

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАТРАТ НА ВАКЦИНАЦИЮ ДЕВОЧЕК ПРОТИВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 4-ВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ

А.В. Рудакова^{1,2}, С.М. Харит¹, А.С. Лисянская³, А.Н. Усков¹, Ю.В. Лобзин^{1,4}

¹Научно-исследовательский детский инфекций, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский городской онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination in adolescent girls

A.V. Rudakova^{1,2}, S.M. Kharit¹, A.S. Lisianskaya³, A.N. Uskov¹, Yu.V. Lobzin^{1,4}

¹Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg Oncology Center, Saint-Petersburg, Russia

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) — один из основных факторов риска развития аногенитальных бородавок, цервикальной дисплазии, рака шейки матки (РШМ), а также ряда других онкологических заболеваний. Вакцинация девочек 4-валентной вакциной против ВПЧ существенно снижает соответствующую заболеваемость и смертность.

Цель: оценка эффективности затрат на 4-валентную вакцину против ВПЧ при вакцинации 12-летних девочек в РФ.

Материалы и методы. Использовано марковское моделирование на основе эпидемиологических данных по РФ. Анализ проводили с учетом социальной перспективы. Предполагали, что эффект вакцинации сохраняется на протяжении всей жизни. Анализ осуществлен на период дожития 12-летних девочек. Учитывали только эффект в вакцинированной популяции. Затраты на терапию заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, соответствовали тарифам ОМС по Санкт-Петербургу на 2016 г. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5 % в год.

Результаты. Вакцинация в РФ 12-летних девочек 4-валентной вакциной против ВПЧ позволит предотвратить в расчете на 10 000 вакцинированных 293 случая заболевания аногенитальными бородавками, 15 случаев преинвазивного РШМ, 81 случай инвазивного РШМ, 6 случаев рака вульвы, 2 случая рака влагалища, 2 случая рака анального канала, 1 случай рака орофарингеальной области. В целом, будут предотвращены 49 случаев летального исхода ВПЧ-ассоциированных заболеваний на 10 000 вакцинированных девочек.

Вакцинация обеспечит снижение затрат, обусловленных ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, на 68 % (58,38 млн руб. на 10 000 вакцинированных), причем 96 % прогнозируемых предотвращенных затрат будут обусловлены снижением заболеваемости РШМ.

Abstract

The human papillomavirus (HPV) infection is one of the major risk factor of development of genital warts, a cervical dysplasia, a cervical cancer, and also some other oncologic diseases. The usage of quadrivalent HPV vaccine in girls reduces the corresponding case rate and the mortality significantly.

The objective of this study is to analyze the cost-effectiveness of quadrivalent HPV vaccination cases of 12-year-old girls in Russian Federation.

Materials and methods. A Markov model is used on the basis of epidemiological data in Russian Federation. The cost-effectiveness was estimated from societal perspective. We assumed that the effect of vaccination remains throughout all life.

The analysis is performed for survival of 12-year-old girls. We considered only effect in the vaccinated population. Costs for therapy of the diseases associated with HPV infection corresponded to compulsory health insurance rates across St. Petersburg for 2016. Costs and life expectancy have been discounted for 3,5 % a year.

Results. Quadrivalent HPV vaccination of 12-year-old girls in Russian Federation will allow to prevent counting on 10000 the vaccinated persons 293 cases of genital warts, 15 cases of pre invasive cervical cancer, 81 cases of invasive cervical cancer, 6 cases of vulvar cancer, 2 cases of vaginal cancer, 2 cases of anal cancer, 1 case of oropharyngeal cancer. In general, 49 cases of death caused by HPV infection on 10000 vaccinated girls would be prevented.

The vaccination will provide cost reduction, caused by HPV-associated diseases, for 68 % (58,38 million rubles on 10000 vaccinated), and 96 % of the predicted prevented costs will be caused by decrease in incidence of cervical cancer.

The quadrivalent HPV vaccination is associated with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of 172 000 rubles per quality adjusted life-year (QALY) and 411 300 rubles per death caused by HPV-associated diseases.

Дополнительные затраты на 4-валентную вакцину в расчете на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (QALY) составят 172,0 тыс. руб. Затраты на 1 предотвращенный летальный исход от ВПЧ-ассоциированных заболеваний составят 411,3 тыс. руб.

Выводы. Вакцинация девочек до начала половой жизни 4-валентной вакциной против ВПЧ может рассматриваться в РФ как экономически высокоэффективная медицинская технология в профилактике заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, вакцинация, рак шейки матки, марковская модель, эффективность затрат.

Conclusions. Quadrivalent HPV vaccination of girls prior to the beginning of sex life could be considered in Russian Federation as an economically highly effective technology for preventing HPV-associated diseases.

Key words: human papilloma virus, vaccination, cervical cancer, Markov model, cost-effectiveness.

Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — один из основных факторов риска развития аногенитальных бородавок, цервикальной дисплазии и рака шейки матки (РШМ), рака вульвы, влагалища, анального канала и ряда других онкологических заболеваний у женщин и мужчин. Вакцины обеспечивают существенное снижение частоты инфицирования ВПЧ, что позволяет предполагать снижение заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Это является крайне актуальным в РФ, поскольку смертность от РШМ в РФ существенно выше по сравнению со странами Западной Европы [1].

Цель исследования — оценка эффективности затрат на 4-валентную вакцину против ВПЧ при вакцинации 12-летних девочек в РФ.

Материалы и методы

Анализ проводился методом марковского моделирования (рис. 1). Предполагали, что эффект вакцинации сохраняется на протяжении всей жизни.

При моделировании использованы эпидемиологические данные по заболеваемости аногенитальными бородавками в Санкт-Петербурге: 12,3/100 тыс. в возрасте 0–14 лет, 54/100 тыс. в возрасте 15–17 лет, 152,3/100 тыс. в возрасте 18–29 лет, 67,2/100 тыс. в возрасте 30–39 лет и 13,7/100 тыс. в возрасте 40 лет и старше. Учитывали, что частота выявления преинвазивного РШМ составляет 32 случая на 100 случаев инвазивного РШМ [4].

Показатели заболеваемости другими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, использованные при моделировании, соответствовали опубликованным российским данным [2, 3]. Поскольку данные о заболеваемости раком анального канала в РФ в опубликованных источниках отсутствуют, предполагали, что частота рака анального канала составляет 3,2% от заболеваемости раком прямой кишки, ректосигмоидального соединения и анального канала [5].

Моделирование предполагало учет того факта, что в РФ РШМ достаточно часто выявляется на поздних стадиях (I стадия — 33,1%, II стадия —

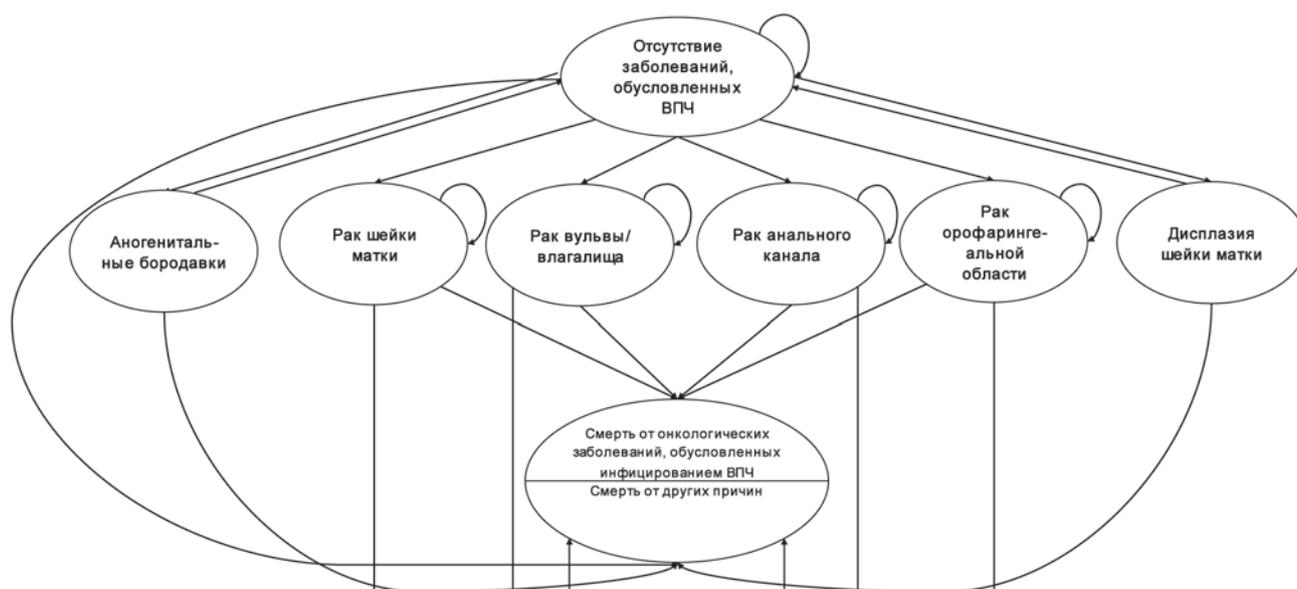


Рис. 1. Модель прогрессирования заболеваний, обусловленных ВПЧ, у женщин

30,8%, III стадия – 25,2%, IV стадия – 9,4%) [3].
Смертность пациенток с РШМ на различных стадиях заболевания соответствовала опубликованным данным (6-летняя выживаемость при I стадии – 90,8%; при II стадии – 66,3%; при III стадии – 48,5%; при IV стадии – 21,0%) [6]. Летальность при прочих онкологических заболеваниях соответствовала опубликованным российским данным [7, 8]. Предполагали, что через 10 лет после выявления заболевания смертность пациентов с онкологическими заболеваниями не отличалась от соответствующего показателя в общей популяции.

При моделировании предполагали, что при вакцинации 2 дозами риск возникновения аногенитальных бородавок снижается на 93% [9–10], цервикальной дисплазии – на 36%, РШМ – на 70% (100% заболеваний обусловлены инфицированием ВПЧ, из них 70% – типа 16/18), рака вульвы – на 34% (обусловлены ВПЧ 40,5% случаев заболевания, из них типа 16 – 85%), рака влагалища – на 47% (обусловлены ВПЧ 70% случаев заболевания, из них типа 16/18 – 57,6%, типа 6/11 – 9,3%), рака орофарингеальной области – на 24% (инфицированием ВПЧ обусловлены 26% случаев заболевания, из них 90% – ВПЧ типа 16, 1% – типа 6/11), рака анального канала – на 64% (88% случаев заболевания обусловлены инфицированием ВПЧ, из них 73% – типа 16/18) [11–13].

Анализ проводился на период дожития 12-летних девочек.

Смертность, не обусловленная ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, соответствовала опубликованным данным по РФ (www.who.int).

Прямые медицинские затраты на терапию пациенток соответствовали тарифам ОМС по Санкт-Петербургу на 2016 г. (www.spboms.ru) (аногенитальный кондиломатоз – 4820 руб., преинвазивный РШМ – 22 690 руб., РШМ I стадии – 70 200 руб., РШМ II стадии – 75 900 руб., РШМ III/IV стадии – 71 440 руб., рак вульвы/влагалища – 58 420 руб., рак анального канала – 74 380 руб., рак орофарингеальной области – 50 789 руб.). При расчете не прямых затрат учитывали среднюю величину

заработной платы по РФ за май 2016 г. (37 270 руб.) и средний уровень занятости (65,3%) (www.gks.ru).

Средняя стоимость 1 дозы вакцины составила при расчете, в соответствии с результатами аукционов за период 01.01.2016–01.08.2016, 4811 руб. (www.zakupki.gov.ru).

Продолжительность жизни и величину затрат дисконтировали на 3,5% в год.

Результаты и обсуждение

Анализ показал, что вакцинация 10 тыс. девочек позволит предотвратить 293 случая заболевания аногенитальными бородавками (22 vs 315 случаев заболевания), 15 случаев дисплазии шейки матки (27 vs 42 случая заболевания), 81 случай РШМ (36 vs 116 случаев заболевания), 6 случаев рака вульвы (11 vs 17 случаев заболевания), 2 случая рака влагалища (2 vs 4 случая заболевания), 2 случая рака анального канала (0 vs 2 случая заболевания), 1 случай рака орофарингеальной области (2 vs 3 случая заболевания).

Количество летальных исходов вследствие ВПЧ-ассоциированных заболеваний снижается при вакцинации на 65% (50 vs 142 в расчете на 10 000 вакцинированных девочек).

Объем затрат на терапию заболеваний, обусловленных инфицированием ВПЧ, представлен в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что объем затрат на терапию заболеваний, обусловленных инфицированием ВПЧ, снизится при вакцинации 4-валентной вакциной на 68%, причем объем предотвращенных затрат составит 5,838 тыс. руб. в расчете на 1 вакцинированную девочку, или 58,38 млн руб. в расчете на 10 000 вакцинированных.

Структура предотвращенных затрат представлена на рисунках 2–4. 62% предотвращенных прямых медицинских затрат обусловлены снижением заболеваемости раком шейки матки, 30% – снижением заболеваемости аногенитальными бородавками. Что касается предотвращенных не прямых затрат, 97% из них обусловлены снижением заболева-

Таблица 1

Затраты на терапию заболеваний, обусловленных инфицированием ВПЧ (анализ на период дожития 12-летних девочек в расчете на 1 вакцинированную девочку)

Параметры	Вакцинация 4-валентной вакциной	Без вакцинации	Вакцинация vs без вакцинации
Прямые затраты, тыс. руб. (дисконтирование – 3,5% в год)	0,116	0,390	0,274
Непрямые затраты вследствие преждевременной смерти в трудоспособном возрасте, тыс. руб. (дисконтирование – 3,5% в год)	2,513	7,667	5,154
Непрямые затраты вследствие выплат по больничным листкам, тыс. руб. (дисконтирование – 3,5% в год)	0,079	0,489	0,410
Общий объем не прямых затрат, тыс. руб. (дисконтирование – 3,5% в год)	2,592	8,156	5,564
Прямые и не прямые затраты, тыс. руб. (дисконтирование – 3,5% в год)	2,708	8,546	5,838

емости РШМ. При учете как прямых медицинских, так и не прямых затрат максимальная доля предотвращенных затрат обусловлена снижением заболеваемости РШМ (96% от общего объема затрат).

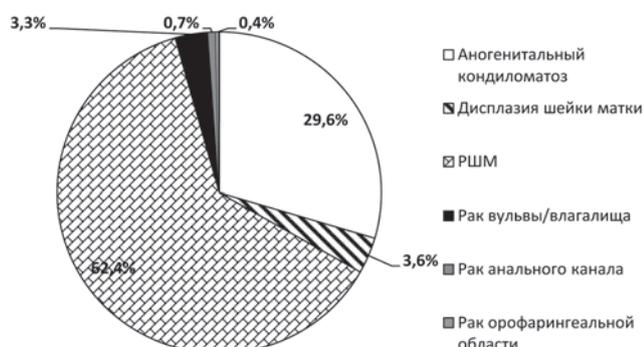


Рис. 2. Структура предотвращенных прямых медицинских затрат при вакцинации девочек 4-валентной вакциной против ВПЧ



Рис. 3. Структура предотвращенных не прямых затрат при вакцинации девочек 4-валентной вакциной против ВПЧ



Рис. 4. Общая структура предотвращенных затрат при вакцинации девочек 4-валентной вакциной против ВПЧ

Максимальные темпы роста общего объема предотвращенных затрат отмечаются через 20–40 лет после вакцинации (рис. 5), что объясняется превалированием затрат на терапию РШМ, для которого характерен максимальный рост заболеваемости в этот период.

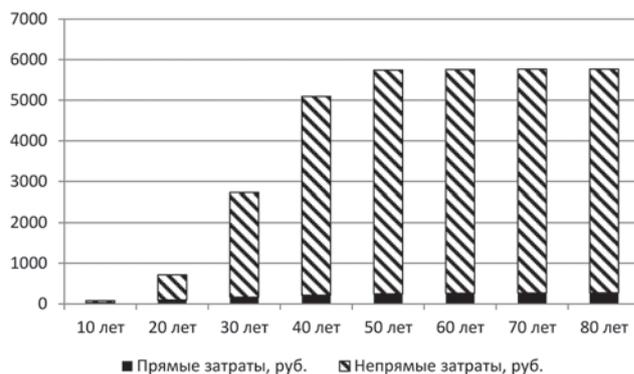


Рис. 5. Объем предотвращенных затрат, обусловленных ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, в зависимости от временного горизонта исследования

Результаты оценки эффективности затрат на 4-валентную вакцину против ВПЧ представлены в таблице 2.

Таблица 2

Эффективность затрат на 4-валентную вакцину против ВПЧ (вакцинация девочек в возрасте 12 лет, анализ на период дожития)

Параметры	Вакцинация 4-валентной вакциной	Без вакцинации	Вакцинация vs без вакцинации
Затраты на вакцинацию, тыс. руб.	9,622	0	9,622
Затраты на терапию ВПЧ-ассоциированных заболеваний, тыс. руб. (дисконтирование – 3,5% в год)	2,708	8,546	-5,838
Дополнительные затраты при вакцинации, тыс. руб. (дисконтирование – 3,5% в год)			3,784
Средняя продолжительность периода дожития, лет (дисконтирование – 3,5% в год)	25,137	25,118	0,019
Средняя продолжительность периода дожития, лет (без дисконтирования)	62,803	62,691	0,112

Окончание таблицы 2

Параметры	Вакцинация 4-валентной вакциной	Без вакцинации	Вакцинация vs без вакцинации
Средняя продолжительность периода дожития с учетом качества, QALY (дисконтирование – 3,5% в год)	25,135	25,113	0,022
Количество летальных исходов ВПЧ-ассоциированных заболеваний в расчете на 1 девочку	0,005	0,0142	0,0092
Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный год жизни			199,2
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY			172,0
Затраты/эффективность, тыс. руб./предотвращенный летальный исход от ВПЧ-ассоциированных заболеваний			411,3

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, медицинские технологии, для которых затраты на дополнительный год жизни с учетом качества (quality-adjusted life year – QALY) не превышают ВВП на душу населения, должны рассматриваться в качестве экономически высокоэффективных и широко применяться в практике. В РФ данная величина за 2015 г. составила 551,6 тыс. руб.

Заключение

Таким образом, вакцинация девочек до начала половой жизни 4-валентной вакциной против ВПЧ может рассматриваться в РФ как экономически высокоэффективная медицинская технология в профилактике заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

Литература

1. La Vecchia C., Bosetti C., Lucchini F., et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975 // *Annals of Oncology* 2010; 21: 1323–1360.
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 250 с.

3. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 236 с.

4. Лялина, Л.В. Эпидемиологическое, социальное и экономическое обоснование вакцинации против папилломавирусной инфекции в Санкт-Петербурге / Л.В. Лялина // *Инфекция и иммунитет*. – 2014. – Т. 4, № 2. – С. 181–186.

5. Костин, А.А. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А.А. Костин [и др.] // *Исследования и практика в медицине*. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 66-78.

6. Шелякина, Т.В. Онкоэпидемиологические аспекты оптимизации профилактики рака шейки матки / Т.В. Шелякина, М.Г. Леонов, Г.А. Неродо // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2010. – № 2 (116). – С. 103–107.

7. Аксель, Е.М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2005 г. / Е.М. Аксель // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 2007. – № 18 (2) (прил. 1). – С. 8–51.

8. Урманчеева, А.Ф. Эпидемиология рака вульвы. Факторы риска и прогноза / А.Ф. Урманчеева // *Практическая онкология*. – 2006. – № 7 (1). – С. 189–196.

9. Leval A., Herweijer E., Ploner A., et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: A Swedish National Cohort Study // *JNCI Journal of the National Cancer Institute Advance Access published March 13, 2013*.

10. Tabrizi S., Brotherton J., Kaldor J., et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a National Vaccination Program // *The Journal of Infectious Disease* 2012; 206: 1645–1651.

11. Smith G., Travis L. Getting to know human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccines // *JAOA* 2011; 111 (Suppl. 2): 29-34.

12. de Sanjosé S., Serrano B., Castellsagué X., Brotons M., Muñoz J., Bruni L., Bosch F.X. Human Papillomavirus (HPV) and Related Cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) Countries. A WHO/ICO HPV Information Centre Report. *Vaccine* 2012;30 (Suppl 4). Available at www.who.int/hpvcentre

13. Xian Wen Jin, Lipold L., Sikon A., Rome E. Human papillomavirus vaccine: safe, effective, underused // *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2013; 80 (1): 49-60.

References

1. La Vecchia S., Bosetti C., Lucchini F., et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975 // *Annals of Oncology* 2010; 21: 1323–1360.

2. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. Zlokachestvennye novoobra-zovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost').- М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, – 2016.- 250 s.

3. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2015 godu. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.- 236 s.

4. Ljalina L.V. Jepidemiologicheskoe, social'noe i jekonomicheskoe obosnovanie vakcinacii protiv papillomavirusnoj infekcii v Sankt-Peterburge // *Infekcija i immunitet* 2014, Т. 4, № 2, s. 181–186.

5. Kostin A.A., Starinskij V.V., Samsonov Ju.V., Asratov A.T. Analiz statisticheskikh dannyh o zlokachestvennykh novoobra-zovaniyah, associirovannyh s virusom papillomy cheloveka // *Issledovanija i praktika v medicine*. 2016, t. 3, № 1, s. 66-78.

6. Sheljakina T.V., Leonov M.G., Nerodo G.A. Onkojepidemiologicheskije aspekty optimizacii profilaktiki raka shejki

matki // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik 2010; 2 (116): 103-107.

7. Aksel' E.M. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii i stran SNG v 2005 g. // Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN 2007; 18 (2) (pril. 1): 8-51.

8. Urmancheeva A.F. Jepidemiologija raka vul'vy. Faktory riska i prognoza // Praktiche-skaja onkologija 2006; 7 (1): 189-196.

9. Leval A., Herweijer E., Ploner A., et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: A Swedish National Cohort Study // JNCI Journal of the National Cancer Institute Advance Access published March 13, 2013.

10. Tabrizi S., Brotherton J., Kaldor J., et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a National Vaccination

Program // The Journal of Infectious Disease 2012; 206: 1645 – 1651.

11. Smith G., Travis L. Getting to know human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccines // JAOA 2011; 111 (Suppl. 2): 29-34.

12. de Sanjosé S., Serrano B., Castellsagué X., Brotons M., Muñoz J., Bruni L., Bosch F.X. Human Papillomavirus (HPV) and Related Cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) Countries. A WHO/ICO HPV Information Centre Report. Vaccine 2012;30 (Suppl 4). Available at www.who.int/hpvcentre

13. Xian Wen Jin, Lipold L., Sikon A., Rome E. Human papillomavirus vaccine: safe, effective, underused // Cleveland Clinic Journal of Medicine 2013; 80 (1): 49-60.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна – старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Научно-исследовательского института детских инфекций, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, д.фарм.н.; тел.: +7-921-908-73-49, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Харит Сусанна Михайловна – руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н.; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: kharit-s@mail.ru

Лисянская Алла Сергеевна – заведующая онкогинекологическим отделением Санкт-Петербургского городского онкологического диспансера, к.м.н.; тел.: 8(812)234-37-22, e-mail: lisyanskaya.onc@mail.ru

Усков Александр Николаевич – заместитель директора Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., тел.: +7-921-953-16-39, e-mail: aouskov@gmail.com

Лобзин Юрий Владимирович – директор Научно-исследовательского института детских инфекций, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru