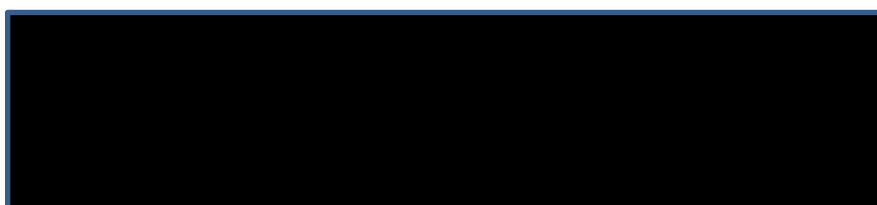


Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV

Analiza ekonomiczna



listopad 2013

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
Polska

[Redacted text block]



SPIS TREŚCI

SKRÓTY I AKRONIMY	6
STRESZCZENIE	8
1 CEL ANALIZY	10
2 METODY	12
2.1 Populacja	12
2.2 Perspektywa analizy	12
2.3 Horyzont czasowy analizy	12
2.4 Technika analityczna	13
2.5 Model	13
2.6 Analizowane scenariusze	13
2.7 Dane demograficzne oraz dotyczące seksualności Polaków	14
2.8 Dane epidemiologiczne i kliniczne	17
2.9 Szczepienie przeciwko HPV	21
2.10 Stany zdrowia uwzględniane w modelu/wyniki modelu	21
2.11 Kalibracja modelu	22
2.12 Ocena wyników zdrowotnych	22
2.13 Ocena kosztów	23
2.14 Dyskontowanie	25
2.15 Analiza wrażliwości	25
2.16 Walidacja modelu	26
	
3 WYNIKI	28
3.1 Scenariusz podstawowy	28
3.1.1 Wpływ na zdrowie publiczne w Polsce	28
3.1.2 Koszty	35
3.1.3 Użyteczność kosztowa strategii powszechnych szczepień przeciwko HPV ..	37
3.2 Analiza wrażliwości	38
3.2.1 Scenariusz 1: 5% stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych	38
3.2.2 Scenariusz 2: brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	39

3.2.3	Scenariusz 3: 5% stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.....	40
3.2.4	Scenariusz 4: ograniczenie efektów zdrowotnych do efektów wywoływanych przez HPV typu 16 i 18.	40
3.2.5	Scenariusz 5: wyszczepialność populacji docelowej dziewcząt w 14 roku życia na poziomie 63%.	41
3.2.6	Scenariusz 6: wyszczepialność populacji docelowej dziewczynek w 14. roku życia na poziomie 84%.	42
3.2.7	Scenariusz 7: zapadalność na kłykciny kończyste na poziomie 430/100 000.	43
3.2.8	Scenariusz 8: alternatywny zestaw wartości użyteczności stanów zdrowia.	43
3.2.9	Scenariusz 9: efekt zdrowotny wyrażony w latach życia.	44
3.2.10	Scenariusz 10: 3-letni okres do osiągnięcia docelowego poziomu wyszczepialności.....	45
3.2.11	Scenariusz 11: inny poziom odpłatności świadczeniobiorcy.	46
3.3	Podsumowanie wyników.....	47
4	DYSKUSJA	49
4.1	Dostępne dane. Metody	49
4.2	Wyniki	49
4.3	Ograniczenia	51
5	WNIOSKI KOŃCOWE	53
6	ANEKS	54
6.1	Aneks – jednostkowe koszty leczenia raka szyjki macicy.....	54
6.2	Aneks – przegląd użyteczności	55
6.3	Aneks – przegląd analiz ekonomicznych	63
	SPIS TABEL	96
	SPIS RYCIN	98
	PIŚMIENNICTWO	99

SKRÓTY I AKRONIMY

AIS	nieinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy (łac. <i>adenocarcinoma in situ</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIN	śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia</i>)
CIN1	śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 1, inaczej dysplazja małego stopnia
CIN2	śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 2, inaczej dysplazja średniego stopnia
CIN3	śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 3, inaczej dysplazja dużego stopnia
CIS	rak przedinwazyjny (łac. <i>carcinoma in situ</i>)
DCC	rak szyjki macicy – postać uogólniona (ang. <i>distant cervical cancer</i>)
EGL	zmiany zewnętrznych narządów płciowych (ang. <i>external genital lesions</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human papillomavirus</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
JGP	system rozliczeń poprzez Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCC	rak szyjki macicy – postać ograniczona (ang. <i>localized cervical cancer</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PZH	Polski Zakład Higieny

QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjutsted life years</i>)
RCC	rak szyjki macicy – postać regionalna (ang. <i>regional cervical cancer</i>)
RSM	rak szyjki macicy
Ustawa	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 Nr 122 Poz 696
VaIN	śród nabłonkowa neoplazja pochwy (ang. <i>vaginal intraepithelial neoplasia</i>)
VIN	śród nabłonkowa neoplazja sromu (ang. <i>vulvar intraepithelial neoplasia</i>)
VLP	cząsteczki wirusopodobne (ang. <i>virus-like particles</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena kosztowej efektywności wprowadzenia powszechnych szczepień ochronnych przeciwko HPV typu 6, 11, 16 i 18 (szczepionka Silgard®) w populacji dziewcząt w 14 r.ż. w Polsce, w porównaniu do strategii obrazującej sytuację obecną, tj. nieuwzględniającej finansowania szczepień ochronnych.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] uwagi na specyfikę analizowanej technologii i jej długofalowy efekt, aby możliwe było uwzględnienie wszystkich efektów zdrowotnych i finansowych będących konsekwencją wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko HPV, przyjęto długą perspektywę czasową – 100 lat, aczkolwiek przedstawiono i przedyskutowano także parametry kosztowej efektywności dla krótszego horyzontu czasowego.

W analizie uwzględniono następujące efekty zdrowotne: śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (CIN 1, CIN 2/3), raka *in situ* (CIS), raka szyjki macicy (w podziale na postać ograniczoną, regionalną i uogólnioną), stan po wyleczeniu raka szyjki macicy, kłykciny kończyste (brodawki płciowe) u kobiet i mężczyzn. Aby uwzględnić wpływ tych stanów zdrowia na jakość życia, analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów, tj. jako miarę efektu wykorzystano lata życia skorygowane o jakość (QALY). Rozważono przy tym różne zestawy wartości użyteczności stanów zdrowia. W ramach analizy wrażliwości rozważono także kosztową efektywność jako miarę efektu przyjmując zyskane lata życia (LYG).

Wykorzystano model matematyczny rozprzestrzeniania się infekcji HPV w populacji i jej następstw zdrowotnych przygotowany przez producenta szczepionki, publikowany wcześniej i wykorzystany w innych państwach. Model zaadaptowano do warunków polskich wprowadzając dostępne, specyficzne dane dotyczące: demografii, aktywności seksualnej Polaków, skuteczności skryningu i profilaktyki raka szyjki macicy, stopnia realizacji pogłębionej diagnostyki. Model skalibrowano w odniesieniu do danych empirycznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów, dotyczące: zapadalności i śmiertelności związanych z rakiem szyjki macicy.

Brano pod uwagę bezpośrednio koszty medyczne: diagnostyki, profilaktyki i leczenia neoplazji szyjki macicy (CIN), raka szyjki macicy, kłykciny kończyste oraz koszty szczepień. Zarówno efekty zdrowotne, jak i koszty dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTM. Model poddano walidacji.

W analizie wrażliwości badano wpływ zmian założeń następujących parametrów: poziomu wyszczepialności i szybkości uzyskania tego poziomu, wysokości stopy dyskontowej, wpływu szczepionki na występowanie kłykciny kończyste i danych epidemiologicznych dotyczących kłykciny kończyste, wartości użyteczności stanów zdrowia (na podstawie wykonanego przeglądu systematycznego).

Wyniki

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wprowadzenie szczepień przeciwko HPV typu 6, 11, 16 i 18 w populacji dziewcząt w wieku 14 lat w Polsce za pomocą szczepionki Silgard® może wpłynąć na spadek zapadalności, śmiertelności oraz spadek kosztów związanych z chorobami zależnymi od zakażenia HPV: rakiem szyjki macicy, zmianami przedrakowymi oraz kłykciniami kończystymi.

Wysoka kosztowa efektywność szczepień przeciwko zakażeniom HPV w Polsce, jest spójna z wynikami analiz ekonomicznych zidentyfikowanych na podstawie przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przeprowadzonych w innych krajach.

Wnioski

Odnosząc się do aktualnie (od dnia 31.10.2013 r.) obowiązującego w Polsce górnego progu efektywności kosztowej (111 381 PLN/QALY) analiza wskazuje na wysoką opłacalność strategii wprowadzenia powszechnych szczepień ochronnych przeciwko zakażeniom HPV w Polsce.

Zmiana kluczowych parametrów, przyjętych w analizie wrażliwości, nie wpływa na ostateczny wniosek płynący z analizy.

1 CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest ocena efektów zdrowotnych oraz opłacalności (tzn. kosztowej efektywności) wprowadzenia powszechnych szczepień ochronnych przeciwko zakażeniom HPV typu 6, 11, 16 i 18 (szczepionka Silgard®) w populacji dziewcząt w 14 r.ż. w Polsce.

Cele szczegółowe obejmują:

1. ocenę potencjalnych efektów zdrowotnych związanych z zapadalnością na choroby zależne od zakażenia HPV typu 6, 11, 16 lub 18: śródnamionkową neoplazję szyjki macicy (CIN), raka szyjki macicy, kłykciny kończyste i liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy,
2. ocenę kosztów i użyteczności kosztowej wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko HPV w uzupełnieniu do obowiązującego i realizowanego obecnie programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy, z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika i pacjenta w Polsce.

W tabeli 1 przedstawiono kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Tab. 1
Cele analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	populacja docelowa szczepień: dziewczęta w wieku 14 lat populacja, w której obserwowane będą efekty zdrowotne i mierzone koszty schorzeń związanych z zakażeniami HPV: cała populacja Polski
Interwencja	powszechne szczepienia ochronne przeciwko zakażeniom HPV typu 6, 11, 16 i 18: trzy dawki szczepionki Silgard® podawane dziewczętom w wieku 14 lat
Komparator	sytuacja obecna – brak powszechnych szczepień ochronnych przeciwko zakażeniom HPV
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">• efekty zdrowotne (liczba przypadków): raka szyjki macicy, zgonów z powodu raka szyjki macicy, CIN 1, CIN 2/3, kłykciny kończyste u kobiet, kłykciny kończyste u mężczyzn,• koszty medyczne,• lata życia skorygowane o jakość (QALY),• uzyskane lata życia (LYG) – w ramach analizy wrażliwości,• inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) i efektywności kosztów (ICER)

Niniejsza analiza jest aktualizacją wcześniejszego opracowania¹. W obecnej wersji zaktualizowano dane dotyczące: kosztów procedur medycznych, epidemiologicznych, klinicznych, demograficznych oraz seksualności Polaków. Dodatkowo uzupełniono dokument o części wynikające z wymogów formalnych, np. przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oraz użyteczności stanów zdrowia (wyniki tego przeglądu uwzględniono w analizie).

2 METODY

2.1 Populacja

Analiza zakłada wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko zakażeniom HPV, w populacji dziewcząt w wieku 14 lat. Ponieważ efekty szczepień będą widoczne w całej populacji, nie tylko szczepionej (efekt pośredni, efekt typu *herd immunity*, lub ekonomicznie ujmując – pozytywny efekt zewnętrzny szczepień), w modelu szacowano efekty zdrowotne (m.in. chorobowość na raka szyjki macicy, śmiertelność z powodu raka szyjki macicy) oraz koszty w całej populacji Polski.

2.2 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia).

analizie brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne.

2.3 Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 100-letnim horyzoncie czasowym. Tak długi horyzont czasowy analizy jest niezbędny dla wykazania wszystkich efektów zdrowotnych i kosztów związanych z wpływem wprowadzeniem szczepień przeciwko zakażeniom HPV na schorzenia zależne od tego zakażenia.

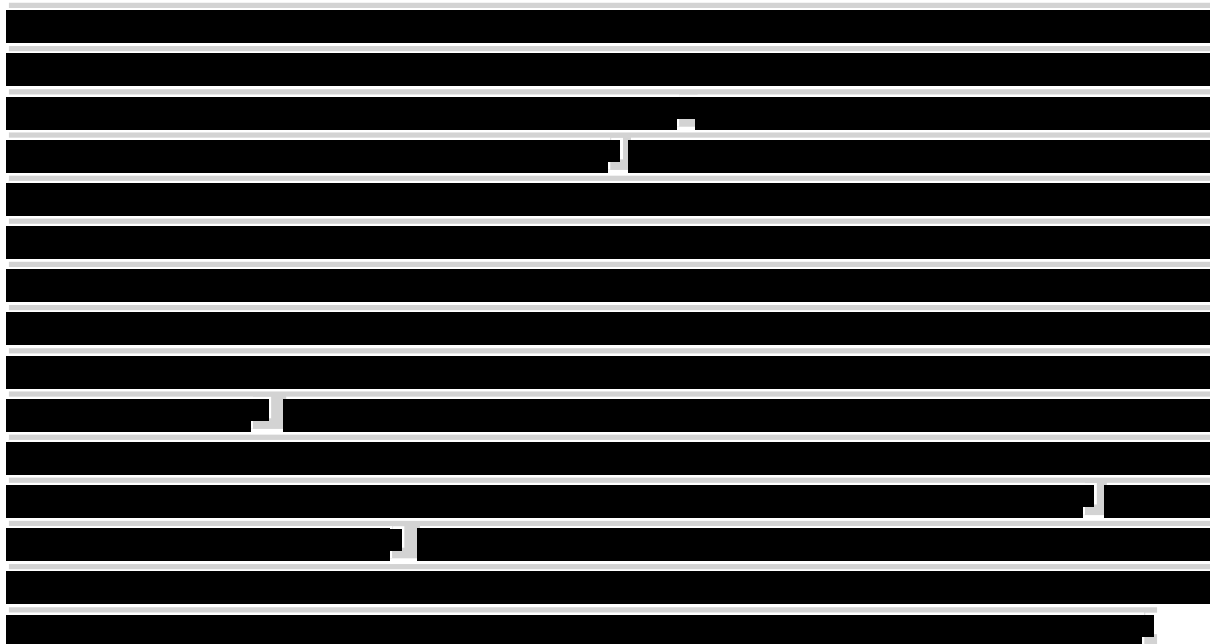
W analizie badano strategię szczepienia dziewcząt w wieku 14 lat*. Efekt ochronny dla zaszczepionych kobiet powinien ujawniać się w czasie całego ich życia. Ze względu na ograniczenie szczepionej populacji (do dziewcząt w wieku 14 lat), ujawnienie się pełnego efektu ograniczania rozprzestrzeniania się infekcji HPV z mężczyzn na zdrowe kobiety wymaga wielu cykli modelu. Dla celów orientacyjnych przedstawiono również wyniki cząstkowe analizy – po 25, 50 i 75 latach od wprowadzenia szczepień.

* Z powodów technicznych model uwzględniał szczepienie grupy wiekowej 13-14 (takie same parametry epidemiologiczne i demograficzne), co oznacza, że w pierwszym roku szczepiono 13- i 14-latki, zaś w następnych latach już wyłącznie jeden rocznik. Ponieważ horyzont czasowy analizy obejmował 100 lat, wpływ pierwszego roku, tj. jednorazowego szczepienia 13- i 14-latek jest pomijalny.

2.4 Technika analityczna

Analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis, CUA*). Miarą efektów zdrowotnych były zatem lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jako finalny wynik wyznaczono średni koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, tj. koszt/QALY. W ramach analizy wrażliwości, aby zbadać wpływ założeń dotyczących użyteczności stanów zdrowia, przeprowadzono także analizę kosztów efektywności, przyjmując zyskane lata życia (ang. *life-years gained, LYG*) jako miarę efektu.

2.5 Model



2.6 Analizowane scenariusze

W niniejszej analizie badano dwa scenariusze:

- brak finansowania szczepień przeciwko HPV6/11/16/18 w Polsce,
- finansowanie szczepień przeciwko HPV6/11/16/18 dla populacji 14-letnich dziewczynek.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

CIN 2/3, inwazyjny rak szyjki macicy, kłykciny kończyste u mężczyzn i kobiet, zgony z powodu raka szyjki macicy.

Ekonomiczne punkty końcowe modelu zdefiniowano jako: lata życia skorygowane o jakość (QALY), koszty analizowanych scenariuszy, koszty inkrementalne oraz współczynnik ICUR (ICER w analizie wrażliwości).

2.11 Kalibracja modelu

Aby model charakteryzował się wysoką trafnością predykcyjną, został skalibrowany przy użyciu polskich danych empirycznych dotyczących zapadalności i umieralności z powodu raka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV 16 lub 18. Model skalibrowano także do danych dotyczących stopy rozpowszechnienia kłykciny kończystych.

Model był kalibrowany przy użyciu parametrów dotyczących rozpoznania raka szyjki macicy oraz prawdopodobieństwa transmisji wirusa. Na początku procesu kalibracji, wszystkie parametry były takie jak w publikacji Elbasha & Dasbach, 2010⁵. Następnie parametry dotyczące rozpoznania raka szyjki macicy były dostosowane do stosunku empirycznej stopy zapadalności na raka szyjki macicy i stopy umieralności na tę chorobę (tj. $10,8/6,3 = 1,7$). Dalej obniżono odpowiednio prawdopodobieństwo transmisji HPV 16 lub 18 podczas kontaktów seksualnych a także kłykciny kończystych.

2.12 Ocena wyników zdrowotnych

Główną miarą efektów zdrowotnych w modelu były lata życia skorygowane o jakość (QALY). Szacowano je w oparciu o:

- wagi użyteczności stanów zdrowia w chorobach związanych z HPV (pochodzące z modelu źródłowego; Elbasha & Dasbach 2010⁵);
- normy populacyjne użyteczności w populacji ogólnej Polski (Golicki 2010¹⁷).

Dodatkowo, w wyniku przeprowadzenia przeglądu użyteczności (patrz: rozdział 6), zaproponowano alternatywny zbiór użyteczności stanów zdrowia, który przetestowano w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości. W Tab. 9 przedstawiono wartości użyteczności przyjęte w modelu.

Tab. 9
Użyteczności stanu zdrowia przyjęte w modelu.

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
CIN 1	0,91	Myers 2004 ¹⁸
CIN 2/3, CIS	0,87	
Rak szyjki macicy - postać ograniczona (LCC)	0,76	

Rak szyjki macicy - postać regionalna (RCC)	0,67	
Rak szyjki macicy - uogólniona (DCC)	0,48	Gold 1998 ¹⁹
Stan po wyleczeniu raka szyjki macicy	0,76	Gold 1998 ¹⁹ Andersen 1996 ²⁰ Wenzel 2005 ²¹
Kłykciny kończyste	0,91	Myers 2004 ¹⁸
Populacja ogólna		
Grupa wiekowa	Kobiety	Mężczyźni
12-17 lat	0,930	0,930
18-24 lat	0,941	0,941
25-34 lat	0,939	0,939
35-44 lat	0,929	0,929
45-54 lat	0,900	0,900
55-64 lat	0,894	0,894
>65 lat	0,798	0,798
Alternatywne wartości użyteczności		
Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
CIN 1	0,765	Galante J., et al. 2011 ²²
CIN 2/3, CIS	0,575	
Rak szyjki macicy - postać ograniczona (LCC)	0,218	
Rak szyjki macicy - postać regionalna (RCC)	0,152	
Rak szyjki macicy - uogólniona (DCC)	0,086	
Stan po wyleczeniu raka szyjki macicy	0,691	
Kłykciny kończyste	0,559	Mennini F.S., et al. 2011 ²³ (wartość dostosowana przez stostunek użyteczności stanów CIN2/3, CIS oraz kłykcin kończystych w badaniu Galante J., et al., 2011)

2.13 Ocena kosztów



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	

2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%. W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskontowania:

- 5% stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych,
- brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%),
- 5% stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

2.15 Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości o charakterze deterministycznym. W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ następujących czynników na wyniki końcowe analizy ekonomicznej:

- wysokość stóp dyskontowych – zgodnie z wymaganiami określonymi w Wytycznych AOTM (patrz: rozdział 2.15),
- ograniczenie efektów zdrowotnych do efektów wywoływanych przez HPV typu 16 i 18 (bez wpływu na powstawanie kłykcin kończystych, ze względu na niepewność dotyczącą stopy zapadalności; patrz: rozdział 2.8),
- poziom wyszczepialności populacji docelowej dziewcząt w 14 roku życia – warianty 84% i 63% (patrz: rozdział 2.9),
- zapadalność na kłykciny kończyste na poziomie 430/100 000 (patrz: rozdział 2.8),
- alternatywny zestaw wartości użyteczności stanów zdrowia (patrz: rozdział 2.10),
- efekt zdrowotny wyrażony w latach życia (czyli analiza kosztów efektywności w miejsce kosztów użyteczności),
- 3-letni okres do osiągnięcia docelowego poziomu wyszczepialności, tj. 73%,

- [REDACTED]

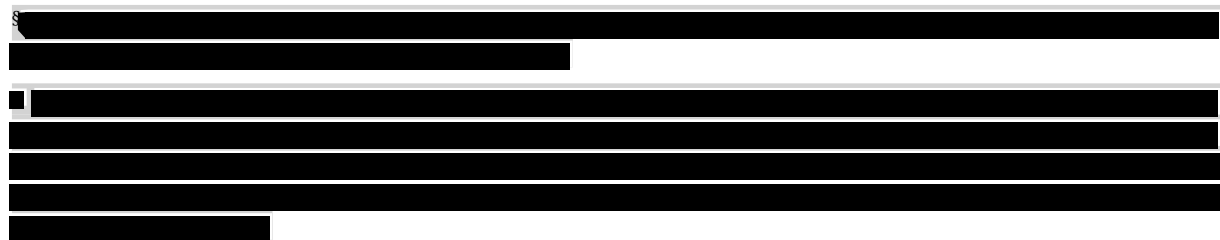
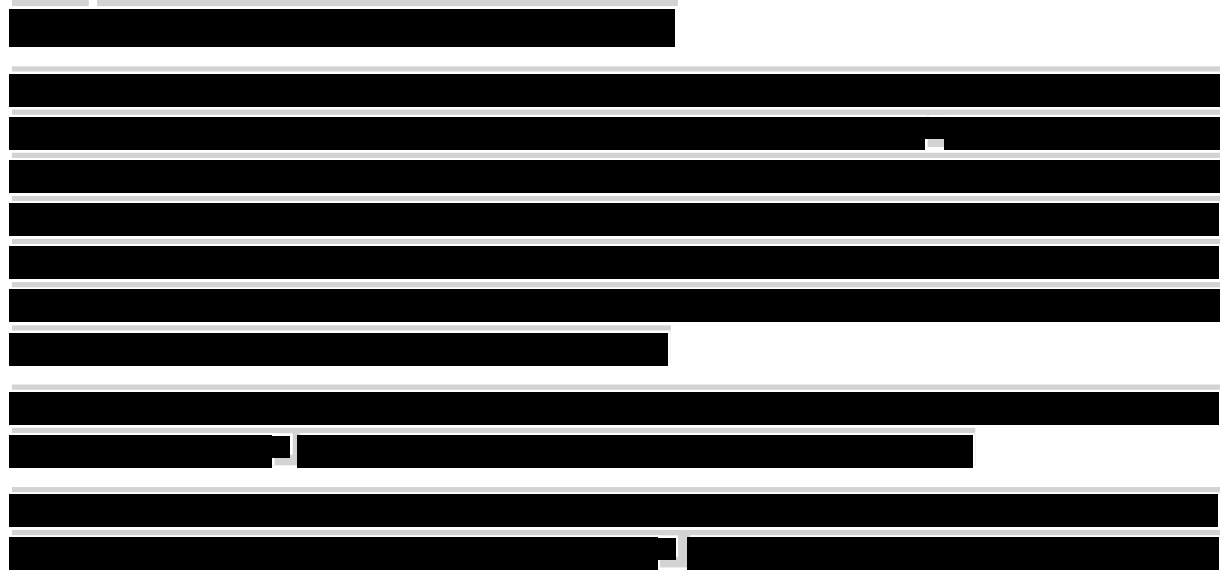


Dodatkowo, do niniejszego raportu załączono kalkulator, który umożliwia testowanie niektórych parametrów przy wybranych założeniach.[§] Możliwy jest również dostęp do pełnej wersji modelu, za pośrednictwem strony internetowej.

Dla analizy podstawowej i każdego wariantu analizy wrażliwości wykonano również analizę progową, wskazując na progową cenę zbytu netto** zrównującą współczynnik ICUR z obowiązującym w Polsce górnym progiem wyznaczonym obecnie (od 31.10.2013 r.) na poziomie 111 381 PLN/QALY.

2.16 Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu przez sprawdzenie jego możliwości predykcyjnych. W sytuacji braku szczepień przeciwko HPV, przy obecnym stopniu realizacji skriningu, model wskazywał na zapadalność na raka szyjki macicy na poziomie 10,8 na 100 000 kobiet, w porównaniu do danych empirycznych z Krajowego Rejestru Nowotworów na poziomie 10,8/100 000 kobiet. Analogicznie dla śmiertelności – model przewidywał śmiertelność na poziomie 6,83/100 000 kobiet, w porównaniu do stwierdzonej empirycznie na poziomie 6,3/100 000 kobiet. Także dla stopy zapadalności na kłykciny kończyste model w 100% dawał poprawne oszacowania.





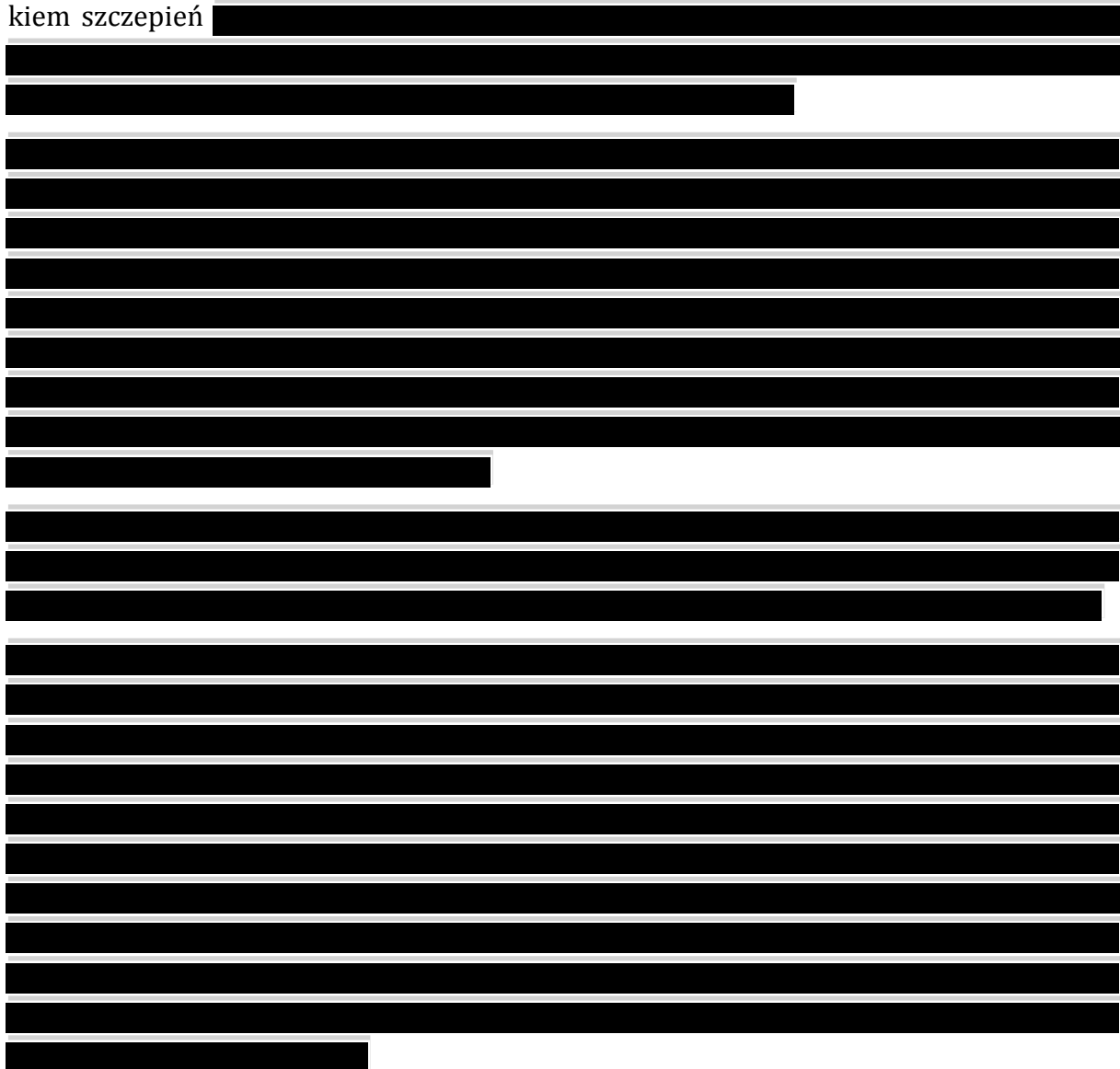


3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

3.1.1 Wpływ na zdrowie publiczne w Polsce

Efekty zdrowotne wynikające z powszechnego szczepienia dziewczynek w wieku 14 lat przedstawiono na poniższych rycinach oraz w tabelach. Ryc. 1 przedstawia efekty zdrowotne związane ze szczepieniem dziewczynek w wieku 14-lat w porównaniu z brakiem szczepień

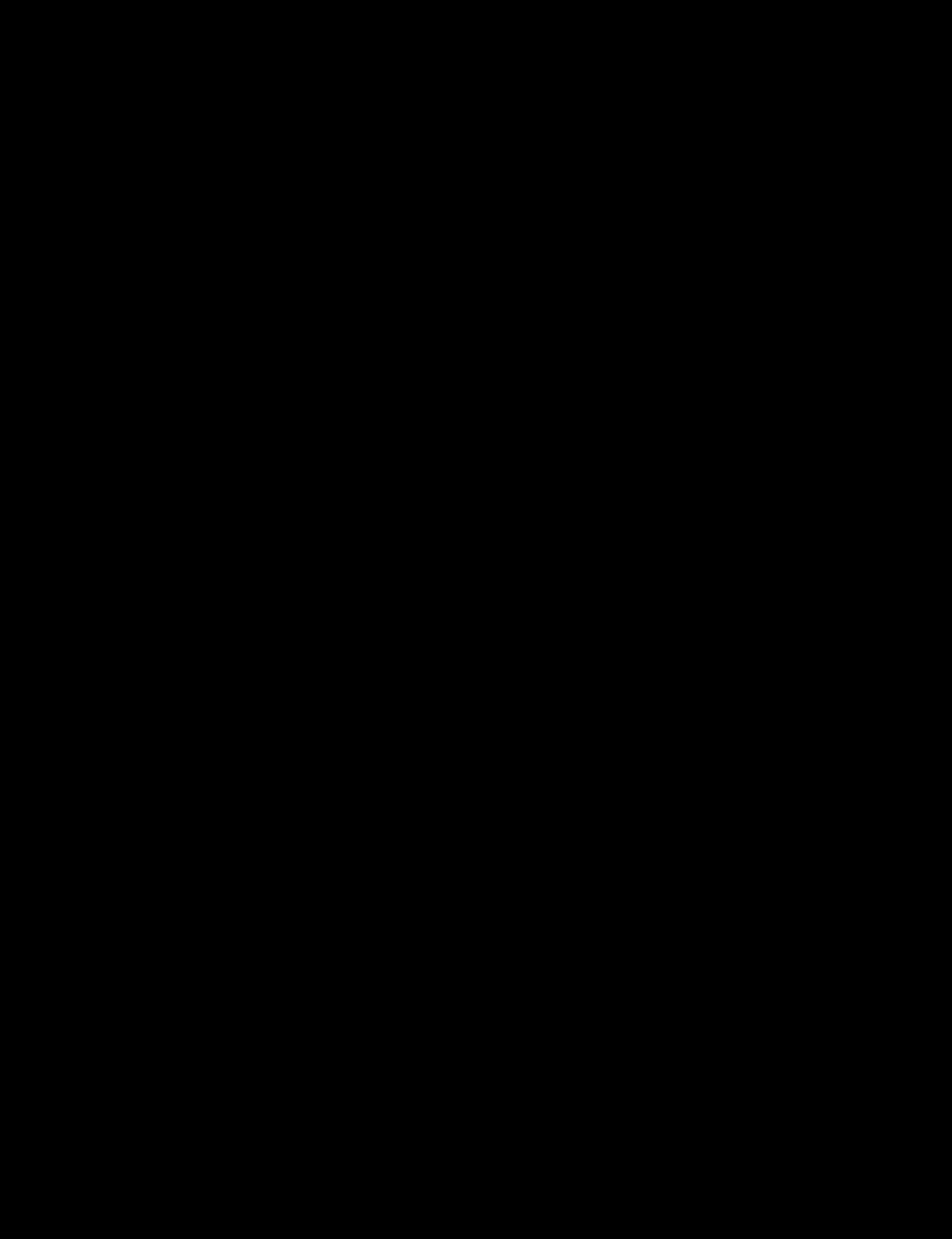


[Redacted text block]

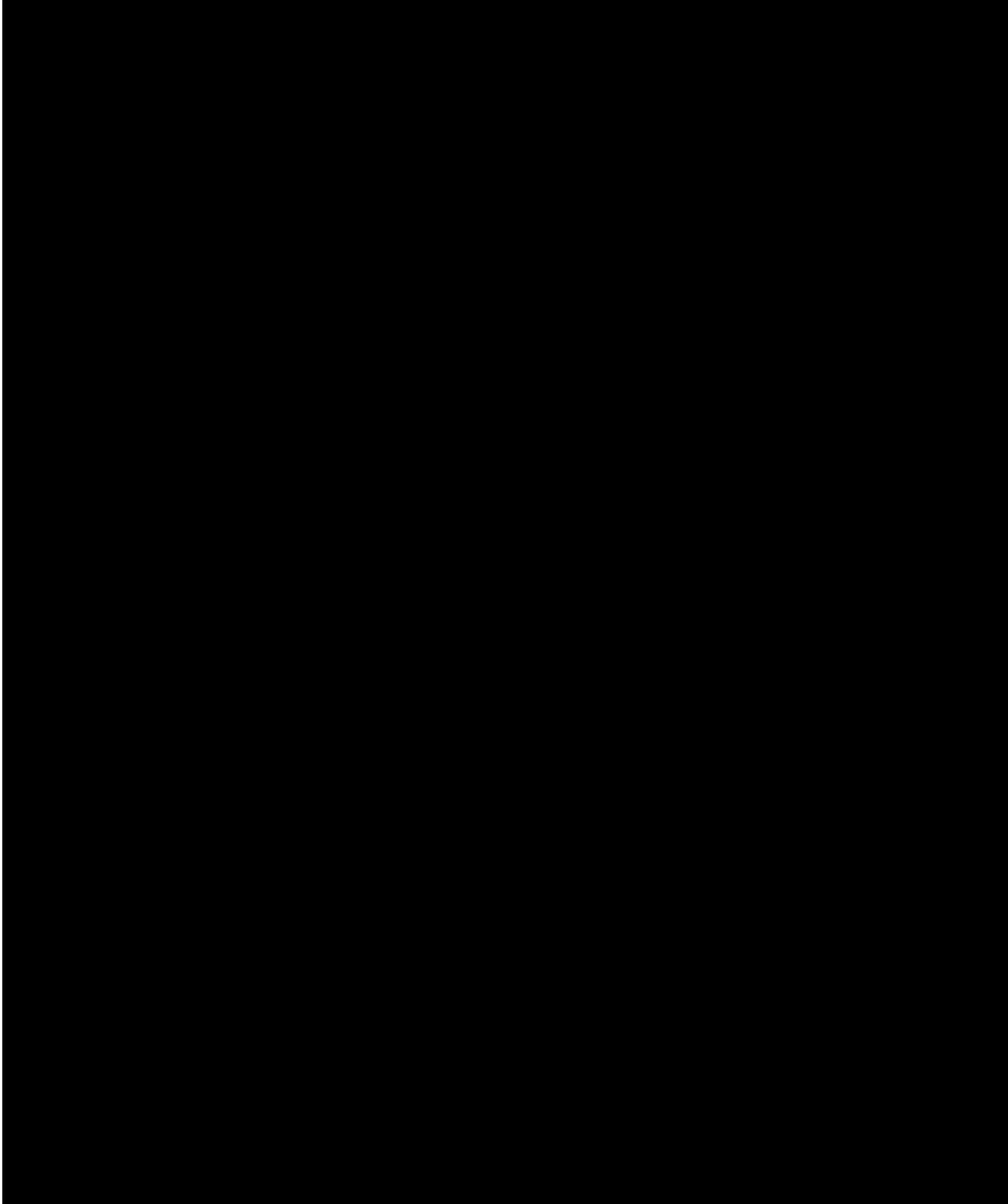
[Redacted text block]

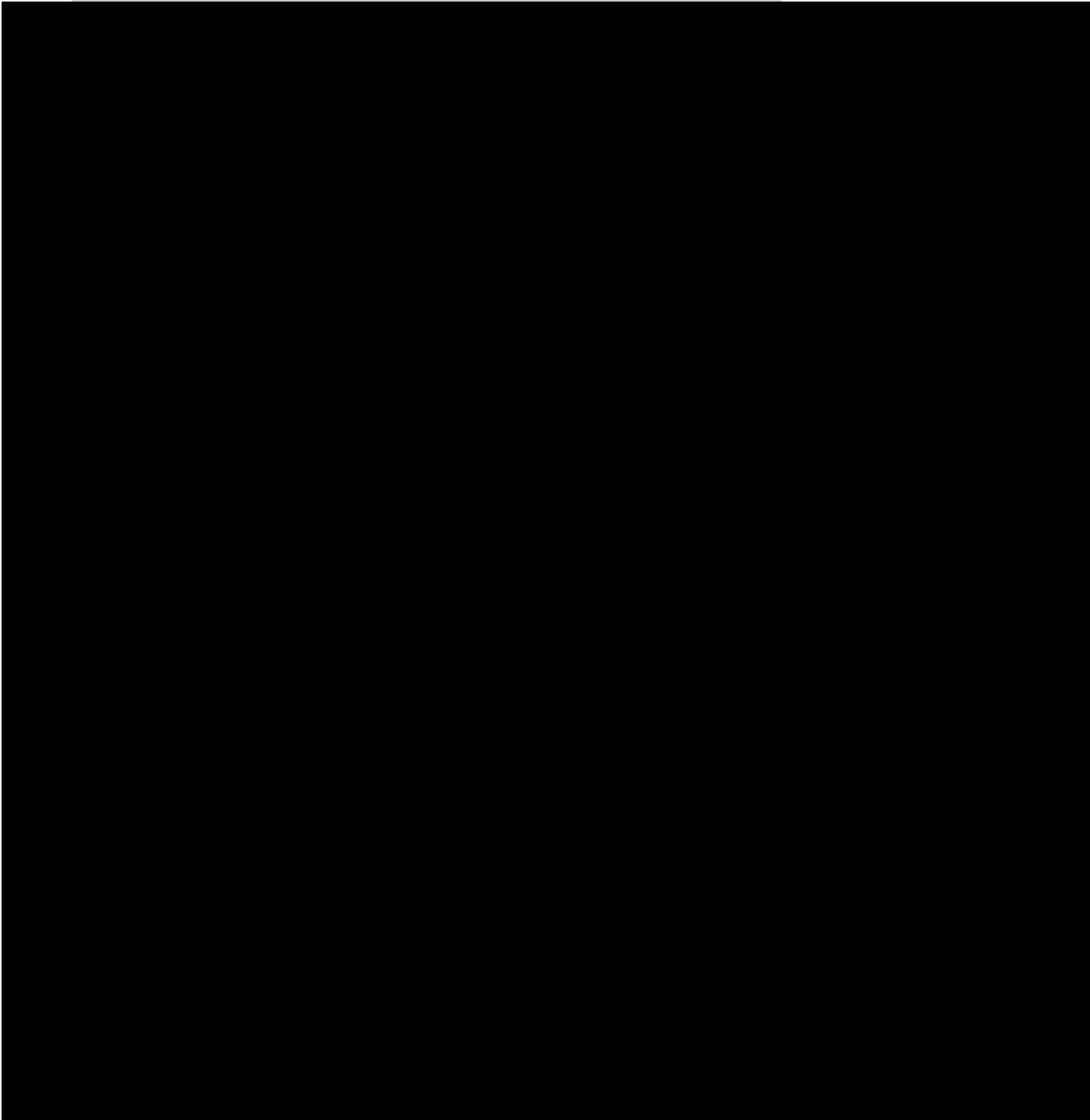
[Redacted text block]

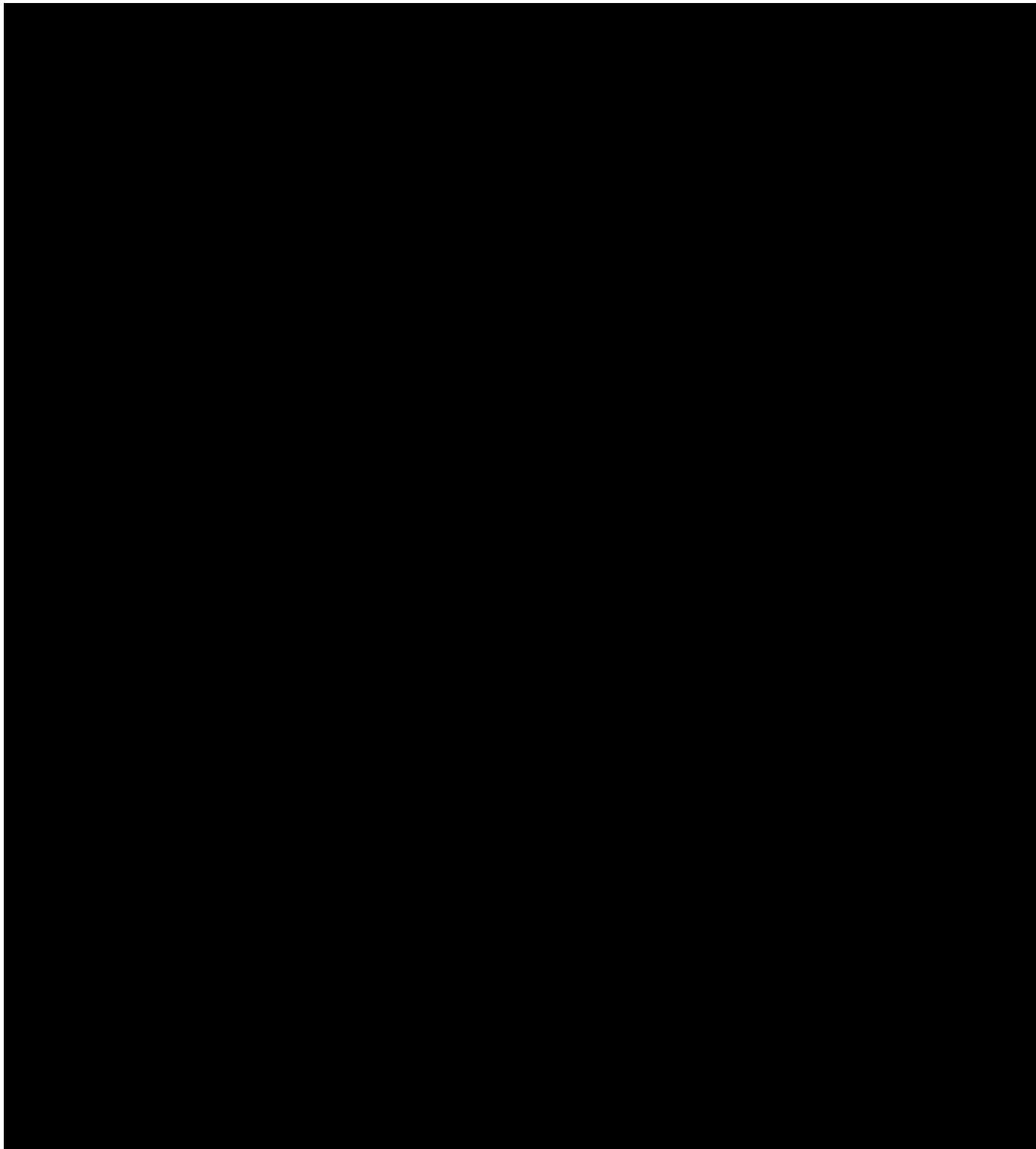
[Redacted text block]



[Redacted]







[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted]

[Redacted]						
------------	--	--	--	--	--	--

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]						[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]						[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted row 1]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 4]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted row 1]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 3]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5 WNIOSKI KOŃCOWE

• [REDACTED]

• [REDACTED]

• [REDACTED]

- Odnosząc się do aktualnie wyznaczonego w Polsce górnego progu efektywności kosztowej analiza wskazuje na wysoką opłacalność strategii wprowadzenia powszechnych szczepień ochronnych przeciwko zakażeniom HPV za pomocą szczepionki czterowalentnej Silgard®.
- Obszerna analiza wrażliwości potwierdziła stabilność uzyskanych wyników w odniesieniu do analizowanych parametrów oraz słuszność wnioskowania odnośnie wysokiej opłacalności szczepienia 14-letnich dziewczynek przeciwko zakażeniom HPV w Polsce za pomocą szczepionki czterowalentnej Silgard®.

		██████████ ██████████ ██████████	
██████████			██████████
██████████ ██████████ ██████████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████
██████████			██████████

6.2 Aneks – przegląd użyteczności

W niniejszym opracowaniu zastosowano spolonizowany model analizy ekonomicznej, w którym oryginalnie wykorzystano wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia oszacowane w oparciu o publikacje: Andersen 1996²⁰, Gold 1998¹⁹, Myers 2004¹⁸ oraz Wenzel 2005²¹ (patrz: Tab. 9).

Wykonano przegląd systematyczny badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych mający na celu sprawdzenie, czy istnieje możliwość wykorzystania innych, nowszych danych dotyczących użyteczności. Przeglądem objęto bazę Medline, a wyszukanie przeprowadzono z datą odcięcia 26 czerwca 2013 r. (strategia wyszukiwania przedstawiona została w Tab. 33). Przeszukiwanie, selekcja abstraktów i ocena pełnych tekstów publikacji prowadzone były ██████████ W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Przegląd ukierunkowany był na odnalezienie badań pierwotnych, w których autorzy zamieścili wartości użyteczności (wyznaczone w oparciu o np. kwestionariusz EQ-5D) dla co najmniej jednego z następujących stanów:

- CIN 1,
- CIN 2/3, CIS,
- Rak szyjki macicy – postać ograniczona (LCC),
- Rak szyjki macicy – postać regionalna (RCC),
- Rak szyjki macicy – postać uogólniona (DCC),
- Stan po wyleczeniu raka szyjki macicy,
- Kłękiny kończyste.

Wykluczono badania, w których wartości użyteczności podane były w postaci utraty użyteczności względem jednego ze stanów bądź grupy kontrolnej (np. populacji krajowej), z uwagi na konieczność ich przeliczania (co wiązałoby się z przyjęciem dodatkowych założeń). Przegląd opracowań wtórnych miał na celu odnalezienie prac, w których autorzy w sposób systematyczny poszukiwali badań pierwotnych, modeli lub analiz

ekonomicznych dotyczących analizowanego zagadnienia, w których uwzględniono wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia związanych z HPV.

W toku przeszukiwania bazy danych 258 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Po poddaniu uzyskanych abstraktów szczegółowej analizie, zakwalifikowano 27 artykułów do analizy w oparciu o pełny tekst. Odnaleziono 2 badania pierwotne oraz 7 opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia. Wykaz prac wykluczonych wraz z przyczyną wykluczenia przedstawiono w Tab. 35. Charakterystykę prac włączonych oraz wyniki przeglądu przedstawiono poniżej.

Badania pierwotne

Galante 2011²²

Celem badania Galante 2011 była ocena i porównanie wartości uzyskanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D (dla poszczególnych stanów zdrowia) dla choroby pneumokokowej oraz wirusa brodawczaka ludzkiego w Argentynie, Chile oraz Wielkiej Brytanii. Na potrzeby badania opracowano 12 plansz (w tym 4 dla HPV) odpowiadającym poszczególnym stanom zdrowia, które zostały zaprojektowane i testowane w Argentynie (sondaż był poufny i anonimowy), i które następnie wykorzystano do przygotowania kwestionariusza EQ-5D. Wykorzystano również wagi uzyskane metodą handlowania czasem (trade-off) dostępne dla każdego z państw. Badanie prowadzono w okresie od lipca do sierpnia 2009 roku i objęło 73 osoby, w tym 39 kobiet (53,42%). Średni wiek badanych osób to 31 lat (zakres od 22 do 58 lat). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu.

Tab. 31
Użyteczności stanu zdrowia przyjęte w modelu.

Stan	Argentyna		Chile		Wielka Brytania	
	średnia / mediana	95% CI	średnia / mediana	95% CI	średnia / mediana	95% CI
CIN1	0,848 / 0,931	0,808-0,889	0,768 / 0,808	0,728-0,807	0,765 / 0,848	0,715-0,815
CIN2&3	0,688 / 0,786	0,626-0,750	0,581 / 0,627	0,515-0,647	0,575 / 0,725	0,500-0,651
Rak szyjki macicy	0,397 / 0,458	0,344-0,448	0,210 / 0,238	0,142-0,277	0,152 / 0,186	0,086-0,218
Stan po wyleczeniu raka szyjki macicy	0,782 / 0,850	0,736-0,829	0,690 / 0,698	0,649-0,730	0,691 / 0,812	0,634-0,748

Różnice w wynikach dla poszczególnych krajów dla stanu ‘rak szyjki macicy’ były istotnie statystycznie, zaś dla pozostałych trzech stanów (tj. CIN1, CIN2&3, stan po wyleczeniu raka szyjki macicy) różnice pomiędzy Chile i Wielką Brytanią były nieistotne statystycznie. W przypadku wszystkich analizowanych w badaniu stanów zdrowia wyniki w Argentynie różnią się istotnie statystycznie od pozostałych krajów.

Autorzy badania Galante 2011 zaznaczają, że przeprowadzone przez nich badanie wskazuje na różnice w rzeczywistych wartościach użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia związanych z daną chorobą pomiędzy różnymi krajami. Tym samym, w przypadku procesów decyzyjnych takich jak analiza kosztów-efektywności czy ocena ekonomiczna, należy według nich korzystać z lokalnych (a nie międzynarodowych) danych dotyczących użyteczności stanów.

Mennini 2011²³

Badanie Mennini 2011 to wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie pilotażowe, zaprojektowane w celu uzyskania wartości użyteczności stanów zdrowia w kohorcie pacjentów z histopatologicznie potwierdzoną diagnozą CIN2-3. Celem badania było zbadanie możliwości wykorzystania standaryzowanej procedury handlowania czasem (ang. *time trade-off*, TTO) do oszacowania utraty użyteczności w stanach zdrowia dotkniętych patologiami wywołanymi przez HPV we Włoszech.

Do drugorzędowych punktów końcowych badania należała ocena zasadności postępowania na podstawie rozkładu użyteczności w zależności od m.in. wieku pacjenta; obliczenie średniej oraz wariancji użyteczności związanej z diagnozą CIN2-3; ocena możliwości zastosowania metody TTO do pomiaru utraty użyteczności dla innych chorób związanych z HPV, które nie wpływały bezpośrednio na badanych (np. kłykciny kończyste, inwazyjny rak szyjki macicy).

W badaniu uczestniczyło 36 pacjentów, z trzech włoskich ośrodków. Średni wiek w badaniu wynosił 37,2 lata (zakres od 21 do 60 lat). Średnia wartość użyteczności dla patologii indukowanych HPV wynosiła 0,73 dla CIN2-3, 0,71 dla kłykcin kończystych oraz 0,02 dla inwazyjnego raka szyjki macicy.

Opracowania wtórne

Do niniejszego przeglądu użyteczności włączono 7 opracowań wtórnych spełniających podane uprzednio kryteria włączenia: Wade 2013, Raymakers 2012, Scarbrough 2011, Koleva 2011, Armstrong 2010, Puig-Junoy 2009, Mennini 2009. Dla każdego z wymienionych opracowań zidentyfikowano włączone prace związane z użytecznościami, których pełne teksty poddano następnie ocenie. W przypadku, gdy przedstawione w pracach wartości użyteczności były jedynie cytowane za innymi autorami, poszukiwano najbardziej podstawowych publikacji.

Wśród odnalezionych opracowań najczęstsze odwołania odnosiły się do publikacji, będących podstawą wyznaczenia oryginalnych wartości użyteczności w adaptowanym

w niniejszej analizie ekonomicznej modelu, tj. prac: Andersen 1996, Gold 1998 oraz Myers 2004. Dodatkowo zidentyfikowano opracowanie Stratton 2000, w którym wartości użyteczności dla kłykcin kończystych oraz raka szyjki macicy podane były w postaci indeksu użyteczności zdrowia (ang. *Health utility indices*, HUI). Z uwagi na brak rozróżnienia stopni zaawansowania raka szyjki macicy dane te nie zostały wykorzystane.

Podsumowanie

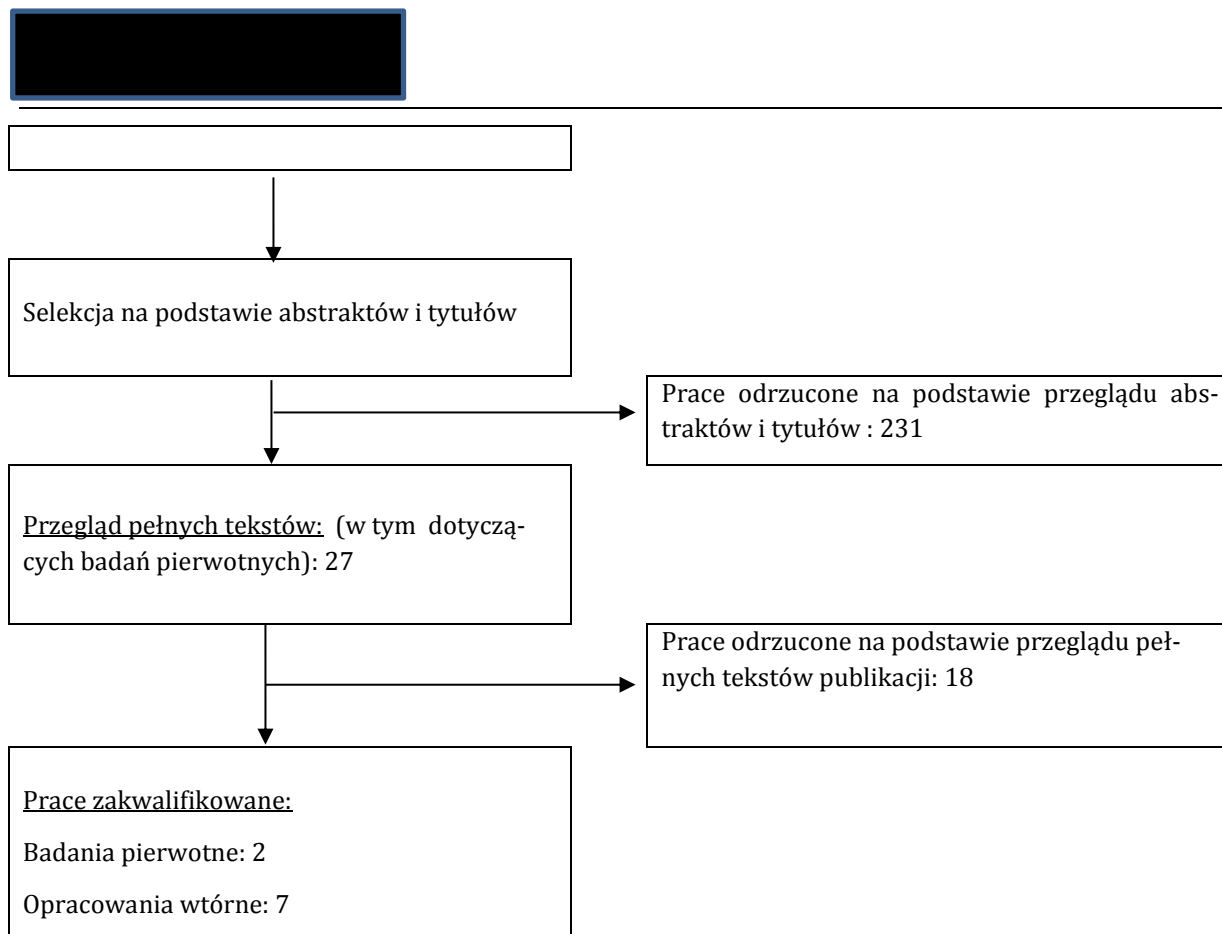
Ze względu na to, że wszystkie zidentyfikowane przeglądy wtórne wykorzystywały wartości użyteczności oszacowane na podstawie prac wykorzystanych dla oryginalnych danych w adaptowanym modelu (bądź pracę Stratton 2000, która została odrzucona), zdecydowano się na ich nie uwzględnianie przy wyznaczaniu alternatywnego zestawu założeń. Tym samym opcjonalny zestaw użyteczności, dla którego przeprowadzona została analiza ekonomiczna (patrz: rozdział 2.15), opracowano w oparciu o odnalezione badania pierwotne.

Przyjęte wartości użyteczności dla poszczególnych stanów pochodzą przede wszystkim z publikacji Galante 2011, przy czym z uwagi na różnice kulturowe pomiędzy Polską a Argentyną czy Chile wykorzystano wyłącznie dane uzyskane dla Wielkiej Brytanii. Dla poszczególnych postaci raka szyjki macicy (LCC, RCC i DCC) zdecydowano się przyjąć skrajne wartości 95% CI oraz wartość średnią wyznaczoną w badaniu odpowiednio dla postaci ograniczonej, uogólnionej i regionalnej raka szyjki macicy. Do oszacowania wartości użyteczności dla kłykcin kończystych wykorzystano dane z badania Mennini 2011, przy czym wartość tę (0,71) przeskalowano w oparciu o stosunek wartości użyteczności ww. stanu do wartości użyteczności stanu CIN2/3 (raportowanego w obu badaniach). Ostatecznie wartość tę oszacowano na poziomie 0,559.

Uzyskane wyniki dla alternatywnego zestawu wartości użyteczności przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tab. 32).

Tab. 32
Alternatywne użyteczności stanu zdrowia przyjęte w modelu.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (0-1)	Źródło
CIN 1	0,765	Galante 2011
CIN 2/3, CIS	0,575	
Rak szyjki macicy - postać ograniczona (LCC)	0,218	
Rak szyjki macicy - postać regionalna (RCC)	0,152	
Rak szyjki macicy - uogólniona (DCC)	0,086	
Stan po wyleczeniu raka szyjki macicy	0,691	



Tab. 34
Badania włączone do przeglądu użyteczności

Badanie	Opis
Badania pierwotne	
Galante 2011	Galante J., Augustovski F., Colantonio L., et al. <i>Estimation and comparison of EQ-5D health states' utility weights for pneumococcal and human papillomavirus diseases in Argentina, Chile, and the United Kingdom.</i> Value Health. 2011; 14(5 Suppl 1):S60-4.
Mennini 2011	Mennini F.S., Panatto D., Marcellusi A., et al. <i>Time trade-off procedure for measuring health utilities loss with human papillomavirus-induced diseases: a multicenter, retrospective, observational pilot study in Italy.</i> Clin Ther. 2011; 33(8):1084-1095.e4.
Badania wtórne	
Wade 2013	Wade R., Spackman E., Corbett M., et al. <i>Adjunctive colposcopy technologies for examination of the uterine cervix--DySIS, LuViva Advanced Cervical Scan and Niris Imaging System: a systematic review and economic evaluation.</i> Health Technol Assess. 2013; 17(8):1-240, v-vi.
Raymakers 2012	Raymakers A.J., Sadatsafavi M., Marra F., et al. <i>Economic and humanistic burden of external genital warts.</i> Pharmacoeconomics. 2012; 30(1):1-16.

Scarborough 2011	Scarborough L.C.D., Van Krieking G., Gonçalves M.A, et al. <i>Appraisal of the burden of genital warts from a healthcare and individual patient perspective</i> . Public Health. 2011; 125(7):464-75.
Koleva 2011	Koleva D., De Compadri P., Padula A., et al. <i>Economic evaluation of human papilloma virus vaccination in the European Union: a critical review</i> . Intern Emerg Med. 2011; 6(2):163-74.
Armstrong 2010	Armstrong E.P. <i>Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types</i> . J Manag Care Pharm. 2010; 16(3):217-30.
Puig-Junoy 2009	Puig-Junoy J., Lopez-Valcarcel B.G. <i>Economic evaluations of massive HPV vaccination: within-study and between study variations in incremental cost per QALY gained</i> . Prev Med. 2009; 48(5):444-8.
Mennini 2009	Mennini F.S., Costa S., Favato G., et al. <i>Anti-HPV vaccination: a review of recent economic data for Italy</i> . Vaccine. 2009; 27 Suppl 1:A54-61.

Tab. 35
Badania wykluczone z przeglądu użyteczności

Badanie	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne	
Drolet M., Brisson M., Maunsell E., et al. <i>The psychosocial impact of an abnormal cervical smear result</i> . Psychooncology. 2012; 21(10):1071-81.	W badaniu oszacowano utratę gąły po nieprawidłowym wyniku wymazu.
Woodhall SC, Jit M, Soldan K, et al. <i>The impact of genital warts: loss of quality of life and cost of treatment in eight sexual health clinics in the UK</i> . Sex Transm Infect. 2011; 87(6):458-63.	W badaniu wyznaczano różnicę użyteczności pomiędzy populacją badaną a normą dla populacji brytyjskiej.
Sénécal M, Brisson M, Maunsell E, et al. <i>Loss of quality of life associated with genital warts: baseline analyses from a prospective study</i> . Sex Transm Infect. 2011; 87(3):209-15.	W badaniu wyznaczano różnicę użyteczności pomiędzy populacją badaną a normą dla populacji kanadyjskiej.
Woodhall S, Eriksson T, Nykänen AM, et al. <i>Impact of HPV vaccination on young women's quality of life - a five year follow-up study</i> . Eur J Contracept Reprod Health Care. 2011; 16(1):3-8.	Brak wartości dotyczących użyteczności.
Kuppermann M, Melnikow J, Slee C, et al. <i>Preferences for surveillance strategies for women treated for high-grade precancerous cervical lesions</i> . Gynecol Oncol. 2010; 118(2):108-15.	Wartości użyteczności podane dla stanów innych niż zawarte w modelu.
Mortensen GL, Larsen HK. <i>The quality of life of patients with genital warts: a qualitative study</i> . BMC Public Health. 2010 Mar 7;10:113.	Brak wartości dotyczących użyteczności.
McCaffery KJ, Irwig L, Turner R, et al. <i>Psychosocial outcomes of three triage methods for the management of borderline</i>	Brak wartości dotyczących użyteczności.



<i>abnormal cervical smears: an open randomised trial.</i> BMJ. 2010 Feb 23;340:b4491.	
Wang KL, Jeng CJ, Yang YC, et al. <i>The psychological impact of illness among women experiencing human papillomavirus-related illness or screening interventions.</i> J Psychosom Obstet Gynaecol. 2010; 31(1):16-23.	Brak wartości dotyczących użyteczności.
Pirotta M, Ung L, Stein A, et al. <i>The psychosocial burden of human papillomavirus related disease and screening interventions.</i> Sex Transm Infect. 2009; 85(7):508-13.	Brak wartości dotyczących użyteczności.
Woodhall SC, Jit M, Cai C, et al. <i>Cost of treatment and QALYs lost due to genital warts: data for the economic evaluation of HPV vaccines in the United Kingdom.</i> Sex Transm Dis. 2009; 36(8):515-21.	Brak wartości dotyczących użyteczności. Analiza zmiany wartości QoL w czasie.
Woodhall S, Ramsey T, Cai C, et al. <i>Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life.</i> Sex Transm Infect. 2008; 84(3):161-6.	Brak wartości dotyczących użyteczności. Odniesienie wartości EQ-5D do wyniku dla grupy kontrolnej.
Badania wtórne	
Praditsitthikorn N., Teerawattananon Y., Tantivess S., et al. <i>Economic evaluation of policy options for prevention and control of cervical cancer in Thailand.</i> Pharmacoeconomics. 2011; 29(9):781-806.	Nie przeprowadzono przeglądu wartości użyteczności, które uzyskano w oparciu o badanie na populacji tajskiej.
Damm O., Nocon M., Roll S., et al. <i>Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of HPV 16/18 induced cervical cancer and its precursors.</i> GMS Health Technol Assess. 2009; 5:Doc04.	Nie podano nazw baz danych, w których prowadzono wyszukiwanie. Brak informacji o włączonych pracach.
Mühlberger N., Sroczynski G., Esteban E., et al. <i>Cost-effectiveness of primarily human papillomavirus-based cervical cancer screening in settings with currently established Pap screening: a systematic review commissioned by the German Federal Ministry of Health.</i> Int J Technol Assess Health Care. 2008; 24(2):184-92.	Nie podano nazw baz danych, w których prowadzono wyszukiwanie. Brak danych dla użyteczności.
Herzog T.J., Wright J.D. <i>The impact of cervical cancer on quality of life--the components and means for management.</i> Gynecol Oncol. 2007; 107(3):572-7.	Żadna z włączonych publikacji dotyczących QoL nie zawierała wartości użyteczności dla interesujących nas stanów.
Holmes J., Hemmett L., Garfield S. <i>The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer. A review of recent modelling studies.</i> Eur J Health Econ. 2005; 6(1):30-7.	Brak danych dla użyteczności.
Waggoner S.E. <i>Cervical cancer.</i> Lancet. 2003; 361(9376):2217-25.	Brak danych dla użyteczności.
Kim J.J., Wright T.C., Goldie S.J. <i>Cost-effectiveness of alterna-</i>	Brak danych dla użyteczno-

<i>tive triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. JAMA. 2002; 287(18):2382-90.</i>	ści.
--	------

6.3 Aneks – przegląd analiz ekonomicznych

Przeprowadzono przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których szacowano koszty i efekty zdrowotne stosowania szczepionki przeciwko HPV. Strategia wyszukiwania, diagram QUORUM oraz spis badań włączonych i wykluczonych zamieszczono po przeglądzie. Zidentyfikowano 30 publikacji, w których oceniano koszty stosowania szczepionki przeciwko HPV w 19 krajach na całym świecie, w tym 11 europejskich (Belgia, Dania, Francja, Holandia, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Szwajcaria, Wielka Brytania, Włochy, Węgry). W większości prac ocenianą interwencją była szczepionka czterowalentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy, natomiast komparatorem był brak szczepienia w kojarzeniu z tymi badaniami. Populacją analizowaną najczęściej były dziewczynki w wieku od 12 lat, jednak przedstawiono też scenariusze, w których szczepiono zarówno chłopców jak i dziewczynki (Insinga 2007b, Elbasha 2007). W części analiz, przedstawiono również scenariusz uwzględniający doszczepianie dziewczynek i kobiet aż do 24-26 roku życia.

Pomimo różnej struktury zastosowanych modeli, parametrów wejściowych i przyjętych założeń, badania wskazują na efektywność kosztową programów szczepień w porównaniu z działaniami ograniczającymi się jedynie do skringingu w kierunku raka szyjki macicy. W publikacjach w których podano próg efektywności kosztowej, wszystkie analizy, z wyjątkiem publikacji Jit 2008, wskazywały na wysoką opłacalność wprowadzenia szczepień przeciwko HPV. W przypadku analizy Jit 2008, wartość ICER/QALY była nieznacznie wyższa od obowiązującego w Wielkiej Brytanii progu opłacalności.

Belgia

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu
						Koszty	Efekty	
Belgia Annemans 2009 ²⁶	Dziewczynki w wieku 12 lat	Szczepionka czterowalentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model Markova 21 stanów. Analiza przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie całego życia (do 85 roku lub do śmierci) Cykle roczne. Próg opłacalności kosztowej – nie podano progu specyficznego dla Belgii	Wykorzystano wartości użyteczności dla USA z publikacji: Myers 2004 ²⁷ i Elbasha 2007 ²⁸	3,0%	1,5%	Kulasingam 2003 ²⁹ Myers 2000 ¹⁰

Wyniki

Koszty		QALY		LYG		ICER		Poniżej progu
Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	€/LYG	€/QALY	
€28380000	€9396000	2527800	2526000	2529060	2527680	13756	10546	poniżej progu przyjętego przez NICE (€30 000-€45 000)

Brazylia

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu	Próg opłacalności (US\$/QALY)
						Koszty	Efekty		
Brazylia Vanni 2012 ³⁰	Dziewczynki przed okresem dojrzewania	Szczepionka w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Brak szczepienia w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model dynamiczny Kohorta 200 000 Perspektywa płatnika publicznego	Wartości użyteczności z publikacji Elbasha 2007 ²⁸ i Jit 2008 ⁷⁵	5%	5%	Kim 2007 ³¹ Goldie 2007 ³²	25 876

Wyniki

Wyszczepialność	Niezdyskontowane zaoszczędzone lata życia	Koszt/zaszczepioną pacjentkę			
		US\$25	US\$55	US\$125	US\$556
		ICER/QALY ICER/LYS			
50%	28 608	Oszczędność kosztów	113 US\$/QALY	580 US\$/QALY	3 454 US\$/QALY
		Oszczędność kosztów	103 US\$/YLS	528 US\$/YLS	3 146 US\$/YLS
70%	29 283	Oszczędność kosztów	255 US\$/QALY	954 US\$/QALY	5 258 US\$/QALY
		Oszczędność kosztów	232 US\$/YLS	868 US\$/YLS	4 783 US\$/YLS
90%	31 642	Oszczędność kosztów	20 US\$/QALY	354 US\$/QALY	1 136 US\$/QALY
		Oszczędność kosztów	17 US\$/YLS	322 US\$/YLS	1 034 US\$/YLS

YLS – years life saved – zaoszczędzone lata życia



Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu	Próg opłacalności
						Koszty	Efekty		
Brazylia Kawai 2012 ³³	Dziewczynki w wieku 12- 26	Szczepionka czterowalentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model dynamiczny, Horyzont całego życia Perspektywa płatnik a publicznego 3 scenariusze: Brak szczepienia Szczepienie rutynowe, dziewczynek w wieku 12 lat Rutynowe szczepienie dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up do 26 roku życia	Wykorzystano wartości użyteczności dla USA z publikacji: Elbasha 2010 ⁵	3%	3%	Elbasha 2010 ⁵ Elbasha 2007 ²⁸	Terapia bardzo kosztowo efektywna – ICER < produkt krajowy brutto - US\$10 710

Wyniki

Scenariusz	Zdyskontowany koszt		Zdyskontowane QA-LY/osobę		ICER		Poniżej progę
	(R\$)/osobę	Δ	QALY	Δ	(R\$)/QALY	(US\$)/QALY	
Brak szczepienia	90,64	-	27,03841	-	-	-	Tak
Rutynowe szczepienie wśród dziewczynek w wieku 12 lat	94,38	3,74	27,04912	0,01071	350	219	Tak
Rutynowe szczepienie dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up do 26 roku życia	96,09	1,71*	27,0515	0,00238	720	450	Tak

*vs rutynowe szczepienie wśród dziewczynek w wieku 12 lat

Dania

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie	
						Koszty	Efekty
Dania Olsen 2010 ³⁴	Dziewczynki w wieku 12 lat	Szczepionka czterowalentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model dynamiczny. Kohorta 25000 Horyzont czasowy – 62 lata Scenariusz podstawowy: wyszczepialność na poziomie 70%, dyskontowanie 3%, 100% skuteczność szczepień	Wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Elbasha 2007 ²⁸	3%	3%

Wyniki

Scenariusz	Średni inkrementalny koszt szczepień/rok	Średnia oszczędność w kosztach leczenia/rok	Średni inkrementalny koszt / rok	LYG (średnia)	QALY (średnia)	ICER	
						/LYG	/QALY
Podstawowy	9 437 531	8 418 242	1 019 289	494,6	531,8	2061	1917

Francja

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu	Próg opłacalności
						Koszty	Efekty		
Francja Bergeron 2008 ³⁵	Dziewczynki w wieku 14 lat	Szczepionka czterowalentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model Markova Roczne cycle. Perspektywa wspólna i płatnika. Wyszczepialność 80%	Wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Elbasha 2007 ²⁸ i Myers 2004 ²⁷	3,5%	1,5%	Kulasingam 2003 ²⁹ McCrorry 1999 ³⁶ Myers 2000 ¹⁰	€50 000

Wyniki

Perspektywa	Koszty (€)		QALY		LYG		ICER		Poniżej progu
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	€/QALY	€/LYG	
Płatnika	369,5	177,8	42,4653	42,4425	42,4846	42,4692	8408	12429	Tak
Wspólna	584,8	274,1	42,4652	42,4427	42,4847	42,4695	13,809	20,455	Tak

Holandia

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu	Próg opłacalności
						Koszty	Efekty		
Holandia Westra 2013 ³⁷	Dziewczynki w wieku 12 lat	Czterowalentna i dwuwalentna szczepionka w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Brak szczepienia w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model Markova, 10 stanów Cykle półroczne Kohorta 100 000	Średnie utraty QALY w poszczególnych stanach zaczerpnięto z publikacji: Rogoza 2009 ³⁸ i Woodhall 2009 ³⁹	4%	1,5%	Kohli 2007 ⁴⁰ Rogoza 2008 ⁴¹	20 000€

Wyniki

Koszty Interwencja	Uzyskany LYG Interwencja	ICER		Poniziej progu
		€/LYG	€/QALY	
Czterowalentna	1 430	22 700	16 300€	Tak
Dwuwalentna	1 524	21 500	17 600	Tak

Irlandia

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie	
						Koszty	Efekty
Irlandia Dee 2010 ⁴²	Dziewczynki w wieku 12 lat	Czterowalentna i dwuwalentna szczepionka w skojarzeniu z ba- daniami przesiewowymi w kie- runku wykrywania raka szyjki macicy	Brak szczepienia w sko- jarzeniu z badaniami przesiewowymi w kie- runku wykrywania raka szyjki macicy	Model Markova 7 stanów. Horyzont całego życia (do 100 lat) Kohorta 26 000 Długość cyklu: 1 rok Wyszczepialność: 90% Próg opłacalności €45 000/QALY	Wartości użytecz- ności z publikacji: Dasbach 2008 ² , Insinga 2007 ⁴³ , Woodhall 2008 ⁴⁴ .	4%	4%

Wyniki

Koszty		Całkowite QALY			ICER/QALY	Poniżej progu
Szczepionka czterowalentna	Komparator	Interwencja	Komparator	Δ		
€ 12 149 651	€ 3 571 469	597 412	597 768	355,83	€25 349/ 1 QALY	Poniżej progu €45 000/QALY

Malezja

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Próg opłacalności
						Koszty	Efekty	
Malezja Ezat 2010 ⁴⁵ Ezat 2010b ⁴⁶	Kobiety w wieku od 15 lat	Szczepionka czterowalentna w skojarzeniu w skojarzeniu z programem skriningowym lub bez	Program skriningowy wczesnego wykrywania raka szyjki macicy	bd	Azman 2003 ⁴⁷ Azman 2005 ⁴⁸	3%	3%	RM 69 114

Wyniki

Scenariusz	Koszty (RM)	inkrement	QALY	Inkrement	ICER RM/QALY	Poniżej progu
40 % populacji objętej skriningiem	133 463 219	-	109 850	-	-	-
70% populacji objętej skriningiem	211 462 910	77 999 691	192 237	82 387	947	Tak
Szczepionka czterowalentna + skrining obejmujący 70% populacji Vs 70% objętej skriningiem	1 837 478 053	1 626 015 143	238 239	46 002	35 347*	Tak

Meksyk

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu	Próg opłacalności
						Koszty	Efekty		
Meksyk Insinga 2007b ⁴⁹	Dziewczynki i chłopcy w wieku 12-24 lata	Czterowalentna szczepionka w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Brak szczepienia w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model dynamiczny Perspektywa płatnika	Wykorzystano użyteczności z publikacji Elbasha 2007 ²⁸	3%	3%	Elbasha 2007 ²⁸ Dasbach 2006 ⁵⁰	30 000 \$

Wyniki

Scenariusz	Zdyskontowane		Inkrement		ICER		Poniżej progu
	Koszty (pesos)	QALY	Koszty	QALY	pesos/QALY	\$/QALY	
Brak szczepienia	81 927 144	2 694 316	-	-	-	-	-
12-letnie dziewczynki*	110 704 625	2 695 278	28 777 482	962	29 905	2 719	Tak
12-letnie dziewczynki i chłopcy*	150 342 112	2 695 560	39 637 487	282	dominujący	dominujący	Tak
12-letnie dziewczynki i szczepienia typu catch-up w grupie dziewczynek w wieku 12-24*	123 143 801	2 695 649	12 439 175	371	33 530	3 048	Tak
12-letnie dziewczynki i chłopcy + szczepienia typu catch-up w grupie dziewczynek w wieku 12-24*	163 562 812	2 695 870	40 419 011	221	183 297	16 663	Tak
12-letnie dziewczynki i chłopcy + szczepienia typu catch-up w grupie dziewczynek i chłopców w wieku 12-24*	180 016 177	2 695 959	16 453 365	90	183 717	16 702	Tak

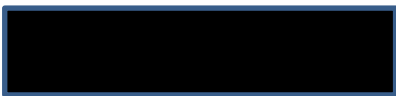
* vs niedominujący scenariusz

Scenariusze uszeregowane w kolejności wzrastającej efektywności.

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu	Próg opłacalności
						Koszty	Efekty		
Meksyk Reynales - Shigematsu 2009 ⁵¹	Dziewczynki w wieku 12	Czterowalentna szczepionka w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Brak szczepienia w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model Markova Analiza przeprowadzona w horyzoncie całego życia (do 85 roku życia)	bd	3%	3%	Kulasingam 2003 ²⁹ Myers 2000 ¹⁰	6 178\$

Wyniki

Scenariusz	Zdyskontowany koszt/ LYS
Szczepienie	68\$
Szczepienie w skojarzeniu z badaniem cytologicznym co 3 lata	17 341\$
Szczepienie w skojarzeniu z badaniem cytologicznym co 5 lat	15 935\$



Niemcy

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu	Próg opłacalności
						Koszty	Efekty		
Niemcy Schobert 2012 ⁵²	Dziewczynki w wieku 12-17 lat	Czterowalentna szczepionka w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Brak szczepienia w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model dynamiczny Perspektywa płatnika	Wykorzystano wartości użyteczności z danych literaturowych: Myers 2004 ²⁷ Hinzel 2006 ⁵³	3%	3%	Elbasha 2007 ²⁸	Przyjęto próg obowiązujący w Wielkiej Brytanii £30,000/QALY

Wyniki

Koszty			QALY			LYG			ICER		Poniżej progu
Interwencja	Komparator	Δ	Interwencja	Komparator	Δ	Interwencja	Komparator	Δ	€/QALY	€/LYG	
19 506 654	15 108 454	4 398 200	2 853 838	2 853 042	796	3 163 987	3 163 556	431	5 525	10 205	Tak

Norwegia

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Próg efektywności	Referencja modelu
						Koszty	Efekty		
Norwegia Dasbach 2008 ⁵⁴	Dziewczynki przed 12 rokiem życia	Czterowalentna szczepionka w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Brak szczepień w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model dynamiczny Kohorta 100 000 Horyzont 100 lat Wyszczepialność w scenariuszu bazowym: 90% Perspektywa płatnika	Wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Elbasha 2007 ²⁸	3,5%	3,5%	500 000 NOK	Elbasha 2007 ²⁸

Elbasha E, Dasbach E, Insinga R. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg. Infect. Dis.* 13(1), 28–41 (2007).

Wyniki

Scenariusz	Zdyskontowane koszty			Zdyskontowane QALY			ICER	Poniżej progu
	Interwencja	Komparator	Δ	Interwencja	Komparator	Δ	NOK/QALY	
Szczepienia wśród dziewczynek w wieku 12 lat	198 043 139	168 418 425	29 624 714	2 350 353	2349735	617	48 001	Tak
Rutynowe szczepienia wśród dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up od 12 do 24 roku życia	213 523 157	168 418 425	15 480 017	2 350 597	2349735	245	63 294	Tak

Nowa Zelandia

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie	
						Koszty	Efekty
Nowa Zelandia Sopina 2011 ⁵⁵ .	Dziewczynki w wieku 12 lat	Czterowalentna szczepionka w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Brak szczepienia w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model Markova, 23 stany. Kohorta 100 000 dziewczynek w wieku 12 lat, w horyzoncie do 85 lat. Wyszczepialność: 90%, dodatkowo w poszczególnych scenariuszach założono wyszczepialność na poziomie 30%, 50% i 70% Scenariusz bazowy zdefiniowany jako brak szczepienia i skrining w kierunku wykrywania raka szyjki macicy wśród kobiet w wieku od 20 do 69 lat raz na 3 lat	Wykorzystano użyteczności z międzynarodowych danych z publikacji: Ault 2007 ⁵⁶ , Brison 2007 ⁵⁷ , Goldie 2004 ⁵⁸ , Joura 2007 ⁵⁹ , Sanders 2003 ⁶⁰ , Stratton 2000 ⁶¹	3%	3%

Wyniki

Wyszczepialność	Scenariusz	Scenariusz	Całkowite koszty (rok 2009, NZ\$)	Efekt		ICER (vs sc bazowy)	ICER (vs sc bazowy)
				QALY	lata życia	NZ\$/QALY	NZ\$/LYG
-	Bazowy	Skrining co 3 lata, populacja 20-69	742	57,8802	57,95104	-	-
30%	3	Skrining co 5 lat, populacja 30-60	3 603	58,6834	58,71009	3 562	3 769
	4	Skrining co 3 lata, populacja 20-60	3 667	-	58,71377	-	3 835
50%	3	Skrining co 5 lat, populacja 30-60	5 947	58,77299	58,79266	5 830	6 185
	4	Skrining co 3 lata, populacja 20-60	6 005	58,77325	58,79559	5 893	6 232
70%	1	Skrining co 5 lat, populacja 30-69	8 446	-	58,83238	-	8 741
	2	Skrining co 3 lata, populacja 30-69	8 449	-	58,834	-	8 729
	3	Skrining co 5 lat, populacja 30-60	8 450	58,869	58,88123	7 795	8 286
	4	Skrining co 3 lata, populacja 20-60	8 499	58,8694	58,88318	7 842	8 322
90%	1	Skrining co 5 lat, populacja 30-69	10 963	58,8854	58,95951	10 168	10 135
	2	Skrining co 3 lata, populacja 30-69	10 964	58,8863	58,96009	10 160	10 130
	3	Skrining co 5 lat, populacja 30-60	10 971	58,9197	58,97649	9 840	9 975
	4	Skrining co 3 lata, populacja 20-60	11 016	58,92	-	9 881	-

Singapur

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Próg opłacalności
						Koszty	Efekty	
Singapur Lee 2011 ⁶²	Dziewczynki w wieku 12 lat	Szczepiona czterowalentna i dwuwalentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Brak szczepienia w skoja- rzeniu z badaniami prze- siewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model Markova deterministyczny Roczne cycle Horyzont całego życia (do 100 lat) Kohorta 25 000	Wykorzystano wartości użytecz- ności publikacji: Goldie 2004 ⁵⁸ , Debicki 2008 ⁶³ , Dee2010 ⁶⁴	3%	3%	53 192 SGD\$

Wyniki

Szczepionka	Zdyskontowane koszty (SGD\$)		Zdyskontowane QALY		Zdyskontowane LYG		ICER		Poniżej progu
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	SGD\$/QALY	SGD\$/LYG	
Czterowalentna	14 210 399	6 880 106	736 784	735 991	711 734	711 164	9 071	12 866	Tak
Dwuwalentna	15 034 926	6 880 106	736 775	735 991	711 800	711 164	10 392	12 827	Tak



Szwajcaria

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu
						Koszty	Efekty	
Szwajcaria Szucs 2008 ⁶⁵	Dziewczynki w wieku 11 lat	Szczepiona czterowalentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Brak szczepienia w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model Markova Horyzont całego życia Kohorta 41 200	Wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Elbasha 2007 ²⁸	3%	1,5%	Myers 2000 ¹⁰ Kulasingam 2008 ⁷⁴

Wyniki

Koszty/1 pacjenta (CHF)		QALY/1 pacjenta		LYG		ICER		Poniziej progu
Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	CHF/QALY	CHF /LYG	
2329,10	1809,00	43,007	42,987	43,043	43,030	26 005	40 008	Nie określono progu opłacalności

Tajwan

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu	Próg opłacalności
						Koszty	Efekty		
Tajwan Dasbach 2008b ⁶⁶	Dziewczynki w wieku 12 lat	Szczepiona czterowalentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Brak szczepienia w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model dynamiczny Horyzont całego życia Perspektywa płatnika publicznego Rutynowe szczepienie dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up do 24 roku życia	Wartości użyteczności z publikacji: Insinga 2007 ⁴³ i Myers 2004 ²⁷	3,0%	3,0%	Elbasha 2007 ²⁸	NT\$1 536 000

Wyniki

Scenariusz	Zdyskontowane koszty (€)			Zdyskontowane QALY			ICER NT\$/QALY	Poniżej progu
	Interwencja	Komparator	Δ	Interwencja	Komparator	Δ		
Szczepienie w wieku 12 lat vs brak szczepienia	397 358 710	192 653 749	204 704 961	27 010 27	2 700 559	468	437 404	Tak
Rutynowe szczepienia wśród dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up od 12 do 24 roku życia	482 947 608	192 653 749	290 293 859	27 012 66	2 700 559	707	410 477	Tak



Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu	Próg opłacalności
						Koszty	Efekty		
Tajwan Demarteau 2012 ⁶⁷	Dziewczynki w wieku 12 lat	Szczepionka dwuwalentna	Szczepiona czterowalentna	Model Markova Horyzont całego życia (do 95 roku życia) Cykle roczne Kohorta 153000 Perspektywa płatnika	Wartości użyteczności z publikacji: Gold 1998 ⁶⁸ , Goldie 2004 ⁵⁸ , Insinga 2005 ⁶⁹ , Institute of Medicine 2000 ⁷⁰ , Myers 2004 ²⁷	3,0%	1,5%	Suárez 2008 ⁷¹ Anonychuk 2009 ⁷² Debicki 2008 ⁶³	NT\$1 510 875

Wyniki

Zdyskontowane koszty (NT \$)			Zdyskontowane QALY			Zdyskontowane lata życia			ICER NT\$/QALY
Szczepionka dwuwalentna	Szczepionka czterowalentna	Δ	Szczepionka dwuwalentna	Szczepionka czterowalentna	Δ	Szczepionka dwuwalentna	Szczepionka czterowalentna	Δ	
1 997 140 244	2 008 783 440	NT\$ - 11 643 196	6 353 936	6 353 168	+768	6 354 587	6,353,907	+680	Szczepionka dwuwalentna d dominująca

Wielka Brytania

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu
						Koszty	Efekty	
Wielka Brytania Dasbach 2008 ⁷³	Mężczyźni i kobiet od 12 roku życia	Szczepionka czterowalentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model deterministyczny 100-letni horyzont czasowy Perspektywa płatnika publicznego	Wykorzystano wartości użyteczności z publikacji: Insinga 2007 ⁴³ i Myers 2004 ²⁷	3,5%	3,5%	Elbasha 2007 ²⁸

Wyniki

Scenariusz	Zdyskontowane		Inkrementalne		ICER \$/QALY
	Koszty (\$)	QALY	Koszty (\$)	QALY	
Brak szczepienia, badania skriningowe	9 045 921	2 352 770	-	-	-
Szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat	11 826 382	2 353 242	2 780 461	472	słabo dominujący
Szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up wśród dziewczynek w wieku 12-14	11 976 113	2 353 268	2 930 193	498	5882£
Szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienia typu catch-up wśród dziewczynek w wieku 12 – 17 lat	12 129 737	2 353 294	153 624	26	5971£
Szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up wśród dziewczynek w wieku 12-24 lata	12 504 693	2 353 327	374 956	33	11 412£



Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu
						Koszty	Efekty	
Wielka Brytania Kulasingam 2008 ⁷⁴	Dziewczynki w wieku 12 lat	Szczepionka czterowalentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macy	Badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macy	Model Markova Analiza prze- prowadzona z perspektywy płatnika pu- blicznego, w horyzoncie do 85 roku życia	Wartości użyteczno- ści z publikacji: Insinga 2007 ⁴³ i Myers 2004 ²⁷	3,5%	3,5%	Myers 2000 ¹⁰

Interwencja	Komparator	ICER	
		£/LYG	£/QALY
Szczepionka czterowalentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi	Badania przesiewowe	34 687	21 059

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu	Próg efektywności
						Koszty	Efekty		
Wielka Brytania Jit 2008 ⁷⁵	Dziewczynki w wieku od 12 do 25 lat	Szczepionka dwu- i czterowalentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model dynamiczny Horyzont całego życia – 100 lat Kohorta 80 000 Perspektywa płatnik a publicznego	Wartości użyteczności z publikacji: Insinga 2007 ⁴³ , Myers 2004 ²⁷ , Institute 2004 ⁷⁰ , Goldie 2004 ⁵⁸	3,5%	3,5%	Choi 2007 ⁷⁶	30 000£

Wyniki

Scenariusz	ICER (mediana)	Poniżej progu
	£/QALY	
Scenariusz bazowy Szczepienie dziewczynek w wieku 12 lat szczepionką czterowalentną	33 868	Nie



Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Próg opłacalności
						Koszty	Efekty	
Wielka Brytania Jit 2011 ⁷⁷	Kobiety w wieku od 12 do 75 lat	Szczepionka dwu- i cztero-walentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model dynamiczny Horyzont całego życia – 100 lat Perspektywa płatnik a publicznego	Wartości użyteczności z publikacji: Insinga 2007 ⁴³ , Myers 2004 ²⁷ , Institute 2004 ⁷⁰ , Goldie 2004 ⁵⁸	3,5%	3,5%	30 000£

Wyniki

	ICER £/QALY	Poniżej progu
Szczepionka czterowalentna vs brak szczepienia	Od 12 000£ do 19 000£ w zależności od przyjętego scenariusza	Tak

USA

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Próg opłacalności
						Koszty	Efekty	
USA Elbasha 2008 ⁷⁸ Elbasha 2007 ²⁸	Dziewczynki i chłopcy w wieku 12-24 lat	Czterowalentna szczepionka w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model dynamiczny 100-letni horyzont czasowy Perspektywa płatnika publicznego	Wykorzystano użyteczności z publikacji Gold 1998 ⁶⁸ , Andersen 1996 ²⁰ , Wenzel 2005 ⁷⁹ , Myers 2004 ²⁷	3%	3%	50 000\$

Wyniki

Scenariusz	Zdyskontowane		Inkrementalne		ICER	Poniżej progu
	Koszty (\$)	QALY	Koszty (\$)	QALY	\$/QALY	
Brak szczepienia, badania skryningowe	72 659 302	2 698 711	-	-	-	
Szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat	74 042 990	2 699 178	1 383 688	467	2 964	Tak
Szczepienia w populacji dziewczynek i chłopców w wieku 12 lat	78 707 825	2 699 327	4 664 835	149	Dominujący	Tak
Szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up wśród dziewczynek do 24 roku życia	74 815 667	2 699 343	-3 892 158	16	4 666	Tak
Szczepienia w populacji dziewczynek i chłopców w wieku 12 lat i szczepienia typu catch-up wśród dziewczynek do 24 roku życia	79 746 357	2 699 461	4 930 690	118	41 803	Tak
Szczepienia w populacji dziewczynek i chłopców w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up wśród dziewczynek i chłopców do 24 roku życia	81 761 210	2 699 506	2 014 853	45	45 056	Tak



Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Próg opłacalności	Referencja modelu
						Koszty	Efekty		
USA Elbasha 2009 ⁸⁰	Dziewczynki w wieku 12-24 lat	Czterowalentna szczepionka w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model deterministyczny 100-letni horyzont czasowy Perspektywa płatnika publicznego	Wykorzystano użyteczności z publikacji: Andersen 1996 ²⁰ Wenzel 2005 ⁷⁹ Gold 1998 ⁶⁸ , Myers 2004 ²⁷	3%	3%	50 000\$	Elbasha 2007 ²⁸

Wyniki

Scenariusz	Zdyskontowane		Inkrementalne		ICER	Poniżej progu
	Koszty (\$)	QALY	Koszty (\$)	QALY	\$/QALY	
Brak szczepienia, badania skriningowe	72 641 950	2 698 713	-	-	-	
Badania skriningowe + szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat*	74 111 695	2 699 171	1 469 745	458	słabo dominujący	Tak
Badania skriningowe +szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up wśród dziewczynek w wieku 12-14*	74 238 783	2 699 215	127 088	44	słabo dominujący	Tak
Badania skriningowe +szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up wśród dziewczynek w wieku 12-17*	74 351 892	2 699 261	113 108	47	3 115	Tak
Badania skriningowe +szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up wśród dziewczynek w wieku 12-19*	74 451 263	2 699 290	99 371	28	3 512	Tak
Badania skriningowe +szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up wśród dziewczynek w wieku 12-24*	74 924 429	2 699 333	473 167	43	10 986	Tak

Scenariusze uszeregowane w kolejności wzrastającej efektywności * vs poprzedzający niedominujący scenariusz

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Próg opłacalności	Referencja modelu
						Koszty	Efekty		
USA Kim 2008 ⁸¹	Dziewczynki w wieku 12-26 lat	Czterowalentna szczepionka w skojarzeniu badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model dynamiczny opisujący przekazywanie wirusa HPV-16 i HPV-18 pomiędzy mężczyznami i kobietami i model indywidualny, stochastyczny opisujący karcenogenezę w obrębie szyjki macicy związaną ze wszystkimi typami wirusa HPV. Horyzont całego życia	Wykorzystano użyteczności z publikacji Gold 1998 ⁶⁸ , Myers 2004 ²⁷ , Insinga 2003 ⁸² i Bishai 2000 ⁸³	3%	3%	50 000\$	Kim 2007 ³¹ Kim 2007b ⁸⁴

Wyniki

Scenariusz	ICER	Poniżej progu
	\$/QALY	
Brak szczepienia, badania skriningowe	-	-
Badania skriningowe + szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat*	43 600\$	Tak
Badania skriningowe +szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up wśród dziewczynek w wieku 13-18*	97 300\$	Nie
Badania skriningowe +szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up wśród dziewczynek w wieku 13-21*	120 400\$	Nie
Badania skriningowe +szczepienia w populacji dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up wśród dziewczynek w wieku 13-26*	152 700\$	Nie

* vs poprzedzający scenariusz

Włochy

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Referencja modelu	Próg opłacalności
						Koszty	Efekty		
Włochy Mennini 2009 ⁸⁵	Dziewczynki w wieku 12 lat	Szczepionka czterowalentna w skojarzeniu z badaniami prze- siewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Badania prze- siewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model Mar- kova Roczne cykle Horyzont całego życia – 90 lat Kohorta 280 000 Perspektywa płatnika	Wartości użyteczności z publikacji: Insinga 2007 ⁴³	3%	1,5%	Myers 2000 ¹⁰ Kulasingam 2003 ²⁹	€50 000

Wyniki

Koszty (€)			QALY			LYG			ICER		Poniżej progu
Interwencja	Komparator	Δ	Interwencja	Komparator	Δ	Interwencja	Komparator	Δ	€/QALY	€/LYG	
394,40	179,10	215,30	42,0889	42,1114	0,0225	42,0973	42,1148	0,0175	9 569	12 303	Tak

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Próg opłacalności
						Koszty	Efekty	
Włochy Favato 2012 ⁸⁶	Dziewczynki w wieku od 12 do 25 lat	Szczepionka czterowalentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model Markova 16 stanów Horizon całego życia (90 lat) Roczne cykle 4 kohorty	Wykorzystano użyteczności z publikacji Azzari 2007 ⁸⁷	3%	3%	€30 000– €45 000

Wyniki

	Koszty (średnia)			ICER	Poniżej progu
	Skrining	Szczepienie + skrining	Δ	€/QALY	
Scenariusz bazowy - dwie kohorty objęte programem szczepień: 12 i 15 lat	88 939 920	132 412 500	43 472 580	12 013	Tak
3 kohorty objęte programem szczepień: 12, 15, 18	136 507 700	206 843 600	70 335 900	13 232	Tak
4 kohorty objęte programem szczepień: 12, 15, 18, 25 lat	193 225 800	286 633 300	93 407 500	15 890	Tak

Węgry

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Próg opłacalności	Referencja modelu
						Koszty	Efekty		
Węgry Dasbach 2010b ⁸⁸	Dziewczynki w wieku 12 lat	Szczepionka czterowalentna w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Brak szczepienia w skojarzeniu z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka szyjki macicy	Model dynamiczny. Szczepienie rutynowe, dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up od 12 do 24 roku życia	Wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Insinga 2007 ⁴³	5%	5%	12 098€	Elbasha 2007 ²⁸

Wyniki

Scenariusz	Zdyskontowane koszty (€)			Zdyskontowane QALY			ICER €/QALY	Ponizej progu
	Interwencja	Komparator	Δ	Interwencja	Komparator	Δ		
Szczepienie w wieku 12 lat vs brak szczepienia	4 988 770	1 631 534	3 357 236	1 705 692	1 705 341	351	9 577	Tak
Rutynowe szczepienia wśród dziewczynek w wieku 12 lat i szczepienie typu catch-up od 12 do 24 roku życia	5 401 992	4 988 770	413 222	1 706 731	1 705 692	39	10 646	Tak

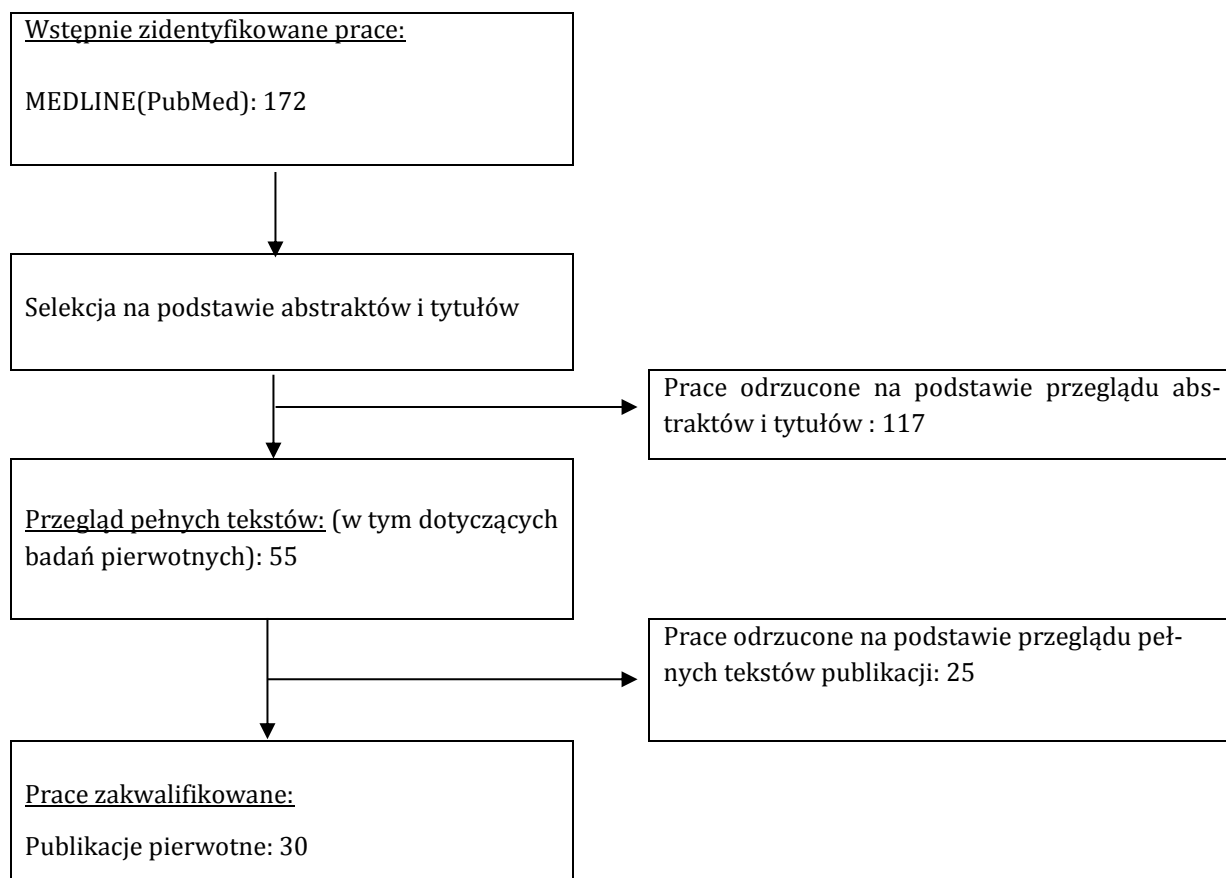
Tajlandia

Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Model	Użyteczności	Dyskontowanie		Próg opłacalności
						Koszty	Efekty	
Tajlandia Termrungruanglert 2010 ⁸⁹	Dziewczynki w 12 roku życia	Szczepionka czterowalentna	Brak szczepienia	Model Markova Horyzont całego życia (do 100 lat) Kohorta 100 000 Perspektywa płatnika publicznego	Wartości użyteczności z publikacji Kheamapech 2010 ⁹⁰	3%	3%	406 245 baht

Wyniki

Zdyskontowane koszty (baht)			Inkrement			ICER €/QALY	Poniżej progu
Interwencja	Komparator	Δ	Interwencja	Komparator	Δ		
803 464 334,7	398 873 486 4	404 590 848,3	2 659 620,8	2 657 102,3	2 518,5	160 649,5	Tak

Ryc. 5
Schemat QUORUM - Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących badań ekonomicznych



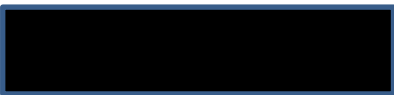
Zestawienie odrzuconych badań ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia

Tab. 37.
Zestawienie odrzuconych badań ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Aljunid 2010	Aljunid S, Zafar A, Saperi S, Amrizal M. <i>Burden of disease associated with cervical cancer in malaysia and potential costs and consequences of HPV vaccination.</i> Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11(6):1551-9.	W analizie porównywano koszty szczepionki dwuwalentnej i czterowalentnej
Beutels	Beutels P, Jit M. <i>A brief history of economic evaluation for human papillomavirus vaccination policy.</i> Sex Health. 2010 Sep;7(3):352-8.	Opracowanie wtórne
Bresse 2013	Bresse X, Adam M, LARGERON N, Roze S, Marty R. <i>A comparative analysis of the epidemiological impact and disease cost-savings of HPV vaccines in France.</i> Hum Vaccin Immunother. 2013 Apr 1;9(4).	W analizie porównywano jedynie koszty szczepionki dwuwalentnej i czterowalentnej
Canfell 2012	Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL, Berkhof J, Diaz M, Kim JJ. <i>Modeling preventative strategies against human papillomavirus-related disease in developed countries.</i> Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F157-67.	Opracowanie wtórne
Capri 2011	Capri S, Gasparini R, Panatto D, Demarteau N. <i>Cost-consequences evaluation between bivalent and quadrivalent HPV vaccines in Italy: the potential impact of different cross-protection profiles.</i> Gynecol Oncol. 2011 Jun 1;121(3):514-21.	W analizie porównywano jedynie koszty szczepionki dwuwalentnej i czterowalentnej
Cleemput 2009	Cleemput I, Thiry N. <i>Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium.</i> Pharmacoeconomics. 2009;27(5):433; author reply 433-4. doi: 10.2165/00019053-200927050-00008.	Publikacja o charakterze listu
Damm 2009	Damm O, Nocon M, Roll S, Vauth C, Willich S, Greiner W. <i>Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of HPV 16/18 induced cervical cancer and its precursors.</i> GMS Health Technol Assess. 2009 Mar 11;5:Doc04.	Opracowanie wtórne
Elbasha 2010b	Elbasha EH, Dasbach EJ. <i>Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States.</i> Vaccine. 2010 Oct 4;28(42):6858-67.	Szczepionka przeciwko HPV w populacji mężczyzn
Garland 2010	80: Garland SM. <i>Prevention strategies against human papillomavirus in males.</i> Gynecol Oncol. 2010 May;117(2 Suppl):S20-5.	Szczepionka przeciwko HPV w populacji mężczyzn
Gerend 2009	Gerend MA, Barley J. <i>Human papillomavirus vaccine acceptability among young adult men.</i> Sex Transm Dis. 2009 Jan;36(1):58-62.	Szczepionka przeciwko HPV w populacji mężczyzn
Guliano 2007	Giuliano AR. <i>Human papillomavirus vaccination in males.</i> Gynecol Oncol. 2007 Nov;107(2 Suppl 1):S24-6. Review.	Szczepionka przeciwko HPV w populacji mężczyzn
Insinga 2008	Insinga RP, Dasbach EJ, Allen SE, Carides GW, Myers ER. <i>Reductions in human papillomavirus-disease resource use and costs with quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) recombinant vaccination: the FUTURE Study Economic Evaluation.</i> Value Health. 2008 Dec;11(7):1022-32.	W analizie porównywano jedynie koszty szczepionki dwuwalentnej i czterowalentnej

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Mahoney 2006	Mahoney MC. <i>Protecting our patients from HPV and HPV-related diseases: the role of vaccines.</i> J Fam Pract. 2006 Nov;Suppl:10-7.	Opracowanie wtórne
Markowitz 2012	Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, Brotherton JM. <i>Human papillomavirus vaccine introduction--the first five years.</i> Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F139-48.	Opracowanie wtórne
Marty 2013	Marty R, Roze S, Bresse X, Largeron N, Smith-Palmer J. <i>Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe.</i> BMC Cancer. 2013 Jan 8;13:10.	W publikacji nie szacowano efektywności kosztowej
McCormack 2010	McCormack PL, Joura EA. <i>Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): a review of its use in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer and genital warts in women.</i> Drugs. 2010 Dec 24;70(18):2449-74.	Opracowanie wtórne
McCormack 2011	McCormack PL, Joura EA. <i>Spotlight on quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine(Gardasil®) in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer, and genital warts in women.</i> BioDrugs. 2011 Oct 1;25(5):339-43.	Opracowanie wtórne
Mennini 2009b	Mennini FS, Costa S, Favato G, Picardo M. <i>Anti-HPV vaccination: a review of recent economic data for Italy.</i> Vaccine. 2009 May 29;27 Suppl 1:A54-61.	Opracowanie wtórne
Nelson 2007	Nelson B. <i>A new front in the debate over HPV vaccines for boys: studies hint at broader benefits from Gardasil.</i> Cancer Cytopathol. 2010 Dec 25;118(6):413-4.	Artykuł poglądowy
Pomfret 2011	Pomfret TC, Gagnon JM Jr, Gilchrist AT. <i>Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics.</i> J Clin Pharm Ther. 2011 Feb;36(1):1-9.	Opracowanie wtórne
Prasad 2009	Prasad SR. <i>Management strategies and cost effectiveness in the prevention of cervical cancer.</i> Clinicoecon Outcomes Res. 2009;1:17-23.	Opracowanie wtórne
Seto 2012	Seto K, Marra F, Raymakers A, Marra CA. <i>The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines: a systematic review.</i> Drugs. 2012 Mar 26;72(5):715-43.	Opracowanie wtórne
Stanley 2007	Stanley M. <i>Prevention strategies against the human papillomavirus: the effectiveness of vaccination.</i> Gynecol Oncol. 2007 Nov;107(2 Suppl 1):S19-23.	Opracowanie wtórne
Stupiansky 2012	Stupiansky NW, Alexander AB, Zimet GD. <i>Human papillomavirus vaccine and men: what are the obstacles and challenges?</i> Curr Opin Infect Dis. 2012 Feb;25(1):86-91.	Szczepionka przeciwko HPV w populacji mężczyzn
Woodhall 2009	Woodhall SC, Jit M, Cai C, Ramsey T, Zia S, Crouch S, Birks Y, Newton R, Edmunds WJ, Lacey CJ. <i>Cost of treatment and QALYs lost due to genital warts: data for the economic evaluation of HPV vaccines in the United Kingdom.</i> Sex Transm Dis. 2009 Aug;36(8):515-21.	W publikacji szacowano koszty kłykcin kończyстых

Tab. 21 Wyniki analizy użyteczności kosztów wprowadzenia rutynowych szczepień przeciwko HPV u dziewczynek w 14 roku życia w Polsce (wyniki podane w przeliczeniu na 1 osobę) – analiza wrażliwości, scenariusz 4.....	41
Tab. 22 Wyniki analizy użyteczności kosztów wprowadzenia rutynowych szczepień przeciwko HPV u dziewczynek w 14. roku życia w Polsce (wyniki podane w przeliczeniu na 1 osobę) – analiza wrażliwości, scenariusz 5.....	41
Tab. 23 Wyniki analizy użyteczności kosztów wprowadzenia rutynowych szczepień przeciwko HPV u dziewczynek w 14 roku życia w Polsce (wyniki podane w przeliczeniu na 1 osobę) – analiza wrażliwości, scenariusz 6.....	42
Tab. 24 Wyniki analizy użyteczności kosztów wprowadzenia rutynowych szczepień przeciwko HPV u dziewczynek w 14 roku życia w Polsce (wyniki podane w przeliczeniu na 1 osobę) – analiza wrażliwości, scenariusz 7.....	43
Tab. 25 Wyniki analizy użyteczności kosztów wprowadzenia rutynowych szczepień przeciwko HPV u dziewczynek w 14 roku życia w Polsce (wyniki podane w przeliczeniu na 1 osobę) – analiza wrażliwości, scenariusz 8.....	44
Tab. 26 Wyniki analizy użyteczności kosztów wprowadzenia rutynowych szczepień przeciwko HPV u dziewczynek w 14 roku życia w Polsce (wyniki podane w przeliczeniu na 1 osobę) – analiza wrażliwości, scenariusz 9.....	45
Tab. 27 Wyniki analizy użyteczności kosztów wprowadzenia rutynowych szczepień przeciwko HPV u dziewczynek w 14 roku życia w Polsce (wyniki podane w przeliczeniu na 1 osobę) – analiza wrażliwości, scenariusz 10.....	45
Tab. 28 Wyniki analizy użyteczności kosztów wprowadzenia rutynowych szczepień przeciwko HPV u dziewczynek w 14 roku życia w Polsce – analiza wrażliwości, scenariusz 11.....	47
Tab. 29 Wyniki analizy podstawowej oraz wrażliwości - podsumowanie.....	47
Tab. 30 Koszty jednostkowe leczenia raka szyjki macicy.....	54
Tab. 31 Użyteczności stanu zdrowia przyjęte w modelu.....	56
Tab. 32 Alternatywne użyteczności stanu zdrowia przyjęte w modelu.....	58
Tab. 33. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 26 czerwca 2013 r., badania pierwotne.....	59
Tab. 34 Badania włączone do przeglądu użyteczności.....	60
Tab. 35 Badania wykluczone z przeglądu użyteczności.....	61
Tab. 36. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 28 czerwca 2013 r., badania pierwotne.....	92
Tab. 37. Zestawienie odrzuconych badań ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	94



SPIS RYCIN



Ryc. 4 Schemat QUORUM - Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu 59

Ryc. 5 Schemat QUORUM - Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących badań ekonomicznych..... 93

PIŚMIENNICTWO

■ [REDACTED]
[REDACTED]

² Dasbach EJ, Insinga RP, Elbasha EH. *The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK*. BJOG. 2008 Jul;115(8):947-56.

³ Herbert W. Hethcote. *The Mathematics of Infectious Diseases*. SIAM Review, 2000, V.42, No.4, P. 599-653.

⁴ Elamin H. Elbasha, Eric J. Dashbach, Ralph P. Insinga. *A Multi-Type HPV Transmission Model*. *Bulletin of Mathematical Biology*. 2008, 70, P.2126-2176.

⁵ Elbasha EH, Dasbach EJ. *Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States*. *Vaccine*. 2010(28) 6858-6867. Supplementary data in the online version at doi: 10.1016/j.vaccine.2010.08.030 [dostęp 24.07.2013] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X10011758>

⁶ Główny Urząd Statystyczny. *Rocznik Demograficzny Polski 2012 (dane z 2011)*. Str. 60-63. [dostęp 24.07.2013] http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm

⁷ GLOBOCAN 2008, International Agency for Research on Cancer

⁸ Harshila Patel, Monika Wagner, Puneet Singhal and Smita Kothari. *Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts*. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:39; [dostęp 29.10.2013] <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/39>

⁹ Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. *Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (HPV) disease: A critical review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model*. 2006.

¹⁰ Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. *Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis*. *Am J Epidemiol*. 2000;151:1158-71.

¹¹ Sanders GD, Taira AV. *Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus*. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:37-48.

¹² Stratton KR, Durch JS, Lawrence RS, (editors). *Vaccines for the 21st century: A tool for decisionmaking*. Washington, D.C.: Institute of Medicine, National Academy Press, 1999.

¹³ Główny Urząd Statystyczny. *Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r.* Warszawa 2011 [dostęp 29.07.2013] http://www.stat.gov.pl/gus/5840_658_PLK_HTML.htm

¹⁴ Centralny Ośrodek Koordynujący Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy. *Podsumowanie realizacji populacyjnego programu profilaktyki wczesnego*

wykrywania raka szyjki macicy w ramach narodowego programu zwalczania chorób nowotworowych na lata 2007-2010 (wrzesień). Poznań, październik 2010.

¹⁵ Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki JGP 2012 [dostęp 24.07.2013] <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>

¹⁶ ECDC Guidance. Introduction of HPV vaccines in European Union countries – an update. 2012 [dostęp 24.07.2013] http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905_gui_hpv_vaccine_update.pdf

¹⁸ Myers E, Green S, Lipkus I. *Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analogue scales vs. time trade-off elicitation. Proceedings of the 21st International Papillomavirus Conference*. Abstract no. 390.2. Mexico City, Mexico. 2004

¹⁹ Gold M, Franks P, McCoy K, Fryback D. *Toward consistency in cost-utilities analysis: using national measures to create condition-specific values*. Med Care. 1998;36:778-92

²⁰ Andersen B. *Stress and quality of life following cervical cancer*. J Natl Cancer Inst. 1996;21:65-70. PMID: 9023831

²¹ Wenzel L, DeAlba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D, Krebs L, et al. *Quality of life in long-term cervical cancer survivors*. Gynecol Oncol. 2005; 97: 310-7.

²² Galante J, Augustovski F, Colantonio L, Bardach A, Caporale J, Marti SG, Kind P. *Estimation and comparison of EQ-5D health states' utility weights for pneumococcal and human papillomavirus diseases in Argentina, Chile, and the United Kingdom*. Value Health. 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S60-4.

²³ Mennini F.S., et al. *Clinical Therapeutics* 2011, 33(8):1084-1095.e4

²⁴ Polska Unia Onkologii <http://www.puo.pl/> [dostęp 25.07.2013]

²⁵ Narodowy Fundusz Zdrowia. www.nfz.gov.pl/ [dostęp 25.07.2013]

²⁶ Annemans L, Rémy V, Oyee J, Langeron N. *Cost-effectiveness evaluation of a quadri-valent human papillomavirus vaccine in Belgium*. Pharmacoeconomics. 2009;27(3):231-45.

²⁷ Myers ER, Green SL. *Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analogue scales vs time trade-off elicitation [abstract no. 390.2]*. Proceedings of the 21st International Papillomavirus Conference; 2004 Feb 20-26; Mexico City

²⁸ Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. *Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies*. Emerg Infect Dis 2007; 13 (1): 28-41

²⁹ Kulasingam SL, Myers ER. *Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs*. JAMA 2003; 290 (6): 781-9

- ³⁰ Vanni T, Mendes Luz P, Foss A, Mesa-Frias M, Legood R. *Economic modeling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: a dynamic individual-based approach*. *Vaccine*. 2012 Jul 6;30(32):4866-71.
- ³¹ Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. *The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting*. *Br J Cancer* 2007;97(November (9)):1322-8.
- ³² Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'Shea MKH, et al. *Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil*. *Vaccine* 2007; 25(33):6257-70.
- ³³ Kawai K, de Araujo GT, Fonseca M, Pillsbury M, Singhal PK. *Estimated health and economic impact of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccination in Brazil using a transmission dynamic model*. *BMC Infect Dis*. 2012 Oct 9;12:250. doi: 10.1186/1471-2334-12-250.
- ³⁴ Olsen J, Jepsen MR. *Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark*. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010 Apr;26(2):183-91.
- ³⁵ Bergeron C, Langeron N, McAllister R, Mathevet P, Remy V. *Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France*. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008 Winter;24(1):10-9.
- ³⁶ McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, et al. *Evaluation of cervical cytology*. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 1999;5: 1-6.
- ³⁷ Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, Tutuhaturunewa ED, de Vrij EL, Nijman HW, Daemen T, Wilschut JC, Postma MJ. *Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands*. *BMC Infect Dis*. 2013 Feb 7;13:75.
- ³⁸ Rogoza RM, Westra TA, Ferko N, Tamminga JJ, Drummond MF, Daemen T, Wilschut JC, Postma MJ. *Cost-effectiveness of prophylactic vaccination against human papillomavirus 16/18 for the prevention of cervical cancer: adaptation of an existing cohort model to the situation in the Netherlands*. *Vaccine* 2009, 27(35):4776-4783.
- ³⁹ Woodhall SC, Jit M, Cai C, Ramsey T, Zia S, Crouch S, Birks Y, Newton R, Edmunds WJ, Lacey CJ. *Cost of treatment and QALYs lost due to genital warts: data for the economic evaluation of HPV vaccines in the United Kingdom*. *Sex Transm Dis* 2009, 36(8):515-521.
- ⁴⁰ Kohli M, Ferko N, Martin A, Franco EL, Jenkins D, Gallivan S, et al. *Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK*. *Br J Cancer* 2007;96(January (1)): 143-50.
- ⁴¹ Rogoza RM, Ferko N, Bentley J, Meijer CJ, Berkhof J, Wang KL, et al. *Optimization of primary and secondary cervical cancer prevention strategies in an era of cervical cancer vaccination: a multi-regional health economic analysis*. *Vaccine* 2008;26(September (Suppl 5)):F46-58.
- ⁴² Dee A, Howell F. *A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme*. *Eur J Public Health*. 2010 Apr;20(2):213-9.

-
- 43 Insinga RP, Glass A, Myers ER, Rush BB. *Abnormal Outcomes Following Cervical Cancer Screening: Event duration and Health Utility Loss*. *Med Decis Making* 2007;27:414–22.
- 44 Woodhall S, Ramsey T, Cai C, et al. *Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life*. *Sex Transm Infect* 2008;84:161–6.
- 45 Ezat SW, Aljunid S. *Comparative cost-effectiveness of HPV vaccines in the prevention of cervical cancer in Malaysia*. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(4):943-51.
- 46 Ezat WP, Aljunid S. *Cost-effectiveness of HPV vaccination in the prevention of cervical cancer in Malaysia*. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(1):79-90.
- 47 Azman AB, Low LL, Rugayah B, et al (2003). *Quality of life of the Malaysian general population: results from a postal survey using the SF-36*. *Med J Malaysia*, 58, 101--21.
- 48 Azman AB, Low LL, Rugayah B, et al (2005). *Validity and reliability of the SF 36: the Malaysian context*. *Med J Malaysia*, 60, 70-87.
- 49 Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Puig A, Reynales-Shigematsu LM. *Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation*. *Vaccine*. 2007 Dec 21;26(1):128-39.
- 50 Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. *Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease*. *Epidemiol Rev* 2006;28:88—100
- 51 Reynales-Shigematsu LM, Rodrigues ER, Lazcano-Ponce E. *Cost-effectiveness analysis of a quadrivalent human papilloma virus vaccine in Mexico*. *Arch Med Res*. 2009 Aug;40(6):503-13.
- 52 Schobert D, Remy V, Schoeffski O. *Cost-effectiveness of vaccination with a quadrivalent HPV vaccine in Germany using a dynamic transmission model*. *Health Econ Rev*. 2012 Sep 25;2(1):19.
- 53 Hinzl A, Klaiberg A, Brähler E, König HH: *Quality of life questionnaire EQ – 5D: modelling and reference values for the general population [Der Lebensqualitätsfragebogen EQ – 5D: Modelle und Normwerte für die Allgemeinbevölkerung]*. *Psychother Psych Med* 2006, 56:42–48.
- 54 Dasbach EJ, LARGERON N, Elbasha EH. *Assessment of the cost-effectiveness of a quadrivalent HPV vaccine in Norway using a dynamic transmission model*. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2008 Oct;8(5):491-500.
- 55 Sopina E, Ashton T. *Cost-effectiveness of a cervical screening program with human papilloma-virus vaccine*. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011 Oct;27(4):290-7
- 56 Ault KA, *The Future II Study Group*. *Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: A combined analysis of four randomized clinical trials*. *Lancet*. 2007;369:1861-1868.
- 57 Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily M-C. *The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada*. *Vaccine*. 2007;25:5399-5408.
- 58 Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. *Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine*. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:604-615

- ⁵⁹ Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. *Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: A combined analysis of three randomised clinical trials.* *Lancet.* 2007;369:1693-1702.
- ⁶⁰ Sanders GD, Taira AV. *Cost effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus.* *Emerg Infect Dis.* 2003;9:37-48
- ⁶¹ Stratton KR, Durch JS, Lawrence RS. *Vaccines for the 21st century a tool for decision making.* Washington DC: National Academy Press; 2000
- ⁶² Lee VJ, Tay SK, Teoh YL, Tok MY. *Cost-effectiveness of different human papillomavirus vaccines in Singapore.* *BMC Public Health.* 2011 Mar 31;11:203.
- ⁶³ Debicki D, Ferko N, Demarteau N, Gallivan S, Bauch CT, Anonychuk A, et al. *Comparison of detailed and succinct cohort modeling approaches in the evaluation of cervical cancer vaccination.* *Vaccine* 2008, 26S: F16-F28
- ⁶⁴ Dee A, Howell F: *A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme.* *Eur J Public Health* 2010, 20(2): 213-9
- ⁶⁵ Szucs TD, Largeron N, Dedes KJ, Rafia R, Bénard S. *Cost-effectiveness analysis of adding a quadrivalent HPV vaccine to the cervical cancer screening programme in Switzerland.* *Curr Med Res Opin.* 2008 May;24(5):1473-83.
- ⁶⁶ Dasbach EJ, Insinga RP, Yang YC, Pwu RF, Lac C, Elbasha EH. *The cost-effectiveness of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Taiwan.* *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008 Jul-Sep;9(3):459-66
- ⁶⁷ Demarteau N, Tang CH, Chen HC, Chen CJ, Van Krieking G. *Cost-effectiveness analysis of the bivalent compared with the quadrivalent human papillomavirus vaccines in Taiwan.* *Value Health.* 2012 Jul-Aug;15(5):622-31.
- ⁶⁸ Gold MR, Franks P, McCoy KI, Fryback DG. *Toward consistency in costutility analyses: using national measures to create condition-specific values.* *Med Care* 1998;36:778-92
- ⁶⁹ Insinga R, Glass A, Rush B. *Health state transitions following an abnormal pap smear: implications for health utility assessment in cost-effectiveness analyses.* (Abstract W-02 presented at 22nd International Papillomavirus Conference & Clinical Workshop 2005, April 30– May 6, Vancouver, BC, Canada). 2005.
- ⁷⁰ Institute of Medicine. Appendix 11: human papillomavirus. In: Stratton KR, Durch JS, Lawrence S, eds., *Vaccines for the 21st Century: A Tool for Decisionmaking.* Washington, DC: National Academy Press, 2000.
- ⁷¹ Suárez E, Smith JS, Bosch FX, et al. *Cost-effectiveness of vaccination against cervical cancer: a multi-regional analysis assessing the impact of vaccine characteristics and alternative vaccination scenarios.* *Vaccine* 2008;26(Suppl. 5):F29-45.
- ⁷² Anonychuk AM, Bauch CT, Fikre Merid M, et al. *A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females.* *BMC Public Health* 2009;9:401

-
- 73 Dasbach E, Insigna R, Elbasha E. *The epidemiological and economic impact of a quadrivalent humanpapillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK*. BJOG 2008;115:947–56.
- 74 Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, Llargeron N, Myers ER. *Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis*. Cost Eff Resour Alloc. 2008 Feb 15;6:4. doi: 10.1186/1478-7547-6-4.
- 75 Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. *Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom*. BMJ 2008; 337: a769
- 76 Choi YH, M Jit, N Gay, A Cox, G Garnett, WJ Edmunds. *Developing a model of the transmission of HPV and development of HPV-related diseases*. 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Beijing, China, 2007.
- 77 Jit M, Chapman R, Hughes O, Choi YH. *Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model*. BMJ.2011 Sep 27;343:d5775. doi: 10.1136/bmj.d5775.
- 78 Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. *A multi-type HPV transmission model*. Bull Math Biol. 2008 Nov;70(8):2126-76
- 79 Wenzel L, DeAlba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D, Krebs L, et al. *Quality of life in long-term cervical cancer survivors*. Gynecol Oncol. 2005;97:310–7
- 80 Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP, Haupt RM, Barr E. *Age-based programs for vaccination against HPV*. Value Health. 2009 Jul-Aug;12(5):697-707.
- 81 Kim JJ, Goldie SJ. *Health and economic implications of HPV vaccination in the United States*. N Engl J Med. 2008 Aug 21;359(8):821-32.
- 82 Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. *The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States*. Clin Infect Dis 2003; 36:1397-403.
- 83 Bishai D, Kashima H, Shah K. *The cost of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:935-9
- 84 Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, et al. *Multiparameter calibration of a natural history model of cervical cancer*. Am J Epidemiol 2007;166:137-50.
- 85 Mennini FS, Giorgi Rossi P, Palazzo F, Llargeron N. *Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy*. Gynecol Oncol. 2009 Feb;112(2):370-6.
- 86 Favato G, Baio G, Capone A, Marcellusi A, Costa S, Garganese G, Picardo M, Drummond M, Jonsson B, Scambia G, Zweifel P, Mennini FS. *Novel health economic evaluation of a vaccination strategy to prevent HPV-related diseases: the BEST study*. Med Care. 2012 Dec;50(12):1076-85.
- 87 Azzari C, Massai C, Poggiolesi C, et al. *Cost of varicella-related hospitalizations in an Italian paediatric hospital: comparison with possible vaccination expenses*. Curr Med Res Opin. 2007;23: 2945–2954.
- 88 Dasbach EJ, Nagy L, Brandtmüller A, Elbasha EH. *The cost effectiveness of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in Hungary*. J Med Econ. 2010 Mar;13(1):110-8
-

⁸⁹ Termrungruaglert W, Havanond P, Kheamapech N, Lertmaharit S, Pongpanich S, Khorprasert C, Taneepanichskul S. *Cost and effectiveness evaluation of prophylactic HPV vaccine in developing countries*. Value Health. 2012 Jan-Feb;15(1 Suppl):S29-34. doi: 10.1016/j.jval.2011.11.007.

⁹⁰ Kheamapech N, Havanond P, Termrungruaglert W, et al. *Quality of life in Thai women diagnosed with genital wart, cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia at King Chulalongkorn Memorial Hospital*. ISPOR 4th Asia-Pacific Conference, Phuket, Thailand, September 5–7, 2010.