as the primary influencing factors of cost-effectiveness results.

## Conclusion

Implementation of HPV vaccination might lead to a reduction of cervical cancer in immunized women. However, uptake of immunization should be accompanied by further studies in order to assess long-term effectiveness and safety aiming at an optimization of possible implementation processes. High numbers of participants are of particular importance regarding immunization. This has to be backed up by programs to optimize early detection – as this affects even those women who already underwent immunization. Since cost-effectiveness evidence might be significantly affected by the unclear duration of protective benefits, a final verdict on the vaccination's cost-effectiveness in the German setting is not possible. Hence, risk-sharing-agreements between third-party payers and manufacturers would pose an option to balance the consequences of uncertainty towards the duration of protection on cost-effectiveness.

## Zusammenfassung

### Einleitung

Notwendige Voraussetzung für die Entstehung von Zervixkarzinomen ist eine persistierende Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV). Die HPV-Typen 16 und 18 verursachen mit etwa 70% den überwiegenden Teil der Zervixkarzinome. Seit 2006/2007 stehen zwei Impfstoffe gegen HPV 16 und 18 zur Verfügung.

### Fragestellung

Wie effektiv ist die HPV-Impfung hinsichtlich der Reduktion von Zervixkarzinomen bzw. ihren Vorstufen (CIN)? Stellt die HPV-Impfung eine kosteneffektive Ergänzung zur derzeitigen Screeningpraxis dar? Gibt es

Unterschiede bezüglich der Kosten-Effektivität zwischen den beiden verfügbaren Impfstoffen? Sollte aus gesundheitsökonomischer Perspektive eine Empfehlung für den Einsatz der HPV-Impfung gegeben werden? Falls ja, welche Empfehlungen bezüglich der Ausgestaltung einer Impfstrategie lassen sich ableiten? Welche ethischen, sozialen und juristischen Implikationen sind zu berücksichtigen?

## Methoden

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche werden randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der HPV-Impfungen für die Prävention von Zervixkarzinomen bzw. deren Vorstufen, den zervikalen intraepithelialen Neoplasien, identifiziert. Gesundheitsökonomische Modellierungen werden zur Beantwortung der ökonomischen Fragestellungen herangezogen. Die Beurteilung der Qualität der medizinischen und ökonomischen Studien erfolgt mittels anerkannter Standards zur systematischen Bewertung wissenschaftlicher Studien

## Ergebnisse

Bei zu Studienbeginn HPV 16/18 negativen Frauen, die alle Impfdosen erhalten haben, liegt die Wirksamkeit der Impfungen gegen HPV 16/18-induzierten CIN 2 oder höher bei 98% bis 100%. Nebenwirkungen der Impfung sind vor allem mit der Injektion assoziierte Beschwerden (Rötungen, Schwellungen, Schmerzen). Es gibt keine signifikanten Unterschiede für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zwischen Impf- und Placebogruppe. Die Ergebnisse der Basisfallanalysen der gesundheitsökonomischen Modellierungen reichen bei ausschließlicher Berücksichtigung direkter Kostenkomponenten von ca. 3.000 Euro bis ca. 40.000 Euro pro QALY (QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr), bzw. von ca. 9.000 Euro bis ca. 65.000 Euro pro LYG (LYG = Gewonnenes Lebensjahr).

## Diskussion

Nach den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien sind die verfügbaren HPV-Impfstoffe wirksam zur Prävention gegen durch HPV 16/18 verursachte prä-maligne Läsionen der Zervix. Unklar ist derzeit noch die Dauer des Impfschutzes. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist die Impfung als sicher einzustufen. Allerdings ist die Fallzahl der Studien nicht ausreichend groß, um das Auftreten sehr seltener Nebenwirkungen zuverlässig zu bestimmen. Inwieweit die HPV-Impfung zur Reduktion der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in Deutschland führen wird, hängt nicht allein von der klinischen Wirksamkeit der Impfstoffe ab, sondern wird von einer Reihe weiterer Faktoren wie der Impfquote oder den Auswirkungen der Impfungen auf die Teilnehmerate an den bestehenden Screeningprogrammen determiniert. Infolge der Heterogenität der methodischen Rahmenbedingungen und Inputparameter variieren die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Modellierungen erheblich. Fast alle Modellanalysen lassen jedoch den Schluss zu, dass die Einführung einer Impfung mit lebenslanger Schutzdauer bei Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis als kosteneffektiv zu bewerten ist. Eine Gegenüberstellung der beiden verschiedenen Impfstoffe ergab, dass die Modellierung der tetravalenten Impfung bei der Berücksichtigung von QALY als Ergebnisparameter in der Regel mit einem niedrigeren (besseren) Kosten-Effektivitäts-Verhältnis einhergeht als die Modellierung der bivalenten Impfung, da auch Genitalwarzen berücksichtigt werden. In Sensitivitätsanalysen stellten sich sowohl die Schutzdauer

der Impfung als auch die Höhe der Diskontierungsrate als wesentliche Einflussparameter der Kosten-Effektivität heraus.

### **Schlussfolgerung**

Die Einführung der HPV-Impfung kann zu einem verringerten Auftreten von Zervixkarzinomen bei geimpften Frauen führen. Jedoch sollten die Impfprogramme von weiteren Evaluationen begleitet werden, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit beurteilen sowie die Umsetzung der Impfprogramme optimieren zu können. Von zentraler Bedeutung sind hohe Teilnahmeraten sowohl an den Impfprogrammen als auch - auch bei geimpften Frauen - an den Früherkennungsuntersuchungen. Da die Kosten-Effektivität entscheidend von der Schutzdauer, die bislang ungewiss ist, beeinflusst wird, ist eine abschließende Beurteilung der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung nicht möglich. Eine langfristige Schutzdauer ist eine bedeutende Voraussetzung für die Kosten-Effektivität der Impfung. Der Abschluss einer Risk-Sharing-Vereinbarung zwischen Kostenträgern und Herstellerfirmen stellt eine Option dar, um die Auswirkungen der Unsicherheit der Schutzdauer auf die Kosten-Effektivität zu begrenzen.

## Executive Summary

### Introduction

Cervical cancer is the second most common cancer in women worldwide. Since the implementation of organised screening programs in the 1970s, incidence and mortality of cervical carcinoma in Germany decreased considerably. Currently, about 6,200 women annually are affected by cervical cancer in Germany. The mortality rate is 2.8 cases per 100,000 women; fatal cases of women with cervical carcinoma constitute 1.7% of all death cases due to cancer.

Human papillomavirus (HPV) represents the most frequently sexually transmitted pathogen. The frequency of HPV infections in young women under the age of 30 is particularly high and declines afterwards. A HPV infection is asymptomatic at first but can already be transmitted at this stage. A persistent infection with the human papillomavirus is deemed to be a causal factor initiating the process in developing cervical carcinoma. Over 100 different HPV types have been identified so far, whereof about 15 increase the risk of a cervical cancer (high-risk types). The HPV genotypes 16 and 18 are of particular importance as they are related with approximately 70% of all cases of cervical carcinoma.

Two vaccines against HPV 16 and HPV 18 came to the market in 2006/2007. The German Standing Vaccination Committee (STIKO) at the Robert Koch Institute recommends vaccination of girls between 12 and 17 years of age, preferably before first sexual contact.

### Objectives

#### Medical question

To analyse whether HPV vaccination is effective with regard to the reduction of cervical cancer and precursors of cervical carcinoma (CIN), respectively?

#### Economic questions

Does HPV vaccination represent a cost-effective alternative or supplement to present screening practice? Are there any differences concerning cost-effectiveness between the two available vaccines? Should HPV vaccination be recommended from a health economic point of view? If so, which recommendations can be conveyed with respect to a (re)organization of the German vaccination strategy?

#### Ethical/social/legal questions

Which ethical, social and legal implications have to be considered?

## Methods

A systematic literature search has been conducted including all relevant English and German publications since 2000. Two independent experts reviewed the identified literature with regard to relevance for the posed study questions randomized controlled trials (RCT) looking at the effectiveness of HPV vaccination for the prevention of cervical carcinoma and its precursors - cervical intraepithelial neoplasia - have been identified. In addition, health economic models were identified to address the health economic research questions. To assure comparability of results of identified international model analyses, reported values were adapted to the price level in 2007 also converting all currencies into Euro. In addition, two specific German models - which were provided by the manufacturers - are included as well. Quality assessment of medical and economic literature was assured by application of general assessment standards for the systematic and critical appraisal of scientific studies.

## Results

Based on the selected key words, the systematic literature search resulted in 289 medical, 627 economic, and 108 ethical/legal references. Further economic publications were provided by the manufacturers or identified by conducting a formal search in data bases of international HTA-organizations as well as a result of reference scanning. As a result of that process, this report considers nine medical, 24 economic and 19 ethical/social/legal sources.

The nine medical sources are based on six clinical trials and three follow-up-studies. All trials are prospective randomized-controlled studies. One of the six studies used a monovalent serum against HPV 16, two studies used a bivalent serum against HPV 16 and 18 and three studies used a tetravalent serum against HPV 6, 11, 16, and 18 (HPV 6 and 11 are not considered as high-risk types, but are associated with the development of genital warts). The observational period of the incorporated studies comprises 15 to 60 months, with an overall sample size of 39,866 women between 15 to 25 years of age. Vaccine efficacy in prevention of CIN 2 or higher lesions in HPV 16 or HPV 18 negative women, who received all vaccination doses, ranges between 98% and 100%. Side effects of the vaccination are mainly associated with injection site reactions (redness, turgor, pain). No significant differences concerning serious complications between the vaccination- and the placebo-groups were reported. All 24 economic publications are based on health economic modeling. 16 studies use Markov-models. Seven studies are based on transmission models, which allow for a consideration of herd immunity effects. One publication uses a simple incidence-based population model. Results of base case scenarios in the identified health economic modeling analyses range from approximately 3,000 Euro to 40,000 Euro per additional quality-adjusted life year (QALY) and approximately 9,000 Euro to 65,000

Euro per additional life year (LYG), respectively. When productivity losses are included in the analyses, incremental cost-effectiveness ratios (ICER) range from approximately 1,000 Euro to 51,000 Euro per life-year saved. Variations of the duration of protection as well as the discounting rate were identified as the primary influencing factors of cost-effectiveness results.

## Discussion

The included studies show that both available HPV vaccines are effective in preventing HPV 16 and HPV 18 infections and probable resulting premalignant lesions of the cervix. The maximum observational period of five years poses an important limitation of the evidence from clinical trials. Therefore, questions concerning the duration of the protection or a possible later need of repeating the vaccination cannot be answered currently.

With regard to side effects, the vaccination can be considered as secure. Nevertheless, the number of cases within the clinical studies is not sufficient to determine the occurrence of rarely occurring (severe) adverse events in a reliable way.

The age of the study participants ranges from 15 to 25 and therefore exceeds the age of the target group for HPV vaccination in Germany, which is currently recommended to take place between twelve to 17 years of age. However, immune response to a vaccination and the profile of side effects in younger subjects at the age of nine to 15 seem to be similar to older subjects.

A reduction in the incidence and induced mortality through cervical cancer in Germany is not only depending on the vaccine's clinical efficacy. Effects of the new technology on the overall participation rate in screening programs and the resulting vaccination rate and immunization status are also important factors.

Although almost all of the 24 health economic models based their base case analysis on almost identical research questions, the variability of results is considerable. Nevertheless, the vast majority finds a cost-effectiveness ratio under a threshold of 50,000 Euro per additional QALY. The application of transmission models resulted in lower (better) cost-effectiveness ratios compared to the findings by Markov-models. This highly likely is due to the consideration of herd immunity effects. Studies that focus on the quadrivalent vaccine usually yielded lower (better) cost-effectiveness ratios compared to models, which evaluated the bivalent vaccine. Duration of protection can be considered as the major influencing factor within all studies.

## Ethical/social/legal aspects

The 19 ethical/social/legal sources contain six studies dealing with the acceptance of the HPV vaccination, one narrative review of the vaccination's acceptance, and twelve comments about different ethical/social/legal aspects of the HPV vaccination. The transferability of specific aspects of the discussion – such as the availabi-

lity of vaccination for persons without insurance coverage or the call for a compulsive vaccination program – into the German context is limited.

However, one finding might be that parental acceptance of the vaccination is of great importance. As underage girls are the target group and the pathogen is sexually transmitted, a negative attitude might emerge among more conservative groups in the population. This is partly confirmed by the results of the incorporated studies: although the acceptance of the vaccination is high throughout all population groups, there are higher rates of renunciation in special parts of the population such as ethnical minorities or religious groups. As no study has been conducted in Germany, it is unclear to what extent the results are transferable to the German context. Experience with other vaccination programs showed, that not all population groups will participate equally in vaccination programs.

## Conclusion

Implementation of HPV vaccination might lead to a reduction of cervical cancer in immunized women. However, uptake of immunization should be accompanied by further studies in order to assess long-term effectiveness and safety aiming at an optimization of possible implementation processes.

The effects of the HPV vaccination on population level depend on the vaccination rate and the consequences on already existing early detection programs. By taking appropriate action high vaccination rates and high participation rates in the screening programs for cervical carcinoma have to be achieved to yield optimal benefits. School-based immunization schemes or an invitation system might constitute an appropriate approach.

Regarding the long-term cost-effectiveness of HPV vaccination, German and international studies suggest that under the assumption of lifelong protection there is a high probability that the cost-effectiveness ratio of the HPV vaccination falls under a threshold of 50,000 Euro per QALY. As the cost-effectiveness ratio of the HPV vaccination significantly depends on the duration of the protective benefit as one of the not completely answered questions, a concluding verdict on the cost-effectiveness in the German setting is not possible. Hence, risk-sharing-agreements between third-party payers and manufacturers would pose an option to balance the consequences of uncertainty towards the duration of protection on cost-effectiveness.

## Kurzfassung

### Einleitung

Zervixkarzinome sind weltweit die zweithäufigste Krebsform bei Frauen. Seit Einführung des Früherkennungsprogramms in den 1970er Jahren sind die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in Deutschland stark zurückgegangen. Derzeit erkranken in Deutschland jährlich ungefähr 6.200 Frauen an Zervixkarzinomen. Die Mortalität liegt bei 2,8 Fällen pro 100.000 Frauen und bei 1,7% aller Krebssterbefälle in Deutschland.

Das durch Geschlechtsverkehr übertragbare humane Papillomavirus (HPV) ist der am häufigsten sexuell übertragene Erkrankungserreger. Die Häufigkeit von HPV-Infektionen ist bei jungen Frauen vor dem 30. Lebensjahr besonders hoch und nimmt danach ab. Eine HPV-Infektion ist zunächst asymptomatisch und kann bereits in diesem Stadium übertragen werden. Eine anhaltende Infektion mit dem HPV gilt als notwendige Voraussetzung für die Entstehung von Zervixkarzinomen. Bisher konnten über hundert Varianten des HPV identifiziert werden; davon erhöhen etwa 15 Virustypen das Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms. Besonders relevant sind die HPV-Typen 16 und 18, die etwa 70% der Zervixkarzinome verursachen.

Seit 2006/2007 stehen zwei Impfstoffe gegen HPV 16 und 18 zur Verfügung. In Deutschland empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut die Impfung für alle Mädchen im Alter von zwölf bis 17 Jahren, möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr.

### Fragestellung

#### Medizinische Fragestellung

Wie effektiv ist die HPV-Impfung hinsichtlich der Reduktion von Zervixkarzinomen bzw. den Vorstufen von Zervixkarzinomen (CIN)?

#### Ökonomische Fragestellungen

Stellt die HPV-Impfung eine kosteneffektive Ergänzung zur derzeitigen Screeningpraxis dar? Gibt es Unterschiede bezüglich der Kosten-Effektivität zwischen den beiden verfügbaren Impfstoffen? Sollte aus gesundheitsökonomischer Perspektive eine Empfehlung für den Einsatz der HPV-Impfung gegeben werden? Falls ja, welche Empfehlungen bezüglich der Ausgestaltung einer Impfstrategie lassen sich ableiten?

#### Ethische/soziale/juristische Fragestellungen

Welche ethischen, sozialen und juristischen Implikationen sind zu berücksichtigen?

### Methodik

Es wird eine systematische Literaturrecherche englisch und deutschsprachiger, seit dem Jahr 2000 erschienener Publikationen durchgeführt. Die gefundene Literatur wird auf Basis der Themenstellung von jeweils zwei unabhängigen Gutachtern durchgesehen. Eingeschlossen werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zur Wirksamkeit der HPV-Impfungen zur Prävention von Zervixkarzinomen bzw. deren Vorstufen. Zur Beantwortung der ökonomischen Fragestellungen werden gesundheitsökonomische Modellierungen herangezogen. Zwecks besserer Vergleichbarkeit der Resultate der internationalen Modellanalysen erfolgt eine Angleichung der Kostenwerte an das Preisniveau von 2007 und eine Währungskonversion in Euro. Unter anderem gehen auch zwei deutsche Modellierungen, die von den Herstellerfirmen bereitgestellt wurden, in die Analyse mit ein. Die Beurteilung der Qualität der medizinischen und ökonomischen Studien erfolgt mittels anerkannter Standards zur systematischen Bewertung wissenschaftlicher Studien.

### Ergebnisse

Auf der Grundlage der definierten Suchbegriffe wurden in der systematischen Literaturrecherche des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 289 medizinische Treffer, 627 ökonomische Veröffentlichungen und 108 ethische/rechtliche Treffer identifiziert. Weitere ökonomische Veröffentlichungen wurden von den Herstellerfirmen bereitgestellt oder konnten im Rahmen einer Recherche in Datenbanken internationaler HTA-Organisationen (HTA = Health Technology Assessment) identifiziert werden. Insgesamt werden neun medizinische, 24 ökonomische und 19 ethisch/sozial/juristische Quellen für den vorliegenden Bericht berücksichtigt.

Die neun medizinischen Quellen beruhen auf sechs Studien und drei Follow-up-Studien. Alle Studien sind prospektive RCT. Von den sechs Studien hat eine einen monovalenten Impfstoff gegen den HPV-Typ 16, zwei Studien einen bivalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 16 und 18 und drei einen tetravalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 eingesetzt (die HPV-Typen 6 und 11 sind keine Hochrisikotypen sondern sind mit der Entstehung von Genitalwarzen assoziiert). Die Laufzeit der Studien liegt bei 15 bis 60 Monaten; insgesamt haben 39.866 Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren daran teilgenommen.

Bei zu Studienbeginn HPV 16/18 negativen Frauen, die alle Impfdosen erhalten haben, liegt die Wirksamkeit gegen zervikale intraepitheliale Neoplasien Grad 2 oder höher bei 98% bis 100%. Nebenwirkungen werden berichtet für mit der Injektion assoziierte Beschwerden (Rötungen, Schwellungen, Schmerzen), wohingegen keine signifikanten Unterschiede für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zwischen Interventions- und Kontrollgruppe berichtet werden.

Alle 24 ökonomischen Publikationen basieren auf gesundheitsökonomischen Modellierungen. 16 Studien verwenden Markov-Modelle. Sieben Studien greifen auf Transmissionsmodelle zurück, die eine Berücksichtigung von Herdenimmunitätseffekten erlauben. Eine Publikation stützt sich auf ein einfaches inzidenzbasiertes Populationsmodell. Die Ergebnisse der Basisfallanalysen der gesundheitsökonomischen Modellierungen reichen bei ausschließlicher Berücksichtigung direkter Kostenkomponenten von ca. 3.000 Euro bis ca. 40.000 Euro pro QALY (QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr), bzw. von ca. 9.000 Euro bis ca. 65.000 Euro pro LYG (LYG = Gewonnenes Lebensjahr). Werden auch Produktionsausfallkosten berücksichtigt, umfasst das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis eine Spanne von ca. 1.000 Euro bis ca. 51.000 Euro pro LYG. Neben der Schutzdauer stellte sich studienübergreifend auch die Höhe der Diskontierungsrate als ein kritischer Einflussfaktor heraus.

## Diskussion

Nach den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien sind die verfügbaren HPV-Impfstoffe wirksam zur Prävention gegen durch HPV 16/18 verursachte prä-maligne Läsionen der Zervix. Eine wichtige Limitation der Studien ist die kurze Laufzeit von maximal fünf Jahren. Somit sind Fragen nach der Dauer des Impfschutzes oder der Notwendigkeit späterer Auffrischungsimpfungen derzeit nicht zu beantworten.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist die Impfung basierend auf den Studienergebnissen als sicher einzustufen. Allerdings ist die Fallzahl der Studien nicht ausreichend groß, um das Auftreten sehr seltener Nebenwirkungen zuverlässig zu bestimmen.

Das Alter der Teilnehmerinnen der Wirksamkeitsstudien ist mit 15 bis 25 Jahren höher als das Alter der in Deutschland verfolgten Zielgruppe der HPV-Impfung von zwölf bis 17 Jahren. Die Immunreaktion und das Nebenwirkungsprofil auf den Impfstoff sind jedoch laut Studien zur Immunogenität bei jüngeren Probandinnen im Alter von neun bis 15 Jahren ähnlich wie bei den älteren Studienteilnehmerinnen.

Inwieweit die HPV-Impfung zu einer Reduktion der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in Deutschland führen wird, hängt nicht allein von der klinischen Wirksamkeit des Impfstoffs ab, sondern von einer Reihe weiterer Faktoren wie der Schutzdauer, der Impfquote oder den Auswirkungen der Impfungen auf die Teilnehmerate an den bestehenden Screeningprogrammen.

Obwohl fast allen 24 gesundheitsökonomischen Modellierungen im Rahmen der jeweiligen Basisfallanalyse eine annähernd identische Fragestellung zugrunde liegt, sind die Resultate enormen Schwankungen unterworfen. Nahezu alle Ergebnisse liegen jedoch unter einer Kosten-Effektivitäts-Schwelle von 50.000 Euro pro QALY. Aus dem Einsatz von Transmissionsmodellen resultiert im Vergleich zu der Verwendung von Markov-Modellen in der Regel ein geringeres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, da Transmissionsmodelle Herdenimmunitätseffekte be-

rücksichtigen. Tendenziell weisen die Studien, die die tetravalente Impfung fokussieren, geringere (bessere) Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse auf als die Modelle, die die bivalente Impfung evaluieren. Als besonders einflussreiche Variable konnte studienübergreifend vor allem die Dauer des Impfschutzes identifiziert werden.

## Ethische/soziale/juristische Aspekte

Bei den 19 ethisch/sozial/juristische Quellen handelt es sich um sechs Studien zur Akzeptanz der HPV-Impfung, einen narrativen Review zur Akzeptanz der Impfung und zwölf Kommentare zu verschiedenen ethisch/sozial/juristischen Aspekten der HPV-Impfung.

Bestimmte Aspekte der Diskussion sind nicht auf die deutsche Situation übertragbar, etwa die Verfügbarkeit der Impfung für Personen ohne Krankenversicherungsschutz oder die Forderung nach einer verpflichtenden Impfung.

Wichtig ist hingegen die Akzeptanz der Impfung bei Eltern. Da die Zielgruppe der Impfung minderjährige Mädchen sind und der Erreger beim Geschlechtsverkehr übertragen wird, ist eine ablehnende Haltung bei weltanschaulich konservativ geprägten Gruppen möglich. Die durchgeführten Studien bestätigen dies teilweise: zwar ist die Akzeptanz der Impfung in allen Bevölkerungsgruppen hoch, allerdings finden sich höhere Anteile von Ablehnung in einigen Teilpopulationen (ethnische Minoritäten, religiöse Bevölkerungsgruppen). Da keine der Studien in Deutschland durchgeführt wurde, ist unklar, inwieweit die Ergebnisse auf hiesige Verhältnisse übertragbar sind. Erfahrungen aus anderen Impfprogrammen legen allerdings nahe, dass nicht alle Bevölkerungsgruppen gleichermaßen an den Impfungen teilnehmen werden.

## Schlussfolgerungen

Basierend auf den bisherigen Ergebnissen klinischer Studien sind die HPV-Impfstoffe als sicher einzuschätzen und es ist zu erwarten, dass die Zervixkarzinominzidenz und -mortalität bei geimpften Frauen aufgrund der Unterbrechung der auf eine persistierende HPV-Infektion häufig folgenden Kausalitätskette (HPV-Infektion – CIN – Zervixkarzinom) sinken werden. Es gibt jedoch offene Fragen hinsichtlich der Dauer des Impfschutzes oder seltenen Nebenwirkungen. Die Einführung der HPV-Impfungen sollte daher von weiteren Datenerhebungen begleitet werden, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit beurteilen zu können.

Die Auswirkungen der HPV-Impfungen auf der Bevölkerungsebene sind unter anderem abhängig von der Immunisierungsdauer, der Impfquote und den Auswirkungen auf das Teilnahmeverhalten an bestehenden Früherkennungsuntersuchungen. Es müssen Maßnahmen ergriffen werden, um eine möglichst hohe Impfquote und Teilnehmerate an den Früherkennungsuntersuchungen auf das Zervixkarzinom zu erreichen. Geeignet wären hierzu etwa schulbasierte Impfprogramme bzw. Einladungssysteme. Zudem bedarf es der Entwicklung von Informationsstra-

tegien, um die Öffentlichkeit und die Zielgruppen adäquat und unabhängig über HPV, HPV-bedingte Erkrankungen und die entsprechenden Präventionsmöglichkeiten mit ihren jeweiligen Limitationen zu informieren.

Laut deutschen sowie internationalen Studien zum langfristigen Kosten-Nutzen-Verhältnis der HPV-Vakzine besteht bei der Annahme einer lebenslangen Schutzdauer eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis der HPV-Impfung unterhalb eines Schwellenwertes von 50.000 Euro pro QALY liegt. Da die Kosten-Nutzen-Relation der HPV-Impfung jedoch maßgeblich von der Schutzdauer der Vakzine und damit von einer der unsichersten Variablen abhängig ist, kann auf Grundlage der derzeitigen ökonomischen Evidenz keine abschließende Beurteilung der Kosten-Effektivität erfolgen. Der Abschluss einer Risk-Sharing-Vereinbarung zwischen Kostenträgern und Herstellerfirmen, innerhalb derer sich die betreffenden pharmazeutischen Unternehmen dazu verpflichten würden, die Kosten für eine oder mehrere Booster-Impfungen zu übernehmen, falls eine entsprechende Impfauffrischung nötig sein sollte, stellt eine Option dar, um die Auswirkungen der Unsicherheit der Schutzdauer auf die Kosten-Effektivität zu begrenzen.

**Korrespondenzadresse:**

Christoph Vauth  
Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, Königsworther Platz 1, 30167 Hannover, Tel.: 0511/7625084  
cv@ivbl.uni-hannover.de

**Bitte zitieren als**

Damm O, Nocon M, Roll S, Vauth C, Willich S, Greiner W. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) zur Prävention HPV 16/18 induzierter Zervixkarzinome und derer Vorstufen. *GMS Health Technol Assess.* 2009;5:Doc04.

**Artikel online frei zugänglich unter**

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2009-5/hta000066.shtml>

**Der vollständige HTA-Bericht steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:**

[http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta234\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta234_bericht_de.pdf)

**Copyright**

©2009 Damm et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.