

# ANALIZA EKONOMICZNA

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego Cervarix® w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu

Autorzy:

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

Wersja 1.0

Kraków, kwiecień 2021 r.



**Pracownia HTA** Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42, 31-261 Kraków

tel.: +48 508 086 987

e-mail: [biuro@pracowniaHTA.pl](mailto:biuro@pracowniaHTA.pl)

[www.pracowniaHTA.pl](http://www.pracowniaHTA.pl)

**Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:**

[Redacted text block containing names and contributions of authors]

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.*

*Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

**Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:**

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

# Spis treści

Streszczenie .....	6
<b>1. Wstęp.....</b>	<b>10</b>
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Problem decyzyjny .....	10
1.3. Sposób finansowania.....	11
1.4. Problem zdrowotny.....	12
1.5. Oceniana interwencja i komparator.....	13
<b>2. Metodyka analizy ekonomicznej.....</b>	<b>16</b>
2.1. Strategia analityczna .....	16
2.2. Perspektywa analizy .....	16
2.3. Horyzont czasowy.....	17
2.4. Technika analityczna .....	18
2.5. Dyskontowanie.....	19
2.6. Analiza wrażliwości i analiza wariantów .....	19
2.7. Próg opłacalności.....	20
<b>3. Model ekonomiczny .....</b>	<b>22</b>
3.1. Struktura modelu .....	22
3.2. Założenia modelu .....	28
3.3. Porównywane strategie profilaktyczne.....	29
<b>4. Walidacja modelu ekonomicznego.....</b>	<b>30</b>
4.1. Walidacja wewnętrzna .....	30
4.2. Walidacja konwergencji .....	30
4.3. Walidacja zewnętrzna .....	31
<b>5. Dane uwzględnione w modelu ekonomicznym.....</b>	<b>34</b>
5.1. Dane dotyczące populacji i poziomu wyszczepialności.....	34
5.2. Dane dotyczące uczestnictwa kobiet w badaniach skriningowych.....	35
5.3. Dane epidemiologiczne .....	35
5.4. Skuteczność skriningu .....	43
5.5. Skuteczność szczepień przeciwko HPV.....	43
5.6. Wpływ ocenianych stanów zdrowia na jakość życia kobiet .....	44
5.7. Ocena kosztów .....	45
5.8. Koszty diagnostyki oraz leczenia poszczególnych stanów chorobowych.....	47
5.9. Koszt szczepienia .....	52
<b>6. Analiza wpływu szczepień na występowanie innych zmian .....</b>	<b>55</b>
6.1. Założenia i zakres analizy.....	55
6.2. Dane uwzględnione w analizie .....	55
<b>7. Wyniki analizy ekonomicznej - szczepienie Cervarix® lub Gardasil/Gardasil9®+Skrining vs Skrining .....</b>	<b>58</b>
7.1. Analiza deterministyczna .....	58
7.2. Analiza probabilistyczna.....	72
<b>8. Wyniki analizy ekonomicznej Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining / Gardasil9+Skrining .....</b>	<b>75</b>
8.1. Analiza deterministyczna .....	75

8.2. Analiza probabilistyczna .....	93
<b>9. Wyniki analizy ekonomicznej wpływu szczepień na występowanie innych zmian o etiologii HPV .....</b>	<b>96</b>
<b>10. Podsumowanie wyników analizy oraz wnioski końcowe .....</b>	<b>97</b>
<b>11. Dyskusja .....</b>	<b>101</b>
<b>12. Ograniczenia.....</b>	<b>103</b>
<b>13. Bibliografia .....</b>	<b>105</b>
<b>14. Spis tabel.....</b>	<b>115</b>
<b>15. Spis rysunków.....</b>	<b>117</b>
<b>16. Aneks .....</b>	<b>118</b>
16.1. Proces selekcji doniesień naukowych i strategie wyszukiwania .....	118
16.2. Odnaleziona analiza ekonomiczna .....	122
16.3. Doniesienia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia .....	141
16.4. Wykluczone doniesienia naukowe wraz z przyczyną wykluczenia .....	147
16.5. Zestawienie parametrów użytych w modelu wraz z opisem .....	149

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>2vHPV</b>	2-walentna szczepionka przeciwko HPV (Bivalent HPV Vaccine)
<b>4vHPV</b>	4-walentna szczepionka przeciwko HPV (Quadrivalent HPV Vaccine)
<b>9vHPV</b>	9-walentna szczepionka przeciwko HPV (Nine-valent HPV Vaccine)
<b>AGC</b>	Atypowe komórki gruczołowe (Atypical Glandular Cells)
<b>AK</b>	Analiza Kliniczna (Clinical Analysis)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agency for Health Technology Assessment and Tariff System)
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego (Decision Problem Analysis)
<b>ASC_H</b>	Atypowe komórki płaskonabłonkowe, nie można wykluczyć HSIL (Atypical Squamous Cells - cannot exclude HSIL)
<b>ASC_US</b>	Atypowe komórki płaskonabłonkowe o nieokreślonym znaczeniu (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)
<b>AS04</b>	Adiuwant 04 (Adjuvant System 04)
<b>bd</b>	Brak danych (No data available)
<b>CC</b>	Rak szyjki macicy (Cervical Cancer)
<b>CEA Registry</b>	Cost-Effectiveness Analysis Registry
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego (Summary of Product Characteristics)
<b>CI</b>	Przedział ufności (Confidence Interval)
<b>CIN</b>	Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (Cervical Intraepithelial Neoplasia)
<b>CIN1HR</b>	CIN1 związany z zakażeniem HPVhr
<b>CIN1lr</b>	CIN1 związany z zakażeniem HPVlr
<b>DNA</b>	Kwas deoksyrybonukleinowy (Deoxyribonucleic Acid)
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny (Central Statistical Office)
<b>GW</b>	Brodawki płciowe (Genital Warts)
<b>HPV</b>	Wirus brodawczaka ludzkiego (Human Papillomavirus)
<b>HPVhr</b>	HPV o wysokim potencjale onkogennym (high-risk HPV)
<b>HPVlr</b>	HPV o niskim potencjale onkogennym (low-risk HPV)
<b>HSIL</b>	Śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne dużego stopnia (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (Health Technology Assessment)
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (Incremental Cost Utility Ratio)
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (Intention To Treat analysis)
<b>LSIL</b>	Śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne małego stopnia (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion)
<b>LY</b>	Lata życia (Life Years)
<b>MPL</b>	Monofosforyl lipidu A (Monophosphoryl Lipid A)
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia (Ministry of Health)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia (National Health Fund)
<b>PICO</b>	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (Population, Intervention, Comparator, Outcome)
<b>PKB</b>	Produkt Krajowy Brutto (Gross Domestic Product)
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem (Per Protocol Analysis)
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości (Probabilistic Sensitivity Analysis)
<b>QALY</b>	Liczba lat życia skorygowana jego jakością (Quality-Adjusted Life Year)
<b>VLP</b>	Cząstki wirusopodobne (Virus-Like Particles)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych szczepionki Cervarix®, stosowanej, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, u dziewcząt w wieku 14 lat w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).

W analizie porównano rozszerzenie profilaktyki raka szyjki macicy o szczepienie przeciwko HPV z zastosowaniem produktu Cervarix® (Cervarix+Skrining) z rozszerzeniem profilaktyki raka szyjki macicy o szczepienie przeciwko HPV z zastosowaniem produktu Gardasil® (Gardasil+Skrining) lub produktu Gardasil9® (Gardasil9+Skrining) oraz z aktualną praktyką stosowaną w Polsce w ramach profilaktyki raka szyjki macicy (Skrining) pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych). Dodatkowo oszacowano koszty/oszczędności wynikające z zastosowania szczepionek przeciwko HPV w pozostałych wskazaniach do stosowania.

### Metodyka analizy

Ze względu na dostępność wiarygodnej analizy ekonomicznej (kohortowy model Markowa w horyzoncie życia pacjentki, dostarczony przez Podmiot odpowiedzialny – Global Cervarix Model), badającej rozważany problem zdrowotny i interwencję (rozszerzenie profilaktyki raka szyjki macicy o szczepienie przeciwko HPV), przeprowadzenie ekonomicznej analizy ocenianej technologii medycznej polegało na przystosowaniu istniejącego modelu ekonomicznego do warunków polskich.

Uwzględniono polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów oraz dane epidemiologiczne.

W celu weryfikacji i ewentualnego ustalenia innych wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, niż te wykorzystane w modelu, przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz danych. Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego i technologii medycznych. Dane kosztowe pochodziły przede wszystkim z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), publikacji NFZ oraz od Zamawiającego.

W scenariuszu podstawowym uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%. Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (20 scenariuszy) i analizę wariantów (zmieniając założenia co do przyjętych stóp dyskontowych, albo skuteczności szczepionek) oraz przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej (PSA).

Analiza ekonomiczna składa się z analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów. Wybrano analizę kosztów-użyteczności, ponieważ umożliwia ona uwzględnienie wpływu terapii na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy łącznej płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) w warunkach polskich w horyzoncie dożywotnim.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna jest zgodna z Wytocznymi AOTMiT oraz spełnia minimalne wymagania określone dla analiz ekonomicznych zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Dz.U. 2021 poz. 74).

### Wyniki zdrowotne i koszty szczepień przeciwko HPV względem braku szczepienia

Wyniki analizy wskazują, że rozszerzenie profilaktyki raka szyjki macicy o szczepienie przeciwko HPV z zastosowaniem szczepionki Cervarix lub Gardasil/Gardasil9 względem samego Skriningu w analizowanym wskazaniu u 14-letnich dziewcząt w dożywotnim horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi.

W analizowanej kohorcie kobiet zastosowanie strategii Cervarix+Skrining skutkuje uzyskaniem [REDAKTOWANE] a w przypadku strategii Gardasil+Skrining/Gardasil9+Skrining odpowiednio [REDAKTOWANE], natomiast w przypadku Skriningu – [REDAKTOWANE]. Tym samym w odniesieniu do lat życia

skorygowanych jakością (QALY) zastosowanie strategii Cervarix skutkuje uzyskaniem dodatkowych [REDACTED] względem Skriningu, dodatkowych [REDACTED] względem Gardasil oraz dodatkowych [REDACTED] względem Gardasil9.

W porównaniu do Skriningu wszystkie strategie z zastosowaniem szczepienia przeciwko HPV wykazują wyższą skuteczność w odniesieniu do zapobiegania występowaniu zarówno CIN, jak również zachorowań i zgonów związanych z rakiem szyjki macicy.

[REDACTED]

Wydatki płatnika (bez względu na przyjętą perspektywę analizy) w kohorcie Cervarix+Skrining oraz kohorcie Gardasil/Gardasil9+Skrining przewyższają wydatki ponoszone w grupie Skrining ze względu na koszty szczepień, które ponoszone są na początku okresu modelowania. Sumaryczna kwota wydatków płatnika publicznego w kohorcie Cervarix+Skrining [REDACTED]

[REDACTED]

### Wyniki analizy użyteczności kosztów

Bez względu na przyjętą perspektywę analizy wszystkie szczepionki przeciwko HPV w porównaniu ze Skriningiem są interwencjami efektywnymi kosztowo (są skuteczniejsze, lecz droższe względem Skriningu). Z perspektywy płatnika publicznego wartość ICUR jest znacznie niższa niż wartość jednokrotności PKB na 1 mieszkańca, co zgodnie z wytycznymi WHO wskazuje na wysoką efektywność kosztową interwencji. Wartość ICUR dla porównania strategii Cervarix+Skrining względem strategii Skrining wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy strategia Cervarix+Skrining w porównaniu [REDACTED]

### Wyniki analizy wrażliwości

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej w obu analizowanych perspektywach. We wszystkich analizowanych scenariuszach wykazano wysoką efektywność kosztową strategii Cervarix+Skrining względem strategii Skrining, a także wykazano, że szczepionka Cervarix® jest [REDACTED] względem szczepionki Gardasil® bez względu na przyjętą perspektywę analizy. Rozrzut uzyskiwanych wyników jest niewielki.

[Redacted text block]

### Wyniki analizy wariantów

Dla porównania strategii Cervarix+Skrining niezależnie od przyjętych wariantów oraz perspektywy analizy wartość ICUR zawsze wskazywała na wysoką efektywność kosztową szczepionki Cervarix+Skrining w porównaniu do Skriningu (z wyjątkiem wariantu zakładającego horyzont czasowy analizy do 30 r.ż. kobiet, jednak taki horyzont jest zdecydowanie za krótki dla oceny szczepień przeciwko HPV ukierunkowanych na zapobieganie zmianom nowotworowym). Różnica kosztów oraz różnica efektów zdrowotnych pomiędzy strategiami była największa, oprócz założeń dotyczących horyzontu czasowego analizy, w zależności od przyjętej stopy dyskontowania. Przy przyjęciu braku dyskontowania efektów uzyskiwano najbardziej korzystne wyniki dla szczepionki Cervarix. Wynika to z tego, że w przypadku ocenianej interwencji koszty profilaktyki z zastosowaniem szczepionki ponoszone są na początku, natomiast efekty zdrowotne uzyskiwane są dopiero po wielu latach, a szczepionka Cervarix zmniejsza ryzyko zmian o etiologii HPV.

Dla porównania Cervarix względem Gardasil niezależnie od przyjętych wariantów oraz perspektywy analizy wartość ICUR także zawsze wskazywała na [Redacted]

[Redacted text block]

Dla porównania Cervarix względem Gardasil9 dla większości przyjętych wariantów oraz z obu perspektyw analizy wartość ICUR [Redacted] szczepionki Cervarix w porównaniu do szczepionki Gardasil9. Szczepionka Cervarix jest [Redacted] szczepionki Gardasil9. Różnica kosztów oraz różnica efektów zdrowotnych pomiędzy strategiami była największa w zależności od przyjętej stopy dyskontowania. Przy przyjęciu braku dyskontowania efektów uzyskiwano najbardziej korzystne wyniki dla szczepionki Cervarix. [Redacted]

[Redacted text block]



## Progowa cena zbytu netto

Strategia Cervarix+Skrining jest technologią wysoce efektywną kosztowo względem Skriningu, dlatego progowa cena zbytu netto jest dużo wyższa od proponowanej ceny zbytu netto, bez względu na przyjętą perspektywę analizy. Z perspektywy płatnika publicznego progowa cena zbytu netto 1 dawki produktu leczniczego Cervarix® wynosi [REDACTED] natomiast z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy progowa cena zbytu netto 1 dawki produktu leczniczego Cervarix® wynosi [REDACTED]

## Wyniki wpływu szczepień na występowanie i koszty leczenia innych zmian o etiologii HPV niż CIN i rak szyjki macicy

Szacuje się, że rocznie diagnozowanych jest 275 przypadków raka odbytu, 626 przypadków raka sromu oraz 123 przypadki raka pochwy u kobiet w Polsce. Roczne oszczędności wynikające ze zmniejszenia wskaźników zapadalności na te nowotwory po wprowadzeniu szczepień przeciwko HPV z zastosowaniem szczepionki Cervarix® mogą wynieść ponad [REDACTED] (zmniejszone koszty leczenia nowotworów).

## Wnioski końcowe

Wykazano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu dla porównania rozszerzenia programu profilaktyki raka szyjki macicy o szczepienia przeciwko HPV z obecnie obowiązującą praktyką znajduje się znacznie poniżej właściwego dla Polski progu opłacalności kosztowej.

Z perspektywy płatnika publicznego wartość ICUR dla porównania strategii Cervarix+Skrining względem Skrining wynosi [REDACTED] co wskazuje na efektywność kosztową szczepień.

Z obu perspektyw strategia Cervarix+Skrining w porównaniu ze strategią Gardasil9+Skrining jest [REDACTED] Strategia Cervarix+Skrining w porównaniu ze strategią Gardasil+Skrining [REDACTED]

Finansowanie ze środków publicznych szczepionki Cervarix® pozwoli na redukcję liczby przypadków neoplazji szyjki macicy oraz zachorowań i zgonów związanych z rakiem szyjki macicy, a także innych zmian i nowotworów złośliwych o etiologii HPV, co wpłynie na zmniejszenie kosztów związanych z ich leczeniem.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych szczepionki Cervarix® stosowanej u dziewcząt w wieku 14 lat w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).

W analizie porównano rozszerzenie profilaktyki raka szyjki macicy o szczepienie przeciwko HPV z zastosowaniem produktu Cervarix® (Cervarix+Skrining) z rozszerzeniem profilaktyki raka szyjki macicy o szczepienie przeciwko HPV z zastosowaniem produktu Gardasil® (Gardasil+Skrining) lub produktu Gardasil9® (Gardasil9+Skrining) oraz z aktualną praktyką stosowaną w Polsce w ramach profilaktyki raka szyjki macicy (Skrining) pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Dodatkowo oszacowano koszty/oszczędności wynikające z zastosowania szczepionek przeciwko HPV w pozostałych wskazaniach do stosowania.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) w warunkach polskich.

Analiza ekonomiczna została opracowana zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] i spełnia minimalne wymagania dotyczące analiz ekonomicznych określone w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (Dz.U. 2021 poz. 74) [3].

## 1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [6] jasno sprecyzowano badaną interwencję – szczepionka Cervarix®, stosowaną w określonej sytuacji klinicznej. Poniżej przedstawiono zagadnienie kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe):

Tabela 1. Schemat PICO

<b>Populacja</b>	<p>W modelu przyjęto, iż szczepieniu zostaną poddane dziewczęta w wieku 14 lat.</p> <p>Szczepienie ochronne z zastosowaniem produktu Cervarix® jest wskazane, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL, u osób od ukończenia 9 roku życia. W zależności od kraju szczepienia podstawowe przeciwko HPV w ramach narodowych programów szczepień przeprowadza się u kobiet w wieku 9-18 lat.</p> <p>W Programie Szczepień Ochronnych na rok 2021 u dziewcząt w wieku 11-18 lat obowiązkowe jest tylko szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi przeprowadzane w 14 roku życia (druga dawka szczepienia przypominającego). Ze względu na to ocenia się, iż szczepienie przeciwko HPV, by osiągnąć wystarczający poziom wyszczepialności docelowej populacji, powinno być również proponowane dziewczętom w tym wieku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego szczepionka Cervarix® może być podawana jednocześnie z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki zawierającej antygeny błonicy, tężca i krztuśca (bezkomórkowej) z lub bez antygenów poliomyelitis (szczepionka inaktywowana) (szczepionki dTpa i dTpa-IPV). Jednoczesne podanie tych szczepionek nie powoduje żadnego klinicznie istotnego zaburzenia odpowiedzi immunologicznej na którykolwiek z antygenów zawartych w szczepionkach.</p>
<b>Interwencja</b>	<p><b>Cervarix+Skrining</b> - szczepienie produktem Cervarix® w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).</p> <p>Kobiety dodatkowo uczestniczą w badaniach przesiewowych (skrining cytologiczny dla kobiet w wieku 25-59 lat zgodnie z kryteriami Programu profilaktyki raka szyjki macicy obowiązującego w Polsce).</p> <p>W przypadku wystąpienia zmian przednowotworowych szyjki macicy (CIN1, CIN23), raka szyjki macicy lub brodawek płciowych kobiety leczone są według aktualnych standardów medycznych w Polsce.</p> <p>Dodatkowo uwzględniono wpływ szczepień przeciwko HPV na częstość występowania innych zmian, niż zmiany przednowotworowe i rak szyjki macicy, tj. rak sromu, pochwy i odbytu.</p>
<b>Komparator</b>	<p><b>Skrining</b> – kobiety uczestniczą wyłącznie w badaniach przesiewowych.</p> <p><b>Gardasil/Gardasil9+Skrining</b> - szczepienie produktem Gardasil®/Gardasil®.</p> <p>Kobiety dodatkowo uczestniczą w badaniach przesiewowych (skrining cytologiczny dla kobiet w wieku 25-59 lat zgodnie z kryteriami Programu profilaktyki raka szyjki macicy obowiązującego w Polsce).</p> <p>W przypadku wystąpienia zmian przednowotworowych szyjki macicy (CIN1, CIN23), raka szyjki macicy lub brodawek płciowych kobiety leczone są wg aktualnych standardów medycznych w Polsce.</p> <p>Dodatkowo uwzględniono wpływ szczepień przeciwko HPV na częstość występowania innych zmian, niż zmiany przednowotworowe i rak szyjki macicy, tj. rak sromu, pochwy i odbytu.</p>
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie raka szyjki macicy (CC),</li> <li>• zgon z powodu raka szyjki macicy,</li> <li>• wystąpienie CIN1,</li> <li>• wystąpienie CIN23,</li> <li>• wystąpienie brodawek płciowych (GW),</li> <li>• wystąpienie innych chorób niż zmiany przednowotworowe i rak szyjki macicy,</li> <li>• zyskane lata życia (LY),</li> <li>• zyskane lata życia skorygowane jakością (QALY),</li> <li>• koszty postępowania diagnostycznego oraz leczenia,</li> <li>• koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością (ICUR)</li> </ul>

### 1.3. Sposób finansowania

W Programie Szczepień Ochronnych na rok 2021 opublikowanym przez Głównego Inspektora Sanitarnego szczepienie przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka znajduje się na liście szczepień zalecanych – niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia. Szczepienie zalecane jest szczególnie osobom przed inicjacją seksualną. Liczba dawek i schemat szczepienia powinien być natomiast zgodny ze wskazaniami producenta szczepionki [7].

Z powodu braku narodowego programu szczepień przeciwko HPV szczepionki przeciw HPV dostępne są obecnie w Polsce wyłącznie na rynku prywatnym jako pełnopłatne oraz poprzez programy polityki zdrowotnej realizowane przez jednostki samorządu terytorialnego i inne instytucje w obrębie społeczności lokalnych, samorządów i regionów [6].

Obecnie finansowane ze środków publicznych przez płatnika publicznego są jedynie badania przesiewowe realizowane w ramach profilaktyki wtórnej i w celu zapobiegania występowaniu raka szyjki macicy (skrining cytologiczny). Płatnik publiczny ponosi również koszty leczenia kobiet, u których zdiagnozowano zmiany przednowotworowe lub raka (w tym m.in. CIN1, CIN23 lub raka szyjki macicy), a także koszty leczenia zabiegowego brodawek płciowych. Farmakoterapia stosowana w leczeniu brodawek płciowych jest natomiast w pełni finansowana przez świadczeniobiorcę (brak refundacji ze środków publicznych).

W „Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030” jako jedno z zadań wskazano rozpoczęcie od 2021 r. w Polsce procesu szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) dziewcząt w wieku dojrzewania [6]. Z tego względu w analizie przyjęto, że szczepienie przeciwko HPV zostanie objęte finansowaniem ze środków publicznych jeszcze w 2021 roku. Uwzględniając obecne uwarunkowania prawne, zakłada się, że szczepionki przeciwko HPV mogą być objęte refundacją wraz z [REDACTED] świadczeniobiorcy.

W obliczeniach przeprowadzonych w niniejszej analizie uwzględniono zasady refundacji leków zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 112 poz. 696 z późn. zm.) [5].

#### 1.4. Problem zdrowotny

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego. Szczegółowe informacje odnośnie do kontekstu klinicznego, populacji oraz wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) przedstawiono w Analizie Klinicznej [4] i Analizie Problemu Decyzyjnego [6], będących elementami raportu HTA dla szczepionki Cervarix®.

Szczepienie przeciwko HPV ukierunkowane jest przede wszystkim na zapobieganie zmianom przednowotworowym szyjki macicy i rakowi szyjki macicy.

Rak szyjki macicy (łac. *carcinoma cervicis uteri*, ang. *cervical cancer*) to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Raka szyjki macicy poprzedza stan zwany śródnabłonkową (wewnątrz-nabłonkową) neoplazją szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (około 80%), a znacznie rzadziej występuje rak gruczołowy

(około 10%). Bardzo rzadkimi typami histologicznymi są: rak drobnokomórkowy, pierwotny chłoniak i mięsak szyjki macicy [8].

Na podstawie danych Centrum Onkologii w 2017 roku w Polsce na nowotwór złośliwy szyjki macicy oraz raka *in situ* szyjki macicy zachorowało odpowiednio 2502 i 752 kobiet (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił odpowiednio 7,7 i 3,2/100 000). W tym samym roku z powodu choroby nowotworowej szyjki macicy zmarło w Polsce 1 609 kobiet (współczynnik standaryzowany wynosił 4,2/100 000) [9].

## 1.5. Oceniana interwencja i komparator

Poniżej (Tabela 2) przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące dostępnych na rynku szczepionek przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka - ocenianej interwencji (Cervarix®) oraz komparatora (Gardasil®/Gardasil9®) opracowane na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) oraz Analizie Klinicznej (AK) [4, 6].

**Tabela 2. Zestawienie charakterystyk produktów leczniczych (wybrane elementy ChPL) produktów leczniczych Cervarix® oraz Gardasil® i Gardasil9®**

Cecha	Cervarix® [10]	Gardasil® [11]	Gardasil9® [12]
<b>Nazwa produktu leczniczego</b>	Cervarix zawiesina do wstrzykiwań Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)	Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana)	Gardasil 9 zawiesina do wstrzykiwań 9-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (rekombinowana, adsorbowana)
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	1 dawka (0,5 ml) zawiera: Białko L1 <sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16 - 20 mikrogramów Białko L1 <sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18 - 20 mikrogramów <sup>1</sup> Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV= <i>Human Papillomavirus</i> ) <sup>2</sup> z adiuwantem AS04 zawierającym: 3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) <sup>3</sup> – 50 mikrogramów <sup>3</sup> adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) <sub>3</sub> ) - ogółem 0,5 mg Al <sup>3+</sup> <sup>4</sup> białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych ( <i>virus-like particles</i> - VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii	1 dawka (0,5 ml) zawiera około: Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 6 - 20 mikrogramów Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 11 - 40 mikrogramów Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16 - 40 mikrogramów Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18 - 20 mikrogramów <sup>1</sup> wirus brodawczaka ludzkiego (HPV= <i>Human Papillomavirus</i> ) <sup>2</sup> białko L1 w postaci wirusopodobnych cząstek wytwarzanych w komórkach drożdży ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) technologią rekombinacji DNA	1 dawka (0,5 ml) zawiera około: Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 6 – 30 mikrogramów Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 11 – 40 mikrogramów Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16 – 60 mikrogramów Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18 – 40 mikrogramów Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 31 – 20 mikrogramów Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 33 – 20 mikrogramów Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 45 – 20 mikrogramów Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka

Cecha	Cervarix® [10]	Gardasil® [11]	Gardasil9® [12]
	rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z <i>Trichoplusia ni</i> .	<sup>3</sup> adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarzanie glinu (225 mikrogramów Al).	ludzkiego <sup>1</sup> typu 52 – 20 mikrogramów Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 58 – 20 mikrogramów  <sup>1</sup> Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human Papillomavirus</i> ) = HPV. <sup>2</sup> Białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) technologią rekombinacji DNA. <sup>3</sup> Adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarzanie glinu (0,5 miligrama Al)
<b>Adiuwant</b>	adiuwant AS04 zawierający 3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) (adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) <sub>3</sub> ))	amorficzny hydroksyfosforanosiarzanie glinu	amorficzny hydroksyfosforanosiarzanie glinu
<b>Wskazania do stosowania</b>	Cervarix jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9. roku życia przeznaczoną do profilaktyki zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusabrodawczaka ludzkiego (HPV). Cervarix powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.	Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV);</li> <li>brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.</li> </ul> Zastosowanie szczepionki Gardasil powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.	Szczepionka Gardasil9 jest wskazana do czynnego uodporniania osób w wieku od 9 lat przeciw następującym chorobom wywoływanym przez wirusa HPV: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany przednowotworowe oraz rak szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytnicy, wywoływane przez szczepionkowe typy HPV</li> <li>brodawki narządów płciowych (kłykcin kończystych) wywoływane przez określone typy wirusa HPV.</li> </ul> Zastosowanie szczepionki Gardasil 9 powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.
<b>Dawkowanie</b>	Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej.  W wieku 9 do 14 lat włącznie: Dwie dawki każda po 0,5 ml. Druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki.  *Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem	Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej.  <i>Osoby w wieku od 9 do 13 lat włącznie</i> Gardasil może zostać podany zgodnie z 2-dawkowym schematem (0,5ml w 0, 6miesiącu).  <i>Osoby w wieku 14 lat i starsze</i>	<i>Pacjenci w wieku od 9 do 14 lat włącznie w chwili podania pierwszej dawki</i> Gardasil 9 można podawać według schematu 2-dawkowego. Drugą dawkę należy podać pomiędzy 5 a 13 mies. po pierwszej dawce. Jeśli druga dawka szczepionki zostanie podana wcześniej niż 5 mies. po pierwszej dawce, zawsze należy podać trzecią dawkę.

Cecha	Cervarix® [10]	Gardasil® [11]	Gardasil9® [12]
	5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki.	Gardasil należy podawać zgodnie z 3-dawkowym schematem (0,5ml w 0, 2, 6miesiącu).	Gardasil 9 można podawać według schematu 3-dawkowego (0, 2, 6 mies.). Drugą dawkę należy podać co najmniej mies. po pierwszej dawce, a trzecią dawkę należy podać co najmniej 3 mies. po drugiej dawce. Wszystkie trzy dawki powinny być podane w ciągu 1 roku. Pacjenci w wieku 15 lat i starsi w chwili podania pierwszej dawki Gardasil 9 należy podać według schematu 3-dawkowego (0, 2, 6 miesięcy).
<b>Sposób podawania</b>	Cervarix jest przeznaczony do wstrzykiwań domięśniowych w okolicę mięśnia naramiennego	Szczepionkę należy podawać w formie zastrzyku domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda.	Szczepionkę należy podawać w formie wstrzyknięcia domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda.
<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego kod ATC: J07BM02	Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciwwirusowa kod ATC: J07BM01	Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka kod ATC: J07BM03
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Belgia	MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francja	MSD VACCINS 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francja
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (UE) zgodnie z ChPL</b>	20 września 2007 r. (przedłużenie: 17 wrzesień 2012 r.)	20 września 2006 r. (przedłużenie 27 lipca 2011 r.)	10 czerwca 2015 r.

## 2. Metodyka analizy ekonomicznej

### 2.1. Strategia analityczna

Ze względu na dostępność wiarygodnej analizy ekonomicznej (kohortowy model Markowa w horyzoncie życia kobiety, dostarczony przez Podmiot odpowiedzialny – Global Cervarix Model - opracowany przez Demarteau et al. [13]), badającej rozważany problem zdrowotny (rozszerzenie profilaktyki raka szyjki macicy o szczepienie przeciwko HPV), przeprowadzenie analizy ekonomicznej ocenianej technologii medycznej (szczepionka Cervarix®) polegało na przystosowaniu istniejącego modelu ekonomicznego do warunków polskich. Uwzględniono polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów oraz dane epidemiologiczne. Szczegółowy opis modelu wraz z prawdopodobieństwami przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami przedstawiono w rozdziale 3.1.

Dodatkowo oceniono wpływ szczepień przeciw HPV na częstość występowania innych zmian, niż zmiany przednowotworowe i rak szyjki macicy, tj. rak sromu, pochwy i odbytu, a tym samym na koszty/oszczędności wynikające z wprowadzenia szczepień przeciw HPV w tym zakresie.

Analiza ekonomiczna poprzedzona została przeglądem systematycznym, w którym oceniono skuteczność oraz profil bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® w porównaniu do placebo/braku szczepienia przeciwko HPV oraz względem szczepionki Gardasil® oraz Gardasil9® [4].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT [1] oraz spełnia minimalne wymagania określone dla analiz ekonomicznych zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3].

### 2.2. Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT odnośnie do przeprowadzania oceny technologii medycznych analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne – koszty dopłaty świadczeniobiorcy w zakupie szczepionki przeciwko HPV (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) w warunkach polskich.

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednio koszty medyczne ponoszone przez świadczeniobiorcę (dopłata do kosztu szczepionki przeciwko HPV oraz farmakoterapia brodawek płciowych) oraz płatnika publicznego (współfinansowanie kosztów szczepienia przeciwko HPV, postępowanie diagnostyczne oraz



leczenie CIN1, CIN23 i raka szyjki macicy oraz leczenie zabiegowe brodawek płciowych, a także koszty postępowania diagnostycznego oraz leczenie innych zmian przednowotworowych i raka, innych niż zmiany przednowotworowe szyjki macicy i rak szyjki macicy).

### 2.3. Horyzont czasowy

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Dla technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta (horyzont dożywni), co jest szczególnie zasadne, jeżeli porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność. Wpływ założeń dotyczących długości horyzontu czasowego należy przetestować w ramach analizy wrażliwości (opracowany model powinien umożliwiać dokonywanie zmian długości horyzontu czasowego).

Ocena ekonomicznych aspektów szczepień przeciwko HPV jest stosunkowo trudna ze względu na specyfikę zakażeń HPV oraz ich skutków (szczególnie, jeśli chodzi o zmiany nowotworowe). Ocena ta wymaga analizy w długim horyzoncie czasu, jaki upływa od zakażenia HPV do wystąpienia poważnych skutków zdrowotnych, a w szczególności raka szyjki macicy. Zmiany nowotworowe, jeśli występują, to diagnozowane są po kilkunastu, a nawet kilkudziesięciu latach od szczepienia.

Mając powyższe na uwadze, horyzont czasowy analizy ekonomicznej dla szczepionki Cervarix® w analizowanym podstawowym wskazaniu (zmiany przednowotworowe i rak szyjki macicy) został ustalony na okres całego życia pacjenta – horyzont dożywni (w modelu przyjęto okres 96 lat).

Zdecydowana większość z odnalezionych modeli ekonomicznych dotyczących oceny opłacalności kosztowej szczepień przeciwko HPV to również modele z dożywnym horyzontem czasowym. Przeprowadzono dodatkowo analizę wpływu krótszego horyzontu czasowego na wyniki, uwzględniając specyfikę ocenianej interwencji i problemu zdrowotnego, któremu zapobiega (horyzont czasowy do osiągnięcia odpowiednio 30, 40, 50, 60 lub 70 lat).

W niniejszej analizie oceniono dodatkowo wpływ szczepień przeciw HPV na częstość występowania innych zmian, niż zmiany przednowotworowe i rak szyjki macicy, tj. rak sromu, pochwy i odbytu. W tym przypadku analizę przeprowadzono w 1-rocznym horyzoncie czasowym, porównując obciążenie chorobą i koszty przy założeniu braku szczepień względem strategii, która zakłada wprowadzenie szczepień przeciwko HPV.

## 2.4. Technika analityczna

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy Klinicznej wykazano, że zarówno szczepionka Cervarix®, jak również szczepionka Gardasil® oraz Gardasil9® w porównaniu z brakiem szczepienia są preparatami skutecznymi w prewencji zmian przednowotworowych szyjki macicy (śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy), a tym samym raka szyjki macicy związanych z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz charakteryzują się zadowalającym profilem bezpieczeństwa. Wykazano również, że szczepienie przeciwko HPV może zmniejszać ryzyko wystąpienia innych raków takich jak rak odbytu, rak sromu i rak pochwy [4].

Na podstawie porównania pośredniego wykazano, że szczepionka Cervarix® w porównaniu do szczepionki Gardasil® istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa (CIN1+ i CIN2+) oraz śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 (CIN2+), co może świadczyć o wyższej skuteczności szczepionki Cervarix® w zakresie ochrony krzyżowej. Jednocześnie nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV-16/18, z wyjątkiem analizy w kohorcie ITT, gdzie zmniejszenie ryzyka CIN2+ wykazano w grupie Cervarix® względem grupy Gardasil®. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy Cervarix® a Gardasil® odnotowano wobec pozostałych punktów końcowych analizowanych w porównaniu pośrednim: ryzyka nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy oraz śródnabłonkowej neoplazji sromu/pochwy. Porównanie pośrednie Cervarix® względem Gardasil® możliwe było wyłącznie w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa [4].

Profil bezpieczeństwa wszystkich szczepionek należy uznać za akceptowalny. Preparaty są dobrze tolerowane. Najczęściej występujące zdarzenia to działania niepożądane o charakterze miejscowym, takie jak ból, świąd, obrzęk oraz rumień, zdarzenia z reguły o łagodnym nasileniu. Występujące zdarzenia bądź działania niepożądane nie wymagają najczęściej leczenia [4].

Analiza ekonomiczna składa się z:

- analizy użyteczności kosztów,
- analizy efektywności kosztów.

Zastosowano analizę kosztów-użyteczności, ponieważ zależna od zdrowia jakość życia jest jednym z istotnych wyników analizowanych technologii. Wyniki przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz wielokierunkową probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia technologii opcjonalną wnioskowaną technologią jest równy trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca (rozdział 2.7).

## 2.5. Dyskontowanie

Zgodnie z wymogami Wytycznych AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto wysokość stopy dyskontowej na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, natomiast w analizach wrażliwości - 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Koszty i konsekwencje zdrowotne dyskontowano po każdym cyklu (długość jednego cyklu w modelu wynosiła 1 rok).

## 2.6. Analiza wrażliwości i analiza wariantów

Wartości parametrów uwzględnione w analizie mogą zmieniać się w zależności od różnych czynników i okoliczności, których na obecnym etapie nie sposób przewidzieć. W związku z tym w ramach niniejszej analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) oraz jednokierunkową analizę wrażliwości, a także analizę scenariuszy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości jest metodą pozwalającą na ocenę wiarygodności uzyskiwanych wyników analizy. Polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich dla nich rozkładów, a następnie wielokrotne powtarzanie symulacji dla zestawów parametrów zgodnie z nimi wylosowanych. Dla parametrów z przedziałem ufności zastosowano rozkład normalny (m.in. parametry dotyczące prawdopodobieństwa przejścia między stanami oraz skuteczności szczepienia), a dla pozostałych (np. wartości użyteczności stanów zdrowia, koszty) rozkład równomierny w zakresie  $\pm 20\%$  od wartości bazowej.

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości w analizie przedstawiono wyniki modelu w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Zmienność parametru wyznaczano najczęściej w zakresie  $\pm 20\%$  (przyjęcie tak szerokiego rozrzutu parametru umożliwia zbadanie wpływu zmiennej, która charakteryzuje się dużym stopniem niepewności oraz umożliwia porównanie wyników pomiędzy analizami ekonomicznymi dla szczepionki Cervarix® w różnych krajach, w których w ocenie opłacalności zastosowano ten sam centralny model ekonomiczny).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz w analizie scenariuszy uwzględniono następujące parametry:

- skuteczność szczepionki w zakresie poszczególnych stanów zdrowia (CIN1 i CIN23),
- wskaźniki zapadalności na HPV onkogenne, w zakresie  $\pm 20\%$  (rozdział 5.3.3),
- wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia ( $\pm 20\%$ ),
- skuteczność skryningu w zakresie  $\pm 20\%$ ,
- koszty w przypadku wystąpienia CIN1, CIN23, raka szyjki macicy oraz brodawek płciowych, a także koszty badań przesiewowych (skryningu), w zakresie  $\pm 20\%$ .

W ramach niniejszej pracy, obok jednokierunkowej analizy wrażliwości, rozważono dodatkowe warianty analizy. Wariant bazowy analizy nie zakładał skuteczności szczepionki Cervarix względem GW. Jedno z najnowszych doniesień naukowych wskazuje jednak, że szczepionka Cervarix również może mieć pewien wpływ na występowanie GW [52]. W analizie przeprowadzono dodatkowy wariant, uwzględniając skuteczność Cervarix względem GW na poziomie 40%. Przeanalizowano także wpływ zmiany założeń odnośnie do skuteczności Cervarix, przyjmując „najgorszy” (uwzględniono najwyższą skuteczność dla szczepionek Gardasil/Gardasil9 i najniższą dla szczepionki Cervarix) i „najlepszy” (uwzględniono najniższą skuteczność dla szczepionek Gardasil/Gardasil9 i najwyższą dla szczepionki Cervarix) scenariusz skuteczności szczepionki Cervarix. Przeanalizowano również dodatkowe warianty, uwzględniając inne założenia dotyczące:

- horyzontu czasowego analizy: do 30, 40, 50, 60 lub 70 roku życia (zmiany horyzontu analizy dokonuje się poprzez zmianę wartości komórki „horyzont” w zakładce „MAIN”),
- wieku dziewcząt w chwili szczepienia: 9, 10, 11, 12 lub 13 lat (zmiany wieku dziewcząt dokonuje się poprzez zmianę wartości komórki „pop2\_age\_vac\_1” w zakładce „MAIN”).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Wytycznych AOTMiT, w analizie wrażliwości uwzględniono inne niż w scenariuszu bazowym wartości stopy dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych. Przeanalizowano dodatkowe warianty nie dyskontując kosztów lub nie dyskontując efektów albo nie dyskontując zarówno kosztów jak i efektów.

## 2.7. Próg opłacalności

Zgodnie z informacją Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi obecnie 155 514 zł (komunikat został wydany zgodnie z art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), gdzie wysokość progu kosztu uzyskania

dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalono w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca).

Tym samym kwota 155 514 zł jest stosowana w niniejszej analizie ekonomicznej jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej wnioskowaną technologią [2].

### 3. Model ekonomiczny

#### 3.1. Struktura modelu

W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa. Model został przygotowany w programie MS Excel w celu odzwierciedlenia przejść pomiędzy wzajemnie wykluczającymi się stanami. Pacjenci przemieszczają się w trakcie procesu chorobowego, odzwierciedlając naturalną historię przebiegu od onkogenego zakażenia HPV do inwazyjnego raka szyjki macicy oraz od zakażenia HPV niskiego ryzyka do brodawek narządów płciowych i śródnałonkowej neoplazji szyjki macicy CIN1.

W modelu zaimplementowano również algorytm reprezentujący cytologiczne badania przesiewowe w kierunku zmian przedrakowych szyjki macicy (stany zdrowia „det” na rysunku poniżej - Rysunek 1). Algorytm ten polega na określeniu odsetka wykrytych zmian chorobowych na podstawie badań przesiewowych i czułości przeprowadzonego testu przesiewowego.

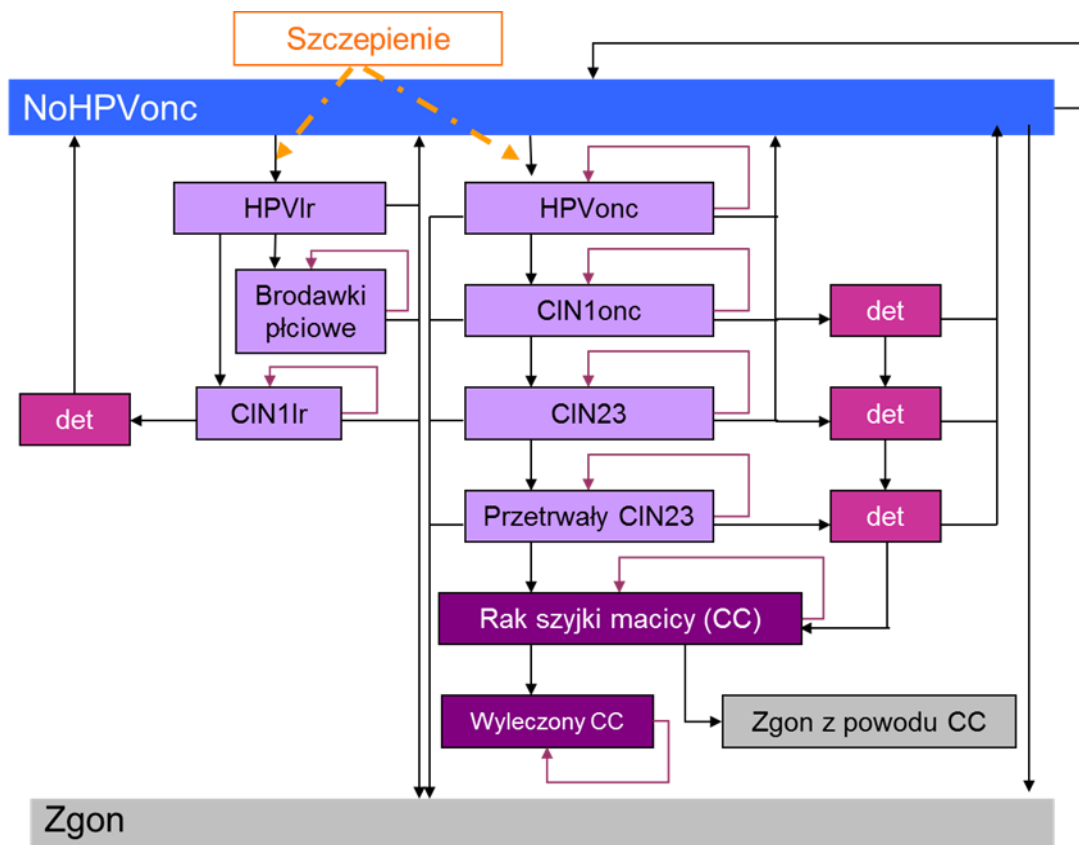
Model został przygotowany w horyzoncie dożywotnim i składa się z trzech modułów:

- naturalny przebieg choroby, składający się z następujących stanów (brak HPV, onkogeny HPV, nieonkogeny HPV, brodawki płciowe, CIN1, CIN23, przetrwały CIN23, rak szyjki macicy, wyleczony rak szyjki macicy, zgon z powodu raka szyjki macicy oraz zgon z innego powodu),
- skrining z dwoma dodatkowymi stanami (wykryty/zdiagnozowany CIN1, wykryty/zdiagnozowany CIN23),
- szczepienie - stan, który wpływa na prawdopodobieństwo przejścia ze stanu brak HPV do stanu HPV w oparciu o dane o skuteczności szczepienia.

W modelu przyjęto 1-roczną długość poszczególnych cykli. Modelowanie rozpoczyna się na 1 rok przed szczepieniem przeciwko HPV i trwa maksymalnie 96 cykli. Przyjęcie 1-roczonej długości cyklu ułatwia wykorzystanie danych statystycznych, które najczęściej są prezentowane w okresach rocznych. Roczne prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami determinują ruch pomiędzy poszczególnymi stanami w każdym kolejnym cyklu.

Każdemu stanowi przypisany jest odpowiedni koszt oraz wartość użyteczności (w zakresie od 0 do 1). Zarówno koszty, jak również użyteczności stanów zdrowia są połączone z czasem przebywania w danym stanie. Na końcu modelu (96 cykli) sumowane są koszty i użyteczności w celu oszacowania wyników w okresie do zgonu (lata życia, liczba przypadków CIN1, CIN23, raka szyjki macicy i brodawek płciowych, liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy oraz QALY) dla całej kohorty.

Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego



det: kobiety, u których wykryto chorobę w trakcie skriningu: przemieszczają się tą samą ścieżką, ale z innymi prawdopodobieństwami przejścia

Model został zaadoptowany do warunków polskich poprzez:

- wprowadzenie polskich danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia zakażenia wirusem HPV (typów onkogennych oraz nieonkogennych) i rozpowszechnienia brodawek płciowych oraz przekształcenie ich na roczne współczynniki zapadalności,
- wprowadzenie polskich danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia określonych typów HPV u kobiet z prawidłowym wynikiem cytologii, a także u kobiet z CIN1, CIN23 oraz rakiem szyjki macicy,
- wprowadzenie polskich danych dotyczących zapadalności na raka szyjki macicy oraz śmiertelności (zgonów) ogółem, a także tych z powodu raka szyjki macicy,
- określenie odsetka kobiet, które regularnie uczestniczą w badaniach przesiewowych (skrining),
- uwzględnienia polskich danych kosztowych, w tym danych o:
  - cenach szczepionek,
  - kosztach badań przesiewowych (skrining),

- kosztach leczenia stanów CIN1, CIN23, raka szyjki macicy oraz brodawek płciowych,
- uwzględnienie dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych zgodnie z Wytycznymi AOTMiT.

Model pozwala oszacować liczbę zmian CIN, przypadków raka szyjki macicy i brodawek płciowych, zgonów z powodu raka szyjki macicy, uzyskanych QALY oraz kosztów postępowania profilaktycznego i leczniczego w horyzoncie życia badanej kohorty. Umożliwia również oszacowanie inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych oraz ICER i ICUR dla porównania ocenianych interwencji.

W tabeli poniżej zestawiono dane wejściowe dla wariantu bazowego.



Tabela 3. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami

Stan	Parametr	Wartość	Opis	Źródło danych
Brak HPV (NoHPV)	NoHPV_HPVOnc	Zależne od wieku	Roczna zapadalność na HPV onkogenne - można wyznaczyć na podstawie chorobowości HPV onkogenego	[Redacted]
	NoHPV_HPVIr		Roczna zapadalność na HPV o niskim potencjale onkogennym	[Redacted]
	NoHPV_Death		Śmiertelność ogólna zależna od wieku	GUS 2019 [42]
	NoHPV_NoHPV	=1-NoHPV_HPVOnc-NoHPV_Death		
HPV onkogenne (HPVOnc)	HPVOnc_NoHPV	[Redacted]	Roczne prawdopodobieństwo spontanicznej regresji onkogenego HPV do braku HPV	[Redacted]
	HPVOnc_CIN1	[Redacted]	Roczna spontaniczna progresja ze stanu HPVOnc do stanu CIN1	[Redacted]
	HPVOnc_CIN23	[Redacted]	Roczna spontaniczna progresja ze stanu HPVOnc do stanu CIN23	[Redacted]
	HPVOnc_Death	Zależne od wieku	Śmiertelność ogólna zależna od wieku	GUS 2019 [42]
	HPVOnc_HPVOnc	[Redacted]		
HPV niskiego ryzyka onkogenego (HPVIr)	HPVIr_NoHPV	[Redacted]	Roczna spontaniczna regresja HPV niskiego ryzyka onkogenego do braku HPV	[Redacted]
	HPVIr_Genital Wart	Zależne od wieku	Roczna spontaniczna progresja ze stanu HPV niskiego ryzyka onkogenego do wystąpienia brodawek płciowych	[Redacted]
	HPVIr_CIN1	[Redacted]	Roczna spontaniczna progresja HPV niskiego ryzyka onkogenego do CIN1	[Redacted]
	HPVIr_Death	Zależne od wieku	Śmiertelność ogólna zależna od wieku	GUS 2019 [42]
	transmission_HPVIr_po_p1	[Redacted]	Współczynnik redukcji dla zapadalności HPV wpływający na dynamiczne przejście w szczepionej populacji 1 z powodu zmniejszenia podatności na infekcje	[Redacted]

Stan	Parametr	Wartość	Opis	Źródło danych
	<i>transmission_HPVIr_po_p2</i>	█	Współczynnik redukcji dla zapadalności HPV wpływający na dynamiczne przejście w szczepionej populacji 2	█
	<i>HPVIr_HPVIr</i>		█	
<b>Brodawki płciowe</b>	<i>wart_resistent</i>	█	% brodawek płciowych opornych na leczenie oraz nawracających	█
<b>CIN1</b>	<i>CIN1lr_noHPV</i>	█	Roczna spontaniczna regresja CIN1 niskiego ryzyka onkogenego do braku HPV	█
	<i>CIN1Onc_Cured</i>	█	Roczna spontaniczna regresja onkogenego CIN1 do stanu brak HPV	█
	<i>CIN1Onc_CIN23</i>	█	Roczna spontaniczna progresja onkogenego CIN1 do CIN23	█
	<i>CIN1oncdet_treated</i>	█	Odsetek zdiagnozowanych pacjentek z CIN1 poddających się leczeniu	█
	<i>CIN1trt_success</i>	█	Skuteczność terapii CIN1 (pacjentka powraca do stanu NoHPV)	█
	<i>CIN1 trt effectiveness</i>	█	Efektywność terapii CIN1	█
	<i>CIN1Onc_Alive</i>		█	
	<i>CIN1Onc_death</i>	Zależne od wieku	Śmiertelność ogólna zależna od wieku	GUS 2019 [42]
	<i>CIN1Oncdet_Cured</i>		█	
	<i>CIN1Oncdet_CIN1Oncdet</i>		█	
	<i>CIN1Oncdet_CIN23det</i>		█	
<i>CIN1Onc_CIN1Onc</i>		█		
<b>CIN23</b>	<i>CIN23_Cured</i>	█	Roczna spontaniczna regresja CIN23 do braku HPV	█

Stan	Parametr	Wartość	Opis	Źródło danych
	<i>CIN23_CIN1Onc</i>	█	Roczna spontaniczna regresja CIN23 do CIN1	█
	<i>CIN23_Cancer</i>	█	Roczna spontaniczna progresja onkogenego CIN23 do raka szyjki macicy	█
	<i>persistent_cancer</i>	Zależne od wieku	Roczne prawdopodobieństwo rozwinięcia się raka z przetrwałego CIN23	█
	<i>CIN23oncdet_treated</i>	█	Odsetek pacjentek ze zdiagnozowanym CIN23 poddających się leczeniu	█
	<i>CIN23trt_success</i>	█	90% skuteczność terapii CIN23 (pacjentka powraca do stanu NoHPV)	█
	<i>CIN23 trt effectiveness</i>	█	Efektywność terapii CIN23	█
	<i>CIN23_CIN23det</i>	█	Czułość zdiagnozowania CIN2 lub CIN3 w trakcie skriningu	█
	<i>CIN23_Alive</i>			█
	<i>CIN23_Death</i>	Zależna od wieku	Śmiertelność ogólna zależna od wieku	GUS 2019 [42]
	<i>CIN23det_Cured</i>			█
	<i>CIN23det_CIN23det</i>			█
	<i>CIN23det_Cancer</i>			█
	<i>CIN23_CIN23</i>			█
<b>Rak szyjki macicy</b>	<i>Cancer_DeathCC</i>	█	Śmiertelność pacjentek z rakiem szyjki macicy (śmiertelność ogólna + śmiertelność związana z rakiem szyjki macicy)	Na podstawie 5-letniej przeżywalności wg EURO CARE5 dla Polski [43]
	<i>Cancer_Cured</i>	█	Odsetek pacjentek wyleczonych z raka szyjki macicy; w oparciu o odsetek pacjentek pozostających przy życiu po 5 latach i założeniu, że dalej są leczone i umierają zgodnie ze śmiertelnością ogólną zależną od wieku	Na podstawie 5-letniej przeżywalności wg EURO CARE5 dla Polski [43]
	<i>Cancer_Alive</i>			█
	<i>Cancer_Cancer</i>			█

### 3.2. Założenia modelu

Główne założenia zastosowane w modelu dotyczą zależności między onkogennym HPV, zmianami przedrakowymi a inwazyjnym rakiem szyjki macicy lub CIN2/3, a także związkiem między typami HPV niskiego ryzyka a brodawkami narządów płciowych lub CIN1, ale nie rakiem szyjki macicy ani CIN2/3.

W modelu wykorzystano cykle roczne, dlatego koszty są obliczane rocznie. Model zakłada również, że koszty wykrywania i leczenia zmian CIN występują w pierwszym roku.

Podstawowe założenia modelu ekonomicznego zestawiono poniżej.

**Tabela 4. Założenia przyjęte w modelu**

Założenie	Uzasadnienie	Wpływ założenia
Istnienie związku pomiędzy zakażeniem HPV a rakiem szyjki macicy	Naturalny przebieg choroby jest przedstawiony w czasie (od lat do dekad), kolejne etapy choroby są wyraźnie rozdzielone.	Jeżeli szczepienie zmniejszy odsetek zakażeń HPV to jednocześnie zmniejszy się występowanie zmian przedrakowych i nowotworowych szyjki macicy.
Skrining w celu wykrycia wczesnych zmian chorobowych ma wpływ na naturalny przebieg rozwoju raka szyjki macicy	Wykrycie zmian przednowotworowych pozwala na zastosowanie interwencji, które zapobiegają rozwojowi inwazyjnego raka szyjki macicy.	Im bardziej efektywny skrining, tym większy ma on wpływ na przebieg występowania raka szyjki macicy (jego skuteczność będzie bardziej niedoszacowana).
Szczepienie zmienia naturalny przebieg choroby na jej bardzo wczesnym etapie tj. w stadium zakażenia HPV	Szczepienie wpływa nie tylko na proces rozwoju raka, ale także na zmiany przednowotworowe.	Szczepienie ma dodatkową wartość w zmniejszaniu rozpowszechnienia raka szyjki macicy, niezależnie od poziomu oraz skuteczności skringingu.
Szczepionka oferuje także ograniczoną odporność przeciwko innym typom HPV niż te zawarte w szczepionce	Osoby szczepione zachowują się tak jak niezarażone typami innymi niż HPV 16/18, które objęte są skutecznością szczepionki.	W modelu może dojść do niedoszacowania efektu działania szczepionki, jeżeli wystąpi skuteczność przeciwko innym typom HPV niż te uwzględnione w modelu.
Szczepionka nie powoduje występowania poważnych działań niepożądanych	Masowe programy szczepieniowe są zasadne przy małym ryzyku poważnych działań niepożądanych.	Jeżeli będą występowały poważne działania niepożądane to odsetek populacji szczepionej będzie mniejszy niż zakładany.
Skuteczność szczepionki nie zanika w trakcie życia kobiety zaszczepionej	W badaniach klinicznych skuteczność szczepionki została potwierdzona w wieloletnich obserwacjach po szczepieniu.	Efekt szczepionki będzie przeszacowany, jeżeli skuteczność szczepionki będzie zanikać.
W analizie przyjęto dla typów HPV o niskim ryzyku, ryzyko onkogenności wynoszące 0	Onkogenność związana z typami HPV o niskim ryzyku jest nieznana.	Skuteczność szczepionki będzie niedoszacowana, jeżeli typy HPV o niskim ryzyku są onkogenne.
Aby doszło do wystąpienia zmian przedrakowych i raka szyjki macicy konieczne jest wystąpienie przewlekłego zakażenia HPV	Dane epidemiologiczne potwierdzają to założenie.	Założenie to może przeszacowywać skuteczność szczepionki, jeżeli rak szyjki macicy spowodowany jest infekcją <i>de novo</i> .
W modelu nie brano pod uwagę wielokrotnych zakażeń	Wielokrotne zakażenia mogą powodować wyższe ryzyko wystąpienia zmian przedrakowych i raka szyjki macicy.	Jeżeli będą występowały zakażenia wielokrotne to wpływ szczepionki będzie przeszacowany.
Model nie bierze pod uwagę przyczyn wykonania histerektomii w populacji kobiet	Odsetek histerektomii może się zmienić, gdy zostaną wdrożone szczepienia.	Jeżeli odsetek histerektomii spadnie to model może przeszacowywać wpływ szczepienia (niewielki wpływ).

### 3.3. Porównywane strategie profilaktyczne

Czynnikami różnicującymi analizowane scenariusze jest podanie szczepionki (Cervarix® lub Gardasil® lub Gardasil9®) albo brak szczepienia przeciwko HPV. W ramach analizy porównano następujące strategie profilaktyczne:

- strategia Cervarix® + Skrining lub strategia Gardasil® + Skrining lub Gardasil9® + Skrining – dziewczęta w wieku 14 lat zaszczepione produktem Cervarix® lub produktem Gardasil® albo Gardasil9®, następnie od 25 do 59 roku życia biorą udział w badaniach przesiewowych (Skrining),
- strategia Skrining – kobiety biorą udział tylko w badaniach przesiewowych (od 25 do 59 roku życia).

## **4. Walidacja modelu ekonomicznego**

### **4.1. Walidacja wewnętrzna**

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Nie wykryto błędów podczas walidacji wewnętrznej.

### **4.2. Walidacja konwergencji**

W ramach analizy oceniono zgodność uzyskanych wyników z wynikami innych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego. Przeprowadzono przegląd systematyczny wybranych baz informacji medycznej (Medline, The Cochrane Library), odnajdując 48 pierwotnych analiz ekonomicznych oraz 9 wtórnych analiz ekonomicznych dotyczących oceny efektywności kosztowej szczepień przeciwko HPV z zastosowaniem szczepionki Cervarix® względem braku szczepienia albo w porównaniu z innymi szczepionkami przeciwko HPV (rozdział 16.2). We wszystkich analizach uzyskano wyniki wskazujące na zmniejszenie liczby przypadków zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy i zgonów z powodu raka szyjki macicy, a tym samym wzrost liczby uzyskanych QALY w grupie kobiet, które zostały zaszczepione względem grupy kobiet poddanych wyłącznie skriningowi cytologicznemu. W większości odnalezionych prac, tak jak w niniejszej analizie, wykazano także, iż strategia dodania szczepień dziewcząt szczepionką przeciwko HPV (Cervarix® lub Gardasil®/Gardasil9®) do skriningu cytologicznego jest kosztowo efektywna względem strategii uwzględniającej tylko skrining cytologiczny. Poziom efektywności kosztowej szczepień przeciwko HPV zależy w dużej mierze od założonej w modelach ekonomicznych ceny szczepionki oraz wyjściowych założeń i parametrów takich jak założenia dotyczące długości okresu ochrony szczepionek przeciwko zakażeniom HPV, skuteczności szczepień oraz rozpowszechnienia określonych typów HPV w populacji badanej. Strategia szczepień przeciwko HPV ze względu na swój charakter (interwencja profilaktyczna, w przypadku której większość kosztów ponoszonych jest na początku okresu dla określonej kohorty – rocznika dziewcząt, natomiast największe efekty zdrowotne uzyskiwane są po kilkunastu a nawet kilkudziesięciu latach) jest również bardziej efektywna kosztowo w przypadku przyjęcia niższej stopy dyskontowej bądź niedyskontowania efektów zdrowotnych.

W przypadku porównania dostępnych na rynku szczepionek przeciwko HPV, Cervarix® względem Gardasil® lub Gardasil9®, brak spójnych wyników w odniesieniu do ich względnej efektywności kosztowej. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono zarówno prace wskazujące na wyższą

efektywność kosztową a nawet dominację szczepionki Cervarix® w porównaniu do szczepionki Gardasil® [59, 81], jak również doniesienia naukowe wskazujące na odwrotne wyniki [67]. Efektywność kosztowa obu produktów zależała od przyjętych założeń dotyczących m.in. rozpowszechnienia typów HPV i analizowanych stanów zdrowia w populacji, wartości użyteczności określonych stanów zdrowia, kosztów związanych z ich leczeniem oraz skuteczności szczepionek [78, 98].

### **4.3. Walidacja zewnętrzna**

#### **4.3.1. Rak szyjki macicy**

W celu oszacowania stopnia zgodności danych wyjściowych procesu modelowania z obserwowaną praktyką kliniczną przeprowadzono walidację zewnętrzną modelu. Wykorzystano Krajowy Rejestr Nowotworów jako źródło danych o zapadalności i umieralności związanych z rakiem szyjki macicy za rok 2017 w Polsce.

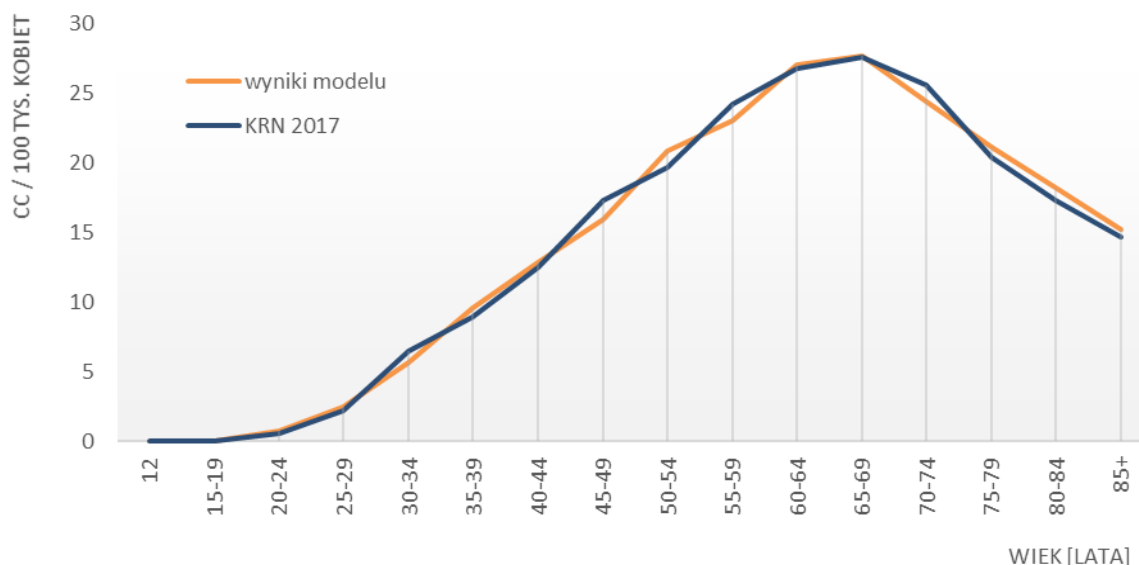
Analizując wpływ rozbieżności pomiędzy danymi klinicznymi i modelowanymi należy uwzględnić odległość czasową rozbieżności od momentu zaszczepienia – wpływ stóp dyskontowych powoduje, że ponoszone koszty i efekty zdrowotne obserwowane już po upływie 30 lat od szczepienia mają mały wpływ na wartość inkrementalnego współczynnika efektywności kosztowej.

Poniższe wykresy odzwierciedlają zależną od wieku zapadalność i umieralność na raka szyjki macicy w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów za rok 2017 oraz wyniki procesu modelowania.

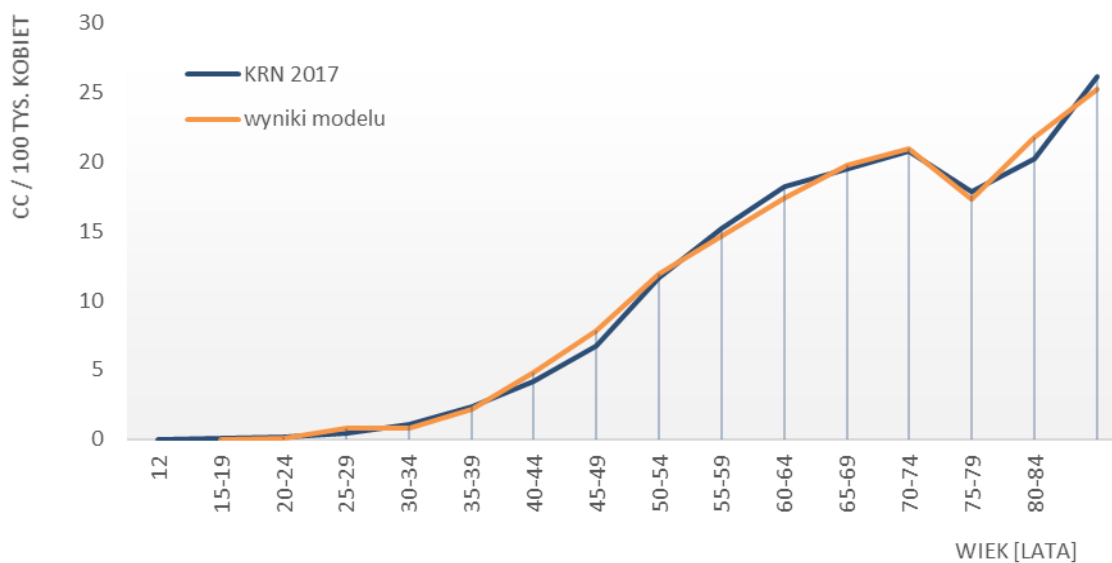
Zestawienie wykresów pokazuje, że model prawidłowo odzwierciedla obserwowany w Polsce przebieg krzywej zapadalności i umieralności na raka szyjki macicy.

Model niemal dokładnie odzwierciedla faktyczną sytuację kliniczną w ciągu całego okresu obserwacji wyszczepianej kohorty. Współczynnik ten jest zatem prawidłowo odzwierciedlany w procesie modelowania.

**Rysunek 2. Zależna od wieku zapadalność na raka szyjki macicy w populacji kobiet w Polsce. Porównanie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (2017 r.) i wyników modelowania**



**Rysunek 3. Zależna od wieku umieralność na raka szyjki macicy w populacji kobiet w Polsce. Porównanie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (2017 r.) i wyników modelowania**

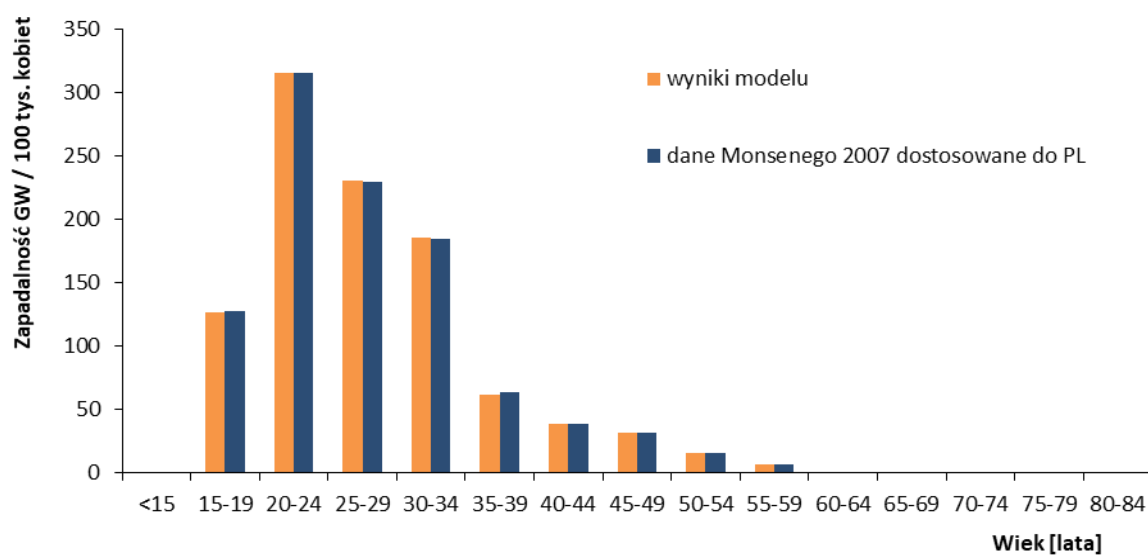


#### 4.3.2. Brodawki płciowe

W celu oszacowania stopnia zgodności danych wyjściowych procesu modelowania z obserwowaną praktyką kliniczną przeprowadzono walidację zewnętrzną modelu. Wykorzystano wyniki badania Monsonego 2007 [34] dostosowane do Polski jako źródło danych o zapadalności na brodawki płciowe. Duża zbieżność pomiędzy danymi wskazuje na to, iż model niemal dokładnie odzwierciedla faktyczną sytuację kliniczną w odniesieniu do wskaźników zapadalności dla brodawek płciowych.



Rysunek 4. Zależna od wieku zapadalność na brodawki płciowe w populacji kobiet w Polsce. Porównanie danych z badania Monsonego 2007 (dane dostosowane do Polski) i wyników modelowania



## 5. Dane uwzględnione w modelu ekonomicznym

### 5.1. Dane dotyczące populacji i poziomu wyszczepialności

W analizie ekonomicznej początkowy wiek hipotetycznej kohorty kobiet ustalono na 13 lat (rozpoczęcie modelowania). Ustalono także, że szczepienie przeciwko HPV zostanie przeprowadzone u tych kobiet w wieku 14 lat.

Szczepienie ochronne z zastosowaniem produktu Cervarix® jest wskazane, zgodnie z ChPL, u osób od ukończenia 9 roku życia. W zależności od kraju szczepienia podstawowe przeciwko HPV w ramach narodowych programów szczepień przeprowadza się najczęściej u kobiet w wieku 12-14 lat. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne oraz Polskie Towarzystwo Pediatryczne zalecają wykonywanie szczepień podstawowych przeciwko HPV w grupie dziewcząt w wieku 11-12 lat, a szczepień wychwytyjących w grupie dziewcząt w wieku 13-18 lat, natomiast Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV rekomenduje, aby szczepieniom podstawowym przeciwko HPV były poddawane dziewczęta w wieku 12-15 lat, natomiast szczepieniom wychwytyjącym młode kobiety w wieku 16-25/26 lat. W Programie Szczepień Ochronnych na rok 2021 szczepienie przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka jest zalecane szczególnie osobom przed inicjacją seksualną.

W Programie Szczepień Ochronnych na rok 2021 u dziewcząt w wieku 11-18 lat obowiązkowe jest tylko szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi przeprowadzane w 14 roku życia (druga dawka szczepienia przypominającego). Ze względu na to ocenia się, iż szczepienie przeciwko HPV, by osiągnąć wystarczający poziom wyszczepialności docelowej populacji, powinno być również proponowane dziewczętom w tym wieku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego szczepionka Cervarix® może być podawana jednocześnie z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki zawierającej antygeny błonicy, tężca i krztuśca (bezkomórkowej) z lub bez antygenów poliomyelitis (szczepionka inaktywowana) (szczepionki dTpa i dTpa-IPV). Jednoczesne podanie tych szczepionek nie powoduje żadnego klinicznie istotnego zaburzenia odpowiedzi immunologicznej na którykolwiek z antygenów zawartych w szczepionkach. W publikacji naukowej Nowakowski 2020 [180] również wskazuje się, że zastosowanie szczepień w grupie 14-letnich dziewcząt przyczyni się do zwiększenia poziomu wyszczepialności. Stopień wyszczepialności waha się od 8% do 98% w zależności od kraju, rodzaju realizacji programu oraz wielu innych czynników [181, 182].

Szacowana wielkość populacji według GUS dla kobiet w wieku 14 lat wynosi w 2021 roku 196 022 dziewcząt [41]. W modelu przyjęto zatem wielkość kohorty na poziomie 196 tys. kobiet.

W modelu ekonomicznym przyjęto 60% poziom wyszczepialności populacji docelowej. W „Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030” wśród oczekiwanych rezultatów wskazano

m.in. zaszczepienie do końca 2028 r. przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV).

## **5.2. Dane dotyczące uczestnictwa kobiet w badaniach skriningowych**

Na podstawie Sprawozdania Ministerstwa Zdrowia z realizacji Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w 2018 roku minimalny poziom objęcia populacji regularnymi badaniami skriningowymi wyznaczono na poziomie 36,2% (poziom objęcia populacji kobiet w Polsce przesiewowymi badaniami cytologicznymi w ramach Programu w 2018 roku). Maksymalny poziom objęcia populacji regularnymi badaniami skriningowymi wyznaczono natomiast na podstawie wskaźnika docelowego w 2024 roku i wynosi on 60,0% [45].

W analizie bazowej (scenariusz podstawowy) przyjęto, iż 48,1% kobiet uczestniczy w regularnych przesiewowych badaniami cytologicznymi (wartość średnia z danych opisanych powyżej).

## **5.3. Dane epidemiologiczne**

### **5.3.1. Umieralność ogólna oraz śmiertelność z powodu raka szyjki macicy**

W analizie uwzględniono poziom umieralności ogólnej oraz śmiertelności kobiet z powodu raka szyjki macicy zależny od wieku:

- umieralność w populacji ogólnej - dane uzyskano na podstawie tablic trwania życia dla kobiet opublikowanych na stronach GUS za rok 2019 [42],
- śmiertelność związana z rakiem szyjki macicy – na podstawie danych dotyczących 5-letnich przeżyć opublikowanych w rejestrze EURO CARE 5 [43].

W bazie EURO CARE 5 zaprezentowano wyniki dla 5-letnich przeżyć kobiet z rakiem szyjki macicy w poszczególnych grupach wiekowych. Na potrzeby analizy, na podstawie tych danych, oszacowano roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu raka szyjki macicy. Dodatkowo przyjęto założenie, że śmiertelność związana z rakiem szyjki macicy uwzględniana jest dopiero u kobiet w wieku powyżej 18 lat (zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w roku 2017 u kobiet poniżej 20 roku życia stwierdzono jeden przypadek zgonu z powodu raka szyjki macicy).

Tabela 5. Śmiertelność związana z rakiem szyjki macicy – na podstawie danych Eurocare 5

Wiek (w latach)	5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia (%)	Roczne prawdopodobieństwo zgonu (%)
15-44	68,09	7,40
45-54	58,83	10,07
55-64	55,16	11,22
65-74	45,77	14,47
75-99	27,34	22,85

### 5.3.2. Rozkład typów HPV w analizowanych stanach chorobowych

Dane dotyczące rozkładu typów HPV w populacji kobiet uzyskano z bazy ICO/IARC HPV *Information Centre* [27]. Dla stanów CIN1 i CIN23 nie odnaleziono w tej bazie danych dla Polski. Przyjęto konserwatywne podejście zakładające, że rozkład typów HPV u kobiet z CIN1 oraz CIN23 w Polsce jest taki jak w Europie.

Tabela 6. Rozkład typów HPV w poszczególnych stanach chorobowych

Typ HPV	CC [%] (CI <sub>95%</sub> )	CIN23 [%] (CI <sub>95%</sub> )	CIN1 [%] (CI <sub>95%</sub> )
	Polska	Europa #	Europa #
6	0,0 (0,0; 1,1)	3,4 (3,1; 3,7)	7,0 (6,5; 7,4)
11	0,0 (0,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,6)	3,2 (2,9; 3,6)
16	62,8 (59,7; 65,7)	47,7 (46,8; 48,1)	20,7 (20,1; 21,2)
18	25,3 (22,8; 28,1)	7,1 (6,7; 7,4)	6,4 (6,0; 6,7)
31	2,3 (1,1; 4,4)	12,4 (11,9; 12,9)	9,9 (9,5; 10,3)
33	1,7 (0,8; 3,6)	8,8 (8,4; 9,2)	4,8 (4,5; 5,1)
35	1,0 (0,3; 2,9)	3,0 (2,7; 3,2)	3,2 (3,0; 3,5)
39	1,0 (0,3; 2,9)	3,4 (3,2; 3,7)	5,2 (4,8; 5,6)
45	7,0 (4,6; 10,4)	3,5 (3,3; 3,8)	3,6 (3,3; 3,9)
51	0,0 (0,0; 1,3)	5,8 (5,4; 6,1)	10,0 (9,5; 10,6)
52	2,3 (1,1; 4,7)	8,5 (8,1; 8,9)	7,6 (7,2; 8,1)
56	1,3 (0,5; 3,4)	2,5 (2,3; 2,8)	6,6 (6,2; 7,0)
58	1,1 (0,4; 2,9)	4,5 (4,2; 4,8)	4,8 (4,4; 5,2)
59	0,3 (0,1; 1,9)	1,5 (1,3; 1,7)	4,2 (3,8; 4,5)
26	0,0 (0,0-1,7)	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,5)
30	0,0 (0,0-4,4)	0,0 (0,0; 0,4)	0,4 (0,2; 0,9)
34	0,0 (0,0-2,3)	0,2 (0,1; 0,5)	0,1 (0,0; 0,4)
53	0,0 (0,0-1,3)	4,1 (3,7; 4,5)	8,7 (8,2; 9,3)
66	0,3 (0,1; 1,9)	2,4 (2,2; 2,7)	7,7 (7,2; 8,1)
67	0,0 (0,0-4,4)	0,5 (0,3; 0,8)	1,9 (1,6; 2,4)
68	0,3 (0,1; 1,9)	2,1 (1,8; 2,3)	2,4 (2,2; 2,7)
69	-	0,2 (0,1; 0,4)	0,3 (0,1; 0,5)
70	0,0 (0,0; 2,0)	1,8 (1,5; 2,1)	2,4 (2,1; 2,8)
73	0,0 (0,0; 3,5)	1,5 (1,3; 1,8)	2,7 (2,4; 3,2)
82	0,0 (0,0; 3,5)	1 (0,8; 1,3)	1,3 (1,1; 1,6)
85	-	0,2 (0; 0,6)	0,1 (0; 0,5)
97	-	-	-
<b>typ 16, 18</b>	<b>82,6</b>	<b>44,6</b>	<b>23,5</b>
<b>cross (5 typów) &amp;</b>	<b>13,5</b>	<b>30,7</b>	<b>26,6</b>

Typ HPV	CC [%] (CI <sub>95%</sub> )	CIN23 [%] (CI <sub>95%</sub> )	CIN1 [%] (CI <sub>95%</sub> )
	Polska	Europa #	Europa #
cross (10 typów) \$	16,9	43,8	52,0
cross (12 typów) @	17,4	47,5	60,7
onkogenne	x	x	75,5
typ 6, 11	x	x	10,2

# - brak danych dla Polski; x – zmienna niewykorzystywana w modelu, dlatego nie została wyliczona w ramach analizy; & - 5 innych, niż typ 16 i 18, onkogennych typów HPV (31, 33, 45, 52 58); \$ - 10 innych, niż typ 16 i 18, onkogennych typów HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59); @ - 12 innych, niż typ 16 i 18, onkogennych lub prawdopodobnie onkogennych typów HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)

### 5.3.3. Zapadalność na HPV wysokiego i niskiego ryzyka onkogennego

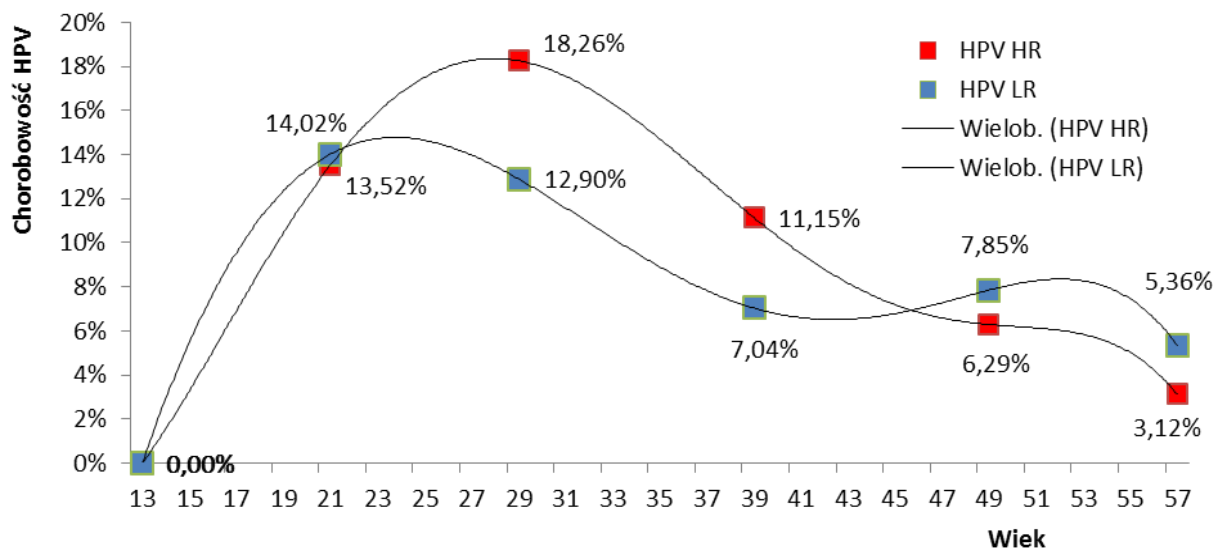
W modelu wykorzystano dane dotyczące rozpowszechnienia zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego zaprezentowane w badaniu Bardin 2008 [44]. Celem tego badania była ocena rozpowszechnienia zakażeń różnymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego w Polsce (wysokiego ryzyka onkogennego (HPVHR) oraz niskiego ryzyka onkogennego (HPVLR)) na podstawie wyników w grupie 834 kobiet w wieku 18-59 lat. Na podstawie danych z pracy Bardin 2008 (współczynniki chorobowości w określonych podgrupach wiekowych) wyznaczono współczynniki chorobowości HPVHR oraz HPVLR w poszczególnych latach życia kobiety przy założeniu, że współczynnik chorobowości u kobiet w wieku 13 lat (wiek kobiet, dla którego rozpoczęto modelowanie w niniejszej analizie) wynosi 0.

Współczynniki chorobowości HPVHR i HPVLR w kolejnych latach życia kobiety oszacowano na podstawie przebiegu funkcji regresji wielomianowej (gdzie x oznacza wiek, a R<sup>2</sup> współczynnik dopasowania) (Rysunek 5):

$$\text{HPVHR: } y = -0,000000040069041x^5 + 0,000006921294731x^4 - 0,000439460670753x^3 + 0,012223433852094x^2 - 0,135604549543307x + 0,479792172236558, R^2 = 0,99999999996154$$

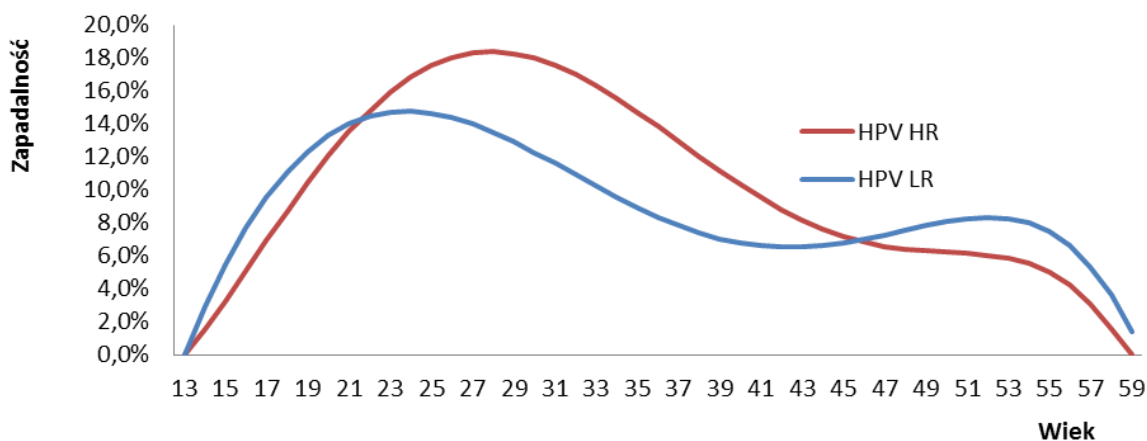
$$\text{HPVLR: } y = -0,000000015940922x^5 + 0,000001984774895x^4 - 0,000059871282043x^3 - 0,001206249958771x^2 + 0,077637806957427x - 0,724666443947203, R^2 = 0,999999999963437$$

Rysunek 5. Chorobowość HPVHR i HPVLR u kobiet w Polsce



Na podstawie uzyskanych danych odnośnie chorobowości wyznaczono współczynniki zapadalności na HPVHR i HPVLR u kobiet w Polsce. Przyjęto założenie, że infekcja HPV ulega regresji w ciągu średnio 12 miesięcy (1 rok) [40]. W takim przypadku współczynnik zapadalności jest w przybliżeniu równy współczynnikowi chorobowości (zapadalność  $\approx$  chorobowość \* czas trwania choroby) (Rysunek 6).

Rysunek 6. Zapadalność na HPVHR i HPVLR u kobiet w Polsce



#### 5.3.4. Rozpowszechnienie zmian przednowotworowych szyjki macicy różnego stopnia zaawansowania

Na podstawie Sprawozdania Ministerstwa Zdrowia z realizacji Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych (NPZChN) za rok 2011 [45] oraz wyników badania Kulig 2010 oceniającego rozkład rozpoznań histopatologicznych wycinków z szyjki macicy w ramach Programu Pogłębionej Diagnostyki Raka Szyjki Macicy [51] oszacowano, że w okresie 1 roku liczba rozpoznań kobiet w stanie CIN1 i CIN23 wynosi odpowiednio 23 082 (77,3% wszystkich rozpoznań CIN) i 6 771 (22,7%) (Tabela 7).

Na podstawie badania Kulig 2010 przypisano wyniki cytologii do rozpoznań CIN1 i CIN23. Ze względu na brak danych w publikacji, na podstawie opinii Eksperta, przyjęto założenie, że 1/3 ASC-H odpowiada CIN1, natomiast 2/3 ASC-H - CIN23. Dodatkowo do zmian CIN23 doliczono wszystkie rozpoznania atypowych komórek gruczolowych (AGC). Powinny one odpowiadać rakom gruczolowym in situ, które leczy się tak jak CIN3 i też są związane z HPV. Do CIN1 w wyliczeniach odsetków dodano także „wykładniki HPV” (w klasyfikacjach światowych CIN1 łączy się wykładnikami HPV – jako ostateczne rozpoznanie CIN1) (Tabela 7, Rysunek 7).

Według opinii Eksperta [redacted] [redacted] [redacted] drugie tyle cytologii pobieranych jest poza Programem - prywatne gabinety oraz w ramach innych zakresów/rodzajów świadczeń finansowanych przez NFZ (ambulatoryjna opieka specjalistyczna, jednorodne grupy pacjentów), dlatego wyniki uzyskane ze Sprawozdania MZ pomnożono przez 2.

**Tabela 7. Liczba rozpoznań CIN1 i CIN23 w Polsce na podstawie danych z Sprawozdania MZ z realizacji NPZChN w 2011 r.**

Wyniki cytologii	Liczba wyników	Udział rozpoznań w wynikach cytologii		Liczba rozpoznań #	
		CIN1	CIN23	CIN1	CIN23
ASC_US	7 649	93,1%	2,3%	11 540,87	3 385,27
ASC_H &	1 022	33,3%	66,7%		
LSIL	4 182	88,0%	10,2%		
HSIL	1 734	23,0%	76,9%		
AGC *	768	0,0%	100,0%		
<b>Szacowana liczba rozpoznań CIN w Polsce w okresie 1 roku §</b>				<b>23 082</b>	<b>6 771</b>

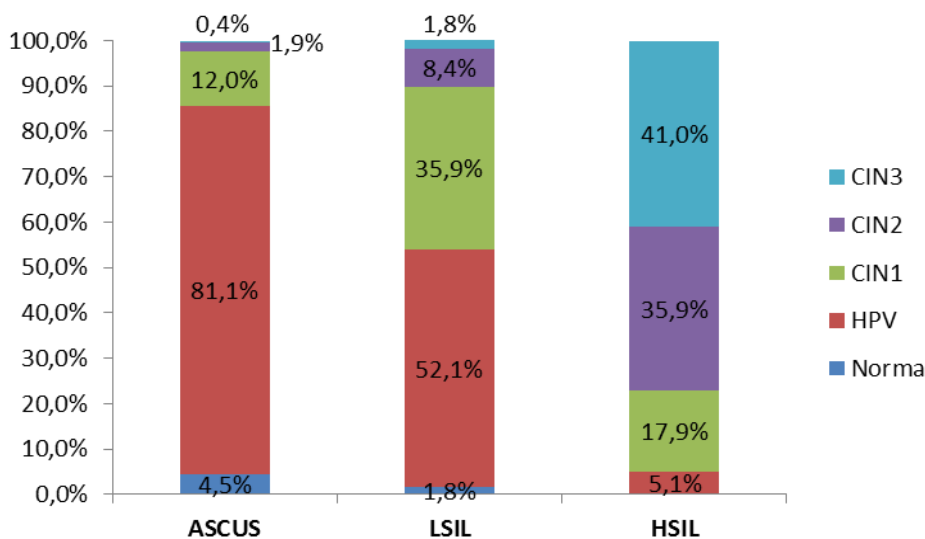
# - na podstawie Sprawozdania MZ z realizacji NPZChN za rok 2011,

§ - na podstawie opinii Eksperta wynik pomnożony przez 2,

& - założenie, 1/3 ASC-H odpowiada CIN1, a 2/3 CIN23,

\* - założenie, 100% AGC doliczono do CIN23.

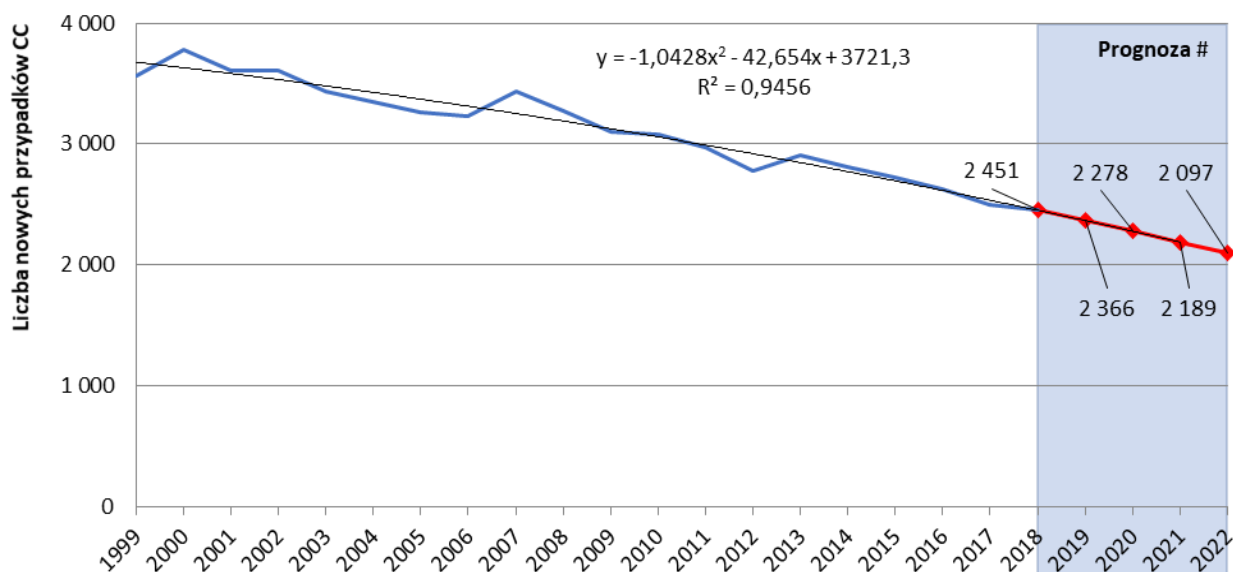
Rysunek 7. Struktura badanych kobiet według wyniku badania cytologicznego i rozpoznania histopatologicznego



### 5.3.5. Zapadalność na raka szyjki macicy

Prognozę dotyczącą liczby nowych przypadków kobiet z rakiem szyjki macicy w Polsce dla lat 2018-2022 przeprowadzono na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących zapadalności na raka szyjki macicy w latach 1999-2017 [9]. Na podstawie funkcji regresji wielomianowej (gdzie x oznacza wiek, a  $R^2$  współczynnik dopasowania) oszacowano, że w roku 2021 oraz 2022 zostanie zdiagnozowanych odpowiednio 2 189 oraz 2 097 nowych przypadków raka szyjki macicy w Polsce (Rysunek 8).

Rysunek 8. Liczba nowych przypadków kobiet z rakiem szyjki macicy (na podstawie danych KRN)



# - prognoza na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów



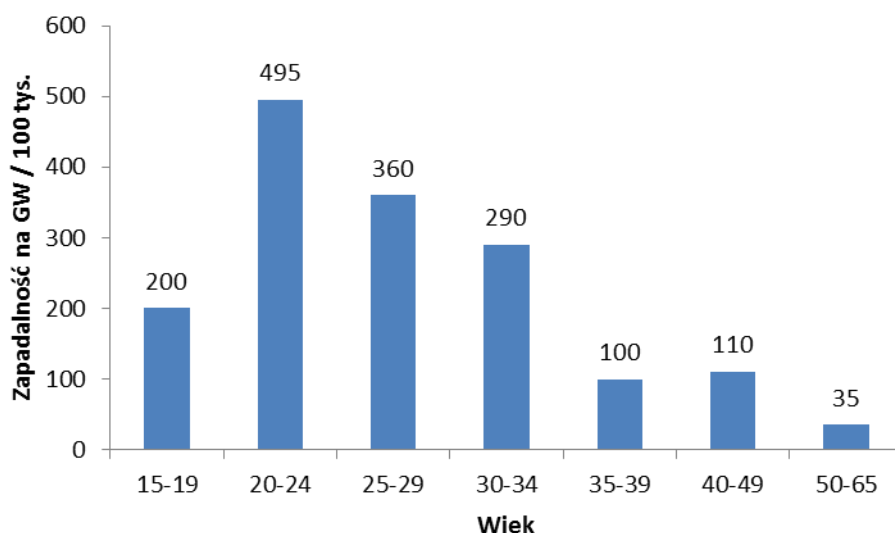
### 5.3.6. Zapadalność na brodawki płciowe

Nie odnaleziono polskich danych pozwalających oszacować współczynniki zapadalności na brodawki płciowe u kobiet w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych. W Biuletynie NIZP-PZH dotyczącym chorób zakaźnych i zatruć w Polsce prezentowane są wyłącznie dane dotyczące zapadalności na kłykciny kończyste w populacji ogólnej [25]. Zapadalność na brodawki płciowe w Polsce dla poszczególnych roczników została oszacowana na podstawie wyników badania Monsonego 2007 przeprowadzonego w populacji kobiet w wieku 15-65 lat we Francji [34] (Rysunek 9).

Na potrzeby analizy przyjęto założenie, że przebieg krzywej zapadalności w poszczególnych przedziałach wiekowych w Polsce jest taki jak we Francji. Na podstawie funkcji regresji wielomianowej (gdzie  $x$  oznacza wiek, a  $R^2$  współczynnik dopasowania) oszacowano liczbę nowych przypadków brodawek płciowych w kolejnych latach życia kobiet przy założeniu, że współczynnik zapadalności na brodawki płciowe u kobiet w wieku 13 lat (wiek kobiet, dla którego rozpoczęto modelowanie w niniejszej analizie) wynosi 0 (Rysunek 10).

Na podstawie danych WHO odnośnie rozkładu HPV wśród kobiet z prawidłowym wynikiem cytologii wyznaczono współczynnik określający stosunek pomiędzy częstością występowania HPV typ 6 i 11 w populacji kobiet we Francji do częstości występowania tych typów HPV w Polsce. Współczynnik ten wynosi 1,5714 (Tabela 8). Na tej podstawie wyznaczono współczynniki zapadalności na brodawki płciowe w populacji kobiet w Polsce (Rysunek 11).

Rysunek 9. Zapadalność na brodawki płciowe u kobiet - Monsonego 2007 (Francja)



Rysunek 10. Zapadalność na brodawki płciowe we Francji (na podstawie badania Monsonego 2007)

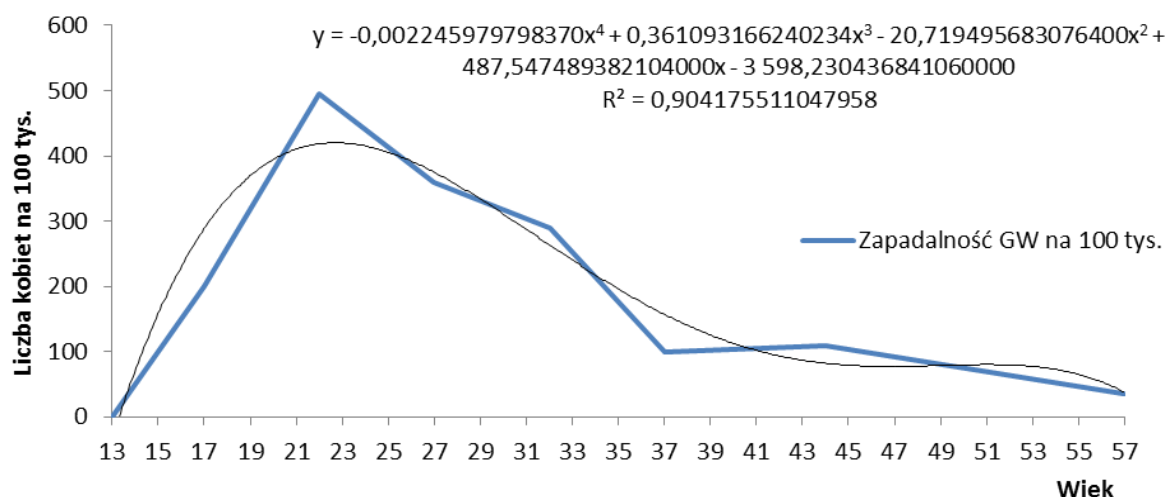
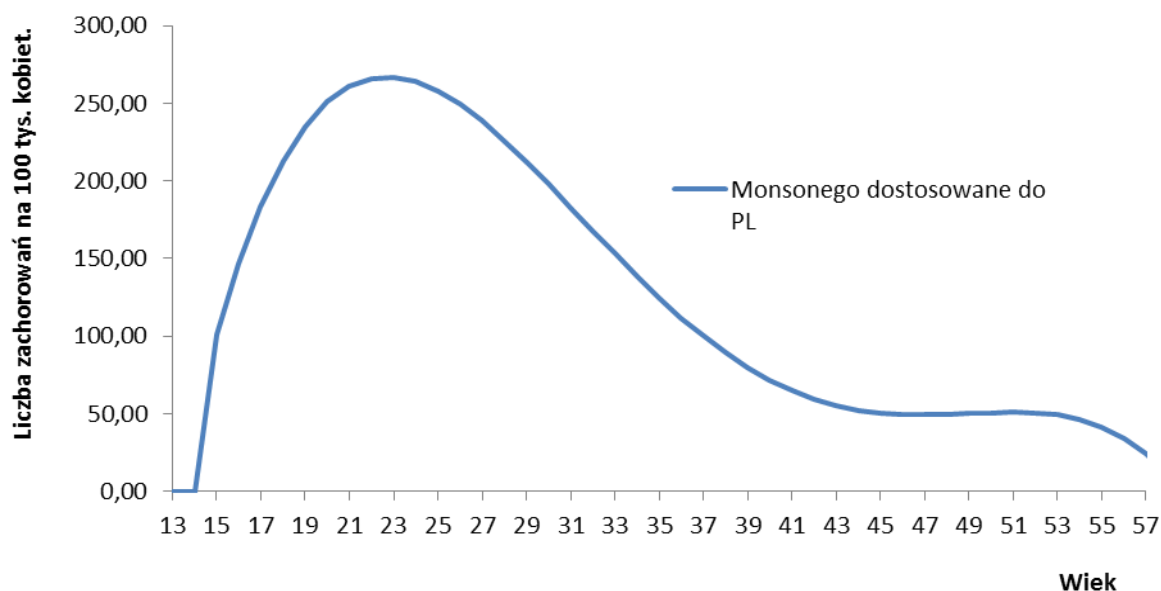


Tabela 8. Chorobowość HPV 6 i 11 u kobiet z prawidłowym wynikiem cytologicznym w Polsce i we Francji

Rok	Typ HPV	% kobiet z określonym typem HPV	
Polska	6	0,4%	0,7%
	11	0,3%	
Francja	6	0,9%	1,1%
	11	0,2%	
Współczynnik (Francja/Polska)			1,5714

Rysunek 11. Zapadalność na brodawki płciowe w Polsce



## 5.4. Skuteczność skringingu

W modelu uwzględniono czułość wykrywania CIN1 oraz CIN23 dla badania cytologicznego, a także dane odnośnie do odsetka pozytywnych wymazów cytologicznych w oparciu o wyniki metaanaliz 94 badań oceniających dokładność testu Papanicolaou (Nanda 2000 [26]).

Tabela 9. Skuteczność skringingu

Zmienna	Opis	Wartość
CIN1 detected	Czułość testu w odniesieniu do CIN1	71,5% (średnia 0,74 i 0,69)
CIN23 detected	Czułość testu w odniesieniu do CIN23	70,5% (średnia 0,83 i 0,58)
Estimated pos Pap smear	Odsetek pozytywnych wymazów	2,8% (średnia 1,93, 2,90, 1,92, 4,46)

## 5.5. Skuteczność szczepień przeciwko HPV

Dane dotyczące skuteczności szczepienia przeciwko HPV z zastosowaniem produktu Cervarix® oraz Gardasil®/Gardasil9® uwzględnione w modelu ekonomicznym pochodziły przede wszystkim z badań PATRICIA (Cervarix®) oraz FUTURE (Gardasil®), a także zostały ustalone na podstawie opinii ekspertów opracowujących model oraz [REDACTED]

[REDACTED] W ramach niniejszej analizy zweryfikowano poprawność oraz aktualność wykorzystanych danych, potwierdzając ich zgodność z wynikami przeglądu systematycznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Cervarix® względem placebo oraz szczepionki Gardasil®/Gardasil9® [4]. Wyniki uzyskane w ramach tej analizy są niemal identyczne (wynika to z liczebności populacji badań głównych w porównaniu do pozostałych badań uwzględnionych w metaanalizach), dlatego w ramach analizy ekonomicznej zachowano przyjęte w modelu dane dotyczące skuteczności szczepionek. Wyniki skuteczności względem zapobiegania CIN1 zostały oszacowane z wykorzystaniem danych dotyczących liczby przypadków CIN23+ oraz liczby przypadków CIN1+.

Skuteczność ogólna szczepień w zapobieganiu poszczególnym stanom chorobowym została skalkulowana na podstawie odsetka przypadków spowodowanych przez określone typy HPV pomnożonego przez skuteczność szczepienia w populacji kobiet niezakażonych danym typem HPV [18, 20, 21]. Skuteczność szczepionek Cervarix® oraz Gardasil®/Gardasil9® w zapobieganiu CIN, rakowi szyjki macicy oraz brodawek płciowych, które są związane z zakażeniem typami HPV zawartymi w danym produkcie została przyjęta na poziomie 98% dla wszystkich szczepionek (wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność w zakresie 96-100%) [14-19]. Ochrona krzyżowa (ochrona względem zakażenia typem HPV innym niż ten zawarty w szczepionce) w odniesieniu do zakażenia 10 innymi najczęściej

występującymi onkogennymi typami HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) została oceniona w badaniach klinicznych dla poszczególnych produktów (badania PATRICIA i FUTURE) [19-22].

W tabeli poniżej (Tabela 10) zestawiono wartości dotyczące skuteczności szczepionek oraz rozkładu poszczególnych typów HPV w Polsce, które uwzględniono w modelu w scenariuszu bazowym.

**Tabela 10. Skuteczność szczepień oraz rozkład poszczególnych typów HPV w Polsce**

Parametr	Skuteczność Cervarix® (vs Gardasil® / Gardasil9®)	Skuteczność Gardasil®	Skuteczność Gardasil9®
<b>CIN1</b>			
- HPV 16/18	98%	98%	98%
- ochrona krzyżowa	47,7% / 37,2%	23,4%	98,6%
- HPV 6/11	0%	98%	98%
<b>Skuteczność ogólna CIN1</b>	<b>50,3% (40,2%; 58,8%)</b>	<b>29,7% (17,7%; 40,0%)</b>	<b>47,1% (30,6%; 59,7%)</b>
<b>Brodawki płciowe (GW)</b>			
- HPV 6/11	0%	98%	98%
<b>Skuteczność ogólna GW</b>	<b>0% (0,0%; 0,0%)</b>	<b>82,8% (74,3%; 88,8%)</b>	<b>94,6% (75,7%; 100,0%)</b>
<b>CIN23</b>			
- HPV 16/18	98%	98%	98%
- ochrona krzyżowa	68,4% / 56,2%	32,5%	96,3%
<b>Skuteczność ogólna CIN23</b>	<b>64,9% (52,7%; 74,2%)</b>	<b>42,7% (23,7%; 57,3%)</b>	<b>62,8% (34,8%; 78,8%)</b>
<b>Rak szyjki macicy</b>			
- HPV 16/18	98%	98%	98%
- ochrona krzyżowa	68,4% / 91,4%	32,5%	96,3%
<b>Skuteczność ogólna CC</b>	<b>93,2% (78,9%; 98,7%)</b>	<b>43,0% (13,0%; 63,2%)</b>	<b>79,6% (63,7%; 95,6%)</b>

## 5.6. Wpływ ocenianych stanów zdrowia na jakość życia kobiet

Uwzględnione w dostosowywanym do warunków polskich modelu ekonomicznym wartości użyteczności stanów zdrowia (*utility*) oraz wartości *disutility* przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

W celu weryfikacji i ewentualnego ustalenia innych wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy danych The CEA Registry. W wyniku systematycznego przeszukania tej bazy nie odnaleziono dodatkowych pełniejszych danych dotyczących wartości użyteczności analizowanych stanów zdrowia.

**Tabela 11. Wartość użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia**

Oznaczenie	Opis	Wartość użyteczności / wartość <i>disutility</i>
<b>NoHPV</b>	Wartość użyteczności dla pełnego zdrowia	1

Oznaczenie	Opis	Wartość użyteczności / wartość <i>disutility</i>
<i>HPV</i>	Wartość użyteczności dla pełnego zdrowia – kobieta nie ma świadomości zakażenia HPV	1
<i>Genital Wart</i>	Wartość <i>disutility</i> dla wystąpienia brodawek płciowych	0,0396 [177, 23]
<i>CIN1</i>	Wartość użyteczności dla pełnego zdrowia – kobieta nie ma świadomości zakażenia CIN1	1
<i>CIN1det</i>	Wartość <i>disutility</i> dla zdiagnozowania CIN1	0,0766 [177, 23]
<i>CIN23</i>	Wartość użyteczności dla pełnego zdrowia – kobieta nie ma świadomości zakażenia CIN23	1
<i>CIN23det</i>	Wartość <i>disutility</i> dla zdiagnozowania CIN23	0,0230 [177, 23]
<i>Cancer</i>	Wartość <i>disutility</i> dla zdiagnozowania raka szyjki macicy	0,3830 [177, 23]
<i>cancer cured</i>	Wartość <i>disutility</i> dla wyleczonego raka szyjki macicy	0,1035 [24]
<i>Overall Death / Deathcc</i>	Wartość użyteczności dla stanu zgon ogółem oraz zgon z powodu raka szyjki macicy	0

## 5.7. Ocena kosztów

Celem analizy było porównanie kosztów zastosowania ocenianych sposobów zapobiegania występowaniu raka szyjki macicy u kobiet - szczepionki Cervarix®+Skrining w odniesieniu do samego Skriningu lub w odniesieniu do szczepionki Gardasil®/Gardasil9® + Skrining. Dodatkowo oceniono wpływ szczepienia przeciwko HPV na inne raki o etiologii HPV.

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny + świadczeniobiorca).

Ocena aspektów ekonomicznych szczepień przeciwko HPV jest stosunkowo trudna. Wpływa na to specyfika zakażeń HPV oraz fakt, iż ich skutki (zwłaszcza zmiany nowotworowe) pojawiają się nawet kilkadziesiąt lat po zakażeniu. Dane epidemiologiczne dotyczące zakażeń HPV wskazują, że większość aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn jest, było lub będzie w przyszłości zakażona tym wirusem. Wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko HPV, mimo znacznych nakładów finansowych w pierwszym okresie (rok szczepienia), może przynieść potencjalne oszczędności związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia raka szyjki macicy i innych raków o etiologii HPV w późniejszym okresie, co może mieć również wpływ na mniejszą utratę produktywności i niepogorszenie jakości życia.

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie leczenia pacjentki ze zmianami CIN, brodawkami płciowymi oraz rakiem szyjki macicy lub innym rakiem o etiologii HPV (rak odbytu, sromu i pochwy) korzystano z danych dotyczących realizacji i wydatków na świadczenia zdrowotne ze wszystkich oddziałów wojewódzkich NFZ w 2019 roku – baza danych uzyskana od NFZ. Z uzyskanych danych

wyodrębniono te, które odzwierciedlają schemat leczenia pacjentek w analizowanych stanach chorobowych.

Koszty leczenia poszczególnych stanów chorobowych oszacowane zostały na podstawie danych dotyczących wydatków związanych z leczeniem we wszystkich zakresach świadczeń dla następujących kodów rozpoznai:

- N87.0 (CIN1 - łagodna dysplazja szyjkowa),
- N87.1 (CIN2 - umiarkowana dysplazja szyjki macicy),
- N87.2 (CIN3 - nasiloną dysplazja szyjki macicy, niesklasyfikowana gdzie indziej),
- N87.9 (dysplazja szyjki macicy, nie określona),
- N87 (dysplazja szyjki macicy) oraz
- C53, C53.0, C53.1, C53.8, C53.9 (nowotwór złośliwy szyjki macicy),
- A63.0 (kłykciny kończyste/brodawki płciowe), a także
- C21, C21.0, C21.1, C21.2, C21.8 (nowotwór złośliwy odbytu),
- C51, C51.0, C51.1, C51.2, C51.8, C51.9 (nowotwór złośliwy sromu),
- C52 (nowotwór złośliwy pochwy).

W niniejszej analizie nie wyceniano poszczególnych procedur z uwagi na uzyskane od NFZ realne dane kosztowe z całego kraju. W analizie wykorzystano dane uzyskane z bazy NFZ za 2019 r. ze wszystkich wojewódzkich oddziałów Funduszu oraz ze wszystkich zakresów świadczeń. Uzyskane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Z perspektywy świadczeniobiorcy w analizie uwzględniono jedynie koszt dopłaty do ceny szczepionki przeciwko HPV oraz koszt farmakoterapii w przypadku wystąpienia brodawek płciowych (produkty lecznicze stosowane w leczeniu brodawek płciowych nie są obecnie refundowane ze środków publicznych).

Opis wyznaczania kosztów dla poszczególnych stanów chorobowych przedstawiono w rozdziale poniżej.

**Tabela 12. Baza danych NFZ wykorzystana w analizie ekonomicznej**

Rozpoznanie główne ICD10	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych świadczeń
C53.0 - BŁONA ŚLUZOWA SZYJKI MACICY	1 376	4 216 679,39
C53.1 - BŁONA ZEWNĘTRZNA SZYJKI MACICY	1 240	3 135 752,98
C53.8 - ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SZYJKI MACICY	4 065	14 993 661,27
C53.9 - SZYJKA MACICY, NIE OKREŚLONA	7 973	23 435 803,17
C53 - NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SZYJKI MACICY	13 598	16 600 332,67
N87.0 - ŁAGODNA DYSPLAZJA SZYJKOWA	10 626	5 176 740,78
N87.1 - UMIARKOWANA DYSPLAZJA SZYJKI MACICY	5 358	4 348 313,53
N87.2 - NASILONA DYSPLAZJA SZYJKI MACICY, NIESKLASYFIKOWANA GDZIE INDEJ	6 620	7 231 629,56

Rozpoznanie główne ICD10	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych świadczeń
N87.9 - DYSPLAZJA SZYJKI MACICY, NIE OKREŚLONA	14 815	10 809 290,10
N87 - DYSPLAZJA SZYJKI MACICY	24 989	4 202 993,73
A63.0 - BRODAWKI OKOLICY ODBYTOWEJ (PŁCIOWE) - KLYKCINY KOŃCZYSTE	2 049	582 589,83
C21.0 - ODBYT, NIE OKREŚLONY	674	1 591 863,67
C21.1 - KANAŁ ODBYTU	560	1 104 903,55
C21.2 - STREFA KLOAKOGENNA	28	39 780,06
C21.8 - ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ODBYTU I KANAŁU ODBYTU (UWAGA 5)	499	2 440 114,93
C21 - NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTU I KANAŁU ODBYTU	2 516	2 393 804,64
C51.0 - WARGI SROMOWE WIĘKSZE	365	1 343 004,58
C51.1 - WARGI SROMOWE MNIEJSZE	216	764 102,50
C51.2 - LECHTACZKA	39	178 439,32
C51.8 - ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SROMU (UWAGA 5)	342	1 847 305,61
C51.9 - SROM, NIE OKREŚLONE	1 460	6 716 411,85
C51 - NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SROMU	2 255	3 341 377,63
C52 - NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY POCHWY	805	2 547 160,45

## 5.8. Koszty diagnostyki oraz leczenia poszczególnych stanów chorobowych

W modelu ekonomicznym zostały uwzględnione koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego związane z finansowaniem badań przesiewowych, leczeniem zmian CIN1 i CIN23, brodawek płciowych oraz raka szyjki macicy. W przypadku finansowania szczepień przeciwko HPV założono możliwość współfinansowania tego świadczenia zdrowotnego przez świadczeniobiorcę. Świadczeniobiorca ponosi także koszty farmakoterapii w przypadku wystąpienia brodawek płciowych (preparaty stosowane w leczeniu brodawek płciowych nie są obecnie refundowane ze środków publicznych).

Pominięto ewentualne inne koszty świadczeń zdrowotnych generowane w trakcie całego życia kobiety (od momentu szczepienia do zgonu) z uwagi na trudność identyfikacji tych kosztów oraz fakt, iż nie są to najczęściej koszty różniące (nie wykazano do tej pory, by przeprowadzenie szczepienia przeciwko HPV wpływało istotnie na zachorowalność na inne choroby niż te zgodnie ze wskazaniami do stosowania szczepionek przeciwko HPV; model ekonomiczny uwzględnia wpływ szczepień na występowanie i koszty zmian przednowotworowych szyjki macicy i raka szyjki macicy, natomiast wpływ szczepień na występowanie i koszty leczenia raka odbytu, sromu i pochwy, wskazań do stosowania dodanych do ChPL szczepionki Cervarix® już po wprowadzeniu tego produktu na rynek, oceniono w osobnej analizie (rozdział 6)).

Ze względu na przyjętą perspektywę analizy nie uwzględniono również kosztów bezpośrednich niemedyycznych ani kosztów pośrednich.

W ramach modelu ekonomicznego uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt badań przesiewowych (badanie cytologiczne oraz diagnostyka pogłębiająca),
- koszt leczenia w stanie CIN1,
- koszt leczenia w stanie CIN2/3,
- koszt leczenia raka szyjki macicy,
- koszt leczenia brodawek płciowych,
- koszt szczepienia (koszt produktów leczniczych Cervarix® oraz Gardasil® i Gardasil9®).

W tabeli poniżej (Tabela 13) zestawiono poszczególne kategorie kosztowe związane z diagnostyką oraz leczeniem, które zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym, natomiast w kolejnych podrozdziałach przedstawiono koszty składające się na te kategorie kosztowe.

**Tabela 13. Zestawienie kategorii kosztowych dla poszczególnych stanów**

Kategoria kosztowa	Wykonana procedura	% kobiet poddanych procedurze	Koszt jednostkowy [zł]	Koszt roczny [zł]	Koszt uwzględniony w modelu [zł]
<b>Skrining regularny łącznie z fałszywie-pozytywnymi wymazami</b>	Badanie cytologiczne	100%	23,93	23,93	<b>25,47</b>
	Diagnostyka pogłębiająca	0,53%	317,75	1,67	
<b>Skrining regularny dla kobiet z ujemnym wynikiem wymazu (łącznie z wynikami fałszywie-negatywnymi)</b>	Badanie cytologiczne	100%	23,93	23,93	<b>23,93</b>
<b>Postępowanie w okresie roku po wykryciu CIN1</b>	Badanie cytologiczne	100%	23,93	23,93	<b>970,04</b>
	Diagnostyka pogłębiająca	100%	317,75	317,75	
	Leczenie	100%	628,36	628,36	
<b>Postępowanie w okresie roku po wykryciu CIN2 lub CIN3</b>	Badanie cytologiczne	100%	23,93	23,93	<b>1 308,45</b>
	Diagnostyka pogłębiająca	100%	317,75	317,75	
	Leczenie	100%	966,77	966,77	
<b>Roczny koszt leczenia raka szyjki macicy</b>	Leczenie	100%	7 088,99	7 088,99	<b>7 088,99</b>
<b>Leczenie brodawek płciowych</b>	Leczenie nefarmakologiczne	50%	284,33	142,16	<b>252,24</b>
	Farmakoterapia	50%	220,16	110,08	

### 5.8.1. Koszt badań przesiewowych

#### Skrining

W ramach Programu profilaktyki raka szyjki macicy badanie cytologiczne wykonuje się raz na 3 lata w grupie wiekowej kobiet (rocznikowo) 25-59 lat oraz corocznie w grupach ryzyka (nosicielki HPV, nieprawidłowe wyniki w wywiadzie).



W 2019 r. wykonano w Polsce 471 160 świadczeń w ramach diagnostyki (10.7000.156.02 Program profilaktyki raka szyjki macicy - etap diagnostyczny) oraz 2 472 świadczeń w ramach pogłębionej diagnostyki (10.0000.156.02 Program profilaktyki raka szyjki macicy - etap pogłębionej diagnostyki) badań cytologicznych w ramach Programu. W ramach tych badań wykonuje się ambulatoryjne pobranie materiału oraz ocenę w pracowni cytologicznej. Dane te wskazują, że weryfikacja wyników cytologii została przeprowadzona w 0,52% przypadków [46].

W tabeli poniżej (Tabela 14) zestawiono procedury i koszty związane z wykonaniem badania skriningowego oraz jego weryfikacji w przypadku pozytywnego wyniku badania.

Na podstawie danych prezentowanych na stronie NFZ w Informatorze o zawartych umowach oszacowano wartość jednego punktu rozliczeniowego na poziomie 9,10 zł dla etapu diagnostyki oraz 10,25 zł dla etapu diagnostyki pogłębionej.

Koszt jednego badania skriningowego został oszacowany na 23,93 zł, a koszt weryfikacji pojedynczego pozytywnego badania cytologicznego został oszacowany na poziomie 317,75 zł. Zatem średni ważony koszt badania skriningowego (łącznie z fałszywie-pozytywnymi wymazami), uwzględniając odsetek kobiet z wynikiem cytologii skierowanym do weryfikacji/pogłębionej diagnostyki, oszacowano na poziomie 25,47 zł.

**Tabela 14. Koszt badań przesiewowych**

Procedura (nazwa lub kod rozpoznania: kod świadczenia)	Wartość punktowa świadczenia	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Waga punktowa świadczenia	Wartość 1 punktu rozlicz.	Koszt świadczenia [zł]
<b>Programy zdrowotne - profilaktyczne programy zdrowotne - katalog zakresów i świadczeń</b>						
<b>10.7000.156.02</b>	Program profilaktyki raka szyjki macicy - etap diagnostyczny	5.12.00.0000006	Procedura diagnostyczna w programie profilaktyki raka szyjki macicy	2,63	9,10	23,93
<b>10.0000.156.02</b>	Program profilaktyki raka szyjki macicy - etap pogłębionej diagnostyki	5.12.00.0000052	Kolposkopia	11,0	10,25	112,75
		5.12.00.0000053	Kolposkopia z celowanym pobraniem wycinków i badaniem histopatologicznym	31,0		317,75
<b>Średni ważony koszt skriningu regularnego (łącznie z fałszywie-pozytywnymi wymazami)</b>						<b>25,47 zł</b>
<b>Koszt skriningu regularnego z ujemnym wynikiem wymazu (łącznie z wynikami fałszywie-negatywnymi)</b>						<b>23,93 zł</b>

### 5.8.2. Koszt postępowania w stanie CIN1

Koszt diagnostyki CIN1 oszacowano na podstawie publikowanych danych odnośnie realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy (powyżej). Przyjęto, że kobieta najpierw ma wykonaną cytologię, następnie badanie pogłębione (kolposkopię). Koszt leczenia kobiety w stanie CIN1 został oszacowany

natomiast na podstawie danych o liczbie oraz kosztach rozliczonych świadczeń z rozpoznaniem N87.0 oraz N87.9 uzyskanych od NFZ (rozdział 5.7, Tabela 12).

Średni ważony koszt diagnostyki oraz leczenia kobiety w stanie CIN1 w ciągu pierwszego roku po rozpoznaniu został oszacowany na poziomie 970,04 zł (Tabela 15).

**Tabela 15. Koszt postępowania w stanie CIN 1**

Kategoria	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych świadczeń	Koszt roczny [zł]	
Badanie cytologiczne	x	x	23,93	
Diagnostyka pogłębiona	x	x	317,75	
N87.0 - ŁAGODNA DYSPLAZJA SZYJKOWA	10 626	5 176 740,78	487,18	628,36
N87.9 - DYSPLAZJA SZYJKI MACICY, NIE OKREŚLONA	14 815	10 809 290,10	729,62	
<b>Średni ważony koszt postępowania w stanie CIN1 w ciągu 1 roku po rozpoznaniu</b>			<b>970,04 zł</b>	

### 5.8.3. Koszt postępowania w stanie CIN23

Koszt diagnostyki CIN23 oszacowano na podstawie publikowanych danych odnośnie realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy (powyżej). Przyjęto, że kobieta najpierw ma wykonać cytologię, następnie badanie pogłębione (kolposkopię). Koszt leczenia kobiety w stanie CIN23 został oszacowany natomiast na podstawie danych o liczbie oraz kosztach rozliczonych świadczeń z rozpoznaniem N87.1 oraz N87.2 uzyskanych od NFZ (rozdział 5.7, Tabela 12).

Średni ważony koszt diagnostyki oraz leczenia kobiety w stanie CIN23 w ciągu pierwszego roku po rozpoznaniu został oszacowany na poziomie 1 308,45 zł (Tabela 16).

**Tabela 16. Koszt postępowania w stanie CIN23**

Kategoria	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych świadczeń	Koszt roczny [zł]	
Badanie cytologiczne	x	x	23,93	
Diagnostyka pogłębiona	x	x	317,75	
N87.1 - UMIARKOWANA DYSPLAZJA SZYJKI MACICY	5 358	4 348 313,53	811,56	966,77
N87.2 - NASILONA DYSPLAZJA SZYJKI MACICY, NIESKLASYFIKOWANA GDZIE INDEJ	6 620	7 231 629,56	1 092,39	
<b>Średni ważony koszt postępowania w stanie CIN23 w ciągu 1 roku po rozpoznaniu</b>			<b>1 308,45 zł</b>	

### 5.8.4. Koszt leczenia raka szyjki macicy

Koszt leczenia kobiety z rakiem szyjki macicy został oszacowany na podstawie danych dotyczących kosztów rozliczonych świadczeń z rozpoznaniem C53, C53.0, C53.1, C53.8 oraz C53.9, uzyskanych od NFZ (rozdział 5.7, Tabela 12).

Na podstawie wyników modelu ekonomicznego oszacowano średni czas trwania/przebywania w stanie „rak szyjki macicy” na 3,52 roku, natomiast zapadalność na raka szyjki macicy wynosi w Polsce około 2,5 tys. przypadków rocznie (dane KRN za 2017 rok).

Średni ważony roczny koszt leczenia pacjentki z rakiem szyjki macicy został oszacowany zatem na poziomie 7 088,99 zł, natomiast koszt całkowity to 24 952,89 zł (Tabela 17).

**Tabela 17. Roczny koszt leczenia raka szyjki macicy**

Kategoria	Wartość rozliczonych świadczeń	Zapadalność (KRN)	Średni czas trwania choroby#
C53 - NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SZYJKI MACICY	16 600 332,67	2 500	3,52
C53.0 - BŁONA ŚLUZOWA SZYJKI MACICY	4 216 679,39		
C53.1 - BŁONA ZEWNĘTRZNA SZYJKI MACICY	3 135 752,98		
C53.8 - ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SZYJKI MACICY	14 993 661,27		
C53.9 - SZYJKA MACICY, NIE OKREŚLONA	23 435 803,17		
<b>Średni ważony roczny koszt postępowania w raku szyjki macicy</b>			<b>7 088,99 zł</b>

# - średni czas trwania choroby oszacowany w modelu ekonomicznym

### 5.8.5. Koszt leczenia brodawek płciowych

Koszt leczenia farmakologicznego brodawek płciowych ponosi w pełni pacjent, natomiast koszty leczenia zabiegowego oraz koszty innych świadczeń zdrowotnych (np. wizyty w poradni specjalistycznej, czy też hospitalizacji, jeśli jest konieczna) ponosi płatnik publiczny (NFZ).

Na podstawie opinii Eksperta [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] przyjęto założenie, że u połowy pacjentek z brodawkami płciowymi stosuje się wyłącznie leczenie farmakologiczne, natomiast u drugiej połowy leczenie zabiegowe.

Tak jak wskazano powyżej, farmakoterapia stosowana w leczeniu brodawek płciowych nie jest obecnie refundowana ze środków publicznych w Polsce. Średni koszt farmakoterapii wyznaczono na podstawie kosztu leków sprzedawanych w formie kremu, Aldara oraz Efudix, stosowanych najczęściej w tym wskazaniu. Na potrzeby analizy przyjęto dodatkowo założenie, że jedno opakowanie produktu stosowane jest w ramach terapii jednej pacjentki i udział obu preparatów w rynku jest równy. Ceny poszczególnych produktów leczniczych przyjęto na podstawie danych dostępnych na portalu Medycyna Praktyczna (z dnia 20 grudnia 2020 r.) (Tabela 18).

Średnie koszty postępowania w leczeniu niefarmakologicznym (koszty leczenia zabiegowego i innych świadczeń zdrowotnych), ponoszone przez płatnika publicznego, oszacowano na podstawie danych uzyskanych z NFZ (Tabela 19).

Średni koszt leczenia pacjentki z brodawkami płciowymi został oszacowany na poziomie 252,24 zł.

**Tabela 18. Koszt leczenia farmakologicznego brodawek płciowych (pacjent)**

Leczenie farmakologiczne	Udział w terapii brodawek płciowych	Cena detaliczna (dane - Medycyna Praktyczna) [zł]
Aldara 5%; krem; 50 mg/g; 12 saszetek 250 mg	50,0%	317,42
Efudix; krem; 50 mg/g (5%); 20 g	50,0%	122,90
<b>Średni ważony koszt leczenia farmakologicznego GW</b>		<b>220,16</b>

**Tabela 19. Koszt leczenia niefarmakologicznego brodawek płciowych (płatnik publiczny)**

Kategoria	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych świadczeń [zł]
A63.0 - BRODAWKI OKOLICY ODBYTOWEJ (PŁCIOWE) - KLYKCINY KOŃCZYSTE	2 049	582 589,83
<b>Średni koszt leczenia niefarmakologicznego GW</b>		<b>284,33</b>

**Tabela 20. Średni koszt leczenia brodawek płciowych (perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta)**

Terapia	Udział terapii	Koszt terapii [zł]	Koszt terapii [zł]
Farmakoterapia	50%	220,16	<b>252,24</b>
Leczenie niefarmakologiczne	50%	284,33	

## 5.9. Koszt szczepienia

Aktualnie żadna ze szczepionek przeciwko HPV nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach szczepień populacyjnych (ogólnokrajowych), a zakup szczepionki całkowicie finansowany jest przez świadczeniobiorcę lub w ramach programów polityki zdrowotnej realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego.

By możliwe było porównanie szczepionki Cervarix względem pozostałych dostępnych szczepionek przeciwko HPV, przyjęto, że zostaną one również objęte refundacją. Przy braku tego założenia wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego wskazywałyby na zerowe wydatki na te szczepienia z zastosowaniem szczepionki Gardasil®/Gardasil9® i taka analiza byłaby nieprzydatna w kontekście oceny opłacalności kosztowej szczepień przeciwko HPV.

[REDACTED]

W obliczeniach wykorzystano zasady obliczania cen refundowanych produktów leczniczych wprowadzone Ustawą z dnia 12 maja 2012 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) [5].

W analizie przyjęto 50% poziom odpłatności świadczeniobiorcy za produkty lecznicze stosowane w ramach szczepienia przeciwko HPV (zarówno w przypadku Cervarix®, jak również Gardasil® oraz Gardasil9®). Zgodnie z Ustawą nie ma przeciwwskazań, by produkt leczniczy Cervarix® został objęty refundacją ze środków publicznych z odpłatnością świadczeniobiorcy na poziomie 50%.

W analizie przyjęto również, że szczepionki, jeśli zostaną objęte refundacją, będą znajdowały się w różnych grupach limitowych z uwagi na inne wskazanie do stosowania w przypadku produktu Gardasil®/Gardasil9® (dodatkowo zapobieganie zakażeniom HPV-6 oraz HPV-11) w porównaniu do produktu Cervarix®. Szczepionki charakteryzują się wprawdzie podobnym mechanizmem działania, jednak mają inny skład ilościowy i jakościowy, w tym w przypadku szczepionki Cervarix® zastosowany jest inny adiuwant w porównaniu ze szczepionkami Gardasil®/Gardasil9®, który, jak się ocenia może mieć wpływ na efektywność szczepionki, a także jak wskazano wcześniej, szczepionki mają różne wskazania do stosowania. [REDACTED]

[REDACTED]

Przyjęte w analizie ceny za 1 dawkę szczepionki oraz 1 cykl szczepienia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Przyjęto także, że podanie szczepienia przeciwko HPV nie generuje dodatkowego kosztu poza kosztem produktów leczniczych, ponieważ szczepienia według aktualnych rozwiązań prawnych realizowane są w ramach podstawowej opieki zdrowotnej – rozliczane są według stawki kapitacyjnej. W przypadku dziewcząt w wieku 14 lat nie są wymagane dodatkowe badania kwalifikujące do szczepienia przeciwko HPV. Mając powyższe na uwadze, koszt zaszczepienia jedną dawką produktu Cervarix® lub Gardasil®/Gardasil9® równy jest kosztowi produktu leczniczego.

**Tabela 21. Koszty produktów leczniczych Cervarix® oraz Gardasil®/Gardasil9®**

Szczepionka	Cena zbytu netto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Koszt / cykl szczepienia*	Odpłatność 50% [zł] / dawkę	
					Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
Cervarix®						
Gardasil®						
Gardasil9®						

\* - ze względu na to, że w modelu ekonomicznym przyjęto, że szczepione będą dziewczęta 14-letnie, schemat dawkowania zgodnie z ChPL produktów jest następujący: 2-dawkowy dla Cervarix® i Gardasil9® oraz 3-dawkowy dla Gardasil®

## 6. Analiza wpływu szczepień na występowanie innych zmian

### 6.1. Założenia i zakres analizy

W celu oszacowania wpływu szczepień na występowanie nowotworów o etiologii HPV, innych niż rak szyjki macicy, przeprowadzono dodatkową analizę. W analizie uwzględniono pozostałe wskazania do stosowania dla produktu Cervarix®, tj. możliwość zapobiegania wystąpieniu raka odbytu (ICD-10: C21), raka sromu (C51) i raka pochwy (C52) u kobiet. Nie analizowano wpływu szczepień na występowanie i koszty leczenia zmian przednowotworowych odbytu, sromu i pochwy (uwzględnienie kosztów leczenia tych zmian w analizie zwiększyłoby dodatkowo oszacowane oszczędności wynikające z wprowadzenia szczepień przeciwko HPV).

Oszacowania przeprowadzono dla 1-rocznego horyzontu analizy, porównując aktualne obciążenie chorobą i koszty z obciążeniem i kosztami po zaszczepieniu populacji (wskaźnik zaszczepienia populacji przyjęto na takim samym poziomie jak w modelu ekonomicznym dla oceny wpływu szczepień przeciwko HPV na występowanie zmian przednowotworowych szyjki macicy i raka szyjki macicy). Ze względu na to, że analiza była przeprowadzona w okresie 1-rocznym, kosztów i efektów nie dyskontowano.

### 6.2. Dane uwzględnione w analizie

#### 6.2.1. Epidemiologia

Prognozę 1-roczonej zapadalności na raka o etiologii HPV, innego niż rak szyjki macicy, oszacowano dla 2021 r. na podstawie danych KRN dotyczących zapadalności na te nowotwory w latach 1999-2017 (szczegółowe oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym Excel).

Tabela 22. Roczna liczba nowych przypadków raka (innego niż rak szyjki macicy) o etiologii HPV w Polsce

Parametr	Rak odbytu	Rak sromu	Rak pochwy
1-roczna zapadalność	275 kobiet	626 kobiet	123 kobiety

#### 6.2.2. Skuteczność szczepień

W analizie wyjściowo przyjęto, że poszczególne szczepionki przeciwko HPV mają taką samą skuteczność w zakresie zapobiegania wystąpieniu raka o etiologii HPV, innego niż rak szyjki macicy, jak ta wykazana w odniesieniu do zapobiegania rakowi szyjki macicy (skuteczność ogólna - Tabela 10).

Skuteczność szczepionki dodatkowo dostosowano za pomocą „Population attributable fraction” (PAF) [48]. PAF reprezentuje frakcję nowotworów, o których sądzi się, że mają etiologię HPV. W publikacjach de Martel 2017 [49] oraz de Martel 2020 [50] oszacowano PAF dla raka odbytu na poziomie 88,0%, natomiast dla raka sromu na poziomie 48,0% i raka pochwy odpowiednio na poziomie 78,0%. W odniesieniu do raka odbytu przyjęto niższą wartość spośród danych odnalezionych w literaturze, z uwagi na to, że w aktualniejszej pracy (de Martel 2020) wynik odnosi się tylko do raka płaskonabłonkowego odbytu (Tabela 23).

Uwzględniono również poziom potencjalnej wyszczepialności w Polsce (przyjęto poziom wyszczepialności taki sam jak w modelu ekonomicznym, tj. na poziomie 60,0%).

Przyjęty w analizie poziom skuteczności/wpływu szczepień w przypadku innych nowotworów o etiologii HPV przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).

**Tabela 23. Wartości PAF dla raków o etiologii HPV, innych niż rak szyjki macicy**

Rozpoznanie	de Martel 2017 [55]	de Martel 2020 [56]	Wartości przyjęte w analizie
Rak odbytu	0,88	1,00 #	0,88
Rak sromu	0,25	0,48	0,48
Rak pochwy	0,78	0,78	0,78

# - rak płaskonabłonkowy odbytu

**Tabela 24. Skuteczność szczepień w przypadku innych nowotworów o etiologii HPV z uwzględnieniem poziomu wyszczepialności**

Parametr	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Skuteczność szczepień względem CC	<b>0,932</b>	<b>0,43</b>	<b>0,796</b>
<b>Rak odbytu</b>			
PAF	0,88	0,88	0,88
Poziom wyszczepialności	0,6	0,6	0,6
<b>Skuteczność szczepień względem raka odbytu</b>	<b>0,492</b>	<b>0,227</b>	<b>0,420</b>
<b>Rak sromu</b>			
PAF	0,48	0,48	0,48
Poziom wyszczepialności	0,6	0,6	0,6
<b>Skuteczność szczepień względem raka sromu</b>	<b>0,268</b>	<b>0,124</b>	<b>0,229</b>
<b>Rak pochwy</b>			
PAF	0,78	0,78	0,78
Poziom wyszczepialności	0,6	0,6	0,6
<b>Skuteczność szczepień względem raka pochwy</b>	<b>0,436</b>	<b>0,201</b>	<b>0,373</b>

### 6.2.3. Koszty

Koszt postępowania medycznego w przypadku innych niż rak szyjki macicy nowotworów o etiologii HPV został oszacowany na podstawie danych uzyskanych od NFZ dotyczących rocznych kosztów rozliczonych



świadczeń u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C21, C21.0, C21.1, C21.2 i C21.8 dla raka odbytu, C51, C51.0, C51.1, C51.2, C51.8 i C51.9 dla raka sromu oraz C51 dla raka pochwy.

Średni koszt leczenia pacjentki z rakiem odbytu został oszacowany na poziomie 17 934,08 zł, natomiast koszt leczenia pacjentki z rakiem sromu lub pochwy odpowiednio na poziomie 22 659,62 zł lub 20 782,81 zł (Tabela 25).

Oszacowane całkowite koszty postępowania w przypadku analizowanych nowotworów złośliwych są porównywalne z tymi oszacowanymi dla raka szyjki macicy, które wynoszą 24 952,89 zł.

**Tabela 25. Koszt postępowania w przypadku innych nowotworów o etiologii HPV**

Kategoria	Wartość rozliczonych świadczeń rocznie (dane NFZ) [zł]	Roczne koszty leczenia pacjentek [zł]	Zapadalność [kobiety]	Koszt leczenia pacjenta [zł]
C21.0 - ODBYT, NIE OKREŚLONY	1 591 863,67	4 923 450,47#	275	17 934,08
C21.1 - KANAŁ ODBYTU	1 104 903,55			
C21.2 - STREFA KLOAKOGENNA	39 780,06			
C21.8 - ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ODBYTU I KANAŁU ODBYTU	2 440 114,93			
C21 - NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTU I KANAŁU ODBYTU	2 393 804,64	14 190 641,49	626	22 659,62
C51.0 - WARGI SROMOWE WIĘKSZE	1 343 004,58			
C51.1 - WARGI SROMOWE MNIEJSZE	764 102,50			
C51.2 - LECHTACZKA	178 439,32			
C51.8 - ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SROMU	1 847 305,61			
C51.9 - SROM, NIE OKREŚLONE	6 716 411,85	2 547 160,45	123	20 782,81
C51 - NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SROMU	3 341 377,63			
C52 - NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY POCHWY	2 547 160,45			

# - na podstawie danych KRN na 2017 r. uwzględniono udział kobiet względem mężczyzn wśród leczonych przez NFZ na poziomie 65%

## 7. Wyniki analizy ekonomicznej - szczepienie Cervarix® lub Gardasil/Gardasil9®+Skrining vs Skrining

### 7.1. Analiza deterministyczna

#### 7.1.1. Wyniki zdrowotne

Wyniki analizy wskazują, że rozszerzenie profilaktyki raka szyjki macicy o szczepienie przeciwko HPV z zastosowaniem szczepionki Cervarix lub Gardasil/Gardasil9 względem samego Skriningu w analizowanym wskazaniu u 14-letnich dziewcząt w dożywotnim horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi mierzonymi parametrami LY i QALY. W modelu oszacowano, że w analizowanej kohorcie kobiet zastosowanie strategii Cervarix+Skrining skutkuje uzyskaniem

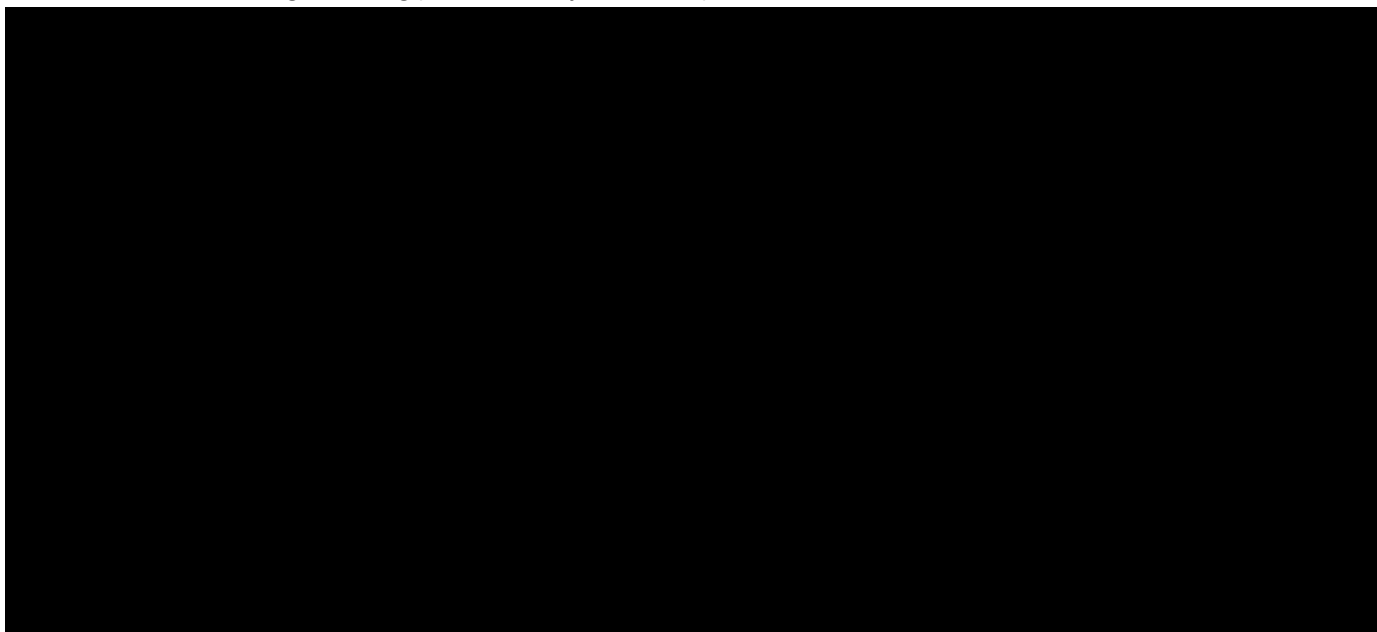
W porównaniu do Skriningu wszystkie strategie z zastosowaniem szczepienia przeciwko HPV wykazują wyższą skuteczność w odniesieniu do zapobiegania występowaniu zarówno CIN, jak również zachorowań i zgonów związanych z rakiem szyjki macicy. Liczba zapobieżonych przypadków CIN1, CIN23 oraz raka szyjki macicy, a także zgonów z powodu raka szyjki macicy jest większa w przypadku porównania Cervarix+Skrining vs Skrining

względem strategii Cervarix+Skrining jest skuteczniejsza w zakresie CIN1 i CIN23, ale strategia Cervarix+Skrining jest skuteczniejsza od w zakresie zapobiegania zachorowaniom i zgonom z powodu raka szyjki macicy. Zastosowanie strategii Gardasil/Gardasil9+Skrining zamiast strategii Skrining oraz Cervarix+Skrining zapobiega występowaniu dodatkowych zmian chorobowych związanych z zakażeniem typami 6 i 11 wirusa HPV (brodawki płciowe) (Tabela 26, Rysunek 12).

Tabela 26. Wyniki zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym (wartości niezdyktowane) – Cervarix+Skrining i Gardasil/Gardasil9+Skrining vs Skrining

Kategoria wyników	Cervarix +Skrining	Skrining	Gardasil +Skrining	Gardasil9 +Skrining	Różnica inkrementalna		
					Cervarix +Skrining vs Skrining	Gardasil +Skrining vs Skrining	Gardasil9 +Skrining vs Skrining
Wystąpienie CC							
Zgon z powodu CC							
Wystąpienie GW							
Wystąpienie CIN1							
Wystąpienie CIN123							
Lata życia							
QALY							

Rysunek 12. Wyniki zdrowotne (LY i QALY) w dożywotnim horyzoncie czasowym – Cervarix+Skrining i Gardasil/Gardasil9+Skrining vs Skrining (wartości niezdyskontowane)

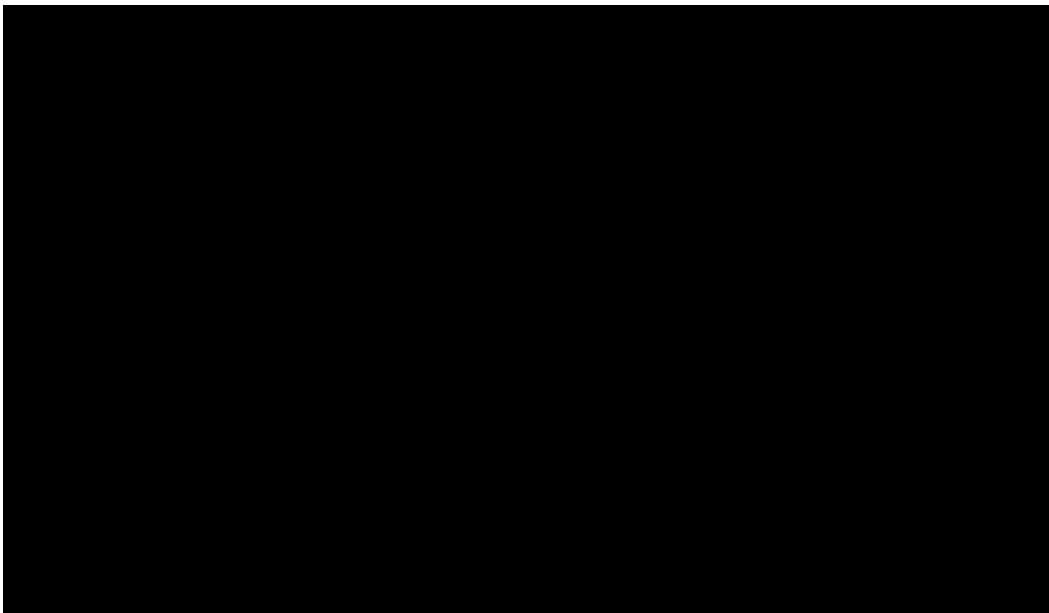


Poniżej przedstawiono dodatkowo niezdyskontowane wyniki analizy dotyczące efektów zdrowotnych dla kohorty 196 tys. kobiet, która stanowi populację docelową w 2021 roku (Rysunek 13, Rysunek 14, Tabela 27). Przedstawiono również modelowane w analizie współczynniki zapadalności na CIN1, CIN23, raka szyjki macicy oraz brodawki płciowe w kolejnych latach od szczepienia przeciwko HPV (Rysunek 15- Rysunek 18).

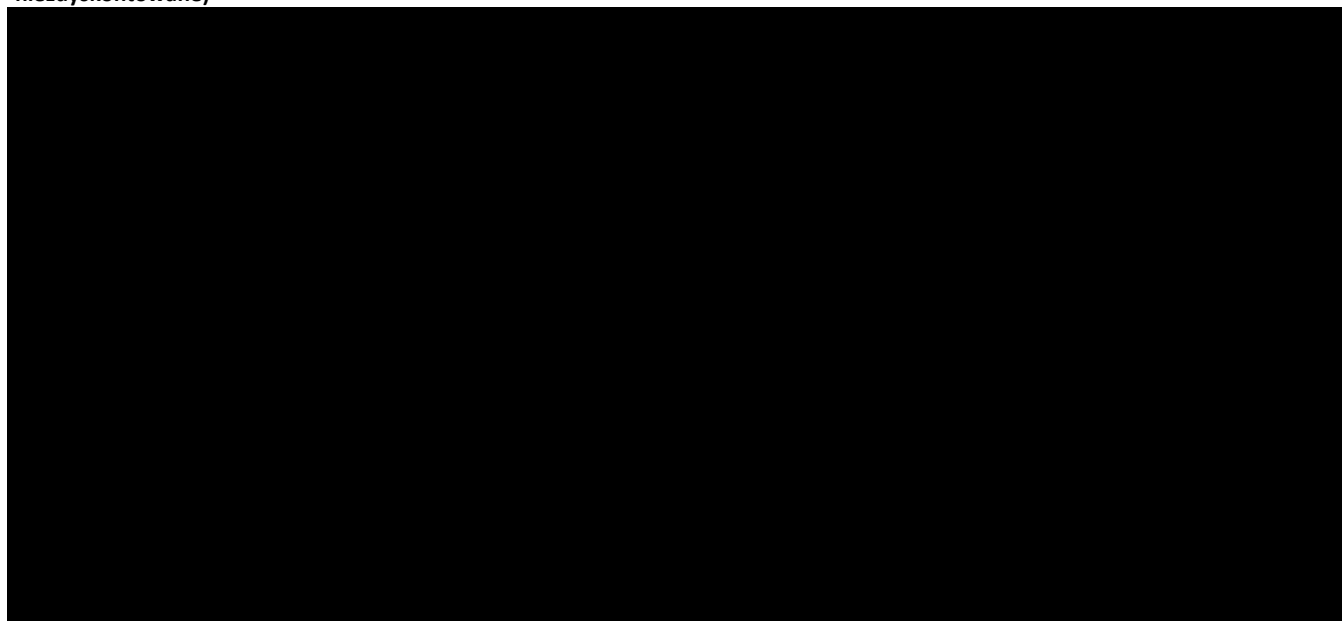
Tabela 27. Wyniki zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining i Gardasil/Gardasil9+Skrining vs Skrining w kohorcie 196 tys. kobiet (wartości zdyskontowane)

Kategoria wyników	Cervarix +Skrining	Skrining	Gardasil +Skrining	Gardasil9 +Skrining	Różnica inkrementalna		
					Cervarix+ Skrining vs Skrining	Gardasil+ Skrining vs Skrining	Gardasil9 +Skrining vs Skrining
Przypadki zachorowania na CC							
Zgony związane z CC							
LY							
QALY							

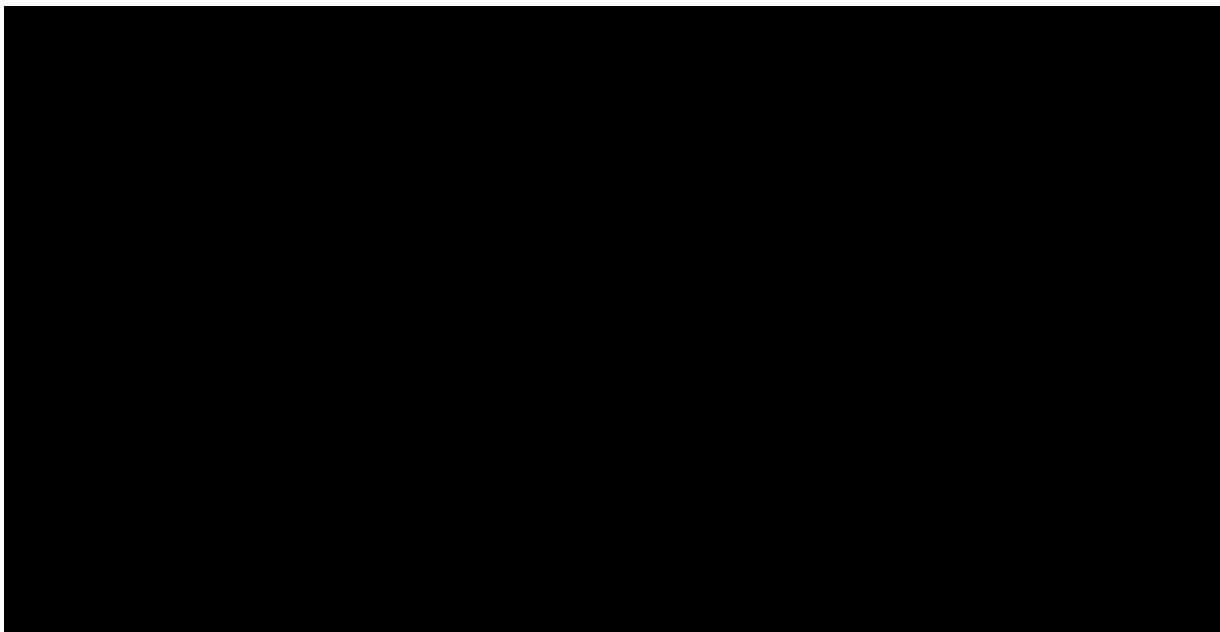
**Rysunek 13. Wyniki zdrowotne (CC) w dożywotnim horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining i Gardasil/Gardasil9+Skrining vs Skrining – liczba przypadków zmian chorobowych w kohorcie 196 tys. kobiet (wartości niezdyskontowane)**



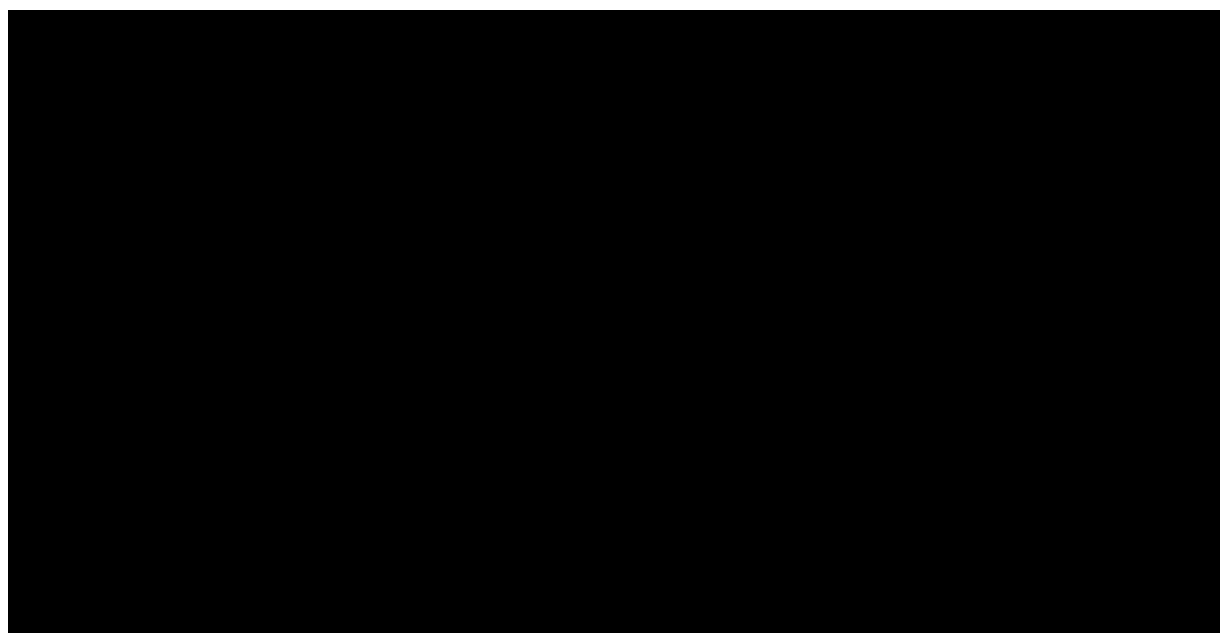
**Rysunek 14. Wyniki zdrowotne (CIN i GW) w dożywotnim horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining i Gardasil/Gardasil9+Skrining vs Skrining – liczba przypadków zmian chorobowych w kohorcie 196 tys. kobiet (wartości niezdyskontowane)**



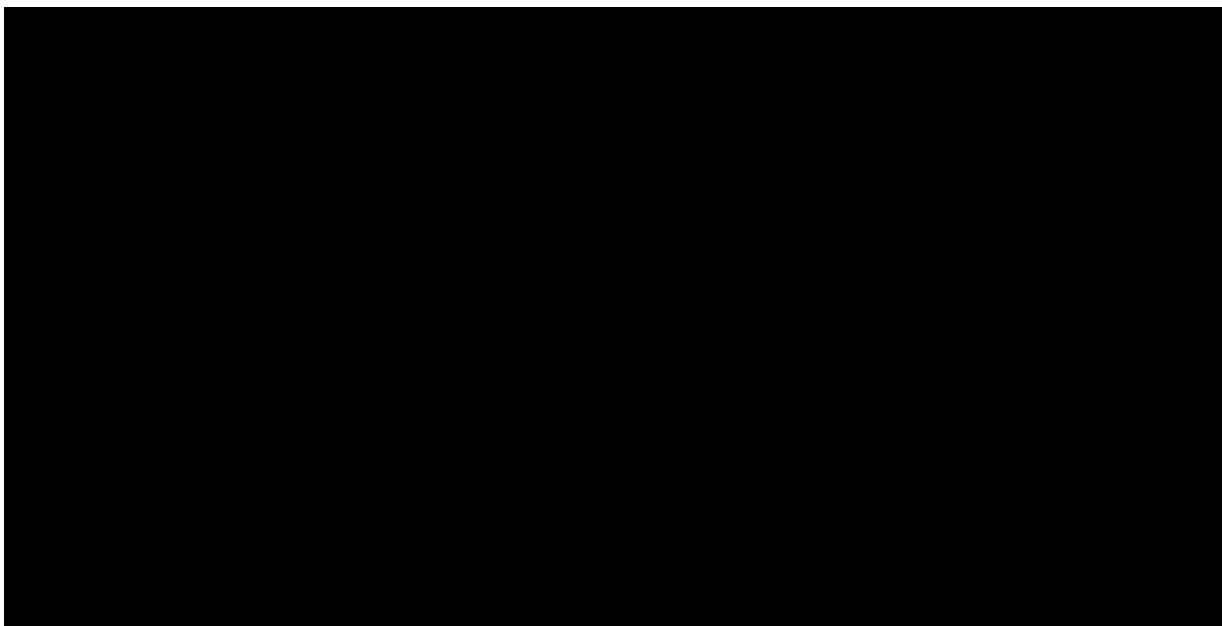
Rysunek 15. Zapadalność CIN1 (wartości niezdyskontowane)



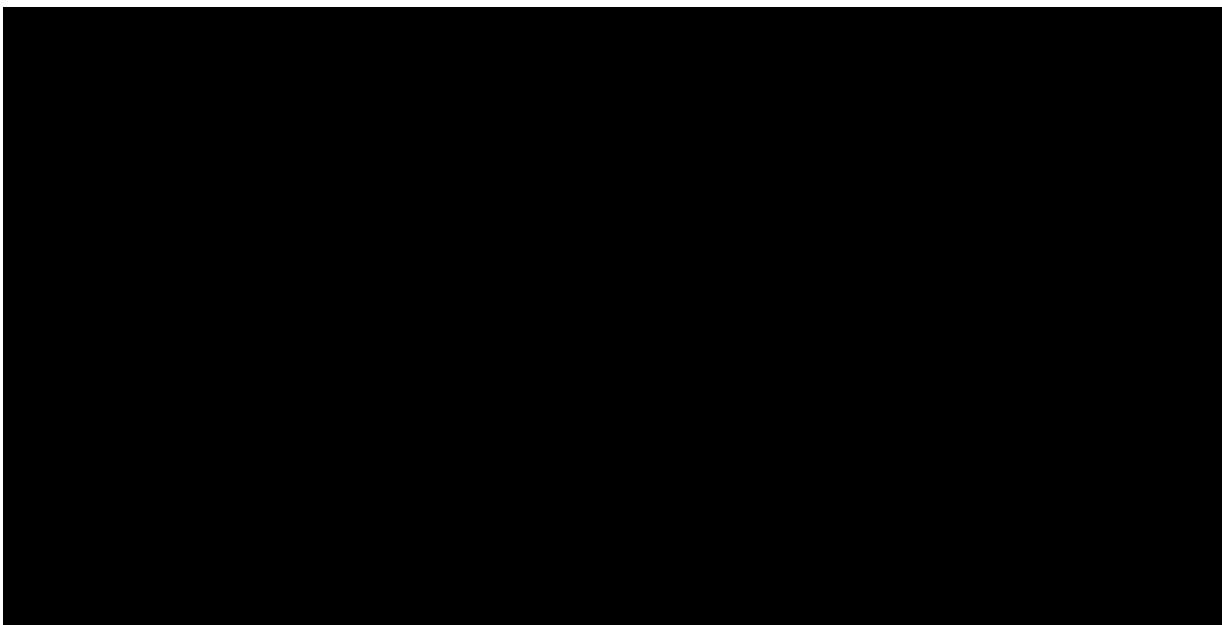
Rysunek 16. Zapadalność CIN23 (wartości niezdyskontowane)



Rysunek 17. Zapadalność CC (wartości niezdyskontowane)



Rysunek 18. Zapadalność GW (wartości niezdyskontowane)



### 7.1.2. Wyniki ekonomiczne

Wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i świadczeniobiorcy dotyczące zastosowania Cervarix+Skrining lub Gardasil/Gardasil9+Skrining w porównaniu ze Skriningiem w dożywotnim horyzoncie czasowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Wydatki płatnika (bez względu na przyjętą perspektywę analizy) w kohorcie Cervarix+Skrining oraz kohorcie Gardasil/Gardasil9+Skrining przewyższają wydatki ponoszone w grupie Skrining ze względu na koszty szczepień, które ponoszone są na początku okresu modelowania.

Tabela 28. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining i Gardasil/Gardasil9+Skrining vs Skrining – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria wyników	Cervarix+Skrining	Skrining	Gardasil+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica inkrementalna		
					Cervarix+Skrining vs Skrining	Gardasil+Skrining vs Skrining	Gardasil9+Skrining vs Skrining
Koszt szczepień							
Koszty badań przesiewowych							
Koszty leczenia w stanie CIN1							
Koszty leczenia w stanie CIN23							
Koszt leczenia brodawek płciowych							
Koszty leczenia raka szyjki macicy							
<b>Koszty ogółem</b>							

Tabela 29. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining i Gardasil/Gardasil9+Skrining vs Skrining – perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy

Kategoria wyników	Cervarix+Skrining	Skrining	Gardasil+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica inkrementalna		
					Cervarix+Skrining vs Skrining	Gardasil+Skrining vs Skrining	Gardasil9+Skrining vs Skrining
Koszt szczepień							
Koszty badań przesiewowych							
Koszty leczenia w stanie CIN1							
Koszty leczenia w stanie CIN23							
Koszt leczenia brodawek płciowych							
Koszty leczenia raka szyjki macicy							
<b>Koszty ogółem</b>							

### 7.1.3. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny i świadczeniobiorca) w dożywotnym horyzoncie czasowym dla porównania strategii Cervarix+Skrining i strategii Gardasil/Gardasil9+Skrining względem Skriningu przedstawiono w tabelach poniżej.

Bez względu na przyjętą perspektywę analizy wszystkie szczepionki przeciwko HPV w porównaniu ze Skrinikiem są interwencjami efektywnymi kosztowo (są skuteczniejsze, lecz droższe względem Skriningu). Z perspektywy płatnika publicznego wartość ICUR jest znacznie niższa niż wartość jednokrotności PKB na 1 mieszkańca, co zgodnie z wytycznymi WHO wskazuje na wysoką efektywność kosztową interwencji.

**Tabela 30. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – Cervarix+Skrining, Gardasil+Skrining oraz Gardasil9+Skrining vs Skring**

Kategoria wyników	Skrining	Cervarix+Skrining	Gardasil+Skrining	Gardasil9+Skrining
Iloraz kosztów-użyteczności CUR [zł/QALY]				
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu - ICUR (vs Skring) [zł/QALY]				

**Tabela 31. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy – Cervarix+Skrining, Gardasil+Skrining oraz Gardasil9+Skrining vs Skring**

Kategoria wyników	Skrining	Cervarix+Skrining	Gardasil+Skrining	Gardasil9+Skrining
Iloraz kosztów-użyteczności CUR [zł/QALY]				
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu - ICUR (vs Skring) [zł/QALY]				

### 7.1.4. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

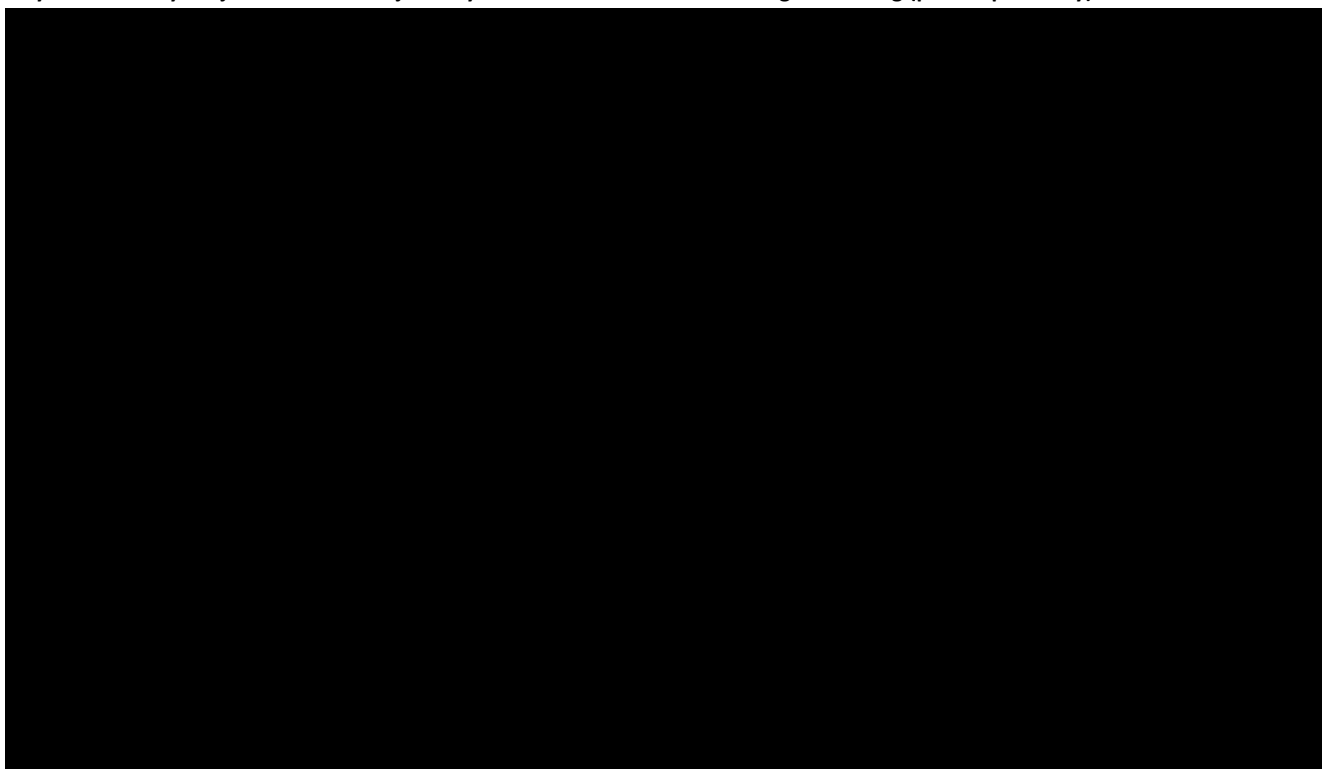
W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany parametrów przyjętych w modelu na wyniki analizy ekonomicznej. W tabelach poniżej zestawiono wyniki dla poszczególnych scenariuszy analizy.

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej w obu analizowanych perspektywach. We wszystkich analizowanych scenariuszach wykazano wysoką efektywność kosztową strategii Cervarix+Skrining względem strategii Skring (również strategia Gardasil/Gardasil9+Skrining względem Skriningu wykazuje wysoką efektywność kosztową – szczegółowe wyniki w arkuszu kalkulacyjnym Excel). Rozrzut uzyskiwanych wyników jest niewielki. Największy rozrzut uzyskiwanych



wyników obserwowano w przypadku zmiany założeń dotyczących wskaźników zapadalności na onkogenne HPV (Rysunek 19, Rysunek 20).

**Rysunek 19. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - Cervarix+Skrining vs Skrining (płatnik publiczny)**



**Rysunek 20. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - Cervarix+Skrining vs Skrining (płatnik publiczny i świadczeniobiorca)**

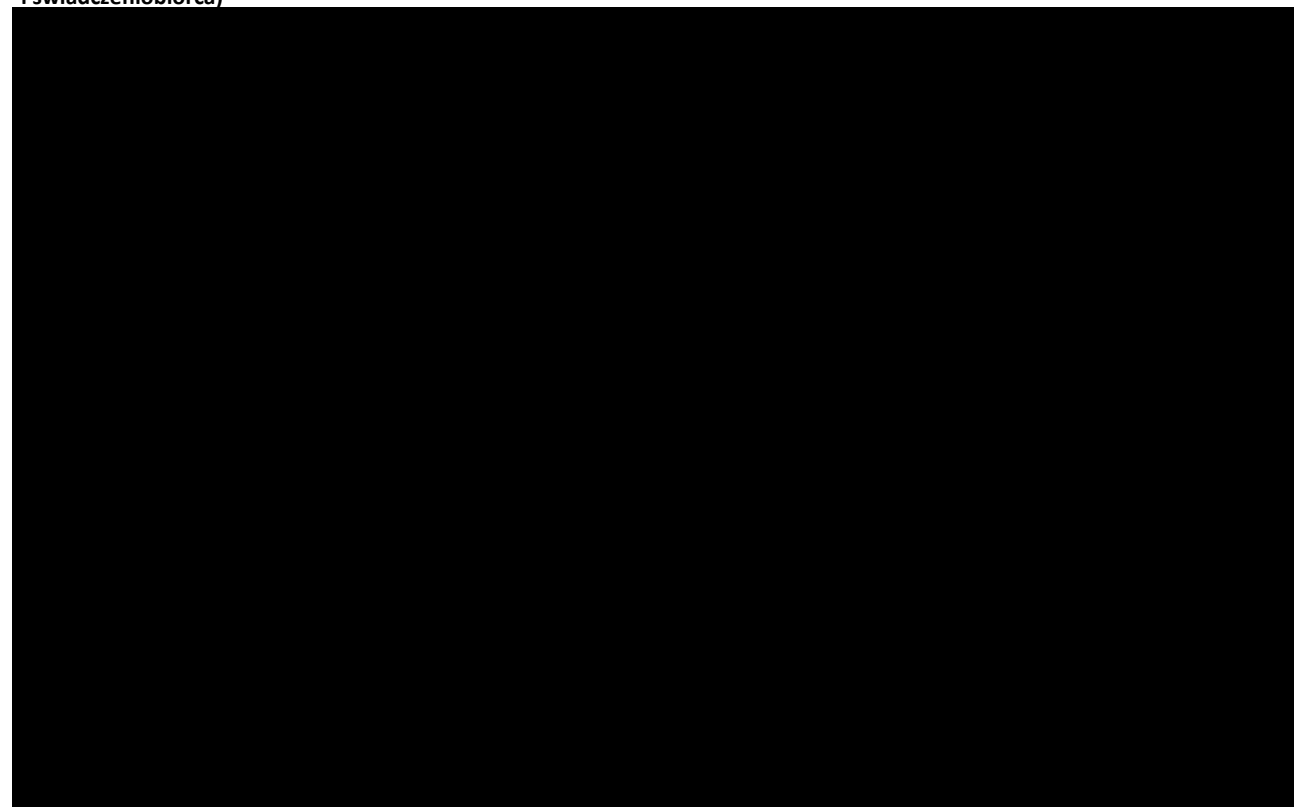


Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Cervarix+Skrining vs Skrining (płatnik publiczny)

Parametr	Koszty [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR		Cena progowa	
	Cervarix+Skrining	Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Skrining	Różnica	[zł/QALY]	% zmiana	[zł]	% zmiana

Parametr	Koszty [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR		Cena progowa	
	Cervarix+Skrining	Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Skrining	Różnica	[zł/QALY]	% zmiana	[zł]	% zmiana

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Cervarix+Skrining vs Skrining (płatnik publiczny i świadczeniobiorca)

Parametr	Koszty [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR		Cena progowa	
	Cervarix+Skrining	Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Skrining	Różnica	[zł/QALY]	% zmiana	[zł]	% zmiana

Parametr	Koszty [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR		Cena progowa	
	Cervarix+Skrining	Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Skrining	Różnica	[zł/QALY]	% zmiana	[zł]	% zmiana

### 7.1.5. Analiza wariantów

W ramach niniejszej pracy, obok jednokierunkowej analizy wrażliwości, rozważono dodatkowe warianty analizy.

Wariant bazowy analizy nie zakładał skuteczności szczepionki Cervarix względem GW. Jedno z najnowszych doniesień naukowych wskazuje jednak, że szczepionka Cervarix również może mieć pewien wpływ na występowanie GW [52]. Przeanalizowano także wpływ zmiany założeń odnośnie do skuteczności Cervarix, przyjmując „najgorszy” i „najlepszy” scenariusz skuteczności szczepionki Cervarix oraz wpływ krótszego horyzontu analizy (do 30, 40, 50, 60 lub 70 r.ż.) i wieku podania szczepienia (9, 10, 11, 12 lub 13 lat).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Wytycznych AOTMiT, w analizie wrażliwości uwzględniono inne niż w scenariuszu bazowym wartości stopy dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (rozdział 2.5).



Różnica kosztów oraz różnica efektów zdrowotnych pomiędzy strategiami była największa w zależności od przyjętego horyzontu czasowego oraz stopy dyskontowania. Im krótszy horyzont czasowy analizy tym wartość ICUR jest wyższa (przy przyjęciu horyzontu czasowego analizy na poziomie 30 r.ż. kobiet wartość ICUR wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego; jednak należy zaznaczyć, że taki horyzont czasowy analizy jest zdecydowanie zbyt krótki w przypadku analiz ekonomicznych dla szczepień przeciwko HPV, które ukierunkowane są przede wszystkim na zapobieganie zmianom nowotworowym). Przy przyjęciu braku dyskontowania efektów uzyskiwano najbardziej korzystne wyniki dla szczepionki Cervarix. Wynika to z tego, że w przypadku ocenianej interwencji koszty profilaktyki z zastosowaniem szczepionki ponoszone są na początku, natomiast efekty zdrowotne uzyskiwane są dopiero po wielu latach, a szczepionka Cervarix zmniejsza ryzyko zmian o etiologii HPV.

Tabela 34. Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy – Cervarix+Skrining vs Skrining (płatnik publiczny)

Parametr	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN [zł]	Zmiana progowej CZN [%]
	Cervarix+Skrining	Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Skrining	Różnica			
[Redacted content]									

Tabela 35. Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy – Cervarix+Skrining vs Skrining (płatnik publiczny i świadczeniobiorca)

Parametr	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN [zł]	Zmiana progowej CZN [%]
	Cervarix+Skrining	Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Skrining	Różnica			

### 7.1.6. Progowa analiza dla ceny zbytu netto szczepionki Cervarix

W analizie ekonomicznej wykazano, że strategia Cervarix+Skrining jest technologią wysoce efektywną kosztowo względem Skriningu, dlatego progowa cena zbytu netto jest dużo wyższa od proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto, bez względu na przyjętą perspektywę analizy.

W perspektywie płatnika publicznego progowa cena zbytu netto 1 dawki produktu leczniczego Cervarix® wynosi [REDACTED]

Tabela 36. Progowa cena zbytu netto szczepionki Cervarix® dla porównania Cervarix+Skrining vs Skrining

Perspektywa analizy	Aktualna cena zbytu netto / 1 dawkę Cervarix	Progowa cena zbytu netto / 1 dawkę Cervarix	Zmiana
Płatnik publiczny			
Płatnik publiczny i świadczeniobiorca			

## 7.2. Analiza probabilistyczna

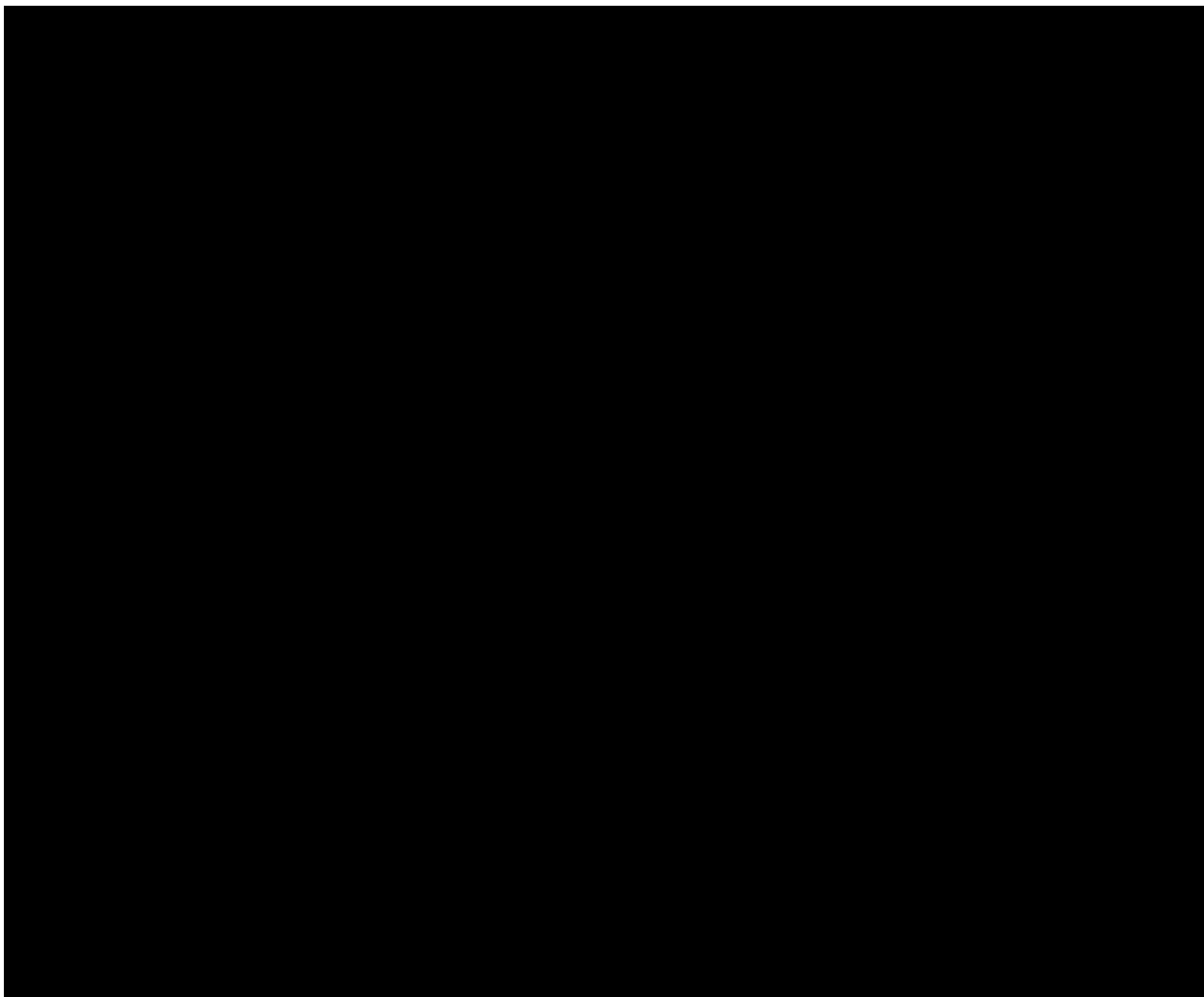
W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz QALY.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego zaprezentowano na wykresie poniżej (Rysunek 21). Prawdopodobieństwo opłacalności strategii Cervarix+Skrining względem strategii Skrining zostało oszacowane na poziomie 100%.

W przypadku wszystkich wyników symulacji strategia Cervarix+Skrining jest skuteczniejsza, lecz droższa względem strategii Skrining (100% wyników znajduje się w I ćwiartce).



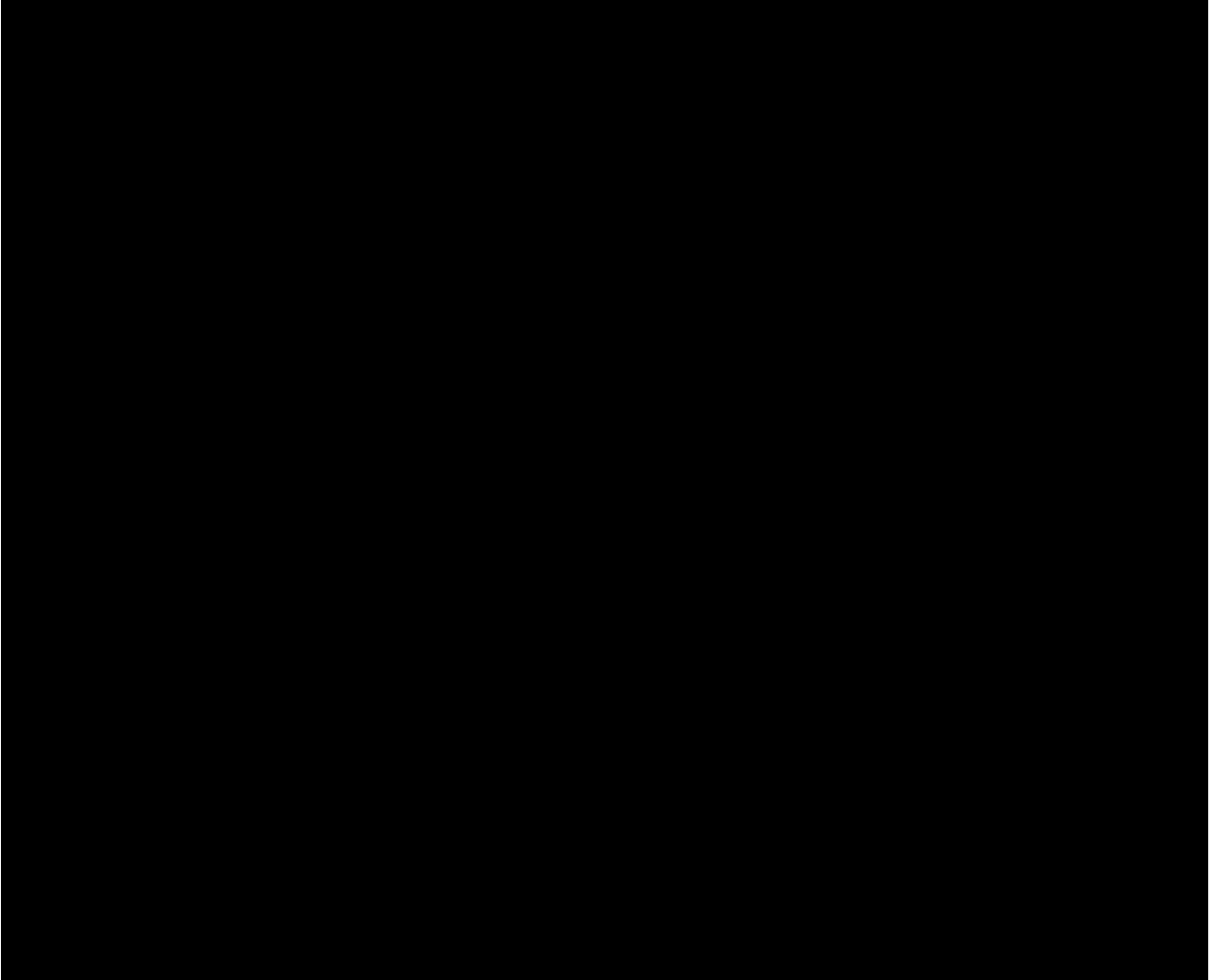
Rysunek 21. Wyniki analizy probabilistycznej - Cervarix+Skrining vs Skrining – perspektywa płatnika publicznego



Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy zaprezentowano na wykresie poniżej (Rysunek 22). Prawdopodobieństwo opłacalności strategii Cervarix+Skrining względem strategii Skrining zostało oszacowane również na poziomie 100%.

W przypadku wszystkich wyników symulacji strategia Cervarix+Skrining jest skuteczniejsza, lecz droższa względem strategii Skrining (100% wyników znajduje się w I ćwiartce).

Rysunek 22. Wyniki analizy probabilistycznej - Cervarix+Skryning vs Skryning – perspektywa płatnika za świadczenia zdrowotne



## 8. Wyniki analizy ekonomicznej Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining / Gardasil9+Skrining

### 8.1. Analiza deterministyczna

#### 8.1.1. Wyniki zdrowotne

Wyniki analizy wskazują, że rozszerzenie profilaktyki raka szyjki macicy o szczepienie przeciwko HPV z zastosowaniem szczepionki Cervarix® względem szczepionki Gardasil® oraz Gardasil9® w analizowanym wskazaniu u 14-letnich dziewcząt w dożywotnim horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi mierzonymi parametrami LY i QALY.

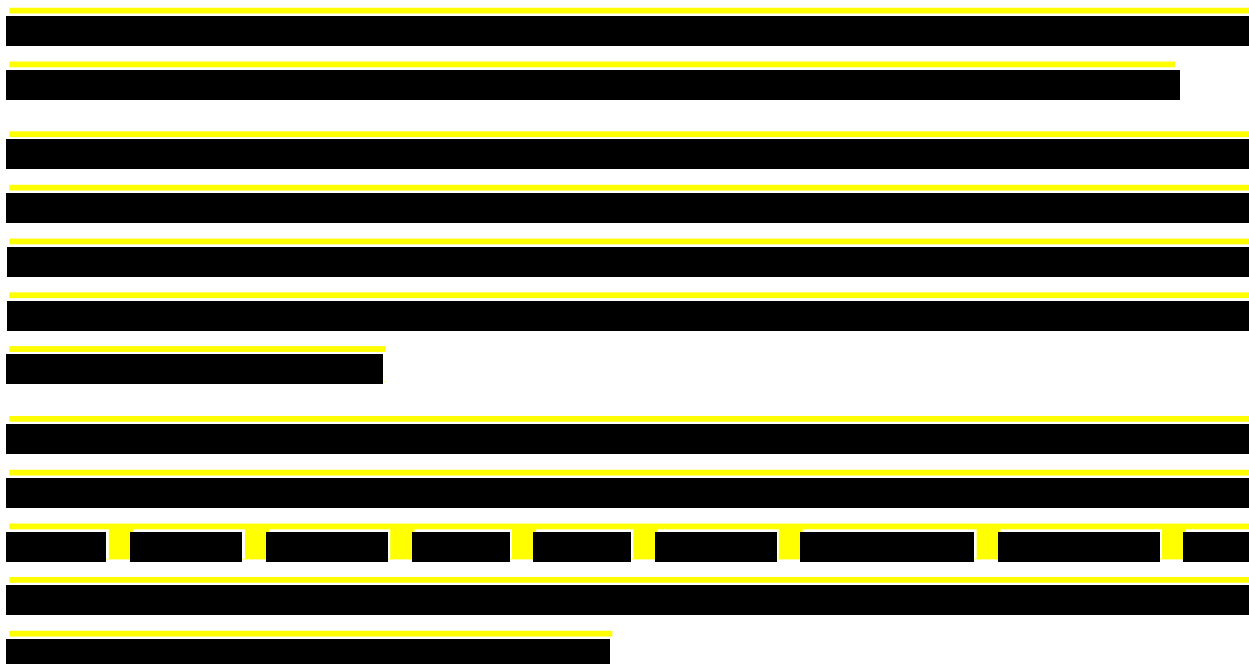


Tabela 37. Wyniki zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym (wartości niezdyskontowane) – Cervarix+Skrining vs Gardasil/Gardasil9+Skrining

Kategoria wyników	Gardasil+Skrining	Cervarix+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica inkrementalna	
				Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining	Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining
Wystąpienie CC					
Zgon z powodu CC					
Wystąpienie GW					
Wystąpienie CIN1					
Wystąpienie CIN23					
Lata życia					
Lata życia skorygowane jakością					

Poniżej przedstawiono dodatkowo niezdykontowane wyniki analizy dotyczące efektów zdrowotnych dla kohorty 196 tys. kobiet, która stanowi populację docelową w 2021 roku (Tabela 38).

**Tabela 38. Wyniki zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining vs Gardasil/Gardasil9+Skrining w kohorcie 196 tys. kobiet (wartości zdyskontowane)**

Kategoria wyników	Gardasil +Skrining	Cervarix +Skrining	Gardasil9 +Skrining	Różnica inkrementalna	
				Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining	Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining
Przypadki zachorowania na CC					
Zgony związane z CC					
LY					
QALY					

### 8.1.2. Wyniki ekonomiczne

Wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy dotyczące zastosowania strategii Cervarix+Skrining w porównaniu do strategii Gardasil+Skrining oraz Gardasil9+Skrining w dożywotnim horyzoncie czasowym przedstawiono w tabeli poniżej.


Tabela 39. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining vs Gardasil/Gardasil9+Skrining – płatnik publiczny

Kategoria wyników	Gardasil +Skrining	Cervarix +Skrining	Gardasil9 +Skrining	Różnica inkrementalna	
				Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining	Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining

Tabela 40. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining vs Gardasil/Gardasil9+Skrining – płatnik publiczny i świadczeniobiorca

Kategoria wyników	Gardasil +Skrining	Cervarix +Skrining	Gardasil9 +Skrining	Różnica inkrementalna	
				Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining	Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining

### 8.1.3. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny i świadczeniobiorca) w dożywotnym horyzoncie czasowym dla porównania strategii Cervarix+Skrining względem strategii Gardasil+Skrining oraz Gardasil9+Skrining przedstawiono w tabelach poniżej.

Z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy strategia Cervarix+Skrining w porównaniu ze strategią Gardasil9+Skrining jest

Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – Cervarix+Skrining vs Gardasil/Gardasil9+Skrining

Kategoria wyników	Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining	Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu - ICUR		

Tabela 42. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne – Cervarix+Skrining vs Gardasil/Gardasil9+Skrining

Kategoria wyników	Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining	Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu - ICUR		

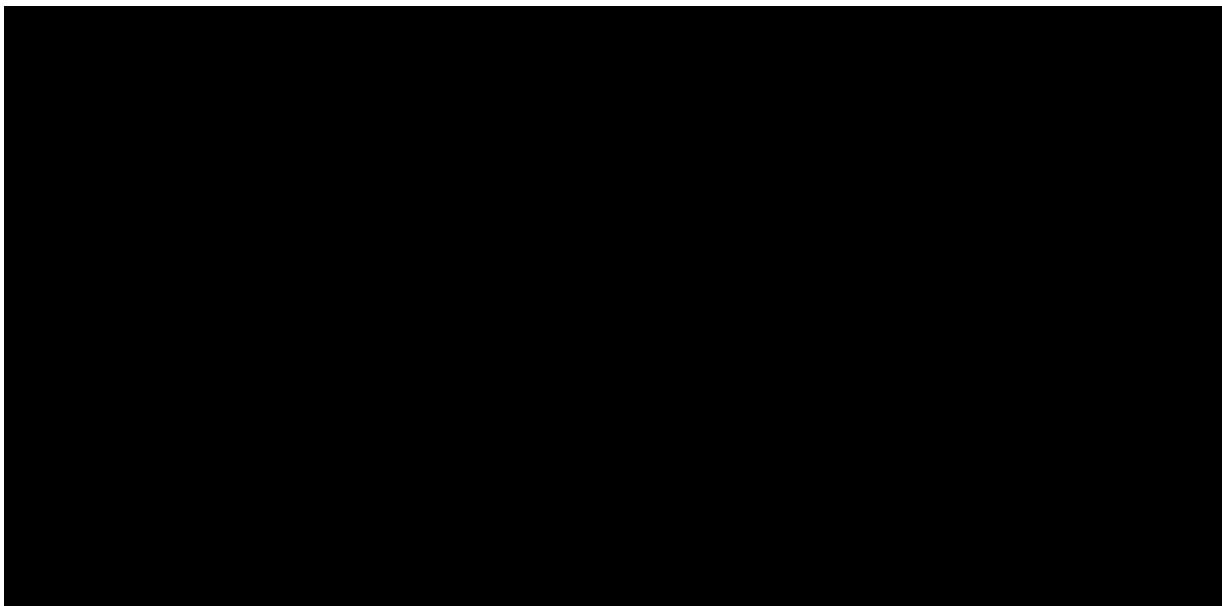
### 8.1.4. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

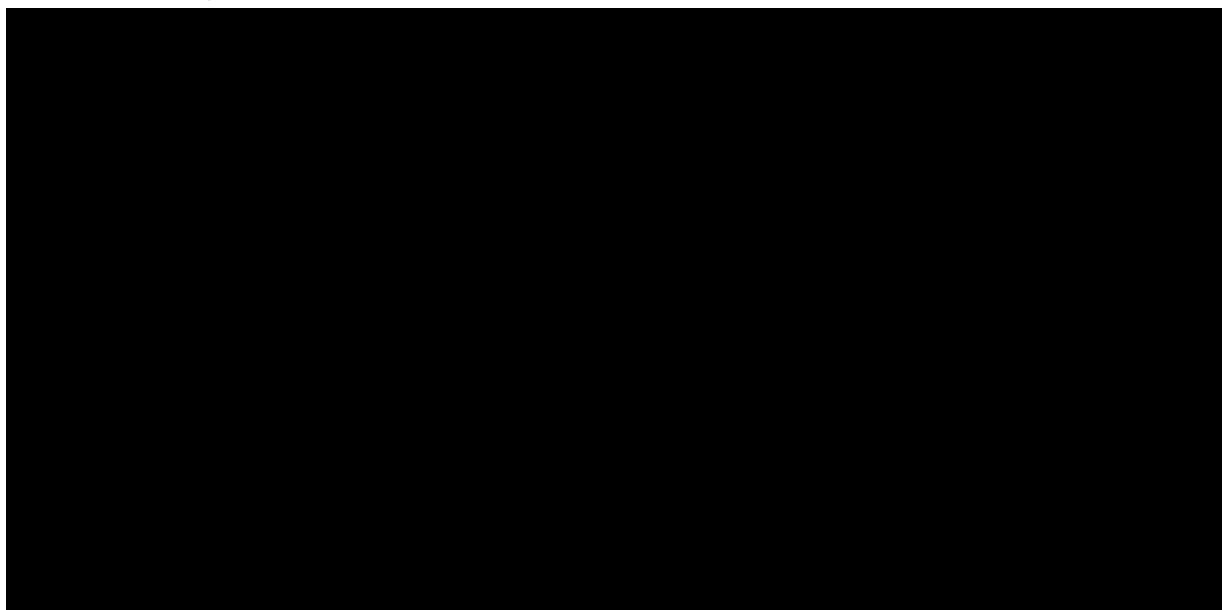
Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności w żadnym scenariuszu nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej - szczepionka Cervarix® jest

Rozrzut wyników nie jest duży. Największy rozrzut uzyskiwanych wyników obserwowano w przypadku zmiany przyjętej w analizie wartości ceny komparatora (Gardasil lub Gardasil9) oraz założeń dotyczących wskaźników zapadalności na onkogenne HPV.

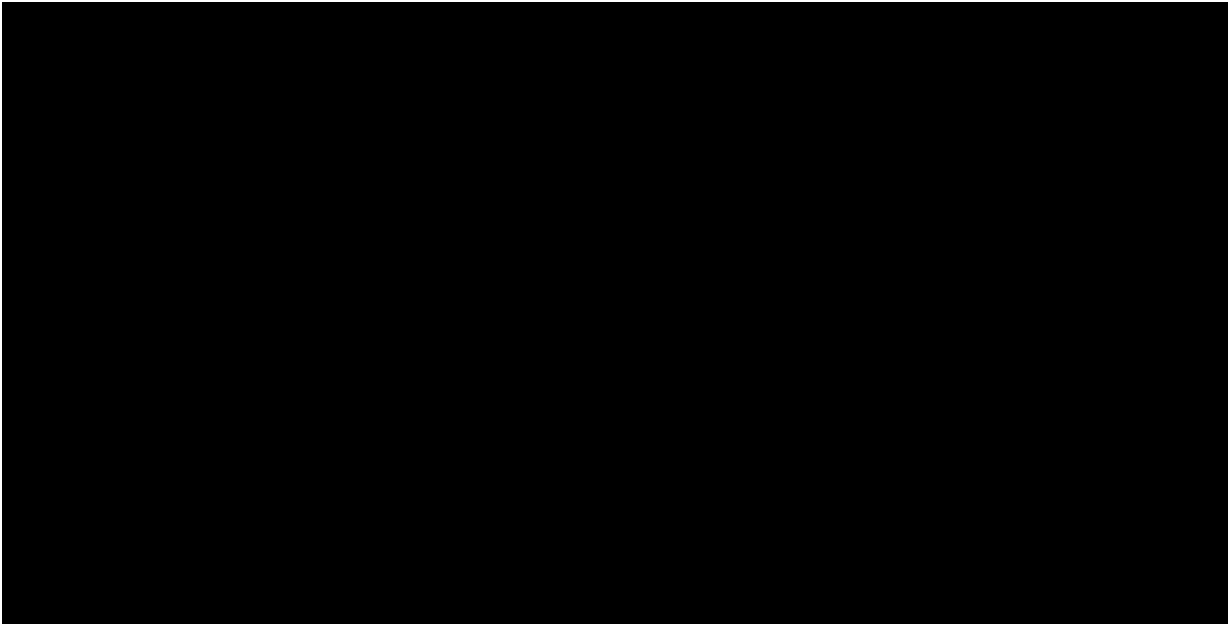
Rysunek 23. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining (płatnik publiczny)



Rysunek 24. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining (płatnik publiczny i świadczeniobiorca)



Rysunek 25. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining (płatnik publiczny)



Rysunek 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining (płatnik publiczny i świadczeniobiorca)

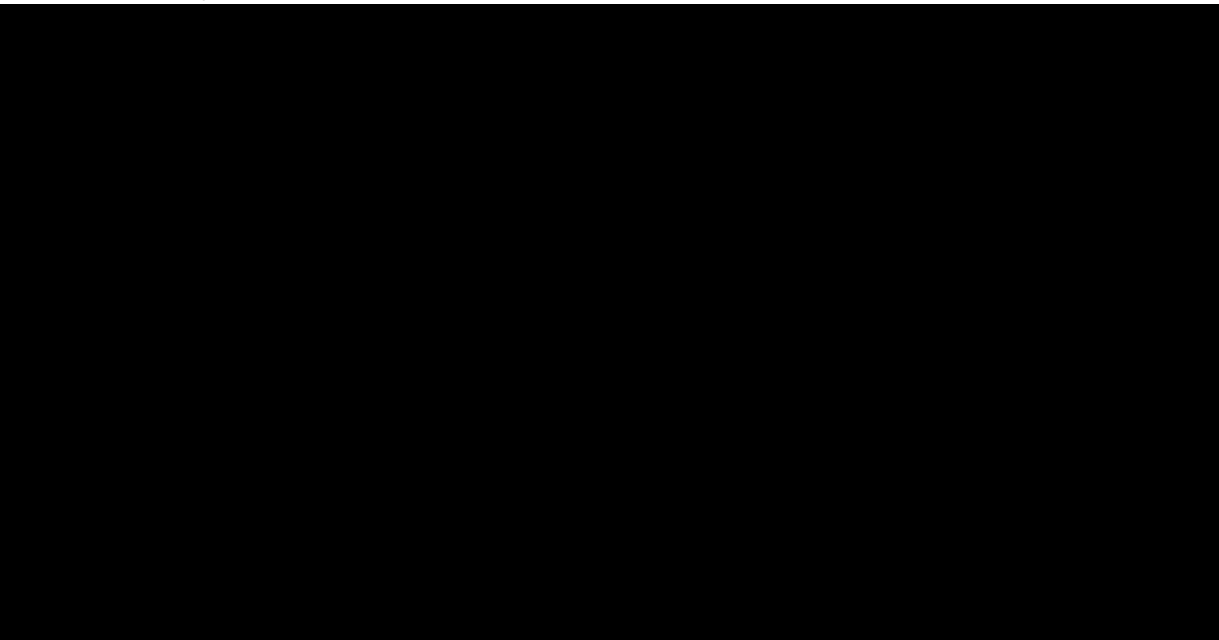




Tabela 43. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining (płatnik publiczny)

Parametr	Koszty [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR		Cena progowa	
	Cervarix+Skrining	Gardasil+Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Gardasil+Skrining	Różnica	[zł/QALY]	% zmiana	[zł]	% zmiana

Parametr	Koszty [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR		Cena progowa	
	Cervarix+Skrining	Gardasil+Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Gardasil+Skrining	Różnica	[zł/QALY]	% zmiana	[zł]	% zmiana

Tabela 44. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining (płatnik publiczny i świadczenioborca)

Parametr	Koszty [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR		Cena progowa	
	Cervarix+Skrining	Gardasil+Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Gardasil+Skrining	Różnica	[zł/QALY]	% zmiana	[zł]	% zmiana

Parametr	Koszty [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR		Cena progowa	
	Cervarix+Skrining	Gardasil+Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Gardasil+Skrining	Różnica	[zł/QALY]	% zmiana	[zł]	% zmiana

Tabela 45. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining (płatnik publiczny)

Parametr	Koszty [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR		Cena progowa	
	Cervarix+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica	[zł/QALY]	% zmiana	[zł]	% zmiana

Parametr	Koszty [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR		Cena progowa	
	Cervarix+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica	[zł/QALY]	% zmiana	[zł]	% zmiana

Tabela 46. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining (płatnik publiczny i świadczeniobiorca)

Parametr	Koszty [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR		Cena progowa	
	Cervarix+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica	[zł/QALY]	% zmiana	[zł]	% zmiana

Parametr	Koszty [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR		Cena progowa	
	Cervarix+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica	[zł/QALY]	% zmiana	[zł]	% zmiana

### 8.1.5. Analiza wariantów

W ramach niniejszej pracy, obok jednokierunkowej analizy wrażliwości, rozważono dodatkowe warianty analizy.

Wariant bazowy analizy nie zakładał skuteczności szczepionki Cervarix względem GW. Jedno z najnowszych doniesień naukowych wskazuje jednak, że szczepionka Cervarix również może mieć pewien wpływ na występowanie GW [52]. Przeanalizowano także wpływ zmiany założeń odnośnie do skuteczności Cervarix, przyjmując „najgorszy” i „najlepszy” scenariusz skuteczności szczepionki Cervarix oraz wpływ krótszego horyzontu analizy (do 30, 40, 50, 60 lub 70 r.ż.) i wieku podania szczepienia (9, 10, 11, 12 lub 13 lat). Dodatkowo, zgodnie z wymogami Wytycznych AOTMiT, w analizie wrażliwości uwzględniono inne niż w scenariuszu bazowym wartości stopy dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (rozdział 2.5).

Dla porównania Cervarix względem Gardasil niezależnie od przyjętych wariantów oraz perspektywy analizy wartość ICUR

[REDACTED]

Różnica kosztów oraz różnica efektów zdrowotnych pomiędzy strategiami była największa, obok założeń co do horyzontu czasowego analizy, w zależności od przyjętej stopy dyskontowania. Przy przyjęciu braku dyskontowania efektów uzyskiwano najbardziej korzystne wyniki dla szczepionki Cervarix. Wynika to z tego, że w przypadku ocenianych interwencji koszty profilaktyki z zastosowaniem szczepionek ponoszone są na początku, natomiast efekty zdrowotne uzyskiwane są dopiero po wielu latach, a szczepionka

[REDACTED]

Dla porównania Cervarix względem Gardasil9 dla większości przyjętych wariantów oraz z obu perspektyw analizy wartość ICUR wskazywała

[REDACTED]

[REDACTED]. Różnica kosztów oraz różnica efektów zdrowotnych pomiędzy strategiami była największa w zależności od przyjętej stopy dyskontowania oraz horyzontu czasowego. Przy przyjęciu braku dyskontowania efektów uzyskiwano najbardziej korzystne wyniki dla szczepionki Cervarix. Wynika to z tego, że w przypadku ocenianych interwencji koszty profilaktyki z zastosowaniem szczepionek ponoszone są na początku,

natomiast efekty zdrowotne uzyskiwane są dopiero po wielu latach, a szczepionka [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]



Tabela 47. Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy – Cervarix+Skryning vs Gardasil+Skryning (płatnik publiczny)

Parametr	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN [zł]	Zmiana progowej CZN [%]
	Cervarix+Skryning	Gardasil+Skryning	Różnica	Cervarix+Skryning	Gardasil+Skryning	Różnica			

& - zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Gardasil w wieku 9-13 lat włącznie stosuje się schemat 2-dawkowy, dlatego w tych wariantach przyjęto również inne założenia co do schematu szczepienia Gardasil® w porównaniu do wariantu bazowego

Tabela 48. Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy – Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining (płatnik publiczny i świadczeniobiorca)

Parametr	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN [zł]	Zmiana progowej CZN [%]
	Cervarix+Skrining	Gardasil+Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Gardasil+Skrining	Różnica			

& - zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Gardasil w wieku 9-13 lat włącznie stosuje się schemat 2-dawkowy, dlatego w tych wariantach przyjęto również inne założenia co do schematu szczepienia Gardasil® w porównaniu do wariantu bazowego

Tabela 49. Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy – Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining (płatnik publiczny)

Parametr	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN [zł]	Zmiana progowej CZN [%]
	Cervarix+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica			

Tabela 50. Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy – Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining (płatnik publiczny i świadczeniobiorca)

Parametr	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [QALY]			ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN [zł]	Zmiana progowej CZN [%]
	Cervarix+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica	Cervarix+Skrining	Gardasil9+Skrining	Różnica			

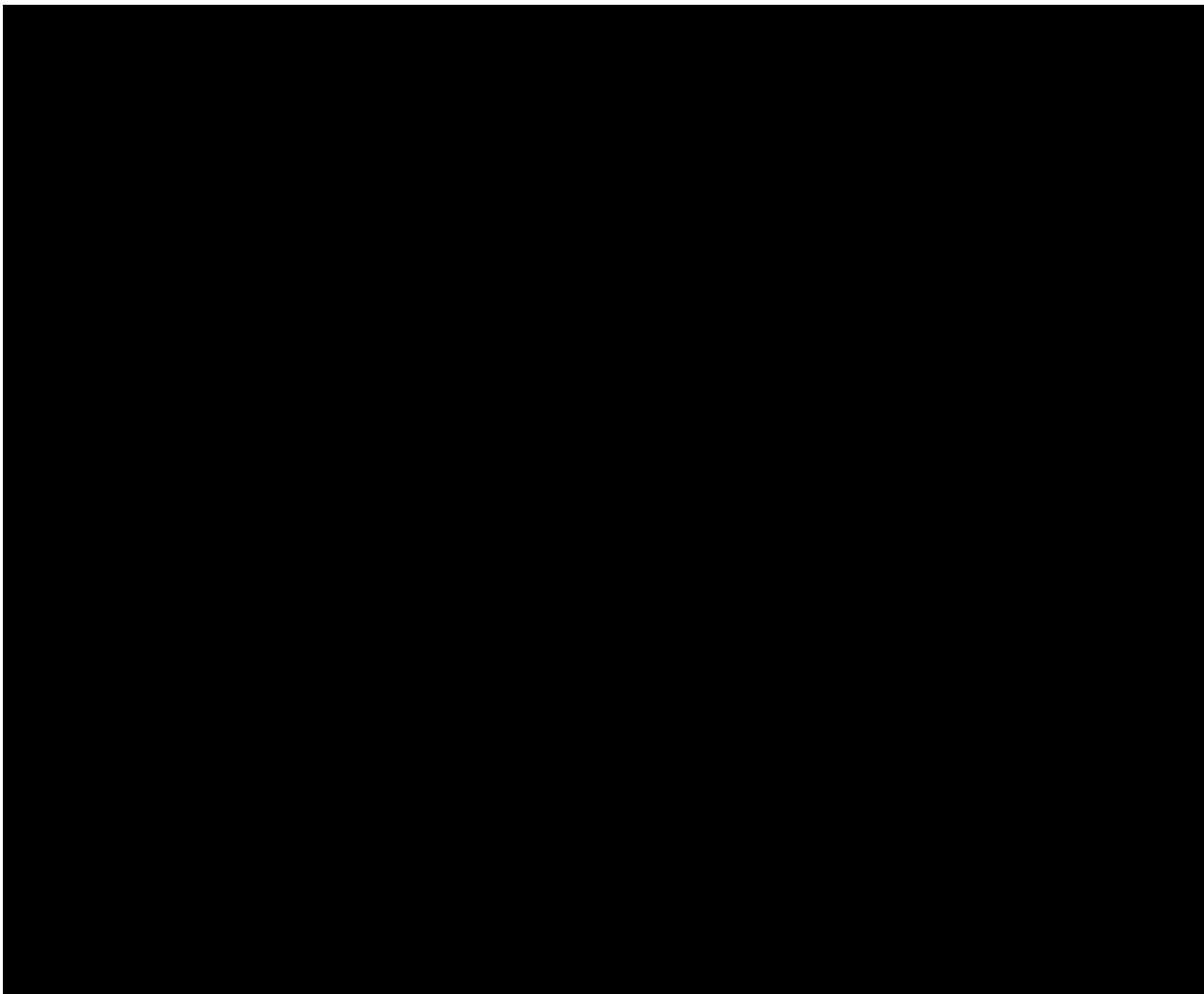
## 8.2. Analiza probabilistyczna

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz QALY.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego zaprezentowano na wykresie poniżej (Rysunek 27).



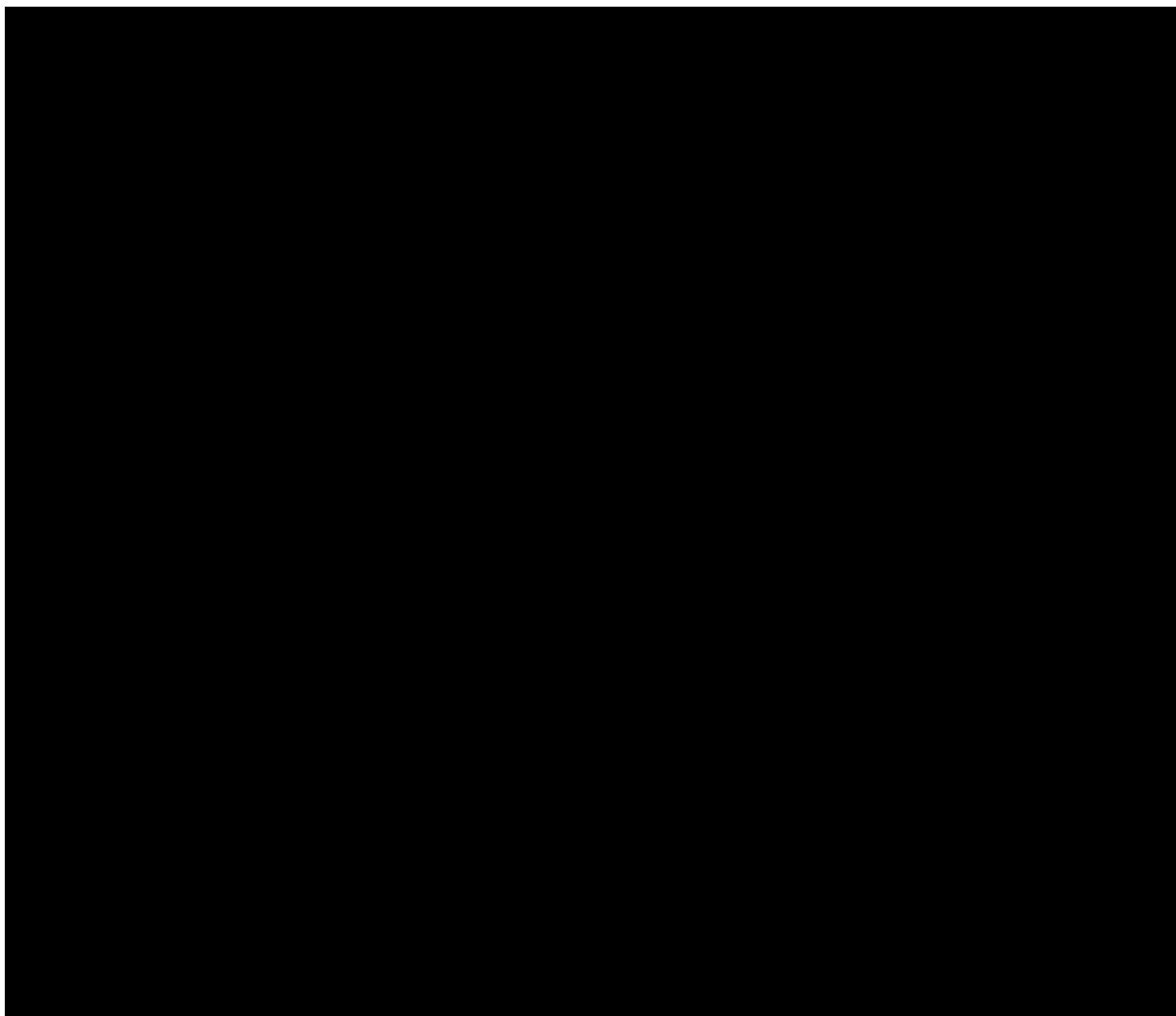
Rysunek 27. Wyniki analizy probabilistycznej - Cervarix+Skrining vs Gardacil+Skrining/Gardasil9+Skrining – perspektywa płatnika publicznego



Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy zaprezentowano na wykresie poniżej (Rysunek 28).



Rysunek 28. Wyniki analizy probabilistycznej - Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining/Gardasil9+Skrining – perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy



## 9. Wyniki analizy ekonomicznej wpływu szczepień na występowanie innych zmian o etiologii HPV

Szacuje się, że rocznie diagnozowanych jest 275 przypadków raka odbytu, 626 przypadków raka sromu oraz 123 przypadki raka pochwy u kobiet w Polsce. Roczne oszczędności wynikające ze zmniejszenia wskaźników zapadalności na te nowotwory po wprowadzeniu szczepień przeciwko HPV z zastosowaniem szczepionki Cervarix® mogą wynieść [REDACTED] rocznie (zmniejszone koszty leczenia). W przypadku pozostałych szczepionek również można uzyskać oszczędności, [REDACTED]

Tabela 51. Wyniki analizy ekonomicznej wpływu szczepień na występowanie innych zmian o etiologii HPV – Cervarix+Skrining vs Skrinig/Gardasil+Skrining/Gardasil9+Skrining

		Rak odbytu	Rak sromu	Rak pochwy			
<b>Liczba przypadków (brak szczepienia)</b>		<b>275</b>	<b>626</b>	<b>123</b>			
Cervarix	Skuteczność szczepionki	[REDACTED]					
	Liczba przypadków zapobieżonych						
Gardasil	Skuteczność szczepionki						
	Liczba przypadków zapobieżonych						
Gardasil9	Skuteczność szczepionki						
	Liczba przypadków zapobieżonych						
<b>Cervarix vs brak szczepienia</b>							
Liczba przypadków zapobieżonych					[REDACTED]		
Koszt leczenia raka							
Oszczędności dzięki zastosowaniu Cervarix							
Oszczędności dzięki zastosowaniu Cervarix RAZEM							
<b>Cervarix vs Gardasil</b>							
Liczba przypadków zapobieżonych		[REDACTED]					
Koszt leczenia raka							
Oszczędności dzięki zastosowaniu Cervarix							
Oszczędności dzięki zastosowaniu Cervarix RAZEM							
<b>Cervarix vs Gardasil9</b>							
Liczba przypadków zapobieżonych		[REDACTED]					
Koszt leczenia raka							
Oszczędności dzięki zastosowaniu Cervarix							
Oszczędności dzięki zastosowaniu Cervarix RAZEM							



## 10. Podsumowanie wyników analizy oraz wnioski końcowe

### Wyniki zdrowotne szczepień przeciwko HPV względem braku szczepienia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Koszty szczepień przeciwko HPV względem braku szczepienia

[Redacted text block]

[Redacted text]

### Wyniki analizy użyteczności kosztów

[Redacted text]

[Redacted text]

### Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

**Wyniki analizy wariantów**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Progowa cena zbytu netto**

[Redacted text block]

**Wpływ szczepień na występowanie i koszty leczenia innych zmian o etiologii HPV niż CIN i rak szyjki macicy**

[Redacted text block]

**Wnioski końcowe**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 11. Dyskusja

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 12. Ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016; [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) [dostęp: 30.10.2020]
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> [dostęp: 13.11.2020]
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
4. Pracownia HTA. Analiza Kliniczna. Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego Cervarix® w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu – przegląd systematyczny; wersja 1.0, Kraków, luty 2021 r.
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
6. Pracownia HTA. Analiza problemu decyzyjnego. Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego Cervarix® w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu; wersja 1.0, Kraków, luty 2021 r.
7. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 26 października 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 - [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2020/90/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/90/akt.pdf)
8. Krzakowski M (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (2019); Kornafel J, Mądry R. Nowotwory kobiecego układu płciowego (ostatnia aktualizacja publikacji w dniu 01.03.2013) - <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp: 26.09.2020]
9. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Krajowy Rejestr Nowotworów - <http://onkologia.org.pl/raporty/> [15.11.2020]
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cervarix® - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix> [9.12.2020]
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gardasil® - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil> [9.12.2020]
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gardasil9® - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9> [9.12.2020]
13. Demarteau N, Tang CH, Chen HC, Chen CJ, Van Kriekinge G. Cost-effectiveness analysis of the bivalent compared with the quadrivalent human papillomavirus vaccines in Taiwan. *Value Health* 2012;15:622-31
14. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New Engl J Med* 2007;356:1915–27.
15. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928–43.
16. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006;367:1247–55.
17. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325–39.

18. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301–14.
19. Tjalma W, Paavonen J, Naud P, et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against abnormal cytology and low-grade histopathological lesions in an oncogenic HPV-naïve population. (Abstract no. A-171-0004-01446 presented at the 16th International Meeting of the European Society for Gynaecological Oncology (ESGO), 11–14 Oct, Belgrade, Serbia). *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(Suppl.2):1008.
20. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009;199:926–35.
21. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:100-10
22. Szarewski A. HPV vaccine: Cervarix. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:477–87.
23. Annemans L, Remy V, Oyee J, Llargeron N. Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2009;27:231-45.
24. 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;96:604-15.
25. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce - [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html)
26. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000 May 16;132(10):810-9.
27. ICO/IARC Information Centre on Papillomavirus (HPV) and Cancer - <https://hpvcentre.net/datastatistics.php> [dostęp: 15.09.2020]
28. Aubin F, Prétet JL, Jacquard AC, et al. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTh IV). *Clin Infect Dis.* 2008 Sep 1;47(5):610-5
29. Molano M, Van den BA, Plummer M, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2003 Sep 1;158(5):486-94
30. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001 Dec 26;286(24):3106-14
31. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001 Nov 24;358(9295):1782-3
32. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999 Nov;180(5):1415-23
33. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998 Feb 12;338(7):423-8
34. Monsonego J et al. [Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France]. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35(2):107-113.
35. Van De Velde N, Brisson M, Boily MC. Modeling Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness: Quantifying the Impact of Parameter Uncertainty. *Am J Epidemiol* 2007; 165(7):762-775
36. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(1):37-48
37. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998 Oct;92(4 Pt 2):727-35
38. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999 Feb 3;91(3):252-8
39. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003 Sep 3;95(17):1336-43.

40. Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy, Rekomendacje kompleksowych zmian w obszarze profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce, Warszawa 2012.
41. GUS. Prognoza ludności (opracowana w 2014 r.) - ludność według płci i wieku w latach 2014-2050. [http://swaid.stat.gov.pl/Demografia\\_dashboards/Raporty\\_predefiniowane/RAP\\_DBD\\_DEM\\_18.aspx](http://swaid.stat.gov.pl/Demografia_dashboards/Raporty_predefiniowane/RAP_DBD_DEM_18.aspx) [dostęp: 26.10.2020]
42. GUS. Tablice trwania życia [http://swaid.stat.gov.pl/Demografia\\_dashboards/Raporty\\_predefiniowane/RAP\\_DBD\\_DEM\\_15.aspx](http://swaid.stat.gov.pl/Demografia_dashboards/Raporty_predefiniowane/RAP_DBD_DEM_15.aspx) [dostęp: 26.10.2020]
43. Eurocare. Eurocare 5 Survival Analysis 2000 – 2007: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx> [dostęp: 26.10.2020]
44. Bardin A, Vaccarella S, Clifford GM, et al. Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Warsaw, Poland. *European Journal Of Cancer* 2008;44:557–564
45. Sprawozdanie z realizacji Narodowego programu zwalczania chorób nowotworowych w roku 2018 - [http://orka.sejm.gov.pl/Druki7ka.nsf/0/D17801F9C3D07F1DC1257A1C00434773/\\$File/476.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/Druki7ka.nsf/0/D17801F9C3D07F1DC1257A1C00434773/$File/476.pdf) [dostęp: 15.10.2020]
46. Zarządzenie Nr 168/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne
47. French KM, Barnabas RV, Lehtinen M, Kontula O, Pukkala E, Dillner J, et al. Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: Modelling the optimum age- and sex-specific pattern of vaccination in Finland. *Br J Cancer* 2007;96(3):514–8.
48. WHO. Metrics: Population Attributable Fraction (PAF). [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_paf/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_paf/en/)
49. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer* 2017;141:664–670
50. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8: e180–90
51. Kulig B, Łukaszek S, Brucka A, et al. Analiza porównawcza nieprawidłowych wyników badania cytologicznego z wynikami badania histopatologicznego wycinków z szyjki macicy w ramach Programu Pogłębionej Diagnostyki Raka Szyjki Macicy realizowanego w Klinice Ginekologii Operacyjnej ICZMP w Łodzi. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 828-833
52. Woestenbergh PJ, Guevara Morel AE, Bogaards JA, Hooiveld M, Schurink-van 't Klooster TM, et al. Partial Protective Effect of Bivalent Human Papillomavirus 16/18 Vaccination Against Anogenital Warts in a Large Cohort of Dutch Primary Care Patients. *Clin Infect Dis.* 2020 May 17;ciaa582.
53. 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.
54. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis.* 2007 Jan;13(1):28-41

### **Analizy ekonomiczne uwzględnione w analizie**

55. Anonychuk AM, Bauch CT, Merid MF, Van Krieking G, Demarteau N. A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females. *BMC Public Health.* 2009 Oct 31;9:401.
56. Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *J Manag Care Pharm.* 2010 Apr;16(3):217-30
57. Bogaards JA, Coupé VM, Meijer CJ, Berkhof J. The clinical benefit and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for adult women in the Netherlands. *Vaccine.* 2011 Nov 8;29(48):8929-36. Epub 2011 Sep 22.
58. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine.* 2007 Jul 20;25(29):5399-408. Epub 2007 May 22.

59. Capri S, Gasparini R, Panatto D, Demarteau N. Cost-consequences evaluation between bivalent and quadrivalent HPV vaccines in Italy: the potential impact of different cross-protection profiles. *Gynecol Oncol*. 2011 Jun 1;121(3):514-21. Epub 2011 Feb 19.
60. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2008 Feb;14(2):244-51.
61. Coupé VM, Bogaards JA, Meijer CJ, Berkhof J. Impact of vaccine protection against multiple HPV types on the cost-effectiveness of cervical screening. *Vaccine*. 2012 Feb 27;30(10):1813-22. Epub 2012 Jan 10.
62. Coupé VM, de Melker HE, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J. How to screen for cervical cancer after HPV16/18 vaccination in The Netherlands. *Vaccine*. 2009 Aug 13;27(37):5111-9. Epub 2009 Jun 28.
63. Coupé VM, van Ginkel J, de Melker HE, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J. HPV16/18 vaccination to prevent cervical cancer in The Netherlands: model-based cost-effectiveness. *Int J Cancer*. 2009 Feb 15;124(4):970-8.
64. Dasbach EJ, Llargeron 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.
65. de Kok IM, Habbema JD, van Rosmalen J, van Ballegooijen M. Would the effect of HPV vaccination on non-cervical HPV-positive cancers make the difference for its cost-effectiveness? *Eur J Cancer*. 2011 Feb;47(3):428-35.
66. de Kok IM, van Ballegooijen M, Habbema JD. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Aug 5;101(15):1083-92. Epub 2009 Jul 1.
67. 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. Epub 2009 Oct 28.
68. Demarteau N, Detournay B, Tehard B, El Hasnaoui A, Standaert B. A generally applicable cost-effectiveness model for the evaluation of vaccines against cervical cancer. *Int J Public Health*. 2011 Apr;56(2):153-62. Epub 2010 Nov 26.
69. Diaz M, de Sanjose S, Ortendahl J, O'Shea M, Goldie SJ, Bosch FX, Kim JJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer*. 2010 Nov;46(16):2973-85. Epub 2010 Jul 16.
70. Foerster V, Murtagh J. Human papillomavirus (HPV) vaccines: A Canadian update. [Issues in emerging health technologies issue 109]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
71. Ginsberg GM, Edejer TT, Lauer JA, Sepulveda C. Screening, prevention and treatment of cervical cancer -- a global and regional generalized cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2009 Oct 9;27(43):6060-79. Epub 2009 Jul 31.
72. Ginsberg GM, Fisher M, Ben-Shahar I, Bornstein J. Cost-utility analysis of vaccination against HPV in Israel. *Vaccine*. 2007 Sep 17;25(37-38):6677-91. Epub 2007 Jul 30.
73. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Mar 5;100(5):308-20. Epub 2008 Feb 26.
74. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Apr 21;96(8):604-15.
75. Goldie SJ, O'Shea M, Campos NG, Diaz M, Sweet S, Kim SY. Health and economic outcomes of HPV 16,18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. *Vaccine*. 2008 Jul 29;26(32):4080-93. Epub 2008 May 15.
76. Health Information and Quality Authority. The Role of Human Papillomavirus Vaccines in Reducing the Risk of Cervical Cancer in Ireland. 25th February 2008
77. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ*. 2008 Jul 17;337:a769. doi: 10.1136/bmj.a769.
78. Jit M, Demarteau N, Elbasha E, Ginsberg G, Kim J, Praditsitthikorn N, Sinanovic E, Hutubessy R. Human papillomavirus vaccine introduction in low-income and middle-income countries: guidance on the use of cost-effectiveness models. *BMC Med*. 2011 May 12;9:54.
79. 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.

80. Kim JJ, Ortendahl J, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in women older than 30 years in the United States. *Ann Intern Med.* 2009 Oct 20;151(8):538-45.
81. Kohli M, Lawrence D, Haig J, Anonychuk A, Demarteau N. Modeling the impact of the difference in cross-protection data between a human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and a human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine in Canada. *BMC Public Health.* 2012 Oct 13;12:872.
82. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA.* 2003 Aug 13;290(6):781-9.
83. La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannonci A, Capri S, Ricciardi W. The Health Technology Assessment of bivalent HPV vaccine Cervarix in Italy. *Vaccine.* 2010 Apr 26;28(19):3379-84. Epub 2010 Mar 1.
84. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia. *Eur J Public Health.* 2010 Aug;20(4):415-21. Epub 2010 Jul 12.
85. Oddsson K, Johannsson J, Asgeirsdottir TL, Gudnason T. Cost-effectiveness of human papilloma virus vaccination in Iceland. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(12):1411-6.
86. Rogoza RM, Ferko N, Bentley J, Meijer CJ, Berkhof J, Wang KL, Downs L, Smith JS, Franco EL. Optimization of primary and secondary cervical cancer prevention strategies in an era of cervical cancer vaccination: a multi-regional health economic analysis. *Vaccine.* 2008 Sep 15;26 Suppl 5:F46-58.
87. 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 Jul 30;27(35):4776-83. Epub 2009 Jun 17.
88. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis.* 2003 Jan;9(1):37-48.
89. SBU alert report no 2008-01, 2008-01-31, [www.sbu.se/alert](http://www.sbu.se/alert). General Childhood Vaccination Against HPV 16 and 18 Aimed at Preventing Cervical Cancer
90. Suárez E, Smith JS, Bosch FX, Nieminen P, Chen CJ, Torvinen S, Demarteau N, Standaert B. Cost-effectiveness of vaccination against cervical cancer: a multi-regional analysis assessing the impact of vaccine characteristics and alternative vaccination scenarios. *Vaccine.* 2008 Sep 15;26 Suppl 5:F29-45.
91. 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. Epub 2008 Apr 14.
92. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis.* 2004 Nov;10(11):1915-23.
93. Thiry N, De Laet C, Hulstaert F, Neyt M, Huybrechts M, Cleemput I. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Belgium: do not forget about cervical cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009 Apr;25(2):161-70.
94. Thiry N, Lambert M-L, Cleemput I, Huybrechts M, Neyt M, Hulstaert F, et al. HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Cancer in Belgium: Health Technology Assessment. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007. KCE reports 64C (D2007/10.273/43)
95. Tully SP, Anonychuk AM, Sanchez DM, Galvani AP, Bauch CT. Time for change? An economic evaluation of integrated cervical screening and HPV immunization programs in Canada. *Vaccine.* 2012 Jan 5;30(2):425-35. Epub 2011 Nov 7.
96. Usher C, Tilson L, Olsen J, Jepsen M, Walsh C, Barry M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccine in reducing the risk of cervical cancer in Ireland due to HPV types 16 and 18 using a transmission dynamic model. *Vaccine.* 2008 Oct 16;26(44):5654-61. Epub 2008 Aug 22.
97. Vokó Z, Nagyjánosi L, Kaló Z. Cost-effectiveness of adding vaccination with the AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine to cervical cancer screening in Hungary. *BMC Public Health.* 2012 Oct 30;12:924.
98. Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, Tutuhaturnewa 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.

99. Zechmeister I, Blasio BF, Garnett G, Neilson AR, Siebert U. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine*. 2009 Aug 13;27(37):5133-41. Epub 2009 Jun 28.
100. Damm O, Horn J, Mikolajczyk RT, Kretzschmar MEE, Kaufmann AM, et al.; Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany.; *Cost Eff Resour Alloc*. 2017 Sep 4;15:18.
101. Datta S, Pink J, Medley GF, Petrou S, Staniszewska S, et al.; Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK.; *BMC Infect Dis*. 2019 Jun 24;19(1):552.
102. Mennini FS, Bonanni P, Bianic F, de Waure C, Baio G, et al.; Cost-effectiveness analysis of the nine-valent HPV vaccine in Italy.; *Cost Eff Resour Alloc*. 2017 Jul 11;15:11.
103. Qendri V, Bogaards JA, Berkhof J.; Health and Economic Impact of a Tender-Based, Sex-Neutral Human Papillomavirus 16/18 Vaccination Program in the Netherlands.; *J Infect Dis*. 2017 Jul 15;216(2):210-219.
104. Vorno T, Lutsar K, Uusküla A, Padrik L, Raud T, et al.; Cost-effectiveness of HPV vaccination in the context of high cervical cancer incidence and low screening coverage.; *Vaccine*. 2017 Nov 1;35(46):6329-6335.
105. Marra F, Cloutier K, Oteng B et al. Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine. A systematic review. *Pharmacoeconomics* 2009; 27 (2):127-147
106. Barnabas RV, Kulasingam SL. Economic evaluations of human papillomavirus vaccines. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 7(3), 251–267 (2007)
107. Brisson M, Van de Velde N, Boily MC. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries. *Public Health Genomics*. 2009;12(5-6):343-51.
108. de Peuter MA, Littlewood KJ, Annemans L, Llargeron N, Quilici S. Cost-effectiveness of catch-up programs in human papillomavirus vaccination. *Expert Rev Vaccines*. 2010 Oct;9(10):1187-201.
109. Koleva D, De Compadri P, Padula A, Garattini L. Economic evaluation of human papilloma virus vaccination in the European Union: a critical review. *Intern Emerg Med*. 2011 Apr;6(2):163-74.
110. Mennini FS, Costa S, Favato G, Picardo M. Anti-HPV vaccination: a review of recent economic data for Italy. *Vaccine*. 2009 May 29;27 Suppl 1:A54-61.
111. Puig-Junoy J, Lopez-Valcarcel BG. Economic evaluations of massive HPV vaccination: within-study and between study variations in incremental cost per QALY gained. *Prev Med*. 2009 May;48(5):444-8.
112. Techakehakij W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine*. 2008 Nov 18;26(49):6258-65.

### **Doniesienia naukowe wykluczone z analizy**

113. CADTH. Use of the HPV Vaccine in Women Over the Age of 26: Clinical and Cost Effectiveness. 22 April 2008.
114. Fagot JP, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine*. 2011 Apr 27;29(19):3610-6.
115. Goldie SJ, Grima D, Kohli M, Wright TC, Weinstein M, Franco E. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *Int J Cancer*. 2003 Oct 10;106(6):896-904.
116. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Structural differences among cost-effectiveness models of human papillomavirus vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2008 Sep;7(7):895-913.
117. Jit M, Demartean N, Elbasha E, Ginsberg G, Kim J, Praditsitthikorn N, Sinanovic E, Hutubessy R. Human papillomavirus vaccine introduction in low-income and middle-income countries: guidance on the use of cost-effectiveness models. *BMC Med*. 2011 May 12;9:54.
118. Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, Mahmud S, Villa LL, Franco EL, Goldie SJ. Multiparameter calibration of a natural history model of cervical cancer. *Am J Epidemiol*. 2007 Jul 15;166(2):137-50.
119. Kotsopoulos N, Connolly MP, Remy V.; Quantifying the broader economic consequences of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Germany applying a government perspective framework.; *Health Econ Rev*. 2015 Dec;5(1):54.

120. La Torre G, Nicolotti N, de Waure C, Ricciardi W. Development of a weighted scale to assess the quality of cost-effectiveness studies and an application to the economic evaluations of tetravalent HPV vaccine. *J Public Health* (2011) 19:103–111
121. Lairson D.R, Fu S, Chan W, Xu L, Shelal Z, Ramondetta L.; Mean direct medical care costs associated with cervical cancer for commercially insured patients in Texas.; *Gynecol Oncol*. 2017 Apr;145(1):108-113.
122. López N, Torné A, Franco A, San-Martin M, Viayna E, et al.; Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine.; *Infect Agent Cancer*. 2018 May 2;13:15.
123. Mahumud RA, Alam K, Keramat SA, Ormsby GM, Dunn J, Gow J.; Cost-effectiveness evaluations of the 9-Valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Evidence from a systematic review.; *PLoS One*. 2020 Jun 2;15(6):e0233499.
124. Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis*. 2007 Apr;7(4):289-96.
125. Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N.; Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination.; *Vaccine*. 2018 May 3;36(19):2529-2544.
126. Östensson E, Fröberg M, Leval A, Hellström AC, Bäcklund M, Zethraeus N, Andersson S.; Cost of Preventing, Managing, and Treating Human Papillomavirus (HPV)-Related Diseases in Sweden before the Introduction of Quadrivalent HPV Vaccination.; *PLoS One*. 2015 Sep 23;10(9):e0139062.
127. Östensson E, Silfverschiöld M, Greiff L, Ascitutto C, Wennerberg J, et al.; The economic burden of human papillomavirus-related precancers and cancers in Sweden.; *PLoS One*. 2017 Jun 26;12(6):e0179520.
128. Raymakers AJ, Sadatsafavi M, Marra F, Marra CA. Economic and humanistic burden of external genital warts. *Pharmacoeconomics*. 2012 Jan;30(1):1-16.
129. Simons JJM, Vida N, Westra TA, Postma MJ.; Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillomavirus vaccination program in the Netherlands.; *Vaccine*. 2020 Jun 19;38(30):4687-4694.

### **Doniesienia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia**

130. Kulasingam, Shalini, Connelly, Luke, Conway, Elizabeth, Hocking, Jane S, Myers, Evan, Regan, David G, Roder, David, Ross, Jayne, Wain, Gerard, A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program., *Sex Health*, 2007-Sep; 4(3):165-75
131. Brisson, Marc, Boily, Marie-Claude, De Wals, Philippe, Van de Velde, Nicolas, The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada., *Vaccine*, 2007-Jul-20; 25(29):5399-408
132. Elbasha, Elamin H, Dasbach, Erik J, Insinga, Ralph P, Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies., *Emerg Infect Dis*, 2007-Jan; 13(1):28-41
133. Dasbach, E J, Dasbach, E J, Elbasha, E H, Insinga, R P, 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
134. Szucs, Thomas D, Bénard, Stève, Dedes, Konstantin J, Llargeron, Nathalie, Rafia, Rachid, 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
135. Kulasingam, Shalini L, Barnabas, Ruanne V, Benard, Steve, Llargeron, Nathalie, Myers, Evan R, Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis., *Cost Eff Resour Alloc*, 2008; 6():4
136. Bergeron, Christine, Llargeron, Nathalie, Mathevet, Patrice, McAllister, Ruth, Remy, Vanessa, Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France., *Int J Technol Assess Health Care*, 2008; 24(1):10-9
137. Elbasha, Elamin H, Dasbach, Erik J, Insinga, Ralph P, A multi-type HPV transmission model., *Bull Math Biol*, 2008-Nov; 70(8):2126-76

138. Vijayaraghavan, Arthi, Dreyer, Greta, Efrusy, Molly, Lindeque, Gerhard, Santas, Christopher, Vijayaraghavan, Arthi, Cost effectiveness of high-risk HPV DNA testing for cervical cancer screening in South Africa., *Gynecol Oncol*,2009-Feb; 112(2):377-83
139. Mennini, F S, Giorgi Rossi, P, Llargeron, N, Mennini, F S, Palazzo, F, Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy., *Gynecol Oncol*,2009-Feb; 112(2):370-6
140. Coupé, Veerle M H, Berkhof, Johannes, Coupé, Veerle M H, de Melker, H E, Meijer, Chris J L M, Snijders, Peter J F, How to screen for cervical cancer after HPV16/18 vaccination in The Netherlands., *Vaccine*,2009-Aug-13; 27(37):5111-9
141. Annemans, Lieven, Llargeron, Nathalie, Oyee, James, Rémy, Vanessa, Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium., *Pharmacoeconomics*,2009; 27(3):231-45
142. Coupé, Veerle M H, Berkhof, Johannes, de Melker, Hester E, Meijer, Chris J L M, Snijders, Peter J F, van Ginkel, Joost, HPV16/18 vaccination to prevent cervical cancer in The Netherlands: model-based cost-effectiveness., *Int J Cancer*,2009-Feb-15; 124(4):970-8
143. Chuck, Anderson, Cost-Effectiveness of 21 Alternative Cervical Cancer Screening Strategies., *Value Health*,2009-Sep-25; ():
144. de Kok, Inge M C M, Habbema, J Dik F, van Ballegooijen, Marjolein, Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands., *J Natl Cancer Inst*,2009-Aug-05; 101(15):1083-92
145. Berkhof, Johannes, The health and economic effects of HPV DNA screening in The Netherlands., *Int J Cancer*,2010-Jan-28; ():
146. Olsen, Jens, 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
147. Konno, R, Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women., *Int J Gynecol Cancer*,2010-Apr; 20(3):385-92
148. Torvinen, S , Cost effectiveness of prophylactic HPV 16/18 vaccination in Finland: results from a modelling exercise., *J Med Econ*,2010-Jun; 13(2):284-94
149. Chow, IH, Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus DNA testing and Pap smear for cervical cancer screening in a publicly financed health-care system., *Br J Cancer*,2010-Dec-07; 103(12):1773-82
150. Yamamoto , N , Ammendolia , Carlo , C?t? , Pierre , Carette , Simon , Cassidy , J David , Jacobs , Craig , Shearer , Heather M , Stupar , Maja , van der Velde , Gabrielle , Introducing HPV vaccine and scaling up screening procedures to prevent deaths from cervical cancer in Japan: a cost-effectiveness analysis. , *BJOG* 2012;119:177-186.
151. Bogaards , Johannes A , Berkhof , Johannes , Coup? , Veerle M H , Meijer , Chris J L M , The clinical benefit and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for adult women in the Netherlands., *Vaccine* 2011; 29 ():8929-36
152. Demarteau, Nadia, A generally applicable cost-effectiveness model for the evaluation of vaccines against cervical cancer., *Int J Public Health*,2010-Nov-26
153. Kim, Jane J, Goldie, Sue J, Health and economic implications of HPV vaccination in the United States., *N Engl J Med*,2008-Aug-21; 359(8):821-32
154. Dee, Anne, A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme., *Eur J Public Health*,2009-Nov-11
155. Kim, Jane J, Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States., *BMJ*,2009; 339():b3884
156. Hristova, L, Hakama, M, Effect of screening for cancer in the Nordic countries on deaths, cost and quality of life up to the year 2017., *Acta Oncol*,1997; 36 Suppl 9():1-60
157. Mandelblatt, Jeanne S, Barter, James, Gold, Karen, Hwang, Yi-Ting, Jacobson, Denise, Lawrence, William F, Shah, Keerti, Womack, Sharita Mizell, Yi, Bin, Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer., *JAMA*,2002-May-08; 287(18):2372-81
158. Goldie, Sue J, Bosch, F Xavier, Franco, Eduardo, Goldie, Sue J, Grima, Daniel, Kohli, Michele, Weinstein, Milton C, Wright, Thomas C, Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine., *J Natl Cancer Inst*,2004-Apr-21; 96(8):604-15



159. Goldhaber-Fiebert, Jeremy D, Goldie, Sue J, Kuntz, Karen M, Salomon, Joshua A, Stout, Natasha K, Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination., *J Natl Cancer Inst*,2008-Mar-05; 100(5):308-20
160. Anonychuk, Andrea M, A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females., *BMC Public Health*,2009; 9():401
161. Liu, Pang-Hsiang, Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for prevention of cervical cancer in Taiwan., *BMC Health Serv Res*,2010; 10():11
162. Jit, Mark, Chapman, Ruth, Hughes, Owain, Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model., *BMJ* 2011,; 343():d5775
163. Sopina, Elizaveta, Ashton, Toni, Cost-effectiveness of a cervical screening program with human papillomavirus vaccine., *Int J Technol Assess Health Care* 2011,; 27():290-7
164. Insinga RP, Glass AG, Myers ER, Rush BB. Abnormal outcomes following cervical cancer screening: event duration and health utility loss. *Med Decis Making*. 2007 Jul-Aug;27(4):414-22
165. Myers ER, Green S, Lipkus I: Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analogue scales vs time trade-off elicitation. In *International HPV Meeting, Mexico City, Mexico; 2004*.
166. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 604–15.
167. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290:781–9.
168. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang Y, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002;287:2372–81.
169. Krahn M, McLachlin M, Pham B, et al. Liquid-based techniques for cervical cancer screening: systematic review and costeffectiveness analysis. Technology report number 103. 2008; Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
170. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9(1):37–48.
171. Gold MR, Franks P, McCoy KI, Fryback DG. Toward consistency in cost-utility analyses: using national measures to create condition-specific values. *Med Care* 1998;36:778-92.
172. Boot HJ, Wallenburg I, de Melker HE, et al. Assessing the introduction of universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in The Netherlands. *Vaccine* 2007;25:6245–56.
173. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection, a situational analysis and recommendations. Dublin: Department of Health and Children, 2007.
174. Jakobsen AK, Engelholm SA, Knudsen JB. [Cervix cancer]. *Ugeskr Laeger*. 2002;164:3059-3062.
175. Woodhall, S., Eriksson, T., Nykanen, A.-M., Huhtala, H., Rissanen, P., Apter, D., et al. Impact of HPV vaccination on young women's quality of life - a five year follow-up study. *The European journal of contraception & reproductive health care: the official journal of the European Society of Contraception* 2011;16(1):3–8.
176. Murasawa H, Konno R, Okubo I, Arakawa I. Evaluation of health-related quality of life for hypothesized medical states associated with cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(22):9679-85.
177. Marcellusi A, Capone A, Favato G, et al. Health utilities lost and risk factors associated with HPV-induced diseases in men and women: the HPV Italian collaborative study group. *Clin Ther* 2015;37:156-67.
178. Mamane C, Peters M.L, Kothari S, Foo J, LeVan R, Morais E; A systematic literature review of health state utilities for hpv-related disease.; *Value Health*. 2018;21(Supplement 3):S241-S242.
179. Ó Céilleachair A, O'Mahony J.F, O'Connor M, O'Leary J, Normand C, et al.; Health-related quality of life as measured by the EQ-5D in the prevention, screening and management of cervical disease: A systematic review.; *Qual Life Res*. 2017 Nov;26(11):2885-2897.

## Inne

180. Nowakowski A, Arbyn M, Turkot MH, Wieszczy P, Miłosz K, Kamiński MF et al. A roadmap for a comprehensive control of cervical cancer in Poland: integration of available solutions into current practice in primary and secondary prevention. *Eur J Cancer Prev*. 2020 Mar;29(2):157-164.

181. Brotherton JML, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Feb;47:42-58.
182. Nowakowski A, Turkot M, Wieszczy P, Miłosz K, Kamiński MF. Co wiadomo o populacyjnych efektach szczepień przeciwko HPV? *Medycyna Praktyczna* 2018 (<https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/przegladowe/186457,co-wiadomo-o-populacyjnych-efektach-szczepien-przeciwko-hpv>)

## 14. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat PICO.....	11
Tabela 2.	Zestawienie charakterystyk produktów leczniczych (wybrane elementy ChPL) produktów leczniczych Cervarix® oraz Gardasil® i Gardasil9® .....	13
Tabela 3.	Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami .....	25
Tabela 4.	Założenia przyjęte w modelu .....	28
Tabela 5.	Śmiertelność związana z rakiem szyjki macicy – na podstawie danych Eurocare 5.....	36
Tabela 6.	Rozkład typów HPV w poszczególnych stanach chorobowych.....	36
Tabela 7.	Liczba rozpoznań CIN1 i CIN23 w Polsce na podstawie danych z Sprawozdania MZ z realizacji NPZChN w 2011 r.....	39
Tabela 8.	Chorobowość HPV 6 i 11 u kobiet z prawidłowym wynikiem cytologicznym w Polsce i we Francji ...	42
Tabela 9.	Skuteczność skriningu .....	43
Tabela 10.	Skuteczność szczepień oraz rozkład poszczególnych typów HPV w Polsce .....	44
Tabela 11.	Wartość użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia.....	44
Tabela 12.	Baza danych NFZ wykorzystana w analizie ekonomicznej.....	46
Tabela 13.	Zestawienie kategorii kosztowych dla poszczególnych stanów .....	48
Tabela 14.	Koszt badań przesiewowych .....	49
Tabela 15.	Koszt postępowania w stanie CIN 1 .....	50
Tabela 16.	Koszt postępowania w stanie CIN23 .....	50
Tabela 17.	Roczny koszt leczenia raka szyjki macicy .....	51
Tabela 18.	Koszt leczenia farmakologicznego brodawek płciowych (pacjent) .....	52
Tabela 19.	Koszt leczenia niefarmakologicznego brodawek płciowych (płatnik publiczny).....	52
Tabela 20.	Średni koszt leczenia brodawek płciowych (perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta) .....	52
Tabela 21.	Koszty produktów leczniczych Cervarix® oraz Gardasil®/Gardasil9® .....	54
Tabela 22.	Roczna liczba nowych przypadków raka (innego niż rak szyjki macicy) o etiologii HPV w Polsce .....	55
Tabela 23.	Wartości PAF dla raków o etiologii HPV, innych niż rak szyjki macicy.....	56
Tabela 24.	Skuteczność szczepień w przypadku innych nowotworów o etiologii HPV z uwzględnieniem poziomu wyszczepialności .....	56
Tabela 25.	Koszt postępowania w przypadku innych nowotworów o etiologii HPV.....	57
Tabela 26.	Wyniki zdrowotne w dożywotnym horyzoncie czasowym (wartości niezdyskontowane) – Cervarix+Skrining i Gardasil/Gardasil9+Skrining vs Skrining .....	58
Tabela 27.	Wyniki zdrowotne w dożywotnym horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining i Gardasil/Gardasil9+Skrining vs Skrining w kohorcie 196 tys. kobiet (wartości zdyskontowane) .....	59
Tabela 28.	Wyniki ekonomiczne w dożywotnym horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining i Gardasil/Gardasil9+Skrining vs Skrining – perspektywa płatnika publicznego.....	63
Tabela 29.	Wyniki ekonomiczne w dożywotnym horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining i Gardasil/Gardasil9+Skrining vs Skrining – perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy ...	63
Tabela 30.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – Cervarix+Skrining, Gardasil+Skrining oraz Gardasil9+Skrining vs Skrining .....	64
Tabela 31.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy – Cervarix+Skrining, Gardasil+Skrining oraz Gardasil9+Skrining vs Skrining.....	64
Tabela 32.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Cervarix+Skrining vs Skrining (płatnik publiczny)....	66
Tabela 33.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Cervarix+Skrining vs Skrining (płatnik publiczny i świadczeniobiorca) .....	67

Tabela 34.	Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy – Cervarix+Skrining vs Skrining (płatnik publiczny)....	70
Tabela 35.	Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy – Cervarix+Skrining vs Skrining (płatnik publiczny i świadczenioborca).....	71
Tabela 36.	Progowa cena zbytu netto szczepionki Cervarix® dla porównania Cervarix+Skrining vs Skrining .....	72
Tabela 37.	Wyniki zdrowotne w dożywotnym horyzoncie czasowym (wartości niezdykontowane) – Cervarix+Skrining vs Gardasil/Gardasil9+Skrining .....	75
Tabela 38.	Wyniki zdrowotne w dożywotnym horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining vs Gardasil/Gardasil9+Skrining w kohorcie 196 tys. kobiet (wartości zdyskontowane).....	76
Tabela 39.	Wyniki ekonomiczne w dożywotnym horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining vs Gardasil/Gardasil9+Skrining – płatnik publiczny .....	77
Tabela 40.	Wyniki ekonomiczne w dożywotnym horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining vs Gardasil/Gardasil9+Skrining – płatnik publiczny i świadczenioborca .....	77
Tabela 41.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – Cervarix+Skrining vs Gardasil/Gardasil9+Skrining.....	78
Tabela 42.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne – Cervarix+Skrining vs Gardasil/Gardasil9+Skrining .....	78
Tabela 43.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining (płatnik publiczny) .....	81
Tabela 44.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining (płatnik publiczny i świadczenioborca).....	82
Tabela 45.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining (płatnik publiczny) .....	84
Tabela 46.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining (płatnik publiczny i świadczenioborca).....	85
Tabela 47.	Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy – Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining (płatnik publiczny) .....	89
Tabela 48.	Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy – Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining (płatnik publiczny i świadczenioborca).....	89
Tabela 49.	Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy – Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining (płatnik publiczny) .....	91
Tabela 50.	Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy – Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining (płatnik publiczny i świadczenioborca).....	92
Tabela 51.	Wyniki analizy ekonomicznej wpływu szczepień na występowanie innych zmian o etiologii HPV – Cervarix+Skrining vs Skrinig/Gardasil+Skrining/Gardasil9+Skrining.....	96
Tabela 52.	Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed) .....	118
Tabela 53.	Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library .....	119
Tabela 54.	Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych (opracowania pierwotne i wtórne) .....	123
Tabela 55.	Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia - Ceilleachair 2017 [179] .....	142
Tabela 56.	Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia - Mamane 2018 [178].....	143
Tabela 57.	Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia – Marcellusi 2015 [177] .....	143
Tabela 58.	Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia – Murasawa 2014 [176].....	143
Tabela 59.	Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w publikacjach odnalezionych w bazie CEA Registry .....	143
Tabela 60.	Zestawienie wykluczonych na podstawie pełnego tekstu doniesień naukowych.....	148
Tabela 61.	Parametry użyte w modelu ekonomicznym wraz opisem .....	149

## 15. Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat modelu ekonomicznego .....	23
Rysunek 2.	Zależna od wieku zapadalność na raka szyjki macicy w populacji kobiet w Polsce. Porównanie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (2017 r.) i wyników modelowania .....	32
Rysunek 3.	Zależna od wieku umieralność na raka szyjki macicy w populacji kobiet w Polsce. Porównanie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (2017 r.) i wyników modelowania .....	32
Rysunek 4.	Zależna od wieku zapadalność na brodawki płciowe w populacji kobiet w Polsce. Porównanie danych z badania Monsonego 2007 (dane dostosowane do Polski) i wyników modelowania .....	33
Rysunek 5.	Chorobowość HPVHR i HPVLR u kobiet w Polsce .....	38
Rysunek 6.	Zapadalność na HPVHR i HPVLR u kobiet w Polsce .....	38
Rysunek 7.	Struktura badanych kobiet według wyniku badania cytologicznego i rozpoznania histopatologicznego .....	40
Rysunek 8.	Liczba nowych przypadków kobiet z rakiem szyjki macicy (na podstawie danych KRN) .....	40
Rysunek 9.	Zapadalność na brodawki płciowe u kobiet - Monsonego 2007 (Francja) .....	41
Rysunek 10.	Zapadalność na brodawki płciowe we Francji (na podstawie badania Monsonego 2007) .....	42
Rysunek 11.	Zapadalność na brodawki płciowe w Polsce .....	42
Rysunek 12.	Wyniki zdrowotne (LY i QALY) w dożywotnim horyzoncie czasowym – Cervarix+Skrining i Gardasil/Gardasil9+Skrining vs Skrining (wartości niezdyskontowane) .....	59
Rysunek 13.	Wyniki zdrowotne (CC) w dożywotnim horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining i Gardasil/Gardasil9+Skrining vs Skrining – liczba przypadków zmian chorobowych w kohorcie 196 tys. kobiet (wartości niezdyskontowane) .....	60
Rysunek 14.	Wyniki zdrowotne (CIN i GW) w dożywotnim horyzoncie czasowym - Cervarix+Skrining i Gardasil/Gardasil9+Skrining vs Skrining – liczba przypadków zmian chorobowych w kohorcie 196 tys. kobiet (wartości niezdyskontowane) .....	60
Rysunek 15.	Zapadalność CIN1 (wartości niezdyskontowane) .....	61
Rysunek 16.	Zapadalność CIN23 (wartości niezdyskontowane) .....	61
Rysunek 17.	Zapadalność CC (wartości niezdyskontowane) .....	62
Rysunek 18.	Zapadalność GW (wartości niezdyskontowane) .....	62
Rysunek 19.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - Cervarix+Skrining vs Skrining (płatnik publiczny) .....	65
Rysunek 20.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - Cervarix+Skrining vs Skrining (płatnik publiczny i świadczeniobiorca) .....	65
Rysunek 21.	Wyniki analizy probabilistycznej - Cervarix+Skrining vs Skrining – perspektywa płatnika publicznego .....	73
Rysunek 22.	Wyniki analizy probabilistycznej - Cervarix+Skrining vs Skrining – perspektywa płatnika za świadczenia zdrowotne .....	74
Rysunek 23.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining (płatnik publiczny) .....	79
Rysunek 24.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining (płatnik publiczny i świadczeniobiorca) .....	79
Rysunek 25.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining (płatnik publiczny) .....	80
Rysunek 26.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining (płatnik publiczny i świadczeniobiorca) .....	80
Rysunek 27.	Wyniki analizy probabilistycznej - Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining/Gardasil9+Skrining – perspektywa płatnika publicznego .....	94
Rysunek 28.	Wyniki analizy probabilistycznej - Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining/Gardasil9+Skrining – perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy .....	95
Rysunek 29.	Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych .....	121

## 16. Aneks

### 16.1. Proces selekcji doniesień naukowych i strategii wyszukiwania

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących badanego w niniejszej pracy problemu zdrowotnego oraz interwencji, a także doniesień naukowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia i jakości życia przeprowadzono w bazach informacji medycznej Medline oraz The Cochrane Library w dniu 5 sierpnia 2020 r., natomiast aktualizację przeszukania z wykorzystaniem tych samych strategii wyszukiwania przeprowadzono w dniu 29 stycznia 2021 roku.

Szczegółową strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych i doniesień naukowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia i jakości życia zastosowaną w bazie Medline i The Cochrane Library oraz proces selekcji prac w postaci diagramu przedstawiono poniżej. Szczegółowe przyczyny wykluczenia prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji przedstawiono natomiast w rozdziale 16.4.

Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik 05.VIII.2020	Wynik 29.I.2021
#30	#26 AND #29	7,447	7,595
#29	#27 OR #28	4,661,729	4,764,470
#28	economic OR economic* OR economical OR economics OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR CMA OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR pharmaco-economic OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "cost evaluation" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation"	1,101,919	1,130,511
#27	utility OR utilities OR "quality of life" OR QOL OR QALY OR QUALY OR euroqol OR "EQ 5D" OR EQ-5D OR EQ5D OR "SF 36" OR SF-36 OR SF36 OR SF6D OR SF-6D OR "SF 6D" OR TTO OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI OR "health utility index" OR "health related" OR "time trade-off"	3,909,863	3,991,291
#26	#13 AND #25	18,515	19,309
#25	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1,379,506	1,447,955
#24	gardasil-9 OR gardasil9	62	74
#23	silgard	22	22
#22	gardasil	1,008	1,031
#21	cervarix	446	452
#20	immuni*	486,256	502,704
#19	immunization	1,237,312	1,301,703

Lp.	Zapytanie	Wynik 05.VIII.2020	Wynik 29.I.2021
#18	vaccin*	399,043	413,568
#17	vaccination	388,951	403,132
#16	vaccines	388,951	403,132
#15	vaccine	388,951	403,132
#14	"Papillomavirus Vaccines"[Mesh]	7,909	8,195
<b>#13</b>	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12</b>	<b>66,428</b>	<b>68,485</b>
#12	human papilloma virus*	8,070	8,352
#11	human papilloma virus	36,645	37,528
#10	human papillomavirus*	47,875	49,453
#9	human papillomavirus	49,690	43,570
#8	HPV*	42,680	44,300
#7	HPV	42,680	44,300
#6	Papillomaviridae	32,891	33,572
#5	"Papillomaviridae"[Mesh]	32,796	33,467
#4	Papillomavirus Infection	42,230	43,443
#3	Papillomavirus Infection*	36,282	37,447
#2	Papillomavirus Infections	38,401	39,430
#1	"Papillomavirus Infections"[Mesh]	34,672	35,588

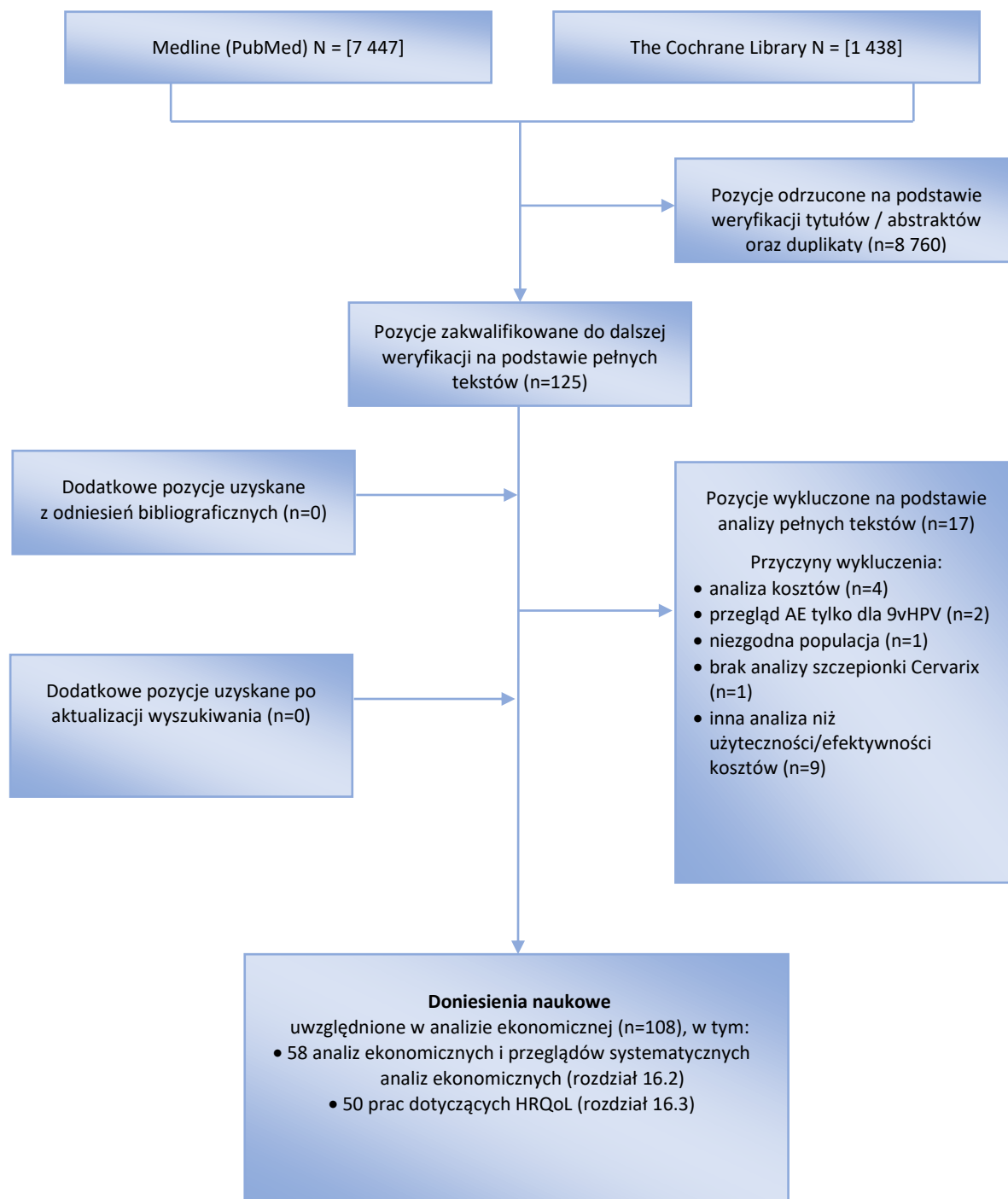
Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik 05.VIII.2020	Wynik 29.I.2021
<b>#26</b>	<b>#13 AND #25</b>	<b>1438</b>	<b>1521</b>
<b>#25</b>	<b>#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24</b>	<b>32922</b>	<b>34275</b>
#24	gardasil-9 OR gardasil9	20	23
#23	silgard	7	7
#22	gardasil	169	178
#21	cervarix	97	98
#20	immuni*	16548	17199
#19	immunization	8347	8588
#18	vaccin*	25629	26640
#17	vaccination	14549	15617
#16	vaccines	15167	15617
#15	vaccine	21644	22474

Lp.	Zapytanie	Wynik 05.VIII.2020	Wynik 29.I.2021
#14	MeSH descriptor Papillomavirus Vaccines explode all trees	328	341
<b>#13</b>	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12</b>	<b>3637</b>	<b>3843</b>
#12	human papilloma virus*	389	406
#11	human papilloma virus	385	402
#10	human papillomavirus*	2122	2243
#9	human papillomavirus	2099	2220
#8	HPV*	2921	3101
#7	HPV	2821	3005
#6	Papillomaviridae	406	420
#5	MeSH descriptor [Papillomaviridae] explode all trees	583	598
#4	Papillomavirus Infection*	1423	1482
#3	Papillomavirus Infection	958	1004
#2	Papillomavirus Infections	1005	1038
#1	MeSH descriptor [Papillomavirus Infections] explode all trees	1062	1098



Rysunek 29. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych



## 16.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Łącznie do analizy włączono 58 doniesień naukowych. Opis 48 pierwotnych analiz ekonomicznych (opisanych w 49 doniesieniach naukowych) odnalezionych w wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej, dotyczących szczepienia przeciwko HPV przedstawiono w tabeli poniżej. W tabeli zestawiono najważniejsze wyniki oraz wnioski dotyczące efektywności kosztowej ocenianych interwencji. Odnalezione publikacje miały w większości charakter analiz kosztów-użyteczności. W analizie uwzględniono doniesienia naukowe dotyczące krajów europejskich oraz Stanów Zjednoczonych i Kanady. Przedstawione modele dotyczą wielu krajów.

Dodatkowo przedstawiono wyniki 9 analiz wtórnych/przeglądów, w których analizowano wyniki wybranych modeli ekonomicznych dotyczących szczepień przeciwko HPV na świecie. W niniejszej analizie nie uwzględniano modeli oceniających wprowadzenie szczepień przeciw HPV w grupie mężczyzn, chyba że prace dotyczyły zarówno kobiet i mężczyzn, a także prac dotyczących wyłącznie innych niż Cervarix® szczepionek przeciwko HPV (włączono prace, w których szczepionka Cervarix® była jedyną bądź jedną z wielu ocenianych interwencji, albo nie wskazano produktu, który jest oceniany, szacując efektywność kosztową prowadzenia szczepień przeciwko HPV ogółem) (Tabela 54).

W większości prac wykazano, iż szczepienie dziewcząt szczepionką przeciwko HPV jest kosztowo efektywne. Efektywność kosztowa szczepień przeciwko HPV zależy w dużej mierze od ceny szczepionki. W przeglądzie systematycznym Marra 2009 [105] przedstawiono wyniki odnalezionych analiz i modeli ekonomicznych, w których wykazano efektywność kosztową szczepień przeciwko HPV względem skriningu cytologicznego u kobiet niezależnie od rodzaju zastosowanego modelu (w tym dynamiczny, stochastyczny i hybrydowy) oraz wyjściowych założeń i parametrów (Tabela 54).

Tabela 54. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych (opracowania pierwotne i wtórne)

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
<b>Analizy pierwotne</b>									
Anonychuk 2009 [55]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepionka 2vHPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	Kanada	Inkrementalny koszt szczepionki / QALY: \$18,672-\$31,687 (niższa wartość uwzględnia odporność krzyżową i grupową)	Szczepionka 2vHPV kosztowo-efektywna
Armstrong 2010 [56]	Zdrowe dziewczęta i kobiety	Szczepienia przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	-	-	Efekty 3%, koszty 3%	USA	Do przeglądu włączono 11 analiz. W zależności od przyjmowanych założeń ICER wahał się od \$997 aż do \$12 749 000 / QALY.	Wyniki włączonych analiz wskazują, że szczepienia są kosztowo-efektywne w grupie dziewcząt w wieku 12 lat, przy założeniu, że rutynowy skrining cytologiczny będzie przeprowadzany nie częściej niż co rok. Wprowadzenie szczepień nadrabiających zwiększa koszt / QALY powyżej progu opłacalności.
Bogaards 2011 [57]	Populacja żeńska od 17 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Spółeczeństwo	Długość życia	Efekty 1,5%, koszty 4%	Holandia	ICER €48 433 / QALY (przy aktualnej w 2010 aptecznej cenie €125) ICER €22 525 / QALY (przy cenie €65) ICER €9572 / QALY (przy cenie €35) ICER spada gdy uwzględniona zostanie odporność krzyżowa na typy wirusa nie objęte szczepieniem.	Czynnikiem decydującym o opłacalności szczepionki jest jej cena. Umiarkowany wpływ ma także uwzględnienie odporności krzyżowej. Szczepienie przeciw HPV będzie kosztowo-efektywne gdy wprowadzona zostanie planowana redukcja cen szczepionek o min. 50% w porównaniu z rokiem 2010.
Brisson 2007 [58]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepionka 2vHPV, 4vHPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Ministerstwo zdrowia (bezpośrednie koszty medyczne)	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	Kanada	ICER CAN\$ 31 000 / QALY (2vHPV) ICER CAN\$ 21 000 / QALY (4vHPV)	Obie szczepionki kosztowo-efektywne

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
Capri 2011 [59]	Populacja żeńska	Szczepionka 2vHPV, szczepionka 4vHPV	Analiza kosztów efektywności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	Długość życia	Efekty brak danych, koszty brak dyskontowania	Włochy	Wyniki modelowania wskazują, że szczepionka 2vHPV będzie zapobiegała większej liczbie nieprawidłowych cytologii, zmian CIN1 i CIN2/3 oraz przypadków raka szyjki macicy. Podczas gdy szczepionka 4vHPV będzie dodatkowo zapobiegała brodawkom narządów płciowych. Zastosowanie szczepionki 2vHPV będzie się wiązało z oszczędnościami wynoszącymi €2 385 354 rocznie w porównaniu z zastosowaniem szczepionki 4vHPV.	Szczepionka 2vHPV jest bardziej kosztowo efektywna w porównaniu ze szczepionką 4vHPV
Chesson 2008 [60]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Społeczeństwo (tylko bezpośrednie koszty medyczne)	100 lat	Efekty 3%, koszty 3%	USA	Uwzględniając założenia podstawowego scenariusza szacowany koszt szczepień / QALY wynosił od \$3 906 do \$14 723, w zależności od tego czy uwzględniano odporność grupową, zapobieganie rakowi odbytu, pochwy, sromu, jamy ustnej i gardła oraz od ilości typów wirusa objętych szczepieniem	Zapobieganie powikłaniom powodowanym przez HPV prowadziło do redukcji kosztów leczenia oraz wzrostu liczby zyskanych QALY

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
Coupe 2012 [61]	Populacja żeńska od 10 roku życia	Szczepienie przeciw HPV (bez uwzględniania odporności krzyżowej, z częściową lub całkowitą odpornością krzyżową na inne typy HPV), szczepienie przeciw HPV+ skryning cytologiczny lub +test HPV DNA i skryning cytologiczny	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Spółeczeństwo	Długość życia	Efekty 1,5%, koszty 4%	Holandia	Najbardziej kosztowo efektywną interwencją było szczepienie połączone z testem HPV DNA przeprowadzanym czterokrotnie między 30 a 60 rokiem życia, bez względu na założenia dotyczące odporności krzyżowej (od €6707 do €9994/QALY)	W kohorcie zaszczepionych kobiet 4 rundy skryningu HPV DNA są interwencją najbardziej kosztowo efektywną
Coupe 2009a [62]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV+cytologia, szczepienie przeciw HPV+test HPV DNA	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Spółeczeństwo	Do 100 roku życia	Efekty 1,5%, koszty 4%	Holandia	ICER dla szczepienia+7-krotna cytologia między 30 a 60 rokiem życia €17 627 / QALY ICER dla szczepienia+5-krotny test HPV DNA między 30 a 60 rokiem życia €11 133 / QALY	Obie strategie profilaktyki raka szyjki macicy są kosztowo efektywne
Coupe 2009 [63]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepionka 2vHPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	-	Długość życia	Efekty 1,5%, koszty 4%	Holandia	Koszt szczepienia wynosił €19 500 / QALY	Wprowadzenie szczepień 2vHPV do programu profilaktyki raka szyjki macicy jest kosztowo efektywne
Dasbach 2008 [64]	Populacja żeńska	Szczepienie przeciw HPV przed 12 r.ż. (rutynowe), szczepienie rutynowe+ nadrabiające w wieku 12-24 lat, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	100 lat	Efekty 3,5%, koszty 3,5%	Norwegia	ICER dla szczepień rutynowych NOK 48 001 / QALY ICER dla szczepień rutynowych i nadrabiających NOK 63 294 / QALY	Obie strategie są kosztowo efektywne

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
de Kok 2011 [65]	Populacja męska i żeńska	Szczepienie przeciw HPV z uwzględnieniem jego skuteczności w prewencji wszystkich raków związanych z HPV, szczepienie przeciw HPV z uwzględnieniem jego skuteczności tylko w prewencji raka szyjki macicy.	Analiza kosztów efektywności	-	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	Holandia	Przy założeniu, że szczepienia przeciw HPV chronią przed wszystkimi rakami związanymi z HPV tylko u kobiet LYG wzrasta o 14%, oszczędności o 18%, a CER obniżą się o 13%. Natomiast gdy założenie to zrobimy zarówno w populacji męskiej i żeńskiej wyniki te wynoszą odpowiednio 25, 26 i 21%.	Jeśli przyjąć, że szczepienia przeciw HPV chronią przed wszystkimi rakami związanymi z HPV, efektywność kosztowa wzrosłaby zasadniczo.
de Kok 2009 [66]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienia przeciw HPV, brak szczepień	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Społeczeństwo	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	Holandia	Dodanie szczepień przeciw HPV do aktualnej strategii prewencji raka szyjki macicy wiązałoby się z kosztem €53 500 / QALY	Nawet po przyjęciu korzystnych założeń szczepienia przeciw HPV nie są kosztowo efektywne.
Dee 2010 [67]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepionka 2vHPV, szczepionka 4vHPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	Długość życia	Efekty 4%, koszty 4%	Irlandia	ICER dla szczepionki 2vHPV €30 460 / QALY ICER dla szczepionki 4vHPV €25 349 / QALY	Obie interwencje są kosztowo efektywne. Korzystniejszy ICER posiada szczepionka 4vHPV.
Demarteau 2011 [68]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Społeczeństwo (tylko bezpośrednie koszty medyczne)	Długość życia	Efekty 1,5%, koszty 3%	Francja	ICER €9 706 / QALY	Szczepienia kosztowo efektywne

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
Diaz 2010 [69]	Populacja żeńska od 11 roku życia	skrining powyżej 25 r.ż. (różna częstotliwość i metody), szczepienia 2vHPV w wieku 11 lat +późniejszy skrining	Analiza kosztów efektywności, model decyzyjny	Społeczeństwo	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	Hiszpania	<p>ICER dla szczepień+ skrining cytologiczny i w razie potrzeby HPV DNA prowadzony co 5 lat u kobiet w wieku 30-65 lat €24 350 / YLS</p> <p>ICER dla samego skriningu cytologicznego i w razie potrzeby HPV DNA prowadzony co 5 lat u kobiet w wieku 30-65 lat €16 060 / YLS</p> <p>ICER dla samego skriningu cytologicznego i w razie potrzeby HPV DNA prowadzony co 4 lata u kobiet w wieku 30-85 lat €38 250</p>	Jeśli zostanie osiągnięty szeroki zasięg szczepień, oraz wdrożony dobrze zorganizowany skrining cytologiczny (co 4-5 lat) wraz z przeprowadzanymi w razie potrzeby testami HPV DNA u kobiet między 30 a 65 r.ż., będzie to stanowić rozwiązanie o najlepszym stosunku kosztów do korzyści.
Foerster 2007 [70]	Populacja męska i żeńska	Szczepienie 2vHPV, szczepienie 4vHPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności	Ministerstwo Zdrowia	Różne warianty	-	Kanada	<p>Koszt szczepionki 2vHPV i 4vHPV przy założeniu odporności trwającej całe życie wynosi odpowiednio \$31 060 oraz \$20 512 / QALY, przy założeniu odporności trwającej 30 lat wynosi odpowiednio \$114 847 oraz \$64 584 / QALY, przy założeniu odporności trwającej 30 lat i dodatkowej dawce przypominającej wynosi odpowiednio \$56 028 oraz \$36 981 / QALY</p>	<p>Największy wpływ na wyniki miały ceny szczepionek. Różnice w QALY pomiędzy szczepionkami wynikały z dodatkowej ochrony przed brodawkami narządów płciowych oraz przed innymi chorobami powodowanymi przez nieonkogenne typy wirusa zapewnianej przez szczepionkę 4vHPV. Szczepienie chłopców było kosztowo efektywne jedynie przy niskim rozpowszechnieniu szczepień wśród dziewcząt.</p>

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
Ginsberg 2009 [71]	Populacja żeńska	skrining obejmujący cytologię, test HPV DNA, VIA z różną częstotliwością, szczepienia przeciw HPV, leczenie	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	100 lat	Efekty 3%, koszty 3%	Ogólno-światowa	We wszystkich rozważanych regionach bez względu na poziom dochodu, śmiertelności i dostępu do leczenia dodanie / rozszerzenie skriningu oraz wprowadzenie programu szczepień przeciw HPV było kosztowo efektywne lub bardzo kosztowo efektywne.	Implementacja szczepień i programów skriningowych jest kosztowo efektywna.
Ginsberg 2007 [72]	Populacja żeńska	skrining cytologiczny, test HPV DNA oraz VIA prowadzone z różną częstotliwością, szczepienie przeciw HPV	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	Izrael	Przy założeniu, że skuteczność szczepienia nie będzie wygasać, będzie ono kosztowo efektywne, bardzo kosztowo efektywne lub doprowadzi do oszczędności gdy cena za dawkę nie będzie przekraczać odpowiednio \$96,85, \$50,42 oraz \$27,20. Należy także dołożyć starań aby zwiększyć zasięg skriningu cytologicznego.	Opłacalność szczepień zależy w głównej mierze od ceny dawki szczepionki.



Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
Goldhaber-Fiebert 2008 [73]	Populacja żeńska	skrining obejmujący cytologię i test HPV DNA prowadzony z różną częstotliwością, szczepienia przeciw HPV	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Społeczeństwo	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	USA	U kobiet niezaszczepionych koszt cytologii raz na 3 lata z weryfikacją niepokojących wyników za pomocą HPV DNA od 21 roku życia oraz zamiana tych interwencji od 30 roku życia wynosił \$78 000 / QALY w porównaniu z następną najlepszą strategią. U kobiet zaszczepionych przed 12 rokiem życia ta sama strategia (początek 25 lat, zamiana 35 lat) z częstotliwością 5 lat kosztowała \$41 000 / QALY a z częstotliwością 3 lat \$188 000 / QALY w porównaniu z następną najlepszą strategią.	W obu grupach kobiet (zaszczepionych i niezaszczepionych) opisane strategie skriningu są bardziej kosztowo efektywne niż skrining składający się z samej cytologii lub z cytologii i testu HPV DNA co 1 lub 2 lata.
Goldie 2004 [74]	Populacja żeńska	Szczepienie 2vHPV w wieku 12 lat, skrining cytologiczny (różna częstotliwość i czas inicjacji), połączenie obu strategii	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Społeczeństwo	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	USA	Najbardziej kosztowo efektywną strategią (ICER \$60 000 / QALY) jest połączenie szczepienia w wieku 12 lat ze skriningiem cytologicznym prowadzonym co 3 lat rozpoczynającym się w wieku 25 lat. ICER dla tej interwencji ( w porównaniu z następną najlepszą strategią obejmującą szczepienie oraz skrining cytologiczny co 5 lat rozpoczynający się w wieku 21 lat) wynosi \$60 000 / QALY	Wyniki wskazują, że dodanie szczepienia przeciw HPV do programu skriningu cytologicznego może być kosztowo efektywne.

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
Goldie 2008a [75]	Populacja żeńska od 9 roku życia	Szczepienie przeciw HPV16 i 18, brak szczepienia	Analiza kosztów efektywności, model decyzyjny	Społeczeństwo (modyfikacja)	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	72 kraje świata	Przy założeniu, że koszt szczepienia nie przekroczy I\$10 szczepienie było kosztowo efektywne we wszystkich krajach.	Przy założeniu, że szczepienie przeciw HPV będą miały szeroki zasięg, a koszty szczepionki zostaną obniżone, interwencja ta będzie wysoce kosztowo efektywna nawet w najbiedniejszych krajach
HIQA 2008 [76]	Populacja męska i żeńska	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów efektywności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	70 lat	Efekty 3,5%, koszty 3,5%	Irlandia	Przy założeniu odporności trwającej całe życie ICER dla szczepienia dziewcząt w wieku 12 lat wynosi €17 383 / LYG. Przy konieczności zastosowania dawki uzupełniającej po 10 latach ICER wzrasta do €24 320 / LYG	Rutynowe szczepienia dziewcząt w wieku 12 lat będą interwencją kosztowo efektywną. W odniesieniu do szczepień nadrabiających najbardziej kosztowo efektywną strategią będzie ich zastosowanie w pierwszym roku trwania programu u dziewcząt w wieku 13-15 lat.
Jit 2008 [77]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienia przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	100 lat	Efekty 3,5%, koszty 3,5%	Wielka Brytania	Szczepienie 4vHPV dziewcząt w wieku 12 lat przy założeniu 80% rozpowszechnienia szczepień i skuteczności trwającej powyżej 10 lat będzie kosztowo efektywne. Implementacja szczepień nadrabiających do 18 r.ż. będzie kosztowo efektywne. Szczepienie chłopców nie będzie kosztowo efektywne. W przypadku szczepionki 2vHPV ta sama efektywność kosztowa zostanie osiągnięta przy cenie niższej o £13-21.	Rutynowe szczepienie dziewcząt w wieku 12 lat oraz początkowa kampania szczepień nadrabiających do 18 roku życia będzie kosztowo efektywne. Największy wpływ na opłacalność szczepień ma długość trwania odporności.

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
Jit 2011 [78]	Populacja męska i żeńska od 12 roku życia	Szczepienie 2vHPV, szczepienie 4vHPV	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	100 lat	Efekty 3,5%, koszty 3,5%	Wielka Brytania	ICER dla szczepionki 4vHPV (w porównaniu z brakiem szczepienia) po uwzględnieniu skuteczności w prewencji raka odbytu, penisa oraz gardła i jamy ustnej wynosi od £12 000 do £19 000 / QALY, natomiast gdy uwzględniona jest tylko skuteczność zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi ICER wynosi do £22 000 / QALY. ICER dla szczepionki 2vHPV przy podobnych założeniach wynosi odpowiednio £16 000.	Szczepionka 4vHPV w większym stopniu może zredukować koszty i utracone QALY, jednak szczepionka 2vHPV jest skuteczniejsza w zapobieganiu zgonom z powodu raka.
Kim 2008 [79]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV w wieku 12 lat (podstawowe), szczepienie podstawowe i uzupełniające, aktualna praktyka (skrining)	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Społeczeństwo	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	USA	ICER dla szczepień podstawowych w 12 roku życia \$43 600 / QALY, ICER po dodaniu szczepień uzupełniających dla dziewcząt w wieku 13-18 lat \$97 300 / QALY, w wieku 13-21 lat \$120 400 / QALY, w wieku 13-26 lat \$152 700 / QALY	Szczepienia przeciw HPV będą najbardziej atrakcyjne ekonomicznie, gdy zostanie osiągnięty szeroki zasięg szczepień podstawowych i jeśli skuteczność szczepionek będzie się utrzymywać przez całe życie.

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
Kim 2009 [80]	Populacja żeńska powyżej 34 roku życia	Szczepienie HPV w połączeniu ze skriningiem (różne metody, częstotliwość i wiek rozpoczęcia), sam skrining	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Społeczeństwo	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	USA	W porównaniu ze skriningiem prowadzonym co 1 lub 2 lata, koszt szczepienia HPV w połączeniu z cytologią i testem HPV DNA w przypadku niejasnych wyników wynosił \$116 950-272 350 / QALY w zależności od wieku i częstotliwości. Natomiast koszt szczepienia w połączeniu z cytologią i testem HPV DNA wynosił \$193 690-381 590 / QALY w zależności od wieku i częstotliwości.	U kobiet powyżej 30 roku życia szczepienia HPV są mniej opłacalne niż stosowane obecnie metody skriningu.
Kohli 2012 [81]	Populacja żeńska w wieku 12 lat	Szczepienie 2vHPV oraz 4vHPV	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik za świadczenia zdrowotne	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	Kanada	W scenariuszu podstawowym analizy (/100 tys. dziewcząt) szczepionka 2vHPV zapobiega dodatkowo 48 CC i 16 zgonom z powodu CC w porównaniu z 4vHPV, natomiast 4vHPV zapobiega dodatkowo 6933 GW względem 2vHPV.	Dzięki szczepieniu 2vHPV zamiast 4vHPV uzyskać można 1 dodatkowe QALY (po zdyskontowaniu wyników) przy niższych kosztach w horyzoncie dożywotnim.
Kulasingam 2003 [82]	Populacja żeńska	Szczepienie przeciw HPV, skrining cytologiczny, połączenie obu strategii	Analiza kosztów efektywności, model decyzyjny	Bezpośrednie koszty medyczne	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	USA	W porównaniu ze skriningiem cytologicznym prowadzonym co 3 lata od 18 roku życia najbardziej opłacalną strategią było szczepienie w połączeniu z cytologią prowadzona co 2 lata od 24 roku życia (ICER \$44 889 / LYS)	Opłacalność szczepień i opóźnionego skriningu zależała od wieku szczepionych dziewcząt, długości skuteczności szczepionki oraz kosztu szczepienia.

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
La Torre 2010 [83]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie 2vHPV+istniejący skrining, istniejący skrining	Analiza kosztów efektywności i użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	Włochy	ICER €29 011 / LYG oraz €22 055 / QALY	Wprowadzenie szczepień 2vHPV będzie kosztowo efektywne.
Obradovic 2010 [84]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	Od 12 do 85 roku życia	Efekty 5%, koszty 5%	Słowenia	ICER €23 178 / QALY oraz €54 536 / LYG	Szczepienie przeciw HPV w połączeniu z dotychczasowym programem skriningowym jest strategią kosztowo efektywną.
Oddsson 2009 [85]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	Długość życia	Efekty -, koszty 3%	Islandia	ICER €18 500 / QALY	Wydaje się, że szczepienie przeciw HPV będzie kosztowo efektywne.
Rogoza 2008 [86]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Różne w zależności od lokalnych wytycznych	Długość życia	Różne w zależności od lokalnych wytycznych	Różne kraje	-	We wszystkich analizowanych regionach dodanie szczepień do aktualnej praktyki skriningu wydaje się być kosztowo efektywne.
Rogoza 2009 [87]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów efektywności i użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	Długość życia	Efekty 1,5%, koszty 4%	Holandia	ICER €22 700 / LYG	Szczepienie jest strategią kosztowo efektywną.
Sanders 2003 [88]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	USA	ICER \$22,755 / QALY	Szczepienie przeciw HPV jest kosztowo efektywne
Suarez 2008 [90]	Populacja żeńska od 11 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	Długość życia	Różne w zależności od lokalnych wytycznych	Chile, Finlandia, Irlandia Polska i Tajwan	W Finlandii, Irlandii oraz na Tajwanie szczepienie przeciw HPV byłoby interwencją bardzo kosztowo efektywną (>1 PKB), natomiast w Polsce oraz Chile interwencją kosztowo efektywną (<3 PKB)	Szczepienie przeciw HPV byłoby interwencją kosztowo efektywną we wszystkich rozważanych krajach.
Szucs 2008 [91]	Populacja żeńska od 11 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów efektywności i użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	Długość życia	Efekty 1,5%, koszty 3%	Szwajcaria	ICER CHF 45 008 / LYG oraz CHF 26 005 / QALY	Dodanie szczepień przeciw HPV do aktualnego programu skriningowego będzie strategią kosztowo efektywną.

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
Taira 2004 [92]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV (dziewczęta lub chłopcy), brak szczepienia	Analiza kosztów efektywności i użyteczności, model decyzyjny	-	Długość życia	Efekty -, koszty -	USA	Szczepienie dziewcząt vs brak szczepienia ICER \$ 17 802 / LY oraz \$ 14 583 / QALY Szczepienie dziewcząt i chłopców vs szczepienie dziewcząt ICER \$ 534 317 / LY oraz \$ 442 039 / QALY	Szczepienie dziewcząt jest kosztowo efektywne, natomiast włączenie do szczepień chłopców nie jest opcją kosztowo efektywną.
Thiry 2009 [93], Thiry 2007 [94]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	Długość życia	Efekty 1,5%, koszty 3%	Belgia	Przy założeniu, że skuteczność szczepionki trwa do końca życia ICER €14 382 / QALY, przy konieczności podania dawki przypominającej po 10 latach ICER €32 665 / QALY	Przy obu założeniach efektywność kosztowa szczepionki przeciw HPV plasuje się pomiędzy szczepionką przeciw pneumokokom (€10 000 / QALY), a szczepionką przeciw rotawirusom (€50 000-68 000 / QALY w zależności od stosowanej szczepionki). W prowadzenie szczepień HPV można rozważać tylko przy zachowaniu dotychczasowego poziomu skriningu.
Tully 2012 [95]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Rutynowe szczepienia przeciw HPV, szczepienia rutynowe i nadrabiające (różne warianty), skrining (różne warianty) oraz różne kombinacje powyższych interwencji	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	80 lat	Efekty 3%, koszty 3%	Kanada	Szczenienia podstawowe+szczepienia nadrabiające prowadzone w szkołach vs szczepienia podstawowe ICER CAD 6361 / QALY oraz CAD 7892 / LY Szczepienia podstawowe+szczepienia nadrabiające prowadzone w jednostkach ochrony zdrowia vs szczepienia podstawowe ICER CAD 8 260 / QALY oraz CAD 9 962 / LY	Dodanie programu szczepień nadrabiających (prowadzonych w szkołach lub w jednostkach ochrony zdrowia) do istniejącego programu szczepień rutynowych będzie kosztowo efektywne. Co więcej połączenie szczepień nadrabiających z opóźnieniem rozpoczęcia skriningu przyniesie oszczędności i dodatkowe korzyści zdrowotne.

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
Usher 2008 [96]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów efektywności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	70 lat	Efekty 3,5%, koszty 3,5%	Irlandia	ICER €17 383 / LYG	Szczepienie przeciw HPV kosztowo efektywne.
Voko 2012 [97]	Populacja żeńska w wieku 12 lat	Szczepienie 2vHPV, brak szczepienia (dodanie szczepień do skriningu)	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik za świadczenia zdrowotne	Długość życia	Efekty 3,7%, koszty 3,7%	Węgry	ICUR 27 588\$ / QALY. Wyniki analizy zależały w głównej mierze od ceny szczepionki, stopy dyskontowej, % populacji objętej skriningiem.	Szczepienie 2vHPV jest interwencją kosztowo efektywną.
Westra 2013 [98]	Populacja żeńska w wieku 12 lat	Szczepienie 2vHPV i 4vHPV ze skriningiem, skrining	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Płatnik za świadczenia zdrowotne	Długość życia	Efekty 1,5%, koszty 4%	Holandia	W odniesieniu do redukcji liczby CC: ICUR 2vHPV: 17600€/QALY ICUR 4vHPV: 18900€/QALY. Uwzględniając redukcję GW ICUR dla 4vHPV spadł do 16300€/QALY. Przy założeniu porównywalnej gotowości do płacenia w przypadku prewencji CC oraz GW, różnice w ICUR mogą usprawiedliwić wyższą o 7%/dawkę cenę 4vHPV.	Szczepionki przeciwko HPV zostały wprowadzone w celu prewencji CC. Z tej perspektywy szczepionka 2vHPV wydaje się być bardziej efektywna klinicznie i kosztowo. Przy uwzględnieniu wpływu na zapadalność na GW szczepionka 4vHPV wydaje się być efektywniejsza kosztowo (poprawa ICUR).
Zechmeister 2009 [99]	Populacja żeńska i męska powyżej 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów efektywności, model decyzyjny	Płatnik publiczny i społeczeństwo	Od 2008 do 2060	Efekty 5%, koszty 5%	Austria	Szczepienie dziewcząt ICER €64 000/LYG i €50 000/LYG odpowiednio z perspektywy płatnika i społeczeństwa, włączenie także chłopców ICER €311 000 and €299 000/LYG odpowiednio z perspektywy płatnika i społeczeństwa	Szczepienie dziewcząt przeciw HPV z perspektywy społeczeństwa w dłuższym horyzoncie czasowym będzie prawdopodobnie kosztowo efektywne. Zastosowanie krótszego horyzontu czasowego, perspektywy płatnika lub włączenie chłopców sprawia, że interwencja nie będzie kosztowo efektywna.

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
Qendri 2017 [103]	Populacja żeńska i męska powyżej 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów efektywności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	Holandia	Szczepienie 2vHPV względem braku szczepienia (wyszczepialność wśród dziewcząt 60%: ICER tylko dziewczęta = 2 146€/LY ICER_CC tylko dziewczęta = 4 214€/LY ICER = 9 134€/LY (wyszczepialność chłopców 40%)	Szczepienie chłopców wraz z dziewczętami jest tylko nieznacznie mniej opłacalne niż zwiększanie wyszczepialności wśród dziewcząt (z 60% do 80%) i jest wysoce prawdopodobne, że będzie opłacalne (próg opłacalności 40 000€/LY) przy obecnych kosztach szczepionek i spożyciu w Holandii.
Damm 2017 [100]	Populacja żeńska powyżej 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów efektywności, model dynamiczny	Płatnik publiczny	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	Niemcy	<u>ICUR (2 dawki)</u> 2vHPV –19 450€/QALY 4vHPV – 3 645€/QALY <u>ICUR (3 dawki)</u> 2vHPV –34 249€/QALY 4vHPV – 14 711€/QALY  Dodanie chłopców do szczepień ICER>50 000€/QALY	Rutynowe szczepienia 12-letnich dziewcząt trzema dawkami przeciw HPV są opłacalne w Niemczech. Ze względu na dodatkowy wpływ na brodawki narządów płciowych, szczepionka 4vHPV jest bardziej opłacalna niż szczepionka 2vHPV. Przy przyjęciu społecznej perspektywy zastosowanie 2-dawkowego schematu dla 4vHPV prowadzi do oszczędności kosztów. Opłacalność dodatkowego szczepienia chłopców jest wysoce zależna od poziomu wyszczepialności dziewcząt.



Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
Datta 2019 [101]	Populacja żeńska i męska powyżej 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów efektywności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	100 lat	Efekty 3,5%, koszty 3,5%	UK	Szczepienie dziewcząt jest wysoce opłacalne w porównaniu z zaprzestaniem szczepień, z cenami dawki progowej 2vHPV= 68,07£, 4vHPV=140,85£ oraz 9vHPV=147,90£. Szczepienie dziewcząt i chłopców jest mniej opłacalne – cena dawki progowej na poziomie odpowiednio 32,13£, 74,95£ oraz 81,12£.	Szczepienie dziewcząt jest niezwykle opłacalne w porównaniu z brakiem szczepienia, natomiast szczepienie obu płci jest mniej skuteczne. Dodanie chłopców do już odnoszącego sukcesy programu tylko dla dziewcząt jest mało opłacalne, ponieważ samce mają wysoką ochronę dzięki odporności stadnej.
Mennini 2017 [102]	Populacja żeńska powyżej 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów efektywności, model dynamiczny	Płatnik publiczny	Długość życia	Efekty 3%, koszty 3%	Włochy	9vHPV vs 4vHPV = 4 483€/QALY 9vHPV vs 2vHPV = dominująca	Przejęcie na 9vHPV we Włoszech może dodatkowo zmniejszyć obciążenie związane z rakiem szyjki macicy i chorobami związanymi z HPV i jest bardzo opłacalne.
Vorno 2017 [104]	Populacja żeńska powyżej 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów efektywności, model decyzyjny	Płatnik publiczny	Długość życia	Efekty 5%, koszty 5%	Estonia	Szczepionka vs brak szczepienia: - 2vHPV = 14 007€/QALY - 4vHPV = 14 067€/QALY - 9vHPV = 11 633€/QALY (wszystkie uzyskane wyniki są poniżej 1 PKB na mieszkańca)	Oczekuje się, że dodanie szczepień przeciwko HPV do krajowego programu szczepień zapobiegnie znacznej liczbie zakażeń HPV, brodawkom narządów płciowych, zmianom przednowotworowym, nowotworom związanym z HPV i zgonom i jest opłacalną interwencją. Opłacalność szczepień przeciwko wirusowi HPV jest najbardziej zależna od kosztu szczepionki i czasu trwania odporności, ale nie od rodzaju zastosowanej szczepionki.

Analizy wtórne

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
Barnabas 2007 [106]	W większości populacja żeńska od 12 roku życia (niektóre analizy obejmowały także populację męską)	Szczepienia przeciw HPV, brak szczepienia	Różne typy analiz	-	-	W większości efekty 3%, koszty 3%	W większości kraje wysoko-rozwinięte	Do przeglądu włączono 12 analiz. Wyniki podawane były w różnej postaci. Wykorzystywane modele znacznie różniły się strukturą i założeniami.	Mimo wskazanych różnic można wysnuć następujące wnioski: szczepienie dziewcząt przed inicjacją seksualną przy założeniu dużego zasięgu szczepień może być kosztowo-efektywną strategią prewencji raka szyjki macicy. Koszt-efektywność zależy przede wszystkim od kosztu szczepionki oraz od częstości przeprowadzania lub wieku rozpoczęcia skriningu cytologicznego. Konieczna jest także ocena wpływu szczepienia chłopców, ocena znaczenia szczepień w prewencji innych raków oraz określenie długości trwania odporności.
Brisson 2009 [107]	Dziewczeta, chłopcy oraz kobiety	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	-	-	W większości efekty 3%, koszty 3%	Kraje rozwinięte	-	Pomimo różnic w metodach wyniki analiz włączonych do przeglądu wskazują na to, że szczepienie dziewcząt jest kosztowo-efektywne, szczepienie chłopców w krajach, w których większość dziewcząt będzie poddanych szczepieniom nie będzie kosztowo-efektywne. Wyniki analiz były w największym stopniu zależne od czasu trwania odporności.

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
de Peuter 2010 [108]	W większości włączonych analiz populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienia podstawowe przeciw HPV, szczepienia podstawowe i nadrabiające (w różnym wieku) przeciw HPV, brak szczepień	We włączonych analizach stosowano analizę kosztów użyteczności, model decyzyjny	-	70 do 100 lat	Efekty 3-3,5%, koszty 3-3,5%	Różne kraje	-	Za wyjątkiem jednej analizy wyniki włączonych badań wskazują na efektywność kosztową szczepień nadrabiających w grupie wiekowej 12-18 lat. W grupie wiekowej 12-26 lat obserwowano różne wyniki dotyczące efektywności kosztowej.
Koleva 2011 [109]	Populacja żeńska	Szczepienia przeciw HPV, brak szczepień	Przegląd obejmujący opracowania o różnych technikach analitycznych	Przegląd obejmujący opracowania uwzględniające różne perspektywy	Przegląd obejmuje opracowania o różnych horyzontach czasowych	Przegląd obejmujący opracowania o różnych poziomach dyskontowania	Kraje europejskie	Współczynniki ICER były mniej korzystne gdy oceniano LYG niż QALY, gdy nie uwzględniano wpływu na brodawki narządów płciowych oraz gdy uwzględniano dawkę przypominającą oraz szczepienia u mężczyzn.	Wyniki większości odnalezionych analiz wskazywały na opłacalność stosowania szczepień.
Marra 2009 [105]	Populacja żeńska i męska	Szczepienie przeciw HPV	Różnego rodzaju modele i analizy ekonomiczne	Włączone analizy wykorzystywały różne perspektywy	Włączone analizy wykorzystywały różne horyzonty czasowe	Różne w zależności od analizy	Różne kraje	Odnaleziono 22 modele, w których poddano ocenie efektywność kliniczną i ekonomiczną szczepionek przeciwko HPV (w tym 13 analiz ekonomicznych).	Bez względu na rodzaj zastosowanego modelu oraz różnice w wyjściowych parametrach i założeniach, we wszystkich uwzględnionych pracach uzyskano dane wskazujące na redukcję zakażeń HPV, CIN oraz raka szyjki macicy. Szczepienia przeciwko HPV w grupie kobiet są efektywne kosztowo w porównaniu ze skriningiem cytologicznym. Uwzględnienie dodatkowo mężczyzn w grupie szczepionych nie jest efektywne kosztowo.

Analiza	Populacja	Interwencje	Technika analityczna / modelowanie	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Kraj	Wyniki	Wnioski
Mennini 2009 [110]	W większości włączonych analiz populacja żeńska powyżej 12 roku życia	Szczepionka 2vHPV, szczepionka 4vHPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	-	W większości włączonych analiz długość życia	W większości włączonych analiz: koszty 3%, efekty 3%	Włochy	2vHPV ICER 26 361 / QALY 4vHPV ICER €9 569 / QALY	Wyniki przeglądu wskazują, że koszt wprowadzenia obu szczepionek jest niższy od progu opłacalności. Jednak szczepionka 4vHPV wydaje się być opcją bardziej kosztowo efektywną.
Puig-Junoy 2009 [111]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Włączone analizy wykorzystywały różne perspektywy	Włączone analizy wykorzystywały różne horyzonty czasowe	Efekty 1,5-5%, koszty 3-5%	Różne kraje	Odnotowano występowanie znaczących różnic w wynikach w obrębie tego samego badania, co w głównej mierze związane było z niepewnością dotyczącą czasu trwania odporności. Znaczące były też różnice wyników różnych badań. Wynikało to przede wszystkim z różnic metodologicznych, odmiennych założeń oraz uwarunkowań lokalnych.	Różnice w wynikach badań ekonomicznych wynikają z kilku kluczowych czynników, które są źródłem niepewności. Zadaniem analiz ekonomicznych powinno być także identyfikowanie obszarów niepewności oraz działania zmierzające do jej redukcji.
SBU 2008 [89]	Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Analiza kosztów efektywności	-	-	-	Szwecja	W różnych badaniach ICER od SEK 100 000 do SEK 450 000	Dane dotyczące efektywności kosztowej szczepień przeciw HPV są niewystarczające.
Techakehakij 2008 [112]	Populacja żeńska	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Włączone analizy oparte były na technice kosztów efektywności lub użyteczności, model decyzyjny	Różna (płatnik publiczny lub społeczeństwo)	-	Różne w zależności od lokalnych wytycznych	Różne kraje	ICER w granicach od \$16 600 do \$27 231 / QALY	Program szczepień HPV jest kosztowo efektywny tylko w 46 krajach o wysokim PKB. W celu podejmowania decyzji refundacyjnych w krajach rozwijających się i krajach trzeciego świata potrzebne są dalsze badania.

### 16.3. Doniesienia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia

W celu weryfikacji i ewentualnego ustalenia innych, niż te wykorzystane w modelu, wartości użyteczności stanów zdrowia oraz jakości życia pacjentek w analizowanych stanach zdrowia w ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz danych Pubmed i The Cochrane Library (przedstawiono również wyniki wyszukiwania w *Cost-Effectiveness Analysis Registry* przeprowadzone w ramach opracowywania raportu HTA w 2013 r.). Szczegółową strategię i sposób wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 16.1.

W tabeli poniżej (Tabela 59) zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia na podstawie wszystkich odnalezionych rekordów i doniesień naukowych w bazie CEA Registry (okres do 2012 r.). Doniesienia te zostały odnalezione w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach przygotowania raportu HTA dla Cervarix®, który został oceniony przez AOTMiT w 2013 roku. W wykorzystanym w niniejszej analizie modelu w odniesieniu do zmian CIN oraz raka szyjki macicy uwzględniono wyniki opisane w pracach Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165], natomiast w odniesieniu do brodawek płciowych uwzględniono wyniki pracy Woodhall 2011 [175], które najpełniej odzwierciedlają uwzględnione w modelu ekonomicznym stany zdrowia. W ramach niniejszej analizy po przeprowadzeniu aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono innych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia, które można by zaimplementować do modelu.

W wyniku aktualizacji i weryfikacji przeglądu publikacji dotyczących stanów zdrowia związanych z zakażeniami o etiologii HPV, przeprowadzonej w niniejszej analizie, odnaleziono wszystkie wcześniej odnalezione prace, a także dodatkowe nowe dwa przeglądy systematyczne (Ceilleachair 2017 [179] oraz Mamane 2018 (publikacja jedynie w formie abstraktu konferencyjnego) [178]), a także dwie prace pierwotne (Murasawa 2014 [176] oraz Marcellusi 2015 [177]) (łącznie 50 doniesień naukowych) [130-179].

W pracy Ceilleachair 2017 [179] przeprowadzono przegląd literatury dotyczącej poziomu jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) w stanach zdrowia związanych z profilaktyką i leczeniem szyjki macicy w celu oceny dostępnych danych i dowodów naukowych dotyczących tego parametru wykorzystywanego w analizach ekonomicznych m.in. dla szczepionek przeciwko HPV. W ramach tego przeglądu przeszukano bazy danych Medline, Scopus i EconLit, okres wyszukiwania to okres od stycznia 1995 r. do grudnia 2015 r. Głównym kryterium włączenia były badania oceniające HRQoL za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Do analizy włączono 15 publikacji spełniających kryteria włączenia. Sześć badań wykorzystywało zarówno EQ-5D-3L, jak i EQ-VAS wraz z innymi miarami ogólnego HRQoL lub instrumentami specyficznymi dla danego stanu. Zaobserwowano znaczną różnorodność badań. Autorzy przeglądu wskazują na wyzwania związane z pozyskiwaniem wiarygodnych szacunków HRQoL do

wykorzystania w analizach ekonomicznych dotyczących profilaktyki i leczenia raka szyjki macicy. Kwestionariusz EQ-5D wydaje się być niewystarczająco czuły do oceny niektórych stanów zdrowia. Większym jednak problemem ogólnym jest niedostatek szacunków HRQoL dla wielu stanów zdrowia i ich zmiana w czasie. Najważniejsze wyniki tego przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 55).

W pracy Mamane 2018 [178] przeprowadzono systematyczny przegląd literatury celem identyfikacji najnowszych danych o wartościach użyteczności stanu zdrowia w przypadku chorób związanych z HPV. Systematycznie przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL i PsycInfo w celu odnalezienia badań użyteczności nad chorobami związanymi z HPV oraz rakiem głowy i szyi (HNC), opublikowanych w ciągu ostatnich 10 lat w języku angielskim, które spełniały wcześniej ustalone kryteria włączenia. Uwzględniono tylko badania, które podawały pierwotne dane użyteczności stanu zdrowia. Najważniejsze wyniki tego przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 56).

Badanie Marcellusi 2015 [177] miało na celu pomiar utraty użyteczności w stanach zdrowia związanych z zakażeniami o etiologii HPV u obu płci we Włoszech. Jako cel drugorzędowy zbadano również czynniki ryzyka wpływające na przenoszenie wirusa i rozwój zakażeń HPV. Wartość użyteczności, jakość życia i czynniki ryzyka określono za pomocą *time trade-off*, EQ-5D i kwestionariuszy czynników ryzyka. Najważniejsze wyniki tego badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 57).

Celem badania Murasawa 2014 [176] było uzyskanie wyników opartych na preferencjach (miary preferencji) dla hipotetycznych stanów zdrowia wśród zdrowych japońskich kobiet oraz zbadanie różnic między instrumentami EuroQoL-5D (EQ-5D) i standardowym hazardem (SG). Badanie przeprowadzono wśród studentek uniwersytetu pielęgnarskiego. Zastosowano hipotetyczne scenariusze opisujące trzy stopnie śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1-3) i osiem stadiów raka szyjki macicy, zarówno w momencie rozpoznania, jak i po interwencji medycznej. Miary preferencji zostały ocenione przy użyciu zarówno EQ-5D, jak i SG. Oceniono, że kwestionariusz EQ-5D jest odpowiednim narzędziem do analizy użyteczności kosztów w tych wskazaniach. Najważniejsze wyniki tego badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 58).

**Tabela 55. Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia - Ceilleachair 2017 [179]**

	Wartość HRQoL	Uwagi	Kwestionariusz
CIN	0,90-0,906	Kobiety po kolkoskopii	EQ-5D self-rater
	0,80	Kobiety po kolkoskopii	EQ-VAS
CIN1	0,765-0,88	x	EQ-5D self-rater
CIN23	0,50-0,81	x	EQ-5D self-rater
CIN2	0,78	W momencie diagnozy	EQ-5D self-rater
	0,81	Po interwencji	EQ-5D self-rater
CIN3	0,73	W momencie diagnozy	EQ-5D self-rater
	0,84	Po interwencji	EQ-5D self-rater
CC	0,58	Populacja włoska	EQ-5D self-rater
	0,152	Populacja brytyjska	EQ-5D self-rater

	0,39	Populacja chilijska	EQ-5D self-rater
--	------	---------------------	------------------

Tabela 56. Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia - Mamane 2018 [178]

	Kwestionariusz EQ-5D	Skala VAS
CIN1	0,77-0,85	0,61-0,78
CIN23	0,58-0,81	0,60-0,77
CC	0,15-0,87	0,18-0,59
GW	0,75-0,87	0,62-0,78
VIN23	0,72-0,74	0,62-0,66

Tabela 57. Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia – Marcellusi 2015 [177]

	Kwestionariusz EQ-5D	
CIN1	0,73 (0,27) [0,59; 0,86]	0,83 (0,22) [0,77; 0,88]
CIN23	0,61 (0,30) [0,46; 0,76]	0,81 (0,27) [0,74; 0,87]
CC	0,45 (0,29) [0,30; 0,60]	0,58 (0,31) [0,50; 0,65]
GW	0,71 (0,29) [0,64; 0,79]	x

Tabela 58. Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia – Murasawa 2014 [176]

	Kwestionariusz EQ-5D	
	W trakcie diagnozy	Po interwencji medycznej
CIN1	0,84 (0,14)	0,84 (0,12)
CIN2	0,78 (0,12)	0,81 (0,12)
CIN3	0,73 (0,10)	0,84 (0,12)
CC-IA1	0,78 (0,12)	0,80 (0,15)
CC-IA2	0,72 (0,12)	0,78 (0,11)
CC-IB1	0,63 (0,13)	0,64 (0,15)
CC-IB2	0,64 (0,12)	0,63 (0,15)
CC-IIA	0,68 (0,08)	0,71 (0,15)
CC-IIB	0,62 (0,13)	0,50 (0,17)
CC-III	0,55 (0,21)	0,52 (0,17)
CC-IV	0,18 (0,24)	0,21 (0,28)

Tabela 59. Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w publikacjach odnalezionych w bazie CEA Registry

Źródło	Stan	Użyteczność	Przyczyny wykluczenia
<b>CIN</b>			
Kulasingam 2007 [130] <a href="#">2007-01-03032</a>	Cervical Intraepithelial Neoplasia 2/3 (CIN-2 or CIN-3)	0,87	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
	Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 (CIN-1)	0,91	
Brisson 2007 [131] <a href="#">2007-01-03280</a>	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN2/3)	0,87	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164], Myers 2004 [165], Goldie 2004 [166], Kulasingam 2003 [167]
	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN1)	0,91	
Elbasha 2007 [132] <a href="#">2007-01-03415</a>	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3, carcinoma in situ (CIS)	0,87	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1	0,91	
Dasbach 2008 [133] <a href="#">2008-01-03699</a>	CIN3	0,87	Wartość użyteczności dla poszczególnych CIN przedstawiona osobno
	CIN2	0,87	
	CIN1	0,91	
Szucs 2008 [134]	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3	0,8658	Wtórne wykorzystanie badania Insinga

Źródło	Stan	Użyteczność	Przyczyny wykluczenia
<a href="#">2008-01-03821</a>	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1	0,9333	2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
<b>Kulasingam 2008</b> [135] <a href="#">2008-01-04008</a>	CIN 2-3(cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3)	0,87	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
	CIN 1(cervical intraepithelial neoplasia grade 1)	0,935	
<b>Bergeron 2008</b> [136] <a href="#">2008-01-04079</a>	cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3	0,8658	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
	cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1	0,9102	
<b>Elbasha 2008</b> [137] <a href="#">2008-01-04446</a>	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III	0,87	Wartość użyteczności dla poszczególnych CIN przedstawiona osobno
	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II	0,87	
	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) I	0,91	
<b>Vijayaraghavan 2009</b> [138] <a href="#">2009-01-04282</a>	CIN 2-3(cervical intraepithelial neoplasia)	0,97	Wtórne wykorzystanie badania Sanders 2003 [170]
	CIN 1(cervical intraepithelial neoplasia)	0,97	
<b>Mennini 2009</b> [139] <a href="#">2009-01-04321</a>	CIN 2/3(cervical intraepithelial neoplasia) for 2 months	0,87	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
	CIN 1(cervical intraepithelial neoplasia) for 2 months	0,93	
<b>Coupé 2009</b> [140] <a href="#">2009-01-04786</a>	CIN (Cervical Intraepithelial neoplasm) 2/3 treatment	0,93	Wtórne wykorzystanie badania Goldie 2004 [166] oraz Mandelblatt 2003 [168]
	CIN (Cervical Intraepithelial neoplasm) 1 treatment	0,97	
<b>Annemans 2009</b> [141] <a href="#">2009-01-05041</a>	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)-2/3	0,87	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)-1	0,91	
<b>Coupé 2009</b> [142] <a href="#">2009-01-05357</a>	Cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3 (CIN2/3) residual	0,93	Wtórne wykorzystanie badania Goldie 2004 [166] oraz Mandelblatt 2003 [168]
	Cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3 (CIN2/3) treatment	0,93	
	Cervical intraepithelial neoplasia 1 (CIN1) treatment	0,97	
<b>Chuck 2009</b> [143] <a href="#">2009-01-05381</a>	CIN2/3	0,87	Wtórne wykorzystanie badania Krahn 2008 [169]
	CIN1	0,91	
<b>de Kok 2009</b> [144] <a href="#">2009-01-05618</a>	Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3)	0,93	Wartość użyteczności dla poszczególnych CIN przedstawiona osobno
	Cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN 2)	0,93	
	Cervical intraepithelial neoplasia grade 1 (CIN 1)	0,97	
<b>Berkhof 2010</b> [145] <a href="#">2010-01-06121</a>	CIN 2/3 residual	0,93	Wartość użyteczności dla poszczególnych CIN przedstawiona osobno
	CIN 2/3 treatment	0,93	
	CIN1 treatment	0,97	
<b>Olsen 2010</b> [146] <a href="#">2010-01-06386</a>	CIN (cervical intraepithelial neoplasia) 2-3	0,8658	Wartość użyteczności dla poszczególnych CIN przedstawiona osobno
	CIN (cervical intraepithelial neoplasia) 1	0,9333	
	CIN (cervical intraepithelial neoplasia) 2-3	0,8658	
<b>Konno 2010</b> [147] <a href="#">2010-01-06402</a>	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3 (detected)	0,990644	Brak dostępu do źródła
	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 (detected)	0,872	
<b>Torvinen 2010</b> [148] <a href="#">2010-01-06522</a>	HPV infection CIN2/3 detected	0,991	Brak dostępu do źródła
	HPV infection CIN1 detected	0,987	
<b>Chow 2010</b> [149] <a href="#">2010-01-06999</a>	CIN II/III	0,96	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
	CIN I	0,96	
<b>Yamamoto 2012</b> [150] <a href="#">2011-01-07741</a>	cervical intraepithelial neoplasia(CIN) 2, 3	0,93	Wtórne wykorzystanie badania Goldie 2004 [166], Kulasingam 2003 [167] oraz Mandelblatt 2003 [168]
	Cervical intraepithelial neoplasia(CIN) 1	0,97	
<b>Bogaards 2011</b> [151]	CIN 2/3 residual	0,93	Wartość użyteczności dla poszczególnych



Źródło	Stan	Użyteczność	Przyczyny wykluczenia
<a href="#">2011-01-08160</a>	CIN 2/3 treatment	0,93	CIN przedstawiona osobno
	CIN 1 treatment	0,97	
<b>Demarteau 2010</b> [152] <a href="#">2010-01-06990</a>	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) lesion grade 2 or 3 detected	0,990624	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) lesion grade 1 detected	0,9872	
<b>Brodawki płciowe</b>			
<b>Brisson 2007</b> [131] <a href="#">2007-01-03280</a>	Genital warts	0,9	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164], Myers 2004 [165], Goldie 2004 [166], Kulasingam 2003 [167]
<b>Elbasha 2007</b> [132] <a href="#">2007-01-03415</a>	Genital warts	0,91	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
<b>Dasbach 2008</b> [133] <a href="#">2008-01-03699</a>	Genital wart	0,91	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
<b>Szucs 2008</b> [134] <a href="#">2008-01-03821</a>	genital warts	0,9142	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
<b>Kulasingam 2008</b> [135] <a href="#">2008-01-04008</a>	genital warts	0,91	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
<b>Bergeron 2008</b> [136] <a href="#">2008-01-04079</a>	Genital warts	0,9142	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
<b>Elbasha 2008</b> [137] <a href="#">2008-01-04446</a>	Genital warts, females	0,91	Wtórne wykorzystanie badania Myers 2004 [165]
<b>Kim 2008</b> [153] <a href="#">2008-01-04572</a>	Genital warts	0,91	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164], Myers 2004 [165], Gold 1998 [171]
<b>Annemans 2009</b> [141] <a href="#">2009-01-05041</a>	Genital warts	0,91	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
<b>Dee 2009</b> [154] <a href="#">2009-01-05832</a>	Genital warts	0,96	Wtórne wykorzystanie badania Boot 2007 [172] oraz Dublin: Department of Health and Children 2007 [173]
<b>Kim 2009</b> [155] <a href="#">2009-01-05896</a>	Genital warts	0,91	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164], Myers 2004 [165], Gold 1998 [171]
<b>Olsen 2010</b> [146] <a href="#">2010-01-06386</a>	Genital warts	0,9142	Wtórne wykorzystanie badania Elbasha 2007 [132] oraz Jakobsen 2002 [174]
<b>Rak szyjki macicy</b>			
<b>Hristova 1997</b> [156] <a href="#">1997-01-01913</a>	Cervical cancer	0,99	Brak dostępu do źródła
<b>Mandelblatt 2002</b> [157] <a href="#">2002-01-01045</a>	Distant cervical cancer	0,5	Brak wyniku dla ogólnej użyteczności dla rak szyjki macicy
	Regional cervical cancer	0,7	
	Local cervical cancer	0,9	
<b>Goldie 2004</b> [158] <a href="#">2004-01-00345</a>	After treatment for invasive cervical cancer, stage IV	0,62	Brak wyniku dla ogólnej użyteczności dla rak szyjki macicy
	After treatment for invasive cervical cancer, stage III	0,9	
	After treatment for invasive cervical cancer, stage II	0,9	
	After treatment for invasive cervical cancer, stage I	0,97	
	Detected invasive cervical cancer, stage IV	0,48	
	Detected invasive cervical cancer, stage III	0,56	
	Detected invasive cervical cancer, stage II	0,56	

Źródło	Stan	Użyteczność	Przyczyny wykluczenia
	Detected invasive cervical cancer, stage I	0,65	
<b>Kulasingam 2007</b> [130] <a href="#">2007-01-03032</a>	FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) II detected cancer	0,67	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
	FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) I detected cancer survivor	1	
	FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) I detected cancer	0,76	
	FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) IV detected cancer	0,67	
	FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) III detected cancer survivor	1	
	FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) III detected cancer	0,67	
	FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) II detected cancer survivor	1	
<b>Brisson 2007</b> [131] <a href="#">2007-01-03280</a>	Stage IV cervical cancer	0,51	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164], Myers 2004 [165], Goldie 2004 [166], Kulasingam 2003 [167]
	Stage II and stage III cervical cancer	0,57	
	Stage I cervical cancer	0,68	
<b>Elbasha 2007</b> [132] <a href="#">2007-01-03415</a>	Cervical cancer survivor	0,84	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
	Distant cervical cancer	0,48	
	Regional cervical cancer	0,67	
	Localized cervical cancer	0,76	
<b>Dasbach 2008</b> [133] <a href="#">2008-01-03699</a>	Cervical cancer survivor	0,76	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
	Distant cervical cancer treatment	0,48	
	Regional cervical cancer treatment	0,67	
	Localized cervical cancer treatment	0,76	
<b>Szucs 2008</b> [134] <a href="#">2008-01-03821</a>	Cervical Cancer FIGO stage II-IV	0,6693	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
	Cervical Cancer FIGO stage I	0,7598	
<b>Goldhaber-Fiebert 2008</b> [159] <a href="#">2008-01-03964</a>	Distant invasive cervical cancer	0,48	Brak wyniku dla ogólnej użyteczności dla rak szyjki macicy
	Regional invasive cervical cancer	0,56	
	Local invasive cervical cancer	0,68	
<b>Bergeron 2008</b> [136] <a href="#">2008-01-04079</a>	FIGO (cervical cancer staging) II-IV	0,6693	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
	FIGO (cervical cancer staging) I	0,7598	
<b>Elbasha 2008</b> [137] <a href="#">2008-01-04446</a>	Distant cervical cancer	0,48	Wtórne wykorzystanie badania Myers 2004 [165]
	Regional cervical cancer (RCC)	0,67	
	Early invasive localized cervical cancer (LCC)	0,76	
<b>Kim 2008</b> [153] <a href="#">2008-01-04572</a>	Cervical cancer	0,62	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164], Myers 2004 [165], Gold 1998 [171]
	Local cervical cancer	0,76	
<b>Annemans 2009</b> [141] <a href="#">2009-01-05041</a>	International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) cervical cancer stage II-IV	0,67	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164] oraz Myers 2004 [165]
	International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) cervical cancer stage I	0,76	
<b>Chuck 2009</b> [143] <a href="#">2009-01-05381</a>	Cervical cancer stage 4 with treatment	0,63	Wtórne wykorzystanie badania Krahn 2008 [169]
	Cervical cancer stage 3 with treatment	0,83	
	Cervical cancer stage 2 with treatment	0,83	
	Cervical cancer stage 1 with treatment	0,86	
	Cervical cancer stage 4 without treatment	0,48	
	Cervical cancer stage 3 without treatment	0,56	
	Cervical cancer stage 2 without treatment	0,67	
	Cervical cancer stage 1 without treatment	0,65	

Źródło	Stan	Użyteczność	Przyczyny wykluczenia
<b>Anonychuk 2009</b> [160] <a href="#">2009-01-05823</a>	Cervical cancer	0,73	Wtórne wykorzystanie badania Insinga 2005/2007 [164]
<b>Dee 2009</b> [154] <a href="#">2009-01-05832</a>	Cervical cancer	0,76	Wtórne wykorzystanie badania Boot 2007 [172] oraz Dublin: Department of Health and Children 2007 [173]
<b>Kim 2009</b> [155] <a href="#">2009-01-05896</a>	Distant cervical cancer	0,48	Brak wyniku dla ogólnej użyteczności dla rak szyjki macicy
	Regional cervical cancer	0,67	
	Local cervical cancer	0,76	
<b>Liu 2010</b> [161] <a href="#">2010-01-06187</a>	Cervical cancer, follow-up (remission)	0,95	Brak wyniku dla ogólnej użyteczności dla rak szyjki macicy
	Cervical cancer due to human papilloma virus	0,7	
<b>Konno 2010</b> [147] <a href="#">2010-01-06402</a>	Cervical cancer cured	0,938	Brak dostępu do źródła
	Cervical cancer	0,727	
<b>Torvinen 2010</b> [148] <a href="#">2010-01-06522</a>	Cervical cancer cured	0,938	Brak dostępu do źródła
	Cervical cancer treated	0,727	
<b>Yamamoto 2011</b> [150] <a href="#">2011-01-07741</a>	After treatment for invasive cancer cervical intraepithelial neoplasia stage IV	0,62	Wtórne wykorzystanie badania Goldie 2004 [166], Kulasingam 2003 [167] oraz Mandelblatt 2003 [168]
	After treatment for invasive cancer cervical intraepithelial neoplasia stage III	0,9	
	After treatment for invasive cancer cervical intraepithelial neoplasia stage II	0,9	
	After treatment for invasive cancer cervical intraepithelial neoplasia stage I	0,97	
	Invasive cancer cervical intraepithelial neoplasia stage IV	0,48	
	Invasive cancer cervical intraepithelial neoplasia stage III	0,56	
	Invasive cancer cervical intraepithelial neoplasia stage II	0,56	
	Invasive cancer cervical intraepithelial neoplasia stage I	0,65	
<b>Jit 2011</b> [162] <a href="#">2011-01-07927</a>	Treatment for cervical cancer	0,285	Brak wyniku dla ogólnej użyteczności dla rak szyjki macicy
	Stage II cervical cancer	0,68	
	Stage I cervical cancer	0,76	
<b>Sopina 2011</b> [163] <a href="#">2011-01-08148</a>	Stage I cervical cancer before the end of treatment	0,97	Brak wyniku dla ogólnej użyteczności dla rak szyjki macicy
	Diagnosed Stage I cervical cancer before the end of treatment	0,65	
	Diagnosed Stages II and III cervical cancer before the end of treatment	0,56	
	Stages II and III cervical cancer after completion of treatment	0,9	
	Diagnosed Stage IV cervical cancer before completion of treatment	0,48	
	Diagnosed Stage IV cervical cancer after completion of treatment	0,68	

## 16.4. Wykluczone doniesienia naukowe wraz z przyczyną wykluczenia

**Tabela 60. Zestawienie wykluczonych na podstawie pełnego tekstu doniesień naukowych**

Dane bibliograficzne publikacji	Przyczyna wykluczenia
CADTH Use of the HPV Vaccine in Women Over the Age of 26: Clinical and Cost Effectiveness, 22 April 2008	Przegląd systematyczny. Nie odnaleziono raportów HTA ani analiz ekonomicznych
Fagot JP, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H, HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance, <i>Vaccine</i> , 2011 Apr 27;29(19):3610-6	Podsumowanie dotychczasowego programu szczepień we Francji
Goldie SJ, Grima D, Kohli M, Wright TC, Weinstein M, Franco E, A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine, <i>Int J Cancer</i> , 2003 Oct 10;106(6):896-904	Szacowanie znaczenia klinicznego szczepień przeciwko HPV
Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Structural differences among cost-effectiveness models of human papillomavirus vaccines, <i>Expert Rev Vaccines</i> , 2008 Sep;7(7):895-913	Dyskusja na temat założeń modeli dotyczących HPV odnalezionych w literaturze naukowej
Jit M, Demarteau N, Elbasha E, Ginsberg G, Kim J, Praditsitthikorn N, Sinanovic E, Hutubessy R, Human papillomavirus vaccine introduction in low-income and middle-income countries: guidance on the use of cost-effectiveness models, <i>BMC Med</i> , 2011 May 12;9:54	Prezentacja 6 modeli zaczerpniętych z literatury dotyczących krajów o niskim i umiarkowanym dochodzie
Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, Mahmud S, Villa LL, Franco EL, Goldie SJ, Multiparameter calibration of a natural history model of cervical cancer, <i>Am J Epidemiol</i> , 2007 Jul 15;166(2):137-50	Opracowanie modelu raka szyjki macicy
Kotsopoulos N, Connolly MP, Remy V.; Quantifying the broader economic consequences of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Germany applying a government perspective framework.; <i>Health Econ Rev</i> . 2015 Dec;5(1):54.	Analiza kosztów
La Torre G, Nicolotti N, de Waure C, Ricciardi W, Development of a weighted scale to assess the quality of cost-effectiveness studies and an application to the economic evaluations of tetravalent HPV vaccine, <i>J Public Health (2011)</i> 19:103–111	Opracowanie skali służącej do oceny jakości badań ekonomicznych dotyczących szczepionki 4vHPV
Lairson D.R, Fu S, Chan W, Xu L, Shelal Z, Ramondetta L.; Mean direct medical care costs associated with cervical cancer for commercially insured patients in Texas.; <i>Gynecol Oncol</i> . 2017 Apr;145(1):108-113.	Analiza kosztów
López N, Torné A, Franco A, San-Martin M, Viayna E, et al.; Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine.; <i>Infect Agent Cancer</i> . 2018 May 2;13:15.	4vHPV vs 9vHPV
Mahumud RA, Alam K, Keramat SA, Ormsby GM, Dunn J, Gow J.; Cost-effectiveness evaluations of the 9-Valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Evidence from a systematic review.; <i>PLoS One</i> . 2020 Jun 2;15(6):e0233499.	Przegląd AE tylko dla 9vHPV
Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR, Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination, <i>Lancet Infect Dis</i> , 2007 Apr;7(4):289-96	Analiza zalet i ograniczeń metodologii opublikowanych dotychczas analiz ekonomicznych dotyczących szczepień przeciw HPV
Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N.; Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination.; <i>Vaccine</i> . 2018 May 3;36(19):2529-2544.	Przegląd AE tylko dla 9vHPV
Östensson E, Fröberg M, Leval A, Hellström AC, Bäcklund M, Zethraeus N, Andersson S.; Cost of Preventing, Managing, and Treating Human Papillomavirus (HPV)-Related Diseases in Sweden before the Introduction of Quadrivalent HPV Vaccination.; <i>PLoS One</i> . 2015 Sep 23;10(9):e0139062.	Analiza kosztów
Östensson E, Silfverschiöld M, Greiff L, Ascitutto C, Wennerberg J, et al.; The economic burden of human papillomavirus-related precancers and cancers in Sweden.; <i>PLoS One</i> . 2017 Jun 26;12(6):e0179520.	Analiza kosztów
Raymakers AJ, Sadatsafavi M, Marra F, Marra CA, Economic and humanistic burden of external genital warts, <i>Pharmacoeconomics</i> , 2012 Jan;30(1):1-16	Ocena ekonomicznego i społecznego znaczenia występowania brodawek płciowych
Simons JJM, Vida N, Westra TA, Postma MJ.; Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillomavirus vaccination program in the Netherlands.; <i>Vaccine</i> . 2020 Jun 19;38(30):4687-4694.	AE w populacji chłopców

## 16.5. Zestawienie parametrów użytych w modelu wraz z opisem

Tabela 61. Parametry użyte w modelu ekonomicznym wraz opisem

Oznaczenie	Opis
Skuteczność szczepionek	
<i>vac_eff_1618_G</i>	Skuteczność szczepionki Silgard® na HPV typ 16-18
<i>vac_eff_1618</i>	Skuteczność szczepionki Cervarix® na HPV typ 16-18
<i>vac_eff_other_cervarix</i>	Skuteczność szczepionki Cervarix® na inne onkogenne typy HPV
<i>vac_eff_other_gardasil</i>	Skuteczność szczepionki Silgard® na inne onkogenne typy HPV
<i>vacc_eff_CIN1_16-18_G</i>	Skuteczność szczepionki Silgard® na CIN1 typ 16-18 HPV
<i>vacc_eff_CIN1_16-18</i>	Skuteczność szczepionki Cervarix® na CIN1 typ 16-18 HPV
<i>vacc_eff_CIN1_other</i>	Skuteczność szczepionki Cervarix® na CIN1 inne typy HPV
<i>vacc_eff_CIN1_other_G</i>	Skuteczność szczepionki Silgard® na CIN1 inne typy HPV
<i>vacc_eff_CIN23_1618_G</i>	Skuteczność szczepionki Silgard® na CIN23 typ 16-18 HPV
<i>vacc_eff_CIN23_1618</i>	Skuteczność szczepionki Cervarix® na CIN23 typ 16-18 HPV
<i>vacc_eff_CIN23_other</i>	Skuteczność szczepionki Cervarix® na CIN23 inne typy HPV
<i>vacc_eff_CIN23_other_G</i>	Skuteczność szczepionki Silgard® na CIN23 inne typy HPV
<i>vacc_eff_6_11</i>	Skuteczność szczepionki Silgard® na HPV typ 6-11
Rozkład typów HPV w Polsce	
<i>Perc_HPVOnc</i>	Odsetek HPV typ 16 i 18 wśród raków szyjki macicy
<i>Perc_HPVI_6_11</i>	Odsetek HPV typ 6-11 wśród brodawek płciowych
<i>HPV1618_CIN1</i>	Odsetek HPV typ 16 i 18 wśród CIN1
<i>HPV1618_CIN23</i>	Odsetek HPV typ 16 i 18 wśród CIN23
<i>HPV611_CIN1</i>	Odsetek HPV typ 6-11 wśród CIN1
<i>HPV_cross_CIN1</i>	Odsetek 10 typów HPV wśród CIN1
<i>HPV_cross_CIN23</i>	Odsetek 10 typów HPV wśród CIN23
<i>HPV_cross_CC</i>	Odsetek 10 typów HPV wśród raków szyjki macicy
<i>CIN1onc_CIN1</i>	Odsetek onkogennych CIN1 wśród CIN1 (pozostałe to niskoonkogenne CIN1)



# PRACOWNIA HTA

**Pracownia HTA**

ul. Rusznikarska 12/42, 31-261 Kraków

tel.: +48 508 086 987

NIP: 945-214-67-35, REGON: 1212 92 227

[www.pracowniaHTA.pl](http://www.pracowniaHTA.pl)



**PRACOWNIA HTA**