

人乳头瘤病毒疫苗建模与经济学评估快速界面模型介绍及中国实例分析

毕兆峰 李亚飞 卫飞雪 苏迎盈 张军

厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心 361102

通信作者:张军,Email:zhangj@xmu.edu.cn,电话:0592-2183111

【摘要】 宫颈癌已成为危害女性健康的重要疾病,每年导致数十万新发病例,人乳头瘤病毒(HPV)是导致宫颈癌的主要原因。自 2006 年全球首个 HPV 疫苗上市以来,世界范围内已有 92 个国家将 HPV 疫苗纳入到国家免疫规划中。WHO 建议将宫颈癌疫苗纳入到免疫规划之前需进行科学的卫生经济学评估,但这对中低收入国家而言较为困难。因此本文介绍 WHO 在 2014 年推荐的一款能够快速、简便的进行 HPV 疫苗卫生经济学评价的数学模型——人乳头瘤病毒疫苗建模与经济学评估快速界面(PRIME),并以国际癌症研究所(IARC)公布的中国 2018 年数据为例进行实例分析。评价结果显示,在中国 12 岁女性中引入 HPV 疫苗具有较好的成本效果。

【关键词】 宫颈,肿瘤; 疫苗; 人乳头瘤病毒; 经济学; PRIME 模型

基金项目:国家自然科学基金(81601805)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.07.016

Introduction of papillomavirus rapid interface for modelling and economics (PRIME) and an example of China's data analysis

Bi Zhaofeng, Li Yafei, Wei Feixue, Su Yingying, Zhang Jun

National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, Xiamen University, Xiamen 361102, China

Corresponding author:Zhang Jun, Email:zhangj@xmu.edu.cn, Tel:0086-592-2183111

【Abstract】 Cervical cancer has become an important disease that jeopardizes women's health, causing hundreds of thousands of new cases annually. Human papillomavirus (HPV) is the leading cause for cervical cancer. Since the world's first HPV vaccine was licensed in 2006, 92 countries around the world have introduced them in national immunization programs. The WHO recommends that scientific economic evaluation should be achieved before the introduction, but this is more difficult for low-and middle-income countries. Therefore, this article introduces a mathematical model recommended by WHO in 2014 to quickly and easily accomplish economic evaluation of HPV vaccine -the PRIME, and take the China's 2018 data published by International Agency for Research on Cancer (IARC) as an example. The evaluation result shows that the introduction of HPV vaccine in Chinese 12-year-old women is cost-effective.

【Key words】 Uterine cervical neoplasms; Vaccines; Human papillomavirus; Economics; PRIME

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81601805)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.07.016

宫颈癌是全球 15~44 岁女性第二大高发癌症,据国际癌症研究所(International Agency for Research on Cancer, IARC)估计,2018 年全球宫颈癌新发病例约 57 万例,死亡病例约 31 万例^[1],超过 85% 的宫颈癌发生在低收入和中等收入国家^[2-3]。高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈癌的主要病因^[4-5],接种 HPV 疫苗可有效预防宫颈癌及癌前病变^[6]。目前已有 3 种 HPV 疫苗在国内

外上市,临床试验结果显示 HPV 疫苗对相应型别 HPV 感染导致的宫颈癌及癌前病变的保护率高达 98%~100%^[7-9]。此外,即使仅对适龄女性进行 HPV 疫苗接种,如果疫苗的覆盖率足够高(如>80%),也可产生群体效应而使未接种者也获得部分保护^[10]。HPV 疫苗对预防宫颈癌的高度有效性,成为 WHO 总干事 2018 年发起“全球一起行动消灭宫颈癌”的呼吁的主要科技支撑^[11-12]。截至 2018 年 11 月,全球已有

85 个(44%)国家将 HPV 疫苗纳入国家免疫规划^[13]。

卫生经济学评估是疫苗免疫规划决策的重要科学依据之一,WHO 建议公共卫生服务决策者在将 HPV 疫苗纳入免疫规划前均应根据所服务人群的具体情况进行针对性的卫生经济学评估,在充分考虑成本获益的基础上进行科学决策^[7]。然而,全面的 HPV 疫苗接种成本获益评估通常需要较完整的基础流行病学和人口学数据,使用较复杂的模型,对前期数据、专门人才、经费和时间的要求较高,从而限制了其中低收入国家/地区的实际应用^[14]。为解决这一问题,英国伦敦卫生与热带医学学院 Jit 等^[15]在 WHO 的支持下研制了一款基于 Excel 软件的 HPV 疫苗卫生经济学快速评估工具——人乳头瘤病毒疫苗建模与经济学评估快速界面 (papillomavirus rapid interface for modelling and economics, PRIME)。WHO 专家委员会评估后,于 2014 年 6 月在官网中进行了推荐,并提供了免费下载链接 (<http://primetool.org/>)。本文重点解析 PRIME 工具的使用方法和结果解释,以便各级医疗工作者和卫生政策制定者针对不同地区的具体社会人口特征进行 HPV 疫苗接种卫生经济学的快速评估。

一、HPV 相关模型及 PRIME 概述

疫苗卫生经济学评价的主要工具是不同的数学模型,利用模型将影响疫苗接种成本及获益的多种主要自然和社会因素进行有机整合,模拟在现实社会中采用不同免疫策略时可能需要投入的成本以及相应的社会和经济获益情况。目前国内外报道的 HPV 疫苗评价相关模型按照对疾病自然史的考虑大致可分为 4 类^[15-16]。见表 1。PRIME 的设计目的是为了给非专业用户提供一个快捷、简单的经济学评估工具。PRIME 属于静态的比例结果模型^[17],输入相关数据即可输出对应结果,以此进行卫生经济学分析。与动态传播模型相比,该模型并未考虑接种疫苗后产生的间接效果(如群体免疫效果)和性行为变化的影响;与静态进展模型如马尔科夫模型相比,该模型未模拟人群从 HPV 感染至疾病发生的自然史的过程,也未考虑到宫颈癌的筛查对发病率的影响。

PRIME 基于 Excel 软件运行,包括 4 个可见工作表(模块)和 7 个隐藏工作表。

详见图 1。

1. 国家选择模块:用于选择拟分析的国家,各个国家的相应数据已整合到数据表内成为本地化参数。在工作表第一列“Select country(选择国家)”使用下拉菜单可选择不同的国家。PRIME 中储存有全球 179 个国家的数据,选择相应国家,即可调用该国本地数据进行卫生经济学评价。各个国家对应指标数据的默认值为 PRIME 开发时选用的取值,其对应分析结果均已公开发表^[18]。选择国家后,将自动填充以下 15 项指标的默认参数(表 1),这些默认参数主要来源于 WHO 及其学术合作者编制的全球数据库,立场文件和出版物。以中国参数为例,指标共 15 项,详见表 2。

2. 自定义参数(Customisation)模块:允许对国家选择调用的 15 个指标的本地默认参数进行修改,修改值会替代默认值进行自动运算并反映到结果输出窗口。

3. 年龄相关参数(Age Data)模块提供了另一个自定义参数的机会。该模块包含两部分参数,一部分为默认值,包含本地数据库中的 0~100 岁的年龄别(每岁)宫颈癌发病率、死亡率、全死因死亡率的默认值;另一部分为自定义值,为数据输入区域,以便 PRIME 使用者根据目标人群实际情况修改参数,更新值会替代默认值进行自动运算并反映到结果输出窗口。

4. 结果输出(Output)模块:主要由一个表格和一张图组成,并提供了指向 PRIME 网站的链接,以帮助使用者获取更多的信息。结果表展示了 12 项结果指标的未贴现值与贴

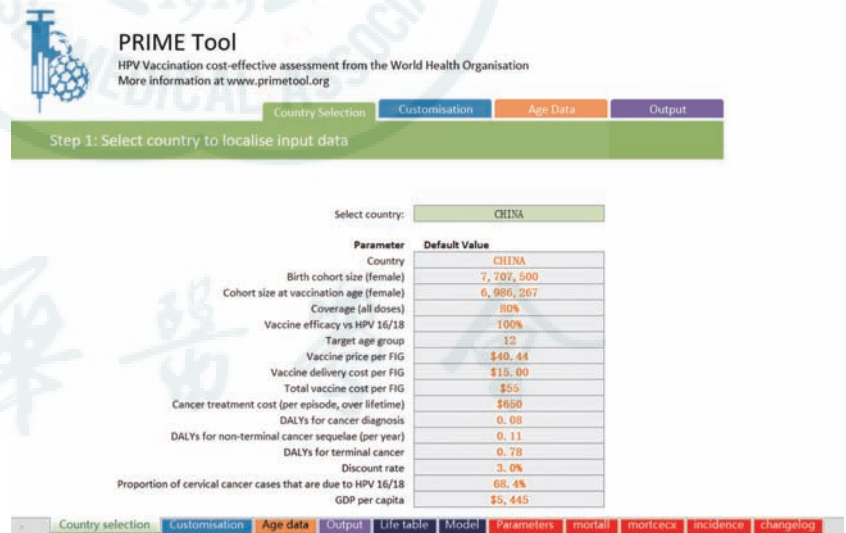


图 1 乳头瘤病毒建模与经济学评估快速界面运行界面

表 1 人乳头瘤病毒疫苗卫生经济学评价的主要方法概述

模型类别	概述
静态的比例结果模型	相对最为简单,基于人口学数据和 HPV 相关年龄别宫颈癌的发病率和死亡率即可进行模拟。该模型可保守估计在女孩开始性行为之前接种 HPV 疫苗的成本和效益 ^[17-18] 。
静态进展模型	模拟特定队列人群从 HPV 感染至疾病发生的自然史,以及宫颈癌筛查对疾病进展的影响。它包括马尔科夫模型、蒙特卡罗模型、基于发病率的模型等 ^[19-20] 。
动态传播模型	模拟整个人群随着时间变化的发病情况,刻画病毒通过性行为传播的过程,其病毒感染力是感染人数、性行为模式等诸多变量的函数,所以动态模型能够测算性行为在 HPV 传播中的作用 ^[21-23] 。
混合模型	联合使用静态和动态模型,通常将动力学模型的预测结果代入静态模型中,以预测疾病的发展趋势并计算成本和获益 ^[24-25] 。

表2 PRIME 中国家选择模块的指标含义及参数

指标	含义	PRIME默认参数(中国)	参数来源
女性出生队列人数	该国家当年女性新生儿数目	7 707 500	IARC关于HPV及相关疾病(中国)数据 ^[26]
目标年龄女性人数	该国家当年处于目标年龄女性数目	6 986 267	IARC关于HPV及相关疾病(中国)数据 ^[26]
全程接种覆盖率	目标年龄组女性完成全程接种的预期比例	80%	对收集文献报告的其他地区接种覆盖率进行加权结算 ^[27-28] ,并以此作为预期接种覆盖率
疫苗对HPV16/18相关宫颈癌的保护率	由于接种HPV16/18疫苗使得患相应型别相关宫颈癌风险降低的比例,设定为100%	100%	基于IARC流行病学数据,假定疫苗对HPV16、HPV18型别相关宫颈癌保护率为100%,对其他型别保护率为0 ^[29-30]
目标年龄	HPV疫苗接种适宜年龄	12岁	综合文献报道,绝大多数女性的初次性生活时间晚于12岁 ^[27,31-34]
疫苗采购成本	人均全程疫苗的采购成本	40.44美元	泛美卫生组织和中等收入国家依据2013年PAHO制定的疫苗采购价格确定
疫苗运输成本	人均全程疫苗的运输及管理成本	15.00美元	对坦桑尼亚、不丹和乌干达的成本核算研究表明,将HPV疫苗递送到全国范围的计划的费用可能从4.56美元到5.27美元不等 ^[35] ,在高收入国家运输成本将更高 ^[36-37] 。因此假定低收入,中等收入和高收入国家的运输成本分别为5美元,15和25美元(每人每次)
疫苗总成本	人均全程疫苗的购买价格(疫苗采购成本+疫苗运输成本)	55美元	疫苗采购成本与疫苗运输成本之和
癌症治疗成本	人均宫颈癌的治疗成本(从确诊到死亡)	650美元	参考FIGO第26期妇科癌症治疗结果年度报告提出的宫颈癌进展阶段,在14个WHO区域收集各进展阶段的癌症治疗成本,取最高和最低成本的平均值 ^[38-39]
宫颈癌诊断首年损失的DALY	宫颈癌诊断首年因宫颈癌损失的健康寿命年	0.08	根据2001年全球疾病负担研究 ^[26] ,若宫颈癌诊断、治疗和控制时间预计超过一年的,假定损失的DALY权重为0.08
非晚期癌症的后遗症损失的DALY(/年)	确诊为非晚期宫颈癌后因宫颈癌损失的健康寿命年	0.11	对于非致死性肿瘤,为解释癌症造成长期后遗症(不孕和尿失禁),假定4年内损失的DALY权重为0.04~0.17(取决于该国的WHO死亡率分级)。中国分级为B,取值0.11
晚期癌症死亡当年损失的DALY	确诊为晚期宫颈癌后死亡当年损失的健康寿命年(不包括死亡后损失的寿命年)	0.78	对于致死性肿瘤,假设包括6个月的转移前期癌症和6个月的晚期癌症,定义死亡当年损失的DALY权重为0.78
贴现率	贴现率指根据货币时间价值原理,消除货币时间价值的影响时确定的货币转化率	3.0%	WHO卫生经济学指南 ^[27]
由HPV 16/18引起的宫颈癌的比例	由HPV 16/18引起的相应型别宫颈癌占有所有宫颈癌的比例	68.4%	各地流行病学文献综述 ^[40]
人均国内生产总值	指一个国家(或地区)所有常驻单位,在一定时期内,生产的全部最终产品和服务价值的总和与总人口数的比值	5 445美元	世界银行2011年年度报告 ^[41]

注:PRIME:乳头瘤病毒建模与经济学评估快速界面;IARC:国际癌症研究所;HPV:人乳头瘤病毒;PAHO:泛美卫生组织;FIGO:国际妇产科联盟;DALY:伤残调整寿命年

现值,输出的结果指标及结果推导过程见表3。贴现是指根据货币时间价值原理,消除货币时间价值的影响。考虑到该部分健康投入如果放到其他方面也会有效果产出,以及诊疗水平逐步提高使发病率或病死率呈一定下降趋势等因素,因此目前通行做法是对产生效果也进行贴现,且成本和产出取同样的贴现率(3%~5%),已被大多数卫生经济学评价指南所采纳的^[42]。结果图展示了接种疫苗对宫颈癌发病率的影响。图片的横坐标为年龄,纵坐标为HPV16/18型相关宫颈癌的发病率,描述同一出生队列人群,未接种或按定义接种率接种HPV疫苗后,其一生中各年龄段宫颈癌的预期发病率。图内文字均可编辑修改。结果输出模块所输出的指标是用来进行疫苗成本获益评估的关键指标。

5. 隐藏工作表:PRIME还具有寿命表(Life Table),模型

(Model),基本参数(Parameters),宫颈癌发生率(Mortality),宫颈癌死亡率(Mortality),全原因死亡率(Incidence),更新日志(Changelog)等共7个隐藏工作表(表4)。在界面下方工作表选择栏点击鼠标右键,在弹出菜单中选择“取消隐藏”即可显示。

二、PRIME 输出结果的解读

卫生经济学评价,就是应用技术经济分析与评价方法,对卫生干预措施的制定、实施或产生的结果,从卫生资源的投入(卫生成本)和产出(效益、效果和效用)两个方面,进行科学的分析。在HPV疫苗卫生经济学评估中,投入(Cost)是指为实现HPV疫苗接种而额外增加的费用,产出指标通常分为效益(benefit)、效用(utility)和效果(effectiveness)三类。效益指标一般直接以货币来衡量,包括因疫苗接种而

表 3 乳头瘤病毒建模与经济学评估快速界面的结果输出模块部分结果指标及计算

指标名称	解释说明	计算过程
剩余寿命年	PRIME 内隐藏一个“寿命表”工作表,用来计算年龄别剩余寿命年,寿命表包括:死亡概率、存活概率、标化尚存人数、生存人年数(Lx)、生存总人年数(Tx)、剩余寿命年、贴现的剩余寿命年	(1)死亡概率:年龄别死亡率;(2)存活概率:1-死亡率;(3)标化尚存人数:设0岁为1,上一年龄组尚存人数×存活概率;(4)生存人年数:相邻年龄组标化尚存人数的平均值;(5)生存总人年数:生存人年数之和;(6)剩余寿命年:剩余寿命年=生存总人年数/标化尚存人数;(7)贴现的剩余寿命年:贴现的剩余寿命年=未贴现剩余寿命年对应的累计贴现因子+不足一年的未贴现剩余寿命年×未贴现剩余寿命年对应的贴现因子
疫苗预防效果		
预防的宫颈癌发病数	在某个年龄女性中因接种疫苗而减少的对应型别宫颈癌发病数	预防的宫颈癌发病数=(目标年龄未接种疫苗人群未来疫苗对应型别宫颈癌发病率-目标年龄接种疫苗人群未来疫苗对应型别宫颈癌发病率)×目标年龄接种疫苗的女性数目
预防的宫颈癌死亡数	在某个年龄女性中因接种疫苗而减少的对应型别宫颈癌死亡数	预防的宫颈癌死亡数=(目标年龄未接种疫苗人群未来疫苗对应型别宫颈癌死亡率-未来接种疫苗人群未来疫苗对应型别宫颈癌死亡率)×目标年龄接种疫苗的女性数目
经济学结果		
接种成本	在某个年龄女性中实施接种所花费的总成本	接种成本=每个全程接种的女性的疫苗总成本×目标年龄的女性数目×疫苗覆盖率
节省的治疗成本	在某个年龄女性中实施接种导致对应型别宫颈癌发病减少从而减少的宫颈癌治疗成本	节省的治疗成本=预防的宫颈癌发病数×宫颈癌治疗成本
净成本	在某个年龄女性中接种疫苗的净花费,取值为接种成本与节省的治疗成本之差	净成本=接种成本-节省的治疗成本
节省的寿命年	在某个年龄女性中因接种疫苗减少的对应型别宫颈癌死亡人数从而挽救的剩余寿命年	挽救的寿命年=预防的宫颈癌死亡数×剩余寿命年
节省的非致死性伤残调整寿命年	即因接种疫苗减少的宫颈癌死亡人数从而挽救的 DALY,该指标仅考虑从确诊至宫颈癌治愈或死亡期间损失的 DALY,不包括由于癌症导致早死而损失的剩余寿命年(此部分即为“节省的寿命年”)。指标由两部分组成,包括非致死性肿瘤导致的 DALY 和致死性肿瘤导致的 DALY,其中,非致死性肿瘤导致的 DALY 及致死性肿瘤导致的 DALY 均在“模型”工作表中进行计算。对于非致死性肿瘤,为解释癌症造成长期后遗症(不孕和尿失禁),假定四年内损失的 DALY 权重为 0.04-0.17(取决于该国的 WHO 死亡率分级) ^[18]	(1)挽救的非致死性 DALY=[预防的宫颈癌发病数-预防的宫颈癌死亡数]×非致死性肿瘤导致的 DALY+预防的宫颈癌死亡数×致死性肿瘤导致的 DALY;(2)非致死性肿瘤导致的 DALY=宫颈癌诊断首年损失的 DALY+非晚期癌症的后遗症损失的 DALY(/年)×4;(3)致死性肿瘤导致的 DALY=宫颈癌诊断首年损失的 DALY+晚期癌症死亡当年损失的 DALY
每预防 1 例宫颈癌需要的增量成本	每预防 1 例对应型别宫颈癌发生需要花费的成本,取值为净成本与预防的宫颈癌发病数的比值	每预防 1 例宫颈癌需要的增量成本=净成本/预防的宫颈癌发病数
每预防 1 例死亡需要的增量成本	每预防 1 例对应型别宫颈癌死亡需要花费的成本,取值为净成本与预防的宫颈癌死亡数的比值	每预防 1 例死亡需要的增量成本=净成本/预防的宫颈癌死亡数
每节省 1 个寿命年需要的增量成本	每挽救 1 人年对应型别宫颈癌死亡导致的寿命年损失需要花费的成本,取值为净成本与节省的寿命年的比值	每节省 1 个寿命年需要的增量成本=净成本/节省的寿命年
每预防 1 个伤残 DALY 需要的增量成本	每挽救 1 人年对应型别宫颈癌患病或死亡导致的寿命年损失需要花费的成本,取值为净成本与节省的寿命年和节省的非致死性伤残调整寿命年之和的比值	每预防 1 个 DALY 需要的增量成本,即成本效果比(CER)=净成本/(节省的寿命年+挽救的非致死性 DALY)
经济学结果中的贴现	贴现结果是由未贴现的结果与贴现因子相乘进行计算	贴现因子取值设定:小于目标接种年龄,贴现因子取 1;大于等于目标接种年龄,贴现因子=1/(1+贴现率) ^(队列年龄-目标接种年龄) 。WHO 建议贴现率设定为 3% ^[42]

注:PRIME:乳头瘤病毒建模与经济学评估快速界面;DALY:伤残调整寿命年;CER:成本效果比

在未来减少的医疗费用以及避免的劳动价值损失;效用一般用伤残调整寿命年(disability-adjusted life year, DALY)或质量调整寿命年(quality-adjusted life years, QALY)来度量,以便于投入用于其他公共卫生方向的获益进行直接对比;效果指标通常使用健康结果或临床治疗指标,一般为实施接种后降低的宫颈癌发生数和死亡数等。见表 5。

PRIME 分别从成本效益(cost-benefit analysis, CBA)、成本效果(cost-effectiveness analysis, CEA)和成本效用

(cost-utility analysis, CUA)三个方面进行 HPV 疫苗的卫生经济学评估,PRIME 运行的卫生经济学评估结果输出主要包括:(1)成本效益:不同干预方案的直接成本和贴现后成本,与未干预相比较,产生的增量成本和增量 DALY;(2)成本效用:进而分别得到挽救单位 DALY 所增加的成本的比值(成本效果比;cost-effectiveness ratio, CER),以及与现有标准策略相比得到的增量成本效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。当与不进行任何干预相比

表 4 PRIME 中隐藏工作表

隐藏工作表名称	解释说明
寿命表	为 PRIME 工具的数据运算模块,用于构建寿命表,计算宫颈癌导致损失的剩余寿命年
模型	为 PRIME 工具的数据运算模块,用于模型各分析结果的运算,并将计算结果输出为结果输出模块的各项未贴现值及贴现值
基本参数	储存有全球 179 个国家的数据,包括经济发展状况、疫苗采购、管理成本、宫颈癌治疗成本、人均国内生产总值、宫颈癌的卫生经济学负担等,用于模型工作表的运算
宫颈癌发生率	存有全球 179 个国家的女性宫颈癌年龄别发病率数据,用于模型工作表的运算
宫颈癌死亡率	储存有全球 179 个国家的女性宫颈癌年龄别死亡率数据,用于模型工作表的运算
全原因死亡率	储存有全球 179 个国家的女性所有原因导致死亡的年龄别死亡率数据,用于模型工作表的运算
更新日志	记录 PRIME 各版本更新内容

注:PRIME:乳头瘤病毒建模与经济学评估快速界面

表 5 依据国际癌症研究所在 2012 和 2018 年发布的中国数据重新计算的结果输出模块

结局指标	2012 年(修改前)		2018 年(修改后)	
	未贴现值	贴现值	未贴现值	贴现值
女性出生队列人数	7 707 500	7 707 500	7 706 789	7 706 789
目标年龄女性人数	6 986 267	6 986 267	7 048 912	7 048 912
接种成本(美元)	309 854 923	309 854 923	507 521 664	507 521 664
节省的治疗成本(美元)	17 968 808	6 495 057	29 912 843	9 293 595
净成本(美元)	291 886115	303 359 866	477 608 821	498 228 069
预防的宫颈癌发病例数	27 640	9 991	46 013	14 296
预防的宫颈癌死亡例数	17 447	4 232	25 400	5 792
挽救的寿命年	319 109	89 652	444 435	112 126
挽救的非致死性伤残调整寿命年	20 305	6 359	32 563	9 007
每预防 1 例宫颈癌需要的增量成本(美元)	10 560	30 363	10 380	34 851
每预防 1 例死亡需要的增量成本(美元)	16 730	71 686	18 803	86 020
每挽救 1 个寿命年需要的增量成本(美元)	915	3 384	1 075	4 443
每挽救 1 个伤残调整寿命年需要的增量成本(CER)	860	3 160	1 001	4 113
人均国内生产总值(美元)	5 445	5 445	8 780	8 780
ICER/国内生产总值比值 ^a	0.16	0.58	0.11	0.47

注:^a模型中未给出该指标。且因与不采取干预相比较,故使用 CER 代替 ICER 进行计算。根据 WHO 推荐的成本效果阈值,若某项干预措施的 ICER 低于该国 3 倍人均 GDP 则认为干预具有成本效果,若低于该国人均 GDP,则认为干预具有高度成本效果(所挽救的 DALY 能创造出高于所耗费的成本的劳动价值);ICER:成本效果比;DALY:伤残调整寿命年

时,可用 CER 代替 ICER 进行计算;(3)成本效果:实施接种前后,减少的宫颈癌发病数/发病率和死亡/死亡率及每产生 1 个效果所需的成本等。

根据 WHO 推荐的用于判断干预措施经济性的成本效果阈值,若某项干预措施的 ICER 大于该国 3 倍人均国内生产总值则认为干预不具有成本效果;若 ICER 在该国人均 GDP 的 1~3 倍之间则认为干预具有成本效果;若 ICER 低于该国 1 倍人均 GDP,则认为干预具有高度成本效果(所挽救的 DALY 能创造出高于 3 倍所耗费的成本的劳动价值)^[42-44]。

三、PRIME 模型的应用实例——中国

如图 2 所示,当选择国家为“CHINA”时,将自动填充存储在本地数据库的 15 项指标的默认数据。

依据 IARC 在 2018 年发布的中国数据,我们修改了“定制数据”模块中的“女性出生队列数量”“目标年龄女性数量”“疫苗采购成本”“疫苗运输成本”“疫苗总成本”“由

Parameter	Default Value
Country	CHINA
Birth cohort size (female)	7,707,500
Cohort size at vaccination age (female)	6,986,267
Coverage (all doses)	80%
Vaccine efficacy vs HPV 16/18	100%
Target age group	12
Vaccine price per FIG	\$40.44
Vaccine delivery cost per FIG	\$15.00
Total vaccine cost per FIG	\$55
Cancer treatment cost (per episode, over lifetime)	\$650
DALYs for cancer diagnosis	0.08
DALYs for non-terminal cancer sequelae (per year)	0.11
DALYs for terminal cancer	0.78
Discount rate	3.0%
Proportion of cervical cancer cases that are due to HPV 16/18	68.4%
GDP per capita	\$5,445

图 2 乳头瘤病毒建模与经济学评估快速界面选择国家模块选择中国时

HPV 16/18 引起的宫颈癌的比例”和“人均国内生产总值”的取值(图 3),以及年龄数据模块中的女性宫颈癌发病率、死亡率的取值(图 4),进行了重新计算^[45]。

1. 成本-效益:如表 4 所示,本研究的成本-效益分析中,

Override these default values:		
Parameter	Default Value	Override Value
Country	CHINA	
Birth cohort size (female)	7,707,500	7,706,789
Cohort size at vaccination age (female)	6,986,267	7,048,912
Coverage (all doses)	80%	
Vaccine efficacy vs HPV 16/18	100%	
Target age group	12	
Vaccine price per FIG	\$40	\$56
Vaccine delivery cost per FIG	\$15	\$4
Total vaccine cost per FIG	\$55	\$90
Cancer treatment cost (per episode, over lifetime)	\$650	
DALYs for cancer diagnosis	0.08	
DALYs for non-terminal cancer sequelae (per year)	0.11	
DALYs for terminal cancer	0.78	
Discount rate	3.0%	
Proportion of cervical cancer cases that are due to HPV 16/18	68.4%	70.0%
GDP per capita	\$5,445	\$8,780

图3 依据国际癌症研究所在2018年发布的中国数据对定制数据模块的修改

Default values				Override values			
Age	Cervical cancer incidence	Cervical cancer mortality	All-cause mortality	Age	Cervical cancer incidence	Cervical cancer mortality	All-cause mortality
0	0.000001	0	0.02011	0	0	0	0
1	0.000001	0	0.00059	1	0	0	0
2	0.000001	0	0.00059	2	0	0	0
3	0.000001	0	0.00059	3	0	0	0
4	0.000001	0	0.00059	4	0	0	0
5	0.000001	0	0.00032	5	0	0	0
6	0.000001	0	0.00032	6	0	0	0
7	0.000001	0	0.00032	7	0	0	0
8	0.000001	0	0.00032	8	0	0	0
9	0.000001	0	0.00032	9	0	0	0
10	0.000001	0	0.00026	10	0	0	0
11	0.000001	0	0.00026	11	0	0	0
12	0.000001	0	0.00026	12	0	0	0
13	0.000001	0	0.00026	13	0	0	0
14	0.000001	0	0.00026	14	0	0	0
15	0.000067	0.000012	0.00041	15	0.0000043	0.0000040	0.0000040
16	0.000067	0.000012	0.00041	16	0.0000043	0.0000040	0.0000040
17	0.000067	0.000012	0.00041	17	0.0000043	0.0000040	0.0000040
18	0.000067	0.000012	0.00041	18	0.0000043	0.0000040	0.0000040
19	0.000067	0.000012	0.00041	19	0.0000043	0.0000040	0.0000040
20	0.000067	0.000012	0.00049	20	0.0000049	0.0000123	0.0000123

图4 依据国际癌症研究所在2018年发布的中国数据对年龄数据模块的修改

总成本应包含疫苗从采购到接种的全部花费,总投入为507 521 664美元;因实施接种导致对应型别宫颈癌发病减少从而减少的宫颈癌治疗成本为29 912 843美元;总成本与节省的治疗成本之间的差值即为接种的实际支出(净成本),为477 608 821美元。

2. 成本-效果:图5显示同一出生队列人群,按假定接种率完成全程HPV疫苗接种后其一生中各年龄段宫颈癌的预期发病率将明显降低;如表4所示,按照2018年数据预测,预期HPV疫苗接种覆盖率为80%时,可预防46 013例宫颈癌发生,避免25 400例宫颈癌死亡;成本-效果分析显示,每投入10 380美元即可避免一例宫颈癌病例,每投入18 803

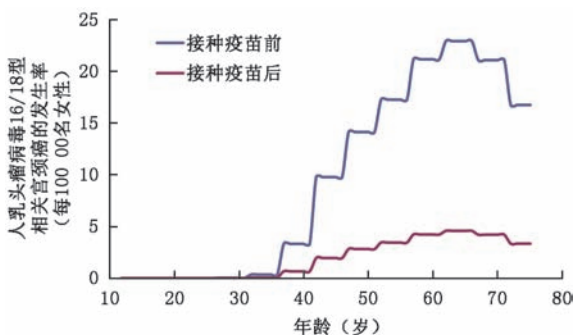


图5 依据国际癌症研究所在2018年发布的中国数据重新计算的接种疫苗前后对宫颈癌发病率的影响

美元即可避免一例宫颈癌死亡,接种HPV疫苗具有很好的成本-效果。

3. 成本-效用:如表4所示,按照2018年数据预测,预期HPV疫苗接种覆盖率为80%时,可挽救剩余寿命年444 435人年,挽救癌症导致的非致死性DALY为32 563人年;成本-效用分析显示,每投入1 001美元即可挽救一个因宫颈癌导致的DALY(挽救的剩余寿命年与非致死性DALY之和)(CER),低于人均国内生产总值,表明接种HPV疫苗具有很好的成本-效用。

与2012年数据相比,ICER/人均GDP比值的未贴现值或贴现值分别为0.16/0.58(2012年)和0.11/0.47(2018年)。与2012年相比,虽然2018年CER有所提高,但国内生产总值提高的速度更快,因此总体成本效果更高。

四、PRIME的应用与局限性

Jit等^[18]使用PRIME对全球179个国家引入HPV疫苗进行了卫生经济学评价,并与使用复杂模型进行的评价进行比较。结果显示,就ICER值的评估而言,PRIME可以得到高度一致的结果,证明PRIME分析可以满足HPV疫苗的卫生经济学评价的疾病需要,尤其适用于尚未大面积开展筛查的中低收入国家。Van Minh等^[46]使用PRIME对越南引入HPV疫苗的成本效果进行了分析,结果表明当以全球疫苗免疫联盟(Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI)价格采购疫苗时才具备高度成本效果。为探究在73个中低收入国家扩大接种年龄组较常规的单一年龄接种对疫苗保护效果的影响,Jit和Brisson^[17]还使用PRIME进行了扩大接种年龄组范围的卫生经济学评价,结果显示,如果接种年龄组扩大至9~14岁,即使认为已有性经历的女孩无法获得疫苗保护,则每预防1例宫颈癌死亡需接种101名,成本仅略高于仅接种9岁时的87名,但可减少接种人群15年内30%~40%的宫颈癌死亡(或预防123万~179万例因宫颈癌死亡);若认为已有性经历的女孩也可以获得疫苗保护,则可获得更高的成本效果。分析结果表明在9~14岁女孩中接种可扩大HPV疫苗的效果,具有较高的成本效果。

然而,PRIME并未考虑筛查及病毒传播对发病和死亡的影响^[18,46]。PRIME应用的前提设定包括:在模型预测时间内,宫颈癌的筛查方法和规模不发生明显改变;疫苗对对应型别感染相关宫颈癌的完全保护能持续终生;不考虑间接效应(如群体免疫)。若这些前提设定与拟分析的人群的实际情况不完全符合时,需谨慎考虑输出结果的适用性以及可能的偏差。此外,由于中国人口众多,各省市之间经济、流行病学情况、基础医疗卫生情况差别较大,以国内整体数据进行卫生经济学评价较难以反映各省市具体情况。若要参照各省市卫生经济学评价结果制定卫生政策,需探索开展不同省份的评估工作,结合各省市具体情况进行分析。

五、小结与展望

PRIME具有快捷、简单、专业性要求低等优点,特别适

合于非建模专业人员进行HPV疫苗的卫生经济学快速评估。最近,国外的二价、四价和九价HPV疫苗均已在我国上市,多个国产HPV疫苗已完成或正在开展临床试验。我国不同省市的社会经济发展以及人口特征的差异较大,因此在全国性的统一免疫规划出台之前,各地可以考虑借助PRIME工具根据当地实际情况进行本地化的HPV疫苗卫生经济学快速评估,为及时出台适合当地的HPV疫苗接种策略提供科学依据。PRIME工具数据表内的参数与指标大多基于全球数据,为使PRIME工具更加适合中国各省市实际运用,可对PRIME进行“本地化”处理,对工具的关键参数进行改进、替换。同时,可将各省市现有的数据对PRIME工具中179个国家数据进行替换,以作为各地使用PRIME工具计算时的参考。此外,可探索PRIME的改进策略,使其可以适用于筛检覆盖率较高的经济、教育较发达的地区。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] Bruni L, Albero G, Serrano B. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. [R]. 2019. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
- [3] 韦梦娜. 从不同国家和HPV感染部位、型别看HPV所致的全球癌症负担[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(5): 555. DOI:10.3760/j.issn.0253-9624.2018.05.020.
- [4] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. *J Pathol*, 1999, 189(1): 12-19. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
- [5] 何志晖, 寇增强, 徐爱强. HPV感染及其免疫预防[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(1): 106-112. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.01.021.
- [6] 赵方辉, 张莉. 预防性人类乳头瘤病毒疫苗开启了宫颈癌的全面防控时代[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(1): 10-12. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.01.003.
- [7] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 [EB/OL]. [2019-01-01]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf>.
- [8] Herrero R, González P, Markowitz LE. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): e206-216. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70481-4.
- [9] 胡尚英, 乔友林. 2017年WHO HPV疫苗立场文件的解读[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(5): 464-468. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.05.003.
- [10] Brisson M, Bénéard É, Drolet M, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models[J]. *Lancet Public Health*, 2016, 1(1): e8-8e17. DOI:10.1016/S2468-2667(16)30001-9.
- [11] World Health Organization. A world free of cervical cancer [EB/OL]. [2019-01-01]. <https://www.who.int/dg/speeches/2018/UNGA-cervical-cancer/en/>.
- [12] 包鹤龄, 方利文, 王临虹. 全球建立子宫颈癌防控体系的现状及策略思考[J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 51(1): 96-100. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.01.019.
- [13] World Health Organization. Immunization / Vaccines and Biologicals / SAGE meeting / Update on HPV vaccine introduction and programmatic perspectives [EB / OL]. [2019-01-01]. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/october/SAGE_october_2018_HPV_Goodman.pdf.
- [14] Jit M, Levin C, Brisson M, et al. Economic analyses to support decisions about HPV vaccination in low-and middle-income countries: a consensus report and guide for analysts[J]. *BMC Med*, 2013, 11: 23. DOI:10.1186/1741-7015-11-23.
- [15] Modelling estimates of the incremental effectiveness & cost-effectiveness of HPV vaccination [EB/OL]. [2019-01-01]. https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/07_Modelling_HPV_immunization_strategies.pdf.
- [16] 方亚, 宋晓彬, 周鑫, 等. 数学模型在HPV疫苗经济学评估中的研究进展[J]. *中国卫生统计*, 2014, 31(2): 348-351, 356.
- [17] Jit M, Brisson M. Potential lives saved in 73 countries by adopting multi-cohort vaccination of 9-14-year-old girls against human papillomavirus[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(2): 317-323. DOI:10.1002/ijc.31321.
- [18] Jit M, Brisson M, Portnoy A, et al. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(7): e406-414. DOI:10.1016/S2214-109X(14)70237-2.
- [19] Mo X, Gai TR, Wang L, et al. Cost-effectiveness analysis of different types of human papillomavirus vaccination combined with a cervical cancer screening program in mainland China [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 502. DOI: 10.1186/s12879-017-2592-5.
- [20] Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, et al. Multiparameter calibration of a natural history model of cervical cancer[J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 166(2): 137-150.
- [21] Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis[J]. *Vaccine*, 2010, 28(33): 5473-5484. DOI:10.1016/j.vaccine.2010.05.056.
- [22] Brisson M, Laprise JF, Drolet M, et al. Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-dynamic modeling study[J]. *Vaccine*, 2013, 31(37): 3863-3871. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.06.064.
- [23] 宋晓彬, 赵勤俭, 周鑫, 等. 二价HPV疫苗接种策略的卫生经济学评估: 基于动态模型[J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 51(9): 814-820. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.09.008.
- [24] Marra F, Cloutier K, Oteng B, et al. Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review[J]. *Pharmacoeconomics*, 2009, 27(2): 127-147. DOI: 10.2165/00019053-200927020-00004.
- [25] Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs[J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(11): 1915-1923. DOI:10.3201/eid1011.040222.
- [26] International Agency for Research on Cancer. ICO / IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in China [EB/OL]. [2019-01-01]. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/>

- XWX.pdf.
- [27] Campos NG, Kim JJ, Castle PE, et al. Health and economic impact of HPV 16 / 18 vaccination and cervical cancer screening in Eastern Africa[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(11): 2672-2684. DOI:10.1002/ijc.26269.
- [28] Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, et al. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation[J]. *Vaccine*, 2007, 26(1): 128-139. DOI: 10.1016 / j. vaccine.2007.10.056.
- [29] Praditsithikorn N, Teerawattananon Y, Tantivess S, et al. Economic evaluation of policy options for prevention and control of cervical cancer in Thailand[J]. *Pharmacoeconomics*, 2011, 29(9): 781-806. DOI:10.2165/11586560-000000000-00000.
- [30] Suarez E, Smith JS, Bosch FX, et al. Cost-effectiveness of vaccination against cervical cancer: a multi-regional analysis assessing the impact of vaccine characteristics and alternative vaccination scenarios[J]. *Vaccine*, 2008, 26 Suppl 5: F29-45. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.05.069.
- [31] Diaz M, Kim JJ, Albero G, et al. Health and economic impact of HPV 16 and 18 vaccination and cervical cancer screening in India[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(2): 230-238. DOI:10.1038/sj.bjc.6604462.
- [32] Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil[J]. *Vaccine*, 2007, 25(33): 6257-6270. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.05.058.
- [33] Kim JJ, Kobus KE, Diaz M, et al. Exploring the cost-effectiveness of HPV vaccination in Vietnam: insights for evidence-based cervical cancer prevention policy[J]. *Vaccine*, 2008, 26(32): 4015-4024. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.05.038.
- [34] Sharma M, Ortendahl J, van der Ham E, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Thailand[J]. *BJOG*, 2012, 119(2): 166-176. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.02974.x.
- [35] Levin A, Wang SA, Levin C, et al. Costs of introducing and delivering HPV vaccines in low and lower middle income countries: inputs for GAVI policy on introduction grant support to countries[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e101114. DOI:10.1371/journal.pone.0101114.
- [36] Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(8): 821-832. DOI:10.1056/NEJMs0707052.
- [37] Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom[J]. *BMJ*, 2008, 337: a769. DOI:10.1136/bmj.a769.
- [38] Termrungruanglert W, Havanond P, Khemapech N, et al. Cost and effectiveness evaluation of prophylactic HPV vaccine in developing countries[J]. *Value Health*, 2012, 15(1 Suppl): S29-34. DOI:10.1016/j.jval.2011.11.007.
- [39] Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006, 95 Suppl 1: S43-103. DOI: 10.1016 / S0020-7292(06) 60031-3.
- [40] Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30, 848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(4): 927-935. DOI:10.1002/ijc.25396.
- [41] The World Bank. GDP per capita (current US \$). [EB / OL]. [2019-01-01]. <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>. Accessed on 15 Jan 2013.
- [42] Baltussen RM, Adam T, Tan-Torres Edejer T, et al. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis [EB/OL]. [2019-01-01]. https://scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272004000300012.
- [43] Ahmeti A, Preza I, Simaku A, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Albania[J]. *Vaccine*, 2015, 33 Suppl 1: A201-208. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.12.075.
- [44] McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means[J]. *Pharmacoeconomics*, 2008, 26(9): 733-744. DOI: 10.2165 / 00019053-200826090-00004.
- [45] Bruni L, Albero G, Serrano B. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in China. [EB / OL]. [2019-01-01]. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/CHN.pdf>.
- [46] Van Minh H, NTT M, Jit M. Cervical cancer treatment costs and cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in Vietnam: a PRIME modeling study[J]. *BMC Health Serv Res*, 2017, 17(1): 353. DOI: 10.1186 / s12913-017-2297-x.

(收稿日期:2019-02-21)

(本文编辑:梁明修)