

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

Oliver Damm, Marc Nocon, Stephanie Roll, Christoph Vauth,
Stefan N. Willich, Wolfgang Greiner

**Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland**

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

**Oliver Damm¹
Marc Nocon²
Stephanie Roll²
Christoph Vauth³
Stefan N. Willich²
Wolfgang Greiner¹**

¹ Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement (AG5), 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

Wir bitten um Beachtung

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI (www.dimdi.de – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment (www.egms.de).

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offengelegt. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Literaturlauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Herausgeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Kontakt

DAHTA@DIMDI
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln
Tel: +49 221 4724-525
Fax: +49 2214724-340
E-Mail: dahta@dimdi.de
www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 83
ISSN: 1864-9645
1. Auflage 2009

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VI
Glossar	VIII
Zusammenfassung	1
Einleitung	1
Fragestellung	1
Methoden	1
Ergebnisse	1
Diskussion.....	1
Schlussfolgerung.....	2
Abstract	3
Introduction	3
Objectives	3
Methods	3
Results	3
Discussion.....	3
Conclusion	4
Kurzfassung	5
Einleitung	5
Fragestellung	5
Methodik.....	5
Ergebnisse	6
Diskussion.....	6
Ethische/soziale/juristische Aspekte.....	7
Schlussfolgerungen	7
Summary	8
Introduction	8
Objectives	8
Methods	8
Results	9
Discussion.....	9
Ethical/social/legal aspects	10
Conclusion	10
Hauptdokument	11
1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	11
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	12
2.1 Definition und Klassifikation des Zervixkarzinoms	12
2.2 Epidemiologie des Zervixkarzinoms	12
2.3 Screening	13
2.4 Humanes Papillomavirus (HPV) und Zervixkarzinom.....	14
2.5 Impfung	16
2.6 Ökonomische Bedeutung.....	17

3	Forschungsfragen	18
3.1	Medizinische Fragestellung	18
3.2	Ökonomische Fragestellungen	18
3.3	Ethische/soziale/juristische Fragestellungen	18
4	Methodik	18
4.1	Methodik der Literatursuche	18
4.2	Methodik der Bewertung	18
4.3	Währungskonversion und Inflationsbereinigung	19
5	Ergebnisse	19
5.1	Quantitative Ergebnisse	19
5.1.1	Initiale Datenbankrecherche	21
5.1.2	Ergänzende Recherche	21
5.1.3	Anfrage an Herstellerfirmen	21
5.2	Qualitative Ergebnisse	21
5.2.1	Berücksichtigte medizinische Publikationen	21
5.2.1.1	Koutsky et al. (2002) ⁷²	23
5.2.1.2	Mao et al. (2006) ⁷⁹	24
5.2.1.3	Harper et al. (2004) ⁵³	26
5.2.1.4	Harper et al (2006) ⁵⁴	28
5.2.1.5	Villa et al. (2005) ¹²⁶	30
5.2.1.6	Villa et al. (2006) ¹²⁷	33
5.2.1.7	Paavonen et al. (2007) ⁹¹	35
5.2.1.8	Garland et al. (2007) ⁴⁵	37
5.2.1.9	The Future II Study Group (2007) ¹²⁰	40
5.2.2	Berücksichtigte ökonomische Publikationen	43
5.2.2.1	Bergeron et al. (2008) ⁵	48
5.2.2.2	Brisson et al. (2007) ¹⁶	49
5.2.2.3	Chesson et al. (2008) ¹⁹	51
5.2.2.4	Coupé et al. (2008) ²⁴	52
5.2.2.5	Danish Centre for Health Technology Assessment (2007) ²⁶	53
5.2.2.6	Dasbach et al. (2008) ²⁸	54
5.2.2.7	Debicki et al. (2008) ³⁴	56
5.2.2.8	de Kok et al. (2008) ²⁹	58
5.2.2.9	Elbasha et al. (2007) ³⁷	59
5.2.2.10	Goldie et al. (2004) ⁵⁰	60
5.2.2.11	Hillemanns et al. (2008) ⁵⁸	61
5.2.2.12	Kulasingam und Myers (2003) ⁷⁵	63
5.2.2.13	Kulasingam et al. (2007) ⁷³	64
5.2.2.14	Kulasingam et al. (2008) ⁷⁴	65
5.2.2.15	Lévy-Bruhl et al. (2007) ⁷⁶	66
5.2.2.16	National Centre for Pharmacoeconomics (2008) ⁸⁵	68
5.2.2.17	Neilson und Freiesleben de Blasio (2007) ⁸⁶	69
5.2.2.18	Rogoza et al. (2008) ¹⁰¹	70
5.2.2.19	Sanders und Taira (2003) ¹⁰³	72
5.2.2.20	Siebert et al. (2008) ¹¹²	73
5.2.2.21	Szucs et al. (2008) ¹¹⁸	75
5.2.2.22	Taira et al. (2004) ¹¹⁹	76
5.2.2.23	Thiry et al. (2007) ¹²¹	77
5.2.2.24	Zechmeister et al. (2007) ¹³²	79

5.2.3	Soziale, ethische und juristische Aspekte.....	80
6	Diskussion.....	81
6.1	Medizinischer Teil	81
6.1.1	Wirksamkeit.....	81
6.1.2	Nebenwirkungen	82
6.1.3	Zielpopulation für die Impfung.....	82
6.1.4	Auswirkungen der HPV-Impfung.....	83
6.2	Ökonomischer Teil	84
6.2.1	Evaluationsrahmen	84
6.2.2	Gesundheitsökonomische Methoden und Parameter.....	84
6.2.3	Modelltyp.....	86
6.2.4	Impfparameter.....	88
6.2.5	Screeningparameter.....	89
6.2.6	Modellvalidierung	89
6.2.7	Epidemiologische Auswirkungen der Einführung der HPV-Impfung	90
6.2.8	Ergebnisse der Basisfallanalysen	90
6.2.9	Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	92
6.2.10	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	94
6.2.11	Limitationen der Studien	94
6.3	Ethische, soziale und juristische Implikationen.....	96
7	Schlussfolgerungen und Empfehlungen.....	97
8	Literaturverzeichnis	99
9	Anhang	107
9.1	Schlagworte	107
9.2	Datenbanken.....	108
9.3	Suchstrategie	108
9.4	Text des Anschreibens an die Unternehmen.....	113
9.5	Checkliste für medizinische Primärstudien	114
9.6	Checkliste für gesundheitsökonomische Studien	115
9.7	Ausgeschlossene medizinische Publikationen	117
9.8	Ausgeschlossene ökonomische Publikationen.....	118

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nomenklaturen zervikaler Dysplasien	12
Tabelle 2: Zusammensetzung der Impfstoffe	17
Tabelle 3: Ergebnisse der Studien zur Wirksamkeit gegen HPV 16/18-assoziierte CIN 2+	22
Tabelle 4: Überblick über die berücksichtigten ökonomischen Publikationen	44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zervixkarzinom - altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität pro 100.000	13
Abbildung 2: HPV-Prävalenz beim Zervixkarzinom	15
Abbildung 3: Zervixkarzinom – kumulativer Anteil von HPV-Typen	16
Abbildung 4: Flowchart der Literaturrecherche	20
Abbildung 5: Univariate Sensitivitätsanalysen der Modellierung von Hillemanns et al. (2008)	62
Abbildung 6: Univariate Sensitivitätsanalysen der Modellierung von Siebert et al. (2008)	74

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Adenokarzinom in situ
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AS04	Adjuvans mit Monophosphoryl-Lipid A
ASCUS	Atypical squamous cells of undetermined significance
AUD	Australischer Dollar
CAD	Kanadischer Dollar
CEA	Cost-effectiveness analysis, dt.: Kosten-Effektivitäts-Analyse
CHF	Schweizer Franken
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia, dt.: Zervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
CUA	Cost-utility analysis, dt.: Kosten-Nutzwert-Analyse
DKK	Dänische Krone
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, engl.: German Institute of Medical Documentation and Information
DRG	Diagnosis related groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ECDC	Centre for disease prevention and control
FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
FUTURE	Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease
GBP	Britisches Pfund
HODaR	Health Outcomes Data Repository
HPV	Humanes Papillomavirus
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
HTA	Health Technology Assessment

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

ICER	Incremental cost-effectiveness ratio, dt.: inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis
ITT	Intention-to-treat
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion
LYG	Life year gained, dt.: gewonnenes Lebensjahr
KI	Konfidenzintervall
MISCAN	Microsimulation Screening Analysis
MITT	Modified Intention-to-treat
MW	Mittelwert
NA	Nicht angegeben
NB	Nicht berichtet
NOK	Norwegische Krone
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development, dt.: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
Pap-Test	Abstrich nach Papanicolaou
QALY	Quality-adjusted life year, dt.: qualitätskorrigiertes Lebensjahr
RCT	Randomized controlled trial, dt.: randomisierte kontrollierte Studie
RMITT	Restricted modified Intention-to-treat
SD	Standardabweichung
SIR	Susceptible-infected-recovered
SIS	Susceptible-infected-susceptible
STIKO	Ständige Impfkommision
UK	United Kingdom, dt.: Vereintes Königreich
US	United States (of America), dt.: amerikanisch
USA	United States of America, dt.: Vereinigte Staaten von Amerika
USD	US-Dollar
WHO	World health organisation, dt.: Weltgesundheitsorganisation

Glossar

Adenokarzinom	Von drüsenbildendem Gewebe ausgehender maligner Tumor.
Baseline	Wörtlich: Grundlinie; in medizinisch-epidemiologischen Studien der Zeitpunkt der Grunduntersuchung vor einer Intervention.
Booster	Auffrischungsimpfung.
CIN	Die zervikale intraepitheliale Neoplasie ist eine Vorstufe des invasiven Zervixkarzinoms und lässt sich in verschiedene Schweregrade einteilen.
Follow-up	Betrachtungs-/Beobachtungszeitraum.
Intention-to-treat (ITT)	Analyseprinzip, bei dem alle in die Studie aufgenommene Probanden in die Analyse einbezogen werden.
Inzidenz	Anzahl neuer Erkrankungsfälle in einer Bevölkerung bezogen auf eine Zeitspanne.
JADAD-Skala	Skala zur Beurteilung der methodischen Qualität klinischer Studien.
Konfidenzintervall (KI)	Vertrauensbereich um einen geschätzten Wert.
Kreuzprotektion	Schutzwirkung einer Impfung gegen verwandte Antigene des Zielantigens.
Markov-Modell	Mathematischer Modelltyp der Entscheidungsanalyse.
Metaanalyse	Statistisches Verfahren zur quantitativen Synthese von Ergebnissen einzelner Studien.
Mortalität	Anzahl der Sterbefälle bezogen auf die Gesamtpopulation.
Odds ratio	Verhältnis der Anzahl Exponierter zur Anzahl Nichtexponierter unter Erkrankten und Nichterkrankten.
Per-protocol	Analyseprinzip, bei dem nur die Daten von Probanden ausgewertet werden, die sich studienplankonform verhalten.
Plattenepithelkarzinom	Von Haut- und Schleimhautzellen ausgehender maligner Tumor.
Prävalenz	Anzahl der Individuen einer bestimmten Population, die an einer bestimmten Krankheit erkrankt sind.
Progression	Fortschreiten (z. B. einer Erkrankung).
Randomisierung	Zufällige Zuordnung eines Studienteilnehmers in eine der Behandlungsgruppen.
Replacement	Serotypenverschiebung.
Surrogatparameter	Ersatzweiser Messwert, wenn das eigentliche interessierende Phänomen nicht oder nur mit großem Aufwand zu messen ist.
Transmissionsmodell	Mathematischer Modelltyp zur Modellierung der Übertragungsdynamik.
Verblindung	In einer medizinischen Studie wissen weder der Proband (einfachblind) noch der Untersucher (doppelblind) oder der Statistiker (dreifachblind), wer welche Intervention erhält.
Waning	Nachlassen des Impfschutzes.

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 Model-

lierung 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.

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.

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.

Kurzfassung

Einleitung

Zervixkarzinome sind weltweit die zweithäufigste Krebsform bei Frauen. Seit Einführung des Früh-erkennungsprogramms 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 berücksichtigen. 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 Teilnahmerate an den Früherkennungsuntersuchungen auf das Zervixkarzinom zu erreichen. Geeignet wären hierzu etwa schulbasierte Impfprogramme bzw. Einladungssysteme. Zudem bedarf es der Entwicklung von Informationsstrategien, 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.

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 availability 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.

Hauptdokument

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Karzinome des Gebärmutterhalses sind weltweit die zweithäufigste Krebsform bei Frauen. 2002 gab es geschätzte 493.000 Neuerkrankungen und 274.000 Todesfälle. In Deutschland erkranken jährlich ungefähr 6.200 Frauen an Zervixkarzinomen, was 12,4 Fällen auf 100.000 Frauen entspricht und 3 % aller Krebsneuerkrankungen ausmacht. Die Mortalität liegt bei 2,8 Fällen pro 100.000 und 1,7 % aller Krebssterbefälle in Deutschland¹⁰⁰. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes entstanden 2002 in Deutschland Gesundheitsausgaben in Höhe von 131 Millionen Euro für die Versorgung von Frauen mit Gebärmutterhalskrebs. Das Zervixkarzinom war darüber hinaus für ca. 6.000 verlorene Erwerbstätigkeitsjahre verantwortlich¹¹⁶. Weitere, nicht unerhebliche Kosten entstehen durch die Behandlung der Krebsvorstufen und der Abklärung von unklaren oder abnormalen zytologischen Befunden¹⁰⁷.

Die kausale Rolle einer Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) in der Entstehung von Zervixkarzinomen gilt als gesichert^{11, 106}. HPV allein ist zwar nicht hinreichend für die Entstehung von Zervixkarzinomen; eine HPV-Infektion ist allerdings eine notwendige Voraussetzung¹⁰. HPV wird beim Geschlechtsverkehr übertragen. Die Prävalenz ist am höchsten bei Frauen von 20 bis 30 Jahren und nimmt danach ab²⁵. Von mehr als hundert verschiedenen Virustypen wird 13 bis 18 Typen eine kanzerogene Eigenschaft beigemessen. 70 % aller Zervixkarzinomfälle sind allerdings auf die Virustypen 16 und 18 zurückzuführen⁸². Bisherige Vorsorgebemühungen konzentrieren sich auf sekundärpräventive Interventionen. So können in Deutschland seit den 1970er Jahren Frauen ab dem 20. Lebensjahr an einer jährlichen zytologischen Untersuchung mittels Pap-Abstrich teilnehmen (Abstrich nach Papanicolaou). Die jährliche Teilnehmerate liegt jedoch bei unter 50 % und ist stark altersabhängig¹. Seit einigen Jahren ist zusätzlich ein Test auf HPV-DNA verfügbar⁸¹. Ein regelmäßiger Einsatz dieses HPV-Tests im Rahmen des Primärscreenings findet jedoch nicht statt.

Mit der prophylaktischen HPV-Impfung steht seit 2006/2007 erstmals eine primärpräventive Maßnahme zur Verhinderung einer HPV-Infektion und deren möglichen Folgen (u. a. das Auftreten eines Zervixkarzinoms) zur Verfügung. Während der bivalente Impfstoff Cervarix® vor einer Infektion mit den kanzerogenen Virustypen 16 und 18 schützen soll, bietet der tetravalente Impfstoff Gardasil® darüber hinaus auch eine Immunisierung gegen die Genitalwarzen verursachenden Virustypen 6 und 11. Beide Impfstoffe haben keine therapeutische Wirkung und zielen daher in erster Linie auf nicht-infizierte Frauen. Die ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut in Berlin empfiehlt nach Abstimmung mit den Bundesländern zur Reduktion der Krankheitslast durch den Gebärmutterhalskrebs eine generelle Impfung gegen HPV (HPV-Typen 16 und 18) für alle Mädchen im Alter von zwölf bis 17 Jahren¹¹⁵. Seit November 2007 ist die HPV-Impfung im Rahmen der STIKO-Empfehlung eine generelle Pflichtleistung der Gesetzlichen Krankenversicherung; eine Kostenübernahme ab dem 18. Geburtstag wird von einigen Krankenkassen als freiwillige Leistung angeboten.

Der Nutzen der HPV-Impfung wird in Expertenkreisen sowie in der Öffentlichkeit kontrovers diskutiert und die Einführung der Impfstoffe sehr unterschiedlich bewertet. Während die HPV-Impfung einerseits als Durchbruch in der Krebsforschung gefeiert wird, gibt es andererseits auch kritische Stimmen⁶⁰, die den Verantwortlichen eine vorschnelle Zulassung und Empfehlung vorwerfen. Eine Gruppe von 13 deutschen Ärzten und Gesundheitswissenschaftlern forderte jüngst sogar eine Neubewertung der HPV-Impfung durch die STIKO, da die Wirksamkeit nicht ausreichend geklärt sei³⁶. Auch die Informations- und Lobbystrategie der Herstellerfirmen findet länderübergreifend Kritik⁸⁰. Zu zusätzlichen Irritationen führte das Auftreten von zwei Todesfällen mit unklarer Ursache in Deutschland und Österreich, die in zeitlichem Zusammenhang mit der HPV-Impfung standen. Ein ursächlicher Zusammenhang konnte nach bisherigen Untersuchungen nicht nachgewiesen werden. Des Weiteren wird befürchtet, dass die Teilnehmerate an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen aufgrund unzureichender Informationen sinken könnte¹²². Die Vorsorgeuntersuchung in Form eines Screenings bleibt aber weiterhin erforderlich, da die durch die Impfung abgedeckten Virustypen nur 70 % der Zervixkarzinome verursachen.

Aus den vorangegangenen Ausführungen lässt sich die Zielsetzung des vorliegenden HTA-Berichts (HTA = Health Technology Assessment) ableiten. Vor dem Hintergrund der gesundheitspolitischen Relevanz und der aktuellen Kontroverse ist es wichtig, den gegenwärtigen Wissensstand über die HPV-Impfung hinsichtlich deren Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit zu untersuchen. Der Fokus liegt in

diesem Zusammenhang auf einer Bewertung der HPV-Impfung als primärpräventive Maßnahme zur Verhinderung des Zervixkarzinoms in Ergänzung zum derzeitigen opportunistischen Screening. Dabei sollen sowohl die medizinische Effektivität der HPV-Impfung als auch die langfristigen Kosten-Nutzen-Effekte beurteilt werden. Der Forschungsstand soll ermittelt und evtl. vorhandener Forschungsbedarf aufgezeigt werden.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Definition und Klassifikation des Zervixkarzinoms

Das Zervixkarzinom ist ein bösartiger Tumor im Bereich des Gebärmutterhalses, der in 85 bis 90 % der Fälle als Plattenepithelkarzinom und in 10 bis 15 % der Fälle als Adenokarzinom auftritt. Dem invasiven Zervixkarzinom gehen Zellveränderungen der Gebärmutterhalschleimhaut voraus, so genannte Dysplasien. Zur besseren Vergleichbarkeit und für eine adaptierte Therapie werden diese Veränderungen nach Stadien eingeteilt. Hierfür existieren verschiedene Nomenklaturen. Verbreitet sind die Schweregradeinteilung nach zervikalen intraepithelialen Neoplasien (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN), die Münchner Nomenklatur und das Bethesda-System⁵⁷. Tabelle 1 zeigt die verschiedenen Nomenklaturen im Überblick. Im vorliegenden Bericht kommt die CIN-Nomenklatur zur Anwendung.

Tabelle 1: Nomenklaturen zervikaler Dysplasien

WHO-Nomenklatur	Münchner-Nomenklatur II	Bethesda-System
CIN 1 (leichte Dysplasie)	III D	Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)
CIN 2 (mäßige Dysplasie)	III D	High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)
CIN 3 (schwere Dysplasie/Carcinoma in situ)	IV A	High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia. WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Quelle: Hillemanns P, Thaler C, Kimmig R: Epidemiologie und Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie - Ist das derzeitige Konzept von Screening und Diagnostik noch aktuell? Gynäkologische geburtshilfliche Rundschau 1997; 37(4): 179-190.

Das Zervixkarzinom entwickelt sich in der Regel über einen längeren Zeitraum aus den zervikalen intraepithelialen Neoplasien. Die neoplastischen Läsionen des Gebärmutterhalses können schrittweise zu einem invasiven Zervixkarzinom fortschreiten. Eine spontane Remission von virusinduzierten dysplastischen Veränderungen ist jedoch ebenso möglich, da bei allen CIN-Schweregraden eine hohe Rückbildungstendenz besteht. Die Entartungswahrscheinlichkeit steigt allerdings mit dem Dysplasiegrad. Schwere Dysplasien (CIN 3) weisen eindeutig das höchste Potential auf, sich zu einem invasiven Karzinom zu entwickeln und stellen daher den zuverlässigsten Surrogatmarker für Gebärmutterhalskrebs dar. Bei den leichten Dysplasien des Grades CIN 1 ist in ca. 55 % der Fälle mit einer Spontanremission zu rechnen, bei CIN 2 kommt es noch in 40 %, bei CIN 3 bei 10 % zu einer Rückbildung. Eine Progression tritt bei CIN 1 in 15 %, bei CIN 2 in 20 bis 30 % und bei CIN 3 bei 50 bis 70 % der Fälle auf⁵⁹. Im Durchschnitt dauert es zehn bis 15 Jahre, bis sich ein invasives Zervixkarzinom manifestiert. Intraepitheliale Läsionen der Zervix treten hingegen häufig bereits kurze Zeit nach einer initialen HPV-Infektion auf.

2.2 Epidemiologie des Zervixkarzinoms

Zervixkarzinome sind weltweit die zweithäufigste Krebsform bei Frauen. 2002 gab es geschätzte 493.000 Neuerkrankungen und 274.000 Todesfälle, was einer altersstandardisierten Inzidenz von 16 pro 100.000 sowie einer Mortalitätsrate von neun pro 100.000 entspricht. Es gibt deutliche regionale Unterschiede hinsichtlich Inzidenz und Mortalität: die höchste Inzidenz und Mortalität finden sich in Afrika (mit Ausnahme Nordafrikas) und Lateinamerika, die niedrigste in den reicheren Regionen wie zum Beispiel Europa und Nordamerika. Ein ähnliches Bild zeigt sich für die Mortalität (Abbildung 1).

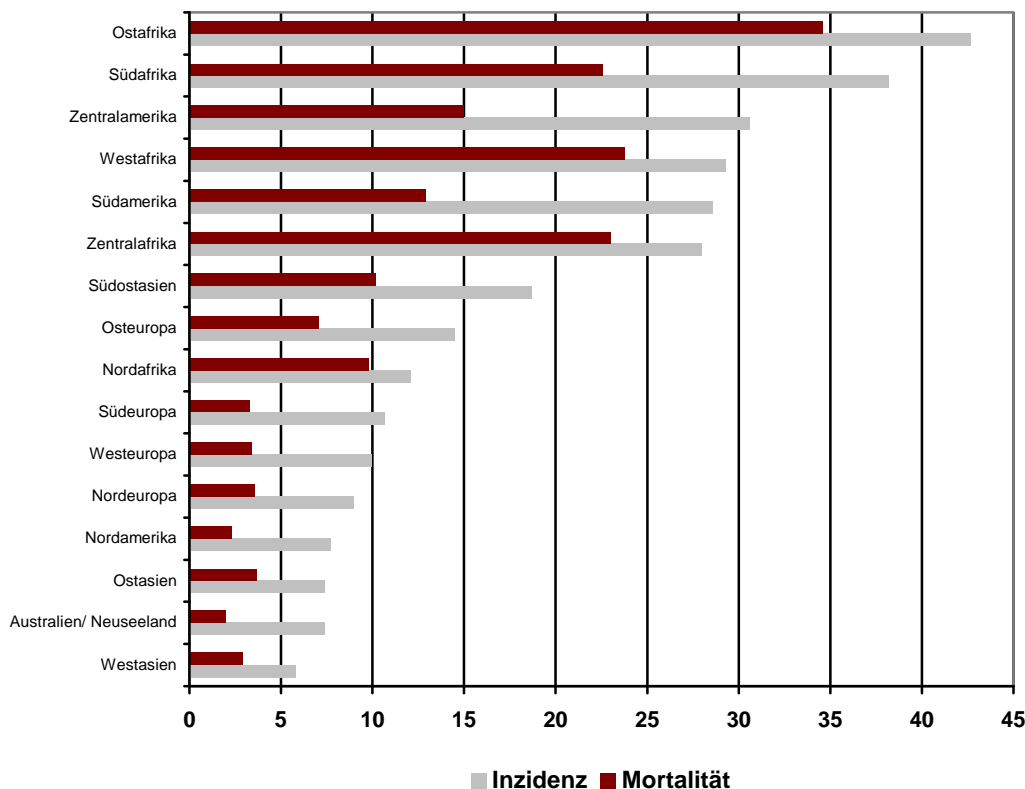


Abbildung 1: Zervixkarzinom - altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität pro 100.000

Quelle: Frelay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5, version 2.0. 2004. Lyon, IARC Press.

In Deutschland erkranken jährlich ungefähr 6.200 Frauen an Zervixkarzinomen, was 12,4 Fällen auf 100.000 Frauen entspricht und 3 % aller Krebsneuerkrankungen ausmacht. Die Mortalität liegt bei 2,8 Fällen pro 100.000, das sind 1,7 % aller Krebssterbefälle in Deutschland. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 51 Jahren¹⁰⁰.

2.3 Screening

In (West-)Deutschland wurde 1971 zur Früherkennung von zervikalen Zellveränderungen und damit zur Sekundärprävention von Gebärmutterhalskrebs das opportunistische Screeningprogramm eingeführt, das aus einem zytologischen Abstrich nach Papanicolaou, dem sogenannten Pap-Test besteht¹⁰⁵. Bei diesem Verfahren werden mit einer Spezialbürste, einem Spatel oder einem Watte-träger Zellen von der Gebärmutterhalsschleimhaut entnommen. Das so gewonnene Zellmaterial wird auf einem Glasträger ausgestrichen, fixiert und gefärbt. Im Labor wird die Probe anschließend mikroskopisch auf Anzeichen von Krebs untersucht. Zur Beurteilung des Abstriches findet in Deutschland hauptsächlich die Münchner Nomenklatur Anwendung, die zytologische Befunde von einem normalen Zellbild bis hin zu einem invasiven Karzinom umfasst.

Im Leistungskatalog der deutschen Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist ein jährliches Screening für alle Frauen ab dem 20. Lebensjahr vorgesehen. Darin unterscheidet sich Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Staaten deutlich. Sowohl der Altersbereich der Zielpopulation als auch die Screeningintervalle weisen europaweit erhebliche Differenzen auf^{3, 125}. Daher können Frauen in Deutschland aufgrund des einjährigen Screeningintervalls in ihrer Lebenszeit potentiell die drei- bis siebenfache Menge an Pap-Abstrichen in Anspruch nehmen als Frauen anderer europäischer Länder.

In vielen westlichen Industrienationen sind seit Einführung von zytologischen Screeningprogrammen sowohl Inzidenz als auch Mortalität des Zervixkarzinoms stark gesunken^{3, 94, 111}. Innerhalb von drei Jahren nach Einführung eines Screeningprogramms sinkt die Zervixkarzinominzidenz um 60 bis 90 %⁶⁴. Infolgedessen gilt die Früherkennungsuntersuchung mittels Pap-Abstrich sogar als eine der erfolgreichsten Krebspräventionsinterventionen überhaupt. Auch in Deutschland sind die Neuerkrankungsraten und Sterberaten seit Einführung des Früherkennungsprogramms in den 1970er Jahren deutlich zurückgegangen. Zwischen 1970 und 2000 hat sich in Deutschland die Inzidenz des Zervixkarzinoms um 65 % und die Mortalität um 60 % verringert¹⁰⁹.

Dieser Erfolg des Zervixkarzinomscreenings ist auf verschiedene Faktoren zurückzuführen: die Verfügbarkeit von geeigneten Tests, das langsame Fortschreiten der Erkrankung, sowie die Möglichkeit, Frühstadien der Erkrankung zu identifizieren und zu behandeln, bevor es zu invasiven Karzinomen kommt. Wichtigste Gründe für neu auftretende Zervixkarzinome sind zum einen falsch negative Ergebnisse im Rahmen des Routinescreenings, zum anderen mangelnde Compliance. Etwa die Hälfte aller Frauen, die in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) an einem Zervixkarzinom erkranken, haben nie an Früherkennungsuntersuchungen teilgenommen⁷⁷.

Obwohl der Pap-Abstrich als Screeningmaßnahme für Gebärmutterhalskrebs die Anzahl der Neuerkrankungen signifikant reduzieren konnte, weist er mit seiner geringen Sensitivität einen entscheidenden Nachteil auf. Bei einmaliger Entnahme einer Abstrichprobe werden nur 20 bis 50 % aller vorhandenen Krebsvorstufen auch als solche identifiziert. Die kumulative Trefferquote ist bei wiederholter Durchführung jedoch insgesamt als eher hoch einzuschätzen. In der Literatur finden sich Zahlen zur Sensitivität des zytologischen Abstrichs (hinsichtlich CIN 2/3) zwischen 22 und 84 %; entsprechende Zahlen zur Spezifität liegen zwischen 60 und 99 %^{35, 95}. Die niedrige Sensitivität der in der Früherkennung eingesetzten Pap-Tests ließe sich durch die Einführung von ergänzenden HPV-DNA-Tests verbessern⁸¹.

In Deutschland liegt die derzeitige jährliche Teilnehmerrate bei ca. 50 %; innerhalb von drei Jahren können dennoch 80 % der Zielpopulation erreicht werden^{102, 105, 125}. Die Teilnehmerrate ist allerdings stark altersabhängig und nimmt mit zunehmendem Alter deutlich ab. Von den 25- bis 39-jährigen Frauen nehmen ca. 65 % am Screening teil. Unterdessen liegt die Teilnehmerrate der 75- bis 79-jährigen nur noch bei ca. 20 %¹⁰⁹. In Deutschland wird derzeit das Konzept des opportunistischen Screenings verfolgt, d. h. die Frauen entscheiden von sich aus oder auf Empfehlung eines konsultierten Arztes, ob und wie oft sie an der Früherkennungsuntersuchung teilnehmen. In anderen Ländern kommen hingegen teilweise organisierte Screeningprogramme zum Einsatz, bei denen die Frauen in regelmäßigen Intervallen angeschrieben und zur Pap-Abstrichuntersuchung eingeladen werden³. Experten versprechen sich von der Einführung eines organisierten Screeningprogramms in Deutschland vor allem eine Erhöhung der Teilnehmerrate^{109, 128}.

Die Früherkennungsprogramme haben somit das Potential, invasive Karzinome der Zervix weitestgehend zu vermeiden¹⁰⁴. Während die Erkrankungshäufigkeit an Plattenepithelkarzinomen im Zeitverlauf abgenommen hat, konnte jedoch in Industrienationen mit zytologischen Screening insbesondere unter jungen Frauen ein Ansteigen bei den Adenokarzinomen verzeichnet werden^{2, 56, 114}. Adenokarzinome und entsprechende Vorstufen manifestieren sich häufiger im endozervikalen Bereich und sind damit für eine zytologische Probenentnahme schlechter zugänglich.

2.4 Humanes Papillomavirus (HPV) und Zervixkarzinom

Papillomaviren sind unbehüllte DNA-Viren, die bei Menschen und Tieren vorkommen. Das HPV wird durch Geschlechtsverkehr übertragen und ist der am häufigsten sexuell übertragene Krankheitserreger. Die Prävalenz von HPV-Infektionen ist bei jungen Frauen vor dem 30. Lebensjahr besonders hoch und nimmt danach ab. Zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr sind etwa 20 bis 30 % der Frauen infiziert, zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr nur noch etwa 5 bis 10 %²⁵. Eine HPV-Infektion ist zunächst asymptomatisch und kann bereits in diesem Stadium übertragen werden. Eine Infektion mit HPV kann sowohl vorübergehenden (transienten) als auch länger anhaltenden (persistierenden) Charakter haben. Bei 70 bis 90 % von HPV-infizierten Frauen um das 20. Lebensjahr ist nach ein bis zwei Jahren keine Infektion mehr nachweisbar, ohne dass es zu einer Erkrankung gekommen ist⁶¹. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass das Alter beim ersten Geschlechtsverkehr, die Anzahl

der Geschlechtspartner und das sexuelle Verhalten des männlichen Partners der Frau Einfluss auf das Risiko einer HPV-Infektion haben⁴³.

Die chronische Infektion mit HPV gilt als notwendige aber nicht hinreichende Voraussetzung für die Entstehung von Zervixkarzinomen¹⁰. Abbildung 2 zeigt die Häufigkeit von HPV-Infektionen bei Zervixkarzinomen in verschiedenen Regionen. Es zeigt sich, dass in fast allen Fällen von Zervixkarzinomen HPV nachgewiesen werden konnte (die an 100 % fehlenden Fälle werden auf falsch negative Tests zurückgeführt).

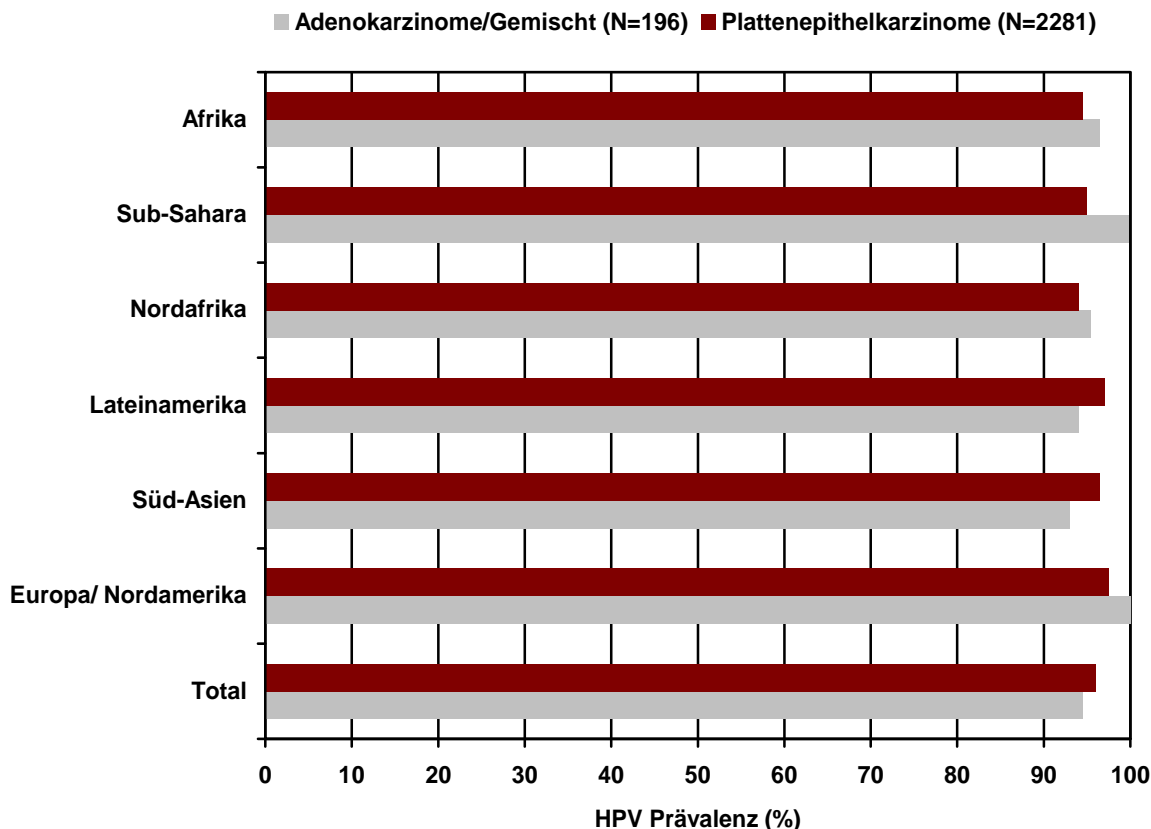


Abbildung 2: HPV-Prävalenz beim Zervixkarzinom

HPV = Humanes Papillomavirus.

Quelle: Bosch FX, de Sanjosé S: The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Disease Markers 2007; 23(4): 213-227.

Bisher konnten über hundert Varianten des HP-Virus identifiziert werden; davon infizieren etwa 40 Virustypen den Genitalbereich und etwa 15 erhöhen das Risiko für ein Zervixkarzinom³³. Eine bedeutende Differenzierung betrifft in diesem Zusammenhang die generelle Einteilung in Hochrisiko- und Niedrigrisikotypen. Diese Einteilung erfolgt aufgrund der Zuordnung der Viren zu bestimmten Krankheitsbildern, die sich auf eine HPV-Infektion zurückführen lassen. Während die Hochrisikotypen als Hauptverursacher von unterschiedlichen Krebserkrankungen – vornehmlich von Gebärmutterhalskrebs – gelten, verursachen die Niedrigrisikotypen vor allem Warzen im Genitalbereich, so genannte Feigwarzen, auch Kondylome genannt. Neben dem Zervixkarzinom zeichnen sich HPV für eine Reihe weiterer Krebserkrankungen des Anogenitalbereichs (maligne Tumore der Vulva, der Vagina, des Penis und des Analkanals) verantwortlich. Auch einige Krebserkrankungen im Kopf- und Nackenbereich, insbesondere im Mund- und Rachenraum gelten als HPV-assoziiert.

Besonders relevant sind im Kontext des vorliegenden HTA-Berichts die Varianten HPV 16 und 18, die beide von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als karzinogen eingestuft werden und in etwa 70 % der Zervixkarzinome identifiziert werden konnten⁹. HPV 18 ist genetisch verwandt mit HPV 45,

und HPV 16 mit HPV 31⁶⁶. HPV 31/45 sind ursächlich für weitere 10 % der Zervixkarzinome (Abbildung 3). Bei einem vollständigen Schutz hat eine Impfung gegen HPV16/18 somit das Potential etwa 70 % der Zervixkarzinome zu verhindern. Durch eine mögliche Kreuzprotektion eines HPV 16/18-Impfstoffs gegen HPV 31/45 könnte die Wirksamkeit der Impfung über 70 % hinausgehen. Erste Ergebnisse aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass die Impfstoffe gegen HPV 16/18 auch einen gewissen Schutz vor HPV 31/45 und weiteren phylogenetisch verwandten HPV-Typen bieten^{17, 91}. Jedoch könnte ein Ersatz von HPV 16/18 durch andere kanzerogene HPV-Typen, das sogenannte „serotype replacement“ zu einer verminderten Wirksamkeit führen³⁸.

Obwohl ca. 70 % aller Zervixkarzinome auf die HPV-Typen 16 und 18 zurückzuführen sind, lassen sich diese beiden Virustypen nur in ca. 50 % der höhergradigen intraepithelialen Läsionen (HSIL) identifizieren. In leichten Dysplasien (LSIL) lassen sich HPV 16/18 sogar nur zu ca. 35 % nachweisen. Die niedrigere Prävalenz von HPV 16 und 18 in diesen teilweise als Krebsvorstufen geltenden Läsionen lässt vermuten, dass grundsätzliche Unterschiede in dem typspezifischen Progressionsverhalten bestehen und dass HPV 16/18-assoziierte Läsionen ein höheres Potential besitzen, zu einem invasiven Karzinom fortzuschreiten als Dysplasien, die auf andere Hochrisikotypen zurückzuführen sind²¹. Insbesondere für die Evaluation der Wirksamkeit von HPV-Impfungen, bei der Krebsvorstufen als Surrogatparameter für invasive Zervixkarzinome verwendet werden, ist diese Erkenntnis von hoher Relevanz.

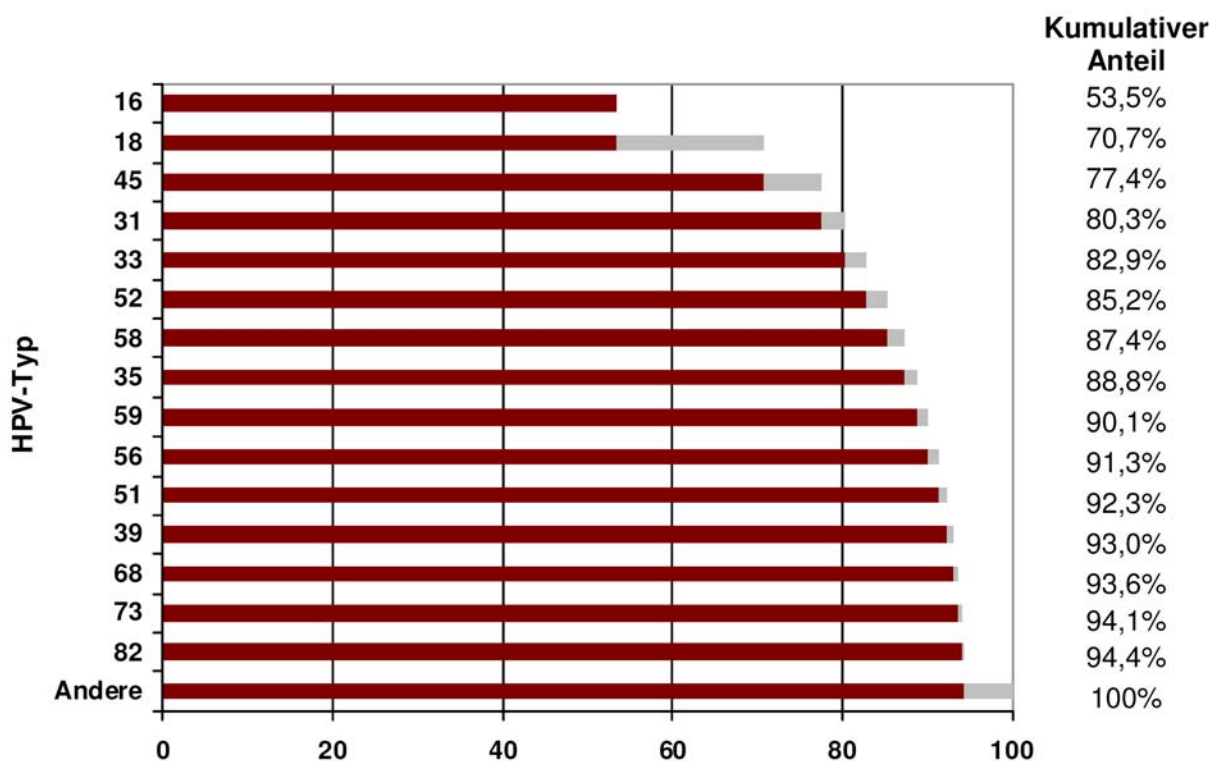


Abbildung 3: Zervixkarzinom – kumulativer Anteil von HPV-Typen

HPV = Humanes Papillomavirus.

Quelle: Bosch FX, de Sanjosé S: The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Disease Markers 2007; 23(4): 213-227.

2.5 Impfung

Es gibt derzeit keine Therapie gegen HPV-Infektionen, jedoch böte eine effektive prophylaktische Impfung gegen kanzerogene HPV die Möglichkeit, Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms zu senken. Mit Gardasil® von Sanofi Pasteur MSD und Cervarix® von GlaxoSmithKline stehen zwei Impfstoffe zur Prävention von HPV 16/18 verursachten prämaligen Läsionen der Zervix sowie von Zervixkarzinomen zur Verfügung. Gardasil® wirkt darüber hinaus zur Prävention von durch HPV 6/11 verursachten äußeren Genitalwarzen und schließt zudem auch Vorstufen maligner Läsionen an Vulva und Vagina mit ein. Die Impfstoffe enthalten nicht-infektiöse, virusartige Partikel aus dem L1-Protein

der Viren, die mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt werden. Die Zusammensetzung der Impfstoffe ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Zusammensetzung der Impfstoffe

Gardasil® (0,5 ml)	Cervarix® (0,5 ml)
HPV-Typ 6, L1-Protein, 20 Mikrogramm HPV-Typ 11, L1-Protein, 40 Mikrogramm HPV-Typ 16, L1-Protein, 40 Mikrogramm HPV-Typ 18, L1-Protein, 20 Mikrogramm	HPV-Typ 16, L1-Protein, 20 Mikrogramm HPV-Typ 18, L1-Protein, 20 Mikrogramm
Adjuvans: Aluminiumhydroxyphosphatsulfat, 225 Mikrogramm	Adjuvans: Aluminiumhydroxid, 500 Mikrogramm, Monophosphoryl-Lipid A, 50 Mikrogramm
Weitere Bestandteile: Natriumchlorid, L-Histidin Polysorbat 80 Natriumborat Wasser für Injektionszwecke	Weitere Bestandteile: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke

HPV = Humanes Papillomavirus.

Quelle: European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Cervarix. Summary of Product Characteristics. 2008. London, European Medicines Agency.

European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Gardasil. Summary of Product Characteristics. 2008. London, European Medicines Agency.

Die Injektionssuspension des tetravalenten Impfstoffes enthält eine konventionelle Aluminiumsalz-Formulierung, wohingegen der bivalente Impfstoff mit dem Adjuvans AS04 neben einer Aluminiumverbindung auch noch Monophosphoryl-Lipid A enthält, das aus Zellwänden des Bakteriums *Salmonella minnesota* gewonnen wird und einen höheren und länger anhaltenden Titer (Antikörperspiegel) induzieren soll. Die Impfung erfolgt intramuskulär in Form von drei Einzeldosen im Schema null, zwei und sechs Monate für Gardasil® bzw. null, einer sowie sechs Monate für Cervarix®.

Im September 2006 wurde Gardasil®, im September 2007 Cervarix® in der Europäischen Union zugelassen^{39, 40}. In Deutschland empfiehlt die STIKO am Robert-Koch-Institut die Impfung für alle Mädchen im Alter von zwölf bis 17 Jahren, möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr¹¹⁵.

2.6 Ökonomische Bedeutung

HPV-assoziierte Erkrankungen sind nicht nur für eine hohe epidemiologisch bestimmbare Krankheitslast verantwortlich, sondern ziehen auch erhebliche ökonomische Konsequenzen mit sich, da die Maßnahmen der Sekundärprävention, Diagnostik und Therapie von HPV-bedingten Krankheitsbildern substantielle Kosten verursachen. Daten für Deutschland können der Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes entnommen werden. Danach entfielen 2002 131 Millionen Euro auf die Versorgung von Frauen mit bösartigen Neubildungen der Cervix uteri. Die Kosten von Gebärmutterhalskrebs entsprechen damit 1 % der Kosten aller bösartigen Neubildungen¹¹⁶. Gegenüber anderen bösartigen Tumorerkrankungen verursacht Gebärmutterhalskrebs äußerst geringe Kosten, was letztendlich auf eine vergleichsweise niedrige Inzidenz der Erkrankung zurückzuführen ist. Hohe Kosten entstehen jedoch durch die Krebsvorsorge und die Therapie von Krebsvorstufen. Wie in anderen westlichen Industrienationen werden auch in Deutschland die höchsten Kosten für das Screening verzeichnet. Berechnungen zur jährlichen gynäkologischen Krebsvorsorge weisen für 2002 für die GKV Kosten in Höhe von 338 Millionen Euro aus⁹⁷. Jedoch stellt auch die HPV-Impfung eine kostenintensive Intervention dar. Die Grundimmunisierung (drei Dosen) kostet in Deutschland derzeit je nach Abgabemenge zwischen 430 und 480 Euro. Bei einer jährlichen Durchimpfung aller zwölfjährigen Mädchen (ca. 400.000) würden demnach pro Jahr in Deutschland Kosten zwischen 170 und 190 Millionen Euro entstehen (ohne administrative Kosten).

3 Forschungsfragen

3.1 Medizinische Fragestellung

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

3.2 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?

3.3 Ethische/soziale/juristische Fragestellungen

- Welche ethischen, sozialen und juristischen Implikationen sind zu berücksichtigen?

4 Methodik

4.1 Methodik der Literatursuche

Um Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit der HPV-Impfung beurteilen zu können, wurde vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) am 11.03.2008 eine strukturierte und hochsensitive Literaturrecherche in 27 Datenbanken durchgeführt. Eine Auflistung der Datenbanken und Suchbegriffe sowie eine detaillierte Darstellung der Recherchestrategie sind dem Anhang zu entnehmen.

Neben der systematischen Literaturrecherche wurde von den Autoren eine Anfrage an Unternehmen durchgeführt. Bezüglich unveröffentlichter klinischer oder ökonomischer Studien wurden am 26.03.2008 die folgenden Unternehmen angeschrieben (Text der Anschreiben: siehe Anhang):

- Sanofi Pasteur MSD GmbH, Dr. Gundula Schneidewind, Paul-Ehrlich-Straße 1, 69181 Leimen
- GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Uwe Lützelberger, Theresienhöhe 11, 80339 München.

Des Weiteren erfolgten Recherchen in Datenbanken internationaler HTA-Institutionen sowie in der Internetsuchmaschine Google-Scholar. Nach Eingang der Volltexte wurde darüber hinaus anhand der Referenzdurchsicht eine Handrecherche durchgeführt.

4.2 Methodik der Bewertung

Die Literaturtitel und Abstracts der gesamten Treffermenge wurden auf Basis der Themenstellung von jeweils zwei unabhängigen Gutachtern unter Beachtung von Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) systematisch durchgesehen und auf Relevanz für das vorliegende Thema überprüft (Erstselektion). Anschließend wurden die ausgewählten Quellen als Volltexte bestellt. Für die Auswahl der zu bestellenden Literatur wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- Zielintervention: HPV-Impfung
- Studientyp (medizinischer Teil): Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
- Studientyp (ökonomischer Teil): Vollständige gesundheitsökonomische Evaluationen (Modellierungen)
- Zielkriterien (medizinischer Teil): HPV-Infektionen, Zervixkarzinome und -vorstufen (zervikale intraepitheliale Dysplasien)

- Zielkriterien (ökonomischer Teil): keine Einschränkungen; jedoch mit Bezug auf das Zervixkarzinom oder entsprechende Krebsvorstufen
- HPV-Typen: mindestens 16 und 18 oder Hochrisikotypen
- Publikation ab 2000

Alle Volltextpublikationen wurden in einem zweiten Schritt auf ihre Verwendbarkeit für den HTA-Bericht überprüft (Zweitselektion). Die Ein- und Ausschlusskriterien für den medizinischen Teil wurden nicht erweitert.

Für den ökonomischen Teil wurden folgende erweiterte Einschlusskriterien formuliert:

- Art der gesundheitsökonomischen Evaluation: Kosten-Effektivitäts- oder Kosten-Nutzwert-Analysen
- Setting: Studien aus Europa, USA, Kanada und Australien
- Technologien: Impfung und (derzeitiges) Screening versus (derzeitiges) Screening allein.

Ausgeschlossen wurden für den ökonomischen Teil:

- Review-Artikel,
- Epidemiologische Modellierungen ohne ökonomische Evaluation,
- Kommentare, Briefe, Diskussions- oder Editorialbeiträge, Methodikartikel,
- Konferenz-Abstracts oder entsprechende Poster, zu denen keine Volltextpublikationen verfügbar waren,
- Studien mit unzureichenden Angaben zur Methodik,
- Studien aus anderen als den oben genannten Ländern (keine Studien aus low-ressource-settings).

Zur Bewertung der nach der Zweitselektion verbliebenen Literatur wurden die dem Anhang zu entnehmenden standardisierten Checklisten verwendet. Zur Beurteilung der Studien für den medizinischen Teil kam zusätzlich die JADAD-Skala⁶⁵ zum Einsatz.

4.3 Währungskonversion und Inflationsbereinigung

Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Ergebnissen der gesundheitsökonomischen Studien zu erzielen, werden alle Kostenwerte inflations- und kaufkraftbereinigt in Euro für das Preisniveau von 2007 wiedergegeben. Die entsprechende Inflations- und Kaufkraftbereinigung wurde mithilfe von Daten der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) durchgeführt. Dazu wurde auf den jeweiligen nationalen Konsumentenpreisindex⁸⁸ und zur Währungskonversion auf die von der OECD berechneten Kaufkraftparitäten⁸⁹ zurückgegriffen. Diese Vorgehensweise folgt den Empfehlungen der gesundheitsökonomischen WHO-Guidelines¹²⁹. In den Fällen, in denen in den Publikationen keine Angabe des Referenzjahres für die jeweilige Währung erfolgte, wurde in Anlehnung an andere eingeschlossene Studien davon ausgegangen, dass das vorletzte Jahr vor Veröffentlichung der Studie als Referenzjahr fungiert.

5 Ergebnisse

5.1 Quantitative Ergebnisse

Im Folgenden werden die quantitativen Ergebnisse dargestellt. Abbildung 4 visualisiert den Rechercheprozess und gibt einen Überblick über die quantitativen Resultate.

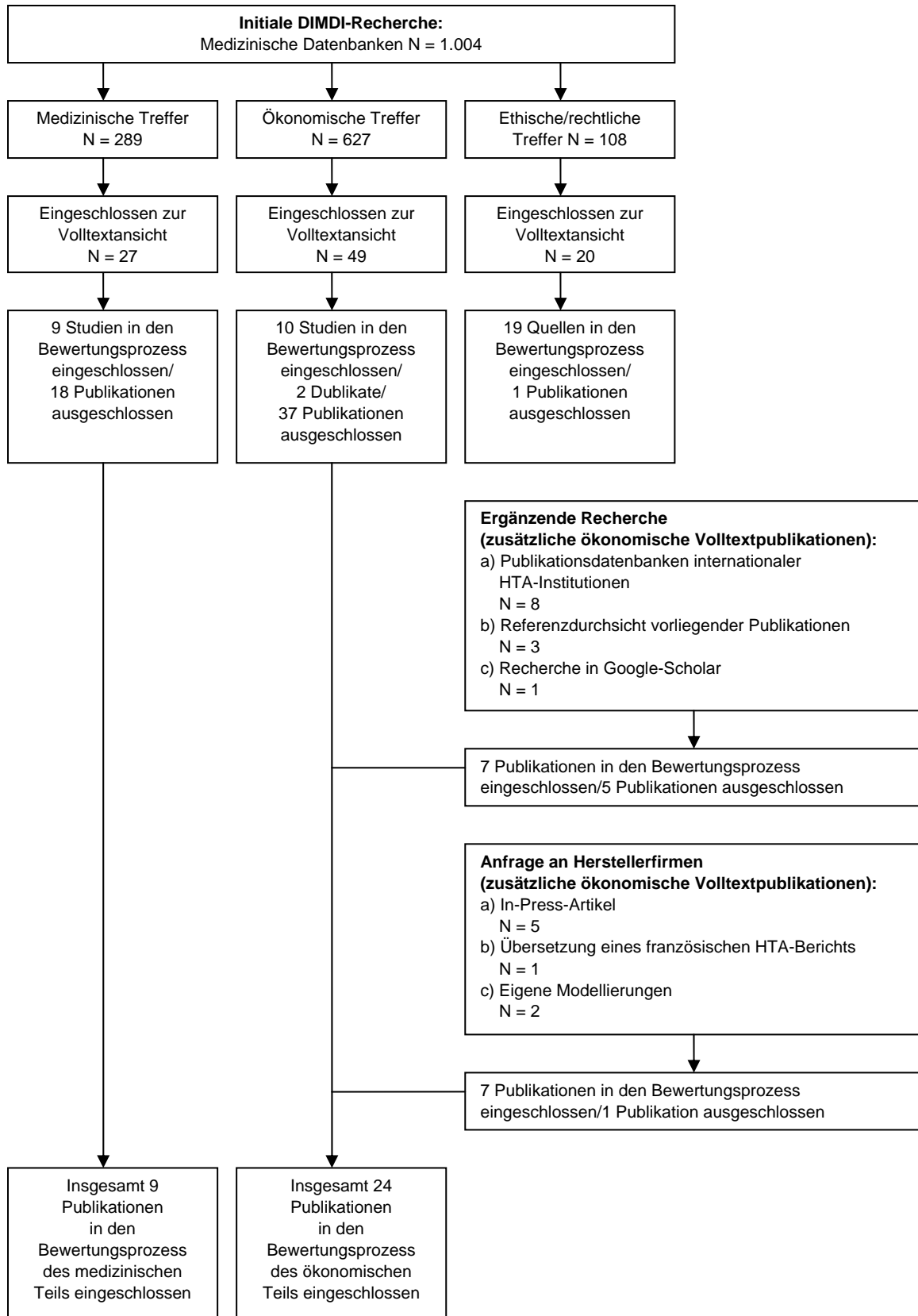


Abbildung 4: Flowchart der Literaturrecherche

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. HTA = Health Technology Assessment.

5.1.1 Initiale Datenbankrecherche

Basierend auf der beschriebenen Suchstrategie ergab die systematische Datenbankrecherche des DIMDI insgesamt 1.024 Treffer, die in Form einer Reference-Manager-Datei digital zur Verfügung gestellt wurden. Auf der Grundlage der definierten Suchbegriffe wurden 289 medizinische, 627 ökonomische und 108 ethische/rechtliche Treffer identifiziert. Die Zusammenfassungen der so erkannten Veröffentlichungen wurden auf ihre Relevanz für das Thema und die daraus abgeleiteten Forschungsfragen untersucht. Die Zusammenfassungen wurden nach Duplikaten durchgesehen. Als Duplikate identifizierte Veröffentlichungen wurden aus der Trefferliste entfernt. Nach Durchsicht der Überschriften und Zusammenfassungen der so ermittelten Veröffentlichungen wurden 27 medizinische, 49 ökonomische sowie 20 ethische/rechtliche Texte identifiziert und als Volltexte beim DIMDI in Bestellung gegeben. Nach der Volltextansicht wurden neun medizinische und zehn ökonomische Studien in den weiterführenden Bewertungsprozess einbezogen. Um die ethischen, sozialen sowie rechtlichen Aspekte und Implikationen zu diskutieren wurden 19 Publikationen ausgewählt.

5.1.2 Ergänzende Recherche

Durch eine Recherche in Datenbanken von HTA-Organisationen ließen sich acht HTA-Berichte mit entsprechender ökonomischer Ausrichtung identifizieren, wovon sieben Berichte in den weiterführenden Bewertungsprozess eingeschlossen wurden. Anhand der Referenzdurchsicht bereits vorliegender Publikationen konnten drei weitere Publikationen ausgemacht werden, die jedoch nicht eingeschlossen wurden. Die Recherche in der Internetsuchmaschine Google-Scholar ergab eine zusätzliche Volltextpublikation, die jedoch ausgeschlossen wurde.

5.1.3 Anfrage an Herstellerfirmen

Die angeschriebenen Unternehmen sind mit den Verfassern des HTA-Berichts in Kontakt getreten und haben sich bereit erklärt, dem Autorenteam unveröffentlichtes Informations- und Datenmaterial zur Bewertung zu Verfügung zu stellen. Im Rahmen dessen fand am 18.04.2008 ein Treffen mit Vertretern des Unternehmens Sanofi Pasteur MSD und am 23.07.2008 ein Treffen mit Vertretern des Unternehmens GlaxoSmithKline statt. Insgesamt ließen sich über die beiden Herstellerfirmen fünf Publikationen identifizieren, die sich derzeit im Veröffentlichungsprozess befinden. Ebenso wurde eine englische Übersetzung eines französischsprachigen HTA-Berichts bereitgestellt, der bislang nicht durch die Datenbankrecherche identifiziert wurde. Darüber hinaus lieferten beide Unternehmen eine eigene gesundheitsökonomische Modellierung für den deutschen Versorgungskontext. Die Modellierung von Sanofi Pasteur MSD liegt als zur Publikation in einem Fachjournal (Journal of Public Health) akzeptiertes Manuskript vor und wurde im Bearbeitungszeitraum des HTA-Berichtes veröffentlicht. Die Excel-basierte Modellierung von GlaxoSmithKline wurde als Softwareapplikation sowie in Form eines Präsentationsfoliensets und einem erläuternden Manuskript bereitgestellt. Dem Autorenteam wurde unbeschränkter Einblick in die Excel-Anwendung des Modells von GlaxoSmithKline gewährt.

5.2 Qualitative Ergebnisse

5.2.1 Berücksichtigte medizinische Publikationen

Die neun medizinischen Quellen^{45, 53, 54, 72, 79, 91, 120, 126, 127} beruhen auf sechs Studien und drei Follow-up-Publikationen. Alle Studien sind prospektive RCT. Von den sechs Studien hat eine einen monovalenten Impfstoff gegen den HPV-Typ 16, haben 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 an den Studien teilgenommen. Bei zu Studienbeginn HPV 16/18 negativen Frauen, die alle Impfdosen erhalten haben liegt die Wirksamkeit der Impfungen gegen CIN 2+ in der Future II Studie bei 98 %, ansonsten bei 100 % (Tabelle 3). Der Nachweis der Wirksamkeit der HPV-Impfung stützt sich auf die Reduktion von höhergradigen CIN. Da bereits CIN ab Stufe 2 behandlungsbedürftig sind, wäre es ethisch nicht zu rechtfertigen, Frauen, bei denen eine solche Krebsvorstufe diagnostiziert wurde, eine Behandlung vorzuenthalten. Die WHO empfiehlt den nationalen Zulassungsbehörden daher CIN 2+ als akzeptablen Surrogatparameter für Zervixkarzinome in Studien zur Wirksamkeit der HPV-Impfung⁹².

Tabelle 3: Ergebnisse der Studien zur Wirksamkeit gegen HPV 16/18-assoziierte CIN 2+

Autor, Jahr	Impfung gegen	Laufzeit	Fallzahl	Wirksamkeit		
Mao et al. 2006 ^{79*}	HPV 16	42 Monate	2.391	Per-protocol (N = 1.505)	CIN 2+	100 % (65-100)
				Intention-to-treat (N = 1.677)	CIN 2+	100 % (74-100)
Harper et al. 2006 ^{54**}	HPV 16, 18	48 Monate	776	Per-protocol (N = 694)	CIN 2+	100 % (-8-100)
				Intention-to-treat (N = 776)	CIN 2+	NA
Villa et al. 2006 ^{127***}	HPV 6, 11, 16, 18	60 Monate****	552	<i>Nur Ergebnisse für CIN 1+</i>		
Garland et al. (Future I) 2007 ⁴⁵	HPV 6, 11, 16, 18	36 Monate	5.455	Per-protocol (N = 4.499)	CIN 2	100 % (81-100)
					CIN 3	100 % (76-100)
					AIS	100 % (15-100)
				Intention-to-treat (N = 5.455)	CIN 2	30 % (< 0-56)
					CIN 3	12 % (< 0-44)
					AIS	83 % (< 0-100)
Future II 2007 ¹²⁰	HPV 6, 11, 16, 18	36 Monate	12.167	Per-protocol (N = 10.565)	CIN 2+	98 % (86-100)
				Intention-to-treat (N = 12.167)	CIN 2+	44 % (26-58)
Paavonen et al. 2007 ⁹¹	HPV 16, 18	15 Monate	18.525	Intention-to-treat (N = 15.626)	CIN 2+	90 % (53-99)
				Intention-to-treat (N = 15.626)	CIN 2+	100 % (74-100)

* Follow-up zu Koutsky et al. 2002⁷².

** Follow-up zu Harper et al. 2004⁵³.

*** Follow-up zu Villa et al. 2005¹²⁶.

**** Für N = 241; MITT (Modified Intention-to-treat); zusätzliche Auswertung (siehe Kapitel 5.2.1.7).

AIS = Adenokarzinom in situ. CIN = Cervical intraepithelial neoplasia. HPV = Humanes Papillomavirus. NA = Nicht angegeben.

5.2.1.1 Koutsky et al. (2002)⁷²

Titel	A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine
Journal	The New England Journal of Medicine
Land	USA
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: Frauen • Alter in Jahren (MW \pm SD, Range): 20,0 \pm 1,6, 16 bis 23
Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar	Ja
Intervention	Monovalente L-1 virusartige Partikel, HPV 16 (0, 2, 6 Monate)
Kontrolle	Placebo (0, 2, 6 Monate)
Setting	Multizentrische Studie, 16 Studienzentren
Design	Randomisierte placebo-kontrollierte Studie
Fallzahl	N = 2.392
Fallzahlplanung	Ja, beschrieben
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen • 16 bis 23 Jahre • Maximal 5 Geschlechtspartner
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Früherer auffälliger Pap-Test
Zielkriterien	Persistierende Infektion mit HPV 16
Endpunkt nach	17,4 Monate (Median) nach vollständiger Impfung
Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Per-protocol (N = 1.533) <ul style="list-style-type: none"> - Alle Impfungen - HPV 16 negativ im Impfzeitraum - Kein Geschlechtsverkehr 48 Stunden vor 1. und 3. Impfung - Keine anderen Impfungen im HPV-Impfzeitraum - Keine immunsuppressiven Medikamente - Keine Teilnahme an anderer klinischer Studie • Modified ITT (1.593) <ul style="list-style-type: none"> - Alle Impfungen - HPV 16 negativ im Impfzeitraum

Fortsetzung: Koutsky et al. (2002)⁷²

Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Per-protocol:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: Infektionen (HPV 16) bei 0 von 768 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % Kontrollgruppe: Infektionen (HPV 16) bei 41 von 765 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 3,8 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 90 bis 100)</p> <p>Modified ITT</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: Infektionen (HPV 16) bei 0 von 800 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % Kontrollgruppe: Infektionen (HPV 16) bei 42 von 793 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 3,8 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 90 bis 100)</p>
Unerwünschte Ereignisse	Kein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> Kurze Laufzeit Keine Ergebnisse für CIN oder Karzinome Die modifizierte ITT-Analyse hat viele Ausschlusskriterien (de facto eine Per-protocol-Analyse)
Finanzielle Unterstützung	Merck

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia. HPV = Humanes Papillomavirus. ITT = Intention-to-treat. KI = Konfidenzintervall. MW = Mittelwert. Pap = Abstrich nach Papanicolaou. SD = Standardabweichung. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Diese Studie untersucht die Wirksamkeit eines HPV 16 Impfstoffs. Das Zielkriterium ist die Vermeidung von HPV 16 Infektionen; es gibt keine Angaben zu den relevanten CIN 2+. Die Laufzeit der Studie beträgt 17 Monate. Die Ergebnisse werden Per-protocol und nach einer modifizierten Intention-to-treat-Strategie ausgewertet, es gibt jedoch keine reine Intention-to-treat-Analyse. Die Zuweisung der Probandinnen zur Interventions- oder zur Kontrollgruppe erfolgt zufällig, die Studie ist doppelt verblindet und die Gründe für den Studienabbruch werden dokumentiert (JADAD Score 5 von fünf möglichen Punkten).

5.2.1.2 Mao et al. (2006)⁷⁹

Titel	Efficacy of human papillomavirus 16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia
Journal	Obstetrics & Gynecology
Land	USA
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> Geschlecht: Frauen Alter in Jahren (MW ± SD, Range): 20,0 ± 1,6, 16 bis 23
Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar	Ja
Intervention	Monovalente L-1 virusartige Partikel, HPV 16 (0, 2, 6 Monate)
Kontrolle	Placebo (0, 2, 6 Monate)
Setting	Multizentrische Studie, 16 Studienzentren
Design	Randomisierte placebo-kontrollierte Studie

Fortsetzung: Mao et al. (2006)⁷⁹

Fallzahl	N = 2.391
Fallzahlplanung	Ja, beschrieben
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen • 16 bis 23 Jahre • Maximal 5 Geschlechtspartner
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Früherer auffälliger Pap-Test
Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Persistierende Infektion mit HPV 16 • CIN 1+
Endpunkt nach	42 Monate (MW) nach vollständiger Impfung
Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Per-protocol (N = 1.505) <ul style="list-style-type: none"> - Alle Impfungen - HPV 16 negativ im Impfzeitraum - Kein Geschlechtsverkehr 48 Stunden vor 1. und 3. Impfung - Keine anderen Impfungen im HPV-Impfzeitraum - Keine immunsuppressiven Medikamente - Keine Teilnahme an anderer klinischer Studie • Modified Intention-to-treat (N = 1.677) <ul style="list-style-type: none"> - Mindestens eine Impfung - HPV 16 negativ zu Studienbeginn
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Per-protocol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> Infektionen (HPV 16) bei 7 von 755 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,3 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> Infektionen (HPV 16) bei 111 von 750 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 4,9 % <p>Wirksamkeit: 94 % (95 %-KI: 88 bis 98)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 1+ bei 0 von 755 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 1+ bei 24 von 750 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,0 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 84 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 2+ 0 von 755 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 2+ bei 12 von 750 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,5 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 65 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 3 bei 0 von 755 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 3 bei 6 von 750 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,3 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 18 bis 100)</p>

Fortsetzung: Mao et al. (2006)⁷⁹

Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Modified Intention-to-treat:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: Infektionen (HPV 16): NA Kontrollgruppe: Infektionen (HPV 16): NA <p>Wirksamkeit: NA</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: CIN 1+ bei 0 von 834 Frauen Kontrollgruppe: CIN 1+ bei 32 von 843 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,1 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 88 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: CIN 2+ bei 0 von 834 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % Kontrollgruppe: CIN 2+ bei 16 von 843 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,5 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 74 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: CIN 3 bei 0 von 834 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % Kontrollgruppe: CIN 3 bei 8 von 843 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,3 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 42 bis 100)</p>
Unerwünschte Ereignisse	NA
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> Kurze Laufzeit Keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen
Finanzielle Unterstützung	Merck

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia. HPV = Humanes Papillomavirus. KI = Konfidenzintervall. MW = Mittelwert. NA = Nicht angegeben. Pap = Abstrich nach Papanicolaou. SD = Standardabweichung. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Diese Studie berichtet Follow-up-Ergebnisse nach 42 Monaten zu Koutsky et al. 2002⁷². Zielkriterien sind neben der HPV-Infektion auch CIN 1+. Die Ergebnisse werden Per-protocol und nach einer modifizierten Intention-to-treat-Strategie ausgewertet, es gibt jedoch keine reine Intention-to-treat-Analyse. Die Zuweisung der Probandinnen zur Interventions- oder zur Kontrollgruppe erfolgt zufällig, die Studie ist doppelt verblindet und die Gründe für den Studienabbruch werden dokumentiert (JADAD Score 5 von fünf möglichen Punkten).

5.2.1.3 Harper et al. (2004)⁵³

Titel	Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial
Journal	The Lancet
Land	USA, Kanada, Brasilien
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> Geschlecht: Frauen Alter in Jahren (MW ± SD, Range): 20,0 ± 1,6, 15 bis 25
Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar	Ja

Fortsetzung: Harper et al. (2004)⁵³

Intervention	Bivalente L-1 virusartige Partikel, HPV 16/18 (0, 1, 6 Monate)
Kontrolle	Placebo (0, 1, 6 Monate)
Setting	Multizentrische Studie, 32 Studienzentren
Design	Randomisierte placebo-kontrollierte Studie
Fallzahl	N = 1.113
Fallzahlplanung	Ja, beschrieben
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen • 15 bis 25 Jahre • Maximal 6 Geschlechtspartner • HPV negativ
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Früherer auffälliger Pap-Test • Behandlung wegen Feigwarzen
Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Infektion (inzident, persistierend) mit HPV 16/18 • \geq Nicht klassifizierbare Plattenepithelien (ASCUS)
Endpunkt nach	18 Monate
Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Per-protocol (N = 721) <ul style="list-style-type: none"> - Alle Impfungen - HPV 16/18 negativ im Impfzeitraum - Studienabbruch vor Monat 18 • Intention-to-treat (N = 1.113) <ul style="list-style-type: none"> - Mindestens 1 Impfung
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Per-protocol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> Inzidente Infektionen (HPV 16/18) bei 2 von 366 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,6 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> Inzidente Infektionen (HPV 16/18) bei 23 von 355 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 6,5 % <p>Wirksamkeit: 91,6 % (64,5 bis 98,0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> Persistierende Infektionen (HPV 16/18) bei 0 von 366 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> Persistierende Infektionen (HPV 16/18) bei 7 von 355 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 2,0 % <p>Wirksamkeit: 100 % (47 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> \geq ASCUS: NA • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> \geq ASCUS: NA <p>Wirksamkeit: NA</p>

Fortsetzung: Harper et al. (2004)⁵³

Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Intention-to-treat:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: Inzidente Infektionen (HPV 16/18) bei 7 von 560 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,0 % Kontrollgruppe: Inzidente Infektionen (HPV 16/18) bei 42 von 533 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 6,5 % <p>Wirksamkeit: 83,0 % (62,0 bis 92,4)</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: Persistierende Infektionen (HPV 16/18) bei 1 von 560 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,1 % Kontrollgruppe: Persistierende Infektionen (HPV 16/18) bei 20 von 553 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 3,1 % <p>Wirksamkeit: 95,1 % (63,5 bis 99,3)</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: ≥ ASCUS bei 2 von 560 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,4 % Kontrollgruppe: ≥ ASCUS bei 27 von 553 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 4,9 % <p>Wirksamkeit: 92,9 % (70,0 bis 98,3)</p>
Unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> Signifikant häufiger Beschwerden an Einstichstelle (Rötungen, Schwellungen, Schmerzen) in Interventionsgruppe Ansonsten keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> Kurze Laufzeit Lediglich Angaben zu ≥ ASCUS
Finanzielle Unterstützung	GlaxoSmithKline

ASCUS = Atypical squamous cells of undetermined significance. HPV = Humanes Papillomavirus. MW = Mittelwert. NA = Nicht angegeben. Pap = Abstrich nach Papanicolaou. SD = Standardabweichung. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Die Studie untersucht die Wirksamkeit eines HPV 16/18 Impfstoffs. Zielkriterien sind HPV-Infektionen und nicht-klassifizierbare Plattenepithelien (ASCUS) oder höhergradige Dysplasien, es werden allerdings keine Ergebnisse zu den relevanten CIN 2+ berichtet. Die Laufzeit beträgt 18 Monate. Die Ergebnisse werden Per-protocol und nach einer Intention-to-treat-Strategie ausgewertet. Die Zuweisung der Probandinnen zur Interventions- oder zur Kontrollgruppe erfolgt zufällig, die Studie ist doppelt verblindet und die Gründe für den Studienabbruch werden dokumentiert (JADAD Score 5 von fünf möglichen Punkten).

5.2.1.4 Harper et al (2006)⁵⁴

Titel	Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial
Journal	The Lancet
Land	USA, Kanada, Brasilien
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> Geschlecht: Frauen Alter in Jahren (MW ± SD, Range): 20,0 ± 1,6, 15 bis 25
Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar	Ja
Intervention	Bivalente L-1 virusartige Partikel, HPV 16/18 (0, 1, 6 Monate)

Fortsetzung: Harper et al (2006)⁵⁴

Kontrolle	Placebo (0, 1, 6 Monate)
Setting	Multizentrische Studie, 28 Studienzentren
Design	Randomisierte placebo-kontrollierte Studie
Fallzahl	N = 776
Fallzahlplanung	Ja, beschrieben
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen • 15 bis 25 Jahre • Maximal 6 Geschlechtspartner • HPV negativ
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Früherer auffälliger Pap-Test • Behandlung wegen Feigwarzen
Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Infektion (inzident, persistierend) mit HPV 16/18 • CIN 1+
Endpunkt nach	48 Monate (MW)
Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Per-protocol (N = 694) <ul style="list-style-type: none"> - Alle Impfungen - HPV 16/18 negativ im Impfzeitraum • Intention-to-treat (N = 776) <ul style="list-style-type: none"> - Mindestens 1 Impfung
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Per-protocol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> Inzidente Infektionen (16/18) bei 1 von 310 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,2 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> Inzidente Infektionen (16/18) bei 28 von 277 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 5,6 % <p>Wirksamkeit: 96,9 % (81,3 bis 99,9)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> Persistierende Infektionen (HPV 16/18) bei 0 von 311 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> Persistierende Infektionen (HPV 16/18) bei 7 von 295 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,2 % <p>Wirksamkeit: 100 % (33,6 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 1+ bei 0 von 481 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: NA • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 1+ bei 8 von 470 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: NA <p>Wirksamkeit: 100 % (42,4 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 2+ bei 0 von 481 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: NA • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 2+ bei 5 von 470 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: NA <p>Wirksamkeit: 100 % (-7,7 bis 100)</p>

Fortsetzung: Harper et al (2006)⁵⁴

Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Intention-to-treat:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: Inzidente Infektionen (16/18) bei 2 von 352 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,3 % Kontrollgruppe: Inzidente Infektionen (16/18) bei 31 von 313 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 5,5 % <p>Wirksamkeit: 94,4 % (77,9 bis 99,3)</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: Persistierende Infektionen I (HPV 16/18) bei 0 von 357 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % Kontrollgruppe: Persistierende Infektionen (HPV 16/18) bei 10 von 340 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,5 % <p>Wirksamkeit: 100 % (57 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: CIN 1+: NA Kontrollgruppe: CIN 1+: NA <p>Wirksamkeit: NA</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: CIN 2+: NA Kontrollgruppe: CIN 2+: NA <p>Wirksamkeit: NA</p>
Unerwünschte Ereignisse	Mehr unerwünschte Ereignisse in der Kontrollgruppe, keine Unterschiede bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen Interventions- und Kontrollgruppe
Limitationen	Kurze Laufzeit
Finanzielle Unterstützung	GlaxoSmithKline

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia. HPV = Humanes Papillomavirus. MW = Mittelwert. NA = Nicht angegeben. Pap = Abstrich nach Papanicolaou. SD = Standardabweichung. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Diese Studie berichtet Follow-up-Ergebnisse nach 48 Monaten zu Harper et al. 2004⁵³. Zielkriterien sind neben HPV-Infektionen CIN 1+. Die Ergebnisse werden Per-protocol und nach einer Intention-to-treat-Strategie ausgewertet. Für die relevanten CIN 2+ werden allerdings keine Intention-to-treat-Ergebnisse berichtet. Die Zuweisung der Probandinnen zur Interventions- oder zur Kontrollgruppe erfolgt zufällig, die Studie ist doppelt verblindet und die Gründe für den Studienabbruch werden dokumentiert (JADAD Score 5 von fünf möglichen Punkten).

5.2.1.5 Villa et al. (2005)¹²⁶

Titel	Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial
Journal	The Lancet
Land	USA, Schweden, Norwegen, Finnland, Brasilien
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> Geschlecht: Frauen Alter in Jahren (MW ± SD, Range): 20, ± 1,7, 16 bis 23

Fortsetzung: Villa et al. (2005)¹²⁶

Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar	Ja
Intervention	Tetravalente L-1 virusartige Partikel, HPV 6/11/16/18 (0, 2, 6 Monate)
Kontrolle	Placebo (0, 2, 6 Monate)
Setting	Multizentrische Studie
Design	Randomisierte placebo-kontrollierte Studie
Fallzahl	N = 552
Fallzahlplanung	Ja, beschrieben
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen • 16 bis 23 Jahre • Maximal 4 Geschlechtspartner
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Früherer auffälliger Pap-Test
Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Persistierende Infektion mit HPV 6/11/16/18 • HPV 6/11/16/18 assoziierte Erkrankung (Neoplasien, Genitalwarzen)
Endpunkt nach	36 Monate
Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Per-protocol (N = 468) <ul style="list-style-type: none"> - Alle Impfungen - HPV 6/11/16/18 negativ im Impfzeitraum - Keine Protokollverletzungen • Modified Intention-to-treat (N = 529) <ul style="list-style-type: none"> - Mindestens 1 Impfung - HPV 6/11/16/18 negativ zu Studienbeginn
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Per-protocol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> Persistierende Infektionen (HPV 6/11/16/18) bei 4 von 235 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,7 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> Persistierende Infektionen (HPV 6/11/16/18) bei 35 von 233 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 6,5 % <p>Wirksamkeit: 89 % (70 bis 97)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> HPV 6/11/16/18 assoziierte Erkrankung bei 0 von 235 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> HPV 6/11/16/18 assoziierte Erkrankung bei 6 von 233 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,1 % <p>Wirksamkeit: 100 % (16,6 bis 100)</p>

Fortsetzung: Villa et al. (2005)¹²⁶

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 1+ bei 0 von 235 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: CIN 1+ bei 3 von 233 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,5 % <p>Wirksamkeit: NA (zu wenige Fälle)</p> <p>Modified Intention-to-treat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: Persistierende Infektionen (HPV 6/11/16/18) bei 6 von 256 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,8 % • Kontrollgruppe: Persistierende Infektionen (HPV 6/11/16/18) bei 47 von 254 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 7,1 % <p>Wirksamkeit: 88 % (72 bis 96)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: HPV 6/11/16/18 assoziierte Erkrankung bei 0 von 266 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: HPV 6/11/16/18 assoziierte Erkrankung bei 10 von 263 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,4 % <p>Wirksamkeit: 100 % (56 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 1+ bei 0 von 258 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: CIN 1+ bei 7 von 256 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,0 % <p>Wirksamkeit: 100 % (32 bis 100)</p>
<p>Unerwünschte Ereignisse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Häufiger Beschwerden an Einstichstelle (Rötungen, Schwellungen, Schmerzen) in Interventionsgruppe • Keine Unterschiede bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen Interventions- und Kontrollgruppe
<p>Limitationen</p>	<p>Kurze Laufzeit</p>
<p>Finanzielle Unterstützung</p>	<p>Merck</p>

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia. HPV = Humanes Papillomavirus. MW = Mittelwert. NA = Nicht angegeben. Pap = Abstrich nach Papanicolaou. SD = Standardabweichung. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Diese Studie untersucht die Wirksamkeit eines HPV 6/11/16/18 Impfstoffs. Zielkriterien sind HPV-Infektionen und mit HPV-Infektionen assoziierte Erkrankungen (außer CIN auch Genitalwarzen). Es werden allerdings keine Ergebnisse für die relevanten CIN 2+ berichtet. Die Laufzeit der Studie beträgt 36 Monate. Die Ergebnisse werden Per-protocol und nach einer modifizierten Intention-to-treat-Strategie ausgewertet, es gibt jedoch keine reine Intention-to-treat-Analyse. Die Zuweisung der Probandinnen zur Interventions- oder zur Kontrollgruppe erfolgt zufällig, die Studie ist doppelt verblindet und die Gründe für den Studienabbruch werden dokumentiert (JADAD Score 5 von fünf möglichen Punkten).

5.2.1.6 Villa et al. (2006)¹²⁷

Titel	High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up
Journal	British Journal of Cancer
Land	USA, Schweden, Norwegen, Finnland, Brasilien
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: Frauen • Alter in Jahren (MW ± SD, Range): 20,2 ± 1,7, 16 bis 23
Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar	Ja
Intervention	Tetravalente L-1 virusartige Partikel, HPV 6/11/16/18 (0, 2, 6 Monate)
Kontrolle	Placebo (0, 2, 6 Monate)
Setting	Multizentrische Studie
Design	Randomisierte placebo-kontrollierte Studie
Fallzahl	N = 552 (N = 241 mit 60 Monate Follow-up)
Fallzahlplanung	Ja, beschrieben
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen • 16 bis 23 Jahre • Maximal 4 Geschlechtspartner
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Früherer auffälliger Pap-Test
Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Persistierende Infektion mit HPV 6/11/16/18 • HPV 6/11/16/18 assoziierte Erkrankung (Neoplasien, Genitalwarzen)
Endpunkt nach	60 Monate maximal
Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Per-protocol (N = 468) <ul style="list-style-type: none"> - Alle Impfungen - HPV 6/11/16/18 negativ im Impfzeitraum - Keine Protokollverletzungen • Modified Intention-to-treat (N = 529) <ul style="list-style-type: none"> - Mindestens 1 Impfung - HPV 6/11/16/18 negativ zu Studienbeginn

Fortsetzung: Villa et al. (2006)¹²⁷

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit</p>	<p>Per-protocol:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: Persistierende Infektionen (HPV 6/11/16/18) bei 2 von 235 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,3 % Kontrollgruppe: Persistierende Infektionen (HPV 6/11/16/18) bei 45 von 233 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 6,0 % <p>Wirksamkeit: 95,8 % (83,8 bis 99,5)</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: HPV 6/11/16/18 assoziierte Erkrankung bei 0 von 235 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % Kontrollgruppe: HPV 6/11/16/18 assoziierte Erkrankung bei 6 von 233 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,8 % <p>Wirksamkeit: 100 % (12,4 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: CIN 1+ bei 0 von 235 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % Kontrollgruppe: CIN 1+ bei 3 von 233 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,4 % <p>Wirksamkeit: 100 % (< 0 bis 100)</p> <p>Modified Intention-to-treat:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: Persistierende Infektionen (HPV 6/11/16/18) bei 4 von 256 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,4 % Kontrollgruppe: Persistierende Infektionen (HPV 6/11/16/18) bei 58 von 254 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 6,6 % <p>Wirksamkeit: 93,5 % (82,5 bis 98,3)</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: HPV 6/11/16/18 assoziierte Erkrankung bei 0 von 266 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % Kontrollgruppe: HPV 6/11/16/18 assoziierte Erkrankung bei 10 von 263 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,0 % <p>Wirksamkeit: 100 % (55,3 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: CIN 1+ bei 0 von 258 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % Kontrollgruppe: CIN 1+ bei 7 von 256 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,8 % <p>Wirksamkeit: 100 % (30,8 bis 100)</p>
<p>Unerwünschte Ereignisse</p>	<p>Nicht angegeben</p>
<p>Limitationen</p>	<ul style="list-style-type: none"> Kurze Laufzeit Ergebnisse für 36 und 60 Monate Follow-up nicht getrennt berichtet Keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen
<p>Finanzielle Unterstützung</p>	<p>Merck</p>

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia. HPV = Humanes Papillomavirus. MW = Mittelwert. Pap = Abstrich nach Papanicolaou. SD = Standardabweichung. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Diese Studie berichtet Follow-up-Ergebnisse nach maximal 60 Monaten zu Villa et al. 2005¹²⁶. Zielkriterien sind HPV-Infektionen und mit HPV-Infektionen assoziierte Erkrankungen (außer CIN auch Genitalwarzen). Es werden allerdings keine Ergebnisse für die relevanten CIN 2+ berichtet. Die Ergebnisse werden Per-protocol und nach einer modifizierten Intention-to-treat-Strategie ausgewertet, es gibt jedoch keine reine Intention-to-treat-Analyse. Die Zuweisung der Probandinnen zur Interventions- oder zur Kontrollgruppe erfolgt zufällig, die Studie ist doppelt verblindet und die Gründe für den Studienabbruch werden dokumentiert (JADAD Score 5 von fünf möglichen Punkten).

5.2.1.7 Paavonen et al. (2007)⁹¹

Titel	Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial
Journal	The Lancet
Land	Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Finnland, Deutschland, Italien, Mexiko, Philippinen, Spanien, Taiwan, Thailand, Großbritannien, USA
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: Frauen • Alter in Jahren (MW ± SD, Range): 20 ± 3, 15 bis 25
Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar	Ja
Intervention	Bivalente L-1 virusartige Partikel, HPV 16/18 (0, 1, 6 Monate)
Kontrolle	Hepatitis A Impfung (0, 1, 6 Monate)
Setting	Multizentrische Studie
Design	Randomisierte placebo-kontrollierte Studie
Fallzahl	N = 18.525
Fallzahlplanung	Ja, beschrieben
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen • 15 bis 25 Jahre • Maximal 6 Geschlechtspartner
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft oder Stillzeit • Frühere Kolposkopie • Chronische Erkrankung, Immunschwäche
Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • CIN 2+ • CIN 1+ • Persistierende Infektion mit HPV 16/18
Endpunkt nach	14,8 Monate (Mittelwert)
Auswertung	Modified Intention-to-treat (N = 15.626) - Mindestens 1 Impfung - Maximal CIN 1 - HPV 16 oder 18 negativ zu Studienbeginn - Follow-up-Ergebnisse vorhanden

Fortsetzung: Paavonen et al. (2007)⁹¹

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit</p>	<p>Modified Intention-to-treat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: Persistierende Infektionen (HPV 16/18) bei 11 von 3.368 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: NA • Kontrollgruppe: Persistierende Infektionen (HPV 16/18) bei 46 von 3.437 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: NA <p>Wirksamkeit: 75,9 % (47,7 bis 90,2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 1+ bei 3 von 7.788 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,03 % • Kontrollgruppe: CIN 1+ bei 28 von 7.838 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,29 % <p>Wirksamkeit: 89,2 % (59,4 bis 98,5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 2+ bei 2 von 7.788 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,02 % • Kontrollgruppe: CIN 2+ bei 21 von 7.838 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,22 % <p>Wirksamkeit: 90,4 % (53,4 bis 99,3)</p>
<p>Unerwünschte Ereignisse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Häufiger Beschwerden an Einstichstelle (Rötungen, Schwellungen, Schmerzen) in Interventionsgruppe • Kopf- und Muskelschmerzen, und Müdigkeit häufiger in Interventionsgruppe • Keine Unterschiede bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen Interventions- und Kontrollgruppe
<p>Limitationen</p>	<p>Kurze Laufzeit</p>
<p>Finanzielle Unterstützung</p>	<p>GlaxoSmithKline</p>

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia. HPV = Humanes Papillomavirus. MW = Mittelwert. NA = Nicht angegeben. SD = Standardabweichung. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Diese Studie untersucht die Wirksamkeit eines HPV 16/18 Impfstoffs. Zielkriterien sind CIN 1+ und HPV-Infektionen. Die Laufzeit beträgt 15 Monate. Die Ergebnisse werden nach einer modifizierten Intention-to-treat-Strategie ausgewertet, es gibt jedoch keine reine Intention-to-treat-Analyse. Die Zuweisung der Probandinnen zur Interventions- oder zur Kontrollgruppe erfolgt zufällig, die Studie ist doppelt verblindet und die Gründe für den Studienabbruch werden dokumentiert (JADAD Score 5 von fünf möglichen Punkten). Neben den vorab festgelegten Auswertungen zur Wirksamkeit der Impfung, werden Ergebnisse einer nachträglichen Auswertung präsentiert. In den CIN 2+ Läsionen wurden verschiedene kanzerogene HPV-Typen entdeckt. In drei CIN 2+ Fällen wurden keine HPV 16/18 in den vorhergehenden Proben gefunden. Daher ist eine Verursachung der CIN 2+ durch HPV 16/18 unwahrscheinlich. Nach Ausschluss dieser drei Fälle (zwei Fälle in der Interventions-, ein Fall in der Placebogruppe) liegt die Wirksamkeit der Impfung gegen HPV 16/18 verursachte CIN 2+ bei 100 % (95 % KI: 74-100 %; KI = Konfidenzintervall).

5.2.1.8 Garland et al. (2007)⁴⁵

Titel	Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases
Journal	New England Journal of Medicine
Land	16 Länder (Amerika, Europa, Südostasien)
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: Frauen • Alter in Jahren (MW \pm SD, Range): 20,2 \pm 1,8, 16 bis 24
Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar	Ja
Intervention	Tetravalente L-1 virusartige Partikel, HPV 6/11/16/18 (0, 2, 6 Monate)
Kontrolle	Placebo (0, 2, 6 Monate)
Setting	Multizentrische Studie, 62 Studienzentren
Design	Randomisierte placebo-kontrollierte Studie
Fallzahl	N = 5.455
Fallzahlplanung	Ja, beschrieben
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen • 16 bis 24 Jahre • Maximal 4 Geschlechtspartner
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Genitalwarzen (früher oder aktuell) • Auffällige zytologische Befunde
Zielkriterien	Externe anogenitale und vaginale Läsionen: Genitalwarzen und intraepitheliale Neoplasien an Vulva und Vagina (HPV 6/11/16/18-assoziierte Läsionen; alle HPV-Typen); CIN (HPV 6/11/16/18-assoziierte Läsionen; alle HPV-Typen)
Endpunkt nach	36 Monate (MW)
Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Per-protocol (Externe anogenitale und vaginale Läsionen: N = 4.540; CIN: N = 4.499) <ul style="list-style-type: none"> - Alle Impfungen - HPV 6/11/16/18 negativ im Impfzeitraum - Keine Protokollverletzungen • Intention-to-treat (N = 5.455)
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Per-protocol (HPV 6/11/16/18-assoziierte Läsionen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: Externe anogenitale und vaginale Läsionen bei 0 von 2.261 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: Externe anogenitale und vaginale Läsionen bei 60 von 2.279 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,1 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 94 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 1+ bei 0 von 2.241 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: CIN 1+ bei 65 von 2.258 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,2 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 94 bis 100)</p>

Fortsetzung: Garland et al. (2007)⁴⁵

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 1 bei 0 von 2.241 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: CIN 1 bei 49 von 2.258 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,9 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 92 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 2 bei 0 von 2.241 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: CIN 2 bei 21 von 2.258 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,4 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 81 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 3 bei 0 von 2.241 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: CIN 3 bei 17 von 2.258 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,3 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 76 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: Adenokarzinom in situ bei 0 von 2.241 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: Adenokarzinom in situ bei 6 von 2.258 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,1 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 15 bis 100)</p> <p>Intention-to-treat (HPV 6/11/16/18-assoziierte Läsionen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: Externe anogenitale und vaginale Läsionen bei 28 von 2.723 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,4 % • Kontrollgruppe: Externe anogenitale und vaginale Läsionen bei 102 von 2.732 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,3 % <p>Wirksamkeit: 73 % (95 %-KI: 58 bis 83)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 1+ bei 71 von 2.723 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,9 % • Kontrollgruppe: CIN 1+ bei 155 von 2.732 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 2,1 % <p>Wirksamkeit: 55 % (95 %-KI: 40 bis 66)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 1 bei 45 von 2.723 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,6 % • Kontrollgruppe: CIN 1 bei 118 von 2.732 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,6 % <p>Wirksamkeit: 62 % (95 %-KI: 46 bis 74)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 2 bei 36 von 2.723 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,5 % • Kontrollgruppe: CIN 2 bei 51 von 2.732 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,7 % <p>Wirksamkeit: 30 % (95 %-KI: < 0 bis 56)</p>
--	--

Fortsetzung: Garland et al. (2007)⁴⁵

Ergebnisse zur Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 3 bei 39 von 2.723 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,5 % • Kontrollgruppe: CIN 3 bei 44 von 2.732 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,6 % <p>Wirksamkeit: 12 % (95 %-KI: < 0 bis 44)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: Adenokarzinom in situ bei 1 von 2.723 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: < 0,1 % • Kontrollgruppe: Adenokarzinom in situ bei 6 von 2.732 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,1 % <p>Wirksamkeit: 83 % (95 %-KI: < 0 bis 100)</p> <p>Intention-to-treat (alle HPV-Typen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: Externe anogenitale und vaginale Läsionen bei 104 von 2.723 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,3 % • Kontrollgruppe: Externe anogenitale und vaginale Läsionen bei 157 von 2.732 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 2,1 % <p>Wirksamkeit: 34 % (95 %-KI: 15 bis 49)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 1+ bei 344 von 2.723 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 4,7 % • Kontrollgruppe: CIN 1+ bei 421 von 2.732 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 5,9 % <p>Wirksamkeit: 20 % (95 %-KI: 8 bis 31)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 1 bei 277 von 2.723 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 3,8 % • Kontrollgruppe: CIN 1 bei 363 von 2.732 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 5,0 % <p>Wirksamkeit: 25 % (95 %-KI: 12 bis 36)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 2 bei 102 von 2.723 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,3 % • Kontrollgruppe: CIN 2 bei 116 von 2.732 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,5 % <p>Wirksamkeit: 13 % (95 %-KI: < 0 bis 34)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 3 bei 79 von 2.723 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,0 % • Kontrollgruppe: CIN 3 bei 72 von 2.732 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,0 % <p>Wirksamkeit: -9 % (95 %-KI: < 0 bis 22)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: Adenokarzinom in situ bei 1 von 2.723 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: < 0,1 % • Kontrollgruppe: Adenokarzinom in situ bei 6 von 2.732 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,1 % <p>Wirksamkeit: 83 % (95 %-KI: < 0 bis 100)</p>
-----------------------------------	--

Fortsetzung: Garland et al. (2007)⁴⁵

Unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikant häufiger Beschwerden an Einstichstelle (Rötungen, Schwellungen, Schmerzen) in Interventionsgruppe • Keine Unterschiede bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen Interventions- und Kontrollgruppe
Limitationen	Kurze Laufzeit
Finanzielle Unterstützung	Merck

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia. HPV = Humanes Papillomavirus. KI = Konfidenzintervall. MW = Mittelwert. SD = Standardabweichung.

Diese Studie (Future I) untersucht die Wirksamkeit eines HPV 6/11/16/18 Impfstoffs. Zielkriterien sind mit HPV-Infektionen assoziierte Erkrankungen (außer CIN auch Genitalwarzen). Die Laufzeit beträgt 48 Monate, hier werden die Ergebnisse nach 36 Monaten berichtet. Die Ergebnisse werden Per-protocol und nach einer Intention-to-treat-Strategie ausgewertet. Die Zuweisung der Probandinnen zur Interventions- oder zur Kontrollgruppe erfolgt zufällig, die Studie ist doppelt verblindet und die Gründe für den Studienabbruch werden dokumentiert (JADAD Score 5 von fünf möglichen Punkten).

5.2.1.9 The Future II Study Group (2007)¹²⁰

Titel	Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions
Journal	New England Journal of Medicine
Land	13 Länder
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: Frauen • Alter in Jahren (MW ± SD, Range): 20 ± 2, 15 bis 26
Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar	Ja
Intervention	Tetravalente L-1 virusartige Partikel, HPV 6/11/16/18 (0, 2, 6 Monate)
Kontrolle	Placebo (0, 2, 6 Monate)
Setting	Multizentrische Studie, 90 Studienzentren
Design	Randomisierte placebo-kontrollierte Studie
Fallzahl	N = 12.167
Fallzahlplanung	Ja, beschrieben
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen • 15 bis 26 Jahre • Maximal 6 Geschlechtspartner
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Frühere auffällige zytologische Befunde
Zielkriterien	CIN 2+ (HPV 16/18-assoziierte Läsionen; alle HPV-Typen)

Fortsetzung: The Future II Study Group (2007)¹²⁰

Endpunkt nach	36 Monate (MW)
Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Per-protocol (N = 10.565) <ul style="list-style-type: none"> - Alle Impfungen - HPV 16/18 negativ im Impfzeitraum - Keine Protokollverletzungen • Intention-to-treat (N = 12.167) <ul style="list-style-type: none"> - Mindestens 1 Impfdosis und 1 Follow-up-Untersuchung
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Per-protocol (HPV 16/18-assoziierte Läsionen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 2+ bei 1 von 5.305 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: < 0,1 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 2+ bei 42 von 5.260 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,3 % <p>Wirksamkeit: 98 % (95,89 %-KI: 86 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 2 bei 0 von 5.305 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 2 bei 28 von 5.260 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,2 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: 86 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 3 bei 1 von 5.305 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: < 0,1 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 3 bei 29 von 5.260 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,2 % <p>Wirksamkeit: 97 % (95 %-KI: 79 bis 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> Adenokarzinom in situ bei 0 von 5.305 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> Adenokarzinom in situ bei 1 von 5.260 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: < 0,1 % <p>Wirksamkeit: 100 % (95 %-KI: < 0 bis 100)</p> <p>Intention-to-treat (HPV 16/18-assoziierte Läsionen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 2+ bei 83 von 6.087 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,5 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 2+ bei 148 von 6.080 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,8 % <p>Wirksamkeit: 44 % (95 %-KI: 26 bis 58)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 2 bei 41 von 6.087 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,2 % • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> CIN 2 bei 96 von 6.080 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,5 % <p>Wirksamkeit: 57 % (95 %-KI: 38 bis 71)</p>

Fortsetzung: The Future II Study Group (2007)¹²⁰

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 3 bei 57 von 6.087 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,3 % • Kontrollgruppe: CIN 3 bei 104 von 6.080 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,6 % <p>Wirksamkeit: 45 % (95 %-KI: 23 bis 61)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: Adenokarzinom in situ bei 5 von 6.087 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: < 0,1 % • Kontrollgruppe: Adenokarzinom in situ bei 7 von 6.080 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: < 0,1 % <p>Wirksamkeit: 28 % (95 %-KI: < 0 bis 82)</p> <p>Intention-to-treat (alle HPV-Typen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 2+ bei 219 von 6.087 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,3 % • Kontrollgruppe: CIN 2+ bei 266 von 6.080 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,5 % <p>Wirksamkeit: 17 % (95 %-KI: 1 bis 31)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 2 bei 149 von 6.087 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,9 % • Kontrollgruppe: CIN 2 bei 192 von 6.080 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 1,1 % <p>Wirksamkeit: 22 % (95 %-KI: 3 bis 38)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: CIN 3 bei 127 von 6.087 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,7 % • Kontrollgruppe: CIN 3 bei 161 von 6.080 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: 0,9 % <p>Wirksamkeit: 21 % (95 %-KI: < 0 bis 38)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: Adenokarzinom in situ bei 5 von 6.087 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: < 0,1 % • Kontrollgruppe: Adenokarzinom in situ bei 8 von 6.080 Frauen Ereignisrate pro 100 Personenjahre: < 0,1 % <p>Wirksamkeit: 37 % (95 %-KI: < 0 bis 84)</p>
<p>Unerwünschte Ereignisse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikant häufiger Beschwerden an Einstichstelle (Rötungen, Schwellungen, Schmerzen) in Interventionsgruppe • Keine Unterschiede bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen Interventions- und Kontrollgruppe
<p>Limitationen</p>	<p>Kurze Laufzeit</p>
<p>Finanzielle Unterstützung</p>	<p>Merck</p>

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia. HPV = Humanes Papillomavirus. KI = Konfidenzintervall. MW = Mittelwert. SD = Standardabweichung.

Diese Studie (Future II) untersucht die Wirksamkeit eines HPV 6/11/16/18 Impfstoffs. Zielkriterien sind CIN 2+. Die Laufzeit beträgt 48 Monate, hier werden die Ergebnisse nach 36 Monaten berichtet. Die Ergebnisse werden Per-protocol und nach einer Intention-to-treat-Strategie ausgewertet. Die Zuwei-

sung der Probandinnen zur Interventions- oder zur Kontrollgruppe erfolgt zufällig, die Studie ist doppelt verblindet und Gründe für den Studienabbruch werden dokumentiert (JADAD Score 5 von fünf möglichen Punkten).

5.2.2 Berücksichtigte ökonomische Publikationen

Alle 24 ökonomischen Publikationen^{5, 16, 19, 24, 26, 28, 29, 34, 37, 50, 58, 73-76, 85, 86, 101, 103, 112, 118, 119, 121, 132} basieren auf gesundheitsökonomischen Modellierungen. 16 Studien verwenden Markov-Modelle. Sieben Studien greifen auf ein Transmissionsmodell zurück. Eine Publikation wendet ein einfaches inzidenzbasiertes Populationsmodell an. Eine kurze Einführung in die Taxonomie der grundlegenden Modellstrukturen ist dem Diskussionsteil zu entnehmen. Acht Modellierungen^{24, 26, 29, 76, 85, 86, 121, 132} sind im Rahmen von HTA-Berichten publiziert worden; zwei Modellanalysen^{58, 112} wurden von den Herstellerfirmen bereit gestellt. Die ausgeschlossenen Publikationen werden im Anhang mit Angaben zum Ausschlussgrund aufgeführt.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die eingeschlossenen Publikationen mit gesundheitsökonomischem Bezug. Der Tabelle sind dabei Angaben zum Gegenstand der Publikation, zum Setting sowie der Perspektive der Analyse, zum Studientyp und zur Methode der gesundheitsökonomischen Evaluation, zur Art der Impfung sowie zur Höhe der Diskontierungsrate zu entnehmen. Darüber hinaus werden in der Tabelle die Ergebnisse der jeweiligen Basisfallanalyse dargestellt. Im Anschluss werden alle vorgestellten Studien einzeln erläutert und einer ausführlichen Bewertung unterzogen. Dabei erfolgt eine Beschreibung aller relevanter Inputparameter und Annahmen. Neben den Ergebnissen der Basisfallanalysen werden auch die Resultate der Sensitivitätsanalysen in die Bewertung einbezogen.

Nach Abschluss der relevanten Recherche wurden drei weitere ökonomische Modellanalysen publiziert^{67, 70, 124}, wobei es sich bei einer Publikation um eine bereits eingeschlossene Modellierung⁸⁵ handelt, die um eine probabilistische Sensitivitätsanalyse erweitert wurde¹²⁴. Diese drei Publikationen konnten im vorliegenden HTA-Bericht nicht mehr berücksichtigt werden.

Tabelle 4: Überblick über die berücksichtigten ökonomischen Publikationen

Publikation	Gegenstand der Publikation	Setting/Perspektive	Studientyp/Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	Art der Impfung	Diskontierung (Kosten/ Outcomes)	Basisfallergebnis (ICER) in Euro (2007)
Bergeron et al. 2008 ⁵	Impfung + Screening versus alleiniges Screening	Frankreich/Perspektive des Gesundheitssystems; Perspektive der Krankenversicherung	Modellierung: Markov-Modell/CEA; CUA	Tetravalent	3,5 %/1,5 %	Perspektive des Gesundheitssystems: 20.528 €/LYG; 13.858 €/QALY Perspektive der Krankenversicherung: 12.473 €/LYG; 8.438 €/QALY
Brisson et al. 2007 ¹⁶	Impfung + Screening versus alleiniges Screening/Vergleich der tetravalenten und bivalenten Impfung	Kanada/Perspektive des Gesundheitssystems	Modellierung: Markov-Modell (<i>compartmental deterministic model</i>)/CEA; CUA	Bivalent/ tetravalent	3 %/3 %	Bivalente Impfung: 26.227 €/LYG; 23.614 €/QALY Tetravalente Impfung: 26.227 €/LYG; 15.595 €/QALY
Chesson et al. 2008 ¹⁹	Impfung + Screening versus alleiniges Screening/Vergleich der tetravalenten und bivalenten Impfung	USA/Perspektive der Gesellschaft	Modellierung: inzidenzbasiertes Populationsmodell (<i>simplified model</i>); Populationsmodellvariante (inkl. Herdenimmunität); Kohortenmodellvariante/CEA	Bivalent/ tetravalent	3 %/3 %	Bivalente Impfung: 7.357 € -13.803 €/QALY (je nach Modelltyp und Zielerkrankung) Tetravalente Impfung: 3.662 € -9.650 €/QALY (je nach Modelltyp und Zielerkrankung)
Coupé et al. 2008 ²⁴	Impfung + Screening versus alleiniges Screening	Niederlande/keine explizite Angabe	Modellierung: Markov-Modell/CEA	Bivalent	4 %/1,5 %	19.745 €/QALY
Danish Centre for Health Technology Assessment 2007 ²⁶	Impfung + Screening versus alleiniges Screening; Analyse unterschiedlicher Impfszenarien (inkl. Catch-up-Strategien und Impfung von Jungen)	Dänemark/keine explizite Angabe	Modellierung: Transmissionsmodell/CEA	Bivalent	3 %/3 %	Impfung von Mädchen: 1.215 € -1.840 €/LYG Impfung von Mädchen und Jungen: 24.853 € -29.912 €/LYG Catch-up-Strategien: 9.482 € -37.434 €/LYG
Dasbach et al. 2008 ²⁸	Impfung + Screening versus alleiniges Screening/Analyse von Catch-up-Strategien	Großbritannien (UK)/Perspektive des Gesundheitssystems	Modellierung: Transmissionsmodell/CEA	Tetravalent	3,5 %/3,5 %	7.980 € -15.482 €/QALY (je nach Impfstrategie)

Fortsetzung Tabelle 4: Überblick über die berücksichtigten ökonomischen Publikationen

Publikation	Gegenstand der Publikation	Setting/Perspektive	Studientyp/Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	Art der Impfung	Diskontierung (Kosten/ Outcomes)	Basisfallergebnis (ICER) in Euro (2007)
Debicki et al. 2008 ³⁴	Impfung + Screening versus alleiniges Screening/Vergleich eines detaillierten und eines einfachen Modells	Großbritannien (UK), Kanada, Italien/keine explizite Angabe	Modellierung: zwei Markov-Modelle (detailliertes und einfaches Modell)/CEA; CUA	Bivalent (inkl. Kreuzprotektion: HPV 31, 45)	UK: 3,5 %/ 3,5% Kanada, Italien: 3 %/3 %	23.715 € -45.749 €/LYG; 16.794 €-33.008 €/QALY (je nach Land und Modelltyp)
De Kok et al. 2008 ²⁹	Impfung + Screening versus alleiniges Screening	Niederlande/Perspektive der Gesellschaft	Modellierung: Markov-Modell/CEA; CUA	Bivalent	4 %/1,5 %	33.378 €/LYG; 30.427 €/QALY
Elbasha et al. 2007 ³⁷	Impfung + Screening versus alleiniges Screening; Vergleich alternativer Impfstrategien (inkl. Catch-up-Strategien und Impfung von Jungen)	USA/Perspektive des Gesundheitssystems	Modellierung: Transmissionsmodell/CUA	Tetravalent	3 %/3 %	Impfung von Mädchen: 2.779 €/QALY Impfung von Mädchen und Jungen: dominiert Catch-up-Strategien: 4.374 €-42.239 €/QALY
Goldie et al. 2004 ⁵⁰	Impfung + Screening versus alleiniges Screening; Analyse unterschiedlicher Screeningszenarien	USA/Perspektive der Gesellschaft	Modellierung: Markov-Modell/CUA	Bivalent	3 %/3 %	24.733 €/QALY Variation der Screeningstrategie: 17.507 €-3.936.483 €/QALY
Hillemanns et al. 2008 ⁵⁸	Impfung + Screening versus alleiniges Screening	Deutschland/Perspektive des Gesundheitssystems	Modellierung: Markov-Modell/CEA; CUA	Tetravalent	4 %/1,5 %	16.652 €/LYG; 11.179 €/QALY
Kulasingam & Myers 2003 ⁷⁵	Impfung + Screening versus alleiniges Screening/Variation der Screeningstrategie	USA/keine explizite Angabe	Modellierung: Markov-Modell/CEA	70 % aller Hochrisikotypen (inkl. HPV 16/18)	3 %/3 %	46.414 € -244.278 €/LYG (je nach Screeningstrategie)
Kulasingam et al. 2007 ⁷³	Impfung + Screening versus alleiniges Screening	Australien/Perspektive der Regierung (Gesundheitssystem)	Modellierung: Markov-Modell/CEA; CUA	Bivalent	5 %/5 %	33.434 €/LYG; 12.257 €/QALY
Kulasingam et al. 2008 ⁷⁴	Impfung + Screening versus alleiniges Screening	Großbritannien (UK)/Perspektive des National Health System (NHS)	Modellierung: Markov-Modell/CEA; CUA	Tetravalent	3,5 %/3,5 %	47.056 €/LYG; 28.569 €/QALY

Fortsetzung Tabelle 4: Überblick über die berücksichtigten ökonomischen Publikationen

Publikation	Gegenstand der Publikation	Setting/Perspektive	Studientyp/Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	Art der Impfung	Diskontierung (Kosten/ Outcomes)	Basisfallergebnis (ICER) in Euro (2007)
Lévy-Bruhl et al. 2007 ⁷⁶	Impfung + Screening versus alleiniges Screening	Frankreich/Perspektive des Gesundheitswesens; Perspektive der Krankenversicherung	Modellierung: Markov-Modell/CEA	Bivalent	3 %/3 %, 1,5 %	Perspektive des Gesundheitssystems: 22.279 € -55.697 €/LYG (je nach Screeningtyp und Diskontierungsrate) Perspektive der Krankenversicherung: 14.150 € -35.526 €/LYG (je nach Screeningtyp und Diskontierungsrate)
National Centre for Pharmacoeconomics 2008 ⁸⁵	Impfung + Screening versus alleiniges Screening/Analyse von Catch-up-Strategien	Irland/Perspektive des Gesundheitssystems	Modellierung: Transmissionsmodell/CEA	Bivalent	3,5 %/3,5 %	16.891 €/LYG Catch-up-Strategien: 51.468 € -1.041.191 €/LYG
Neilson & Freiesleben de Blasio 2007 ⁸⁶	Impfung + Screening versus alleiniges Screening	Norwegen/Perspektive des Gesundheitssystems; Perspektive der Gesellschaft	Modellierung: Transmissionsmodell/CEA; CUA	Bivalent	4 %/4 %	Perspektive des Gesundheitssystems: 47.616 €/LYG; 39.830 €/QALY Perspektive der Gesellschaft: 14.075 €/LYG; 11.779 €/QALY
Rogoza et al. 2008 ¹⁰¹	Impfung + Screening versus alleiniges Screening	Großbritannien (UK), Kanada, USA, Niederlande/Perspektive des Gesundheitssystems (UK, Kanada); Perspektive der Gesellschaft (USA; Niederlande)	Modellierung: Markov-Modell/CEA; CUA	Bivalent (inkl. Kreuzprotektion: HPV 31, 45)	UK: 3,5 %/3,5 % Kanada, USA: 3 %/3 % Niederlande: 4 %/1,5 %	10.132 € -29.794 €/LYG; 7.109 € -24.469 €/QALY (je nach Land)
Sanders & Taira 2003 ¹⁰³	Impfung + Screening versus alleiniges Screening	USA/keine explizite Angabe	Modellierung: Markov-Modell/CEA; CUA	Hochrisikotypen	3 %/3 %	33.156 €/LYG; 23.528 €/QALY

Fortsetzung Tabelle 4: Überblick über die berücksichtigten ökonomischen Publikationen

Publikation	Gegenstand der Publikation	Setting/Perspektive	Studientyp/Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	Art der Impfung	Diskontierung (Kosten/ Outcomes)	Basisfallergebnis (ICER) in Euro (2007)
Siebert et al. 2008 ¹¹²	Impfung + Screening versus alleiniges Screening	Deutschland/Perspektive des Gesundheitssystems; Perspektive der Gesellschaft	Modellierung: Markov-Modell/CEA; CUA	Bivalent (inkl. Kreuzprotektion: HPV 31, 45)	4 %/1,5 %	Perspektive des Gesundheitssystems: 23.107 €/LYG; 17.437 €/QALY Perspektive der Gesellschaft: 21.952 €/LYG; 16.566 €/QALY
Szucs et al. 2008 ¹¹⁸	Impfung + Screening versus alleiniges Screening	Schweiz/Perspektive des Gesundheitssystems	Modellierung: Markov-Modell/CEA; CUA	Tetravalent	3 %/1,5 %	24.262 €/LYG; 14.019 €/QALY
Taira et al. 2004 ¹¹⁹	Impfung + Screening versus alleiniges Screening; Vergleich einer Impfung von Mädchen mit einer Impfung von Mädchen und Jungen	USA/keine explizite Angabe	Modellierung: Transmissionsmodell (Hybrid-Modell)/ CEA; CUA	Bivalent	3 %/3 %	Impfung von Mädchen: 18.407 €/LYG; 15.079 €/QALY Impfung von Mädchen und Jungen: 552.473 €/LYG; 457.059 €/QALY
Thiry et al. 2007 ¹²¹	Impfung + Screening versus alleiniges Screening	Belgien/Perspektive der Kostenträger	Modellierung: Markov-Modell/CEA; CUA	16/18	3 %/1,5 %	51.491 €/LYG; 32.815 €/QALY
Zechmeister et al. 2007 ¹³²	Impfung + Screening versus alleiniges Screening; Vergleich einer Impfung von Mädchen mit einer Impfung von Mädchen und Jungen	Österreich/Perspektive des Gesundheitssystems; Perspektive der Gesellschaft	Modellierung: Transmissionsmodell/CEA	Bivalent	5 %/5 %	Impfung Mädchen: 65.106 €/LYG (Perspektive des Gesundheitssystems) 50.864 €/LYG (Perspektive der Gesellschaft) Impfung von Mädchen und Jungen: 316.374 €/LYG (Perspektive des Gesundheitssystems) 304.167 €/LYG (Perspektive der Gesellschaft)

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. ICER = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. NB = Nicht berichtet. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. UK = Vereinigtes Königreich. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

5.2.2.1 Bergeron et al. (2008)⁵

Titel	Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis
Setting	Frankreich
Perspektive	Perspektive des Gesundheitssystems; Perspektive der Krankenversicherung (Sécurité sociale)
Modelltyp	Markov-Modell
Zykluslänge	12 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Kohorte 14-jähriger Mädchen (370.000) bis zum Alter von 85 Jahren
Software	TreeAge Pro
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG; QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen/Genitalwarzen
Diskontierungssatz	Kosten: 3,5 %/Gesundheitseffekte: 1,5 %
Währung	Euro (2005)
Impfszenario	Impfung von 14-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	6/11/16/18
Wirksamkeit (efficacy)	100 %
Durchimpfungsrate	80 %
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screeningalter	20 bis 69 Jahre
Screeningintervall	3 Jahre
Screeningrate	Mittelwert: 55 % (altersspezifische Teilnehmeraten: 23,8 % bis 60 %)
Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Schutzdauer - Wirksamkeit - Diskontierungsrate - Anteil der HPV 16/18-attributablen Zervixkarzinome - Therapiekosten - Dauer der Lebensqualitätswerte - Booster-Impfung
Ergebnisse der Basisfallanalyse	Perspektive des Gesundheitssystems: 20.528 €/LYG; 13.858 €/QALY Perspektive der Krankenversicherung (Sécurité sociale): 12.473 €/LYG; 8.438 €/QALY
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Perspektive der Krankenversicherung (Sécurité sociale): 2.768 € bis 68.958 €/LYG; 2.026 bis 37.360 €/QALY
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Einführung der HPV-Impfung bei Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis in Frankreich wird als kosteneffektiv erachtet.

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Bergeron et al. (2008)⁵ adaptieren ein Markov-Modell des natürlichen Krankheitsverlaufes von HPV-Infektionen und von Gebärmutterhalskrebs aus den USA⁸⁴, das bereits zur gesundheitsökonomischen Evaluation der HPV-Impfung eingesetzt wurde⁷⁵. Das Modell wird ausreichend beschrieben und separiert HSIL (HSIL = High-grade squamous intraepithelial lesion) in CIN 2 und CIN 3. Sämtliche Infektions- sowie Progressions- und Regressionswahrscheinlichkeiten werden aufgelistet. Teilweise finden altersspezifische Übergangswahrscheinlichkeiten Verwendung. Die Angaben zu den Über-

gangswahrscheinlichkeiten decken sich jedoch nicht immer mit den Daten der ausgewiesenen Referenzen. Teilweise werden die Übergangswahrscheinlichkeiten im Rahmen eines Kalibrierungsprozesses an die französische Epidemiologie angepasst. Die Modelladaption umfasst ebenso eine Angleichung der Screeningparameter an die aktuelle Screeningpraxis in Frankreich. Die Kostenwerte sind für jedes Ereignis bzw. jeden Zustand angegeben und entstammen Krankenkassendaten sowie in Fachjournalen veröffentlichten frankreichspezifischen Kostenstudien. Die verwendeten Lebensqualitätswerte gehen auf eine amerikanische Time-trade-off-Untersuchung unter Collegestudentinnen zurück, die jedoch nur als Konferenzabstract⁸³ vorliegt. Die jeweilige Dauer der Lebensqualitätswerte basiert auf einer Expertenmeinung. Zur Modellvalidierung finden sich nur knappe Angaben. Kritisch anzumerken sind außerdem fehlende multivariate Sensitivitätsanalysen. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalysen lediglich aus der Perspektive der Sécurité sociale angegeben, welche nur den Anteil der direkten Kosten, der von der Krankenkasse erstattet wird, umfasst. Somit können die Unsicherheiten aus der Perspektive des französischen Gesundheitssystems (alle direkten Kosten) nicht beurteilt werden. Da es sich bei dem verwendeten Modelltyp um ein Markov-Modell handelt, können die Effekte der Herdenimmunität nicht abgebildet werden. Laut den Modellberechnungen führt die Einführung einer tetravalenten Impfung zu einer Reduktion von 65 % aller Gebärmutterhalskrebsfälle und zervixkarzinombedingter Todesfälle. CIN 1-Läsionen verringern sich um 33 %, CIN 2-Läsionen um 46 % und CIN 3-Läsionen um 30 %. Genitalwarzen werden durch die Impfung zu 78 % verhindert. Sowohl die Schutzdauer als auch die Höhe der Diskontierungsrate konnten hinsichtlich der Kosten-Effektivität als besonders einflussreiche Parameter identifiziert werden. Aufgrund der sich von Land zu Land unterscheidenden Epidemiologie, Kostenstruktur und Screeningpraxis, können die Ergebnisse nur eingeschränkt auf die deutsche Versorgungssituation übertragen werden. Zudem ist ein Interessenkonflikt nicht auszuschließen.

5.2.2.2 Brisson et al. (2007)¹⁶

Titel	The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis; Vergleich der bi- und tetravalenten Impfung
Setting	Kanada
Perspektive	Perspektive des Gesundheitssystems
Modelltyp	<i>Compartmental deterministic (cohort) model</i> (de facto ein Markov-Modell)
Zykluslänge	12 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Kohorte 12-jähriger Mädchen (100.000) bis zum Lebensende
Software	Keine Angabe
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG; QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen/Genitalwarzen
Diskontierungssatz	Kosten: 3 %/Gesundheitseffekte: 3 %
Währung	CAD (2005)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	6/11/16/18; 16/18
Wirksamkeit (efficacy)	95 %
Durchimpfungsrate	100 %
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screeningalter	Keine explizite Angabe
Screeningintervall	Keine explizite Angabe
Screeningrate	Keine explizite Angabe

Fortsetzung: Brisson et al. (2007)¹⁶

Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Wirksamkeit - Schutzdauer - Impfalter - Kosten - Lebensqualitätswerte - Diskontierungsrate - Booster-Impfung Probabilistische Sensitivitätsanalyse: trianguläre Verteilung der Kosten und der Lebensqualitätswerte
Ergebnisse der Basisfallanalyse	Bivalente Impfung: 26.227 €/LYG; 23.614 €/QALY Tetravalente Impfung: 26.227 €/LYG; 15.595 €/QALY
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Schutzdauer von 30 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> - 87.315 €/QALY (bivalente Impfung) - 49.102 €/QALY (tetravalente Impfung) Lebenslange Schutzdauer mit Booster-Impfung: <ul style="list-style-type: none"> - 42.597 €/QALY (bivalente Impfung) - 28.116 €/QALY (tetravalente Impfung) Die Ergebnisse der restlichen Sensitivitätsanalysen sind nur grafisch angegeben.
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Einführung der HPV-Impfung bei Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis in Kanada wird mit hoher Wahrscheinlichkeit als kosteneffektiv bewertet.

CAD = Kanadischer Dollar. CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Die Modellierung von Brisson et al. (2007)¹⁶ basiert auf einem zuvor veröffentlichten epidemiologischen Modell^{15, 32}, das zwar als *compartmental deterministic model* bezeichnet wird; de facto handelt es sich hier jedoch um ein Markov-Modell, da eine Kohorte von Mädchen bzw. Frauen in Intervallen unterschiedliche Gesundheitszustände durchläuft. Das Modell unterscheidet vier Klassen von HPV-Genotypen (HPV 16, HPV 18, Niedrigrisiko- und andere Hochrisikotypen). Die epidemiologischen Parameter des natürlichen Krankheitsverlaufes sind HPV-Typ- und altersspezifisch und werden in den vorherigen Publikationen ausführlich beschrieben^{15, 32}. Der Großteil der Lebensqualitätswerte wird aus bestehenden US-amerikanischen gesundheitsökonomischen Modellen zur HPV-Impfung entnommen^{50, 75, 103}. Die Lebensqualitätswerte für Genitalwarzen werden mit dem EQ-5D erhoben. Die Kostenwerte basieren teilweise auf Daten aus den USA. Die Publikation enthält keine Angaben zur den Screeningparametern. Ebenso zu kritisieren ist, dass die Ergebnisse der meisten Sensitivitätsanalysen nur grafisch dargestellt werden. Die Transmissionsdynamik findet aufgrund des statischen Modellansatzes keine Berücksichtigung. Der Vergleich der bi- und der tetravalenten Impfung ist jedoch positiv hervorzuheben. In der Modellierung vermindert sich das Lebenszeitrisiko von Gebärmutterhalskrebs durch die Einführung der HPV-Impfung um 62 %. Die entsprechende Reduktion des Lebenszeitrisikos hinsichtlich CIN 1-Läsionen liegt zwischen 18 und 24 %. Die Risikoreduktion für CIN 2/3-Läsionen beträgt 47 % und für Genitalwarzen 86 %. In Sensitivitätsanalysen stellten sich die Schutzdauer, die Diskontierungsrate sowie die Impfkosten als einflussreichste Parameter heraus. Zahlreiche landesspezifische Unterschiede hinsichtlich der Epidemiologie sowie der Kostenwerte schränken die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext deutlich ein. Ein Interessenkonflikt kann zudem nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.3 Chesson et al. (2008)¹⁹

Titel	Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis; Vergleich der bi- und tetravalenten Impfung
Setting	USA
Perspektive	Perspektive der Gesellschaft
Modelltyp	Inzidenzbasiertes Populationsmodell; Populationsmodellvariante (inkl. Herdenimmunität); Kohortenmodellvariante
Zykluslänge	12 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Population von Personen im Alter zwischen 12 und 99 Jahren; Modellierung einer Kohorte 12-jähriger Mädchen/Zeithorizont: 100 Jahre
Software	Tabellenkalkulationsprogramm
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen/Genitalwarzen/ Anal-, Vaginal-, Vulvakrebs und ausgewählte oropharyngeale Karzinome
Diskontierungssatz	Kosten: 3 %/Gesundheitseffekte: 3 %
Währung	USD (2005)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	6/11/16/18; 16/18
Wirksamkeit (efficacy)	100 %
Durchimpfungsrate	70 %
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screening	Screening wird nicht direkt modelliert, da die derzeitigen Neuerkrankungsraten bereits die Effekte des Screenings berücksichtigen
Sensitivitätsanalysen	Uni-/multivariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Impfkosten - Therapiekosten - Diskontierungsrate - Zeithorizont - Inzidenzraten - Anteil der HPV (6/11/16/18-attributablen Outcomes - Lebensqualitätswerte - Herdenimmunität
Ergebnisse der Basisfallanalyse	Exklusive Anal-, Vaginal-, Vulva- und Oropharynxkarzinome: <ul style="list-style-type: none"> - 9.673 € bis 13.803 €/QALY (bivalente Impfung) - 5.002 € bis 9.650 €/QALY (tetravalente Impfung) Inklusive Anal-, Vaginal-, Vulva- und Oropharynxkarzinome: <ul style="list-style-type: none"> - 7.357 € bis 10.877 €/QALY (bivalente Impfung) - 3.662 € bis 7.628 €/QALY (tetravalente Impfung)
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <p>< 0 € bis 76.673 €/QALY</p> Multivariate Sensitivitätsanalysen: <p>< 0 € bis 115.288 €/QALY</p>
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Resultate des einfachen inzidenzbasierten Modells bestätigen Ergebnisse komplexerer Modellierungen. Die zusätzliche Berücksichtigung von Anal-, Vaginal-, Vulva- und Oropharynxkarzinomen verbessert das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis.

CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = US-Dollar.

Die Studie von Chesson et al. (2008)¹⁹ verwendet ein als *simplified model* bezeichnetes Populationsmodell, das anstatt den natürlichen Krankheitsverlauf zu simulieren, das Auftreten von HPV-relevanten Ereignissen direkt aus den jährlichen Neuerkrankungszahlen für die Zielerkrankungen ableitet. Darüber hinaus enthält das Modell eine Populationsmodellvariante, die den Effekt der Herdenimmunität simulieren soll, sowie eine Kohortenmodellvariante, die Vergleiche mit Markov-Modellen ermöglicht. Besonders hervorzuheben ist die Berücksichtigung von nicht-zervikalen Karzinomen. Dass die tetravalente Impfung auch vor vaginalen und vulvären Läsionen schützen kann, konnte bereits in Studien gezeigt werden⁶⁸. Zum Schutzeffekt gegenüber Vorstufen von Anal- und Oropharynxkarzinomen liegt jedoch bislang keine klinische Evidenz vor. Die Bestimmung der Kosten- und Lebensqualitätswerte wird literaturbasiert vorgenommen, wobei es sich bezüglich der Lebensqualitätswerte hauptsächlich um Expertenmeinungen oder um nicht HPV-spezifische Daten handelt. Obwohl für die Analyse eine gesellschaftliche Perspektive gewählt wird, ist der Publikation keine Berücksichtigung von indirekten Kostenkomponenten zu entnehmen. In Sensitivitätsanalysen konnten die Länge des Zeithorizontes und die Höhe der Diskontierungsrate als besonders einflussreiche Parameter identifiziert werden. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist Einschränkungen unterworfen.

5.2.2.4 Coupé et al. (2008)²⁴

Titel	HPV 16/18 vaccination and prevention of cervical cancer: cost-effectiveness analyses on the basis of a simulation model
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis
Setting	Niederlande
Perspektive	Keine explizite Angabe
Modelltyp	Markov-Modell
Zykluslänge	6 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Kohorte 12-jähriger Mädchen (100.000) bis zum Alter von 100 Jahren
Software	Keine Angabe
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen
Diskontierungssatz	Kosten: 4 %/Gesundheitseffekte: 1,5 %
Währung	Euro (2006)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen; zusätzliche Catch-up-Impfungen für Mädchen bis zum Alter von 18 Jahren
HPV-Typen der Impfung	16/18
Wirksamkeit (efficacy)	95 %
Durchimpfungsrate	85 %
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screeningalter	30 bis 60 Jahre
Screeningintervall	5 Jahre
Screeningrate	Keine explizite Angabe
Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: - Wirksamkeit - Schutzdauer - Impfkosten
Ergebnisse der Basisfallanalyse	19.745 €/QALY
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	18.859 € bis 35.825 €/QALY
Schlussfolgerungen der Autoren	Bei Fortführung der aktuellen Screeningpraxis stellt die zusätzliche Impfung von Mädchen zwischen 12 und 14 Jahren eine kosteneffektive Option dar.

CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Diese im Rahmen des niederländischen HTA-Berichts zur HPV-Impfung veröffentlichte Modellierung basiert auf einem zuvor zur Evaluation von Screeninginterventionen eingesetzten Markov-Modell⁶, das in der vorliegenden Erweiterung jedoch die Modellierung von multiplen HPV-Infektionen ermöglicht. Aufgrund des statischen Charakters des Kohortenmodells findet die Transmissionsdynamik keinen Eingang in die Modellberechnung. Die Quellen zur Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufes werden zwar genannt, jedoch fehlt eine Auflistung der Übergangswahrscheinlichkeiten. Ebenso wird die Evaluationsperspektive nicht explizit genannt. Die Angaben zur Modellvalidierung sind hingegen ausführlich. Die Ermittlung der Kostenwerte wird literaturbasiert vorgenommen. Die Lebensqualitätswerte gehen auf Expertenmeinungen zurück oder aber sind nicht HPV-spezifisch. Laut der Modellrechnung ist bei Einführung einer Impfung eine Reduktion der Zervixkarzinomfälle und entsprechender Todesfälle um jeweils 60 % zu erwarten. Das Spektrum der in Sensitivitätsanalysen veränderten Parameter ist klein; multivariate Analysen fehlen völlig. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist eingeschränkt. Ein Interessenkonflikt kann zudem nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.5 Danish Centre for Health Technology Assessment (2007)²⁶

Titel	Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) – a health technology assessment
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis; Analyse unterschiedlicher Impfszenarien (inkl. Catch-up-Strategien und Impfung von Jungen)
Setting	Dänemark
Perspektive	Keine explizite Angabe
Modelltyp	Transmissionsmodell (<i>individual-based simulation-model</i>)
Zykluslänge	1 Monat
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung von 25.000 Individuen (50 % Männer/50 % Frauen) im Alter zwischen 9 und 79 Jahren/2 Kategorien sexueller Aktivität bezüglich der Anzahl der Partner/Zeithorizont: 40 und 62 Jahre
Software	NetLogo/Excel
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA
Kostenkomponenten	Direkte und indirekte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen
Diskontierungssatz	Kosten: 3 %/Gesundheitseffekte: 3 %
Währung	DKK, keine Angabe des Referenzjahres
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen; zusätzliche temporäre Catch-up-Impfungen für Mädchen bis zum Alter von 15 Jahren, 17 Jahren, 19 Jahren; Impfung von 12-jährigen Mädchen und Jungen; zusätzliche temporäre Catch-up-Impfungen für Mädchen und Jungen bis zum Alter von 19 Jahren (Catch-up-Strategien sind jeweils auf das erste Jahr nach Einführung der Impfung begrenzt)
HPV-Typen der Impfung	16/18
Wirksamkeit (efficacy)	Keine explizite Angabe/Reduktion von CIN und Gebärmutterhalskrebs um jeweils 70 % (alle HPV-Typen)
Durchimpfungsrate	70 %; 85 %
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screeningalter	23 bis 59 Jahre
Screeningintervall	3 Jahre
Screeningrate	70 %
Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Diskontierungsrate - Impfkosten - Therapiekosten - Booster-Impfung - Anteil der HPV 16/18-attributablen CIN

Fortsetzung: Danish Centre for Health Technology Assessment (2007)²⁶

Ergebnisse der Basisfallanalyse	Impfung von 12-jährigen Mädchen: <ul style="list-style-type: none"> - 9.081 €/LYG (70-prozentige Durchimpfungsrate) - 1.215 €/LYG (70-prozentige Durchimpfungsrate, inkl. indirekter Kosten) - 11.840 €/LYG (85-prozentige Durchimpfungsrate) - 3.975 €/LYG (85-prozentige Durchimpfungsrate, inkl. indirekter Kosten) Impfung von 12-jährigen Mädchen und Jungen: <ul style="list-style-type: none"> - 24.853 €/LYG (70-prozentige Durchimpfungsrate) - 29.912 €/LYG (85-prozentige Durchimpfungsrate) Impfung 12-jähriger Mädchen (und Jungen) mit Catch-up-Strategien: <ul style="list-style-type: none"> - 9.482 € bis 37.434 €/LYG
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	< 0 € bis 21.608 €/LYG
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Impfung 12-jähriger Mädchen wird für Dänemark als kosteneffektiv bewertet. Ein Catch-up-Programm für 13- bis 19-jährige Mädchen ist der Ausweitung der Impfung auf Jungen vorzuziehen.

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. DKK = Dänische Krone. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr.

Dieses Transmissionsmodell²⁶ stammt aus einem dänischen HTA-Bericht und folgt einem individuenbasierten Netzwerkansatz. Die Modellstruktur wird jedoch nur oberflächlich beschrieben. Zur Ermittlung der Kosten werden Diagnosis related groups (DRG) und offizielle Gebühren herangezogen. Da sich das zugrunde liegende Screening in keinem Szenario verändert, gehen die Screeningkosten in die Inkrementalanalyse nicht mit ein. Die Berechnung der indirekten Kosten erfolgt mithilfe des Humankapitalansatzes, jedoch gehen die indirekten Kosten nur in die Kalkulation der Kosten-Effektivität ausgewählter Szenarien ein. Die Währung wird zudem ohne Referenzjahr angegeben. Das dänische Modell prognostiziert eine sehr zügige Reduktion der HPV 16/18-Prävalenz, die trotz lediglich 70-prozentiger Durchimpfungsrate aufgrund der Herdenimmunität nach 33 Jahren bzw. 50 Jahren eine Eliminierung der Virustypen 16 und 18 zur Folge hat. Dies ist unter anderem eine Folge des geschlossenen Modellansatzes. Als Vergleichsalternative dient immer das ausschließliche Screening ohne Impfindervention. Der fehlende Vergleich mit der jeweils nächstbesten (nächsteffektivsten) Alternative führt dazu, dass die Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse der Impfung von Jungen sowie der Catch-up-Szenarien vergleichsweise niedrig ausfallen und alle unter 40.000 Euro pro QALY liegen. Die Sensitivitätsanalysen umfassen nur ein geringes Spektrum an Variablen; multivariate Ansätze fehlen gänzlich. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist eingeschränkt. Ein Interessenkonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.6 Dasbach et al. (2008)²⁸

Titel	The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis; Analyse von Catch-up-Strategien
Setting	Großbritannien (UK)
Perspektive	Perspektive des Gesundheitssystems
Modelltyp	SIR-Transmissionsmodell
Zykluslänge	12 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Population von Personen im Alter von 12 bis über 85 Jahren/initiale Populationsgröße: 100.000 Personen (50 % Männer/50 % Frauen)/17 Altersgruppen/3 Kategorien sexueller Aktivität/Zeithorizont: 100 Jahre
Software	Mathematica
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	QALY

Fortsetzung: Dasbach et al. (2008)²⁸

Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen/Genitalwarzen
Diskontierungssatz	Kosten: 3,5 %/Gesundheitseffekte: 3,5 %
Währung	GBP (2006)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen; zusätzliche temporäre Catch-up-Impfungen für Mädchen im Alter zwischen 12 und 14 Jahren, zwischen 12 und 17 Jahren und zwischen 12 und 24 Jahren (Catch-up-Strategien sind jeweils auf die ersten zwei Jahre nach Einführung der Impfung begrenzt)
HPV-Typen der Impfung	6/11/16/18
Wirksamkeit (efficacy)	Inzidente Infektionen: 90 %/CIN: 95,2 %/Genitalwarzen: 98,9 %
Durchimpfungsrate	Initiale Impfung: 80 %/Catch-up-Impfungen: 25 %, 30 %, 40 % (altersabhängig)
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screeningalter	20 bis über 80 Jahre
Screeningintervall	(1 Jahr)
Screeningrate	Altersspezifische jährliche Teilnehmeraten: 0,1 % bis 24,6 %; 4 % der Frauen nehmen niemals am Screening teil
Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Schutzdauer - Wirksamkeit - Durchimpfungsrate - Lebensqualitätswerte - Impfkosten - Diskontierungsrate Multivariate Sensitivitätsanalyse: pessimistisches Szenario
Ergebnisse der Basisfallanalyse	Impfung 12-jähriger Mädchen: 7.992 €/QALY (schwach dominiert) Impfung 12-jähriger Mädchen mit Catch-up-Strategien: 7.980 € bis 15.482 €/QALY
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: 2.506 € bis 35.021 €/QALY Multivariate Sensitivitätsanalyse (pessimistisches Szenario): 44.206 €/QALY
Schlussfolgerungen der Autoren	Eine Impfstrategie, die eine temporäre Catch-up-Impfung für alle 12 bis 24 Jahre alten Mädchen/Frauen beinhaltet ist eine kosteneffektive Ergänzung zum derzeitigen Screening in Großbritannien (UK).

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. GBP = Britisches Pfund. HPV = Humanes Papillomavirus. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. SIR = Susceptible-infected-recovered. UK = Vereinigtes Königreich.

Bei der Modellierung von Dasbach et al. (2008)²⁸ handelt es sich um eine Adaption eines US-amerikanischen Transmissionsmodells³⁷, das ausschließlich die Auswirkungen von HPV 6/11/16/18-Infektionen modelliert. Die Modellanpassung umfasst eine Angleichung fast aller relevanten Modellparameter (Demografie, Kosten, Screening, Therapie, Sexualverhalten, Diskontierungsrate) an das Zielland. Die Lebensqualitätswerte entstammen jedoch einer Time-trade-off-Erhebung unter Collegestudentinnen aus den USA⁸³. Es kommen keine altersspezifischen Progressions- und Regressionswahrscheinlichkeiten zur Anwendung. Hervorzuheben ist eine ausführliche Darstellung der epidemiologischen Auswirkungen der Impfung. In Sensitivitätsanalysen stellten sich die Lebensqualitätswerte sowie die Dauer des Impfschutzes als einflussreichste Parameter heraus. Die multivariate Sensitivitätsanalyse beschränkt sich auf die Modellierung eines pessimistischen Szenarios, bei dem jedoch nur drei Parameter (Therapiekosten, Lebensqualitätswerte und Schutzdauer) simultan verändert werden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist nur eingeschränkt gewährleistet. Ein Interessenkonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.7 Debicki et al. (2008)³⁴

Titel	Comparison of detailed and succinct cohort modelling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis; Vergleich eines detaillierten und eines einfachen Modells
Setting	Großbritannien (UK)/Kanada/Italien
Perspektive	Keine explizite Angabe
Modelltyp	Markov-Modell (detailliertes und einfaches Modell)
Zykluslänge	Detailliertes Modell: 6 Monate Einfaches Modell: 12 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Kohortengröße: - 376.385 (UK) - 204.421 (UK) - 281.228 (Italien)
Software	Excel
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG; QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen
Diskontierungssatz	UK: Kosten: 3,5 %/Gesundheitseffekte: 3,5 % Kanada: Kosten: 3 %/Gesundheitseffekte: 3 % Italien: Kosten: 3 %/Gesundheitseffekte: 3 %
Währung	GBP (2006); CAD (2006); Euro (2006)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	16/18
Wirksamkeit (efficacy)	Detailliertes Modell: - 95 % (HPV 16/18) - 53 % (HPV 31) - 88 % (HPV 45) Einfaches Modell mit einer onkogenen HPV-Kategorie: - 79 % (UK) - 75 % (Kanada) - 77 % (Italien)
Durchimpfungsrate	100 %
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screeningalter	UK: - 20 bis 74 Jahre (detailliertes Modell) - 30 bis 60 Jahre (einfaches Modell) Kanada: - 18 bis 69 Jahre Italien: - 25 bis 70 Jahre (detailliertes Modell) - 25 bis 60 Jahre (einfaches Modell)
Screeningintervall	UK: 3 Jahre; Kanada: 1Jahr; Italien: 3 Jahre

Fortsetzung: Debicki et al. (2008)³⁴

Screeningrate	<p>UK:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 % bis 73 %; 7 % der Frauen nehmen niemals am Screening teil (detailliertes Modell) - 65 %; 27 % der Frauen nehmen niemals am Screening teil (einfaches Modell) <p>Kanada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20,5 % bis 48 %; 12 % der Frauen nehmen niemals am Screening teil (detailliertes Modell) - 65 %; 17 % der Frauen nehmen niemals am Screening teil (einfaches Modell) <p>Italien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 49 % bis 74 %; 20 % der Frauen nehmen niemals am Screening teil (detailliertes Modell) - 64 %; 36 % der Frauen nehmen niemals am Screening teil (einfaches Modell)
Sensitivitätsanalysen	<p>Univariate Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diskontierungsrate - Impfalter - Wirksamkeit - Lebensqualitätswerte
Ergebnisse der Basisfallanalyse	<p>UK:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 29.794 €/LYG; 24.469 €/QALY (detailliertes Modell) - 45.749 €/LYG; 32.206 €/QALY (einfaches Modell) <p>Kanada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 23.715 €/LYG; 16.794 €/QALY (detailliertes Modell) - 28.331 €/LYG; 20.885 €/QALY (einfaches Modell) <p>Italien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 40.926 €/LYG; 33.008 €/QALY (detailliertes Modell) - 42.490 €/LYG; 32.418 €/QALY (einfaches Modell)
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Keine systematische Angabe
Schlussfolgerungen der Autoren	Beide Modellvarianten kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Die Impfung 12-jähriger Mädchen wird als kosteneffektiv bewertet.

CAD = Kanadischer Dollar. CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. GBP = Britisches Pfund. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. UK = Vereinigtes Königreich.

Die Studie von Debicki et al. (2008)³⁴ umfasst die Evaluation zweier Modellvarianten für mehrere Länder. Da es sich um Markov-Modelle handelt, wird die Transmissionsdynamik nicht berücksichtigt. Beide Modellvarianten werden jedoch ausführlich beschrieben. Es kommen jeweils länderspezifische epidemiologische sowie Screening- und Kostendaten zum Einsatz. Neben einer Schutzwirkung gegen HPV 16/18 wird eine Kreuzprotektion vor Infektionen mit HPV 31/45 angenommen. Bislang konnte eine entsprechende Kreuzprotektion für den bivalenten Impfstoff zwar hinsichtlich inzidenter und persistierender Infektionen nachgewiesen werden^{54, 91}; ein Beleg für die Wirksamkeit gegenüber den als Surrogatparameter zugelassenen CIN 2+ steht allerdings noch aus. Die Lebensqualitätswerte gehen teilweise auf Expertenmeinungen zurück bzw. die Quellen liegen nicht als Volltextpublikation vor. Außerdem fehlt die explizite Angabe der Evaluationsperspektive. Darüber hinaus werden Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen nicht in systematischer (tabellarischer) Form angeben. Die Schlussfolgerung, dass die beiden Modellvarianten zu ähnlichen Ergebnissen kommen, ist nicht vollständig nachzuvollziehen, da die Modelle für Großbritannien durchaus unterschiedliche Ergebnisse generieren. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist deutlichen Einschränkungen unterworfen. Ein Interessenkonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.8 de Kok et al. (2008)²⁹

Titel	Cost-effectiveness analyses of implementing HPV vaccination in the dutch national vaccination program: Estimates based on MISCAN simulation
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis
Setting	Niederlande
Perspektive	Perspektive der Gesellschaft
Modelltyp	<i>Microsimulation</i> (de facto ein Markov-Modell)
Zykluslänge	12 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Kohorte Frauen (1.000.000) über ihre Lebenszeit hinweg
Software	MISCAN
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten und Zeitkosten
Outcomeeinheiten	LYG; QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen
Diskontierungssatz	Kosten: 4 %/Gesundheitseffekte: 1,5 %
Währung	Euro, keine Angabe des Referenzjahres
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	16/18
Wirksamkeit (efficacy)	90 %
Durchimpfungsrate	85 %
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screeningalter	30 bis 60 Jahre
Screeningintervall	5 Jahre
Screeningrate	Keine explizite Angabe
Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Wirksamkeit - Schutzdauer (Booster-Impfung) - Impfkosten
Ergebnisse der Basisfallanalyse	33.378 €/LYG; 30.427 €/QALY
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Keine systematische Angabe
Schlussfolgerungen der Autoren	Keine Schlussfolgerung zur Kosten-Effektivität der Einführung der HPV-Impfung in einem Setting mit implementiertem Screening.

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. MISCAN = Microsimulation screening analysis. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Das auf dem Mikrosimulationsmodell MISCAN basierende Modell lehnt sich an den Typ des Markov-Modells an und ist daher nicht in der Lage, Herdenimmunitätseffekte zu berücksichtigen. Die methodischen Angaben der im Rahmen des niederländischen HTA-Berichts zur HPV-Impfung veröffentlichten Modellierung sind knapp bemessen. Ausführliche Angaben zu den Übergangswahrscheinlichkeiten fehlen völlig. Obwohl eine gesellschaftliche Perspektive gewählt wird, gehen keine indirekten Kosten in Form von Produktionsausfallkosten in die Modellierung ein. Die Ermittlung von Kosten- und Lebensqualitätswerten erfolgt literaturbasiert. Die methodischen Ausführungen lassen jedoch eine eindeutige Zuordnung der Referenzen zu den einzelnen Modellparametern vermissen. Die Währung wird zudem ohne Referenzjahr angegeben. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind nicht besonders umfangreich und es fehlt eine systematische Angabe der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist eingeschränkt.

5.2.2.9 Elbasha et al. (2007)³⁷

Titel	Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis; Vergleich alternativer Impfstrategien (inkl. Catch-up-Strategien und Impfung von Jungen)
Setting	USA
Perspektive	Perspektive des Gesundheitssystems
Modelltyp	SIR-Transmissionsmodell
Zykluslänge	12 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Population von Personen im Alter von 12 bis über 85 Jahren/initial Populationen: 100.000/50 % Männer, 50 % Frauen/17 Altersgruppen/3 Kategorien sexueller Aktivität/Zeithorizont: 100 Jahre
Software	Mathematica
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen/Genitalwarzen
Diskontierungssatz	Kosten: 3 %/Gesundheitseffekte: 3 %
Währung	USD (2005)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen; Impfung von 12-jährigen Mädchen und Jungen; zusätzliche Catch-up-Impfungen für Mädchen oder Mädchen und Jungen im Alter zwischen 12 und 24 Jahren (Catch-up-Strategien sind jeweils auf die ersten 5 Jahre nach Einführung der Impfung begrenzt)
HPV-Typen der Impfung	6/11/16/18
Wirksamkeit (efficacy)	Inzidente Infektionen: 90 %/HPV-assoziierte Erkrankungen: 100 %
Durchimpfungsrate	Initiale Impfung: 70 %/Catch-up-Impfungen: 50 % (jeweils linearer Anstieg von 0 % bis 70 % bzw. von 0 % bis 50 % innerhalb der ersten 5 Jahre)
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screeningalter	10 bis über 85 Jahre
Screeningintervall	(1 Jahr)
Screeningrate	Altersspezifische jährliche Teilnehmeraten: 0,6 % bis 61,6 %; 5 % der Frauen nehmen niemals am Screening teil
Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Schutzdauer - Wirksamkeit - Durchimpfungsrate - Impfkosten - Impfalter - Lebensqualitätswerte - Diskontierungsrate - Dauer der natürlichen Immunität Multivariate Sensitivitätsanalyse: pessimistisches Szenario
Ergebnisse der Basisfallanalyse	Impfung 12-jähriger Mädchen: 2.779 €/QALY Impfung 12-jähriger Mädchen und Jungen: dominiert Impfung 12-jähriger Mädchen (und Jungen) mit Catch-up-Strategien: 4.374 € bis 42.239 €/QALY

Fortsetzung: Elbasha et al. (2007)³⁷

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: 935 € bis 94.141 €/QALY Multivariate Sensitivitätsanalyse (pessimistisches Szenario): 27.237 € bis 116.307 €/QALY
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Einführung der HPV-Impfung bei Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis in den USA wird als kosteneffektiv bewertet. Zusätzliche Catch-up-Strategien (teilweise mit Einschluss von Jungen/Männern) sind ebenfalls kosteneffektiv.

CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = US-Dollar.

Das Modell von Elbasha et al. (2007)³⁷ basiert auf einer dynamischen Modellstruktur und ermöglicht daher die Abbildung von Herdenimmunitätseffekten. Es werden jedoch nur die Auswirkungen von HPV 6/11/16/18-Infektionen modelliert. Sowohl die Modellstruktur als auch die Modellparameter werden in einem umfangreichen Appendix ausführlich beschrieben. Allerdings kommen keine altersspezifischen Progressions- und Regressionswahrscheinlichkeiten zur Anwendung. Die verwendeten Lebensqualitätswerte entstammen der nur als Konferenzabstract vorliegenden Time-trade-off-Studie von Myers et al. (2004)⁸³. Die multivariate Sensitivitätsanalyse beschränkt sich auf die Modellierung eines pessimistischen Szenarios. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist Einschränkungen unterworfen. Ein Interessenkonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.10 Goldie et al. (2004)⁵⁰

Titel	Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis; Analyse unterschiedlicher Screeningszenarien
Setting	USA
Perspektive	Perspektive der Gesellschaft
Modelltyp	Markov-Modell
Zykluslänge	6 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Kohorte 13-jähriger Mädchen (100.000) bis zum Lebensende
Software	Keine Angabe
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten und Zeitkosten
Outcomeeinheiten	QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen
Diskontierungssatz	Kosten: 3 %/Gesundheitseffekte: 3 %
Währung	USD (2002)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	16/18
Wirksamkeit (efficacy)	90 %
Durchimpfungsrate	100 %
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screeningalter	Derzeitige Screeningpraxis: keine explizite Angabe; hypothetisches Screening: ab 18, 21, 25, oder 30 Jahren
Screeningintervall	Derzeitige Screeningpraxis: 1 bis über 5 Jahre; hypothetisches Screening: 1, 2, 3 oder 5 Jahre
Screeningrate	Derzeitige Screeningpraxis: 3,0 % bis 70,5 %; 5,2 % der Frauen nehmen niemals am Screening teil; hypothetisches Screening: 100 %

Fortsetzung: Goldie et al. (2004)⁵⁰

Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Epidemiologische Parameter - Impf- und Screeningcharakteristika - Lebensqualitätswerte
Ergebnisse der Basisfallanalyse	Impfung 12-jähriger Mädchen bei Fortführung der aktuellen Screeningpraxis: 24.733 €/QALY Impfung 12-jähriger Mädchen und Variation der Screeningstrategie (Screeningalter und -intervall): 17.507 € bis 3.936.483 €/QALY
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Keine systematische Angabe
Schlussfolgerungen der Autoren	Die kombinierte Anwendung von Impfung und Screening wird als kosteneffektiv bewertet. Eine Verlängerung der Screeningintervalle sowie ein verzögertes Screeningeintrittsalter verbessern die Kosten-Effektivität.

CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = US-Dollar.

Die Modellierung von Goldie et al. (2004)⁵⁰ basiert auf einem Markov-Modell und separiert HPV 16/18-Infektionen von Infektionen mit Niedrigrisiko- und anderen Hochrisikotypen. Aufgrund des Modelltyps wird die Simulation von Herdenimmunitätseffekten ausgeschlossen. Die Autoren berechnen eine Reduktion des Lebenszeitriskos von Gebärmutterhalskrebs in Abhängigkeit der Wirksamkeit um 46 bis 66 %. Teilweise finden altersspezifische Übergangswahrscheinlichkeiten Verwendung. Obwohl eine gesellschaftliche Perspektive eingenommen wird, gehen keine indirekten Kosten in Form von Produktionsausfallkosten in die Modellberechnung mit ein. Jedoch werden für die Impfung und das Screening Zeitkosten einkalkuliert. Die Lebensqualitätswerte beruhen entweder auf Expertenmeinungen oder sind nicht HPV- bzw. zervixkarzinomspezifisch. In der Publikation sind zudem nur die Lebensqualitätswerte für invasive Zervixkarzinomstadien ausgewiesen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden leider nicht systematisch (in tabellarischer Form) dargestellt. Die Resultate sind auf die deutsche Versorgungssituation nicht ohne Anpassung übertragbar. Ein Interessenkonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.11 Hillemanns et al. (2008)⁵⁸

Titel	Cost-effectiveness of a tetravalent human papillomavirus vaccine in Germany
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis
Setting	Deutschland
Perspektive	Perspektive des Gesundheitssystems bzw. des Kostenträgers
Modelltyp	Markov-Modell
Zykluslänge	12 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Kohorte 12-jähriger Mädchen bis zum Alter von 85 Jahren
Software	TreeAge Pro
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG; QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen/Genitalwarzen
Diskontierungssatz	Kosten: 4 %/Gesundheitseffekte: 1,5 %
Währung	Euro, keine Angabe des Referenzjahres
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	6/11/16/18
Wirksamkeit (efficacy)	100 %
Durchimpfungsrate	80 %

Fortsetzung: Hillemanns et al. (2008)⁵⁸

Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screeningalter	Ab 20 Jahre
Screeningintervall	1 Jahr
Screeningrate	Altersspezifische Teilnahmeraten: 17,7 % bis 52,6 %
Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Schutzdauer - Booster-Impfung - Wirksamkeit - Impfkosten - Therapiekosten - Sensitivität des Pap-Tests - Dauer der Lebensqualitätswerte - Diskontierungsrate - Ausschluss von Genitalwarzen
Ergebnisse der Basisfallanalyse	16.652 €/LYG; 11.179 €/QALY
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	5.287 € bis 85.788 €/LYG; 3.896 € bis 44.657 €/QALY (detaillierte Ergebnisse siehe Abbildung 5)
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Implementierung der HPV-Impfung bei Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis wird in Deutschland als kosten-effektive Alternative zum alleinigen Screening bewertet.

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

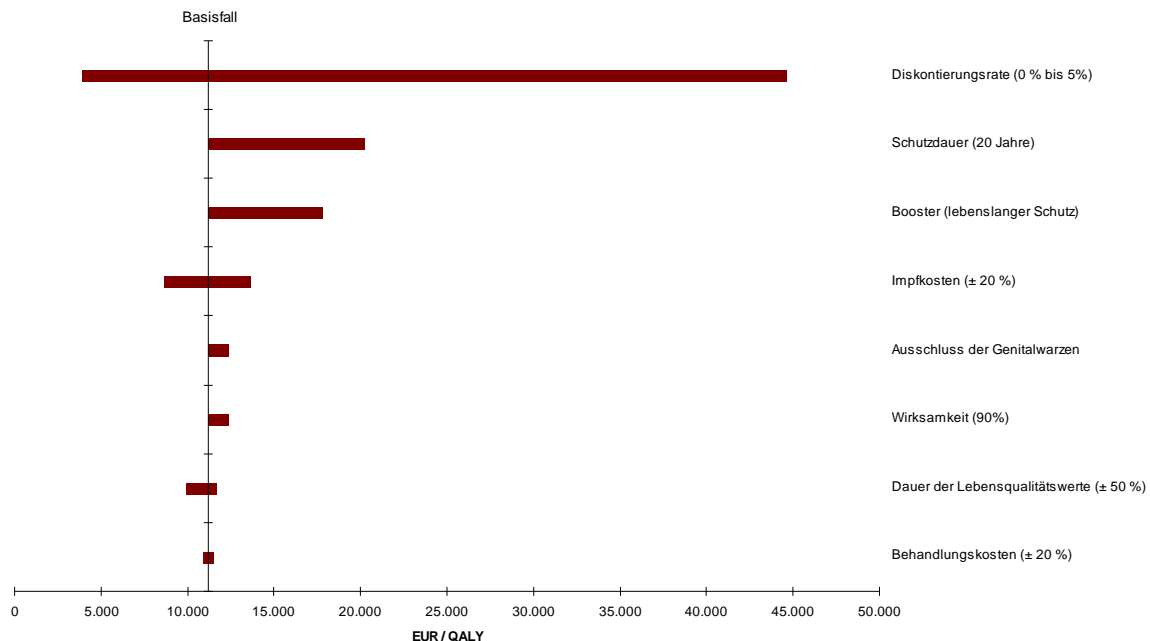


Abbildung 5: Univariate Sensitivitätsanalysen der Modellierung von Hillemanns et al. (2008)

Quelle: Hillemanns P, Petry KU, Langeron N, McAllister R, Tolley K, Büsch K: Cost-effectiveness of a tetravalent human papillomavirus vaccine in Germany. Journal of Public Health 2008; online first.

Die Modellierung von Hillemanns et al. (2008)⁵⁸ basiert auf einem US-amerikanischen Markov-Modell⁸⁴, für das bereits weitere europäische Adaptionen^{5, 74, 118} vorliegen. Aufgrund des Modelltyps werden die Transmissionsdynamik und die daraus resultierenden Herdenimmunitätseffekte nicht berücksichtigt. Die Modellstruktur weist drei CIN- und vier Zervixkarzinomstadien auf. Genitalwarzen werden zwar als Übergangereignis, jedoch nicht als eigener Gesundheitszustand berücksichtigt. Im

Rahmen der Modellanpassung an den deutschen Versorgungskontext werden deutschlandspezifische Kostenwerte verwendet und die epidemiologischen Daten werden durch einen Kalibrierungsprozess angeglichen. Ebenfalls erfolgt eine Anpassung des Modells an die deutsche Screeningpraxis. Ein Großteil der Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Gesundheitszuständen ist altersabhängig. Die Zuweisung der Kosten zu den einzelnen Gesundheitszuständen wird hauptsächlich literaturbasiert vorgenommen oder die Kosten werden anhand von EBM-Punkten (EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab) bzw. DRG bestimmt. Das Referenzjahr der Währung wird jedoch nicht angegeben. Die Lebensqualitätswerte stammen aus der nur als Konferenzabstract vorliegenden US-amerikanischen Time-trade-off-Studie unter 150 freiwilligen Collegestudentinnen⁸³. Die im Hannoveraner Konsens¹¹⁰ empfohlenen Diskontierungsraten (5 % für Kosten und Effekte) kommen in der Basisfallanalyse nicht zur Anwendung. Stattdessen wird hinsichtlich der Wahl der Diskontierungsrate mit der Begründung, dass in Deutschland keine spezifischen Empfehlungen zur Diskontierung von Präventionsmaßnahmen existieren, auf die pharmakoökonomischen Guidelines aus den Niederlanden zurückgegriffen. Jedoch geht aus den niederländischen Guidelines nicht hervor, dass die Diskontierung mit unterschiedlichen Raten für Kosten und Gesundheitseffekte speziell bei der Evaluation von Präventionsmaßnahmen anzuwenden ist. Vielmehr stellt diese Vorgabe für die Niederlande eine generelle Richtlinie dar. In der Studie von Hillemanns et al. (2008)⁵⁸ führt die Einführung einer tetravalenten Impfung zu einer Reduktion von 59 % aller Gebärmutterhalskrebsfälle und zervixkarzinombedingter Todesfälle. CIN 1 verringern sich um 33 %, CIN 2 und CIN 3 jeweils um 46 %. Genitalwarzen werden durch die Impfung zu 70 % verhindert. Um einen Zervixkarzinomfall zu verhindern, müssen laut den Modellberechnungen 120 Mädchen einer Geburtskohorte geimpft werden. In univariaten Sensitivitätsanalysen stellte sich die Schutzdauer als auch die Höhe der Diskontierungsrate als einflussreichste Parameter der Kosten-Effektivität heraus. Kritisch anzumerken ist das Fehlen von multivariaten Sensitivitätsanalysen. Ein Interessenkonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.12 Kulasingam und Myers (2003)⁷⁵

Titel	Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zu unterschiedlichen Screeningszenarien versus alleiniges Screening
Setting	USA
Perspektive	Keine explizite Angabe
Modelltyp	Markov-Modell
Zykluslänge	12 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Kohorte 12-jähriger Mädchen bis zum Alter von 85 Jahren
Software	Keine Angabe
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen
Diskontierungssatz	Kosten: 3 %/Gesundheitseffekte: 3 %
Währung	USD (2001)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	70 % aller Hochrisikotypen (inkl. HPV-16/18)
Wirksamkeit (efficacy)	90 %
Durchimpfungsrate	100 %
Schutzdauer	10 Jahre
Booster-Impfung	-
Screeningalter	Ab 18, 22, 24, 26 oder 30 Jahren
Screeningintervall	1, 2, 3 oder 5 Jahre
Screeningrate	100 %

Fortsetzung: Kulasingam und Myers (2003)⁷⁵

Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Epidemiologische Parameter - Impf- und Screeningcharakteristika - Berücksichtigung von Lebensqualitätswerten - Berücksichtigung von nichtmedizinischen Kosten Multivariate Sensitivitätsanalyse: <ul style="list-style-type: none"> - Impfkosten - Schutzdauer
Ergebnisse der Basisfallanalyse	46.414 € bis 244.278 €/LYG
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Keine systematische Angabe
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Kombination von Impfung und Screening kann kosteneffektiv sein, wenn ein Impfschutz in den Jahren der Höchstprävalenz besteht. Weiterer Forschungsbedarf besteht vor allem hinsichtlich des optimalen Impfalters.

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = US-Dollar

Die Modellierung von Kulasingam und Myers (2003)⁷⁵ basiert auf einem epidemiologischen Modell⁸⁴, das zuvor bereits zur Evaluation von Screeninginterventionen eingesetzt wurde. Da es sich um ein Markov-Modell handelt, wird die Transmissionsdynamik nicht berücksichtigt. Anstatt die derzeitige Screeningsituation in den USA zu reflektieren, stehen mehrere hypothetische Screeningszenarien im Vordergrund der Analyse. Favorisiert wird letztlich eine Impfung bei einem zweijährlichen Screening, das ab dem Alter von 24 Jahren beginnt. Zudem wird festgestellt, dass die Impfung bis zum 15. Lebensjahr ohne Lebenserwartungseinbußen hinausgezögert werden kann. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden jedoch nicht systematisch dargestellt. Die multivariate Analyse berücksichtigt zudem nur eine simultane Veränderung der Impfkosten und der Schutzdauer. Darüber hinaus wird die eingenommene Perspektive nicht explizit genannt. Eine Übertragung der Resultate auf die deutsche Versorgungssituation ist nur eingeschränkt möglich. Ein Interessenkonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.13 Kulasingam et al. (2007)⁷³

Titel	A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Screening Program
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis
Setting	Australien
Perspektive	Perspektive der Regierung (Gesundheitssystem)
Modelltyp	Markov-Modell
Zykluslänge	12 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Kohorte 12-jähriger Mädchen bis zum Alter von 85 Jahren
Software	TreeAge Pro
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG; QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen/Genitalwarzen
Diskontierungssatz	Kosten: 5 %/Gesundheitseffekte: 5 %
Währung	AUD (2005)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	16/18
Wirksamkeit (efficacy)	90 %
Durchimpfungsrate	80 %
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-

Fortsetzung: Kulasingam et al. (2007)⁷³

Screeningalter	20 bis 64 Jahre
Screeningintervall	2 Jahre
Screeningrate	Altersspezifische Teilnehmeraten: 70 % bis 95 %
Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Schutzdauer - Multiple Infektionen - Wirksamkeit - Durchimpfungsrate - Screeningparameter - Screening-, Diagnose- und Behandlungskosten - Impfkosten - Lebensqualitätswerte - Diskontierungsrate Multivariate Sensitivitätsanalysen: Best- und Worst-case-Analysen
Ergebnisse der Basisfallanalyse	33.434 €/LYG; 12.257 €/QALY
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: 10.761 € bis 114.710 €/LYG; 5.220 € bis 34.413 €/QALY Multivariate Sensitivitätsanalysen: 27.238 € / LYG; 10.681 €/QALY (Best-Case) 167.212 € / LYG; 50.930 €/QALY (Worst-Case)
Schlussfolgerungen der Autoren	Die zusätzliche Impfung 12-jähriger Mädchen bei Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis in Australien stellt eine potentiell kosteneffektive Intervention zur Reduktion des Zervixkarzinoms dar.

AUD = Australischer Dollar. CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Die Studie von Kulasingam et al. (2007)⁷³ basiert auf einem Markov-Modell und evaluiert die Kosten-Effektivität der HPV-Impfung für Australien. Die verwendeten Lebensqualitätswerte gehen auf eine amerikanische Time-trade-off-Untersuchung unter Collegestudentinnen zurück, die jedoch nur als Konferenzabstract vorliegt⁸³. Die jeweilige Dauer der Lebensqualitätswerte basiert auf einer Befragung von 16 Onkologen. In der Analyse sinkt das Lebenszeitrisiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, durch die Einführung der Impfung von 0,77 auf 0,37 %. Die Kosten-Effektivität wird insbesondere von der Schutzdauer beeinflusst. Eine Übertragung der Resultate auf die deutsche Versorgungssituation ist nur eingeschränkt möglich. Ein Interessenkonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

 5.2.2.14 Kulasingam et al. (2008)⁷⁴

Titel	Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: a cost-effectiveness analysis
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis
Setting	Großbritannien
Perspektive	Perspektive des NHS (National Health System)
Modelltyp	Markov-Modell
Zykluslänge	12 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Kohorte 12-jähriger Mädchen (100.000) bis zum Alter von 85 Jahren
Software	Keine Angabe
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG; QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen/Genitalwarzen
Diskontierungssatz	Kosten: 3,5 %/Gesundheitseffekte: 3,5 %

Fortsetzung: Kulasingam et al. (2008)⁷⁴

Währung	GBP (2005)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	6/11/16/18
Wirksamkeit (efficacy)	98 %
Durchimpfungsrate	85 %
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screeningalter	25 bis 49 Jahre, 50 bis 64 Jahre
Screeningintervall	3 Jahre, 5 Jahre
Screeningrate	Altersspezifische Teilnehmeraten: 74 % bis 84 %
Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Schutzdauer - Multiple Infektionen - Wirksamkeit - Durchimpfungsrate - Screeningparameter - Screening-, Diagnose- und Behandlungskosten - Impfkosten - Lebensqualitätswerte - Diskontierungsrate Multivariate Sensitivitätsanalysen: Best- und Worst-Case-Analysen
Ergebnisse der Basisfallanalyse	47.056 €/LYG; 28.569 €/QALY
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: 5.592 € bis 158.373 €/LYG 4.237 € bis 92.814 €/QALY Multivariate Sensitivitätsanalysen: 45.788 €/LYG; 27.561 €/QALY (Best-case) 190.880 €/LYG; 115.209 €/QALY (Worst-case)
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Einführung der HPV-Impfung bei Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis in Großbritannien (UK) wird als potentiell kosteneffektiv beurteilt.

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. GBP = Britisches Pfund. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Bei der Studie von Kulasingam et al. (2008)⁷⁴ handelt es sich um eine Modelladaption eines US-amerikanischen Modells⁸⁴. Die Modellanpassung beinhaltet eine Kalibrierung der epidemiologischen Parameter sowie eine Angleichung der Screeningcharakteristika und der Kostenwerte. Hochgradige zervikale Läsionen werden in CIN 2 und CIN 3 unterteilt. Die Übergangswahrscheinlichkeiten weisen altersspezifische Unterschiede auf. Die Bestimmung der Kosten wird literaturbasiert vorgenommen. Die Lebensqualitätswerte basieren auf der Time-trade-off-Studie von Myers et al. (2004)⁸³. In der Modellanalyse sinkt das Lebenszeitrisiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, durch die Einführung der Impfung von 0,71 auf 0,29 %. Die Schutzdauer der Impfung wird als Schlüsselparame-ter der Kosten-Effektivität identifiziert. Eine Übertragung der Resultate auf die deutsche Versorgungssituation ist nur eingeschränkt möglich. Ein Interessenkonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.15 Lévy-Bruhl et al. (2007)⁷⁶

Titel	Medico-economic modelling of the impact of the organization of the cervical cancer screening and the introduction of the HPV vaccination in the vaccine calendar
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als Ergänzung zu unterschiedlichen Screeningstrategien (individuell und organisiert) versus alleiniges Screening
Setting	Frankreich
Perspektive	Perspektive des Gesundheitssystems; Perspektive der Krankenversicherung
Modelltyp	Markov-Modell

Fortsetzung: Lévy-Bruhl et al. (2007)⁷⁶

Zykluslänge	Keine Angabe
Modellpopulation/Zeithorizont	Keine Angabe zur Modellpopulation/Zeithorizont: 70 Jahre
Software	Keine Angabe
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen
Diskontierungssatz	Kosten: 3%/Gesundheitseffekte: 3 %, 1,5 %
Währung	Euro, keine Angabe des Referenzjahres
Impfszenario	Impfung von 14-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	16/18
Wirksamkeit (efficacy)	95 %
Durchimpfungsrate	80 %
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screeningalter	Individuelles Screening: 20 bis 69 Jahre Organisiertes Screening: 25 bis 65 Jahre
Screeningintervall	3 Jahre
Screeningrate	Altersspezifische Teilnehmeraten: 23,8 % bis 61 % (individuelles Screening) 48,8 % bis 78,7 % (organisiertes Screening)
Sensitivitätsanalysen	-
Ergebnisse der Basisfallanalyse	Zusätzliche Impfung im Vergleich zur derzeitigen Screeningpraxis: <ul style="list-style-type: none"> - 45.361 €/LYG (Perspektive des Gesundheitssystems, Diskontierung der Gesundheitseffekte mit 3 %) - 22.279 €/LYG (Perspektive des Gesundheitssystems, Diskontierung der Gesundheitseffekte mit 1,5 %) - 28.902 €/LYG (Perspektive der Krankenversicherung, Diskontierung der Gesundheitseffekte mit 3 %) - 14.150 €/LYG (Perspektive der Krankenversicherung, Diskontierung der Gesundheitseffekte mit 1,5 %) Zusätzliche Impfung im Vergleich zu einem organisierten Screening: <ul style="list-style-type: none"> - 55.697 €/LYG (Perspektive des Gesundheitssystems, Diskontierung der Gesundheitseffekte mit 3 %) - 27.598 €/LYG (Perspektive des Gesundheitssystems, Diskontierung der Gesundheitseffekte mit 1,5 %) - 35.526 €/LYG (Perspektive der Krankenversicherung, Diskontierung der Gesundheitseffekte mit 3 %) - 17.562 €/LYG (Perspektive der Krankenversicherung, Diskontierung der Gesundheitseffekte mit 1,5 %)
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	-
Schlussfolgerungen der Autoren	Vor der Implementierung einer Impfung sollte die Priorität auf der Einführung eines organisierten Screeningprogramms liegen.

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr.

Diese Modellierung wurde im Rahmen des französischen HTA-Berichts zur HPV-Impfung publiziert und liegt in einer englischen Übersetzung vor. Die Modellstruktur basiert auf einem epidemiologischen HPV-Modell, das bereits zur Evaluation der Impfung eingesetzt wurde. Die Modellanpassung umfasst

eine Ausrichtung der Epidemiologie, der Screeningpraxis und der Kostendaten auf den französischen Kontext. Hervorzuheben ist der Vergleich zweier Screeningmodalitäten. Die Modellvalidierung wird ausführlich beschrieben. Sensitivitätsanalysen fehlen hingegen völlig. Zudem wird die Währung ohne Referenzjahr angegeben. Die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation ist eingeschränkt.

5.2.2.16 National Centre for Pharmacoeconomics (2008)⁸⁵

Titel	The Role of human papillomavirus vaccines in reducing the risk of cervical cancer in Ireland
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis; Analyse von Catch-up-Strategien
Setting	Irland
Perspektive	Perspektive des Gesundheitssystems
Modelltyp	Transmissionsmodell (<i>individual-based simulation model</i>)
Zykluslänge	1 Monat
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung von 25.000 Individuen (50 % Männer/50 % Frauen) im Alter zwischen 10 und 79 Jahren/2 Kategorien sexueller Aktivität bezüglich der Anzahl der Partner/Zeithorizont: 70 Jahre
Software	NetLogo/Excel
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen/Genitalwarzen
Diskontierungssatz	Kosten: 3,5 %/Gesundheitseffekte: 3,5 %
Währung	Euro (2005)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen; zusätzliche temporäre Catch-up-Impfungen für Mädchen bis zum Alter von 15 Jahren, 17 Jahren, 19 Jahren und 26 Jahren (Catch-up-Strategien sind jeweils auf das erste Jahr nach Einführung der Impfung begrenzt)
HPV-Typen der Impfung	16/18
Wirksamkeit (efficacy)	95,2 %
Durchimpfungsrate	80 %/Mädchen über 19 Jahren: 30 %
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screeningalter	25 bis 44 Jahre, 45 bis 60 Jahre
Screeningintervall	3 Jahre, 5 Jahre
Screeningrate	80 %
Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Diskontierungsrate - Therapiekosten - Impfkosten - Durchimpfungsrate - Booster-Impfung - Wirksamkeit - Anteil der HPV 16/18-attributablen Zervixkarzinome
Ergebnisse der Basisfallanalyse	Impfung 12-jähriger Mädchen: 16.891 €/LYG Impfung 12-jähriger Mädchen mit Catch-up-Strategien: 51.468 € bis 1.041.191 €/LYG
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	3.018 € bis 38.426 €/LYG
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Einführung der HPV-Impfung bei Fortführung des zytologischen Screenings in Irland wird als kosteneffektiv beurteilt. Ein temporäres Catch-up-Programm für 13- bis 15-jährige Mädchen kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenso als kosteneffektiv gelten.

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr.

Dieses Transmissionsmodell stammt aus dem irischen HTA-Bericht und stellt eine Adaption des im dänischen HTA-Bericht publizierten Modells²⁶ dar. Die Übergangswahrscheinlichkeiten wurden im Rahmen eines Kalibrierungsprozesses an die epidemiologische Situation in Irland angepasst. Alters-spezifische Übergangswahrscheinlichkeiten kommen für die die Karzinogenese betreffenden Zu-stände jedoch nicht zur Anwendung. Der mit den einzelnen Gesundheitszuständen einhergehende Ressourcenverbrauch wird ausführlich beschrieben und stützt sich auf Expertenmeinungen sowie auf Daten aus nationalen Statistiken und entsprechender Fachliteratur. Zur Ermittlung der Stückkosten wird auf DRG, Fachliteratur oder Daten des irischen Screeningprogramms zurückgegriffen. Bei fehlenden irischen Kostenwerten werden Daten aus Großbritannien verwendet. Laut den Modell-berechnungen führt die Einführung der Impfung langfristig zu einer Eliminierung der Virustypen 16 und 18. Dies ist unter anderem eine Folge des geschlossenen Modellansatzes. Des Weiteren sagt das Modell voraus, dass durch den Einsatz der Impfung jährlich 56 % aller Zervixkarzinomfälle und entsprechender Todesfälle verhindert werden können. Die Untersuchung der Parameterunsicher-heiten umfasst nur univariate Sensitivitätsanalysen. Hier stellte sich heraus, dass die Diskontierungs-rate den größten Einfluss auf die Kosten-Effektivität hat. Die Resultate der Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Impfung 12-jähriger Mädchen bei allen univariaten Variationen der Zielparame-ter kosteneffektiv bleibt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist eingeschränkt. Ein Interessenkonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.17 Neilson und Freiesleben de Blasio (2007)⁸⁶

Titel	Cost-effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination in Norway
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis
Setting	Norwegen
Perspektive	Perspektive des Gesundheitssystems; Perspektive der Gesellschaft
Modelltyp	SIR-Transmissionsmodell
Zykluslänge	Keine explizite Angabe
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung von Kindern in 10-Jahres-Kohorten (0 bis 9 Jahre), Jugendlichen in 6-Jahres-Kohorten (10 bis 15 Jahre), Erwachsenen in 6 10-Jahres-Altersgruppen (16 bis 75 Jahre)/Impfung von Jahreskohorten 12-jähriger Mädchen bis zum Jahr 2060 (58 Jahre)/3 Kategorien sexueller Aktivität
Software	C+
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA
Kostenkomponenten	Direkte und indirekte Kosten (inkl. Zeitkosten)
Outcomeeinheiten	LYG; QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen
Diskontierungssatz	Kosten: 4 %/Gesundheitseffekte: 4 %
Währung	NOK (2006)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	16/18
Wirksamkeit (efficacy)	90 %
Durchimpfungsrate	90 %
Schutzdauer	Keine explizite Angabe
Booster-Impfung	Nach 10 Jahren
Screeningalter	25 bis 69 Jahre
Screeningintervall	3 Jahre
Screeningrate	Keine explizite Angabe
Sensitivitätsanalysen	Uni-/Multivariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Wirksamkeit - Durchimpfungsrate - Impfpriest - Diskontierungsrate - Zeithorizont

Fortsetzung: Neilson und Freiesleben de Blasio (2007)⁸⁶

Ergebnisse der Basisfallanalyse	47.616 €/LYG; 39.830 €/QALY 14.075 €/LYG; 11.779 €/QALY (inkl. indirekter Kosten)
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	35.338 € bis 60.594 €/LYG; 30.147 € bis 50.711 €/QALY 6.988 € bis 24.856 €/LYG; 3.294 € bis 3.294 €/QALY (inkl. indirekter Kosten)
Schlussfolgerungen der Autoren	Bei Berücksichtigung eines langfristigen Zeithorizonts wird die Impfung als kosteneffektiv beurteilt. Die Einnahme einer gesellschaftlichen Perspektive verbessert das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis.

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. NOK = Norwegische Krone. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. SIR = Susceptible-infected-recovered.

Bei der im Rahmen des norwegischen HTA-Berichts zur HPV-Impfung publizierten gesundheitsökonomischen Modellierung⁸⁶ handelt es sich um ein auf Differentialgleichungen basierendes Transmissionsmodell, das die Abbildung von Herdenimmunitätseffekten ermöglicht. Die Modellstruktur und die Vorgehensweise werden im norwegischen HTA-Bericht jedoch nur unzureichend beschrieben. Ebenso fehlt die Angabe der Übergangswahrscheinlichkeiten. Die Lebensqualitätswerte werden aus einer US-amerikanischen Modellierung⁵⁰ übernommen. Die Ermittlung der Kostenwerte wird in einem Appendix beschrieben; jedoch geht aus den Angaben nicht eindeutig hervor, welchen Zuständen welche Kosten zugeordnet werden. Zur Ermittlung der indirekten Kosten in Form von Produktionsausfallkosten kommt der Humankapitalansatz zur Anwendung. Die Sensitivitätsanalysen umfassen nur ein kleines Spektrum an Variablen. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist eingeschränkt.

5.2.2.18 Rogoza et al. (2008)¹⁰¹

Titel	Optimization of primary and secondary cervical cancer prevention strategies in an era of cervical cancer vaccination: a multi-regional health economic analysis
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis
Setting	Großbritannien (UK), Kanada, USA, Niederlande
Perspektive	UK, Kanada: Perspektive des Gesundheitssystem bzw. der Kostenträger USA, Niederlande: Perspektive der Gesellschaft
Modelltyp	Markov-Modell
Zykluslänge	6 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Kohorte 12-jähriger Mädchen (100.000) bis zum Lebensende
Software	Excel
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA
Kostenkomponenten	Keine explizite Angabe
Outcomeeinheiten	LYG; QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen
Diskontierungssatz	UK: Kosten: 3,5 %/Gesundheitseffekte: 3,5 % Kanada: Kosten: 3 %/Gesundheitseffekte: 3 % USA: Kosten: 3 %/Gesundheitseffekte: 3 % Niederlande: Kosten: 4 %/Gesundheitseffekte: 1,5 %
Währung	CAD (2006), Euro (2006), GBP (2006), USD (2006)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	16/18
Wirksamkeit (efficacy)	95 % (HPV 16/18), 53 % (HPV 31), 88 % (HPV 45)
Durchimpfungsrate	100 %
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-

Fortsetzung: Rogoza et al. (2008)¹⁰¹

Screeningalter	UK: 20 bis 75 Jahre Kanada: 18 bis 69 Jahre USA: 15 bis 89 Jahre Niederlande: 30 bis 60 Jahre
Screeningintervall	Kanada, USA: 1 Jahr; UK: 3 Jahre; Niederlande: 5 Jahre
Screeningrate	UK: 1 % bis 73 %; 7 % der Frauen nehmen niemals am Screening teil Kanada: 21 % bis 48 %; 12 % der Frauen nehmen niemals am Screening teil USA: 3 % bis 60 %; 7 % der Frauen nehmen niemals am Screening teil Niederlande: 80 %; 10 % nehmen niemals am Screening teil
Sensitivitätsanalysen	Uni-/Multivariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Screeningkosten - Screeningcompliance - Lebensqualitätswerte - Screeningtestqualität - Screenigalter und -intervall - HPV-Triage
Ergebnisse der Basisfallanalyse	UK: 29.794 €/LYG; 24.469 €/QALY Kanada: 23.715 €/LYG; 16.794 €/QALY USA: 10.132 €/LYG; 7.109 €/QALY Niederlande: 22.960 €/LYG; 18.707 €/QALY
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - UK: 15.776 € bis 39.081 €/QALY - Kanada: < 0 € bis 38.082 €/QALY - USA: < 0 € bis 72.275 €/QALY - Niederlande: 15.987 € bis 21.615 €/QALY Multivariate Sensitivitätsanalysen (Variation von Screeningalter und -intervall sowie teilweise HPV-Triage): <ul style="list-style-type: none"> - UK: 52.941 € bis 168.612 €/QALY - Kanada: 30.366 € bis 801.956 €/QALY - USA: 79.191 € bis 4.949.417 €/QALY - Niederlande: 20.751 € bis 72.288 €/QALY
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Einführung der HPV-Impfung bei Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis in den verschiedenen Ländern ist wahrscheinlich kosteneffektiv.

CAD = Kanadischer Dollar. CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. GBP = Britisches Pfund. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. UK = Vereinigtes Königreich. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = US-Dollar.

Die Studie von Rogoza et al. (2008)¹⁰¹ basiert auf der gleichen Modellstruktur wie eine der Modellvarianten von Debicki et al. (2008)³⁴ und umfasst eine multiregionale Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung. Da es sich um Markov-Modelle handelt, wird die Transmissionsdynamik jedoch nicht berücksichtigt. Es kommen jeweils länderspezifische epidemiologische sowie Screening- und Kostendaten zum Einsatz. Neben einer Schutzwirkung gegen HPV 16/18 wird eine Kreuzprotektion vor Infektionen mit HPV 31/45 angenommen. Die Übergangswahrscheinlichkeiten sind alters- und teilweise HPV-spezifisch. Die Zuordnung konkreter Parameter und deren Ausprägungen zu einzelnen Referenzen wird jedoch erschwert, da die Quellen oftmals als unspezifische Aufzählung angegeben sind. Obwohl teilweise eine gesellschaftliche Perspektive eingenommen wird, geht aus der Publikation nicht genau hervor, inwieweit indirekte Kosten berücksichtigt werden. Die Sensitivitätsanalysen fokussieren hauptsächlich die Screeningparameter. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist Einschränkungen unterworfen. Ein Interessenkonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.19 Sanders und Taira (2003)¹⁰³

Titel	Cost effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis
Setting	USA
Perspektive	Keine explizite Angabe
Modelltyp	Markov-Modell
Zykluslänge	1 Monat
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Kohorte 11-jähriger Mädchen (ca. 1.988.600) bis zum Lebensende
Software	Decision Maker
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG; QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen
Diskontierungssatz	Kosten: 3 %/Gesundheitseffekte: 3 %
Währung	USD (2001)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	Hochrisikotypen
Wirksamkeit (efficacy)	75 %
Durchimpfungsrate	70 %
Schutzdauer	10 Jahre
Booster-Impfung	Alle 10 Jahre
Screeningalter	Ab 16 Jahren
Screeningintervall	2 Jahre
Screeningrate	71 %
Sensitivitätsanalysen	Uni-/multivariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Epidemiologische Parameter - Schutzdauer - Wirksamkeit - Durchimpfungsrate - Booster-Frequenz - Kosten - Lebensqualitätswerte - Diskontierungsrate
Ergebnisse der Basisfallanalyse	33.156 €/LYG; 23.528 €/QALY
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Keine systematische Angabe
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Einführung der HPV-Impfung in den USA wird als kosteneffektiv bewertet.

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = US-Dollar.

Bei der Publikation von Sanders und Taira (2003)¹⁰³ handelt es sich um ein Markov-Modell, das sich altersspezifischer Übergangswahrscheinlichkeiten bedient. Alle relevanten Parameter sind in einem Appendix ausführlich aufgelistet. Die Lebensqualitätswerte basieren jedoch auf Expertenmeinungen⁶³. Laut den Berechnungen des Markov-Modells bedarf es der Impfung von 600 Mädchen, um einen Zervixkarzinomfall zu verhindern. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden hauptsächlich grafisch angegeben. Die Wirksamkeit hat einen besonders hohen Einfluss auf die Kosten-Effektivität, da sich die Wirksamkeit auf sämtliche Hochrisikotypen bezieht und das geprüfte Spektrum 0 bis 100 % umfasst. Die Schutzdauer hat jedoch ebenso einen bedeutsamen Einfluss auf die Kosten-Effektivität. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist Einschränkungen unterworfen.

5.2.2.20 Siebert et al. (2008)¹¹²

Titel	Cost-effectiveness analysis of cervical cancer vaccination in Germany
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis
Setting	Deutschland
Perspektive	Perspektive des Gesundheitssystems bzw. des Kostenträgers; Perspektive der Gesellschaft
Modelltyp	Markov-Modell
Zykluslänge	6 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Kohorte 12-jähriger Mädchen (410.900)/Zeithorizont: 100 Jahre
Software	Excel
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA
Kostenkomponenten	Direkte und indirekte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG; QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen
Diskontierungssatz	Kosten: 4 % /Gesundheitseffekte: 1,5 %
Währung	Euro (2006)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	16/18
Wirksamkeit (efficacy)	95 % (HPV 16/18), 53,5 % (HPV 31), 88 % (HPV 45)
Durchimpfungsrate	60 %
Schutzdauer	20 Jahre mit anschließender jährlicher Abnahme um 1 % des initialen Impfschutzes
Booster-Impfung	-
Screeningalter	20 bis über 80 Jahre
Screeningintervall	1 Jahr
Screeningrate	Altersspezifische Teilnehmerraten: 8,6 % bis 64,6 %; 7 % der Frauen nehmen niemals am Screening teil
Sensitivitätsanalysen	<p>Univariate Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diskontierungsrate - Kreuzprotektion - Wirksamkeit - Impfkosten - Impfalter - Schutzdauer - Waning (Nachlassen des Impfschutzes) - Booster-Impfung - Screeningintervall <p>Bester wahrscheinlicher Fall (gesellschaftliche Perspektive):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 Jahre 100-prozentiger Schutz, anschließend 1 % Waning pro Jahr - 3 % Diskontierung von Kosten, 0% von Effekten - 100 % Wirksamkeit gegen HPV 16 und 18 - 10 % höhere Wirksamkeit gegen HPV 31 und 45 - Durchimpfungsrate 70% - 10 % höherer Nutzwertverlust - 10 % höhere Screening- und Behandlungskosten <p>Schlechtester wahrscheinlicher Fall (gesellschaftliche Perspektive):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10 Jahre 100-prozentiger Schutz, anschließend 1 % Waning pro Jahr - 3 % Diskontierung von Kosten und Effekten - 90 % Wirksamkeit gegen HPV 16 und 18 - 10 % geringere Wirksamkeit gegen HPV 31 und 45 - Durchimpfungsrate 50% - 10 % niedriger Nutzwertverlust - 10 % niedrigere Screening- und Behandlungskosten

Fortsetzung: Siebert et al. (2008)¹¹²

Ergebnisse der Basisfallanalyse	Perspektive der Kostenträger: 23.107 €/LYG; 17.437 €/QALY Perspektive der Gesellschaft: 21.952 €/LYG; 16.566 €/QALY
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen (Perspektive der Kostenträger): 6.835 € bis 150.708 €/LYG; 5.389 € bis 96.395 €/QALY (detaillierte Ergebnisse siehe Abbildung 6) Multivariate Sensitivitätsanalysen (Perspektive der Gesellschaft): - Bester wahrscheinlicher Fall: 7.622 €/LYG; 5.869 €/QALY - Schlechtester wahrscheinlicher Fall: 56.399 €/LYG; 41.336 €/QALY
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Einführung der HPV-Impfung bei Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis wird für Deutschland als kosten-effektiv bewertet. Die Impfung von jungen Altersgruppen ist vorteilhaft.

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

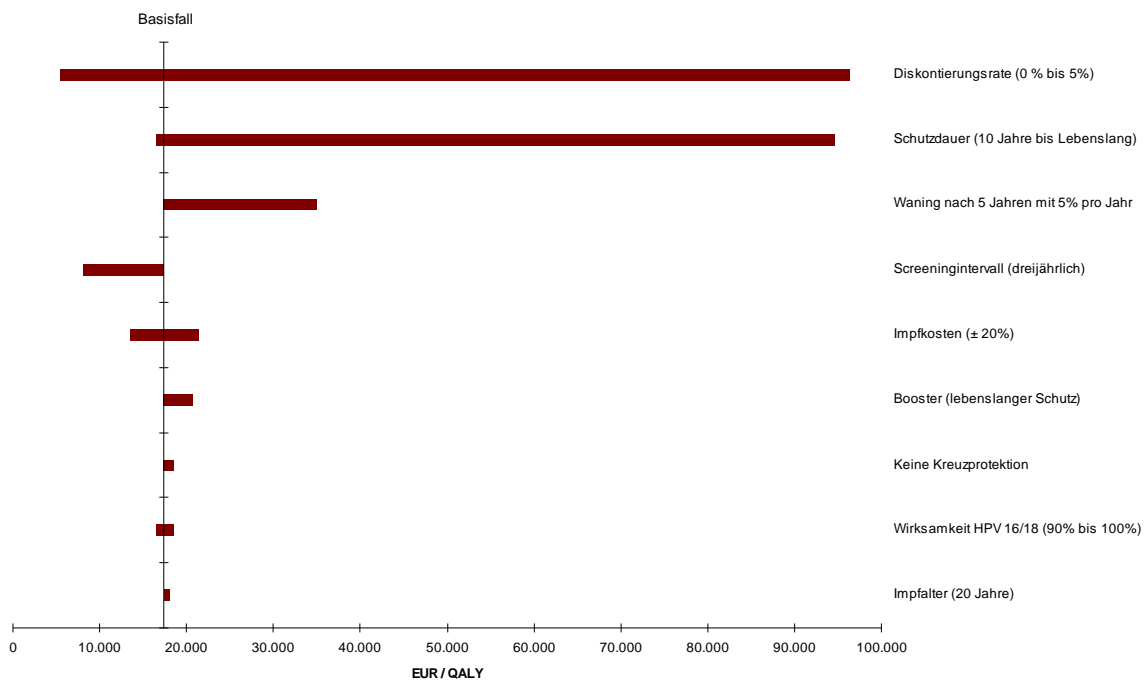


Abbildung 6: Univariate Sensitivitätsanalysen der Modellierung von Siebert et al. (2008)

Quelle: Siebert U, Schwarz TF, Schneider A, Rogoza RM, Ferko N, Hammerschmidt T, Welte R. Cost-effectiveness analysis of cervical cancer vaccination in Germany. 2008. GlaxoSmithKline.

Die Markov-Modellierung von Siebert et al. greift auf die gleiche Modellstruktur zurück wie die Analysen von Debicki et al. (2008)³⁴ und Rogoza et al. (2008)¹⁰¹. Aufgrund des Modelltyps werden die Transmissionsdynamik und die daraus resultierenden Herdenimmunitätseffekte nicht berücksichtigt. Die Modellstruktur weist drei CIN-Stadien auf und die Differenzierung des Zervixkarzinoms erfolgt nach der FIGO-Klassifikation (FIGO = Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique). Darüber hinaus wird zwischen entdecktem und unentdecktem Gebärmutterhalskrebs unterschieden. Da das Modell die bivalente Impfung evaluiert, werden Genitalwarzen nicht berücksichtigt. Im Rahmen der Modellanpassung an den deutschen Versorgungskontext werden deutschlandspezifische Kosten-

werte verwendet und die epidemiologischen Daten durch einen Kalibrierungsprozess angeglichen. Die Kalibrierungsendpunkte werden detailliert wiedergegeben. Der Großteil der Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Gesundheitszuständen ist altersabhängig und HPV-Typspezifisch. Ebenfalls erfolgt eine Anpassung des Modells an die deutsche Screeningpraxis. Der zugrunde liegende Screeningalgorithmus wird grafisch in Form eines Entscheidungsbaums dargestellt. Die Zuweisung der Kosten zu den einzelnen Gesundheitszuständen wird hauptsächlich literaturbasiert vorgenommen oder die Kosten werden anhand von EBM-Punkten bestimmt. Die Produktionsausfallkosten basieren auf einer AOK-Statistik (AOK = Allgemeine Ortskrankenkasse) zur Arbeitsunfähigkeit. Die Lebensqualitätswerte stammen aus unterschiedlichen Quellen (u. a. HODaR-Datenbank, Expertenmeinungen). Die Abweichung vom Hannoveraner Konsens hinsichtlich der verwendeten Diskontierungsraten wird ausführlich begründet. Die Studie enthält umfangreiche uni- und multivariate Sensitivitätsanalysen. Das Modell ermöglicht jedoch keine Analyse der Auswirkungen einer verminderten Screeningcompliance nach einer Impfung, da die Screeningparameter für beide Modellarme (Impfung und Screening; nur Screening) nicht getrennt voneinander verändert werden können. Das Lebenszeitrisiko, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken sinkt laut den Modellberechnungen der Basisfallanalyse von 1,48 % auf 0,91 %. Die Einführung einer bivalenten Impfung führt zu einer Reduktion von 41 % aller entdeckten Gebärmutterhalskrebsfälle und 43 % aller zervixkarzinombedingter Todesfälle. Diagnostizierte CIN 1 verringern sich um 15 %, entdeckte CIN 2 um 41 % und entdeckte CIN 3 um 43 %. Die Höhe der Diskontierungsrate sowie die Schutzdauer haben den größten Einfluss auf die Kosten-Effektivität. Ein Interessenkonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.21 Szucs et al. (2008)¹¹⁸

Titel	Cost-effectiveness analysis of adding a quadrivalent HPV vaccine to the cervical cancer screening programme in Switzerland
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis
Setting	Schweiz
Perspektive	Perspektive des Gesundheitssystems
Modelltyp	Markov-Modell
Zykluslänge	12 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Kohorte 11-jähriger Mädchen (41.200) bis zum Lebensende
Software	TreeAge Pro
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG; QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen/Genitalwarzen
Diskontierungssatz	Kosten: 3 %/Gesundheitseffekte: 1,5 %
Währung	CHF, keine Angabe des Referenzjahres
Impfszenario	Impfung von 11-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	6/11/16/18
Wirksamkeit (efficacy)	95 %
Durchimpfungsrate	80 %
Schutzdauer	Lebenslang
Booster-Impfung	-
Screeningalter	18 bis 69 Jahre
Screeningintervall	2 Jahre
Screeningrate	Keine explizite Angabe
Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Booster-Impfung - Wirksamkeit - Lebensqualitätswerte - Therapiekosten - Diskontierungsrate

Fortsetzung: Szucs et al. (2008)¹¹⁸

Ergebnisse der Basisfallanalyse	24.262 €/LYG; 14.019 €/QALY
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	4.259 € bis 56.681 €/QALY
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Einführung der HPV-Impfung in der Schweiz wird als kosteneffektiv beurteilt.

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CHF = Schweizer Franken. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Die Modellierung von Szucs et al. (2008)¹¹⁸ basiert auf einem Markov-Modell, das bereits zuvor mehrfach zur Evaluation der HPV-Impfung eingesetzt wurde. Das Modell separiert HSIL in CIN 2 und CIN 3. Sämtliche Parameter des natürlichen Krankheitsverlaufs werden aufgelistet. Teilweise finden altersspezifische Übergangswahrscheinlichkeiten Verwendung. Die den Kostenwerten zugrunde liegenden Ressourcenverbräuche stammen aus klinischen Daten oder wurden im Rahmen von Experteninterviews gewonnen. Die Lebensqualitätswerte werden aus einem bestehenden, US-amerikanischen Modell übernommen³⁷. Die Währungsangabe erfolgt ohne Referenzjahr. Laut den Modellberechnungen werden sowohl die Gebärmutterhalskrebsinzidenz als auch die zervixkarzinombedingte Mortalität durch die Impfung um jeweils 62 % reduziert. Da es sich bei dem verwendeten Modelltyp um ein Markov-Modell handelt, können die Effekte der Herdenimmunität nicht abgebildet werden. Die Sensitivitätsanalysen beschränken sich auf univariate Analysen, bei denen die Schutzdauer sowie die Diskontierungsrate als einflussreichste Parameter identifiziert werden konnten. Eine Übertragbarkeit der Studienresultate auf das deutsche Versorgungssetting ist nur eingeschränkt möglich. Ein Interessenkonflikt kann nicht ausgeschlossen werden.

5.2.2.22 Taira et al. (2004)¹¹⁹

Titel	Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis; Vergleich einer Impfung von Mädchen mit einer Impfung von Mädchen und Jungen
Setting	USA
Perspektive	Keine explizite Angabe
Modelltyp	SIS-Transmissionsmodell (Hybrid-Modell)
Zykluslänge	Keine explizite Angabe
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Population von Personen zwischen 12 und 50 Jahren/pro Zeitperiode betritt eine Kohorte von ca. 4.000.000 Personen (50 % Männer, 50 % Frauen) das Transmissionsmodell/Aufteilung in 9 Altersgruppen und 4 Kategorien sexueller Aktivität/(Markov)-Modellierung einer Kohorte 12-jähriger Mädchen (ca. 2.000.000) bis zum Lebensende
Software	Stella/Decision Maker
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG; QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen
Diskontierungssatz	Kosten: 3 %/Gesundheitseffekte: 3 %
Währung	USD (2001)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen; Impfung von 12-jährigen Mädchen und Jungen
HPV-Typen der Impfung	16/18
Wirksamkeit (efficacy)	90 %
Durchimpfungsrate	70 %
Schutzdauer	10 Jahre
Booster-Impfung	Im Alter von 22 Jahren
Screeningalter	Ab 16 Jahren

Fortsetzung: Taira et al. (2004)¹¹⁹

Screeningintervall	2 Jahre
Screeningrate	71 %
Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: - Durchimpfungsrate - Diskontierungsrate - Impfkosten - Abnehmender Impfschutz - Wirksamkeit - Infektiosität
Ergebnisse der Basisfallanalyse	Impfung von Mädchen: 18.407 €/LYG; 15.079 €/QALY Impfung von Mädchen und Jungen: 552.473 €/LYG; 457.059 €/QALY
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	Keine systematische Angabe; grafische Ergebnispräsentation
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Einführung der HPV-Impfung in den USA wird als potentiell kosteneffektiv bewertet.

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. SIS = Susceptible-infected-susceptible. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = US-Dollar.

Der Modellierung von Taira et al. (2004)¹¹⁹ liegt ein dynamischer Ansatz zugrunde, wobei die errechneten Transmissionsraten in ein bestehendes Markov-Modell¹⁰³ integriert werden. In einem Appendix werden die Modellstruktur und die Vorgehensweise vertieft. Die Autoren berechnen eine Reduktion des Lebenszeitriskos von Gebärmutterhalskrebs in Höhe von 62 %. Die zusätzliche Impfung von Jungen resultiert in hohen (schlechten) Kosten-Effektivitäts-Verhältnissen, da der inkrementelle Nutzensgewinn sehr gering ist. Bei geringer Durchimpfungsrate der Mädchen verbessert sich die Kosten-Effektivität einer zusätzlichen Impfung von Jungen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden hauptsächlich grafisch angegeben. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist Einschränkungen unterworfen.

 5.2.2.23 Thiry et al. (2007)¹²¹

Titel	HPV vaccination for the prevention of cervical cancer in Belgium: health technology assessment
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis
Setting	Belgien
Perspektive	Perspektive der Kostenträger
Modelltyp	Markov-Modell
Zykluslänge	12 Monate
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung einer Kohorte 12-jähriger Mädchen (58.600) bis zum Lebensende
Software	Excel/@Risk
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG; QALY
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen
Diskontierungssatz	Kosten: 3 %/Gesundheitseffekte: 1,5 %
Währung	Euro (2006)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen
HPV-Typen der Impfung	16/18
Wirksamkeit (efficacy)	CIN 2+: 46 % (alle HPV-Typen)/Gebärmutterhalskrebs bei Frauen ohne Screening: 60 % (alle HPV-Typen)
Durchimpfungsrate	Initiale Impfung: 83,6 %/Booster-Impfung: 59 %
Schutzdauer	Schutz gegen HPV-Infektionen: 15 Jahre/Schutz gegen CIN 2+: 21 Jahre/Schutz gegen Gebärmutterhalskrebs: 33 Jahre

Fortsetzung: Thiry et al. (2007)¹²¹

Booster-Impfung	Nach 10 Jahren
Screeningalter	25 bis 65 Jahre
Screeningintervall	3 Jahre
Screeningrate	79,1 %
Sensitivitätsanalysen	Probabilistische Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Szenario mit zwei Booster-Impfungen - Lebenslanger Schutz - Diskontierungsrate - Zeithorizont - Verminderte Screeningrate in der Impfgruppe - Impfung im Alter von 16 Jahren - Impfkosten
Ergebnisse der Basisfallanalyse	51.491 €/LYG (95 % KI: 28.337 €-103.619 €/LYG); 32.815 €/QALY (95 % KI: 17.527 €-68.390 €/QALY)
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	<ul style="list-style-type: none"> - Sowohl für das Basisfallszenario als auch für Szenario mit zwei Booster-Dosen liegt die Wahrscheinlich der Kosten-Effektivität der Impfung bei einem Schwellenwert von 45.000 €/QALY bei 87 %. - Bei lebenslangem Schutz (ohne Booster) ist die Impfung bei einem Schwellenwert von 20.000 €/QALY mit einer 90-prozentigen Wahrscheinlichkeit kosteneffektiv. - Diskontierung: 17.030 € bis 100.866 €/QALY - Zeithorizont: 32.817 € bis 1.021.414 €/QALY - Impfpriest: 16.415 € bis 37.383 €/QALY - Sinkt die Screeningteilnahmerate in der Impfgruppe auf 59 %, wird die Impfstrategie mit einer Wahrscheinlichkeit von 63 % vom alleinigen Screening dominiert.
Schlussfolgerungen der Autoren	Eine eindeutige Schlussfolgerung bezüglich der Kosten-Effektivität ist aufgrund großer KI und einer Reihe von Unsicherheiten nicht möglich. Bei Einführung der Impfung sollten Bemühungen, die Screeningcompliance auf einem hohen Niveau zu halten, eine hohe Priorität haben.

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. CIN = Cervical intraepithelial neoplasia. CUA = Kosten-Nutzwert-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. KI = Konfidenzintervall. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Bei der gesundheitsökonomischen Modellierung von Thiry et al. (2007)¹²¹ handelt es sich um eine im Rahmen des belgischen HTA-Berichts veröffentlichte Analyse eines Markov-Modells. Aufgrund der statischen Modellstruktur ist eine Berücksichtigung der Transmissionsdynamik nicht möglich. Als einzige Studie wählt diese Analyse jedoch einen probabilistischen Evaluationsansatz, der für die Ergebnisse KI liefert. Die Modellstruktur und die Vorgehensweise werden ausführlich beschrieben. Alle relevanten Modellparameter sind detailliert aufgelistet. Die Lebensqualitätswerte entstammen einem Time-trade-off-Survey aus Großbritannien, dessen Veröffentlichung bislang jedoch nur als Abstract vorliegt¹¹⁷. Sämtliche Unsicherheiten werden kritisch diskutiert. Das Modell aus Belgien prognostiziert im Vergleich zu anderen Studien ein weniger optimistisches Szenario und sagt lediglich eine Reduktion von 20 % aller Gebärmutterhalskrebsfälle sowie 16 % aller zervixkarzinombedingten Todesfälle voraus. Bei einem Absinken der Screeningbeteiligung nach einer Impfung um nur 10 % ist der Effekt der Impfung laut den Modellberechnungen erloschen. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist nur eingeschränkt möglich.

5.2.2.24 Zechmeister et al. (2007)¹³²

Titel	Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich
Fragestellung	Analyse der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention zur bestehenden Screeningpraxis versus Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis; Vergleich einer Impfung von Mädchen mit einer Impfung von Mädchen und Jungen
Setting	Österreich
Perspektive	Perspektive des öffentlichen Gesundheitssystems; Perspektive der Gesellschaft
Modelltyp	SIR-Transmissionsmodell
Zykluslänge	Keine explizite Angabe
Modellpopulation/Zeithorizont	Modellierung von Kindern in 10-Jahres-Kohorten (0 bis 9 Jahre), Jugendlichen in 5-Jahres-Kohorten (10 bis 14 Jahre), Erwachsenen in 6 10-Jahres-Altersgruppen (15 bis 74 Jahre)/Impfung von Jahreskohorten 12-jähriger Mädchen (und Jungen) bis zum Jahr 2060 (58 Jahre)/3 Kategorien sexueller Aktivität
Software	C+/Excel
Art der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA
Kostenkomponenten	Direkte und indirekte Kosten
Outcomeeinheiten	LYG
Zielerkrankungen	Zervixkarzinomrelevante Erkrankungen
Diskontierungssatz	Kosten: 5 %/Gesundheitseffekte: 5 %
Währung	Euro (2007)
Impfszenario	Impfung von 12-jährigen Mädchen; Impfung von 12-jährigen Mädchen und Jungen
HPV-Typen der Impfung	16/18
Wirksamkeit (efficacy)	90 %
Durchimpfungsrate	65 %
Schutzdauer	10 Jahre (mit abnehmendem Impfschutz)
Booster-Impfung	Nach 10 Jahren
Screeningalter	15 bis 74 Jahre
Screeningintervall	1 Jahr
Screeningrate	Mittelwert 30 % (altersspezifische Teilnehmeraten werden angewendet; jedoch ohne explizite Angabe der Daten)
Sensitivitätsanalysen	Univariate Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Impfpreis - Diskontierungsrate - Schutzdauer - Wirksamkeit - Durchimpfungsrate - Therapiekosten
Ergebnisse der Basisfallanalyse	Impfung von 12-jährigen Mädchen: <ul style="list-style-type: none"> - 65.106 €/LYG - 50.864 €/LYG (inkl. indirekter Kosten) Impfung von 12-jährigen Mädchen und Jungen: <ul style="list-style-type: none"> - 316.374 €/LYG - 304.167 €/LYG (inkl. indirekter Kosten)
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen	12.207 € bis 159.713 €/LYG
Schlussfolgerungen der Autoren	Handlungsoptionen: <ul style="list-style-type: none"> - Verbesserung des Screenings, d. h. Optimierung der Vorsorgemaßnahmen - Impfung unter verbessertem Preis-Leistungsverhältnis - Durchimpfung unter derzeitigen Konditionen bei gleichzeitig hohem Unsicherheitsfaktor und hohen Kosten

CEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. HPV = Humanes Papillomavirus. LYG = Gewonnenes Lebensjahr. SIR = Susceptible-infected-recovered.

Die im Rahmen des österreichischen HTA-Berichts publizierte Modellierung¹³² basiert auf dem Transmissionsmodell des norwegischen HTA-Berichts⁸⁶ und ermöglicht die Berücksichtigung von Herdenimmunitätseffekten. Während eine Anpassung der ökonomischen und epidemiologischen Daten sowie der Screeningparameter an den österreichischen Kontext stattfindet, werden die Parameter zum Sexualverhalten des Ursprungsmodells verwendet. Die Basis für die Berechnung der indirekten Kosten bildet der Humankapitalansatz. Grundsätzlich sind die Ergebnisse dieser gesundheitsökonomischen Analyse nur schwer mit Ergebnissen anderer Modellierungen zu vergleichen, da in den multiplen Kohortenansatz der vorliegenden Modellanalyse bei festgelegtem Evaluationszeitpunkt zwar die Impfkosten für alle geimpften Jahrgänge eingehen, jedoch nicht für alle geimpften Personen auch die Gesundheitseffekte im Form veränderter Krankheitsereignisse berücksichtigt werden. Die Modellanalyse aus Österreich berichtet im Vergleich zu anderen Studien geringere epidemiologische Effekte und prognostiziert bei jährlicher Impfung 12-jähriger Mädchen von 2008 bis 2060 insgesamt eine Reduktion von 9 % aller Zervixkarzinomneuerkrankungen. In diesem Betrachtungszeitraum von 52 Jahren ist laut der Analyse ein Rückgang der zervixkarzinombedingten Todesfälle um 11 % zu erwarten. Die Untersuchung der Parameterunsicherheit umfasst lediglich univariate Sensitivitätsanalysen. Sowohl die Höhe der Diskontierungsrate als auch die Höhe des Impfpreises beeinflussen die Kosten-Effektivität der Impfung am deutlichsten. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist nur eingeschränkt möglich.

5.2.3 Soziale, ethische und 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 Kommentaren zu verschiedenen ethisch/sozial/juristischen Aspekten der HPV-Impfung.

In drei populationsbezogenen Befragungen, durchgeführt in den USA, Großbritannien und Finnland, wurden Eltern befragt, inwieweit sie der Impfung ihrer minderjährigen Töchter gegen einen sexuelle übertragbaren Erreger zustimmen^{12, 23, 131}. In den Befragungen sprach sich eine deutliche Mehrheit von 75 bis 86 % der Eltern für die Impfung aus. Auch in einzelnen Subgruppen findet sich eine Mehrheit für die Impfung, es zeigen sich allerdings höhere Anteil von Impfskeptikern in einigen sozialen Gruppen: in der britischen Studie¹² sind dies Eltern mit afrikanischen oder muslimischen Hintergrund, in der US-amerikanischen Studie²³ Eltern mit asiatischen oder afrikanischen Hintergrund sowie Eltern, die mehr als einmal wöchentlich an einer kirchlichen Messe teilnehmen. In der finnischen Studie¹³¹ war die Ablehnung der Impfung assoziiert mit der Überzeugung, dass die Impfung zu frühem Beginn von Geschlechtsverkehr führt, prinzipiellen Bedenken bezüglich Impfungen und geringem Risikobewusstsein. Diese Bedenken finden sich auch in zwei qualitativen Interviewstudien mit Eltern und dem narrativen Review^{87, 90, 133}.

In einer britischen Studie wurden die Eltern gefragt, ob Kinder auch ohne elterliches Einverständnis, nur nach ärztlicher Aufklärung, gegen HPV geimpft werden sollten¹³. Hier zeigte sich ein gespaltenes Bild, mit ähnlichen Anteilen von Befürwortung und Ablehnung. Ablehnung war vor allem assoziiert mit Ethnizität. In einem Kommentar zu diesem Thema wird die rechtliche Position von Ärzten in Großbritannien diskutiert, Minderjährige ohne Wissen der Eltern zu impfen⁷. Basierend auf einem Urteil von 1985 zur Verschreibung von Verhütungsmitteln an unter 16-Jährige, wird davon ausgegangen, dass eine HPV-Impfung auch ohne Einverständnis der Eltern möglich ist, wenn die Minderjährige ein ausreichendes Verständnis der Impfung und möglicher Konsequenzen hat. Farrell et al. fordern entsprechende Rechte für Minderjährige in den USA⁴².

Eine Reihe von Kommentaren behandelt die Frage, inwieweit die HPV-Impfung verpflichtend sein sollte^{22, 31, 47, 51, 55, 98, 123}. In den USA sind Impfungen teilweise Voraussetzung für einen Besuch öffentlicher Schulen und entsprechende Vorschläge liegen auch für die HPV-Impfung vor. Im Zentrum dieser Diskussion steht zum einen die prinzipielle Abwägung zwischen individuellen Rechten und gesamtgesellschaftlichen Gütern. Zum anderen wird diskutiert, inwieweit die HPV-Impfung den verpflichtenden Impfprogrammen etwa gegen Masern/Mumps/Röteln hinsichtlich Infektionsgefahr der Erkrankung bzw. Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Impfung entspricht.

Weitere Aspekte die in der Literatur diskutiert werden, sind insbesondere der Zugang zu HPV-Impfstoffen für niedrige Sozialschichten sowie die Bedeutung umfassender Aufklärung über Zervixkarzinome, da die Impfung keinen vollständigen Schutz bietet und eine Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen weiterhin notwendig sein wird^{30, 62, 134}.

6 Diskussion

6.1 Medizinischer Teil

6.1.1 Wirksamkeit

Nach den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien, sind die verfügbaren HPV-Impfstoffe (Cervarix® und Gardasil®) wirksam zur Prävention gegen durch die HPV-Typen 16/18 verursachten CIN 2+. Die Wirksamkeit der Impfungen gegen HPV 16/18-induzierte CIN 2+ liegt bei 98 bis 100 % basierend auf den Per-protocol-Auswertungen und bei 44 bis 100 % für die Intention-to-treat-Auswertungen. Eine kombinierte Analyse des tetravalenten Impfstoffs berichtet eine Wirksamkeit gegen HPV 16/18 assoziierte CIN 2+ von 99 % für die Per-protocol-Population, und von 44 % für die Intention-to-treat-Population⁴. Eine kombinierte Analyse des bivalenten Impfstoffs berichtet eine Wirksamkeit von 100 % gegen HPV 16/18 assoziierte CIN 2+ bei initial HPV-naiven Frauen⁵². Nach der Metaanalyse von Rambout et al.⁹⁹ führt die HPV-Impfung zu einer Risikoreduktion hinsichtlich CIN 2+ von 86 % bezogen auf die Per-protocol-Population und von 48 % bezogen auf die Intention-to-treat-Population.

In Populationen von jungen Frauen, die teilweise bereits vor der ersten Impfung bzw. vor Abschluss der Grundimmunisierung eine HPV-Infektion mit einem oder mehreren der Ziel-HPV-Typen aufwiesen, konnte trotz hohem HPV-spezifischen Schutz (unter der Voraussetzung einer vorherigen HPV-spezifischen Naivität) insgesamt nur eine moderate Wirksamkeit dokumentiert werden. Wird der Fokus in den Populationen mit teilweise bestehenden Infektionen auf Dysplasien ausgeweitet, die auch mit nicht von der Impfung abgedeckten HPV-Typen assoziiert sind, ist die Wirksamkeit als eher gering (< 20 %) zu bezeichnen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer Vakzinierung von Mädchen vor Aufnahme der sexuellen Aktivität.

In Fachjournalen wurden bislang keine Daten zur Schutzwirkung gegen sämtliche CIN 2+-Läsionen (unabhängig von ihrer HPV-Typ-Assoziation) in einer zu Beginn der Studie völlig HPV-naiven Population veröffentlicht. Diese Population entspräche der Zielpopulation der Impfung (zwölfjährige Mädchen) allerdings am ehesten. Wie dem aktualisierten Beurteilungsbericht der EMEA (European Medicines Agency) zur tetravalenten Impfung zu entnehmen ist, wurde im Rahmen einer kombinierten Auswertung mehrerer Studien jedoch a posteriori eine zusätzliche Testung auf zehn nicht von der Impfung abgedeckte Hochrisikotypen (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) mit konservierten Proben der Probandinnen durchgeführt. Die tetravalente Impfung konnte in dieser gegenüber 14 HPV-Typen naiven Population, auch Restricted modified Intention-to-treat (RMITT)-2-Gruppe genannt, im Vergleich Verum- versus Placeboarm eine Schutzwirkung von 46 % gegenüber sämtlichen CIN 2+-Läsionen während einem Follow-Up-Zeitraum von drei Jahren zeigen⁴¹. Die Reduktion der höhergradigen zervikalen Läsionen um 46 % liegt damit nahe an dem erwartbaren Wert von 50 % (siehe Kapitel 2.4 Humanes Papillomavirus und Zervixkarzinom).

In einer kombinierten Auswertung¹⁷ der beiden Phase III-Studien des tetravalenten Impfstoffs (Future I und Future II) konnte darüber hinaus in einer gegen 14 HPV-Typen naiven Subpopulation ein kreuzprotektiver Effekt von 32,5 % gegenüber CIN 2+, die mit zehn phylogenetisch verwandten HPV-Typen assoziiert sind, verzeichnet werden. Auf Infektionen mit diesen zehn HPV-Typen, die nicht zum originären Zielspektrum der Impfung gehören, sind ca. 20 % aller Zervixkarzinome zurückzuführen. Da vielen CIN-Läsionen jedoch multiple Infektionen zu Grund liegen, ist der zusätzliche Effekt der Kreuzprotektion nicht vollständig additiv zu verstehen. Für den bivalenten Impfstoff liegen bislang nur Daten zum Kreuzprotektionspotential hinsichtlich inzidenter und persistierender Infektionen vor: Die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen persistierende Infektionen mit HPV 45 liegt bei 60 % (95 % KI: 3 bis 85 %), gegen HPV 31 bei 36 % (95 % KI: 1 bis 60 %) und gegen HPV 52 bei 32 % (95 % KI: 4 bis 60 %)⁶⁶.

Für die tetravalente Impfung konnte zudem der Nachweis einer hohen Wirksamkeit hinsichtlich der Verhinderung von HPV-Typ-spezifischen externen anogenitalen und vaginalen Läsionen (Genitalwarzen und intraepitheliale Neoplasien an Vulva und Vagina) erbracht werden⁴⁵.

Unklar ist derzeit die Dauer des Impfschutzes. Villa et al.¹²⁷ berichten für eine Subgruppe von 241 Frauen Ergebnisse nach 60 Monaten, allerdings lediglich für CIN 1+, nicht für die relevanteren CIN 2+. Die Studie von Harper et al.⁵⁴ hat eine Laufzeit von 48 Monaten und berichtet eine statistisch nicht signifikante Wirksamkeit von 100 % gegen CIN 2+ für die Per-protocol-Population. Angaben zur

Wirksamkeit in der Intention-to-treat-Population werden nicht gemacht. Für diese Studie liegen inzwischen Daten über einen Zeitraum von 5,5 Jahren für eine Subgruppe von 951 Frauen vor. Danach liegt die Wirksamkeit gegen CIN 2+ bei initial HPV negativen Frauen bei 100 %⁵². Die Studie von Mao et al. berichtet eine signifikante Wirksamkeit von 100 % gegen CIN 2+ in der Per-protocol- und einer modifizierten Intention-to-treat-Population, allerdings wurde in dieser Studie nur gegen HPV 16 geimpft. Aussagekräftig sind vor allem die Resultate der drei großen Phase III-Studien für die derzeit aber lediglich Ergebnisse für 36^{45, 120} bzw. 15 Monate⁹¹ vorliegen. Daher können Fragen nach der Notwendigkeit späterer Wiederholungsimpfungen derzeit nicht beantwortet werden. Bei der Erforschung der Dauer der Immunisierung bzw. des graduellen Nachlassens des Impfschutzes (Waning) wird Postmarketingstudien und Surveillance-Programmen eine zentrale Bedeutung zukommen.

6.1.2 Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen können vor allem mit der Injektion assoziierte Beschwerden (Rötungen, Schwellungen, Schmerzen) verbunden werden, wohingegen keine signifikanten Unterschiede für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zwischen Interventions- und Kontrollgruppe berichtet werden. Angaben zu Todesfällen werden in den Future-Studien gemacht, danach kommt es in den Interventions- nicht häufiger zu Todesfällen als in den Placebogruppen: in der Future I Studie sind zwei von 2.673 (0,1 %) Frauen in der Interventions- und zwei von 2.672 Frauen (0,1 %) in der Kontrollgruppe verstorben⁴⁵. In der Future II Studie sind sieben von 6.087 Frauen (0,1 %) in der Interventions- und fünf von 6.080 Frauen (0,1 %) in der Kontrollgruppe verstorben¹²⁰. Häufigste Todesursache in beiden Untersuchungsgruppen waren Verkehrsunfälle. Die Metaanalyse von Rambout et al.⁹⁹ gibt ein Odds ratio von 1,00 (95 % KI: 0,87 bis 1,14) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, und von 0,91 (95 % KI: 0,39 bis 2,14) für Todesfälle an.

Basierend auf den Studienergebnissen ist die HPV-Impfung sicher. Allerdings ist die Fallzahl der Studien nicht ausreichend hoch, um das Auftreten sehr seltener Nebenwirkungen (d. h. < 1 von 10.000) zuverlässig zu bestimmen. Solche sehr seltenen Nebenwirkungen können somit erst nach der Zulassung und umfassenden Einführung der Impfprogramme erfasst werden. Problematisch ist in diesem Kontext, dass bei der Impfung großer Bevölkerungsgruppen auch sehr seltene Nebenwirkungen mit hoher Wahrscheinlichkeit auftreten werden, und zwischen zeitlichen sowie kausalen Zusammenhängen von Nebenwirkung und Impfung differenziert werden muss¹¹³. So kam es in Deutschland und Österreich zu zwei Todesfällen bei jungen Frauen einen Tag bzw. drei Wochen nach erfolgter HPV-Impfung. In beiden Fällen konnte die Todesursache nicht ermittelt werden. Es gibt keine Hinweise auf einen Zusammenhang der Todesfälle mit den Impfungen. Das Paul-Ehrlich Institut geht daher in diesen Fällen von einem zufälligen zeitlichen Zusammentreffen aus⁹³. Das European centre for disease prevention and control (ECDC) empfiehlt ein systematisches Monitoring der Wirkungen und Nebenwirkungen der HPV-Impfungen etwa in Form von Impfregistern oder großen prospektiven Kohortenstudien³⁸. Ein solches systematisches Monitoring existiert in Deutschland derzeit nicht. Das Paul-Ehrlich Institut sammelt Meldungen zu Nebenwirkungen von Impfstoffen, hierbei handelt es sich aber lediglich um eine sogenannte passive Überwachung, die keine statistischen Auswertungen ermöglicht. Validere Daten werden von den derzeit laufenden Postmarketingstudien in Skandinavien erwartet³⁸.

6.1.3 Zielpopulation für die Impfung

HPV-Infektionen sind bereits kurz nach Aufnahme sexueller Aktivität sehr verbreitet: ein Jahr nach dem ersten Geschlechtsverkehr sind 29 % der Frauen HPV positiv¹³⁰. Da die Impfung keine therapeutische Wirkung hat, muss sie vor einer Infektion mit HPV und damit möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr erfolgen. Nach einer repräsentativen Befragung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung von 2005, hatten 35 % der jungen Frauen im Alter von 15 Jahren bereits Geschlechtsverkehr¹⁸. Das Robert-Koch-Institut empfiehlt die Impfung entsprechend für die Altersgruppe der zwölf- bis 17-Jährigen¹¹⁵. Das ECDC empfiehlt einen Altersbereich von neun bis 15 Jahren³⁸. Die American Cancer Society empfiehlt routinemäßige Impfungen für elf- bis zwölfjährige Mädchen¹⁰⁴.

Die Wirksamkeit der HPV-Impfung gegen CIN 2+ ist für Frauen in der Altersgruppe von 15 bis 25 Jahren gezeigt worden. Zur Wirksamkeit der Impfung gegen CIN 2+ bei jüngeren Altersgruppen liegen

bislang keine Ergebnisse vor. Es gibt lediglich Studien zur Immunogenität und Sicherheit. Ein RCT bei neun- bis 15-jährigen Mädchen und Jungen konnte zeigen, dass die Immunreaktion auf den Impfstoff stärker ausfällt als bei den 15- bis 25-jährigen Frauen und für mindestens zwölf Monate nach Impfung anhält^{8, 100}. Es wird daher davon ausgegangen, dass auch die Ergebnisse zur Vorbeugung prä-maligner Läsion auf die jüngere Population übertragbar sind^{38, 104, 115}. Eine generelle Einbeziehung höherer Altersgruppen wird hingegen nicht empfohlen, da in diesen Altersgruppen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine HPV-Infektion bereits erfolgt ist^{38, 104, 115}.

Auch eine Ausweitung der Impfung auf Männer wird diskutiert. Bisherige Ergebnisse zeigen, dass Immunreaktionen und Sicherheit bei jungen Männern ähnlich sind wie bei jungen Frauen (Wirksamkeitsnachweise zur Vorbeugung von HPV-Infektionen liegen allerdings bislang noch nicht vor)^{8, 38}. Eine HPV-Impfung für Männer wäre aus klinischer Sicht vor allem sinnvoll zur Prävention von Genitalwarzen, einiger HPV-assoziiierter Tumorformen, sowie der Vermeidung von Infektionen von Geschlechtspartnern. Allerdings böte eine hohe Impfquote von Frauen voraussichtlich auch Männern einen gewissen Schutz vor Infektionen durch die Unterbrechung von Übertragungswegen⁴⁶.

6.1.4 Auswirkungen der HPV-Impfung

HPV 16 und 18 verursachen etwa 70 % aller Zervixkarzinome. Theoretisch wäre also eine entsprechende Reduktion der Inzidenz des Zervixkarzinoms in Folge der HPV-Impfungen zu erwarten. Die Auswirkungen der Impfprogramme auf der Bevölkerungsebene werden aber erst in 20 bis 30 Jahren sichtbar, wenn die erste Generation von geimpften Frauen das mittlere Erkrankungsalter erreicht. In den vergangenen Jahren ist daher versucht worden, mit Modellierungen den langfristigen Effekt der Impfungen abzuschätzen^{32, 49, 71, 108}. Diese Modelle geben für die Reduktion der Inzidenz und der Mortalität am Zervixkarzinom einen Bereich von etwa 50 bis 75 % an.

Ob und in welchem Umfang eine solche Reduktion unter Routinebedingungen tatsächlich erreichbar ist, hängt allerdings nicht allein von der klinischen Wirksamkeit des Impfstoffs gegen HPV 16/18 assoziierte Erkrankungen ab, sondern von einer Reihe weiterer, derzeit noch nicht exakt einschätzbarer Faktoren. Einer dieser Faktoren ist die Interaktion phylogenetisch ähnlicher Varianten von HPV. Dies könnte in der Form von Kreuzprotektionen des Impfstoffs gegen andere kanzerogene HPV-Varianten zu einer Erhöhung der Wirksamkeit führen. In den bisher vorliegenden Studienergebnissen finden sich bereits Hinweise auf einen kreuzprotektiven Effekt. Sollten die ökologischen Nischen von HPV 16/18 hingegen von anderen kanzerogenen HPV-Varianten besetzt werden (serotype replacement) ist eine Reduktion der Wirksamkeit möglich^{38, 78}.

Weitere wichtige Faktoren für den bevölkerungsweiten Nutzen der Impfung sind die Schutzdauer, die Impfquote und die Auswirkungen der Impfprogramme auf die Teilnahme an den Früherkennungsuntersuchungen. Hinsichtlich der Impfquote ist das Ziel eine vollständige Durchimpfung der Zielpopulation. Dies gilt auch für eventuell notwendige Auffrischungsimpfungen. Eine Impfquote von 100 % wird allerdings in Deutschland für die bestehenden Impfprogramme nicht erreicht und ist auch für die HPV-Impfungen kaum zu erwarten⁹⁶. Sollten sich aber nur solche Bevölkerungsgruppen an den HPV-Impfungen beteiligen, die auch an den Screeningprogrammen teilnehmen, wäre der bevölkerungsweite Nutzen der Impfprogramme erheblich gemindert¹⁰⁴.

Die HPV-Impfungen können die bestehenden Screeningprogramme auf das Zervixkarzinom auch für geimpfte Frauen aus einer Reihe von Gründen nicht ersetzen:

- Die HPV-Impfungen bieten nach den derzeit vorliegenden Daten einen sehr hohen, aber keinen vollständigen Schutz gegen HPV 16/18 verursachte Zervixkarzinome und es ist unklar wie lange dieser Schutz anhält.
- Die Impfung schützt nicht gegen alle kanzerogenen HPV-Typen. HPV 16/18 sind zusammen ursächlich für 70 % der Zervixkarzinome⁹. Das heißt selbst bei optimalem Schutz durch die Impfung, bleibt ein relevantes Risiko für eine Infektion mit einem HPV-Hochrisikotyp.
- Basierend auf den Erfahrungen aus den bestehenden Impfprogrammen, ist nicht damit zu rechnen, dass in der Zielgruppe der zwölf- bis 17-jährigen Mädchen eine vollständige Durchimpfung erreicht wird⁹⁶.

Sowohl alle geimpften als auch nicht-geimpften Frauen sollten daher weiterhin an den Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen. Der zusätzliche Nutzen der Impfung ist davon abhängig, dass die

Impfung nicht zu einem Rückgang der Teilnehmerate an den Früherkennungsuntersuchungen führt. Eine hohe Teilnehmerate ist auch nach Einführung der Impfprogramme von zentraler Bedeutung für eine bevölkerungsweite Reduktion von Zervixkarzinomen. Es bedarf daher Interventionen, die einem eventuellen Nachlassen der Screeningcompliance entgegenwirken.

6.2 Ökonomischer Teil

6.2.1 Evaluationsrahmen

Aufgrund der begrenzten Follow-up-Zeiträume klinischer Studien und dem daraus resultierenden Defizit an Daten hinsichtlich der langfristigen Effekte der HPV-Impfung, basieren die bisherigen gesundheitsökonomischen Evaluationen der HPV-Vakzine ausschließlich auf entscheidungsanalytischen Modellen. Derartige Modellierungen stützen sich im Allgemeinen auf mathematische Algorithmen und erlauben es, Daten aus unterschiedlichen Quellen miteinander zu verknüpfen, um klinische Surrogatparameter zu ökonomisch relevanten Endpunkten zu extrapolieren. Der natürliche Krankheitsverlauf der jeweiligen Zielerkrankung wird dabei in der Regel in Form einer Sequenz von Übergängen zwischen verschiedenen Gesundheitszuständen simuliert. Mithilfe von gesundheitsökonomischen Modellen lassen sich auf diese Weise die langfristigen Kosten und Gesundheitseffekte medizinischer Maßnahmen prognostizieren. Auf Basis modellierter Langzeitdaten wird im Rahmen einer vergleichenden Evaluation alternativer Handlungsstrategien schließlich eine Beurteilung der Kosten-Effektivität verschiedener Interventionen ermöglicht.

Alle 24 Studien evaluieren die Kosten-Effektivität der HPV-Impfung als ergänzende Intervention einer Screeningmaßnahme im Vergleich zu einem alleinigen Screening. In den meisten Modellanalysen wird das verwendete Screeningszenario als das jeweilige existierende Screeningprogramm beschrieben. Teilweise umfasst die Fragestellung auch die Evaluation von Nachholimpfungen (Catch-up) und/oder die Impfung von Jungen.

Es liegen Studienresultate für Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Irland, Italien, Kanada, die Niederlande, Norwegen, Österreich, die Schweiz und die USA vor. Zwei Publikationen weisen Ergebnisse für mehrere Länder aus^{34, 101}. Diese beiden Veröffentlichungen enthalten auch Modellanalysen für Taiwan, die in dem vorliegenden HTA-Bericht jedoch nicht berücksichtigt werden. Acht Modellierungen wurden im Rahmen von HTA-Berichten erstellt^{24, 26, 29, 76, 85, 86, 121, 132}. Der niederländische HTA-Bericht enthält zwei eigenständige Modellierungen^{24, 29}.

In den meisten Modellanalysen werden die Perspektive des jeweiligen Kostenträgers des Gesundheitssystems und/oder der Gesellschaft berücksichtigt. In einigen Studien findet sich hingegen keine explizite Angabe der Evaluationsperspektive.

6.2.2 Gesundheitsökonomische Methoden und Parameter

14 Studien beinhalten im Rahmen der jeweiligen Basisfallanalyse sowohl eine Kosten-Effektivitäts- als auch eine Kosten-Nutzwert-Analyse. Fünf Modellierungen führen ausschließlich eine Kosten-Nutzwert-Analyse durch. Weitere fünf Publikationen konzentrieren sich in der Basisfallanalyse auf den Evaluationstyp der Kosten-Effektivitäts-Analyse. Die korrespondierenden Outcomeparameter stellen im Falle von Kosten-Nutzwert-Analysen qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALY) dar; in Kosten-Effektivitäts-Analysen werden indessen gewonnene Lebensjahre (life years gained, LYG) als Effektmaß herangezogen. In allen Modellanalysen wird das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER) berechnet. Die Ergebnisse werden daher entweder in Form von Kosten pro LYG oder Kosten pro QALY ausgedrückt. Eng verbunden mit den Outcomemaßen sind die zugrunde liegenden Zielerkrankungen.

Alle in das Review einbezogenen Studien berücksichtigen primär zervixkarzinomrelevante Erkrankungen. Darunter sind in der Regel zervikale intraepitheliale Dysplasien unterschiedlicher Schweregrade und das invasive Zervixkarzinom zu verstehen. Die Stadieneinteilung von Gebärmutterhalskrebs erfolgt entweder nach der FIGO-Klassifikation (I bis IV) oder es wird zwischen lokalem und regionalem Gebärmutterhalskrebs sowie Fernmetastasen unterschieden. Teilweise gehen jedoch auch routinemäßige Pap-Abstriche und ASCUS-Diagnosen in die Analyse ein. Neben den zervikalen Erkrankungen berücksichtigen acht Publikationen auch den Einfluss von Genitalwarzen. Eine Studie¹⁹ weitet das einbezogene Krankheitsspektrum noch weiter aus und bewertet Anal-, Vaginal- und

Vulvakrebs sowie ausgewählte oropharyngeale Karzinome. Für die Wirksamkeit gegenüber den entsprechenden Vorstufen von Anal- und Oropharynxkarzinomen liegt bislang jedoch keine Evidenz vor.

Die Ermittlung der korrespondierenden Lebensqualitätswerte erfolgt fast ausschließlich literaturbasiert. Die meisten Studien, in denen QALY als Outcomeparameter einbezogen werden, greifen vorwiegend auf Daten aus drei Publikationen^{48, 63, 83} zurück. Einige der vorliegenden Modellanalysen verweisen direkt auf diese drei Originalpublikationen; andere Evaluationsstudien übernehmen die Lebensqualitätswerte aus bestehenden HPV-Modellen (Screening- und/oder Impfmodelle), die jedoch ebenfalls auf Daten aus den zuvor benannten Veröffentlichungen basieren. Diese drei Quellen sind jedoch deutlichen Limitationen unterworfen. Die Publikation von Gold et al. (1998)⁴⁸ enthält beispielsweise keine HPV- bzw. zervixkarzinomspezifischen Lebensqualitätswerte. Ebenso zu kritisieren ist die fehlende empirische Präferenzzuweisung, da die Lebensqualitätswerte nicht gemessen, sondern lediglich kalkuliert werden. HPV-spezifische Lebensqualitätsdaten bietet hingegen eine Veröffentlichung des Institute of Medicine (2000)⁶³. Hierbei handelt es sich jedoch um Expertenmeinungen. Die Mehrheit der Kosten-Nutzwert-Analysen der HPV-Impfung bezieht sich auf eine Time-trade-off-Studie von Myers et al. (2004)⁸³, die bislang allerdings nicht als Volltextpublikation, sondern nur als Konferenzabstract vorliegt. Die ermittelten Werte sind zudem nicht repräsentativ, da an der Präferenzwerterhebung lediglich 150 weibliche Collegestudentinnen im Alter zwischen 18 und 25 Jahren teilnahmen.

Die mit Genitalwarzen einhergehenden Lebensqualitätswerte reichen in den vorliegenden Modellierungen von 0,85 bis 0,95. CIN-Diagnosen werden Lebensqualitätswerte von 0,90 bis 0,99 zugewiesen, wobei teilweise für alle CIN-Grade identische Werte verwendet werden. Die Zustände eines invasiven Zervixkarzinoms werden abhängig vom Stadium und der Therapiephase mit Lebensqualitätswerten von 0,29 bis 0,97 bewertet. Nicht in allen Veröffentlichungen werden die Angaben zur zeitlichen Dauer der Zustände ergänzt. Die Zustände ohne eine HPV-bedingte Beeinträchtigung werden in den Modellierungen entweder mit 1,0 oder mit altersspezifischen Normwerten gewichtet. Einige Studien weisen den verbleibenden Lebensjahren nach Genesung vom invasiven Zervixkarzinom weiterhin Lebensqualitätsverminderungen zu und erlauben den Individuen demzufolge keine völlige Wiederherstellung der Gesundheit. In einigen Publikationen werden zusätzlich auch Lebensqualitätseinbußen als Folge der Teilnahme am Routinescreening sowie aufgrund von reinen zytologischen Diagnosen (z. B. ASCUS) berücksichtigt.

Sämtliche Studien berücksichtigen direkte Kosten, die den medizinischen Ressourcenverzehr widerspiegeln. Darüber hinaus schließen vier Studien explizit auch die durch den Humankapitalansatz ermittelten indirekten Kosten in Form von bewerteten Produktionsausfällen in die Analyse mit ein^{26, 86, 112, 132}. Drei Studien berücksichtigen ferner partiell durch Wege-, Warte, und Behandlungszeit angefallene Zeitkosten^{29, 50, 86}. Es fällt auf, dass sich die Angaben zur eingenommenen Studienperspektive nicht immer mit den integrierten Kostenbestandteilen decken.

Zur Ermittlung der direkten medizinischen Kosten werden in der Regel länderspezifische Quellen herangezogen. Bei fehlenden nationalen Werten werden entweder Daten aus anderen Ländern verwendet oder auf Grundlage von Expertenmeinungen Annahmen getroffen. Die Abschätzung des Ressourcenverzehrs basiert häufig auf nationalen Behandlungsleitlinien. Fast allen Publikationen sind detaillierte Preisgerüste mit Angaben zu Stückkosten bzw. Kosten je Gesundheitszustand zu entnehmen. Die korrespondierenden Mengengerüste werden jedoch nur selten ausreichend beschrieben. Die Kostendaten stammen überwiegend aus der entsprechenden Fachliteratur oder wurden nationalen Statistiken entnommen. Teilweise finden auch Daten von Krankenversicherungen Anwendung oder es wird auf Daten aus bestehenden Modellierungen zurückgegriffen. Fast alle Studien weisen das Referenzjahr der Kosten aus; einige Studien ergänzen die Kostenmethodik darüber hinaus mit Angaben zu den Datenquellen für die Adjustierung der Preisniveaus. Falls indirekte Kosten in Form von Produktionsausfallkosten in die Modellanalyse integriert werden, kommt zur monetären Bewertung der Humankapitalansatz zum Einsatz.

Der Impfpfeis (inklusive administrativer Kosten) variiert in den 24 vorliegenden Modellanalysen zwischen 207 Euro und 468 Euro. Da teilweise von einem organisierten Impfprogramm ausgegangen wird, entstehen dort zusätzliche Kosten für das Einladungssystem. In den Modellierungen rangieren die angenommenen Kosten für die Behandlung von Genitalwarzen zwischen 180 Euro und 563 Euro. Die Kosten für zervikale Dysplasien und Krebsvorstufen weisen in den Modellanalysen eine noch

größere Spanne auf. Der Behandlung von CIN 1-Läsionen werden beispielsweise Kosten von 26 Euro bis über 2.000 Euro zugewiesen. Bei CIN 2/3-Läsionen liegt die Spanne zwischen 388 Euro und 3.666 Euro. In den bewerteten Evaluationsstudien rangieren die Kosten der Gebärmutterhalskrebstherapie zwischen 4.100 Euro und 48.443 Euro. Drei Studien weisen darüber hinaus explizit Kosten für die Palliativversorgung aus (10.292 Euro bis 43.461 Euro)^{24, 29, 73}. Die Kosten für das konventionelle zytologische Routinescreening (inkl. Arztkonsultation) liegen in etwa zwischen 17 Euro und 110 Euro. Da die Studie von Chesson et al. (2007)¹⁹ das Screening nicht direkt modelliert, entfallen hier die screeningrelevanten Kosten. In den Modellanalysen aus Dänemark²⁶ und Irland⁸⁵ wird aufgrund der Annahme, dass das Screening bei Einführung der Impfung unverändert bestehen bleibt, auf die Berücksichtigung der Screeningkosten verzichtet.

Die Frage, inwieweit die zum Teil erheblichen Kostenunterschiede auf verschiedene Behandlungsstrategien und -methoden zurückzuführen sind, kann nicht eindeutig beantwortet werden, da den einzelnen Studien oft keine detaillierten Angaben zu den angenommenen Behandlungsmodalitäten zu entnehmen sind. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass es durchaus Differenzen im Behandlungsmanagement und in den entsprechenden länderspezifischen Leitlinien gibt. Partiiell lassen sich die Kostenunterschiede offensichtlich dadurch erklären, dass einzelne Leistungen in einigen Ländern stationär und in anderen Ländern ambulant erbracht werden. Kostendifferenzen können jedoch auch aus generellen Unterschieden in der Versorgungsorganisation und aus voneinander abweichenden Kostenstrukturen hervorgehen.

Alle Modellierungsstudien berechnen in der jeweiligen Basisfallanalyse Gegenwartswerte und diskontierten sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte. Teilweise werden jedoch unterschiedliche Diskontierungssätze für die Abzinsung von Kosten und Nutzen eingesetzt. Die verwendeten Diskontierungssätze für Kosten liegen je nach Studie und Setting zwischen 3 % und 5 %; die entsprechende Rate für Gesundheitseffekte rangiert zwischen 1,5 % und 5 %. Die Wahl des Diskontierungssatzes erfolgt jedoch nicht in allen Studien analog zu den jeweiligen nationalen Leitlinien oder offiziellen Empfehlungen.

6.2.3 Modelltyp

Sämtlichen in die Bewertung einbezogenen Studien liegen mathematische Modelle zugrunde. Bezüglich ihres Charakters und ihrer Struktur unterscheiden sich die einzelnen Modelle allerdings teilweise erheblich. In 16 Publikationen handelt es sich bei dem verwendeten Modelltyp um ein Markov-Modell, das sich an dem natürlichen Krankheitsverlauf der HPV-Infektion und ihren Folgerkrankungen orientiert. Markov-Modelle kommen hauptsächlich zur Anwendung, wenn die Problemstellung einen Zeithorizont über mehrere Perioden hinweg erfordert und die zu modellierende Krankheit eine große Anzahl von wiederkehrenden Gesundheitszuständen aufweist. Außerdem wird die Berücksichtigung von zeitveränderlichen Risiken bzw. Übergangswahrscheinlichkeiten ermöglicht. Markov-Modelle eignen sich demzufolge insbesondere zur Modellierung von chronischen Erkrankungen, bei denen Progressionen sowie Remissionen eine Rolle spielen.

Sieben der 24 Studien basieren auf dynamischen Transmissionsmodellen, die die Infektionsdynamik der Viruserkrankung berücksichtigen und somit in der Lage sind, Herdenimmunitätseffekte abzubilden. Das Konzept der Herdenimmunität bezeichnet dabei die indirekte Schutzwirkung einer Impfung auf die nicht-geimpfte Bevölkerung. Das Transmissionsmodell von Taira et al. (2004)¹¹⁹ wird in einer Übersichtsarbeit von Dasbach et al. (2006)²⁷ allerdings als Hybridmodell bezeichnet, da die in einem Transmissionsmodell kalkulierten Infektionsraten auf ein bereits bestehendes Markov-Modell übertragen werden. Die Transmissionsmodelle des dänischen und irischen HTA-Berichts^{26, 85} verwenden explizit keine auf Differentialgleichungen beruhende konventionelle mathematische Modellstruktur, sondern wählen einen Ansatz, der einer Modellierung auf Individuenebene (*individual-based simulation model*) entspricht und einer Netzwerktopologie folgt. In einem solchen Netzwerk können einzelne Individuen auf Basis unterschiedlicher Verhaltensmuster miteinander agieren und dabei Infektionen weitergeben.

Die Studie von Chesson et al. (2008)¹⁹ greift hingegen weder auf einen Markov-Ansatz noch auf ein Transmissionsmodell zurück, sondern verwendet ein als *simplified model* bezeichnetes Populationsmodell, das das Auftreten von HPV-relevanten Ereignissen direkt aus den jährlichen Neuerkrankungszahlen für die Zielerkrankungen ableitet, ohne jedoch den natürlichen Krankheitsverlauf explizit zu simulieren.

Die zeitliche Dauer der verwendeten Modellzyklen variiert zwischen einem und zwölf Monaten. Die Entwicklung und die Analyse der einzelnen Modelle erfolgte mit einer Reihe unterschiedlicher Computerprogramme bzw. Programmiersprachen (C+, Excel, @Risk, Stella, Decision Maker, TreeAge Pro, NetLogo, Mathematica, MISCAN).

Der natürliche Krankheitsverlauf wird in den vorliegenden Modellen in unterschiedlichem Maß abgebildet. Die Analyse von Chesson et al. (2008)¹⁹ berücksichtigt den natürlichen Krankheitsverlauf beispielsweise gar nicht innerhalb der Modellierung. Auch das Markov-Modell von Thiry et al. (2007)¹²¹ verzichtet im Gegensatz zu fast allen anderen Markov-Modellen weitgehend auf die vollständige Modellierung des natürlichen Krankheitsverlaufs in Form einer Transitionssequenz, die ausgehend von einer möglichen Infektion über Zervixläsionen verschiedener Schweregrade bis hin zu invasivem Gebärmutterhalskrebs führen kann. Stattdessen wird die Zervixkarzinominzidenz direkt modelliert, d. h. die Modellpopulation kann auf Basis eines suszeptiblen Zustandes direkt an Gebärmutterhalskrebs erkranken. Analog dazu erfolgt die Modellierung von CIN 2+-Läsionen. Da jedoch davon ausgegangen wird, dass in einer Population, die am Screening teilnimmt, alle Krebsvorstufen entdeckt und behandelt werden, fehlt der Übergang vom Zustand „CIN 2+“ zum Zustand „Gebärmutterhalskrebs“. Der Verzicht auf eine Modellierung des natürlichen Krankheitsverlaufes wird von Thiry et al. (2007)¹²¹ damit begründet, dass die derzeit verfügbaren Daten zum Krankheitsverlauf mit enormen Unsicherheiten verbunden sind.

Die Zuweisung von Transitionswahrscheinlichkeiten zu den Übergängen zwischen den verschiedenen Zuständen wird in allen Modellen literaturbasiert vorgenommen. Oft wird dabei auf bereits bestehende Modelle zurückgegriffen, aus denen die Inzidenzen übernommen werden. Nicht in allen Studien werden jedoch auch alters- bzw. landesspezifische Übergangswahrscheinlichkeiten berücksichtigt. Oft findet allerdings eine landesspezifische Anpassung der Übergangswahrscheinlichkeiten im Rahmen eines Kalibrierungsprozesses statt.

Während den in Fachjournalen publizierten Modellanalysen häufig detaillierte tabellarische Auflistungen der einzelnen Übergangswahrscheinlichkeiten zu entnehmen sind, bieten die Modellierungen aus HTA-Publikationen nur selten einen ausreichenden Einblick in die zugrunde liegenden epidemiologischen Parameter. Darüber hinaus lassen viele Arbeiten eine transparente Darstellung der jeweiligen Modellstruktur vermissen. Häufig wird zwar auf vorausgegangene Publikationen bzw. bestehende Modelle, die im Rahmen einer Modelladaption erweitert wurden, verwiesen; wie diese Erweiterung jedoch konkret aussieht, wird größtenteils unzureichend erläutert. Nur wenige Publikationen nutzen die Möglichkeit, in einem Online-Appendix detaillierte Auskünfte über die Modellstruktur sowie die epidemiologischen Datengrundlagen zu geben. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Publikation von Elbasha et al. (2007)³⁷, die in einem 50-seitigen Appendix einen umfassenden Einblick in sämtliche mathematische Algorithmen und Gleichungen gibt.

Während die Markov-Modelle vornehmlich die auf eine Infektion folgende Krankheitsentwicklung fokussieren, reflektieren die Transmissionsmodelle auch die HPV-spezifische Infektionsdynamik. Die Ausbreitung der HPV-Infektion ist in Transmissionsmodellen daher entscheidend davon abhängig, ob es einen Zustand gibt, der eine natürlich erworbene Immunität verkörpert. Das Transmissionsmodell von Taira et al. (2004)¹¹⁹ ist als SIS-Modell (SIS = Susceptible-infected-susceptible) konzipiert und kennt einen entsprechenden Status demzufolge nicht. Die Transmissionsmodelle von Dasbach et al. (2008)²⁸, Elbasha et al. (2007)³⁷, Neilson und Freiesleben de Blasio (2007)⁸⁶ und Zechmeister et al. (2007)¹³² verwenden hingegen einen SIR-Ansatz (SIR = Susceptible-infected-recovered), der die Entwicklung einer natürlichen Immunität ermöglicht. Aus den methodischen Angaben zu den übrigen beiden Transmissionsmodellen^{26, 85} geht nicht eindeutig hervor, ob den Individuen in dem zugrunde liegenden Netzwerkmodell die Erlangung einer natürlichen Immunität zugestanden wird.

Die einzelnen Modelle differieren darüber hinaus hinsichtlich der einbezogenen HPV-Typen. Oftmals werden nur die HPV-Typen der Impfung in der Modellstruktur berücksichtigt; teilweise werden jedoch auch weitere Hoch- und Niedrigrisikotypen integriert. Nur wenige Modelle ermöglichen explizit die Modellierung von multiplen Infektionen.

Je nach verwendetem Modelltyp werden entweder einzelne Geburtskohorten (z. B. eine Kohorte zwölfjähriger Mädchen) oder ganze Populationen über unterschiedliche Zeiträume hinweg modelliert. In der Regel entspricht der Zeithorizont dabei der Lebenszeit der Zielpersonen. In den verfügbaren Markov-Modellen finden ausschließlich Mädchen bzw. Frauen Berücksichtigung, da Markov-Modelle keine Möglichkeit zur Interaktion bieten. Transmissionsmodelle umfassen hingegen auch männliche

Individuen und teilen die zugrunde liegende Population in verschiedene Gruppen bezüglich der sexuellen Aktivität ein. Nicht alle Transmissionsmodelle basieren allerdings auch auf landesspezifischen Daten zum Sexualverhalten.

Eine Besonderheit hinsichtlich der Modellpopulation stellt der sowohl im norwegischen als auch im österreichischen HTA-Bericht verwendete Ansatz^{86, 132} dar, der auf ein am Londoner Imperial-College entwickeltes epidemiologisches Modell zurückgeht. Hier werden ausdrücklich multiple Kohorten simuliert, wobei 52 Jahre lang (ausgehend von 2008) Altersgruppen zwölfjähriger Mädchen geimpft und die Kosten sowie Gesundheitseffekte der Kohorten bis 2060 kumuliert werden. Dies hat zur Folge, dass zwar alle geimpften Jahrgänge mit den entsprechenden Impfkosten in die Modellrechnung eingehen, die korrespondierenden Gesundheitseffekte sowie die Einsparungen aufgrund von verhinderten Krankheitsfällen jedoch nur für die ersten Impfstoffjahrgänge berücksichtigt werden. Daher ist bei der Modellierung von multiplen Kohorten nach diesem Schema generell ein höheres (schlechteres) Kosten-Effektivitäts-Verhältnis zu erwarten; insbesondere, wenn zwischen der Intervention und dem korrespondierenden Outcome ein längerer Zeitraum liegt. Die Höhe des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses variiert ferner mit dem Zeithorizont bzw. dem Evaluationszeitpunkt der Analyse.

6.2.4 Impfparameter

Das Impfalter wird in den meisten Modellanalysen für die zu impfende Kohorte oder Population mit zwölf Jahren angegeben. Der Großteil der Studien evaluiert ausschließlich die Impfung von Mädchen. In wenigen Modellierungen werden jeweils in einer zusätzlichen Analyse beide Geschlechter geimpft. Einige Studien integrieren darüber hinaus diverse Catch-up-Strategien.

Die meisten Studien fokussieren entweder eine bi- oder eine tetravalente Impfung, wobei eine entsprechende Limitierung auf HPV 16/18 den Vierfachwirkstoff nicht ausschließt, da auch dieser virusähnliche Partikel für die beiden häufigsten onkogenen Virustypen beinhaltet. In zwei Studien^{16, 19} findet sich eine explizite Gegenüberstellung beider Impfstoffe. Sanders und Taira (2003)¹⁰³ bezeichnen die HPV-Typen der Impfung lediglich als Hochrisikotypen, nehmen jedoch durch die Angabe der Impfstoffwirksamkeit von 75 % implizit an, dass es sich um HPV 16/18 handelt. Kulasingam und Meyers (2003)⁷⁵ evaluieren einen Impfstoff, der 70 % aller Hochrisikotypen abdeckt, was im Hinblick auf das Zervixkarzinom ebenfalls den HPV-Typen 16 und 18 entspricht. Eine Kreuzprotektion gegenüber phylogenetisch verwandten HPV-Typen wird in drei der vorliegenden Analysen berücksichtigt^{34, 101, 112}, wobei explizit vom bivalenten Impfstoff Cervarix® ausgegangen wird.

Die angenommene Impfstoffwirksamkeit liegt bei der Mehrzahl der Modellierungen zwischen 90 und 100 %. Als Quellen werden in der Regel die klinischen Phase II- und III-Studien angegeben; teilweise fehlt der Beleg durch eine entsprechende Referenz jedoch. Die meisten Modellierungen gehen davon aus, dass der Anteil der HPV 16/18-attributablen Zervixkarzinome 70 bis 75 % beträgt und berufen sich größtenteils auf entsprechende epidemiologische Studienresultate. Die Studie aus Dänemark²⁶ gibt daher statt der Wirksamkeit der Impfung auch nur den durch die Impfung zu reduzierenden Anteil sämtlicher CIN-Läsionen und Zervixkarzinome an. Da in dieser Modellierung sowohl hinsichtlich der CIN-Läsionen als auch in Bezug auf das Zervixkarzinom von einer Reduktion um jeweils 70 % ausgegangen wird, wird offensichtlich ignoriert, dass die HPV-Verteilung in zervikalen Dysplasien nicht repräsentativ für die Verteilung der Virustypen in Zervixkarzinomen ist. Sanders und Taira (2003)¹⁰³ schätzen den protektiven Effekt der Impfung auf 75 %, modellieren allerdings auch nicht nur die HPV-Typen 16 und 18. Die gesundheitsökonomische Modellanalyse des belgischen HTA-Berichts¹²¹ basiert auf einer 46-prozentigen Schutzwirkung vor sämtlichen HPV-attributablen CIN 2+-Läsionen sowie einem 60-prozentigen Schutzeffekt gegenüber allen HPV-basierten Gebärmutterhalskrebsfällen und greift in ihren Modellberechnungen (in Bezug auf CIN 2+) damit als einzige der 24 Modellierungen explizit auf aus klinischen Impfstudien stammende Daten zum HPV 16/18-attributablen Reduktionspotential zurück.

Die Durchimpfungsrate für die initiale Impfserie rangiert insgesamt zwischen 60 und 100 %. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass die Höhe der Impfrate in erster Linie in Transmissionsmodellen einen Einfluss auf das ICER ausübt, da dort Herdenimmunitätseffekte berücksichtigt werden. Die Dauer des Impfschutzes umfasst in den meisten Studien die gesamte Lebenszeit. Nur wenige Studien nehmen eine geringere Schutzdauer an bzw. gehen in der Basisfallanalyse davon aus, dass eine Impfauffrischung nötig sein wird. Während die deutsche Studie der tetravalenten Impfung⁵⁸ eine lebenslange Immunisierungsdauer annimmt, wird bei der deutschen Modellierung der

bivalenten Impfung¹¹² davon ausgegangen, dass der Impfschutz im Zeitverlauf abnimmt. Da bislang nur Wirksamkeitsdaten für einen Zeitraum von ca. fünf Jahren vorliegen, kann der Ansatz der Modellierung der bivalenten Impfung als angemessener gewertet werden.

6.2.5 Screeningparameter

In allen Studien erfolgt die Evaluierung der HPV-Impfung als Ergänzung zu einem zytologischen Screening, das sich mit der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs (inkl. dessen Vorstufen) auseinandersetzt. Die Vergleichsalternative in den Kosten-Effektivitäts- bzw. Kosten-Nutzwert-Analysen stellt jeweils das entsprechende Screeningprogramm ohne zusätzliche Impfung dar. In einigen Ländern wird derzeit eine opportunistische Screeningstrategie verfolgt; andere Länder setzen stattdessen auf ein organisiertes Screeningprogramm mit Einladungssystem.

Das Screening beginnt in den meisten Studien im Alter zwischen 20 und 30 Jahren und wird in der Regel mindestens bis zum 60. Lebensjahr fortgeführt. Einige Studien gehen jedoch auch davon aus, dass das Screening bis zum Alter von 80 Jahren angeboten wird. Das Screeningintervall variiert je nach Studie und Setting zwischen einem und fünf Jahren. Die Teilnahmerate reicht bei der Angabe von Durchschnittswerten für die gesamte Kohorte bzw. Population von 30 bis 100 %. Falls altersspezifische Teilnehmerraten angegeben werden, liegen diese insgesamt zwischen 0,1 und 95 %.

Ein Großteil der Studien modelliert das Screening analog zu den länderspezifischen Empfehlungen und Bestimmungen und gleicht bei gegebenem Screeningalter und -intervall lediglich die aktuellen Teilnehmerraten an. Andere Studien greifen hingegen grundsätzlich auf die momentanen altersspezifischen Raten der Teilnahme pro Jahr zurück. Bei fast allen Modellanalysen soll das Screening die derzeitige Praxis der Früherkennungsuntersuchung widerspiegeln. Teilweise wird eine Reihe von hypothetischen Screeningszenarien ergänzt. Kulasingam und Meyers (2003)⁷⁵ modellieren hingegen ausschließlich hypothetische Screeningstrategien.

Die angenommene Sensitivität des zytologischen Screenings liegt je nach Studie zwischen 28 und 80 %. In den meisten Studien wird jedoch ein Sensitivitätswert von ca. 60 % verwendet. Die Angaben zur Spezifität liegen indessen konsistent zwischen 94 und 97 %. Zur Abklärung von auffälligen oder unklaren zytologischen Befunden werden je nach Studie und Setting unterschiedliche Kombinationen von diagnostischen Interventionen (wiederholter Pap-Abstrich, HPV-Test, Kolposkopie und Biopsie) modelliert.

6.2.6 Modellvalidierung

Eine Modellvalidierung in Form eines Vergleichs zwischen den Modellprognosen und empirisch erfassten altersspezifischen Infektions-, Erkrankungs- und Sterberaten stellt eine essentielle Voraussetzung dar, um beurteilen zu können, inwieweit das eingesetzte Modell in der Lage ist, den Verlauf und die Häufigkeit der Zielerkrankung adäquat zu reflektieren. Mit Ausnahme der Modellierung von Chesson et al. (2008)¹⁹, die aufgrund der einfachen Modellstruktur keiner Validierung bedarf, wird in allen anderen Publikationen von einer Modellvalidierung berichtet. Die Ausführungen zu den Validierungsergebnissen und den korrespondierenden methodischen Aspekten nehmen in den einzelnen Publikationen jedoch sehr unterschiedlichen Raum ein. Angaben zu einem altersspezifischen Vergleich zwischen prognostizierten Werten und epidemiologischen Daten sind nur wenigen Studien zu entnehmen. Teilweise findet ein Verweis auf vorausgegangene Publikationen statt, in denen eine detaillierte Beschreibung der Modellvalidierung erfolgt. Die zur Modellvalidierung verwendeten Daten stammen überwiegend aus nationalen Statistiken sowie aus entsprechenden Fachpublikationen.

Die meisten Autoren kommen letztlich zu dem Schluss, dass die prognostizierten Modellergebnisse zur altersspezifischen Zervixkarzinominzidenz und -mortalität trotz einiger Abweichungen insgesamt eine gute Übereinstimmung mit beobachteten länderspezifischen Werten aufweisen. In einigen Studien finden sich auch Validierungsergebnisse hinsichtlich der Infektionsprävalenz sowie zur Inzidenz von Krebsvorstufen und Genitalwarzen. Auch hier entsprechen die Modellergebnisse laut den Autoren weitgehend der länderspezifischen epidemiologischen Datenlage. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Prozess der Modellvalidierung in den meisten Studien unzureichend und wenig transparent beschrieben wird. Wie realitätsnah die epidemiologischen Modellprognosen tatsächlich sind, kann daher für den Großteil der Studien nicht eindeutig beurteilt werden.

6.2.7 Epidemiologische Auswirkungen der Einführung der HPV-Impfung

Da sich die 24 eingeschlossenen Studien hauptsächlich mit der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung befassen, sind den meisten Modellanalysen nur äußerst knappe Ausführungen zu den epidemiologischen Auswirkungen der Einführung der HPV-Vakzine zu entnehmen. Gleichwohl ist die Kalkulation der Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse maßgeblich von dem jeweiligen epidemiologischen Impact abhängig. Die meisten Studien, denen Angaben zu den epidemiologischen Auswirkungen zu entnehmen sind, geben entweder die Verringerung des Lebenszeitriskos einer Zervixkarzinomkrankung oder den Prozentsatz der Erkrankungsfälle an, die aufgrund der Einführung der HPV-Impfung bei Fortführung der aktuellen Screeningpraxis verhindert werden können. Bei einem Vergleich der epidemiologischen Prognosen fällt auf, dass eine Reihe von Studien zu annähernd ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich des erwartbaren Reduktionspotentials von Gebärmutterhalskrebs kommt. Diese ca. 60- bis 65-prozentige Reduktion resultiert in der Regel aus der Kombination der jeweiligen Annahme zur Impfstoffwirksamkeit (90 bis 100 %) und der Annahme, dass ca. 70 % aller Zervixkarzinomfälle auf HPV 16/18 zurückzuführen sind. Es ist daher zu erwarten, dass diese Studien auch zu vergleichbaren Ergebnissen bezüglich der Kosten-Effektivität kommen. Dabei gilt es jedoch zu beachten, dass die Kosten-Effektivität nicht allein von den epidemiologischen Auswirkungen einer Gesundheitstechnologie abhängig ist, sondern von einer Reihe weiterer Faktoren (Kosten- und Lebensqualitätswerte, Diskontierungsrate etc.) beeinflusst wird. Darüber hinaus muss deutlich darauf hingewiesen werden, dass die Kosten-Effektivität im Sinn eines ICER keine Aussage über den Public health-Effekt einer Intervention in der Bevölkerung erlaubt. Welche quantitative Verringerung der Inzidenz des Zervixkarzinoms zu erwarten ist, hängt vor allem von der Durchimpfungsrate ab, die in Markov-Modellen jedoch nur wenig oder gar keinen Einfluss auf die Kosten-Effektivität hat.

6.2.8 Ergebnisse der Basisfallanalysen

Obwohl fast allen 24 Studien im Rahmen der jeweiligen Basisfallanalyse eine annähernd identische Fragestellung zugrunde liegt, sind die Resultate enormen Schwankungen unterworfen. Die Ergebnisse der Modellanalysen, in denen die Evaluation der Implementierung der HPV-Impfung für in der Regel zwölfjährige Mädchen bei Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis im Vordergrund steht, liegen aus der Perspektive des jeweiligen Gesundheitssystems zwischen ca. 3.000 Euro und ca. 40.000 Euro pro zusätzlichem QALY bzw. zwischen ca. 9.000 Euro und ca. 65.000 Euro pro LYG. Werden auch Produktionsausfallkosten berücksichtigt, umfasst das ICER eine Spanne von ca. 1.000 Euro bis ca. 51.000 Euro pro LYG. Der Einfluss der indirekten Kosten variiert dabei stark mit dem Setting. Während sich das ICER in der Modellierung aus Österreich¹³² bei Einbeziehung der Produktionsausfallkosten im Vergleich zu dem Ergebnis bei ausschließlicher Berücksichtigung der direkten Kosten um 22 % verringert, liegt diese Reduktion in der norwegischen Modellanalyse⁸⁶ bei 70 % und in der Studie aus Dänemark²⁶ sogar bei bis zu 87 %. Der entsprechende Wert für Deutschland¹¹² liegt hingegen lediglich bei 5 %. Hier schlägt sich offensichtlich der Einfluss einer unterschiedlich hohen Erwerbstätigkeitsquote der weiblichen Bevölkerung nieder.

Die Ergebnisse der Basisfallanalysen der Markov-Modelle (jeweils das Szenario, das dem Schema „Impfung + derzeitiges Screening versus alleiniges Screening“ entspricht oder diesem am nächsten kommt) reichen von ca. 11.000 Euro bis ca. 33.000 Euro pro QALY bzw. von ca. 21.000 Euro bis ca. 56.000 Euro pro LYG.

Aus dem Einsatz von Transmissionsmodellen resultiert im Vergleich zu der Verwendung von Markov-Modellen in der Regel ein geringeres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, da Transmissionsmodelle die Eigenschaft besitzen, Herdenimmunitätseffekte zu berücksichtigen. Mit Ausnahme der dynamischen Modelle von Neilson und Freiesleben de Blasio et al. (2007)⁸⁶ sowie Zechmeister et al. (2007)¹³², liegen die Ergebnisse der Transmissionsmodelle alle unterhalb eines ICER von 20.000 Euro pro QALY bzw. LYG. Das dynamische Modell von Ebasha et al. (2007)³⁷ weist mit ca. 3.000 Euro pro QALY sogar ein wesentlich niedrigeres und damit zugleich auch das insgesamt geringste Kosten-Effektivitäts-Verhältnis bei ausschließlicher Berücksichtigung direkter Kosten auf.

Die Ergebnisse der Transmissionsmodelle von Neilson und Freiesleben de Blasio et al. (2007)⁸⁶ und Zechmeister et al. (2007)¹³² reichen hingegen von ca. 40.000 Euro pro QALY bis über 65.000 Euro pro LYG und übersteigen selbst die Resultate der meisten Markov-Modellierungen. Zurückzuführen sind diese hohen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse hauptsächlich auf die Anwendung eines multiplen Kohortenansatzes, bei dem zwar die Impfkosten für alle geimpften Kohorten zwölfjähriger Mädchen

über einen Zeitraum von 52 Jahren in die Kalkulation des ICER einfließen, die Impfeffekte in Form verhinderter zervixkarzinomrelevanter Erkrankungen jedoch nicht für alle geimpften Kohorten berücksichtigt werden, da die Auswertung bereits 52 Jahre nach der Impfung der ersten Kohorte erfolgt. Darüber hinaus trägt bei diesen beiden Modellierungen die Verwendung von vergleichsweise hohen Diskontierungsraten für Kosten und Gesundheitseffekte (Österreich: 5 %/5 %; Norwegen: 4 %/4 %) zu einem hohen Kosten-Effektivitäts-Verhältnis bei.

Chesson et al. (2008)¹⁹ bedienen sich weder eines Markov-Modells noch eines Transmissionsmodells, sondern verwenden einen Ansatz, der sich an den erwartbaren impfattributablen Inzidenzreduktionen der jeweiligen Zielkrankheiten orientiert. Für dieses inzidenzbasierte Populationsmodell liegen sowohl Szenarien mit als auch ohne kollektiven Schutzeffekt vor. Der Herdenimmunitätseffekt wird jedoch nicht direkt modelliert, wie es in Transmissionsmodellen der Fall ist, sondern es wird lediglich ein zusätzlicher Schutzeffekt für die nicht geimpfte Population angenommen. Darüber hinaus enthält die Publikation eine Modellmodifikation, in der die Kalkulation des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses auf der Modellierung einer einzelnen Kohorte zwölfjähriger Mädchen beruht. Insgesamt reichen die Ergebnisse von ca. 4.000 Euro bis ca. 14.000 Euro pro QALY. Das Populationsmodell ohne Herdenimmunitätseffekt führt in allen Szenarien zu den höchsten Kosten-Effektivitäts-Verhältnissen. Bei Berücksichtigung der Herdenimmunität sinkt das ICER je nach Impftyp und einbezogenem Krankheitspektrum um 30 bis 50 %. Die Ergebnisse der Kohortenmodellanalyse liegen jeweils zwischen den Resultaten der beiden Populationsmodellvarianten. Sowohl die Modellierung einer Vierfachimpfung als auch eine generelle Erweiterung der Zielerkrankungen wirkt sich vorteilhaft auf das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis aus. Zu beachten ist jedoch, dass für eine impfassozierte Reduktion von Karzinomen des Analkanals sowie von malignen oropharyngealen Tumoren derzeit keine Evidenz vorliegt. Im Vergleich zu den in diese Übersichtsarbeit integrierten Markov-Modellen weisen sämtliche Varianten des Modells von Chesson et al. (2008)¹⁹ geringere Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse auf.

Tendenziell weisen die Studien, die die tetravalente Impfung fokussieren, geringere Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse auf als die Modelle, die die bivalente Impfung evaluieren. Abgesehen von dem Modell von Chesson et al. (2008)¹⁹ erlaubt allerdings nur das Modell von Brisson et al. (2007)¹⁶ einen direkten Vergleich beider Impfstoffe. Wird der Effekt der Herdenimmunität außer Acht gelassen, führen beide Modellierungen bei zusätzlicher Berücksichtigung des Effektes der HPV 6/11-Komponente der Impfung zu einer Verringerung des ICER um ca. 30 %, wenngleich auch auf einem anderen Gesamtniveau.

Die Studien, die sowohl eine Kosten-Effektivitäts- als auch eine Kosten-Nutzwert-Analyse durchgeführt haben, ermöglichen eine Bewertung der Auswirkungen der Lebensqualitätsadjustierung auf das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. Obwohl den einzelnen Modellierungen häufig ähnliche oder sogar identische Lebensqualitätswerte zugrunde liegen, variiert die Reduktion des ICER bei Einbeziehung einer Gewichtung der Lebensdauer mit Lebensqualitätswerten zwischen 10 und über 60 %.

Vier Studien beinhalten Modellberechnungen, die auch die Impfung von Jungen mit einschließen. Sowohl die Studie von Elbasha et al. (2007)³⁷ als auch die Modellanalysen von Taira et al. (2004)¹¹⁹ und Zechmeister et al. (2007)¹³² evaluieren die Impfung von zwölfjährigen Mädchen und Jungen im Vergleich zur ausschließlichen Impfung von Mädchen. In jedem Fall wird eine Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis angenommen. Taira et al. (2004)¹¹⁹ berechnen für dieses Szenario ein ICER von 457.059 Euro pro QALY bzw. 552.473 Euro je LYG. Zechmeister et al. (2007)¹³² kalkulieren ein ICER von 316.374 Euro pro LYG bei alleiniger Berücksichtigung direkter Kosten und ein ICER von 304.167 Euro pro LYG bei zusätzlichem Einschluss von indirekten Kosten. In der Modellierung von Elbasha et al. (2007)³⁷ wird die Strategie der zusätzlichen Impfung von zwölfjährigen Jungen von einer Strategie, die eine ausschließliche Impfung von Mädchen und eine Implementierung eines Catch-up-Programms für Mädchen und Frauen bis zum Alter von 24 Jahren vorsieht, dominiert, da letzteres sowohl effektiver als auch weniger kostenintensiv ist. Die effektivste Strategie beinhaltet nach der Analyse von Elbasha et al. (2007)³⁷ eine initiale Impfung von zwölfjährigen Mädchen und Jungen sowie ein Catch-up-Programm für beide Geschlechter bis zum Alter von 24 Jahren und erzielt ein ICER von 42.239 Euro/QALY. Die Studie aus Dänemark²⁶ vergleicht die Impfung von Mädchen und Jungen bei Fortführung der aktuellen Screeningpraxis mit ausschließlichem Screening von Frauen ohne jegliche Impfung. Daraus ergibt sich bei einer Durchimpfungsrate von 70 % ein ICER von 24.853 Euro/LYG bei alleiniger Berücksichtigung der direkten Kosten und ein ICER von 16.987 Euro/LYG beim Einschluss von direkten und indirekten Kosten. Die ausschließliche Impfung von

Mädchen (inkl. Catch-up-Programm für alle Mädchen/Frauen bis zum Alter von 19 Jahren) ist jedoch effektiver und erzielt im Vergleich zum reinen Screening ein ICER von nur 10.828 Euro/LYG bei exklusiver Berücksichtigung der direkten Kosten. Die Ergebnisse dieser dänischen Studie sind jedoch nur eingeschränkt mit den Resultaten der zuvor erläuterten Studien vergleichbar, da die alternativen Impfstrategien alle mit der Strategie ohne Impfung verglichen werden. Dadurch fehlt die Auflistung in Form einer Sequenz von Strategien mit jeweils steigendem ICER. Würde die Strategie der Impfung von Jungen und Mädchen mit der Strategie der ausschließlichen Impfung von Mädchen bei jeweiliger Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis verglichen, betrüge das ICER in der dänischen Studie über 300.000 Euro/LYG.

Neben der Studie aus Dänemark²⁶ und der Modellierung von Elbasha et al. (2007)³⁷ evaluieren zwei weitere Studien diverse Catch-up-Szenarien. Die Modellanalyse von Dasbach et al. (2008)²⁸ evaluiert drei Catch-up-Strategien, bei denen die Altersgrenze für die Catch-up-Impfungen zwischen 14 und 24 Jahren variieren. Das entsprechende ICER liegt je nach angenommener Catch-up-Altersgrenze zwischen 7.980 Euro und 15.482 Euro pro QALY – jeweils im Vergleich mit der nächst effektiveren Strategie. Die ausschließliche Impfung zwölfjähriger Mädchen bei Fortführung der aktuellen Screeningpraxis wird von einer Strategie mit zusätzlicher Catch-up-Impfung für Mädchen bis zum Alter von 14 Jahren erweitert dominiert. Die Catch-up-Strategien in der Modellierung aus Irland⁸⁵ weisen hingegen deutlich höhere Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse auf und liegen nach Angaben der Autoren zwischen 51.468 Euro und 1.041.191 Euro/LYG.

6.2.9 Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

In fast allen Studien erfolgt eine Überprüfung der Parameterunsicherheit, wobei überwiegend auf univariate Sensitivitätsanalysen zurückgegriffen wird. Teilweise werden auch multivariate Analysen durchgeführt, die sich jedoch meistens auf eine simultane Veränderung weniger Variablen beschränken. Probabilistische Sensitivitätsanalysen finden hingegen kaum Anwendung. Hauptsächlich wird der Einfluss folgender Parameter evaluiert:

- Wirksamkeit der Impfung
- Dauer des Impfschutzes
- Kosten der Impfserie
- Kosten der Behandlung von HPV-assoziierten Krankheitsbildern
- Lebensqualitätswerte
- Diskontierungsrate.

Liegt der Basisfallanalyse die Annahme einer lebenslangen Schutzdauer zugrunde, wird im Rahmen der Sensitivitätsanalysen häufig auch untersucht, welchen Einfluss die Notwendigkeit einer Booster-Impfung hat, um einen Langzeitschutz zu gewährleisten. In Transmissionsmodellen wird darüber hinaus oftmals die Durchimpfungsrate variiert. Vergleichsweise selten wird in den Sensitivitätsanalysen der Anteil der HPV 16/18-assoziierten zervikalen Erkrankungen verändert. Catch-up-Impfungen sowie Screeningalter und -intervalle sind ebenso nur vereinzelt Gegenstand der Sensitivitätsanalysen. Die jeweils angenommene Spanne, innerhalb der die Variation der einzelnen Parameter erfolgt, wird in einer Vielzahl von Publikationen gar nicht oder nur unzureichend begründet. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zusammengefasst.

Wenngleich die Ergebnisse der Basisfallanalysen der 19 Modellierungen teilweise stark voneinander abweichen, so kommen hinsichtlich der Sensitivitätsanalysen jedoch viele Studien zu vergleichbaren Resultaten. Als besonders einflussreiche Variable konnte studienübergreifend vor allem die Dauer des Impfschutzes identifiziert werden. In der Modellierung von Bergeron et al. (2008)⁵ geht mit der Beschränkung der Schutzdauer auf zehn Jahre im Vergleich zu der Basisfallanalyse, in der ein lebenslang anhaltender Schutz angenommen wird, beispielsweise ein mehr als vierfach so hohes Kosten-Effektivitäts-Verhältnis einher. Bei einer 20-jährigen Schutzdauer beträgt das ICER das 1,8-fache des Basisfallergebnisses. Die Modellierungen von Kulasingam et al. (2007; 2008)^{73, 74} sagen bei einer Reduktion der Schutzdauer auf zehn Jahre im Vergleich zur Basisfallanalyse ein ca. dreifach so hohes ICER voraus. Bei Brisson et al. (2003)¹⁶, die in der Basisfallanalyse ebenso eine lebenslange Immunisierung annehmen, ist das ICER sogar bei 30-jähriger Schutzdauer immer noch mehr als dreifach so hoch wie der Basisfallwert. In der deutschen Modellanalyse der tetravalenten

Impfung⁵⁸ verdoppelt sich das ICER fast, wenn anstatt von einer lebenslangen Immunisierung von einer 20-jährigen Schutzdauer ausgegangen wird. In der deutschen Modellanalyse der bivalenten Impfung¹¹² hat die Reduktion der Schutzdauer auf zehn Jahre zur Folge, dass das ICER um mehr als das Fünffache ansteigt. Infolgedessen wird der häufig Verwendung findende Schwellenwert von 50.000 Euro pro QALY in einigen Analysen überschritten.

Ein abruptes Versiegen der Schutzwirkung ist jedoch unwahrscheinlich. Daher sind der Evaluation der bivalenten Impfung für den deutschen Versorgungskontext¹¹² Waning-Szenarien zu entnehmen, in denen ein schrittweises Nachlassen des Impfschutzes modelliert wird. Tritt ein jährliches Waning von 5 % nach zehn Jahren ein, beträgt das ICER 28.025 Euro/QALY. Falls ein jährliches Waning von 5 % bereits nach fünf Jahren der vollen Schutzwirkung einsetzt, steigt das ICER zwar auf 34.972 Euro/QALY, liegt damit aber immer noch unter dem Kosten-Effektivitäts-Schwellenwert von 50.000 Euro pro QALY.

Falls eine Booster-Impfung nach zehn oder mehr Jahren notwendig wird, um eine lebenslang anhaltende Immunisierung zu gewährleisten, steigt das ICER im Vergleich zur Basisfallanalyse zwar ebenfalls (je nach Modellierung zwischen 20 und 80 %), bleibt allerdings unterhalb des Schwellenwerts von 50.000 Euro pro QALY. Die Modellierungen, die die Evaluation der tetravalenten Impfung fokussieren, gehen jedoch im Falle eines Boosterbedarfs davon aus, dass nur 50 % der initial geimpften Frauen eine Booster-Dosis erhalten.

In der Modellierung des belgischen HTA-Berichts¹²¹ wird bereits in der Basisfallanalyse von einer einmaligen Booster-Impfung ausgegangen. Erfolgt die Verabreichung einer zeitlich verzögerten zweiten Booster-Dosis, steigen zwar die gewonnenen QALY bzw. Lebensjahre; die ebenfalls steigenden Kosten führen jedoch dazu, dass sich das ICER nicht wesentlich ändert und auf einem hohen Niveau verbleibt (Basisfall mit einer Booster-Impfung: 51.491 Euro/LYG bzw. 32.815 Euro/QALY; zwei-Booster-Szenarios: 51.547 Euro/LYG bzw. 32.911 Euro/QALY). Wird hingegen ein lebenslang anhaltender Schutz ohne jeglichen Booster-Bedarf angenommen, sinkt das ICER auf 22.767 Euro/LYG bzw. 14.448 Euro/QALY. Sanders und Taira (2003)¹⁰³ gehen in ihrer Basisfallanalyse davon aus, dass alle zehn Jahre eine Booster-Impfung verabreicht wird. Wenn ein lebenslanger Schutz bereits durch die initiale Impfserie erreicht wird, sinkt das ICER in dieser Modellierung von 23.528 Euro/QALY auf 13.113 Euro/QALY.

Neben der Schutzdauer stellte sich studienübergreifend auch die Höhe der Diskontierungsrate als ein kritischer Einflussfaktor heraus. Da sich ein Großteil der HPV-induzierten zervikalen Erkrankungen erst nach mehreren Jahren oder Jahrzehnten manifestiert, hängt das ICER maßgeblich von der verwendeten Abzinsungsrate ab. In den univariaten Sensitivitätsanalysen der vorliegenden Publikationen führt eine Diskontierung mit 5 % (Kosten und Outcomes) häufig zu sehr hohen Kosten-Effektivitäts-Verhältnissen, die vereinzelt den Schwellenwert von 50.000 Euro pro QALY übersteigen. Indessen liegt das ICER bei einer Diskontierungsrate von 0 % (Kosten und Outcomes) oftmals unter 5.000 Euro oder sogar unter 3.000 Euro pro QALY. Die Höhe der Diskontierungsrate entscheidet im Hinblick auf das QALY-Maß jedoch nicht nur über die absolute Anzahl der kumulativ gewonnenen QALY, sondern verändert auch die Relationen zwischen den einzelnen Zielerkrankungen. Eine Diskontierung der QALY mit 3 % oder 5 % führt im Vergleich zu den undiskontierten Werten dazu, dass die Genitalwarzen an Bedeutung gewinnen, die zervixkarzinombedingte Mortalität jedoch an Bedeutung verliert. Im Fall der HPV-Impfung wird so durch eine Diskontierung der Gesundheitseffekte das Verhältnis zwischen schwerwiegenderen Konsequenzen und weniger ernsten Auswirkungen beeinflusst. Sehr niedrige Diskontierungsraten verringern zudem die Differenz zwischen den Kosten-Effektivitäts-Verhältnissen der bi- und tetravalenten Impfung, da der Einfluss der Genitalwarzen auf die QALY im Verhältnis zum Zervixkarzinom sinkt.

Während aus der Erhöhung oder Verminderung der Behandlungskosten zervikaler Erkrankungen studienübergreifend nur geringfügige Veränderungen der Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse resultieren, haben die direkt mit der Impfung zusammenhängenden Kosten oft einen erheblichen Einfluss auf die Kosten-Effektivität. Mit ansteigendem Impfpfpreis geht folglich ein erhöhtes Kosten-Effektivitäts-Verhältnis einher; bei sinkendem Impfpfpreis verbessert sich indessen die Kosten-Effektivität der Impfung.

Hinsichtlich des Ausmaßes der Bedeutung der Lebensqualitätswerte kommen die einzelnen Studien teilweise zu differierenden Ergebnissen. Die Veränderung der Lebensqualitätsparameter erfolgt in den jeweiligen Sensitivitätsanalysen jedoch auch auf sehr unterschiedliche Weise. Teilweise werden die Lebensqualitätswerte selber variiert, teilweise nur die zeitliche Dauer der Lebensqualitätswerte.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen von Transmissionsmodellen zeigte sich, dass eine Verringerung der Durchimpfungsrate aufgrund der Herdenimmunität das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis geringfügig verbessern kann. Während in der Basisfallanalyse der Modellierung von Elbasha et al. (2007)³⁷ bei 70-prozentiger Durchimpfungsrate das ICER bei 2.779 Euro pro QALY liegt, sinkt es bei einer Impfbedeckung von 50 % auf 2.471 Euro pro QALY. Eine Durchimpfungsrate von 90 % hat hingegen ein Ansteigen auf 3.233 Euro/QALY zur Folge. Von einem ähnlichen Effekt berichten auch Dasbach et al. (2008)²⁸.

Wie mehreren Analysen zu entnehmen ist, geht mit der Verzögerung der Impfung auf das 15. Lebensjahr keine bedeutende Veränderung der Kosten-Effektivität einher. Die deutsche Modellierung der bivalenten Impfung¹¹² zeigt sogar, dass sich die Kosten-Effektivität bei einer Impfung im Alter 20 Jahren nur geringfügig verändert bzw. das ICER lediglich von 17.437 Euro/QALY auf 18.071 Euro/QALY ansteigt. Eine mäßige Veränderung des Anteils der HPV (6/11/16/18)-assoziierten Erkrankungen hat einen moderaten Effekt auf das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. Eine Variation der Impfwirksamkeit zwischen 75 % und 100 % beeinflusst die Kosten-Effektivität in geringem bis moderatem Maß. Auch die potentielle Kreuzprotektion hat nur einen geringen Effekt auf die Kosten-Effektivität.

Nur wenige Modellierungen beschäftigen sich in Sensitivitätsanalysen mit einer Veränderung von Screeningparametern. Eine Verzögerung des Screeningeintrittsalters sowie eine Verlängerung der Screeningintervalle führen bei der Berücksichtigung von QALY als Outcomeeinheit in mehreren Studien zu einer verbesserten Kosten-Effektivität. Ein Verlängerung des Screeningintervalls auf drei Jahre hat in der deutschen Modellierung der bivalenten Impfung¹¹² zur Folge, dass das ICER auf ca. 8.000 Euro/QALY sinkt. In der belgischen Modellierung¹²¹ wird im Rahmen einer probabilistischen Sensitivitätsanalyse indessen der Einfluss einer reduzierten Screeningcompliance untersucht. Sänke die Screeningteilnahmerate aufgrund der Einführung der Impfung von 79,1 auf 59 %, würde die Impfstrategie (inkl. Screening) mit einer 63-prozentigen Wahrscheinlichkeit von der Strategie des alleinigen Screenings dominiert.

Neben der belgischen Modellierung¹²¹ führen nur Brisson et al. (2007)¹⁶ eine probabilistische Sensitivitätsanalyse durch. Im kanadischen Modell ist der probabilistische Ansatz jedoch auf eine Dreiecksverteilung in Bezug auf zwei Parameter (Stückkosten und QALY-Gewichte) begrenzt. Die Analyse kommt zu dem Ergebnis, dass das ICER mit hoher Wahrscheinlichkeit unter dem Schwellenwert von 50.000 liegt. Multivariate deterministische Sensitivitätsanalysen beschränken sich meistens auf eine Best-case- bzw. Worst-case-Analyse. In den beiden Modellierungen von Kulasingam et al. (2007; 2008)^{73, 74} werden im Rahmen dieser Extremwertanalysen zudem ausschließlich Impfparameter (Wirksamkeit, Schutzdauer etc.) variiert. Während sich das ICER in den Best-Case-Szenarien von Kulasingam et al. (2007; 2008)^{73, 74} im Vergleich zum Basisfallergebnis um bis zu 12 % verringert, erhöht sich das ICER in den Worst-case-Szenarien um ca. 300 %. Die Best- bzw. Worst-case-Analysen in der Modellierung von Siebert et al. (2008)¹¹² beschränken sich nicht nur auf Impfparameter und weisen eine Spanne von ca. 6.000 Euro bis ca. 40.000 Euro/QALY auf.

6.2.10 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zwei der insgesamt 24 Modellierungen stellen Modelladaptionen dar, die die deutsche Versorgungssituation berücksichtigen. Für die übrigen 22 Studien ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext als eingeschränkt zu bewerten. Zum einen variiert die Inzidenz HPV-assoziiierter Erkrankungen von Land zu Land, zum anderen erschweren unterschiedliche Versorgungs- und Kostenstrukturen eine länderübergreifende Generalisierung der Ergebnisse. Die in Deutschland für die einzelnen Krankheitsereignisse anfallenden Kosten weichen teilweise erheblich von den in den 22 vorliegenden internationalen Modellierungsstudien eingesetzten Kostenwerten ab. Ebenso reflektieren die Verwendung findenden Screeningparameter in den meisten Fällen nicht den deutschen Versorgungsstandard.

6.2.11 Limitationen der Studien

Obwohl fast alle Autoren der integrierten Studien die HPV-Impfung als kosteneffektiv bewerten, existiert eine Reihe von Unsicherheiten, mit denen eine mögliche Überschätzung der Kosten-Effektivität der Vakzine verbunden ist. Eine dieser Unsicherheiten besteht in der bislang unbekanntem

Schutzdauer. Das maximale Follow-up der klinischen Wirksamkeitsstudien zur HPV-Impfung beträgt derzeit ca. fünf Jahre, wobei sich diese Dauer lediglich auf Phase II-Studien beschränkt. Die Nachbeobachtungszeiträume der Phase III-Studien beschränken sich im Fall der tetravalenten Impfung auf drei Jahre und im Fall der bivalenten Impfung auf 15 Monate. Bei Berücksichtigung der derzeitigen Evidenzlage stellt die in vielen Modellanalysen Verwendung findende Annahme einer lebenslangen Schutzdauer daher eine äußerst optimistische Projektion dar. Selbst die Annahme einer zehn Jahre anhaltenden Immunität ist bislang durch klinische Daten nicht abgesichert. Demzufolge ist auch völlig unklar, ob im Fall eines Absinkens des Impfschutzes eine oder mehrere Booster-Impfungen nötig sein werden, um eine langfristige Immunisierung zu generieren.

Ebenso ist der derzeit angenommene Anteil der HPV 16/18-attributablen Zervixkarzinome von 70 % kritisch zu hinterfragen, da auch hierzu gegenwärtig keine Daten aus klinischen Wirksamkeitsstudien vorliegen. Bislang stützt sich die Annahme, dass ca. 70 % aller Zervixkarzinomfälle durch die HPV-Impfung verhindert werden können, vornehmlich auf epidemiologische Daten aus Querschnittsstudien. In diesen gepoolten Datenanalysen wird der Anteil multipler Infektionen jedoch höchstwahrscheinlich unterschätzt^{20, 121}. Infolgedessen stellt voraussichtlich auch die Zuschreibung von 70 % aller Zervixkarzinome auf die beiden Hochrisikotypen HPV 16 und 18 eine Überschätzung dar, was wiederum eine Überschätzung der Kosten-Effektivität nach sich ziehen würde.

Eine weitere Überschätzung der Kosten-Effektivität könnte aus einem potentiellen Replacement resultieren. Ob ein Replacement zu erwarten ist, lässt sich auf Basis der derzeitigen Evidenz nicht sicher beurteilen. Falls die Immunisierung gegen bis zu vier HPV-Typen eine ökologische Nische hinterlassen sollte, die andere HPV-Viren mit bislang unbekanntem pathogenem Potential ausfüllen könnten, wäre sowohl die Effektivität als auch die Kosten-Effektivität der HPV-Impfung in Frage zu stellen. Des Weiteren sind die Auswirkungen der Implementierung der Impfung auf das Screeningverhalten ungewiss. Eine sich verringemde Teilnehmerrate würde die Kosten-Effektivität der Impfung negativ beeinflussen, da die Fortführung eines regelmäßigen Screenings weiterhin erforderlich bleibt, um zervikale Läsionen zu entdecken, die nicht auf die beiden Hochrisikotypen der Impfung zurückzuführen sind.

Einige Faktoren deuten hingegen eher auf eine potentielle Unterschätzung der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung hin. So wurde in den vorliegenden Modellierungen beispielsweise nur selten ein zusätzlicher Schutzeffekt vor Infektionen mit phylogenetisch verwandten HPV-Typen angenommen. Beide Impfstoffe konnten im Rahmen klinischer Studien jedoch einen Schutz vor HPV-Typen zeigen, die nicht zu dem originären Zielspektrum der HPV-Impfung gehören. Ein Nachweis für den Surrogatparameter CIN 2+ liegt allerdings bislang nur für die tetravalente Impfung vor. Darüber hinaus ist aufgrund biologischer Plausibilität anzunehmen, dass die HPV-Impfung nicht nur vor zervikalen HPV-bedingten Erkrankungen schützt, sondern auch dazu beitragen kann, andere HPV-assoziierte Neubildungen zu verhindern. Zu weiteren Hochrisiko-HPV-attributablen Erkrankungen zählen verschiedene gynäkologische Tumore, Penis- und Analkarzinome sowie oropharyngeale Karzinome. Die tetravalente Impfung könnte angesichts ihres erweiterten Schutzespektrums (HPV 6/11) zudem Potential besitzen, auch vor der seltenen aber kostenintensiven Niedrigrisiko-HPV-assoziierten Rezidivierenden Respiratorischen Papillomatose zu schützen. Auch die in den meisten Studien fehlende Berücksichtigung indirekter Kosten trägt zu einer Unterschätzung der Kosten-Effektivität der HPV-Impfung bei. Letztlich führen Markov-Modelle im Allgemeinen zu höheren Kosten-Effektivitäts-Verhältnissen, da die kollektiven Schutzeffekte der Herdenimmunität in die Kalkulationen nicht mit eingehen. Bei einer sehr hohen Durchimpfungsrate wird die Herdenimmunität jedoch keinen substantiellen Beitrag zur Kosten-Effektivität leisten können, da der größte Teil der Zielpopulation bereits selbst geimpft ist und damit eine individuelle Immunität besitzt.

Neben den erläuterten Faktoren, die auf eine potentielle Über- bzw. Unterschätzung der Kosten-Effektivität hinweisen, sind die Modellanalysen einer Reihe weiterer Limitationen unterworfen. Häufig fehlen sowohl eine transparente Darstellung der Modellstruktur als auch eine ausführliche Erläuterung der möglichen Gesundheitszustände. Mehrere Studien, die bereits bestehende Modelle adaptieren und weiterentwickeln, verweisen in diesem Zusammenhang zwar oftmals auf vorausgegangene Publikationen, in denen eine Vorstellung des jeweiligen Originalmodells erfolgt; unbeantwortet bleibt jedoch, wie sich die mit der Adaption einhergehenden Veränderungen bzw. Ergänzungen konkret ausgestalten. Darüber hinaus lassen einige Studien eine vollständige Auflistung der verwendeten Parameter und Übergangswahrscheinlichkeiten vermissen. Nur wenige Studien nutzen hingegen die

Möglichkeit, in einem Online-Appendix detaillierte Auskünfte über alle relevanten Variablen zu geben. Ein erhebliches Defizit stellt ferner das häufige Fehlen von HPV-spezifischen Progressions- und Remissionswahrscheinlichkeiten dar.

Auch der Validierungsprozess und die entsprechenden Validierungsergebnisse werden vielfach nur in unzureichender Weise beschrieben. Zu kritisieren ist in vielen Fällen ebenfalls die Wahl äußerst optimistischer Basisfallannahmen. In kaum einer Studie findet zudem eine eingehende Auseinandersetzung mit den verwendeten Inputparametern und Annahmen statt. Insbesondere die direkt mit der Impfung verbundenen Unsicherheiten werden zu wenig thematisiert und diskutiert. Stattdessen wird die Wahl einer Variablenausprägung vielfach damit begründet, dass andere Modellierungen vormals ebenso verfahren sind. Hinsichtlich der Überprüfung von Unsicherheiten muss festgestellt werden, dass die meisten Studien das Potential von Sensitivitätsanalysen nicht annähernd ausschöpfen. Die Wahl der den Sensitivitätsanalysen zugrunde liegenden Variationspektren wird selten plausibel erläutert oder belegt. Teilweise erfolgt lediglich eine Überprüfung der Unsicherheiten in eine Richtung. Auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden vielfach nur unzureichend erläutert. Intensive multivariate Analysen sind kaum zu finden. Probabilistische Betrachtungsweisen fehlen sogar fast völlig. Das Defizit an probabilistischen Sensitivitätsanalysen ist allerdings überwiegend auf die mangelnde Datengrundlage zurückzuführen. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass vielen Publikationen keine ausführliche kritische Diskussion der Modellparameter und der Ergebnisse zu entnehmen ist. Dies ist vor dem Hintergrund substantieller Unsicherheiten jedoch nicht nachzuvollziehen. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass bei der Mehrzahl der Studien ein Interessenkonflikt der Autoren nicht ausgeschlossen werden kann. Oftmals wurden die entsprechenden Studien direkt von einer der pharmazeutischen Herstellerfirmen finanziert. Häufig stehen bzw. standen die Autoren in einem Beschäftigungsverhältnis mit den Herstellerfirmen, erhielten Forschungsunterstützungen oder waren als Berater für Merck & Co. Inc., Sanofi Pasteur MSD oder GlaxoSmithKline tätig.

6.3 Ethische, soziale und juristische Implikationen

Im Zentrum der ethisch/sozial/juristischen Diskussion stehen die Bereiche Akzeptanz der Impfung, Impfzwang, und Zugang zur Impfung.

Da die Impfungen nur vorbeugend, nicht aber therapeutisch wirken, muss die Impfung vor dem Beginn des Geschlechtsverkehrs erfolgen. Dies spiegelt sich auch in den Altersempfehlungen der STIKO¹⁵. Dies wirft Fragen hinsichtlich der Akzeptanz einer Impfung junger Mädchen gegen einen sexuell übertragbaren Erreger auf. Die Studien zur Akzeptanz der Impfung berichten überwiegend hohe Zustimmung in allen befragten Bevölkerungsgruppen. Es gibt aber höhere Anteile von Impfskeptikern in einigen Teilpopulationen. Keine der Untersuchungen zur Akzeptanz der Impfung bei Eltern wurde in Deutschland durchgeführt. Es ist daher unklar, inwieweit diese Ergebnisse übertragbar sind.

Weitgehend irrelevant für deutsche Verhältnisse sind die in anderen Ländern diskutierten Aspekte Impfzwang und allgemeine Zugänglichkeit der Impfung. Impfungen sind in Deutschland freiwillig, eine Verpflichtung ist derzeit nicht geplant und wohl auch politisch nicht durchsetzbar. Die allgemeine Zugänglichkeit der HPV-Impfung ist prinzipiell durch die Übernahme der Impfung in den Leistungskatalog der GKV gegeben. Die Erfahrungen aus anderen Impfprogrammen legen allerdings nahe, dass nicht alle Bevölkerungsgruppen an den Impfprogrammen teilnehmen werden. Eine britische Studie berichtet von einer Teilnehmerate von 71 % bei zwölf- bis 13-jährigen Schülerinnen¹⁴. In dieser Studie gab es schriftliche Einladungen zur Teilnahme und die Impfungen wurden in Schulen durchgeführt, was die Teilnehmerate positiv beeinflusst. Solche Maßnahmen sind derzeit in Deutschland nicht vorgesehen. In Deutschland sind die HPV-Impfungen (wie auch die Früherkennungsprogramme auf das Zervixkarzinom) als sogenannte opportunistische Programme organisiert, d. h. es gibt keine systematische, qualitätsgesicherte Durchführung. Diese Organisationsform lässt einige wichtige Fragen etwa nach der Beteiligung an den Impfungen, oder der späteren Teilnahme an den Screenings - auch nach erfolgter Impfung - unbeantwortet.

In der zitierten britischen Studie zeigte sich, dass Mädchen aus ethnischen Minoritäten oder niedrigeren Sozialschichten häufiger nicht an den Impfprogrammen teilgenommen haben¹⁴. Dies ist problematisch, weil Personen aus niedrigeren Sozialschichten auch seltener an Krebsvorsorgeuntersuchungen teilnehmen⁶⁹. Die STIKO empfiehlt daher schulbasierte Impfprogramme durch den

öffentlichen Gesundheitsdienst, um möglichst hohe Impfquoten zu erreichen und die gesundheitliche Chancengleichheit zu fördern¹¹⁵.

7 Schlussfolgerungen und Empfehlungen

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 sinken wird. In klinischen Studien zeigte die HPV-Impfung einen wirksamen Schutz vor den onkogenen HPV-Typen 16 und 18. Für die tetravalente Impfung ließ sich auch ein Nachweis der Schutzwirkung hinsichtlich HPV 6 und 11 erbringen. Die Resultate mehrerer Phase II- und III-Studien belegen eine fast 100-prozentige Wirksamkeit der prophylaktischen Impfstoffe gegenüber typspezifischen inzidenten und persistierenden Infektionen sowie gegenüber dem für das Zervixkarzinom anerkannten Surrogatmarker CIN 2+ (HPV 16/18-assoziiert) in weiblichen Populationen (Alter: 15 bis 26 Jahre) mit HPV-spezifischer Naivität. Der Vierfach-Impfstoff konnte des Weiteren auch einen hohen Schutz vor Genitalwarzen und intraepithelialen Neoplasien an Vulva und Vagina bieten. Bei Frauen, bei denen zum Zeitpunkt der Impfung zum Teil bereits eine entsprechende Infektion vorlag, konnte jedoch nur eine erheblich verminderte Schutzwirkung nachgewiesen werden. Das impfattributable Reduktionspotential im Hinblick auf die Gesamtzahl aller CIN 2+Läsionen – unabhängig vom HPV-Typ – lag bei Frauen, die vor der Impfung bereits teilweise mit einem oder mehreren HPV-Typen infiziert waren, unter 20 %. Diese Ergebnisse bestätigen den ausschließlich prophylaktischen Charakter der HPV-Vakzine und verdeutlichen, dass eine hohe Wirksamkeit nur dann zu erwarten ist, wenn Mädchen und jungen Frauen vor ihrem sexuellen Debüt geimpft werden.

Beide Impfstoffe verfügen über ein Kreuzprotektionspotential hinsichtlich der Verhinderung von Infektionen mit phylogenetisch verwandten HPV-Typen; für den Endpunkt CIN 2+ erfolgte ein Nachweis der Kreuzprotektion jedoch bislang nur für die tetravalente Impfung.

Laut 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 Schwellenwerts von 50.000 Euro pro zusätzlichem QALY liegt und die HPV-Impfung damit eine kosteneffektive Intervention darstellt. 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. Darüber hinaus ist die Kosten-Effektivität der Impfung entscheidend von einer hohen Screeningteilnahmerate abhängig. Eine Studie aus einem europäischen Nachbarland konnte zeigen, dass mit einem Absinken der Screeningteilnahmerate in einer geimpften Population auch die Wahrscheinlichkeit sinkt, dass die zusätzliche HPV-Impfung eine kosteneffektive Alternative darstellt.

Für die HPV-Impfung spricht der generelle Vorteil einer primärpräventiven Intervention, denn während eine Screeningmaßnahme erst dann greift, wenn bereits Vorstufen der Zielerkrankung eingetreten sind, kann eine Impfung die jeweilige Zielerkrankung in der Regel komplett verhindern. Eine Quantifizierung des Effekts der HPV-Impfung auf die Zervixkarzinominzidenz und -mortalität ist zum derzeitigen Zeitpunkt jedoch nicht sicher möglich. Die vollständigen Auswirkungen der Einführung der HPV-Impfung werden aller Voraussicht nach erst in Jahrzehnten adäquat beurteilt werden können. Die HPV-Impfung stellt zwar eine bedeutende Innovation für die Zervixkarzinomprävention dar und besitzt ein hohes Nutzenpotential; zahlreiche Unsicherheiten und ungeklärte Fragen limitieren die Realisierung dieses Potentials jedoch. Offene Fragen betreffen unter anderem die Dauer des Impfschutzes, mögliche seltene Nebenwirkungen oder den Ersatz von HPV 16/18 durch andere kanzerogene HPV-Varianten. Die Auswirkungen der Impfungen auf der Bevölkerungsebene sind darüber hinaus abhängig von der Impfquote und den Auswirkungen auf die bestehenden Früherkennungsuntersuchungen.

Die Entscheidungsträger stehen vor der Herausforderung, den potentiellen Nutzen und die vielfältigen Unsicherheiten der HPV-Impfung abzuwägen; insbesondere, da die Impfung mit Kosten von über 400 Euro für die Grundimmunisierung eine sehr kostenintensive Intervention darstellt. Eine Option, die möglichen Kosten und damit auch das korrespondierende Entscheidungsrisiko zu begrenzen, bestünde in dem 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, um einen langfristigen Schutz zu gewährleisten.

Eine Massenimpfung sollte darüber hinaus unbedingt eine wissenschaftliche Begleitung in Form der Implementierung eines spezifischen Pharmakovigilanzsystems (inklusive Impfreister) erfahren. Besondere Aufmerksamkeit sollte dabei sowohl einem potentiellen Serotypen-Replacement als auch der Überwachung der Schutzdauer geschenkt werden. Letzteres stellt eine essentielle Voraussetzung dar, um im Fall eines Absinkens des impfinduzierten Antikörpertiters den Bedarf einer Booster-Impfung rechtzeitig abschätzen zu können. Mit der Implementierung der HPV-Impfung sollten außerdem Bemühungen einhergehen, die Screeningcompliance auf einem hohen Niveau zu halten, da ein Absinken der Teilnahmerate trotz Impfung langfristig zu einem Anstieg der Zervixkarzinominzidenz und -mortalität führen könnte. Der Einführung eines organisierten Screeningprogramms sowie eines -registers sollte daher eine hohe Priorität eingeräumt werden. Wünschenswert wäre in diesem Kontext auch eine enge Verzahnung von HPV-Impfung und den entsprechenden Früherkennungsprogrammen, um Synergieeffekte nutzen zu können. Geeignete Maßnahmen zur Optimierung der Primär- und Sekundärprävention des Zervixkarzinoms sind etwa schulbasierte Impfprogramme zur Erhöhung der Impfquote und Einladungssysteme für die Früherkennungsuntersuchungen auf das Zervixkarzinom.

Intensiver Forschungsbedarf besteht vor allem hinsichtlich der Eigenschaften der HPV-Impfung. Dies umfasst mehr Erkenntnisse über die Schutzdauer, die Höhe eines minimal schützenden Antikörperspiegels, das Kreuzprotektionspotential, ein mögliches Serotypen-Replacement und die Rolle des neuen Adjuvans AS04, welches im bivalenten Impfstoff eingesetzt wird. In Langzeitstudien wird zu klären sein, inwieweit die Unterbrechung der auf eine persistierende HPV-Infektion häufig folgenden Kausalitätskette (HPV-Infektion – CIN – Zervixkarzinom) zu einer Reduktion der Neuerkrankungszahlen und der zervixkarzinombedingten Mortalität führen wird. Ebenso gilt es zu erforschen, welchen Schutzeffekt die Impfung vor weiteren HPV-bedingten malignen Tumorerkrankungen bieten kann.

Public health-Experten sind zudem gefordert, Kommunikations- und Informationsstrategien zu entwickeln, um die Öffentlichkeit und die Zielgruppen adäquat und unabhängig über HPV, HPV-bedingte Erkrankungen und die entsprechenden Präventionsmöglichkeiten mit ihren jeweiligen Limitationen zu informieren.

Darüber hinaus existiert eine Reihe gesundheitsökonomischer Herausforderungen. Es wird erforderlich sein, verschiedene Zervixkarzinompräventionsstrategien, die diverse Kombinationen aus primär- und sekundärpräventiven Maßnahmen umfassen, zu evaluieren. Dabei sollten die HPV-Impfung, das zytologische Screening aber auch der HPV-Test berücksichtigt werden. Die Ermittlung eines optimalen Screeningeintrittsalters und eines bestmöglichen Screeningintervalls bei implementierter Impfung sollten ebenso auf der gesundheitsökonomischen Forschungsagenda stehen wie die Evaluation einer Umstellung des opportunistischen auf ein organisiertes Screeningprogramm. Die Strategie, auf eine Intensivierung der konventionellen Abstrichuntersuchung samt Einladungssystem zu setzen, würde aller Voraussicht nach zwar ebenfalls mit hohen Kosten einhergehen, hätte im Vergleich zur HPV-Impfung, die sich derzeit lediglich gegen zwei Hochrisiko-HPV-Typen richtet, den Vorteil, dass sich die zytologische Früherkennung nicht nur auf HPV 16/18-attributable zervikale Dysplasien beschränkt. Bei der Evaluation von Impfszenarien ist darauf zu achten, dass alle relevanten Unsicherheiten in ausreichendem Maß einbezogen werden und dass auch Folgekosten, die mit der Implementierung von Registern und Pharmakovigilanzsystemen oder den Bemühungen, die Screeningteilnahmerate auf einem hohen Niveau zu halten, einhergehen, Eingang in die Kalkulation finden. Um möglichen Interessenkonflikten entgegenzuwirken, sollte eine Evaluation durch unabhängige Forschungsinstitutionen gefördert werden.

Abschließend ist festzuhalten, dass aufgrund der aufgezeigten Evidenzlücken eine Aktualisierung des vorliegenden Berichtes in regelmäßigen Abständen zu empfehlen ist.

8 Literaturverzeichnis

1. Altenhof L. Hochrechnungen zur Akzeptanz von Gesundheitsuntersuchungen und Krebsfrüherkennungsuntersuchungen bei gesetzlich Versicherten. 2005. Berlin, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland.
2. Andersson S, Rylander E, Larsson B, Strand A, Silfversvärd C, Wilander E: The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *European Journal of Cancer* 2001; 37: 246-250.
3. Anttila A, Ronco A, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M, Weiderpass E: Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *British Journal of Cancer* 2004; 91: 935-941.
4. Ault KA: Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *The Lancet* 2007; 369(9576): 1861-1868.
5. Bergeron C, Llargeron N, McAllister R, Mathevet P, Remy V: Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2008; 24(1): 10-19.
6. Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Meijer CJ: Natural history and screening model for high-risk human papillomavirus infection, neoplasia and cervical cancer in the Netherlands. *International Journal of Cancer* 2005; 115(2): 268-275.
7. Bird S: Children and adolescents - who can give consent? *Australian Family Physician* 2007; 36(3): 165-166.
8. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD, Castellsague X, Rusche SA, Lukac S, Bryan JT, Cavanaugh PF, Reisinger KS: Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118(N5): 2135-2145.
9. Bosch FX, de Sanjosé S: The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Disease Markers* 2007; 23(4): 213-227.
10. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV: The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55(4): 244-265.
11. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV: Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. Journal of the National Cancer Institute* 1995; 87(11): 796-802.
12. Brabin L, Roberts SA, Farzaneh F, Kitchener HC: Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: a survey of parental attitudes. *Vaccine* 2006; 24(16): 3087-3094.
13. Brabin L, Roberts SA, Kitchener HC: A semi-qualitative study of attitudes to vaccinating adolescents against human papillomavirus without parental consent. *BMC Public Health* 2007; 7(147): 20.
14. Brabin L, Roberts SA, Stretch R, Baxter D, Chambers G, Kitchener H, McCann R: Uptake of first two doses of human papillomavirus vaccine by adolescent schoolgirls in Manchester: prospective cohort study. *British Medical Journal* 2008; 336(7652): 1056-1058.
15. Brisson M, de Van V, de Wals P, Boily MC: Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. *The Canadian Medical Association Journal* 2007; 177(5): 464-468.

16. Brisson M, van de Velde N, de Wals P, Boily MC: The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine* 2007; 25(29): 5399-5408.
17. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler C, Perez G, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Joura EA, Kurman R, Majewski S, Munoz N, Myers E, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci L, Giacoletti K, Sings HL, James M, Hesley TM, Barr E: The impact of quadrivalent HPV (type 6/11/16/18) L1 VLP vaccine on infection and disease due to oncogenic non-vaccine hpv types in generally hpv naive women aged 16-18. *The Journal of Infectious Diseases* 2009; in press.
18. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. *Jugendsexualität*. 2006.
19. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE: Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States. *Emerging Infectious Diseases* 2008; 14(2): 244-251.
20. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL: Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3-26-S3/34.
21. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S: Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2003; 89(1): 101-105.
22. Colgrove J: The ethics and politics of compulsory HPV vaccination. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355(23): 2389-2391.
23. Constantine NA, Jerman P: Acceptance of human papillomavirus vaccination among Californian parents of daughters: a representative statewide analysis. *Journal of Adolescent Health* 2007; 40(2): 108-115.
24. Coupé V, van Ginkel J, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J. HPV 16/18 vaccination and prevention of cervical cancer: cost-effectiveness analysis on the basis of a simulation model. 2008. Den Haag, Health Council of the Netherlands. *Vaccination against cervical cancer*.
25. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *International Journal of Cancer* 2006; 119(5): 1095-1101.
26. Danish Centre for Health Technology Assessment. *Reductions in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) - a health technology assesment*. 2007. Copenhagen, National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment.
27. Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP: Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiologic Reviews* 2006; 28(1): 88-100.
28. Dasbach EJ, Insinga RP, Elbasha EH: The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008; in press.
29. de Kok IMCM, van Ballegooijen M, Habbema JDF. *Cost-effectiveness analyses of implementing HPV vaccination in the Dutch National Vaccination Program*. 2008. Den Haag, Health Council of the Netherlands. *Vaccination against cervical cancer*.
30. de Melo-Martín I: The promise of the human papillomavirus vaccine does not confer immunity against ethical reflection. *The Oncologist* 2006; 11(4): 393-396.
31. De Soto J: Should HPV vaccination be mandatory? *The Journal of Family Practice* 2007; 56(4): 267-268.

32. de Velde NV, Brisson M, Boily MC: Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: Quantifying the impact of parameter uncertainty. *American Journal of Epidemiology* 2007; 165(N7): 762-775.
33. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H: Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1): 17-27.
34. Debicki D, Ferko N, Demarteau N, Gallivan S, Bauch C, Anonychuk A, Mantovani L, Capri S, Chou CY, Standaert B, Annemans L: Comparison of detailed and succinct cohort modelling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination. *Vaccine* 2008; in press.
35. Denny L, Sankaranarayanan, R.: Secondary prevention of cervical cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2006; 94, Supplement 1: S65-S70.
36. Dören M, Gerhardus A, Gerlach FM, Hornberg C, Kochen MM, Kolip P, Ludwig W.-D., Mühlhauser I, Razum O, Rosenbrock R, Schach C, Schmacke N, Windeler J. Wissenschaftler/innen fordern Neubewertung der HPV-Impfung und ein Ende der irreführenden Informationen. 2008.
www.uni-bielefeld.de/gesundhw/ag3/downloads/Stellungnahme_Wirksamkeit_HPVImpfung_mit_Referenzen.pdf (28.01.2009).
37. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP: Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerging Infectious Diseases* 2007; 13(1): 28-41.
38. European Center for Disease prevention and Control. Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. 2008.
39. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Cervarix. Summary of Product Characteristics. 2008. London, European Medicines Agency.
40. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Gardasil. Summary of Product Characteristics. 2008. London, European Medicines Agency.
41. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Gardasil. Scientific Discussion. 2008; EMEA/H/C/000703/II/0013. London, European Medicines Agency.
42. Farrell RM, Rome ES: Adolescents' access and consent to the human papillomavirus vaccine: a critical aspect for immunization success. *Pediatrics* 2007; 120(2): 434-437.
43. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A: Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *The Canadian Medical Association Journal* 2001; 164(7): 1017-1025.
44. Frelay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5, version 2.0. 2004. Lyon, IARC Press.
45. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356(19): 1928-1943.
46. Garnett GP: Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 191 Suppl 1: S97-106.
47. Gerber R: Mandatory cervical cancer vaccinations. *Journal of Law, Medicine & Ethics* 2007; 35(3): 495-497.
48. Gold MR, Franks P, McCoy KI, Fryback DG: Toward consistency in cost-utility analyses: using national measures to create condition-specific values. *Medical Care* 1998; 36(6): 778-792.
49. Goldie SJ, Grima D, Kohli M, Wright TC, Weinstein M, Franco E: A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *International Journal of Cancer* 2003; 106(6): 896-904.

50. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E: Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96(8): 604-615.
51. Haber G, Malow RM, Zimet GD: The HPV vaccine mandate controversy. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2007; 20(6): 325-331.
52. Harper DM: Impact of vaccination with Cervarix[®] on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15-25 years of age. *Gynecologic Oncology* 2008.
53. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, de Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2004; 364(9447): 1757-1765.
54. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G: Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *The Lancet* 2006; 367(9518): 1247-1255.
55. Hawks JH: Cancer prevention or parents' rights? *Urologic nursing* 2007; 27(2): 110-111.
56. Hildesheim A, Berrington de Gonz ales A: Etiology and prevention of cervical adenocarcinomas. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98: 292-293.
57. Hillemanns P, Dannecker C: Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie. M nchen, 2004.
58. Hillemanns P, Petry KU, Langeron N, McAllister R, Tolley K, B usch K: Cost-effectiveness of a tetravalent human papillomavirus vaccine in Germany. *Journal of Public Health* 2008; online first.
59. Hillemanns P, Thaler C, Kimmig R: Epidemiologie und Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie - Ist das derzeitige Konzept von Screening und Diagnostik noch aktuell? *Gyn kologische geburtshilfliche Rundschau* 1997; 37(4): 179-190.
60. Hirte M, Schmidt-Troschke S, Rabe S: HPV-Impfung - fragliche Wirkung und viele Nebenwirkungen. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2008; 148(8): 69-70.
61. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338(7): 423-428.
62. H pfl R: Papillomavirusimpfstoff nun zugelassen. Ethische und logistische  berlegungen. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2007; 5(5): 349-352.
63. Institute of Medicine: Vaccines for the 21st century: a tool for decision making. Washington, D.C., 2000.
64. International Agency for Research on Cancer (IARC): Handbooks of Cancer Prevention: Cervix Cancer Screening. Lyon, France, 2005.
65. Jadad AR, Haynes RB, Hunt D, Browman GP: The internet and evidence-based decision-making: a needed synergy for efficient knowledge management in health care. *The Canadian Medical Association Journal* 2000; 162(3): 362-365.
66. Jenkins D: A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecologic Oncology* 2008.
67. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ: Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *British Medical Journal* 2008; 337: a769.

68. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Garland SM, Harper DM, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Jones RW, Bryan J, Taddeo FJ, Bautista OM, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego JW, Sattler C, Barr E, Paavonen J: Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *The Lancet* 2007; 369(9574): 1693-1702.
69. Kahl H, Holling H, Kamtsiuris P: Utilization of health screening studies and measures for health promotion. *Gesundheitswesen* 1999; 61: 163-168.
70. Kim JJ, Goldie SJ: Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359(8): 821-832.
71. Kohli M, Ferko N, Martin A, Franco EL, Jenkins D, Gallivan S, Sherlaw-Johnson C, Drummond M: Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK. *British Journal of Cancer* 2007; 96(1): 143-150.
72. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347(21): 1645-1651.
73. Kulasingam S, Connelly L, Conway E, Hocking JS, Myers E, Regan DG, Roder D, Ross J, Wain G: A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sexual Health* 2007; 4(3): 165-175.
74. Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, Llargeron N, Myers ER: Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: a cost-effectiveness analysis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2008; 6(1): 4.
75. Kulasingam SL, Myers ER: Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *The Journal of the American Medical Association* 2003; 290(6): 781-789.
76. Lévy-Bruhl D, Yudjakwu Y, Dervaux B, Lenne X. Medico-economic modelling of the impact of the organization of the cervical cancer screening and the introduction of the HPV vaccination in the vaccine calendar. 2007. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus.
77. Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K, Yood MU, Gilbert J, Taplin SH: Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(9): 675-683.
78. Lowndes CM: Vaccines for cervical cancer. *Epidemiology and Infections* 2006; 134(1):1-12.
79. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, Alvarez FB, Bautista OM, Jansen KU, Barr E: Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 2006; 107(1): 18-27.
80. McGee G, Johnson S: Has the spread of HPV vaccine marketing conveyed immunity to common sense? *The American Journal of Bioethics* 2007; 7(7): 1-2.
81. Mittendorf T, Nocon M, Roll S, Mühlberger N, Sroczynski G, Siebert U, Willich SN, Schulenburg J-MGvd. HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung. 2007. Köln, Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland.
82. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348(6): 518-527.

83. Myers ER, Green S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: Visual analogue scale vs. time trade-off elicitation. 21st International Papillomavirus Conference. 2004.
84. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB: Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *American Journal of Epidemiology* 2000; 151(12): 1158-1171.
85. National Centre for Pharmacoeconomics. The role of human papillomavirus vaccines in reducing the risk of cervical cancer in Ireland. A health technology assessment. 2008. The Health Information and Quality Authority.
86. Neilson AR, Freiesleben de Blasio B. Cost-effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination in Norway. 2007. Oslo, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.
87. Noakes K, Yarwood J, Salisbury D: Parental response to the introduction of a vaccine against human papilloma virus. *Human Vaccines* 2006; 2(6): 243-248.
88. OECD. Consumer price indices. 2008.
89. OECD. Purchasing power parities. 2008.
90. Olshen E, Woods ER, Austin SB, Luskin M, Bauchner H: Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. *Journal of Adolescent Health* 2005; 37(3): 248-251.
91. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter DL, Kitchener HC, Castellsague X, de Carvalho NS, Skinner SR, Harper DM, Hedrick JA, Jaisamrarn U, Limson GA, Dionne M, Quint W, Spiessens B, Peeters P, Struyf F, Wieting SL, Lehtinen MO, Dubin G: Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2007; 369(9580): 2161-2170.
92. Pagliusi SR, Teresa-Aguado M: Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 23(5): 569-578.
93. Paul-Ehrlich-Institut. Informationen zu den Untersuchungsergebnissen der beiden Todesfälle aus Deutschland und Österreich. 2008.
94. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE: The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *The Lancet* 2004; 364: 249-256.
95. Petry KU: HPV-Screening zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Der Gynäkologe* 2003; 36: 289-296.
96. Poethko-Muller C, Kuhnert R, Schlaud M: Vaccination coverage and predictors for vaccination level. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6): 851-862.
97. Quaas J, Schneider V: Was würde ein primäres HPV-Screening in Deutschland kosten? *Frauenarzt* 2004; 45: 708-712.
98. Rabin R: A new vaccine for girls, but should it be compulsory? *The New York Times* 2006; F5, F7.
99. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D: Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *The Canadian Medical Association Journal* 2007; 177(5): 469-479.
100. Robert Koch- Institut: Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 2008.
101. Rogoza RM, Ferko N, Bentley J, Meijer CJ, Berkhof J, Wang KL, Downs L, Smith JS, Franco EL: Optimization of primary and secondary cervical cancer prevention strategies in an era of cervical cancer vaccination: a multi-regional health economic analysis. *Vaccine* 2008; in press.
102. Rückinger S, Tauscher M, Redel R, Munte A, Walchner-Bonjean M, Hess J, Schneider A, von Kries R: Participation in cervical cancer screening by age and region. *Das Gesundheitswesen* 2008; 70: e17-e21.

103. Sanders GD, Taira AV: Cost effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerging Infectious Diseases* 2003; 9(1): 37-48.
104. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, Goldie SJ, Harper DM, Kinney W, Moscicki AB, Noller KL, Wheeler CM, Ades T, Andrews KS, Doroshenko MK, Kahn KG, Schmidt C, Shafey O, Smith RA, Partridge EE, Garcia F: American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA - A Cancer Journal for Clinicians* 2007; 57(1): 7-28.
105. Schenk U, von Karsa L: Cervical cancer screening in Germany. *European Journal of Cancer* 2000; 36: 2221-2226.
106. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, Scott DR, Sherman ME, Kurman RJ, Wacholder S: Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85(12): 958-964.
107. Schneider A, Schwarz T, Hammerschmidt T, Rash RM, Siebert U: Vorgehen und Kosten bei der Abklärung und Behandlung unklarer und abnormaler zytologischer Befunde des Pap-Abstrichs im Rahmen der Krebsfrüherkennung. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2007; 67: 859-865.
108. Schneider A, Schwarz TF, Hammerschmidt T, Siebert U: Impact of vaccination against oncogenic human papillomavirus on the incidence and mortality of cervical cancer in Germany. *Medizinische Klinik* 2007; 102(7): 515-523.
109. Schneider A, von Knebel-Doeberitz M, Muth C, Kühn W, von Keyserling H: Sekundäre Prävention des Zervixkarzinoms. Aktueller Stand der Diagnostik. *Der Gynäkologe* 2007; 40: 377-388.
110. Schulenburg J-MGvd, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R, Mittendorf T, Rebscher H, Schöffski O, Vauth C, Volmer T, Wahler S, Wase J, Weber C: Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2008; 12: 285-290.
111. Segnan N: Cervical cancer-screening. Human benefits and human costs in the evaluation of screening programmes. *European Journal of Cancer* 1994; 30A: 873-875.
112. Siebert U, Schwarz TF, Schneider A, Rogoza RM, Ferko N, Hammerschmidt T, Welte R. Cost-effectiveness analysis of cervical cancer vaccination in Germany. 2008. GlaxoSmithKline.
113. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB: Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2007; 26(11): 979-984.
114. Smith HO, Tiffany MF, Clifford RQ, Key CR: The rising incidence of adenocarcinome relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States. *Gynecologic Oncology* 2000; 78: 97-105.
115. Ständige Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren - Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* 2007; (12/2007): 97-103.
116. Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten 2002. 2004. Wiesbaden.
117. Stoykova B, Dowie R. HPV testing matters - Findings from a time trade-off survey in England. *iHEA 2007 6th World Congress: Explorations in Health Economics Paper*. 2007.
118. Szucs TD, Largeron N, Dedes KJ, Rafia R, Bénard S. Cost-effectiveness analysis of adding a quadrivalent HPV vaccine to the cervical cancer screening programme in Switzerland. *Current Medical Research and Opinion* 2008; 24(5): 1473-1483.
119. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD: Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerging Infectious Diseases* 2004; 10(11): 1915-1923.

120. The Future II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356(19): 1915-1927.
121. Thiry N, Lambert ML, Cleemput I, Huybrechts M, Neyt M, Hulstaert F, De Laet C. HPV vaccination for the prevention of cervical cancer in Belgium: Health Technology Assessment. 2007. Brüssel, The Belgian Health Care Knowledge Centre.
122. Thonke I, Seyler H: Anhaltende Kontroverse um HPV-Impfung. *pro familia Magazin* 2008; 1/2008: 8-9.
123. Tildon-Burton JE: HPV: government mandates vs. individual rights. *Delaware Medical Journal* 2007; 79(4): 143-144.
124. Usher C, Tilson L, Olsen J, Jepsen M, Walsh C, Barry M: Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccine in reducing the risk of cervical cancer in Ireland due to HPV types 16 and 18 using a transmission dynamic model. *Vaccine* 2008.
125. van Ballegooijen M, van der Akker M, Patnick J, Lynge E, Arbyn M, Anttila A, Ronco A, Habbema JDF: Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *European Journal of Cancer* 2000; 36: 2177-2188.
126. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *The Lancet Oncology* 2005; 6(5): 271-278.
127. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, Olsson SE, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgren K, Krogh G, Lehtinen M, Malm C, Tamms GM, Gialoletti K, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Bryan J, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E: High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer* 2006; 95(11): 1459-1466.
128. Walter U, Krauth C, Wienold M, Dreier M, Bantel S, Droste S. Verfahren zur Steigerung der Teilnahmerate an Krankheitsfrüherkennungsprogrammen, DIMDI Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd.42. 2006.
129. WHO. WHO guide to cost-effectiveness analysis. 2008. Genf, WHO.
130. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA: Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197(2): 279-282.
131. Woodhall SC, Lehtinen M, Verho T, Huhtala H, Hokkanen M, Kosunen E: Anticipated acceptance of HPV vaccination at the baseline of implementation: a survey of parental and adolescent knowledge and attitudes in Finland. *Journal of Adolescent Health* 2007; 40(5): 466-469.
132. Zechmeister I, Freiesleben de Blasio B, Radlberger P, Wild C, Kvas E, Garnett GP, Neilson AR. Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich. 2007. Wien, Ludwig Boltzmann Institut.
133. Zimet GD: Improving adolescent health: Focus on HPV vaccine acceptance. *Journal of Adolescent Health* 2005; S17-S23.
134. Zimmerman RK: Ethical analysis of HPV vaccine policy options. *Vaccine* 2006; 24(22): 4812-4820.

9 Anhang

9.1 Schlagworte

Die dem HTA-Bericht zugrunde liegende Literaturrecherche wurde mit nachfolgenden Suchbegriffen durchgeführt:

A	B	C	D	E	F
HPV Human Papilloma Virus Human Papillomavirus Papilloma Virus Papillomavirus humanes Papillomvirus humane Papillomviren Papillomvirus humanes Warzenvirus humane Warzenviren Human Wart Virus	Vaccine Vaccination Impfen Impfung Gardasil Silgard Cervarix L1 viruslike particle vaccine L1 Proteine	Randomized Randomised Randomisiert Meta-Analysis Metaanalyse	Cost Cost Analysis Cost Control Costeffectiv Costeffic Cost-benefit Cost-Utility-Analysis Efficienc? efficiency Effectiveness Kosten Kosten-Nutzen Kosten?analyse Kostennutzwert Kosteneff? Wirksam utility Economic Evaluation Oekonom Ökonom Econom Gesundheitsökonomie Quality adjusted life years	Ethic Ethik Ethisch	Recht Jur* Legal Law

Die Schlagworte innerhalb einer Spalte wurden jeweils mit OR verknüpft; die Spalten untereinander mit AND.

Vier getrennte Recherchen wurden gemäß folgenden Verknüpfungen durchgeführt:

- i) A and B and C (medizinischer Teil)
- ii) A and B and D (ökonomischer Teil)
- iii) A and B and E (ethischer Teil)
- iv) A and B and F (juristischer Teil)

Die Suche wurde für Publikationen in englischer und deutscher Sprache für den Zeitraum ab dem Jahr 2000 durchgeführt.

9.2 Datenbanken

Um Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit der HPV-Impfung beurteilen zu können, wurde vom DIMDI am 11.03.2008 eine strukturierte und hochsensitive Literaturrecherche in folgenden 27 Datenbanken durchgeführt:

DAHTA; INAHTA (NHS-CRD-HTA); NHSEED; CDAR94 (NHS-CRD-DARE); CDSR93 (Cochrane Library); MEDLINE (ME00), EMBASE (EM00), AMED (CB85); BIOSIS Previews (BA00); MEDIKAT (MK77); Cochrane Library Central (CCTR93), German Medical Science (GA03), SOMED (SM78), CAB Abstracts (CV72), Index to Scientific and Technical Proceedings (II78), ETHMED (ED93), GLOBAL Health (AZ72), Deutsches Ärzteblatt (AR96), MEDLINE Alert (ME0A), EMBASE Alert (EA08), SciSearch (IS00), CCMed (CC00), Social SciSearch (IN73), Karger Verlagsdatenbank (KR03), Kluwer Verlagsdatenbank (KL97), Springer Verlagsdatenbank (SP97), Springer Verlagsdatenbank PrePrint (SPPP), Thieme-Verlagsdatenbank (TV01).

9.3 Suchstrategie

Auf der Grundlage der Suchbegriffe und der Recherchestrategie wurde vom DIMDI folgende Suche durchgeführt:

	Nr	Hits	Suchformulierung
C=	1	38005849	INAHTA; DAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; ME00; EM00; CB85; BA00; MK77; CCTR93; GA03; CV72; II98; ED93; AZ72; AR96; EA08; IS00; CC00; IN00; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01
S=	2	9047	CT=HPV
	3	8731	CT=HUMAN PAPILLOMA VIRUS
	4	16866	CT=HUMAN PAPILLOMAVIRUS
	5	1248	CT=PAPILLOMA VIRUS
	6	2157	CT=PAPILLOMAVIRUS
	7	8075	CT=HUMAN WART VIRUS
	8	48	CTG=PAPILLOMAVIRUS
	9	14	CTG=PAPILLOMAVIRUS, HUMANES
	10	34876	HPV
	11	4779	HUMAN PAPILLOMA VIRUS
	12	36764	HUMAN PAPILLOMAVIRUS
	13	6409	PAPILLOMA VIRUS
	14	42291	PAPILLOMAVIRUS
	15	13	HUMANES PAPILLOMAVIRUS
	16	92	HUMANE PAPILLOMAVIREN
	17	160	PAPILLOMAVIREN
	18	104	PAPILLOMAVIRUS
	19	0	HUMANE# WARZENVIR##
	20	5	HUMAN WART VIRUS
	21	53854	2 TO 20
	22	6749	CT=VACCIN
	23	82150	CT=VACCINATION

	Nr	Hits	Suchformulierung
	24	12686	CTG=IMPFUNG
	25	1130	CT=GARDASIL
	26	6	CT=SILGARD
	27	1117	CT=CERVARIX
	28	5	CT=L1 PROTEINS
	29	265982	VACCINE
	30	185645	VACCINATION
	31	759	IMPFEN
	32	3347	IMPFUNG##
	33	507	GARDASIL
	34	6	SILGARD
	35	276	CERVARIX
	36	7	L1 VIRUSLIKE PARTICLE VACCINE
	37	1105	L1 PROTEIN#
	38	345048	22 TO 37
	39	2	CT=PAPILLOMAVIRUS VACCINATION
	40	19	CT=PAPILLOMAVIRUS VACCINE
	41	782	CT=PAPILLOMAVIRUS VACCINES
	42	750	CT=HPV VACCINES
	43	745	CT=HUMAN PAPILLOMA VIRUS VACCINES
	44	755	CT=HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINES
	45	745	CT=PAPILLOMAVIRUS VACCINES, HUMAN
	46	745	CT=VACCINES, HUMAN PAPILLOMAVIRUS
	47	740	CTG=HUMANES PAPILLOMAVIRUS-IMPFSTOFFE
	48	740	CTG=PAPILLOMAVIRUS-IMPFSTOFFE
	49	740	CTG=PAPILLOMAVIRUS-VAKZINE
	50	740	CTG=HUMANES PAPILLOMAVIRUS-VAKZINE
	51	1729	PAPILLOMAVIRUS VACCIN?
	52	2498	HPV VACCIN?
	53	58	HUMAN PAPILLOMA VIRUS VACCIN?
	54	1065	HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCIN?
	55	4	HUMANES PAPILLOMAVIRUS-IMPFSTOFF?
	56	4	PAPILLOMAVIRUS-IMPFSTOFF?
	57	740	PAPILLOMAVIRUS-VAKZIN#
	58	0	HUMANES PAPILLOMAVIRUS-VAKZIN#
	59	3530	39 TO 58
	60	8268	21 AND 38
	61	8623	60 OR 59
	62	452	CT=RCT

	Nr	Hits	Suchformulierung
	63	22589	CT=RANDOMISATION
	64	62951	CT=RANDOMIZATION
	65	130257	CT=RANDOMI#ED CONTROLLED TRIAL#
	66	348248	DT=RANDOMI#ED CONTROLLED TRIAL#
	67	24557	CT=META ANALYSIS
	68	28944	CT=META-ANALYSIS
	69	23961	CT=METAANALYSIS
	70	23927	CT=ANALYSIS, META
	71	36930	CTG=RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIEN
	72	36930	CTG=KLINISCHE VERSUCHE, RANDOMISIERTE
	73	36930	CTG=KONTROLLIERTE KLINISCHE VERSUCHE, RANDOMISIERTE
	74	18475	CTG=RANDOMISIERUNG
	75	4819	CTG=METAANALYSE
	76	1	DT=METAANALYSIS
	77	17	DT=META ANALYSIS
	78	13154	DT=META-ANALYSIS
	79	146372	RCT
	80	61690	RANDOMI#ATION
	81	617001	RANDOMI#ED CONTROLLED TRIAL#
	82	92136	META ANALYSIS
	83	92136	META-ANALYSIS
	84	22965	METAANALYSIS
	85	7075	METAANALYSE#
	86	37279	RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIE#
	87	5	RANDOMISIERTE# KLINISCHE# VERSUCH#
	88	1	RANDOMISIERTE# KONTROLLIERTE# KLINISCHE# VERSUCH#
	89	880915	62 TO 88
	90	508	61 AND 89
	91	489	90 AND LA=(GERM OR ENGL)
	92	294	check duplicates: unique in s=91
	93	8623	S=61
	199	8623	93
	200	112	199 AND CT D ECONOMICS
	201	83	199 AND CTG D ÖKONOMIE
	202	47	199 AND CT D SOCIOECONOMICS
	203	7	199 AND CT D MODELS, ECONOMIC
	204	372	199 AND CT D ECONOMIC ASPECT

	Nr	Hits	Suchformulierung
	205	322	199 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
	206	321	199 AND CT D HEALTH ECONOMICS
	207	428	199 AND CT D COST?
	208	72	199 AND CTG D KOSTEN?
	209	43	199 AND CT D EFFICIENCY?
	210	111	199 AND CT D COST ANALYSIS
	211	560	199 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
	212	2	199 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
	213	116	199 AND EFFICIENC?
	214	25	199 AND ECONOMIC EVALUATION?
	215	6	199 AND HEALTH CARE FINANCING?
	216	167	199 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	217	15	199 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	218	354	199 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	219	34	199 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	220	2	199 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	221	151	199 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	222	1	199 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	223	20	199 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	224	204	199 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
	225	58	199 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	226	1	199 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	227	5	199 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	228	5	199 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	229	5	199 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	230	18	199 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
	231	1050	200 TO 230
	232	1	199 AND CT=PHARMACOECONOMICS
	233	171	199 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)

	Nr	Hits	Suchformulierung
	234	1056	231 TO 233
	340	8623	93
	341	36	340 AND CT D ETHICS
	342	6	340 AND CT D MORALS
	343	16	340 AND CT D INFORMED CONSENT
	344	4	340 AND CT=MORALITY
	345	1	340 AND CT=SOCIAL JUSTICE
	346	1	340 AND CT=JUSTICE
	347	36	340 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
	348	22	340 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
	349	0	340 AND CT=FREEDOM
	350	0	340 AND CT=ALTRUISM
	351	5	340 AND CT=HUMAN RIGHTS
	352	86	340 AND ETHIC?
	353	4	340 AND BIOETHIC?
	354	8	340 AND HUMAN RIGHTS
	355	19	340 AND MORAL?
	356	11	340 AND JUSTICE
	357	17	340 AND AUTONOMY
	358	1	340 AND BENEFICENC?
	359	18	340 AND ETHIK?
	360	7	340 AND ETHISCH?
	361	3	340 AND MENSCHENRECHTE
	362	171	341 TO 361
	363	986	S=234 AND LA=(GERM OR ENGL)
	364	621	check duplicates: unique in s=363
	365	164	S=362 AND LA=(GERM OR ENGL)
	366	108	check duplicates: unique in s=365
	367	294	S=92
	368	621	S=364
	369	164	S=365

9.4 Text des Anschreibens an die Unternehmen

Sehr geehrter Herr / geehrte Frau XXXXXXXX,

unser Institut erstellt derzeit zusammen mit Professor Stefan Willich, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie an der Charité in Berlin, einen HTA-Bericht (Health Technology Assessment) zum o. g. Thema. Der Bericht soll die medizinische Effektivität der HPV-Impfung und die langfristigen Kosten-Nutzen-Effekte ermitteln. Auftraggeber hierfür ist in Zusammenarbeit mit dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) das Deutsche Institut für Medizinische Information und Dokumentation (dahta@dimdi).

HTA-Berichte liefern eine wissenschaftliche Grundlage zu medizinischen Aspekten, indem vorhandene medizinische, ökonomische, ethische, juristische sowie soziale Informationen systematisch aufbereitet werden. Ziel von HTA-Berichten ist es, eine systematische Bewertung der vorhandenen Evidenz für die klinische Wirksamkeit und die Kosteneffektivität vorzunehmen und auf diese Weise die politische Entscheidungsfindung zu unterstützen. Adressat des HTA-Berichtes ist unter anderem der Gemeinsame Bundesausschuss sowie die ihn tragenden Organisationen.

Wir sind an einer umfassenden Information und einer guten Zusammenarbeit mit den Herstellern der jeweiligen Produkte interessiert. Aus diesem Grund wenden wir uns mit der Bitte an Sie, ob Sie uns Informationen zu relevanten Produkten zur Verfügung stellen können. Dieses betrifft insbesondere auch bislang unveröffentlichte Literatur (z. B. kontrollierte klinische Studien, die zur Publikation angenommen, aber noch nicht gedruckt sind).

Für Fragen stehen Ihnen der leitende Autor des Berichtes, Herr Oliver Damm (0521/ 106-4679 bzw. per Mail unter oliver.damm@uni-bielefeld.de), sowie unser Leiter der HTA-Abteilung, Herr Christoph Vauth (0511/ 762-5084 bzw. per Mail unter cv@ivbl.uni-hannover.de) gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

(Prof. Dr. Wolfgang Greiner)

9.5 Checkliste für medizinische Primärstudien

Checkliste: Primärstudien (RCTs)			
Referenz-Nr.:			
Titel:			
Autoren:			
Quelle:			
	Ja	Nein	?
A Auswahl der Studienteilnehmer			
1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wurde der Raucherstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ist die Studienpopulation repräsentativ für die „Standartnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme			
Sind Interventions- und Kontrollgruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention / Exposition			
1. Wurde die Intervention valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Wurden Studienteilnehmer verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration			
1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcome-Messung			
1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Erfolgte die Outcome-Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Drop Outs			
1. War die Response-Rate bei interventions- / Kontrollgruppen ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wurden die Outcomes von Drop Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse			
1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurde eine ITT-Analyse durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
berücksichtigt <input type="checkbox"/>	ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

9.6 Checkliste für gesundheitsökonomische Studien

Checkliste methodischen Qualität		
	1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½ 0 nr
Fragestellung		
1.	Wurde die Fragestellung präzise formuliert?	
2.	Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?	
Evaluationsrahmen		
3.	Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?	
4.	Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?	
5.	Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?	
6.	Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?	
7.	Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?	
8.	Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?	
9.	Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?	
10.	Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?	
Analysemethoden und Modellierung		
11.	Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?	
12.	Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?	
13.	Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?	
14.	Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?	
Gesundheitseffekte		
15.	Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?	
16.	Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffekt-daten gewählt und eindeutig genannt?	
17.	Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)	
18.	Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)	
19.	Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?	
20.	Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?	
21.	Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)	

Fortsetzung: Checkliste methodischen Qualität

Kosten	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	
28. Wurde die Währung genannt?	
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	
Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekten angegeben?	
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	
Schlussfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	

9.7 Ausgeschlossene medizinische Publikationen

Ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia - A Randomized controlled trial. <i>Obstetrics & Gynecology</i> 2006 Jan;107(1):18-27.	Doppelt (Mao 2006)
Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. <i>The New England journal of medicine</i> 2007 May 10;356(19):1915-1927.	Doppelt (Future II 2007)
Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. <i>The Journal of infectious diseases</i> 2007 Nov 15;196(10):1438-1446.	Andere Zielgruppe
Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. <i>Obstetrical and Gynecological Survey</i> 2007 Sep;578-579.	Abstract zu Future II 2007
Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. <i>Lancet (British edition)</i> 2007;369(9576):1861-1868.	Doppelt (Ault 2007)
Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. <i>Lancet</i> 2007 Jun 2;369(9576):1861-1868.	Metaanalyse
Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacchetti KED, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. <i>Pediatrics</i> 2006 Nov;118(N5): 2135-2145.	Laborstudie
Brotherton JM. How much cervical cancer in Australia is vaccine preventable? A meta-analysis. <i>Vaccine</i> 2008 Jan 10;26(2):250-256.	Metaanalyse
de Velde NV, Brisson M, Boily MC. Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: Quantifying the impact of parameter uncertainty. <i>American journal of epidemiology</i> 2007 Apr 1;165(N7):762-775.	Modellierung
Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. <i>Lancet</i> 2007 May 19;369(9574):1693-702.	Metaanalyse
La Torre, G; de WC, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i> 2007 Dec 5;25(50):8352-8358.	Metaanalyse
Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. <i>Vaccine</i> 2007 Jun 21;25(26):4931-4939.	Laborstudie
Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. <i>The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine</i> 2007 Jun;40(6): 564-571.	Laborstudie
Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA, Tamms GM, Railkar R, Smith JF, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled clinical trial. <i>Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic</i> 2005 May;80(5):601-610.	Laborstudie
Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. <i>CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne</i> 2007 Aug 28;177(5):469-479.	Metaanalyse
Torre GI, Waure CD, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i> 2007;25(50):8352-8358.	Doppelt (La Torre 2007)
Vandepapeliere P, Barrasso R, Meijer CJ, Walboomers JM, Wettendorff M, Stanberry LR, et al. Randomized controlled trial of an adjuvanted human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine: infection of external anogenital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination. <i>The Journal of infectious diseases</i> 2005 Dec 15;192(12):2099-2107.	Therapiestudie
Villa LL, Perez G, Kjaer SK, Paavonen J, Lehtinen M, Muñoz N, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. <i>New England Journal of Medicine</i> 2007 May 10;1915-1927.	Doppelt (Future II 2007)

9.8 Ausgeschlossene ökonomische Publikationen

Ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
Annemans L, Remy V, Langeron N: Cost-effectiveness analysis of the implementation of a quadrivalent (6,11,16,18 types) human papillomavirus vaccine to the existing Belgian cervical cancer screening programme. In: Value in health 10 (2007) Nr. N6: S. A442-A443.	Konferenz-Abstract/keine Volltextpublikation
Armstrong EP: Economic benefits and costs associated with target vaccinations. In: Journal of managed care pharmacy: JMCP 13 (2007) Nr. 7 Suppl B: S. S12-S15.	Review-Artikel
Arnold RJ: Cost-effectiveness analysis: should it be required for drug registration and beyond? In: Drug discovery today 12 (2007) Nr. 21-22: S. 960-965.	Review-Artikel
Barnabas RV, Kulasingam SL: Economic evaluations of human papillomavirus vaccines (Brief record). In: Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research 7 (2007) Nr. 3: S. 251-267.	Review-Artikel
BC Cancer Agency: A population based HPV immunization program in British Columbia: Background paper. 2006. BC Cancer Agency.	HTA-Publikation (Kanada) ohne eigene Kosten-Effektivitäts- oder Kosten-Nutzwert-Analyse
Boot HJ, Wallenburg I, de Melker HE, Mangen MJ, Gerritsen AA, van der Maas NA et al.: Assessing the introduction of universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in The Netherlands. In: Vaccine 25 (2007) Nr. 33: S. 6245-6256.	Lediglich eine grobe Abschätzung der Kosten-Effektivität/unzureichende Angaben hinsichtlich der Methodik
Cantor SB, Fahs MC, Mandelblatt JS, Myers ER, Sanders GD: Decision science and cervical cancer. In: Cancer 98 (2003) Nr. 9 Suppl: S. 2003-2008.	Methodikartikel
Crott R: Economic analysis of HPV-vaccines: not so simple? In: Vaccine 25 (2007) Nr. 45: S. 7717.	Editorial-Beitrag
Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP: Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease (Brief record). In: Epidemiologic Reviews 28 (2006) Nr. 1: S. 88-100.	Review-Artikel
Favato G, Pieri V, Mills RW: Cost/effective analysis of anti-HPV vaccination programme in Italy: a multi-cohort-markov model. 2008. Henley. Henley Discussion Paper Series.	Studie enthält keine Kosten-Effektivitäts- oder Kosten-Nutzwert-Analyse
Foerster V, Murtagh J: Vaccines for prevention of human papillomavirus infection (Structured abstract). In: Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)(2005): S. 4.	HTA-Publikation (Kanada) ohne eigene Kosten-Effektivitäts- oder Kosten-Nutzwert-Analyse
Foerster V, Murtagh J: Human papillomavirus (HPV) vaccines: a Canadian update. In: Issues in emerging health technologies(2007) Nr. 109: S. 1-8.	HTA-Publikation (Kanada) ohne eigene Kosten-Effektivitäts- oder Kosten-Nutzwert-Analyse
Fox PA, Tung MY: Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations. In: American journal of clinical dermatology 6 (2005) Nr. 6: S. 365-381.	Übersicht über Behandlungsoptionen von HPV-Erkrankungen
Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. In: Vaccine 24 (2006) Nr. Suppl. 3: S. S3-178-S3/186.	Review-Artikel
Gerber S, Heinzl S, Langeron N, Benard S: Clinical and economic impact of introducing a quadrivalent (6, 11, 16, 18) Human Papillomavirus vaccine in Switzerland. In: Value in health (2006) Nr. N6: S. A298-A299.	Konferenz-Abstract/keine Volltextpublikation
Ginsberg GM, Fisher M, Ben-Shahar I, Bornstein J: Cost-utility analysis of vaccination against HPV in Israel. In: Vaccine 25 (2007) Nr. 37-38: S. 6677-6691.	Abweichende Fragestellung: Analyse der Kosten-Effektivität zusätzlicher Screeningprogramme bei implementierter Impfung
Giuliano AR: Human papillomavirus vaccination in males. In: Gynecologic oncology 107 (2007) Nr. 2 Suppl: S. S24-S26.	Kein ökonomischer Bezug

Fortsetzung: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen

Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ: Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. In: Journal of the National Cancer Institute 100 (2008) Nr. 5: S. 308-320.	Abweichende Fragestellung: Analyse der Kosteneffektivität zusätzlicher Screeningprogramme bei implementierter Impfung
Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ: Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. In: Journal of the National Cancer Institute 100 (2008) Nr. 5: S. 308-320.	Epidemiologische Modellierung ohne ökonomischen Bezug
Goldie SJ: Chapter 15: Public health policy and cost-effectiveness analysis. In: Journal of the National Cancer Institute Monographs(2003) Nr. 31: S. 102-110.	Methodikartikel
Goldie S: A public health approach to cervical cancer control: considerations of screening and vaccination strategies. In: International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 94 Suppl 1 (2006): S. S95-105.	Review-Artikel
Goldie SJ, Grima D, Kohli M, Wright TC, Weinstein M, Franco E: A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. In: International Journal of Cancer 106 (2003) Nr. N6: S. 896-904.	Epidemiologische Modellierung ohne ökonomischen Bezug
Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP: Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: The role of decision science, economic evaluation, and mathematical modelling. In: Vaccine 24 Suppl 3 (2006): S. S155-S163.	Diskussionsbeitrag ohne eigene Modellierung
Goldie SJ, Kim JJ, Myers E: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. In: Vaccine 24 (2006) Nr. S3: S. 164-170.	Review-Artikel ohne Bezug zur HPV-Impfung
Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'shea MK et al.: Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. In: Vaccine 25 (2007) Nr. 33: S. 6257-6270.	Studie weist keine Ergebnisse für eines der Ziel-Settings aus/Studie für Brasilien
Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Puig A, Reynales-Shigematsu LM: Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. In: Vaccine 26 (2007) Nr. 1: S. 128-139.	Studie weist keine Ergebnisse für eines der Ziel-Settings aus/Studie für Mexiko
Insinga RP, Dasbach EJ, Shannon EA, Carides GW, Myers ER: Reductions in human papillomavirus-disease resource use and costs with quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) recombinant vaccination: the FUTURE study economic evaluation. In: Value in health in press (2008).	Ökonomischer Appendix einer klinischen Phase III-Studie ohne vollständige ökonomische Evaluation
Institute of Medicine: Vaccines for the 21 st century: a tool for decision making. Washington, D.C.: International Academy Press, 2000.	Lediglich eine grobe Abschätzung der Kosten-Effektivität/Studie wurde durchgeführt, um Forschungsprioritäten abzuleiten
Kim JJ: Mathematical model of HPV provides insight into impacts of risk factors and vaccine. In: PloS medicine 3 (2006) Nr. 5: S. e164.	Diskussionsbeitrag ohne ökonomischen Bezug
Kim JJ: Vaccine policy analyses can benefit from natural history studies of human papillomavirus in men. In: Journal of Infectious Diseases(2007): S. 1117-1119.	Kommentar
Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ: The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. In: British journal of cancer 97 (2007) Nr. 9: S. 1322-1328.	Studie weist keine Ergebnisse für eines der Ziel-Settings aus/Studie für Brasilien
Koljonen PA: The potential impact of a prophylactic vaccine for human papillomavirus on the current cervical screening programme in Hong Kong. In: Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi/Hong Kong Academy of Medicine 13 (2007) Nr. 4: S. 304-310.	Review-Artikel
Kulasingam S, Myers E: A revised natural history model of HPV infection and cervical pre-cancer and cancer: Implications for cost-effectiveness analyses of vaccination and screening. In: American journal of epidemiology 163 (2006) Nr. 11, Suppl. S: S. S133.	Konferenz-Abstract/keine Volltextpublikation
Marra F: Is it cost-effective to vaccinate girls and boys with the HPV vaccine. 2008.	Studie lediglich als Power-Point-Präsentation vorhanden.

Fortsetzung: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen

Milne RJ, Vander HS, Kulasingam S, Tan AL: Economic evaluation of female vaccination with a quadrivalent human papillomavirus vaccine in New Zealand. In: Value in health 10 (2007) Nr. N3: S. A6.	Konferenz-Abstract/keine Volltextpublikation
Monk BJ, Herzog TJ: The evolution of cost-effective screening and prevention of cervical carcinoma: implications of the 2006 consensus guidelines and human papillomavirus vaccination. In: American journal of obstetrics and gynecology 197 (2007) Nr. 4: S. 337-339.	Editorial-Beitrag
Myers ER: Cost-effectiveness of HPV vaccines. In: Emerging issues on HPV infections: from science to practice(2006): S. 235-241.	Methodikartikel
Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR: Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination (Brief record). In: Lancet Infectious Diseases 7 (2007) Nr. 4: S. 289-296.	Review-Artikel
Ortega-Sanchez IR, Lee GM, Jacobs RJ, Prosser LA, Molinari NA, Zhang X et al.: Projected cost-effectiveness of new vaccines for adolescents in the United States. In: Pediatrics 121 Suppl 1 (2008): S. S63-S78.	Review-Artikel
Regan DG, Wilson DP: Modelling sexually transmitted infections: less is usually more for informing public health policy. In: Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (2008): S. 207-208.	Kommentar
Regan DG, Philp DJ, Hocking JS, Law MG: Modelling the population-level impact of vaccination on the transmission of human papillomavirus type 16 in Australia. In: Sexual health 4 (2007) Nr. 3: S. 147-163.	Epidemiologische Modellierung ohne ökonomischen Bezug
Socialstyrelsen: Background to a vaccination programme for the human papilloma virus in Sweden 2007. 2008. Socialstyrelsen.	HTA (Schweden) ohne eigene Kosten-Effektivitäts- oder Kosten-Nutzwert-Analyse
Stanley M: Prevention strategies against the human papillomavirus: the effectiveness of vaccination. In: Gynecologic oncology 107 (2007) Nr. 2 Suppl.: S. S19-S23.	Review-Artikel

HTA = Health Technology Assessment. HPV = Humaner Papillomavirus.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.