

АНАЛИЗА ОДНОСА ТРОШКОВА/КЛИНИЧКЕ ЕФИКАСНОСТИ ПРИМЕНЕ ЧЕТВОРОВАЛЕНТНЕ ВАКЦИНЕ У ПРЕВЕНЦИЈИ КАРЦИНОМА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ НА ТЕРИТОРИЈИ РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ

Исидора Стојић

Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF QUADRIVALENT VACCINE FOR PREVENTION OF CERVICAL CANCER IN SERBIA

Isidora Stojić

Medical Faculty, University of Kragujevac

Примљен/Received: 10.10.2011.

Прихваћен/Accepted: 7.2.2012.

СКРАЋЕНИЦЕ

ИЦЕР - инкрементални однос трошкова и клиничких ефеката

Л-СИЛ – сквамозне интраепителијалне лезије ниског степена

ХПВ - хумани папилома вирус

Х-СИЛ - сквамозне интраепителијалне лезије високог степена

QALY - године живота кориговане за квалитет

САЖЕТАК

Карцином грлића материце се налази на другом месту по учесталости јављања, а на четвртном по смртности код жена. Према епидемиолошким подацима утврђено је да су земље у развоју, каква је и Србија, у већем ризику јер је око 85% свих случајева забележено баш у тим земљама. Инциденца карцинома грлића материце у Србији износи 24,3/100,000 жена/годишње, што је сврстава у земљу са јако високим ризиком за обољевање од карцинома грлића материце. Циљ овог рада је да укаже на исплативост примене четворовалентне вакцине у превенцији карцинома грлића материце на територији Србије.

Анализа је рађена Марковљевим моделом у TreeAge Pro софтверу. Коришћени подаци о ефикасности вакцине добијени су из литературе, а трошкови лечења су израчунати употребом важећег ценовника Републичког фонда за здравствено осигурање Републике Србије. Трајање једног циклуса је годину дана, док је временски хоризонт праћења подешен на 60 циклуса тј. 60 година. Урађена је Монте Карло симулација са 1000 виртуелних пацијената, као и анализа сензитивности, представљена Торнадо дијаграмом, у којој су вредности параметара вариране за $\pm 50\%$.

Примена четворовалентне вакцине за превенцију карцинома грлића материце се показала као јако исплатива метода. Ова метода је исплатива због тога што су трошкови мањи него у групи која није примила вакцину, а клиничка ефикасност је нешто већа у овој групи. Варирањем података за $\pm 50\%$ модел остаје стабилан, тј вакцина је и даље високо исплатива.

Ова студија је показала да је примена вакцине у превенцији карцинома грлића материце врло исплатива. Међутим, пошто је вакцина од скоро у употреби, па не постоје студије које би пратиле њену ефикасност дуже од пет година, потребна су додатна истраживања која би показала ефекат вакцине на дужи рок.

Контакт: Исидора Стојић

Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, Светозара Марковића 69
e-mail: stojic_isidora@yahoo.com

Кључне речи: четворовалентна вакцина, превенција карцином грлића материце, анализа односа трошкови/клиничка ефикасност

ABSTRACT

Cervical cancer is second the most common cancer and the fourth cancer in relation to of mortality in women. As many as 85% of reported cases are found in developing countries, such as Serbia. The incidence of cervical cancer in Serbia is 24.3/100,000 women/year, and Serbia is among the countries with very high risk of cervical cancer. This study aims to show cost/effectiveness of quadrivalent vaccine for the prevention of cervical cancer in Serbia.

Analysis was conducted using TreeAge software and Markov model was based on the literature data about effectiveness and on local Serbian cost calculation. The duration of one cycle was one year and the time horizon was set to 60 cycles i.e. 60 years. Monte Carlo simulation was done with 1000 virtual patients and sensitivity analysis (incoming variables varied $\pm 50\%$) was presented by Tornado diagram.

Application of quadrivalent vaccine for the prevention of cervical cancer proved to be very cost/effective method. This method was cost-effective because costs were less than in the group that did not receive vaccine, and clinical efficacy in the vaccine group was slightly higher. After varying the incoming data for $\pm 50\%$, the model remained stable, i.e. vaccine was still highly cost/effective.

This study showed that use of vaccine for prevention of cervical cancer was very cost/effective. However, since the vaccine was recently marketed, and studies investigating its effectiveness longer than 5 years were not conducted, further studies are necessary to resolve question of long-term vaccine efficacy.

Key words: quadrivalent vaccine, prevention of cervical cancer, cost-effectiveness analysis

УВОД

Карциноми представљају водећи узрок смрти у економски развијеним земљама и други узрок смрти у земљама у развоју. Карцином грлића материце је на другом месту по учесталости, а на четвртом по смртности код жена. Велики број случајева, чак 85%, је забележен у земљама у развоју, каква је и Србија. Највеће инциденце (24,1-34,5/100,000 жена годишње) су забележене у неразвијеним срединама и то у већем делу Африке; јужној,

централној Азији и јужној Америци. Србија је земља са врло високим ризиком од карцинома грлића материце и земља са највећом инциденцом за карцином грлића материце од свих земаља у региону. Инциденца у Србији је 24,3 /100,000 жена годишње, али постоје разлике у обољевању међу различитим регионима у нашој земљи. Највећа инциденца се среће у источној Србији: Браничево 41,6; Зајечар 32,9; Моравички округ 30^{1,2,3,4}.

Код око 99% пацијенткиња са карциномом грлића материце детектован је бар један генотип херпесвируса (ХПВ-а). У 50-60% случајева детектован је ХПВ тип 16, у 10-20% случајева ХПВ тип 18, у око 9% случајева ХПВ тип 45, у око 7% случајева ХПВ тип 31, а у око 3% случајева ХПВ тип 33. Ови подаци указују да су најчешћи проузроковачи карцинома грлића материце ХПВ вируси и то типови 16 и 18. Осим карцинома грлића материце ови вируси могу изазвати и друге типове карцинома као што су карцином вулве, вагине, аналне регије, орофаринкса, пениса^{5,6}.

Увођењем редовних скрининга и обавезне вакцинације у већини развијених земаља успешно је смањена инциденца; нажалост у земљама у развоју то није тако, јер је овакав вид превенције велико оперећење за буџет. Тренутно у нашој земљи постоји протокол за превенцију карцинома грлића материце који подразумева само редовни скрининг, у виду узимања бриса за Папаниколау тест.

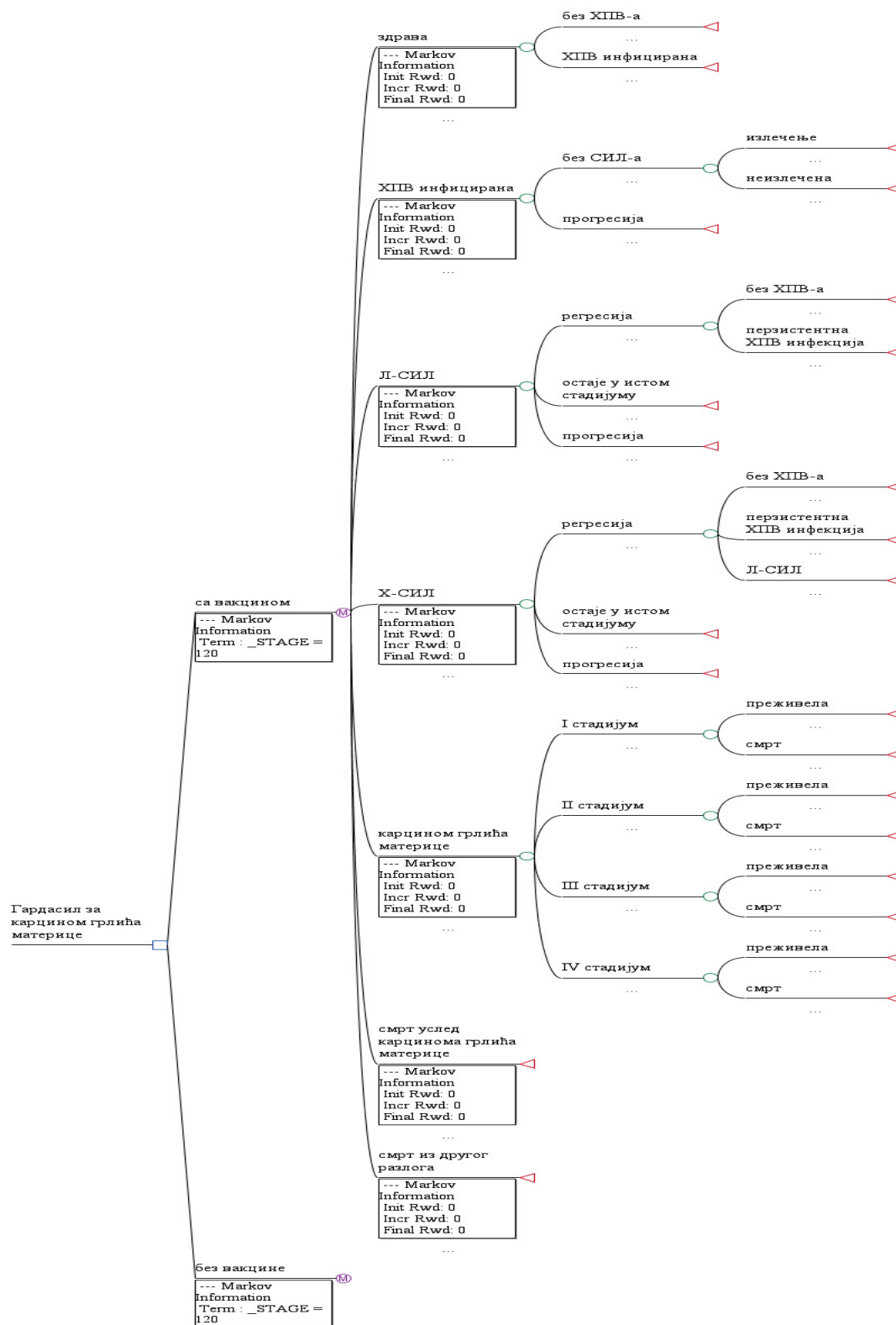
Циљ овог рада је да укаже на исплативост примене четворовалентне вакцине у превенцији карцинома грлића материце на територији Србије, тј. да анализира њен однос трошкова и клиничке ефикасности.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

У раду је урађена анализа односа трошкова/клиничке ефикасности примене четворовалентне вакцине (Гардасил®, Merck & Co.) за превенцију настанка карцинома грлића материце на територији Републике Србије, употребом Марковљевог модела у TreeAge Pro софтверу, направљеног по моделу студије Sanders-а и Таига⁷, где постоји 7 исхода: здраве пацијенткиње (без инфекције ХПВ-ом), пацијенткиње инфициране ХПВ-ом, пацијенткиње са сквамозном-интраепителијалном лезијом ниског степена (Л-СИЛ), пацијенткиње са сквамозном-интраепителијалном лезијом високог степена (Х-СИЛ), пацијенткиње са карциномом грлића материце, пацијенткиње умрле од карцинома грлића материце, и паци-

јенткиње умрле из другог разлога. У моделу су поређене две групе пацијенткиња: група која је примила вакцину и она која није.

Структура модела који је коришћен у раду је приказана на слици 1.



Слика 1. Структура модела

Напомена: и грана без вакцине се даље грана на исти начин као и грана са вакцином, али је на слици изостављено због прегледности.

Вероватноће догађаја и транзиторне вероватноће су узете из различитих студија и представљене су у табели 1. Клиничка ефикасност сваког појединачног стања је такође узета из студија, изражена је у QALYs, тј. годинама живота коригованим за квалитет, и

приказана у табели 1^{7,11,12,13}. Вероватноће догађаја после примене Гардасила израчунате су на основу ефикасности Гардасила у превенцији тих догађаја⁸. Ефикасност (Гардасила) која је коришћена у моделу дата је у табели 2.

Табела 1. Вероватноће догађаја, транзиторне вероватноће, клиничка ефикасност

ПАРАМЕТАР	ВРЕДНОСТ	РЕФЕРЕНЦА
Вероватноћа догађаја после примене Гардасила		
за инфекцију ХПВ-ом	0,0253	8
за Л-СИЛ	0,01933	8
за Х-СИЛ	0,00451	8
за карином грлића материце	0,019	8
смрт услед карцинома грлића материце	0,000002	8
смрт из другог разлога	0,01	21
Вероватноће догађаја без примене Гардасила®		
за инфекцију ХПВ-ом	0,1	7
за Л-СИЛ	0,0347	22
за Х-СИЛ	0,01	22
за карином грлића материце	0,1	23
смрт услед карцинома грлића материце	0,000011	23
смрт из другог разлога	0,01	21
Транзиторне вероватноће		
здрав у ХПВ инфициран	0,1	7
ХПВ инфициран у Л-СИЛ	0,05	24
ХПВ у здрава	0,457	7
Л-СИЛ у Х-СИЛ		
Л-СИЛ регресија	0,142	7
Л-СИЛ до ХПВ перзистентна инфекција	0,1	7
Л-СИЛ до Х-СИЛ	0,09	24
Х-СИЛ до Х-СИЛ	0,11	24
Х-СИЛ до карцинома грлића материце	0,038	11
Х-СИЛ до здрава	0,45	7
Х-СИЛ до ХПВ инфицирана	0,05	7
Х-СИЛ до Л-СИЛ	0,5	7
карцином грлића материце у I стадијум	0,4461	25
карцином грлића материце у II стадијум	0,2965	25
карцином грлића материце у III стадијум	0,1795	25
карцином грлића материце у IV стадијум	0,0779	25
преживљавање са I стадијумом након 1. год	0,983	25
преживљавање са II стадијумом након 1. год	0,951	25
преживљавање са III стадијумом након 1. год	0,816	25
преживљавање са IV стадијумом након 1. год	0,399	25
Клиничка ефикасност		
здрава	1	11
инфицирана ХПВ-ом	1	7
Л-СИЛ	0,91	13
Х-СИЛ	0,87	13
карцином грлића материце	0,70	11
Ефикасност вакцине		
Л-СИЛ	44,3%	24
Х-СИЛ	54,9%	24
ХПВ инфекција	74,7%	24
карцином грлића материце	81%	24

У табели 1. су дате вероватноће догађаја, транзиторне вероватноће, клиничка ефикасност за свако појединачно стање. У овој табели се налазе вредности само за први циклус, док су се у моделу који је коришћен за анализу вероватноће догађаја, транзиторне вероватноће и клиничка ефикасност мењале на 5 односно 10 циклуса.

Контакт: Исидора Стојић

Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, Светозара Марковића 69

e-mail: stojic_isidora@yahoo.com

Табела 2. Ефикасност вакцине⁸

	ХПВ 16/18	ХПВ 6/11	сви типови ХПВ-а
КОНДИЛОМИ	/	98%	74,7%
Л-СИЛ	98%	98%	44,3%
Х-СИЛ	98%	/	54,9%
КАРЦИНОМ ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ	98%	/	81%

У табели 2. је приказана ефикасност вакцине за различита стања у зависности од типа ХПВ-а.

Трошкови су рачунати за свако појединачно стање и обухватили су трошкове дијагностике болести, лечења болести и болничког збрињавања пацијената. За избор дијагностике свих стања као и лечења Л-СИЛ-а и Х-СИЛ-а коришћен је Национални водич за лекаре у примарној здравственој заштити³, док је за лечење карцинома коришћен рад Вујкова и сарадника⁹. Сви трошкови су рачунати према ценовнику Републичког фонда за здравствено осигурање Републике Србије, при чему се узимала најповољнија понуда цене лековитих препарата, и изражени су у динарима Републике Србије¹⁰.

У овом моделу један циклус траје годину дана, а временски хоризонт праћења је 60 година. За израчунавање трошкова лечења сваког појединачног стања коришћени су искључиво директни трошкови, нису укључени индиректни трошкови, као ни трошкови могућих компликација, што може представљати ограничење студије.

Рађена је Монте Карло стимулација модела са 1000 виртуалних пацијената, као и анализа сензитивности са варијацијом вредности параметара за $\pm 50\%$. Воља за плаћањем је подешена на 1.500.000,00 РСД по добијеној години живота. Дисконтна стопа од 3% је уведена за трошкове и клиничку ефикасност¹¹.

РЕЗУЛТАТИ

Као резултат истраживања добијен је однос трошкова/клиничке ефикасности четворовалентне вакцине (Гардасил) за превенцију карцинома грлића материце изражен у РСД/QALY, и приказан у табели 3 и на слици

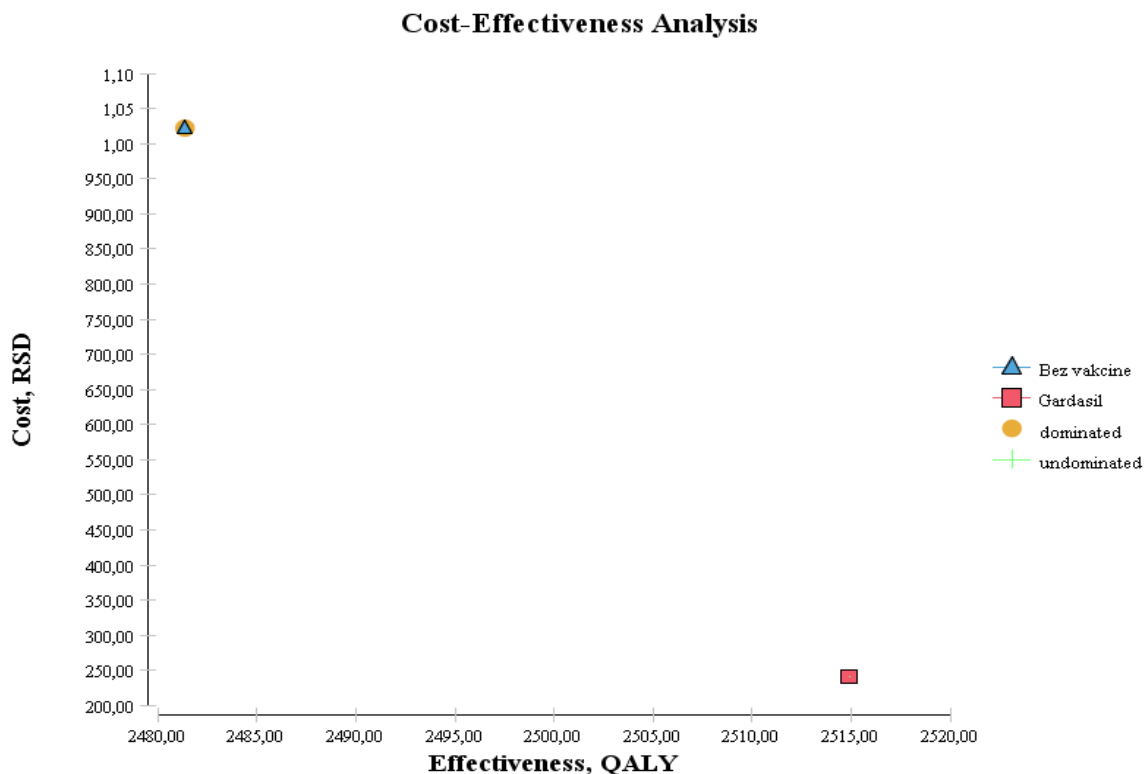
Табела 3. Резултати анализе односа трошкова и клиничке ефикасности

Стратегија	Ефикасност	Инк. ефикасност	Трошак	Инк. трошак	ИЦЕР	Доминација	Средња вредност трошак-ефекат
Без вакцине	24,81	-0,33	1.021.940	781170	-2.328.873	Апсолутно инфериорна опција	41.184
Вакцина	25,14		240.770			Апсолутно супериорна опција	9.573

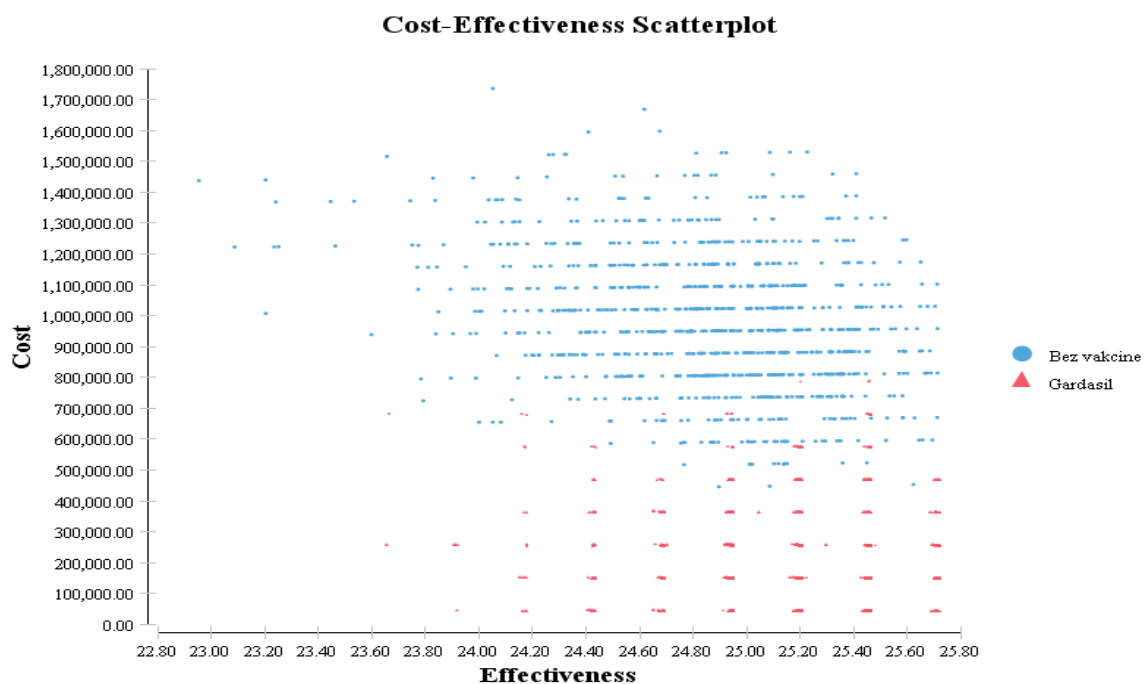
Напомена: Јединица за ефикасност је QALY. А јединица за трошак, инкрементални трошак, ИЦЕР, средњу вредност односа трошкова и клиничке ефикасности је РСД.

2. Анализом добијених резултата види се да је апсолутно инфериорна група она која није примила вакцину, што би значило да се изостанак вакцинације одбацује као најнеповољнији (већи трошак, мања клиничка ефикасност). Уочава се да је вредност ИЦЕР-а - 2.328.873,00 РСД што би значило да је овакав приступ апсолутно неприхватљив. Средња вредност односа трошкова и клиничких ефеката за примену вакцине је 240.770,07 РСД/25,15QALY и износи 9.573,36 РСД по добијеној години живота прилагођеној за квалитет, док у групи која није примила вакцину 1.021.940,83 РСД/24,81QALY и износи 41.190,68 РСД по добијеној години живота прилагођеној за квалитет, што доводи до закључка да увођење вакцине која би коштала 34.698,03 динара заправо не повећава трошкове, већ их смањује четири пута по добијеној години живота прилагођеној за квалитет, што иде у прилог исплативости увођења вакцине.

Дистрибуција односа трошкова/клиничке ефикасности која пореди могућност да се карциномом превенира настанак карцинома грлића материце или пак да се само лече пацијенткиње са променама узрокованим ХПВ-ом уз стандардан скрининг је дата на слици 3. На основу ове слике може се закључити да пацијенткиње које су примиле вакцину имају нешто веће вредности клиничке ефикасности и знатно ниже вредности трошкова у односу на пацијенткиње које нису примиле вакцину. Мали трошкови и већа клиничка ефикасност показују да је увођење вакцине исплатива метода.



Слика 2. Однос трошкова и клиничке ефикасности у групи која је примила вакцину и у групи која није примила вакцину (Плава боја - група без вакцине; Црвена боја - група која је примила вакцину)



Слика 3. Дистрибуција односа трошкова/ клиничке ефикасности. Плавом бојом је приказана дистрибуција групе која није примила вакцину, а црвеном бојом група која је примила вакцину

Резултати добијени Монте Карло симулацијом за кохорту од 1000 хипотетичких пацијената, приказани су у табели 4 и на сликама 4 и 5. Подаци из табеле 4 говоре у прилог вакцини, јер показују да су трошкови по па-

цијенту у групи која је примила вакцину чак за око 780.000,00 РСД нижи него у групи која није примила вакцину, као и да је клиничка ефикасност већа у овој групи за 0,33. На сликама 4 и 5 приказане су хипотетичке дистри-

буције пацијенткиња ове две групе. На основу слике 4 може се уочити да пацијенткиње које су примиле вакцину су у највећем проценту смештене у четврти квадрант, који подразумева ниске трошкове и високу клиничку ефикасност. У овој групи вредност ИЦЕР-а је негативна, због малих трошкова а велике клиничке ефикасности. На основу слике 5 може

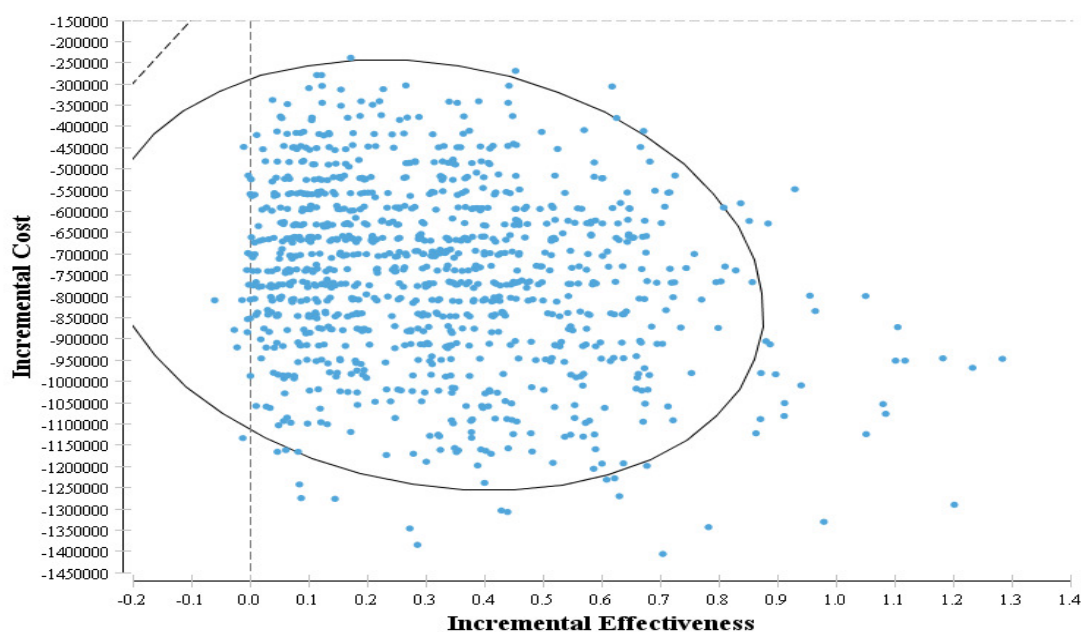
се уочити да у случају када пацијенткиње не приме вакцину трошкови расту, а клиничка ефикасност опада; у највећем проценту ове пацијенткиње су смештене у други квадрант са најнеповољнијим сценаријом. Вредност ИЦЕР-а је негативна због великих трошкова а мале клиничке ефикасности.

Табела 4. Резултати Монте Карло симулације

	СА ВАКЦИНОМ			
	Аритметичка средина± СД	Минимум	Медијана	Максимум
Трошкови	232.261,95 ± 139.555,79	37.025,39	2503.62,57	785.078,01
Клиничка ефикасност	25,15 ± 0,37	23,90	25,20	25,72
	БЕЗ ВАКЦИНЕ			
	Аритметичка средина± СД	Минимум	Медијана	Максимум
Трошкови	979.163,84 ± 219184,80	377.462,95	953.190,86	1.733.809,34
Клиничка ефикасност	23,83 ± 0,44	23,08	24,87	25,72

Напомена: Трошкови су изражени у динарима Републике Србије, а клиничка ефикасност у годинама живота коригованим за квалитет (QALYs).

Incremental Cost-Effectiveness, Gardasil v. Bez vaccine



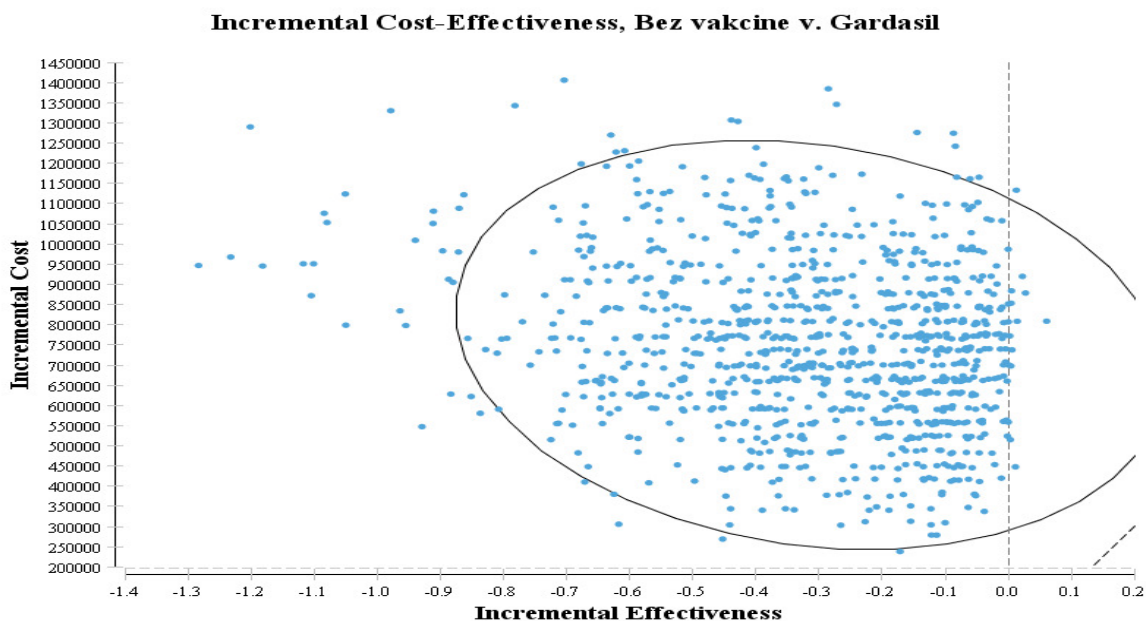
Слика 4. ИЦЕР график са вакцином наспрам без вакцине

Анализа сензитивности је урађена на основу варирања иницијалних и инкременталних трошкова као и инкременталне ефикасности за ±50%. Торнадо дијаграм (слика 6) добијен анализом сензитивности показује да највећи утицај има квалитет живота одређених стања. Уколико би се варирао квалитет живота за стање "здрава" у оба случаја тј. смањио квалитет живота за стање "здрава са вакцином", а повећао квалитет живота за "здрава без вакцине" за 50%, могло би доћи

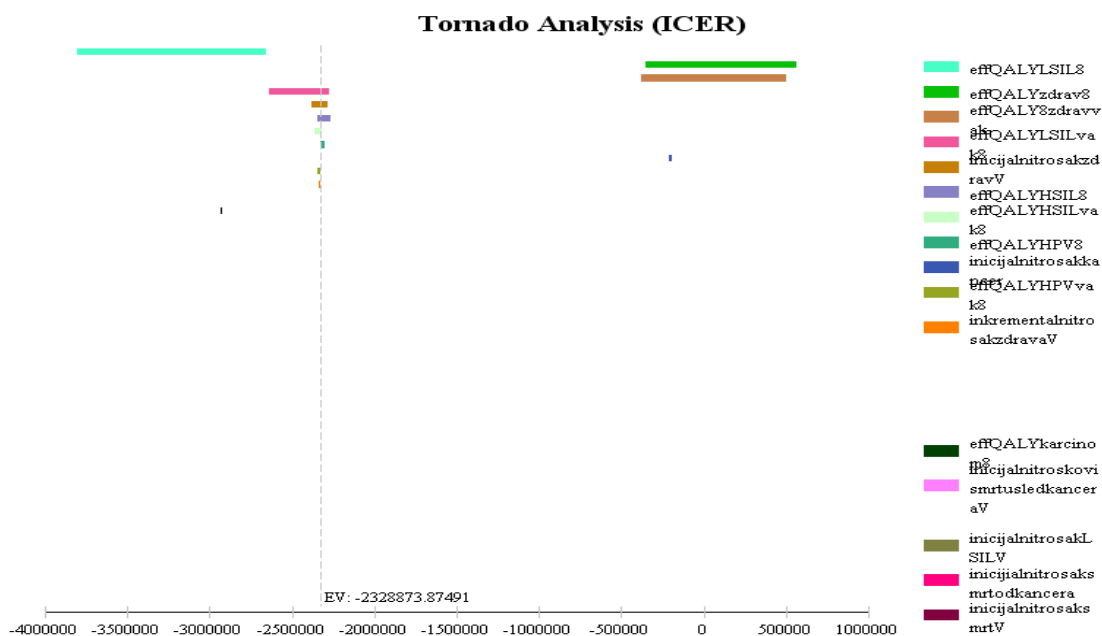
до промене односа исплативости. Овакав сценарио би био једино могућ у ситуацији када би вакцина имала озбиљна нежељена дејства која би условила смањење квалитета живота код тада условно здравих пацијенткиња. Међутим постоји велики број студија које су испитивале нежељена дејства вакцине и све су за резултат углавном имале мања нежељена дејства. Такође се из Торнадо дијаграма види да промена квалитета живота за стање Л-СИЛ у обе групе и са вакцином и без

вакцине битно не утиче на промену исплативости. Осим утицаја квалитета живота на исход модела у Торнадо дијаграму, приказан је и утицај промене трошкова на модел. Испитивана је исплативост примене вакцине у превенцији као и утицај промене цене саме

вакцине на исплативост примене. На основу Торнадо дијаграма може се закључити да и уколико се цена вакцине повећа за 50% она и даље има повољан однос трошкова/клиничке ефикасности, тј. високо је исплатива.



Слика 5. ИЦЕР график без вакцине наспрам са вакцином



Слика 6. Торнадо дијаграм – анализа сензитивности

Цена вакцине у стањима каква су здравље, инфицирана ХПВ-ом, Л-СИЛ, Х-СИЛ чини чак 90-99% од укупних трошкова међутим њена висока ефикасност је ипак чини

исплативом. Такође у моделу нису праћени трошкови компликација које прате карцином грлића материце, што би такође повећало исплативост вакцине.

ДИСКУСИЈА

Резултати наше студије показују да је увођење вакцине као превенције карцинома грлића материце високо исплативо, што је у складу са анализама о исплативости примене четворовалентне вакцине рађеним у другим земљама^{12,13,14}. Познато је да је однос трошкова/клиничке ефикасности рутинске вакцинације дванаестогодишњих девојчица исплатив само у ситуацији када она пружа доживотну заштиту после једнократне примене. Међутим уколико је потребна ревакцинација после десет година у том случају вакцина је исплатива само ако: се повећа обухват популације, тј. ако се вакцинише већи проценат него >80%; уколико вакцина има ефекат и на друге типове ХПВ-а који имају онкогени потенцијал; и ако вакцина може да смањи ризик за настанак карцинома грлића материце изазван неким другим фактором, а не ХПВ-ом¹⁵.

Број девојчица старих 12 година које треба вакцинисати како би се спречио један нов случај карцинома грлића материце или преканцерогених лезија је за кондиломе 8, за Л-СИЛ 5, за Х-СИЛ 8, за карцином 328 а за смрт од карцинома 729¹⁶. Уколико би ефекат вакцине сваке године опадао за 3%, њена ефикасност би се постепено смањивала, осим у случају ревакцинације¹⁶. То значи да вакцина у великој мери редукује могућност настанка карцинома и преканцерогених лезија, међутим њена исплативост у највећој мери зависи од дужине ефекта¹⁶.

Анализа односа трошкова/клиничког ефекта вакцинације у Словенији приказала је да је ИЦЕР након увођења вакцинације 23.178 евра/QALY што је за њихов здравствени систем прихватљиво, односно исплативо. Међутим за случај да вакцина нема доживотну заштиту већ да је потребна ревакцинација у том случају она више не би била исплатива јер би у том случају њен ИЦЕР био 58.690 евра/QALY¹⁷.

У Србији програм за превенцију карцинома грлића материце подразумева само примену скрининга, који почиње од 18-20 године и подразумева узимање бриса по Папаниколау за цитолошки преглед. Овај начин превенције је јако јефтин јер узимање бриса је 142,00 РСД, а уз то је потребна и посета лекару која износи 181,77 РСД тако да је укупна цена интервенције 323,77 РСД. Анализа се ради три године за редом и ако су сва три бриса уреду онда на 2-3 године. Велики недо-

статак ове врсте превенције је мали одзив (<50%). Рађена је студија у Браничевском округу у Србији где су свим женама у тој области послате позивнице на кућну адресу за скрининг од 23.000 жена на преглед је дошло свега 11.200 што је 48,70%. Скринингом би се на јефтинији начин вршила превенција када би одзив био 100% јер је сам процес стварања карцинома јако дуг и до 10 година, тако да би правовремени преглед био од великог значаја; међутим скрининг доводи само до ранијег постављања дијагнозе док вакцина спречава настанак инфекције ХПВ вирусима тип 6/11/16/18 и на тај начин штити од настанка карцинома а уз то и кондиллома¹⁸.

У студији рађеној у Сједињеним Америчким Државама показано је да је увођење вакцине исплативо у случају када се спроводи у сексуално неактивној женској популацији¹⁹.

Наша студија указује да је увођење четворовалентне вакцине као превенције карцинома грлића материце јако исплативо, тј. да има добар однос трошкова и клиничке ефикасности. Оно што може бити ограничавајући фактор јесте дужина заштите коју вакцина пружа. Вакцина је још увек кратко у употреби и студије рађене до сад нису показале да она губи ефикасност¹⁷. Досадашња превенција у Србији није показала значајније резултате јер је и даље инциденца обољевања од карцинома грлића материце висока. Скрининг није показао значајне резултате због малог одзива жена; увођењем обавезне вакцинације инциденца би се значајно смањила, јер би се постигао већи обухват популације а и вакцина је високо ефикасна тако да смањује ризик од карцинома изазваних ХПВ-ом за 81%⁸.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caprio S, Weiss R. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best practice and Research Clinical Endocrinol Metab* 2005; 19(3): 405-19.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *Ca Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
3. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer. Human Papillomavirus and Related Cancers. Summary Report 2010, Serbia (Посећено у августу 2011 на www.who.int/hpvcentre).
4. Превенција малигних болести - Национални водич за лекаре у примарној здравственој заштити. Београд: Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича у клиничкој пракси, Министарство здравља Републике Србије, Српско лекарско друштво, 2005.
5. World Health, International agency for research on Cancer Organization. World Cancer report; 2008: 419-

- 23 (Посећено у августу 2011 на www.who.int/entity/cancer/publications/en/)
6. Мандић А. Значај експресије васкуларног ендотелног фактора раста и циклооксигеназе-2 у интраепителним неоплазијама и карциному грлића материце. Докторска дисертација, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, 2010.
 7. Рунић С. Бенигни и малигни тумори материце. У: Плећаш Д, Станимировић Б, Станковић А, Васиљевић М. Гинекологија и акушерство. 2006: 138-45.
 8. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 37-48.
 9. Aljund S, Zafar A, Saperi S, Amrizal M. Burden of disease associated with cervical cancer in Malaysia and potential costs and consequences of HPV vaccination. *Asian Pac J Cancer Rev* 2010; 11: 1551-9.
 10. Вујков Т, Живаљевић М, Новаковић П, Ерак М, Рајовић Ј, Мандић А. Протокол лечења карцинома грлића материце. *Мед Прегл* 2002; 55: 105-108.
 11. Шифрарник услуга, са ценама. Републички завод за здравствено осигурање, 2009. (Посећено на www.rzzo.rs у августу 2011)
 12. Liu PH, Hu FC, Lee PI, Chow SN, Huang CW, Wang JD. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for prevention of cervical cancer in Taiwan. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 11.
 13. Goldhaber FJD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst* 2008; 5: 308-20.
 14. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papilloma-virus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 28-41.
 15. TreeAge Pro, Healthcare software 2006; 1988-2006 TreeAge Software Inc
 16. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 2008; 337: 769.
 17. Brisson M, Velde VN, Wals DP, Boily MC. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papilloma virus infection. *CMAJ* 2007; 177: 464-8.
 18. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination alongside cervical cancer screening program in Slovenia. *Eur J Public Health* 2010; 20: 415-21.
 19. Perovic S. Prevention of cervical cancer with screening programme in Branicevo District and cost-effectiveness analysis adjusted to the territory of the Republic of Serbia. *J BUON* 2009; 14: 93-6.
 20. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1-24.