

Modellierung der langfristigen epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Auswirkungen der Impfung von Jungen gegen humane Papillomviren (HPV) in Deutschland

Abschlussbericht

Oliver Damm¹, Johannes Horn², Stefan Scholz¹, Wolfgang Greiner¹, Rafael Mikolajczyk²

¹ Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld, Bielefeld

² Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

12. Februar 2018

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Hintergrund und Fragestellung	5
2 Methodik.....	5
2.1 Überblick über die Modelleigenschaften.....	5
2.2 Modellpopulation.....	6
2.3 Zervixkarzinom	7
2.4 Inzidenzbasiertes Modell anderer Krebsarten.....	7
2.5 HPV-Impfung	9
2.6 Gesundheitsökonomische Evaluation	10
2.6.1 Analyseform, Perspektive und Diskontierung.....	10
2.6.2 Direkte Kosten.....	10
2.6.3 Indirekte Kosten	12
2.6.4 Lebensqualitätswerte.....	15
2.7 Evaluationsstrategie.....	15
3 Ergebnisse.....	15
3.1 Basisfallanalyse.....	15
3.1.1 Auswirkungen der HPV-Impfung auf die Anzahl der Krebs- und Krebstodesfälle	15
3.1.2 Kosteneffektivität der zusätzlichen Impfung von Jungen	17
3.2 Sensitivitätsanalysen	18
4 Diskussion.....	26
4.1 Wichtige Einflussfaktoren.....	26
4.2 Limitationen	27
5 Fazit	27
Literaturverzeichnis.....	28

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gegenüberstellung der Modellbevölkerung und der Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2015.....	6
Abbildung 2: Krebsfälle innerhalb von 100 Jahren ab dem Jahr 2017	16
Abbildung 3: Krebstodesfälle innerhalb von 100 Jahren ab dem Jahr 2017	16
Abbildung 4: Ergebnisse der NNV-Kalkulation für die zusätzliche Impfung von Jungen	17
Abbildung 5: Kosteneffektivität der zusätzlichen Impfung von Jungen	18
Abbildung 6: Ökonomische Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur zusätzlichen Impfung von Jungen	19
Abbildung 7: Auswirkungen unterschiedlicher Impfquote bei Mädchen und Jungen	19

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: HPV-Prävalenz und Typverteilung des Zervixkarzinoms	7
Tabelle 2: Inzidenzschätzung (je 100.000 Personen) auf Basis von Krebsregisterdaten der Jahre 2004 bis 2013	8
Tabelle 3: HPV-Prävalenz und Typverteilung anderer Krebsarten	8
Tabelle 4: Relatives Überleben bei anderen Krebsarten (%)	9
Tabelle 5: Impfwirksamkeit.....	10
Tabelle 6: Direkte Kosten der Impfung	11
Tabelle 7: Direkte Kosten des Screenings und der Abklärung abnormaler zytologischer Befunde.....	11
Tabelle 8: Direkte Kosten der Behandlung und Nachsorge bei CIN.....	11
Tabelle 9: Direkte Kosten der Diagnostik, Behandlung und Nachsorge beim Zervixkarzinom.....	12
Tabelle 10: Direkte Kosten der Behandlung bei Genitalwarzen	12
Tabelle 11: Direkte Kosten der Diagnostik, Behandlung und Nachsorge bei anderen Krebsarten	12
Tabelle 12: Indirekte Kosten	14
Tabelle 13: Lebensqualitätswerte für andere Krebsarten	15
Tabelle 14: Sensitivitätsanalysen zur zusätzlichen Impfung von Jungen mit Variation von nicht-ökonomischen Parametern	20
Tabelle 15: Sensitivitätsanalysen zur zusätzlichen Impfung von Jungen mit Variation von ökonomischen Parametern	21
Tabelle 16: Sensitivitätsanalysen zur zusätzlichen Impfung von Jungen mit Variation der Impfquote bei Mädchen (44,6 % bis 100 %) und Jungen (10 % bis 100 %).....	22

Abkürzungsverzeichnis

AU	Arbeitsunfähigkeit
Ca	Carcinoma
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie (cervical intraepithelial neoplasia)
CIS	Carcinoma in situ
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPV	Humanes Papillomvirus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICER	Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (incremental cost-effectiveness ratio)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KV	Kassenärztlichen Vereinigung
n. a.	Nicht anwendbar
NNV	Number-needed-to-vaccinate
QALY	Qualitätskorrigiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year)
STIKO	Ständige Impfkommission
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund und Fragestellung

In Deutschland wird die routinemäßige Impfung von Mädchen gegen humane Papillomviren seit 2007 von der Ständigen Impfkommission (STIKO) mit dem Ziel der Reduktion der Krankheitslast durch das Zervixkarzinom und dessen Vorstufen empfohlen. Die ursprüngliche Empfehlung basierte auf einem 3-Dosen-Schema und richtete sich an Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren (STIKO 2007). Im Jahr 2014 erfolgte eine Aktualisierung der HPV-Impfempfehlung, mit der das Impfalter auf 9 bis 14 Jahre vorgezogen wurde, wobei versäumte Impfungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr nachgeholt werden sollen. Mit dem Vorziehen des Impfalters ging in Abhängigkeit des Impfalters und dem zeitlichen Abstand zwischen der ersten und der zweiten Impfstoffdosis auch eine Reduktion der Anzahl der empfohlenen Dosen gemäß Zulassung auf zwei Dosen einher (STIKO 2014).

Bis zum Jahr 2016 standen in Deutschland zwei HPV-Impfstoffe zur Verfügung: ein bivalenter Impfstoff (Cervarix®) und ein tetravalenter Impfstoff (Gardasil®). Beide Impfstoffe schützen vor Infektionen mit den Hochrisikotypen 16 und 18, mit denen ca. 70 % aller Zervixkarzinome assoziiert sind (Clifford et al. 2003; Munoz et al. 2004). Der tetravalente Impfstoff schützt zusätzlich vor Infektionen mit den Niedrigrisikotypen 6 und 11, die für ca. 90 % aller Genitalwarzen verantwortlich sind (Dunne & Markowitz 2006). Im Jahr 2016 wurde in Deutschland ein nonavalenter Impfstoff (Gardasil® 9) eingeführt, der zusätzlich zu den im tetravalenten Impfstoff enthaltenen HPV-Typen, fünf weitere Hochrisikotypen (31, 33, 45, 52 und 58) enthält. Aufgrund der Einführung des nonavalenten Impfstoffs ist der tetravalente Impfstoff seit dem Sommer 2017 auf dem deutschen Markt nicht mehr erhältlich.

Die langfristigen epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Auswirkungen der Einführung der HPV-Impfung in Deutschland wurden im Rahmen eines vom Robert Koch-Institutes geförderten Forschungsprojektes bereits untersucht (Horn et al. 2013, Damm et al. 2017). Der Fokus des zu diesem Zweck entwickelten Modells lag jedoch auf den Auswirkungen der Impfung von Mädchen, während die Effekte einer zusätzlichen Impfung von Jungen lediglich in Sensitivitätsanalysen behandelt wurden. Zudem erfolgte keine Evaluation des nonavalenten Impfstoffes, und das berücksichtigte HPV-assoziierte Krankheitsspektrum beschränkte sich auf das Zervixkarzinom, zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) und Genitalwarzen.

Aus den zuvor skizzierten Limitationen des publizierten Modells ergibt sich der Bedarf einer Modellaktualisierung, die sich (i) intensiv mit der Impfung von Jungen auseinandersetzt, (ii) den Einsatz des nonavalenten Impfstoffes evaluiert und (iii) ein erweitertes Spektrum HPV-assoziiierter Erkrankungen berücksichtigt. Im Rahmen der Modellaktualisierung sollen daher folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche langfristigen epidemiologischen Auswirkungen sind in Deutschland durch eine zusätzliche Impfung von Jungen gegen HPV zu erwarten?
- Wie ist das Kosten-Nutzen-Verhältnis einer zusätzlichen Impfung von Jungen gegen HPV zu bewerten?
- Welchen Einfluss hat die Berücksichtigung von über das Zervixkarzinom hinausgehenden HPV-assoziierten Krebsarten auf die Modellergebnisse?

2 Methodik

2.1 Überblick über die Modelleigenschaften

Die Abschätzung der Auswirkungen einer zusätzlichen Impfung von Jungen basiert auf einer aktualisierten und erweiterten Version eines dynamischen Transmissionsmodells, das zur Evaluation

der HPV-Impfung in Deutschland entwickelt wurde. Da bereits zwei ausführliche Beschreibungen des Originalmodells veröffentlicht wurden (Horn et al. 2013; Damm et al. 2017), soll im vorliegenden Bericht nur auf die Änderungen und Ergänzungen eingegangen werden, die im Zuge der Modellaktualisierung durchgeführt wurden. Insbesondere im Hinblick auf die Simulation der Infektionsübertragung, die der Zervixkarzinomentwicklung zu Grunde liegenden Modellstruktur, der Modellierung des Zervixkarzinom-Screenings, der monetären Bewertung des Ressourcenverbrauchs sowie der Modellkalibrierung und -validierung wird auf die Publikationen zum Originalmodell verwiesen.

Das Modell beschränkt sich auf die Übertragung von HPV in einer rein heterosexuellen Population und vergleicht verschiedene HPV-Impfstrategien in Ergänzung zu einem zytologiebasierten Zervixkarzinom-Screening in jährlichen Intervallen. Das Spektrum HPV-assoziiierter Krankheiten, das im aktualisierten Modell berücksichtigt wird, umfasst Genitalwarzen, CIN, das Zervixkarzinom und weitere HPV-assoziierte Krebsarten. Dazu zählen Karzinome der Vagina, der Vulva, des Anus und des Penis sowie ausgewählte Karzinome des Oropharynx. Im weiteren Verlauf des vorliegenden Berichtes werden die zuvor aufgezählten Krebsarten in Abgrenzung zum Zervixkarzinom auch vereinfachend als „andere Krebsarten“ bezeichnet.

2.2 Modellpopulation

Die Modellpopulation bildet sich durch eine konstante Anzahl jährlicher Geburten (1 Millionen), einem Geschlechterverhältnis bei Geburt von 1 (Frauen) zu 1,05 (Männer) sowie der Anwendung der alters- und geschlechtsspezifischen Mortalitätsraten von 2013 auf Basis von Daten des Statistischen Bundesamtes. Daraus entsteht eine stabile Bevölkerung von ca. 80 Millionen Personen. In Abbildung 1 ist die Modellbevölkerung der deutschen Bevölkerung des Jahres 2015 gegenübergestellt.

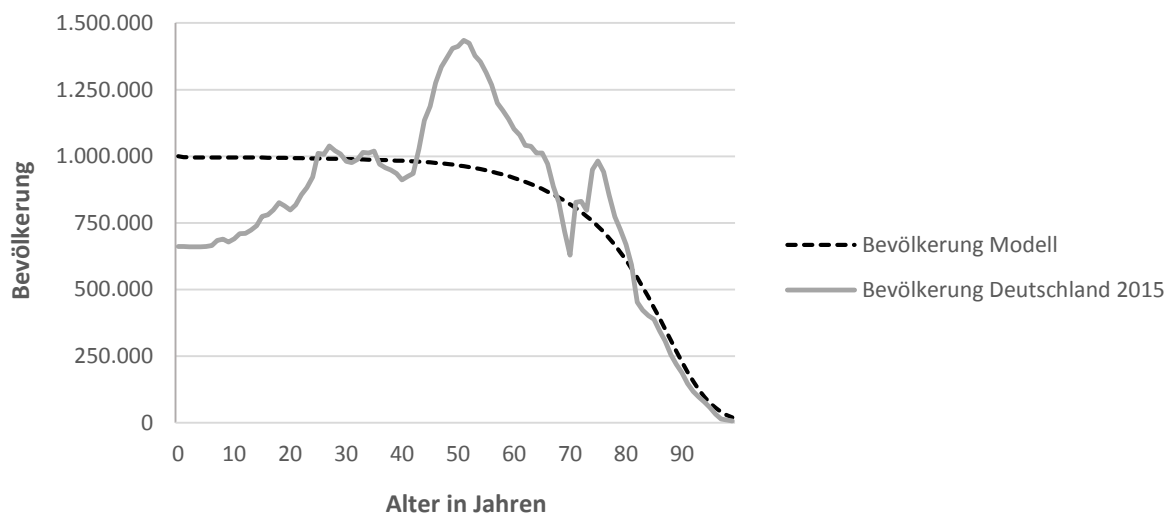


Abbildung 1: Gegenüberstellung der Modellbevölkerung und der Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2015

2.3 Zervixkarzinom

Die Modellierung des von einer HPV-Infektion ausgehenden natürlichen Krankheitsverlaufes des Zervixkarzinoms wird in den Veröffentlichungen zum Originalmodell ausführlich beschrieben (Horn et al. 2013; Damm et al. 2017). Für die Modellierung des Zervixkarzinoms wurde eine HPV-Assoziation von 99,7 % angenommen (Walboomers et al. 1999). Die Typverteilung basiert auf einer Studie von de Sanjosé et al. (2010). Die entsprechenden Werte sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: HPV-Prävalenz und Typverteilung des Zervixkarzinoms

Krebsart	HPV-Prävalenz in Europa (%)	Anteil bestimmter HPV-Typen an allen HPV-positiven Fällen (%)				Quelle
		16	18	31/33/45/52/58	35/39/51/56/59	
Cervix uteri	99,7	66	7	3/6/4/2/1	2/1/1/2/1	Walboomers et al. (1999); de Sanjosé et al. (2010)

2.4 Inzidenzbasiertes Modell anderer Krebsarten

Während die Modellierung der Entstehung des Zervixkarzinoms sehr detailliert erfolgt und auch die Entwicklung von Krebsvorstufen einschließt (siehe Horn et al. 2013 und Damm et al. 2017), basiert die Modellierung der anderen Krebsarten auf einem weniger komplexen Ansatz, der sich an Neuerkrankungszahlen orientiert und keine Vorstufen berücksichtigt. Der Hauptgrund für den Verzicht auf eine detaillierte Modellierung der Entstehung anderer Krebsarten einschließlich relevanter Vorstufen liegt in der fehlenden Verfügbarkeit einer entsprechenden Datenbasis. Die Modellierung des impfinduzierten Rückgangs der Inzidenz anderer Krebsarten wurde an die simulierte Reduktion der Zervixkarzinominzidenz gekoppelt. Ähnliche Ansätze wurden auch schon in anderen modellbasierten Studien zur Evaluation der HPV-Impfung angewendet (Jit et al. 2011; Olsen & Jorgensen 2015).

Die Grundlage des inzidenzbasierten Modells für andere Krebsarten stellen Inzidenzschätzungen auf Basis deutscher Krebsregisterdaten dar. Für die Berechnung wurden die altersspezifischen Fallzahlen der relevanten ICD 10-Codes der Jahre 2004 bis 2013 aus der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) extrahiert und in Beziehung zu Bevölkerungszahlen der offiziellen Bevölkerungsstatistik gesetzt. In Tabelle 2 sind die altersspezifischen Mittelwerte der Inzidenzen (Raten je 100.000 Personen) für den ausgewählten Zeitraum dargestellt.

Um nur HPV-assoziierte Krebsfälle zu berücksichtigen, wurden die Inzidenzschätzungen aus Deutschland mit Daten zur HPV-Prävalenz aus Europa kombiniert. Für die Basisfallanalyse wurden dazu HPV-Prävalenzdaten aus Meta-Analysen verwendet, die spezifische Ergebnisse für Europa berichten (De Vuyst et al. 2009; Miralles-Guri et al. 2009; Abogunrin et al. 2014). Für eine Sensitivitätsanalyse wurde auf europäische Werte aus Studien zurückgegriffen, in denen archivierte Proben mit einem standardisierten Protokoll ausgewertet wurden (Alemany et al. 2014; Alemany et al. 2015; Alemany et al. 2016; de Sanjosé et al. 2013; Castellsagué et al. 2016). Die Typverteilung basiert in allen Analysen auf den Studien mit dem standardisierten Protokoll. Die HPV-Prävalenz sowie die Typverteilung für andere Krebsarten finden sich in Tabelle 3. Die Daten zum relativen Überleben stammen ebenso wie die Neuerkrankungszahlen aus der ZfKD-Datenbank und sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die Werte in Tabelle 4 stellen die jeweilige Jahresüberlebendwahrscheinlichkeit für die Jahre 1 bis 5 nach der Krebsdiagnose dar.

Tabelle 2: Inzidenzschätzung (je 100.000 Personen) auf Basis von Krebsregisterdaten der Jahre 2004 bis 2013

Alter (in Jahren)	Anus (C21)		Vulva (C51)	Vagina (C52)	Penis (C60)	Oropharynx (C01, C09, C10)	
	Männer	Frauen				Männer	Frauen
15-19	0,022	0,000	0,042	0,019	0,018	0,018	0,009
20-24	0,016	0,046	0,286	0,004	0,032	0,020	0,013
25-29	0,088	0,111	0,660	0,041	0,024	0,056	0,049
30-34	0,150	0,303	1,329	0,116	0,109	0,190	0,021
35-39	0,521	0,645	1,921	0,175	0,218	0,782	0,281
40-44	0,864	1,431	3,267	0,339	0,496	3,043	0,759
45-49	1,496	2,489	4,530	0,553	0,969	8,338	2,486
50-54	2,144	3,580	5,260	0,778	1,644	16,264	4,534
55-59	2,498	3,877	6,760	1,058	2,632	22,662	6,004
60-64	2,955	4,317	9,410	1,598	3,749	24,788	6,699
65-69	3,196	4,550	12,129	2,029	5,116	21,159	5,986
70-74	3,421	4,773	16,417	2,657	5,995	16,424	4,069
75-79	4,243	5,317	21,044	3,263	7,526	11,849	3,675
80-84	5,046	6,638	27,060	4,467	8,606	10,028	3,165
85+	5,821	8,902	33,055	5,209	11,663	7,754	2,725

Tabelle 3: HPV-Prävalenz und Typverteilung anderer Krebsarten

Krebsart	HPV-Prävalenz in Europa (%)		Anteil bestimmter HPV-Typen an allen HPV-positiven Fällen (%)				Quelle
	Basisfall-analyse	Sensitivitäts-analyse	16	18	31/33/45/52/58	35/39/51/56/59	
Anus	84,2	87,6	80,7	3,6	1,9/2,7/0,9/0,7/1,8	1,6/0,5/0/0,5/0,5	De Vuyst et al. (2009); Alemany et al. (2015)
Vulva	34,7	18,3	72,5	4,6	1/6,5/3,3/1,9/1	0/0,7/0/1,2/0	De Vuyst et al. (2009); de Sanjosé et al. (2013)
Vagina	76,8	71	59	5	5/5/4/3/4	1/2/2/2/2	De Vuyst et al. (2009); Alemany et al. (2014)
Penis	46,65	32,2	68,7	1,5	0,8/2,9/2,7/1,5/1,3	2,7/0,7/0,8/0,6/1,6	Miralles-Guri (2009); Alemany et al. (2016)
Oropharynx	41,3	22,3	83	1,8	0/3,3/0,4/0/0,7	2,2/0,4/0,7/0/0,4	Abogunrin et al. (2014); Castellsagué et al. (2016)

Tabelle 4: Relatives Überleben bei anderen Krebsarten (%)

Krebsart und Alter (in Jahren)	Jahr 1		Jahr 2		Jahr 3		Jahr 4		Jahr 5	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Anus										
15-44	94,0	97,5	90,2	91,4	94,8	96,9	96,9	96,6	95,9	99,5
45-54	89,0	94,9	88,2	92,1	93,0	94,4	96,9	96,6	93,6	97,3
55-64	84,3	93,8	84,5	93,4	92,5	93,2	95,1	95,4	92,6	98,5
65-74	81,8	89,3	83,6	90,5	90,1	93,0	97,0	94,6	95,7	96,8
75+	73,1	79,3	88,6	81,2	85,2	86,3	90,4	93,6	98,2	96,6
Vulva										
15-44	n. a.	97,5	n. a.	95,2	n. a.	98,4	n. a.	98,2	n. a.	99,7
45-54	n. a.	95,6	n. a.	94,7	n. a.	96,9	n. a.	98,4	n. a.	97,4
55-64	n. a.	92,6	n. a.	91,4	n. a.	96,7	n. a.	96,7	n. a.	98,9
65-74	n. a.	87,3	n. a.	88,3	n. a.	94,1	n. a.	96,4	n. a.	96,5
75+	n. a.	79,3	n. a.	83,1	n. a.	92,0	n. a.	95,6	n. a.	96,4
Vagina										
15-44	n. a.	91,5	n. a.	88,5	n. a.	92,5	n. a.	94,7	n. a.	98,2
45-54	n. a.	81,2	n. a.	85,8	n. a.	90,5	n. a.	94,7	n. a.	95,6
55-64	n. a.	79,6	n. a.	83,3	n. a.	88,6	n. a.	97,4	n. a.	98,1
65-74	n. a.	78,4	n. a.	79,2	n. a.	88,4	n. a.	90,3	n. a.	94,6
75+	n. a.	64,0	n. a.	71,6	n. a.	88,6	n. a.	91,9	n. a.	90,8
Penis										
15-44	94,4	n. a.	93,0	n. a.	97,9	n. a.	96,6	n. a.	97,6	n. a.
45-54	92,7	n. a.	86,7	n. a.	95,5	n. a.	96,4	n. a.	99,1	n. a.
55-64	89,0	n. a.	89,5	n. a.	95,7	n. a.	98,0	n. a.	98,4	n. a.
65-74	88,9	n. a.	89,6	n. a.	93,8	n. a.	96,4	n. a.	96,8	n. a.
75+	82,9	n. a.	87,9	n. a.	90,7	n. a.	97,2	n. a.	99,3	n. a.
Oropharynx										
15-44	78,9	85,7	81,2	90,4	88,1	91,7	87,9	97,2	94,4	95,2
45-54	78,1	83,4	81,7	88,2	88,3	92,4	91,7	93,5	94,4	95,6
55-64	77,7	82,2	81,1	85,7	87,2	90,7	90,9	95,2	93,3	95,3
65-74	70,2	78,1	81,0	85,6	89,2	94,1	91,8	92,7	92,1	92,3
75+	63,0	65,0	77,1	83,0	86,7	87,4	90,5	90,8	93,6	99,3

n. a. = nicht anwendbar

2.5 HPV-Impfung

Auf Basis von Daten von Insight Health (Q1/2011 bis Q3/2016) wurde für die Impfung von Mädchen für den tetravalenten bzw. den nonavalenten Impfstoff ein Marktanteil von 83 % und für den bivalenten Impfstoff ein Marktanteil von 17 % angenommen. Für die Impfung von Jungen wurde für den nonavalenten Impfstoff ein Marktanteil von 100 % angenommen. In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Impfung von Jungen auch mit dem bivalenten Impfstoff modelliert.

Die im Modell verwendete Impfwirksamkeit variiert mit dem Impfstoff, den HPV-Typen sowie dem Geschlecht. Der höchste Impfschutz wurde mit 98 % für alle Impfstoffe gegen Infektionen mit HPV 16 und 18 bei der Impfung von Mädchen angenommen. Derselbe Wert wurde auch für die weiteren im nonavalenten Impfstoff enthaltenen Hochrisikotypen (HPV 31/33/45/53/58) bei der Impfung von Mädchen verwendet. Für die HPV 6/11-Komponente des tetravalenten bzw. nonavalenten Impfstoffes wurde bei der Impfung von Mädchen eine Wirksamkeit von 100 % angenommen. Die für die Impfung von Jungen angenommenen Werte liegen bei 78,7 % (HPV 16/18 bei allen Impfstoffen und HPV 31/33/45/53/58 beim nonavalenten Impfstoff) und 90,4 % (HPV 6/11 beim tetravalenten und nonavalenten Impfstoff). Die Impfwirksamkeitswerte und die dazugehörigen Quellen sind der Tabelle 5 zu entnehmen. In einer Sensitivitätsanalyse wurde für den bivalenten und tetravalenten Impfstoff gegen eine Reihe von HPV-Typen (31/33/35/39/45/51/52/56/58/59) eine Kreuzprotektion von 68,4 % bzw. 32,5 % angenommen (Szarewski 2010; Brown et al. 2009).

Tabelle 5: Impfwirksamkeit

HPV-Typen	Impfstoff	Geschlecht	Impfwirksamkeit (%)	Quelle
HPV 16/18	Alle Impfstoffe	Mädchen	98,0	The FUTURE II Study Group 2007; Paavonen et al. 2009
HPV 31/33/45/53/58	Nonavalenter Impfstoff	Jungen	78,7	Giuliano et al. 2011
		Mädchen	98,0	The FUTURE II Study Group 2007; Paavonen et al. 2009
HPV 6/11	Tetravalenter und nonavalenter Impfstoff	Jungen	78,7	Giuliano et al. 2011
		Mädchen	100,0	Garland et al. 2007
		Jungen	90,4	Giuliano et al. 2011

In der Basisfallanalyse wird eine stabile Schutzdauer von 20 Jahren angenommen, an die sich eine Phase des nachlassenden Impfschutzes anschließt, in der sich der Impfschutz pro Jahr um 10 % verringert. Damit beträgt die durchschnittliche Schutzdauer 30 Jahre. In Sensitivitätsanalysen wurden die Effekte einer durchschnittlichen Schutzdauer von 20 Jahren und eines lebenslangen Schutzes untersucht.

Im Modell erfolgt die Impfung vor dem Jahr 2015 gemäß der ursprünglichen Impfempfehlung im Alter von 12 bis 17 Jahren. Ab dem Jahr 2015 beginnt das Zeitfenster aufgrund der aktualisierten Impfempfehlung ab dem vollendeten 9. Lebensjahr. Die verwendeten Impfquoten basieren auf Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen). Im Jahr 2015 lag der Anteil vollständig geimpfter Mädchen im Alter von 17 Jahren bei 44,6 % (Rieck et al. 2018). Dieser Wert wurde im Modell als konstante kumulative Impfquote bei Mädchen im Alter von 17 Jahren angenommen. In den Jahren 2007 bis 2014 steigt die Impfquote im Modell linear von 7,2 % bei den 12-Jährigen (Impfquote der 12-Jährigen im Jahr 2014) auf 44,6 % bei den 17-Jährigen an. Ab 2015 beginnt der lineare Anstieg aufgrund der Änderung der Impfempfehlung bei 2,4 % bei den 9-Jährigen (Impfquote der 9-Jährigen im Jahr 2015). Für die Impfung von Jungen wurde in der Basisfallanalyse eine relative Impfquote von 50 % der Impfquote der Mädchen angenommen; d. h. die kumulative Impfquote bei Jungen im Alter von 17 Jahren liegt bei 22,3 %.

2.6 Gesundheitsökonomische Evaluation

2.6.1 Analyseform, Perspektive und Diskontierung

Die gesundheitsökonomische Bewertung der langfristigen Auswirkungen der zusätzlichen Impfung von Jungen wurde in Form einer Kostennutzwertanalyse mit qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALYs) als Maß für die gesundheitlichen Effekte durchgeführt. Als gesundheitsökonomische Ergebnisgröße wurde das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (ICER) berechnet. Bei der Analyse wurde sowohl die Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) als auch die Perspektive der Gesellschaft eingenommen. Bei der Einnahme der GKV-Perspektive wurden ausschließlich direkte Kosten berücksichtigt, die von der GKV getragen werden. Bei der Einnahme der gesellschaftlichen Perspektive wurden darüber hinaus auch indirekte Kosten in Form von Produktionsausfallkosten berücksichtigt. Zukünftige Kosten und Gesundheitseffekte wurden mit einer Diskontierungsrate von 3 % pro Jahr diskontiert (IQWiG 2015; STIKO 2016).

2.6.2 Direkte Kosten

Die direkten Kosten des Zervixkarzinom-Screenings sowie der Behandlung von Genitalwarzen, CIN und des Zervixkarzinoms wurden aus dem Originalmodell (Damm et al. 2017) übernommen und auf das Preisjahr 2016 angepasst. Der dahinterstehende Ressourcenverbrauch basiert auf Leitlinien und publizierten Studien, ergänzt um Experteneinschätzungen. Die Preise der Impfstoffe wurden der Lauer-

Taxe unter Berücksichtigung der Pflichtrabatte der Apotheke und des pharmazeutischen Unternehmers entnommen, und die Kosten der Impfadministration entsprechen dem Mittelwert der Impfvergütungen aller Kassenärztlichen Vereinigungen in Deutschland. Da für die anderen Krebsarten keine detaillierten Kostenschätzungen vorlagen, wurden auf Basis von Daten des Institutes für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) Anpassungsfaktoren berechnet, die das Verhältnis der stationären Fallkosten der anderen Krebsarten im Vergleich zu den stationären Fallkosten des Zervixkarzinom beschreiben. Diese Anpassungsfaktoren wurden anschließend auf die detaillierten Kostenschätzungen des Zervixkarzinoms angewendet, um die Gesamtkosten der anderen Krebsarten zu bestimmen. Ein ähnliches Vorgehen wurde auch in Modellen für andere Ländern gewählt (Jit et al. 2011; Brisson et al. 2013). Die verwendeten Kostenwerte sind den Tabellen 6 bis 11 zu entnehmen.

Tabelle 6: Direkte Kosten der Impfung

Leistung	Direkte Kosten in Euro
Cervarix® (je Dosis, basierend auf 10er Packung)	113,40
Gardasil® (je Dosis, basierend auf 10er Packung)	125,74
Gardasil® 9 (je Dosis, basierend auf 10er Packung)	138,27
Administration der ersten Dosis (je Dosis)	7,97
Administration der zweiten Dosis (je Dosis, in Abhängigkeit des Impfschemas)	7,97-8,36
Administration der dritten Dosis (je Dosis)	8,81

Tabelle 7: Direkte Kosten des Screenings und der Abklärung abnormaler zytologischer Befunde

Leistung	Direkte Kosten in Euro
Screening	26,51
Zytologische Kontrolle (optional mit Kolposkopie, inklusive gynäkologischer Grundpauschale)	21,27
HPV-Test (inklusive gynäkologischer Grundpauschale)	47,13
HPV-Test und zytologische Kontrolle (inklusive gynäkologischer Grundpauschale)	53,21
Kolposkopie (inklusive gynäkologischer Grundpauschale)	15,19
Biopsie und Histologie (ohne Grundpauschale)	136,03

Tabelle 8: Direkte Kosten der Behandlung und Nachsorge bei CIN

Leistung	Direkte Kosten in Euro
Konisation (bei CIN 1 und 2)	557,02
Behandlung von CIN 3 und CIS	1.703,72
Nachsorge nach Behandlung von CIN (Jahr 1 und 2 nach Therapie)	74,48

Tabelle 9: Direkte Kosten der Diagnostik, Behandlung und Nachsorge beim Zervixkarzinom

Leistung	Direkte Kosten in Euro
Diagnostik bei Entdeckung durch Symptome	339,96
Diagnostik bei Entdeckung durch Screening	188,72
Behandlung des Zervixkarzinoms (FIGO 1)	7.973,77
Behandlung des Zervixkarzinoms (FIGO 2)	12.036,76
Behandlung des Zervixkarzinoms (FIGO 3)	13.007,99
Behandlung des Zervixkarzinoms (FIGO 4)	11.154,06
Nachsorge nach Behandlung des Zervixkarzinoms, Jahr 1 nach Therapie	880,31
Nachsorge nach Behandlung des Zervixkarzinoms, Jahr 2 nach Therapie	445,96
Nachsorge nach Behandlung des Zervixkarzinoms, Jahr 3 nach Therapie	366,41
Nachsorge nach Behandlung des Zervixkarzinoms, Jahr 4 und 5 nach Therapie	292,82
Nachsorge nach Behandlung des Zervixkarzinoms, ab Jahr 6 nach Therapie	271,59
Stationäre Palliativversorgung	7.899,17

Tabelle 10: Direkte Kosten der Behandlung bei Genitalwarzen

Leistung	Direkte Kosten in Euro
Behandlung von Genitalwarzen bei Frauen	601,14
Behandlung von Genitalwarzen bei Männern	416,80

Tabelle 11: Direkte Kosten der Diagnostik, Behandlung und Nachsorge bei anderen Krebsarten

Leistung	Direkte Kosten in Euro				
	Anus	Vulva	Vagina	Penis	Oropharynx
Anpassungsfaktor (%)^a	79,4	109,1	87,4	60,7	102,2
Diagnostik bei Entdeckung durch Symptome	269,93	370,90	297,13	206,36	347,44
Behandlung	7.607,29	10.456,71	8.378,53	5.821,55	9.790,63
Nachsorge, Jahr 1 nach Therapie	698,97	960,42	769,39	534,35	899,68
Nachsorge, Jahr 2 nach Therapie	354,09	486,54	389,77	270,70	455,77
Nachsorge, Jahr 3 nach Therapie	290,93	399,75	320,24	222,41	374,47
Nachsorge, Jahr 4 und 5 nach Therapie	232,50	319,47	255,92	177,74	299,26
Nachsorge, ab Jahr 6 nach Therapie	215,64	296,30	237,37	164,86	277,56
Stationäre Palliativversorgung	6.271,94	8.617,99	6.903,87	4.794,80	8.072,95

^a Zervixkarzinom: 100%

2.6.3 Indirekte Kosten

Die indirekten Kosten wurden mit Hilfe des Friktionskostenansatzes berechnet. Dazu wurden Daten zu den Arbeitsunfähigkeitstagen je Fall mit den indirekten Kosten je Ausfalltag multipliziert und mit der geschlechtsspezifischen Erwerbstätigenquote gewichtet. Der mortalitätsbedingte Produktivitätsverlust je Todesfall wurde auf die jahresdurchschnittliche Vakanzzeit von 84 Tagen begrenzt (Bundesagentur für Arbeit 2016).

Die Daten zur Arbeitsunfähigkeit (AU) entstammen der Krankheitsartenstatistik der Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkassen des Jahres 2008 (AOK Bundesverband 2008). Die durchschnittlichen AU-Tage je Fall wurden auf Basis der Arbeitsunfähigkeitsfälle und der damit assoziierten Arbeitsunfähigkeitstage berechnet. Dafür wurden AU-Daten zu folgenden Diagnosen extrahiert: C53 (Bösartige Neubildung der Cervix uteri), N87 (Dysplasie der Cervix uteri), D06 (Carcinoma in situ der Cervix uteri), A63 (Sonstige vorwiegend durch Geschlechtsverkehr übertragende Krankheiten inklusive anogenitaler Warzen) für Genitalwarzen, C21 (Bösartige Neubildung des Anus und des Analkanals), C51 (Bösartige Neubildung der Vulva), C52 (Bösartige Neubildung der Vagina), C60 (Bösartige Neubildung des Penis), C01 (Bösartige Neubildung des Zungengrundes), C09 (Bösartige Neubildung der

Tonsille), C10 (Bösartige Neubildung des Oropharynx). Die indirekten Kosten je AU-Tag von 111,23 € wurden auf Basis von Daten der volkswirtschaftlichen Gesamtrechnung kalkuliert. Die Erwerbstätigenquoten wurden dem Statistischen Jahrbuch 2016 (Statistisches Bundesamt 2016) entnommen. Die geschlechts- und altersspezifischen indirekten Kosten je Fall sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Indirekte Kosten

Geschlecht	Altersgruppe (in Jahren)	Genitalwarzen	CIN 1/2	CIN 3 und CIS	Zervix- karzinom	Analkarzinom	Vulva- karzinom	Vaginal- karzinom	Penis- karzinom	Oropharynx- karzinom	Tod
Frauen	15 bis unter 20	40,02	416,19	557,90	1.166,36	1.267,19	1.340,31	1.361,91	n. a.	923,73	2.205,00
	20 bis unter 25	40,02	1.102,21	1.477,50	3.088,89	3.355,92	3.549,55	3.606,76	n. a.	2.446,32	5.839,51
	25 bis unter 30	40,02	1.329,70	1.782,45	3.726,43	4.048,58	4.282,17	4.351,19	n. a.	2.951,24	7.044,79
	30 bis unter 35	40,02	1.343,81	1.801,36	3.765,97	4.091,53	4.327,61	4.397,36	n. a.	2.982,55	7.119,53
	35 bis unter 40	40,02	1.380,84	1.851,01	3.869,76	4.204,29	4.446,87	4.518,54	n. a.	3.064,75	7.315,74
	40 bis unter 45	40,02	1.423,17	1.907,74	3.988,37	4.333,16	4.583,18	4.657,04	n. a.	3.158,69	7.539,98
	45 bis unter 50	40,02	1.456,67	1.952,66	4.082,27	4.435,18	4.691,08	4.766,69	n. a.	3.233,06	7.717,50
	50 bis unter 55	40,02	1.412,59	1.893,56	3.958,72	4.300,94	4.549,10	4.622,42	n. a.	3.135,20	7.483,92
	55 bis unter 60	40,02	1.289,14	1.728,08	3.612,76	3.925,08	4.151,55	4.218,46	n. a.	2.861,22	6.829,89
60 bis unter 65	40,02	842,97	1.129,99	2.362,38	2.566,60	2.714,69	2.758,45	n. a.	1.870,95	4.466,06	
Männer	15 bis unter 20	36,93	n. a.	n. a.	n. a.	866,32	n. a.	n. a.	1.111,83	1.044,03	2.522,67
	20 bis unter 25	36,93	n. a.	n. a.	n. a.	2.069,53	n. a.	n. a.	2.656,03	2.494,08	6.026,38
	25 bis unter 30	36,93	n. a.	n. a.	n. a.	2.579,70	n. a.	n. a.	3.310,78	3.108,89	7.511,95
	30 bis unter 35	36,93	n. a.	n. a.	n. a.	2.829,97	n. a.	n. a.	3.631,97	3.410,50	8.240,72
	35 bis unter 40	36,93	n. a.	n. a.	n. a.	2.884,51	n. a.	n. a.	3.701,98	3.476,24	8.399,55
	40 bis unter 45	36,93	n. a.	n. a.	n. a.	2.900,56	n. a.	n. a.	3.722,57	3.495,57	8.446,27
	45 bis unter 50	36,93	n. a.	n. a.	n. a.	2.897,35	n. a.	n. a.	3.718,45	3.491,71	8.436,93
	50 bis unter 55	36,93	n. a.	n. a.	n. a.	2.810,72	n. a.	n. a.	3.607,27	3.387,30	8.184,66
	55 bis unter 60	36,93	n. a.	n. a.	n. a.	2.614,99	n. a.	n. a.	3.356,07	3.151,43	7.614,72
60 bis unter 65	36,93	n. a.	n. a.	n. a.	1.886,64	n. a.	n. a.	2.421,32	2.273,67	5.493,81	

n. a. = nicht anwendbar

2.6.4 Lebensqualitätswerte

Die Lebensqualitätswerte für die zervixkarzinomrelevanten Zustände (CIN, CIS, FIGO 1-4) basieren auf einer Reihe von Studien mit unterschiedlicher Methodik und wurden aus dem Originalmodell übernommen (Damm et al. 2017). Die Lebensqualitätswerte für die Behandlungsphase anderer Krebsarten wurden aus einer Standard Gamble-Studie von Conway et al. (2012) entnommen (siehe Tabelle 12). Als Basis für die Nutzwertberechnung wurden EQ-5D-Normwerte der deutschen Bevölkerung verwendet (Szende et al. 2014).

Tabelle 13: Lebensqualitätswerte für andere Krebsarten

Gesundheitszustand	Lebensqualitätswert	Dauer	Quelle
Vulvakarzinom, Behandlungsphase	0,65	6 Monate	Connaway et al. (2012)
Vaginalkarzinom, Behandlungsphase	0,59	6 Monate	Connaway et al. (2012)
Analkarzinom, Behandlungsphase	0,57	6 Monate	Connaway et al. (2012)
Peniskarzinom, Behandlungsphase	0,79	6 Monate	Connaway et al. (2012)
Oropharynxkarzinom, Behandlungsphase	0,58	6 Monate	Connaway et al. (2012)
Andere Krebsarten, Nachsorgephase	0,90	Bis zu 4,5 Jahre (54 Monate)	Annahme

2.7 Evaluationsstrategie

Der Zeithorizont der Evaluationsphase erstreckt sich über 100 Jahre ab dem Jahr 2017, unabhängig vom Zeitpunkt der initialen Einführung der HPV-Impfung. Das Modell berücksichtigt die Screening- und Impfhistorie in Deutschland und vergleicht vier aufeinander aufbauende Szenarien:

- keine Impfung (nur zytologiebasiertes Screening),
- Impfung von Mädchen mit dem bi- bzw. tetravalenten Impfstoff (Einführung im Jahr 2007),
- Umstellung auf Gardasil® 9 (Austausch des tetravalenten Impfstoffes durch den nonavalenten Impfstoff im Jahr 2017),
- Zusätzliche Impfung von Jungen mit dem nonavalenten Impfstoff ab dem Jahr 2017.

Der Vergleich der zuvor genannten Szenarien erfolgt in Form einer Inkrementalanalyse, bei der das jeweilig vorherige Szenario das zugehörige Vergleichsszenario darstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Basisfallanalyse

3.1.1 Auswirkungen der HPV-Impfung auf die Anzahl der Krebs- und Krebstodesfälle

Ohne HPV-Impfung treten im Modell über einen Zeitraum von 100 Jahren (ab dem Jahr 2017) insgesamt 610.538 Krebsfälle auf. Davon entfallen 308.381 Fälle auf das Zervixkarzinom und 302.158 Fälle auf andere HPV-assoziierte Krebsarten. Durch die Impfung von Mädchen mit derzeitiger Impfquote können innerhalb des Evaluationszeitraumes von 100 Jahren insgesamt 264.505 Krebsfälle verhindert werden (133.301 Zervixkarzinomfälle und 131.204 andere HPV-assoziierte Krebsfälle). Die Umstellung auf Gardasil® 9 führt zu einer weiteren Reduktion von 44.980 Krebsfällen, und durch eine zusätzliche Impfung von Jungen mit einer Impfquote von 22,3 % lassen sich weitere 47.348 Krebsfälle (22.122 Zervixkarzinomfälle und 25.226 Fälle anderer HPV-assoziiertes Krebsarten) verhindern.

Gemessen an der Krankheitslast ohne jegliche Impfung, verringert die zusätzliche Impfung von Jungen unter Basisfallannahmen die Anzahl der HPV-assoziierten Krebsfälle um ca. 8 %, während die Impfung von Mädchen inklusive der Umstellung auf Gardasil® 9 für eine Reduktion um ca. 51 % verantwortlich ist. Ein ähnliches Bild zeigt sich auch für die Krebstodesfälle, wenn auch auf einem geringeren Niveau. Eine detaillierte Darstellung der Krebsfälle, die im Verlauf von 100 Jahren ab dem Jahr 2017 in Abhängigkeit der gewählten Strategie auftreten, findet sich in Abbildung 2. Die dazugehörigen Krebstodesfälle sind Abbildung 3 zu entnehmen.

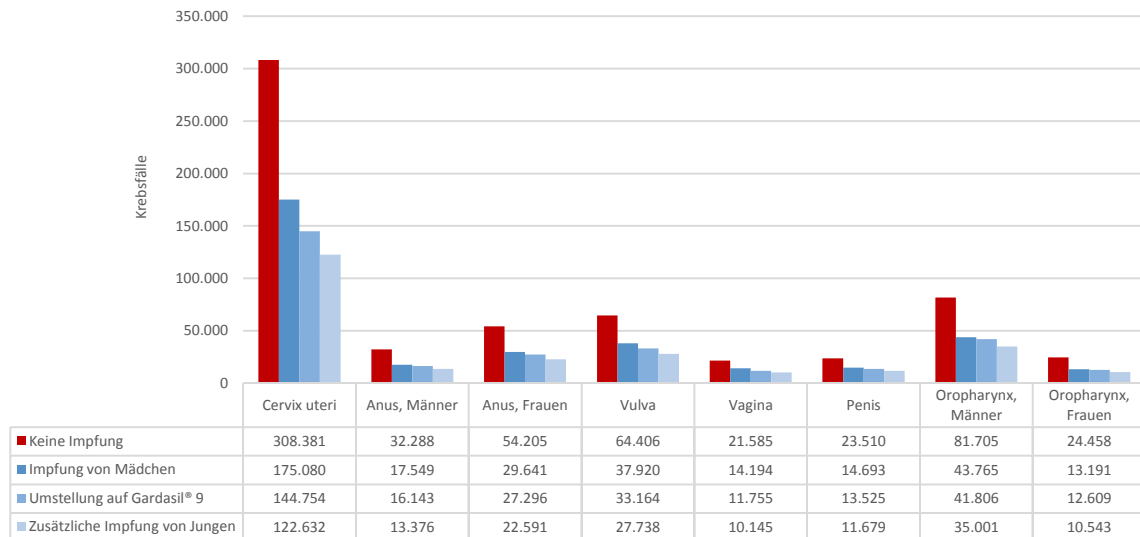


Abbildung 2: Krebsfälle innerhalb von 100 Jahren ab dem Jahr 2017

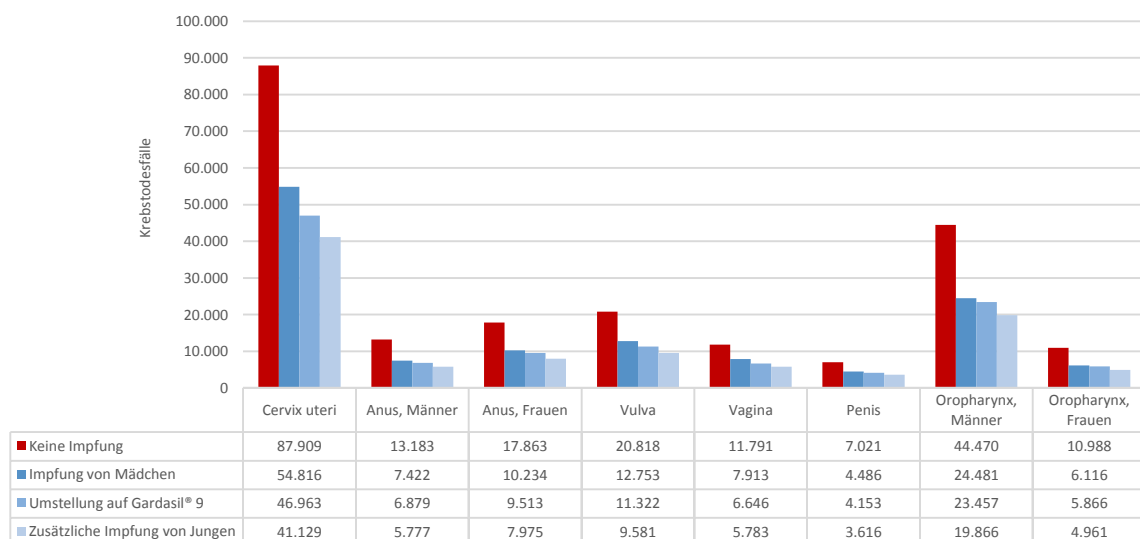


Abbildung 3: Krebstodesfälle innerhalb von 100 Jahren ab dem Jahr 2017

Für verschiedene Endpunkte wurde die sogenannte Number-needed-to-vaccinate (NNV) kalkuliert. Dieses Ergebnismaß beziffert die Anzahl der Personen, die geimpft werden müssen, um einen Fall in Bezug zu einer bestimmten Ergebnisgröße (z. B. einen Todesfall) zu verhindern. Für die zusätzliche

Impfung von Jungen variiert die NNV in Abhängigkeit des gewählten Endpunktes von 64 bis 2.000 (siehe Abbildung 4). Im Vergleich zur ausschließlichen Berücksichtigung des Zervixkarzinoms als HPV-assoziierten Krebstyp, führt die Ausweitung des Spektrums relevanter Krebsarten zu einer deutlichen Verbesserung der NNV-Werte (527 vs. 2.000 bei Krebsfällen; 246 vs. 724 bei Krebstodesfällen).

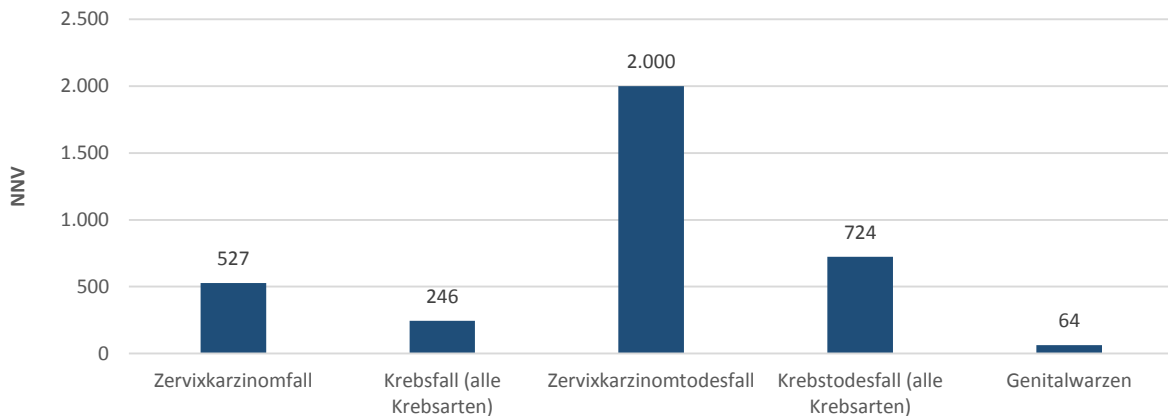


Abbildung 4: Ergebnisse der NNV-Kalkulation für die zusätzliche Impfung von Jungen

3.1.2 Kosteneffektivität der zusätzlichen Impfung von Jungen

Im Vergleich zur ausschließlichen Impfung von Mädchen mit vollzogener Umstellung auf Gardasil® 9, führt die zusätzliche Impfung von Jungen aus GKV-Perspektive zu einem ICER von 29.913 € je QALY, wenn alle HPV-assoziierte Krebsarten berücksichtigt werden. Wird das Spektrum jedoch auf Genitalwarzen, CIN und das Zervixkarzinom beschränkt, steigt das ICER auf 71.595 € je QALY. Bei Einnahme einer gesellschaftlichen Perspektive liegt das ICER bei 26.177 € je QALY, wenn alle Krebsarten berücksichtigt werden, bzw. bei 63.509 € je QALY, wenn die anderen HPV-assoziierten Krebsarten ausgeschlossen werden. Die ICERs der zusätzlichen Impfung von Jungen werden in Abbildung 5 dargestellt.

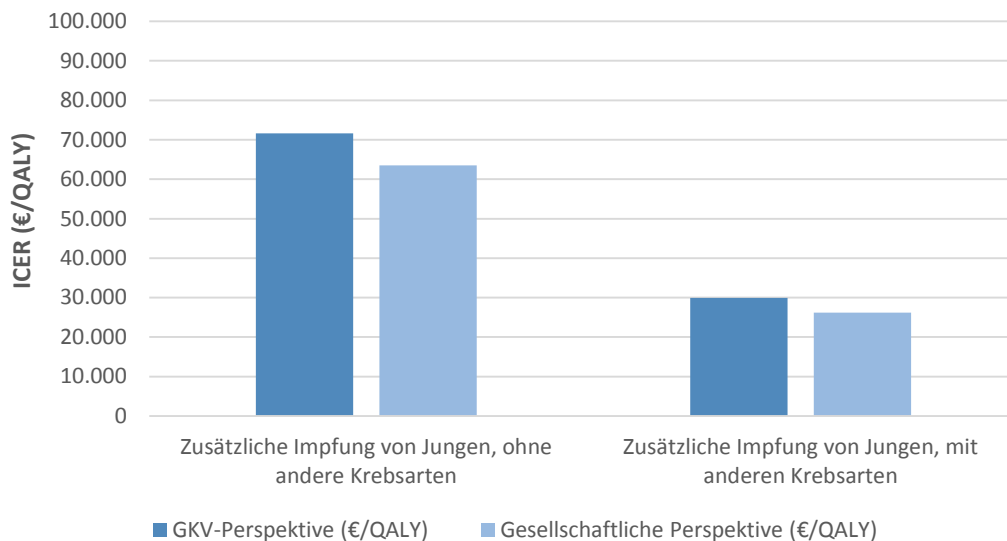


Abbildung 5: Kosteneffektivität der zusätzlichen Impfung von Jungen

3.2 Sensitivitätsanalysen

In umfangreichen univariaten Sensitivitätsanalysen wurden verschiedene Modellparameter variiert, um den Einfluss einzelner Parameter auf die Ergebnisse der zusätzlichen Impfung von Jungen bestimmen zu können. Die Ergebnisse einer Auswahl von Sensitivitätsanalysen in Bezug auf das ICER sind in Abbildung 6 dargestellt. Eine komplette Auflistung der durchgeführten Sensitivitätsanalysen findet sich in den Tabellen 14 bis 16.

Bereits im Rahmen der Basisfallanalyse zeigte sich, dass die grundsätzliche Berücksichtigung anderer Krebsarten besonders einflussreich war. Dies gilt sowohl für die epidemiologischen als auch für die gesundheitsökonomischen Ergebnisse. Den größten Beitrag leisten dabei die Oropharynxkarzinome. Die Höhe des ICERs wurde darüber hinaus stark von der Diskontierungsrate und dem Impfstoffpreis bestimmt. Bei einem Impfstoffpreis von 17 € je Dosis (Tender-Preis in den Niederlanden) könnten sogar Nettoeinsparungen erzielt werden. Wäre eine Dosis ausreichend, um einen äquivalenten Schutz zu generieren, läge das ICER bei ca. 4.000 € je QALY (gesellschaftliche Perspektive, mit anderen Krebsarten). Das ICER war zudem stark abhängig von der zu Grunde liegenden Impfquote bei Mädchen. Eine hohe Impfquote (80 %) bei Mädchen führte zu ICERs von über 200.000 € je QALY. Bereits ab einer Impfquote von 70 % bei Mädchen sind die Effekte einer zusätzlichen Impfung von Jungen in Form zusätzlich verhinderter Krebsfälle äußerst gering (siehe Abbildung 7).

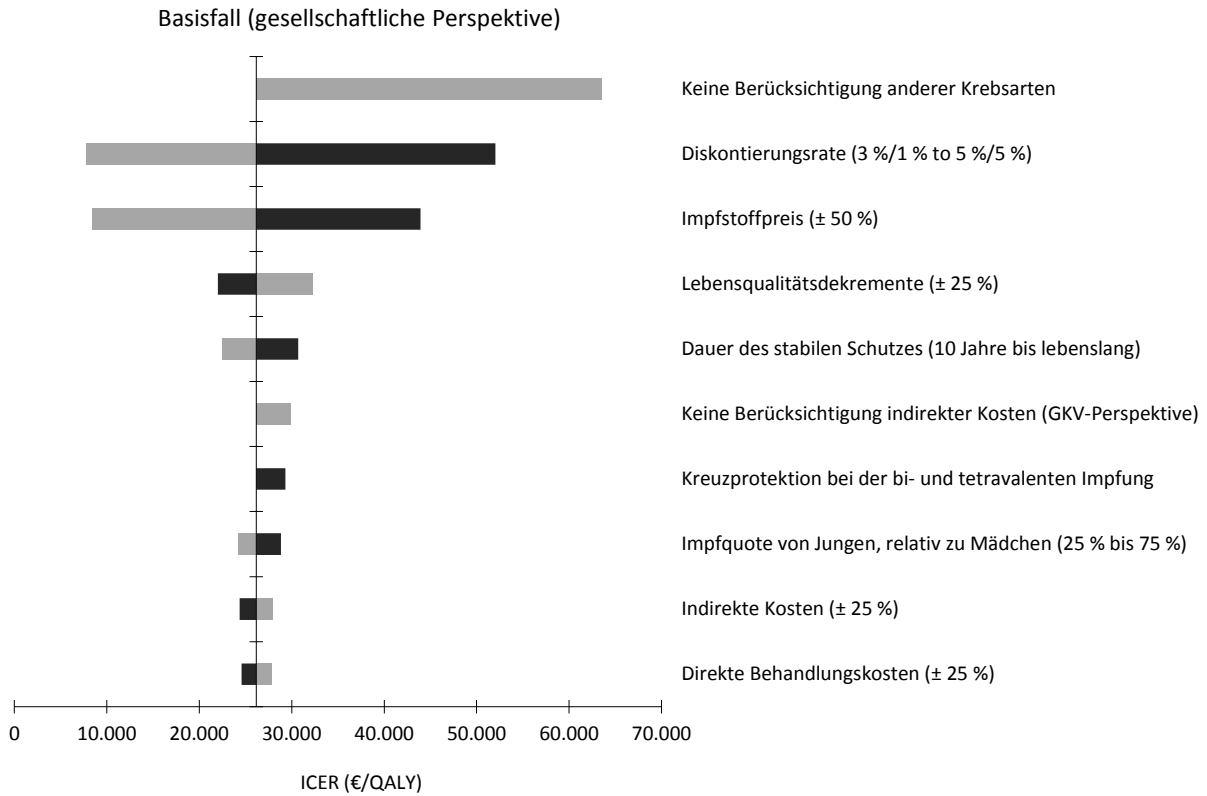


Abbildung 6: Ökonomische Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur zusätzlichen Impfung von Jungen

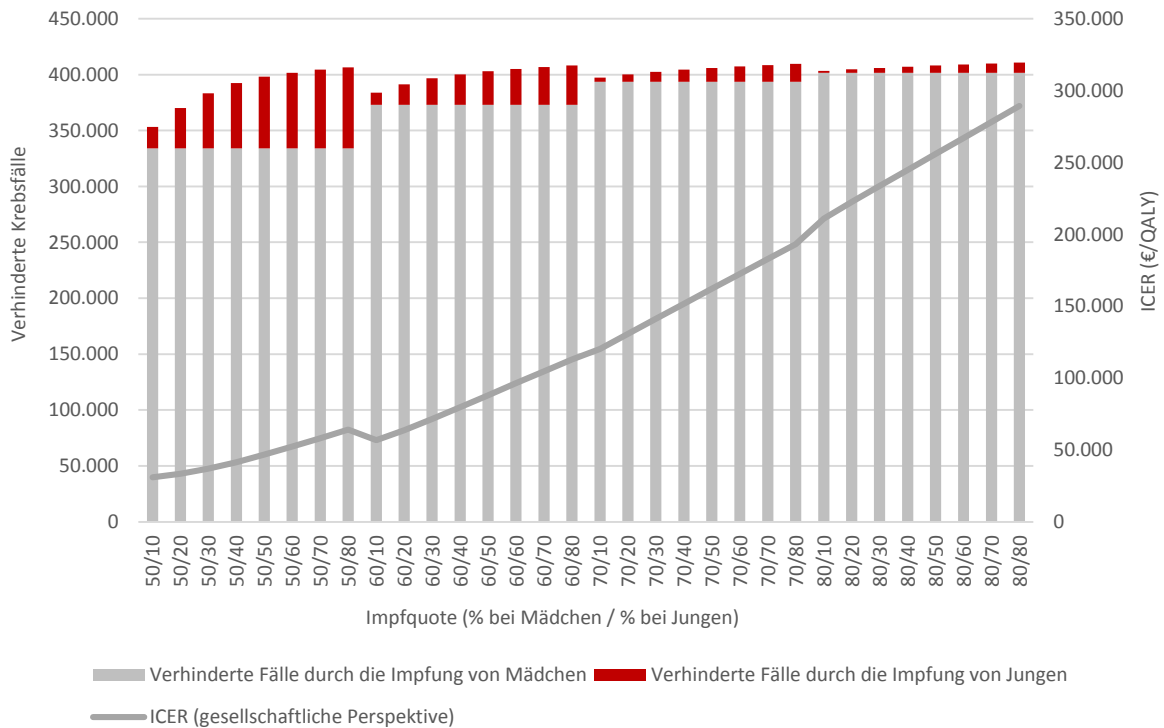


Abbildung 7: Auswirkungen unterschiedlicher Impfquote bei Mädchen und Jungen

Tabelle 14: Sensitivitätsanalysen zur zusätzlichen Impfung von Jungen mit Variation von nicht-ökonomischen Parametern

Parameter	Parameterwert		Durch die Impfung von Jungen zusätzlich verhinderte Fälle (undiskontiert)				ICER (€/QALY)			
			Krebsfälle		Krebstodesfälle		Ohne andere Krebsarten		Mit anderen Krebsarten	
	Basisfallanalyse	Sensitivitätsanalyse	Zervix-karzinom	Andere Krebsarten	Zervix-karzinom	Andere Krebsarten	GKV	Gesellschaft	GKV	Gesellschaft
<i>Basisfallanalyse</i>	<i>Basisfallwerte</i>	<i>Keine</i>	22.122	25.226	5.834	10.279	71.595	63.509	29.913	26.177
Kreuzprotektion der bi- und tetravalenten Impfung	Keine Kreuzprotektion	Kreuzprotektion	20.959	24.601	5.486	10.028	80.289	72.972	32.615	29.308
Schutzdauer	20 Jahre + 10 % Waning pro Jahr	Lebenslanger Schutz	19.021	19.600	4.834	7.906	78.502	70.282	34.465	30.686
Schutzdauer	20 Jahre + 10 % Waning pro Jahr	10 Jahre + 10 % Waning pro Jahr	23.727	27.376	6.293	11.152	63.702	55.633	26.227	22.524
Impfstoff für die Jungenimpfung	Gardasil® 9	Cervarix®	19.875	23.979	5.153	9.776	78.003	70.722	26.968	24.079
Wirksamkeit bei Jungen	Geringere Wirksamkeit im Vergleich zu Mädchen	Gleiche Wirksamkeit wie bei Mädchen	26.817	30.607	7.057	12.464	57.908	49.749	23.665	19.932
Impfquote bei Jungen (relativ zu Mädchen)	50 %	25 %	11.565	13.127	3.067	5.356	66.337	58.274	28.046	24.272
Impfquote bei Jungen (relativ zu Mädchen)	50 %	75 %	31.150	35.566	8.188	14.480	78.207	70.109	32.562	28.844
Impfquote bei Jungen (relativ zu Mädchen)	50 %	100 %	37.360	42.680	9.842	17.389	86.765	78.677	36.240	32.529
Dosisanzahl	2 bzw. 3 (altersabhängig)	1	22.122	25.226	5.834	10.279	21.025	12.939	7.828	4.092
HPV-Prävalenz anderer Krebsarten	Basierend auf Meta-Analysen: - Vulva: 34,7 % - Vagina: 76,8 %, - Anus: 84,2 %, - Penis: 46,65 % - Oropharynx: 41,3 %	Basierend auf Analysen archivierter Proben: - Vulva: 18,3 - Vagina: 71 % - Anus: 87,6 % - Penis: 32,2 % - Oropharynx: 22,3 %	22.122	18.188	5.834	7.262	71.595	63.509	36.617	32.182
HPV-Prävalenz anderer Krebsarten	Basierend auf Meta-Analysen: - Vulva: 34,7 % - Vagina: 76,8 %, - Anus: 84,2 %, - Penis: 46,65 % - Oropharynx: 41,3 %	Basierend auf Analysen archivierter Proben mit niedrigerem Wert beim Oropharynx-Ca: - Vulva: 18,3 - Vagina: 71 % - Anus: 87,6 % - Penis: 32,2 % - Oropharynx: 15,9 %	22.122	16.813	5.834	6.565	71.595	63.509	38.781	34.117
Andere Krebsarten	Mit Oropharynx-Ca	Ohne Oropharynx-Ca	22.122	16.355	5.834	5.782	71.595	63.509	42.500	37.433

Parameter	Parameterwert		Durch die Impfung von Jungen zusätzlich verhinderte Fälle (undiskontiert)				ICER (€/QALY)			
			Krebsfälle		Krebstodesfälle					
	Basisfallanalyse	Sensitivitätsanalyse	Zervix-karzinom	Andere Krebsarten	Zervix-karzinom	Andere Krebsarten	Ohne andere Krebsarten		Mit anderen Krebsarten	
						GKV	Gesellschaft	GKV	Gesellschaft	
Basisfallanalyse	Basisfallwerte	Keine	22.122	25.226	5.834	10.279	71.595	63.509	29.913	26.177
Andere Krebsarten	Mit Oropharynx- und Penis-Ca	Ohne Oropharynx- und Penis-Ca	22.122	14.508	5.834	5.245	71.595	63.509	44.076	38.844

Tabelle 15: Sensitivitätsanalysen zur zusätzlichen Impfung von Jungen mit Variation von ökonomischen Parametern

Parameter	Parameterwert		Durch die Impfung von Jungen zusätzlich verhinderte Fälle (undiskontiert)				ICER (€/QALY)			
			Krebsfälle		Krebstodesfälle					
	Basisfallanalyse	Sensitivitätsanalyse	Zervix-karzinom	Andere Krebsarten	Zervix-karzinom	Andere Krebsarten	Ohne andere Krebsarten		Mit anderen Krebsarten	
						GKV	Gesellschaft	GKV	Gesellschaft	
Basisfallanalyse	Basisfallwerte	Keine	22.122	25.226	5.834	10.279	71.595	63.509	29.913	26.177
Diskontierung	Kosten: 3%; Effekte: 3%	Kosten: 5%; Effekte: 5%	22.122	25.226	5.834	10.279	123.977	113.615	57.102	52.026
Diskontierung	Kosten: 3%; Effekte: 3%	Kosten: 3%; Effekte: 1%	22.122	25.226	5.834	10.279	24.155	21.427	8.973	7.754
Impfstoffpreis (je Dosis)	138,27 € (Gardasil® 9)	17,00 €	22.122	25.226	5.834	10.279	748	Kosten-sparend	Kosten-sparend	Kosten-sparend
Impfstoffpreis (je Dosis)	138,27 € (Gardasil® 9)	85,00 €	22.122	25.226	5.834	10.279	42.556	34.470	17.231	13.495
Impfstoffpreis (je Dosis)	138,27 € (Gardasil® 9)	+25%	22.122	25.226	5.834	10.279	91.920	83.834	38.789	35.053
Impfstoffpreis (je Dosis)	138,27 € (Gardasil® 9)	-25%	22.122	25.226	5.834	10.279	51.270	43.184	21.037	17.301
Impfstoffpreis (je Dosis)	138,27 € (Gardasil® 9)	+50%	22.122	25.226	5.834	10.279	112.245	104.158	47.665	43.929
Impfstoffpreis (je Dosis)	138,27 € (Gardasil® 9)	-50%	22.122	25.226	5.834	10.279	30.946	22.860	12.160	8.425
Direkte Behandlungskosten	Basisfall	+25%	22.122	25.226	5.834	10.279	68.706	60.919	28.312	24.577
Direkte Behandlungskosten	Basisfall	-25%	22.122	25.226	5.834	10.279	74.485	66.398	31.513	27.778
Indirekte Kosten	Basisfall	+25%	22.122	25.226	5.834	10.279	71.595	61.487	29.913	24.360
Indirekte Kosten	Basisfall	-25%	22.122	25.226	5.834	10.279	71.595	65.530	29.913	27.994
Lebensqualitätswerte (Dekrement)	Basisfall	+25%	22.122	25.226	5.834	10.279	64.471	57.189	25.156	22.015
Lebensqualitätswerte (Dekrement)	Basisfall	-25%	22.122	25.226	5.834	10.279	80.490	71.399	36.887	32.281

Tabelle 16: Sensitivitätsanalysen zur zusätzlichen Impfung von Jungen mit Variation der Impfquote bei Mädchen (44,6 % bis 100 %) und Jungen (10 % bis 100 %)

Parameter	Parameterwert		Durch die Impfung von Jungen zusätzlich verhinderte Fälle (undiskontiert)				ICER (€/QALY)			
			Krebsfälle		Krebstodesfälle		Ohne andere Krebsarten		Mit anderen Krebsarten	
	Basisfallanalyse	Sensitivitätsanalyse	Zervix-karzinom	Andere Krebsarten	Zervix-karzinom	Andere Krebsarten	GKV	Gesellschaft	GKV	Gesellschaft
<i>Basisfallanalyse</i>	<i>Basisfallwerte</i>	<i>Keine</i>	22.122	25.226	5.834	10.279	71.595	63.509	29.913	26.177
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 10 %	10.415	11.814	2.763	4.821	65.839	57.778	27.880	24.102
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 20 %	20.085	22.884	5.303	9.327	70.472	62.392	29.509	25.767
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 30 %	28.625	32.674	7.528	13.304	75.988	67.893	31.651	27.929
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 40 %	35.167	40.167	9.249	16.357	82.977	74.882	34.587	30.874
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 50 %	39.358	44.967	10.394	18.335	91.611	83.533	38.390	34.679
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 60 %	41.897	47.853	11.117	19.539	101.392	93.327	42.792	39.075
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 70 %	43.564	49.713	11.601	20.320	111.778	103.719	47.512	43.784
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 80 %	44.767	51.031	11.954	20.874	122.461	114.402	52.388	48.648
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 90 %	45.695	52.030	12.226	21.294	133.289	125.226	57.343	53.890
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 100 %	46.443	52.826	12.446	21.628	144.185	136.118	62.338	58.572
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 50 %; Jungen: 10 %	8.869	10.260	2.355	4.187	82.641	74.580	34.617	30.905
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 50 %; Jungen: 20 %	16.660	19.301	4.409	7.870	89.095	81.013	37.148	33.451
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 50 %; Jungen: 30 %	22.809	26.430	6.041	10.781	97.367	89.286	40.658	36.966
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 50 %; Jungen: 40 %	26.968	31.248	7.180	12.767	107.564	99.499	45.187	41.492
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 50 %; Jungen: 50 %	29.593	34.266	7.928	14.026	119.133	111.084	50.445	46.742
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 50 %; Jungen: 60 %	31.336	36.240	8.436	14.854	131.433	123.390	56.093	52.376
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 50 %; Jungen: 70 %	32.595	37.639	8.807	15.443	144.074	136.030	61.927	58.192
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44,6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 50 %; Jungen: 80 %	33.566	38.699	9.094	15.889	156.864	148.815	67.845	64.094

Parameter	Parameterwert		Durch die Impfung von Jungen zusätzlich verhinderte Fälle (undiskontiert)				ICER (€/QALY)			
			Krebsfälle		Krebstodesfälle		Ohne andere Krebsarten		Mit anderen Krebsarten	
	Basisfallanalyse	Sensitivitätsanalyse	Zervix-karzinom	Andere Krebsarten	Zervix-karzinom	Andere Krebsarten	GKV	Gesellschaft	GKV	Gesellschaft
<i>Basisfallanalyse</i>	<i>Basisfallwerte</i>	<i>Keine</i>	22.122	25.226	5.834	10.279	71.595	63.509	29.913	26.177
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 50 %; Jungen: 90 %	34.348	39.542	9.326	16.244	169.710	161.655	73.799	70.033
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 50 %; Jungen: 100 %	34.997	40.235	9.518	16.535	182.568	174.506	79.767	75.986
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 60 %; Jungen: 10 %	4.942	5.856	1.349	2.406	141.058	133.018	60.458	56.738
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 60 %; Jungen: 20 %	8.445	9.995	2.330	4.122	156.059	148.039	67.448	63.717
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 60 %; Jungen: 30 %	10.848	12.811	3.024	5.299	172.529	164.521	75.283	71.532
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 60 %; Jungen: 40 %	12.544	14.769	3.525	6.123	189.649	181.640	83.499	79.723
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 60 %; Jungen: 50 %	13.812	16.207	3.904	6.730	206.993	198.975	91.852	88.050
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 60 %; Jungen: 60 %	14.808	17.320	4.202	7.200	224.368	216.336	100.230	96.403
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 60 %; Jungen: 70 %	15.621	18.217	4.446	7.579	241.694	233.648	108.589	104.740
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 60 %; Jungen: 80 %	16.303	18.961	4.651	7.892	258.941	250.882	116.912	113.042
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 60 %; Jungen: 90 %	16.885	19.590	4.826	8.158	276.103	268.031	125.195	121.307
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 60 %; Jungen: 100 %	17.391	20.133	4.977	8.387	293.180	285.096	133.438	129.533
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 70 %; Jungen: 10 %	1.729	2.029	518	856	267.959	259.907	124.190	120.239
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 70 %; Jungen: 20 %	3.051	3.560	919	1.504	289.116	281.032	134.765	130.782
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 70 %; Jungen: 30 %	4.117	4.777	1.243	2.019	310.196	302.084	145.309	141.296
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 70 %; Jungen: 40 %	5.002	5.774	1.513	2.442	331.178	323.041	155.790	151.752
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 70 %; Jungen: 50 %	5.752	6.611	1.742	2.796	352.057	343.898	166.204	162.144
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 70 %; Jungen: 60 %	6.399	7.327	1.939	3.099	372.839	364.660	176.558	172.479
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 70 %; Jungen: 70 %	6.964	7.948	2.112	3.362	393.533	385.338	186.859	182.763

Parameter	Parameterwert		Durch die Impfung von Jungen zusätzlich verhinderte Fälle (undiskontiert)				ICER (€/QALY)			
			Krebsfälle		Krebstodesfälle		Ohne andere Krebsarten		Mit anderen Krebsarten	
	Basisfallanalyse	Sensitivitätsanalyse	Zervixkarzinom	Andere Krebsarten	Zervixkarzinom	Andere Krebsarten	GKV	Gesellschaft	GKV	Gesellschaft
<i>Basisfallanalyse</i>	<i>Basisfallwerte</i>	<i>Keine</i>	22.122	25.226	5.834	10.279	71.595	63.509	29.913	26.177
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 70 %; Jungen: 80 %	7.463	8.494	2.264	3.592	414.147	405.938	197.113	193.002
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 70 %; Jungen: 90 %	7.907	8.977	2.399	3.797	434.691	426.470	207.326	203.203
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 70 %; Jungen: 100 %	8.306	9.409	2.521	3.979	455.170	446.939	217.503	213.369
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 80 %; Jungen: 10 %	810	913	252	389	440.103	131.758	215.295	211.020
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 80 %; Jungen: 20 %	1.509	1.695	470	720	463.035	454.665	226.696	222.407
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 80 %; Jungen: 30 %	2.129	2.386	663	1013	485.538	477.153	237.887	233.587
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 80 %; Jungen: 40 %	2.685	3.003	835	1.275	507.950	499.553	249.023	244.722
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 80 %; Jungen: 50 %	3.185	3.556	991	1.510	530.338	521.930	260.160	255.845
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 80 %; Jungen: 60 %	3.638	4.056	1.131	1.722	552.721	544.306	271.286	266.967
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 80 %; Jungen: 70 %	4.051	4.510	1.259	1.914	575.108	566.688	282.416	278.092
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 80 %; Jungen: 80 %	4.427	4.923	1.375	2.089	597.502	589.077	293.550	289.222
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 80 %; Jungen: 90 %	4.773	5.302	1.482	2.250	619.901	611.473	304.689	300.358
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 80 %; Jungen: 100 %	5.091	5.650	1.580	2.397	642.305	633.875	315.833	311.500
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 90 %; Jungen: 10 %	495	545	157	232	642.097	633.514	323.065	318.567
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 90 %; Jungen: 20 %	942	1.037	298	441	666.474	657.880	334.995	330.496
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 90 %; Jungen: 30 %	1.356	1.493	429	635	689.864	681.267	346.412	341.916
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 90 %; Jungen: 40 %	1.740	1.917	550	815	713.070	704.472	357.739	353.246
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 90 %; Jungen: 50 %	2.098	2.312	663	983	736.250	727.653	369.057	364.568
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 90 %; Jungen: 60 %	2.431	2.678	768	1.139	759.453	750.858	380.393	375.908

Parameter	Parameterwert		Durch die Impfung von Jungen zusätzlich verhinderte Fälle (undiskontiert)				ICER (€/QALY)			
			Krebsfälle		Krebstodesfälle		Ohne andere Krebsarten		Mit anderen Krebsarten	
	Basisfallanalyse	Sensitivitätsanalyse	Zervix-karzinom	Andere Krebsarten	Zervix-karzinom	Andere Krebsarten	GKV	Gesellschaft	GKV	Gesellschaft
<i>Basisfallanalyse</i>	<i>Basisfallwerte</i>	<i>Keine</i>	22.122	25.226	5.834	10.279	71.595	63.509	29.913	26.177
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 90 %; Jungen: 70 %	2.743	3.024	866	1.285	78.2696	774.104	391.757	387.277
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 90 %; Jungen: 80 %	3.034	3.346	958	1.422	805.986	797.397	403.152	398.676
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 90 %; Jungen: 90 %	3.307	3.648	1.043	1.550	829.323	820.737	414.578	410.107
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 90 %; Jungen: 100 %	3.564	3.932	1.124	1.670	852.705	844.124	426.036	421.569
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 100 %; Jungen: 10 %	340	371	109	158	876.716	867.970	448.020	443.379
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 100 %; Jungen: 20 %	653	714	210	304	902.554	893.802	460.479	455.842
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 100 %; Jungen: 30 %	950	1.040	305	443	926.560	917.811	471.941	467.313
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 100 %; Jungen: 40 %	1.231	1.351	395	575	950.173	941.431	483.191	478.572
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 100 %; Jungen: 50 %	1.499	1.647	481	701	973.684	964.949	494.385	489.777
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 100 %; Jungen: 60 %	1.752	1.928	562	820	997.186	988.458	505.576	500.978
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 100 %; Jungen: 70 %	1.994	2.197	639	935	1.020.716	1.011.997	516.785	512.197
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 100 %; Jungen: 80 %	2.223	2.453	712	1.044	1.044.292	1.035.581	528.021	523.444
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 100 %; Jungen: 90 %	2.442	2.698	782	1.148	1.067.919	1.059.218	539.290	534.722
Impfquoten bei Mädchen und Jungen	Mädchen: 44.6 %; Jungen: 22,3 %	Mädchen: 100 %; Jungen: 100 %	2.651	2.932	848	1.247	1.091.602	1.082.909	550.593	546.034

4 Diskussion

4.1 Wichtige Einflussfaktoren

Unter Basisfallannahmen mit Impfquoten von 44,6 % bei Mädchen und 22,3 % bei Jungen führte die Einführung der Impfung von Jungen im Vergleich zu einer Situation ohne Jungenimpfung innerhalb von 100 Jahren ab dem Jahr 2017 im Modell zu einer Verhinderung von ca. 22.000 Zervixkarzinomfällen und ca. 25.000 Fällen anderer Krebsarten. Die ICERs für die zusätzliche Impfung von Jungen lagen bei der Einnahme einer gesellschaftlichen Perspektive bei 64.000 € je QALY, wenn der Effekt auf andere Krebsarten unberücksichtigt blieb, und bei € 26.000 € je QALY, wenn dieser Effekt einbezogen wurde. Die Berücksichtigung von über das Zervixkarzinom hinausgehenden HPV-assoziierten Krebsarten stellt daher einen wichtigen Einflussfaktor bei der Beurteilung der Auswirkungen der Impfung von Jungen gegen HPV dar.

Sensitivitätsanalysen konnte darüber hinaus zeigen, dass das Ausmaß des Effektes der zusätzlichen Impfung von Jungen in erheblichem Maß von der gegebenen Impfquote bei Mädchen abhängt. Dies trifft sowohl auf die epidemiologischen als auch auf die ökonomischen Ergebnisse zu. Während bei einer Impfquote von 50 % bei Mädchen, die zusätzliche Impfung von Jungen in Abhängigkeit der Impfquote bei Jungen für 5 bis 18 % des Gesamteffektes der HPV-Impfung im Sinne der verhinderten Krebsfälle verantwortlich war, sank dieser Anteil bei einer Impfquote von 60 % bei Mädchen auf 3 bis 9 % und bei einer Impfquote von 70 % bei Mädchen auf 1 bis 4 %. Bei einer Impfquote von 80 % bei Mädchen lag dieser Anteil bei maximal 2 %; sogar dann, wenn die Impfquote bei Jungen auf 80 % stieg. Zwangsläufig erhöhte sich mit steigender Impfquote bei Mädchen auch das ICER für die zusätzliche Impfung von Jungen, d. h. die Kosteneffektivität verschlechterte sich mit zunehmender Impfquote bei Mädchen. Bei einer Impfquote von 70 % bei Mädchen stieg das ICER für die zusätzliche Impfung von Jungen auf über 100.000 € je QALY und bei einer Impfquote von 80 % bei Mädchen sogar auf über 200.000 € je QALY. Damit lag das ICER bei einer hohen Impfquote bei Mädchen ($\geq 70\%$) in einem Bereich, der international als nicht mehr kosteneffektiv bewertet wird.

Der Grund für die starke Abhängigkeit der Effekte der zusätzlichen Impfung von Jungen von der Impfquote bei Mädchen liegt im indirekten Schutzeffekt, der durch die bereits implementierte Impfung von Mädchen ausgelöst wird. Je mehr Mädchen geimpft werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass viele Jungen bereits durch Herdeneffekte geschützt sind. In der Folge führt die zusätzliche Impfung von Jungen in vielen Fällen lediglich zu einem Austausch eines indirekten Schutzes durch einen direkten Impfschutz. Auf Bevölkerungsebene schlägt sich dies durch einen abnehmenden Grenznutzen hinsichtlich der verhinderten Krebs- und Krebstodesfälle nieder. Aufgrund der Annahme, dass 80 % der sexuell aktiven Bevölkerung in Bezug auf die Häufigkeit des Partnerwechsels ein geringes sexuelles Aktivitätsniveau aufweist, lassen sich zumindest bei gleichaltrigen Mädchen und Jungen bereits durch niedrige Impfquoten bei Mädchen relativ starke Herdeneffekte erzielen. Die zusätzlichen Effekte bei höheren Impfquoten betreffen vor allem die eher kleine Gruppe mit hohem sexuellem Aktivitätsniveau.

Die gesundheitsökonomischen Ergebnisse der zusätzlichen Impfung von Jungen waren neben dem Spektrum der berücksichtigten HPV-assoziierten Krebsarten und der Impfquote bei Mädchen vor allem vom Impfstoffpreis abhängig. Eine Halbierung des Impfstoffpreises ließ das ICER aus gesellschaftlicher Perspektive bei Berücksichtigung aller relevanten Krebsarten beispielsweise von 26.000 € auf 8.000 € je QALY sinken.

4.2 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist eine Reihe von Limitationen zu beachten. Zum einen beschäftigt sich das Modell ausschließlich mit der HPV-Impfung im Kontext heterosexueller Infektionsübertragung. Modellbasierte Analysen, die die Effekte der HPV-Impfung bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) untersuchten, kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass die Impfung von MSM sogar bei einem Impfalter von über 20 Jahren kosteneffektiv sein kann (Kim 2010; Lin et al. 2017). Zum anderen wurde aufgrund der fehlenden Datengrundlage nicht berücksichtigt, dass HPV-assoziierte Karzinome, insbesondere Karzinome des Oropharynx (Ang et al. 2010; Dahlstrand et al. 2008), häufig eine bessere Prognose aufweisen als nicht HPV-assoziierte Karzinome. Dies kann dazu führen, dass die Effekte der HPV-Impfung in der vorliegenden Analyse überschätzt werden. Zu weiteren Limitationen zählt die fehlende Berücksichtigung der Vorstufen von über das Zervixkarzinom hinausgehenden Krebsarten, die mit einer Unterschätzung der Effekte der HPV-Impfung einhergeht. In dem Zusammenhang ist auch zu beachten, dass sich der Effekt der HPV-Impfung auf die anderen Krebsarten an den Impfeffekten auf das Zervixkarzinom orientiert. Darüber hinaus lagen keine detaillierten Analysen zu den Krankheitskosten anderer Krebsarten vor, sodass die direkten Kosten auf Basis des Verhältnisses der Krankenhauskosten zwischen dem Zervixkarzinom und den anderen Krebsarten berechnet wurden. In Sensitivitätsanalysen zeigte sich jedoch, dass die Höhe der direkten Behandlungskosten nur einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Eine weitere Limitation besteht in der fehlenden Berücksichtigung des Rabattes auf die Impfstoffpreise im Rahmen des Referenzpreissystems nach § 130a Abs. 2 SGB V, da die Ermittlung der Abschlagshöhe in der Verantwortung der Impfstoffhersteller liegt, und diese Informationen in der verwendeten Preisdatenbank nicht enthalten sind.

5 Fazit

Unter Annahme der derzeitigen Impfquote von Mädchen und bei Berücksichtigung des kompletten Spektrums an HPV-assoziierten Krebserkrankungen lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Impfung von Jungen aus einer Public Health-Perspektive eine sinnvolle Ergänzung der bestehenden Impfempfehlung darstellt. Die vorliegende modellbasierte Studie zur Abschätzung der epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Auswirkungen der Impfung von Jungen konnte zeigen, dass 246 Jungen geimpft werden müssen, um einen HPV-assoziierten Krebsfall in der Gesamtbevölkerung zu verhindern. Das dazugehörige Kosteneffektivitätsverhältnis lag mit ca. 26.000 € je QALY in einem kosteneffektiven Bereich. Die Einbeziehung von über das Zervixkarzinom hinausgehenden HPV-assoziierten Krebsarten konnte als ein wichtiger Einflussfaktor identifiziert werden. Zu weiteren einflussreichen Parametern zählten der Impfstoffpreis sowie die Impfquote bei Mädchen. Hohe Impfquoten bei Mädchen führten zu geringen zusätzlichen Effekten der Impfung von Jungen hinsichtlich der Verhinderung von Krebsfällen. Ab einer Impfquote von 70 % bei Mädchen lag der Anteil der durch die zusätzliche Impfung von Jungen verhinderten Krebsfälle gemessen an den insgesamt verhinderten Krebsfällen bei unter 5 %, und bereits ab einer Impfquote von 60 % bei Mädchen stieg das Kosteneffektivitätsverhältnis der zusätzlichen Impfung von Jungen auf über 50.000 € je QALY.

Literaturverzeichnis

Abogunrin, S.; Di Tanna, G. L.; Keeping, S.; Carroll, S.; Iheanacho, I. (2014): Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers in European populations: a meta-analysis. In: *BMC Cancer* 14, 968.

Alemany, L.; Saunier, M.; Tinoco, L.; Quirós, B.; Alvarado-Cabrero, I.; Alejo, M. et al. (2014): Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. In: *European Journal of Cancer* 50 (16), 2846–2854.

Alemany, L.; Cubilla, A.; Halc, G.; Kasamatsu, E.; Quirós, B.; Masferrer, E. et al. (2016): Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. In: *European Urology* 69 (5), 953–961.

Alemany, L.; Saunier, M.; Alvarado-Cabrero, I.; Quirós, B.; Salmeron, J.; Shin, H.-R. et al. (2015): HPV DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. In: *International Journal of Cancer* 136 (1), 98–107.

Ang, K. K.; Harris, J.; Wheeler, R.; Weber, R.; Rosenthal, D.I.; Nguyen-Tân, P. F. et al. (2010): Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. In: *The New England Journal of Medicine* 363 (1), 24–35.

AOK-Bundesverband (2008): Krankheitsartenstatistik (Versicherte der Allgemeinen Ortskrankenkassen). Online verfügbar unter <http://www.gbe-bund.de>.

Brisson, M.; Laprise, J.-F.; Drolet, M.; van de Velde, N.; Franco, E. L.; Kliewer, E. V. et al. (2013): Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-dynamic modeling study. In: *Vaccine* 31 (37), 3863–3871.

Brown, D. R.; Kjaer, S. K.; Sigurdsson, K.; Iversen, O.-E.; Hernandez-Avila, M.; Wheeler, C. M. et al. (2009): The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. In: *The Journal of Infectious Diseases* 199 (7), 926–935.

Bundesagentur für Arbeit (2016): Arbeitsmarkt 2015. Bundesagentur für Arbeit. Nürnberg.

Castellsagué, X.; Alemany, L.; Quer, M.; Halc, G.; Quirós, B.; Tous, S. et al. (2016): HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. In: *Journal of the National Cancer Institute* 108 (6), djv403.

Clifford, G. M.; Smith, J. S.; Plummer, M.; Muñoz, N.; Franceschi, S. (2003): Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. In: *British Journal of Cancer* 88 (1), 63–73.

Conway, E. L.; Farmer, K. C.; Lynch, W. J.; Rees, G. L.; Wain, G.; Adams, J. (2012): Quality of life valuations of HPV-associated cancer health states by the general population. In: *Sexually Transmitted Infections* 88 (7), 517–521.

Dahlstrand, H.; Näsman, A.; Romanitan, M.; Lindquist, D.; Ramqvist, T.; Dalianis, T. (2008): Human papillomavirus accounts both for increased incidence and better prognosis in tonsillar cancer. In: *Anticancer Research* 28 (2B), 1133–1138.

Damm, O.; Horn, J.; Mikolajczyk, R. T.; Kretzschmar, M. E. E.; Kaufmann, A. M.; Deleré, Y. et al. (2017): Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. In: *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 15, 18.

de Sanjose, S.; Quint, W. G.; Alemany, L.; Geraets, D. T.; Klaustermeier, J. E.; Lloveras, B. et al. (2010): Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. In: *The Lancet. Oncology* 11 (11), 1048–1056.

de Sanjosé, S.; Alemany, L.; Ordi, J.; Tous, S.; Alejo, M.; Bigby, S. M. et al. (2013): Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. In: *European Journal of Cancer* 49 (16), 3450–3461.

Dunne, E. F.; Markowitz, L. E. (2006): Genital human papillomavirus infection. In: *Clinical Infectious Diseases* 43 (5), 624–629.

Garland, S. M.; Hernandez-Avila, M.; Wheeler, C. M.; Perez, G.; Harper, D. M.; Leodolter, S. et al. (2007): Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. In: *The New England Journal of Medicine* 356 (19), 1928–1943.

Giuliano, A. R.; Palefsky, J. M.; Goldstone, S.; Moreira, E. D.; Penny, M. E.; Aranda, C. et al. (2011): Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. In: *The New England Journal of Medicine* 364 (5), 401–411.

Horn, J.; Damm, O.; Kretzschmar, M. E. E.; Deleré, Y.; Wichmann, O.; Kaufmann, A. M. et al. (2013): Estimating the long-term effects of HPV vaccination in Germany. In: *Vaccine* 31 (19), 2372–2380.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015): *Allgemeine Methoden*, Version 4.2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit. Köln.

Jit, M.; Chapman, R.; Hughes, O.; Choi, Y.H. (2011): Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. In: *BMJ* 343, d5775.

Kim, J. J. (2010): Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. In: *The Lancet. Infectious Diseases* 10 (12), 845–852.

LAUER-FISCHER GmbH: LAUER-TAXE. Online verfügbar unter <http://www2.lauer-fischer.de>.

Lin, A.; Ong, K. J.; Hobbelen, P.; King, E.; Mesher, D.; Edmunds, W. J. et al. (2017): Impact and Cost-effectiveness of Selective Human Papillomavirus Vaccination of Men Who Have Sex With Men. In: *Clinical Infectious Diseases* 64 (5), 580–588.

Miralles-Guri, C.; Bruni, L.; Cubilla, A. L.; Castellsagué, X.; Bosch, F. X.; Sanjosé, S. de (2009): Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. In: *Journal of Clinical Pathology* 62 (10), 870–878.

Muñoz, N.; Bosch, F. X.; Castellsagué, X.; Díaz, M.; Sanjose, S. de; Hammouda, D. et al. (2004): Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. In: *International Journal of Cancer* 111 (2), 278–285.

Olsen, J.; Jørgensen, T. R. (2015): Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. In: *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 13, 4.

Paavonen, J.; Naud, P.; Salmerón, J.; Wheeler, C. M.; Chow, S-N; Apter, D. et al. (2009): Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. In: *Lancet* 374 (9686), 301–314.

- Riek, T.; Feig, M.; Siedler, A.; Wichmann, O. (2018): Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland. In: *Epidemiologisches Bulletin* (1), 1-14.
- Statistisches Bundesamt (2016): *Statistisches Jahrbuch 2016*. Statistisches Bundesamt. Wiesbaden.
- Ständige Impfkommission (2014): Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen humane Papillomviren. In: *Epidemiologisches Bulletin* (35), 343–347.
- Ständige Impfkommission (2007): Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. In: *Epidemiologisches Bulletin* (12), 97–103.
- Ständige Impfkommission (2016): *Methoden zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheits-ökonomischer Effekte von Impfungen für die Ständige Impfkommission, Version 1.0*. Robert Koch-Institut. Berlin.
- Szarewski, A. (2010): HPV vaccine: Cervarix. In: *Expert Opinion on Biological Therapy* 10 (3), 477–487.
- The FUTURE II Study Group (2007): Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. In: *The New England Journal of Medicine* 356 (19), 1915–1927.
- Vuyst, H. de; Clifford, G. M.; Nascimento, M. C.; Madeleine, M. M.; Franceschi, S. (2009): Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. In: *International Journal of Cancer* 124 (7), 1626–1636.
- Walboomers, J. M.; Jacobs, M. V.; Manos, M. M.; Bosch, F. X.; Kummer, J. A.; Shah, K. V. et al. (1999): Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. In: *The Journal of Pathology* 189 (1), 12–19.