Gardasil® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV

Analiza ekonomiczna

Warszawa, maj 2021

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez MSD, Poland
MSD Polska Sp. z o.o.
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **4**

Streszczenie **6**

1 Wprowadzenie **8**

1.1 Cel analizy 8

1.2 Komparatory 8

1.3 Populacja 8

1.4 Technika analityczna 8

1.5 Perspektywa 8

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie 8

1.7 Cena przedmiotowej technologii 9

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka 10

1.9 Ustalanie ceny progowej 10

2 Metodyka analizy **11**

2.1 Ogólna charakterystyka 11

2.2 Opis modelu 12

2.2.1 Model demograficzny 12

2.2.2 Szacowanie parametrów demograficznych 13

2.3 Model epidemiologiczny 14

2.3.1 Transmisja wirusa HPV 15

2.3.2 Preferencje dotyczące mieszania się 17

2.3.3 Model zmian przedrakowych i nowotworu szyjki macicy 18

2.3.4 Model stanów przedrakowych i raka pochwy 21

2.3.5 Model stanów przedrakowych i raka sromu 22

2.3.6 Model stanów przedrakowych i raka odbytu 22

2.3.7 Model kłykcin kończystych, CIN1 i RRP 22

2.3.8 Histerektomia w łagodnych stanach zdrowia 22

2.4 Parametry kliniczne 22

2.4.1 Dane demograficzne oraz dotyczące seksualności Polaków 22

2.4.2 Dane epidemiologiczne i kliniczne 24

2.4.3 Parametry dotyczące profilaktyki raka szyjki macicy 26

2.4.4 Parametry dotyczące przebiegu choroby/leczenia 27

2.4.5 Parametry dotyczące leczenia 28

2.4.6 Parametry dotyczące umieralności związanej z poszczególnymi stanami zdrowia 30

2.4.7 Parametry dotyczące szczepień 30

2.5 Użyteczności 32

2.6 Koszty 34

2.7 Kalibracja modelu 36
2.7.1 Metoda 36
2.8 Zestawienie parametrów 38
2.9 Zakres analizy wrażliwości 38
2.9.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości 38
2.10 Walidacja modelu 39
2.10.1 Walidacja wewnętrzna 39
2.10.2 Walidacja konwergencji 40
2.10.3 Walidacja zewnętrzna 40
3 Wyniki 42
3.1 Porównanie: Gardasil® vs Cervarix® 42
3.1.1 Wyniki analizy podstawowej 42
3.1.2 Analiza wrażliwości. 56
3.2 Porównanie: Gardasil® vs brak szczepień 61
3.2.1 Wyniki analizy podstawowej 61
3.2.2 Analiza wrażliwości. 76
4 Podsumowanie wyników analizy 81
5 Ograniczenia 82
6 Dyskusja 83
7 Wnioski końcowe 84
Aneks 1. Liczba pacjentów po histerektomii wg grup JGP 85
Aneks 2. Szacowanie obecnego kosztu pojedynczego szczepienia 86
Aneks 3. Leczenie nowotworów związanych z infekcja wirusa HPV — koszty 87
Aneks 4. Przegląd użyteczności 91
Metodyka przeglądu 91
Wyniki przeglądu 92
Omówienie włączonych badań 95
Wnioski 98
Aneks 5. Przegląd analiz ekonomicznych 99
Metodyka przeglądu 99
Wyniki przeglądu 100
Omówienie włączonych badań i wnioski 105
Aneks 6. Zestawienie parametrów 109
Spis rysunków 116
Spis tabel 119
Bibliografia 123

Wykaz skrótów i akronimów

2vHPV	dwuwalentna szczepionka przeciwko HPV
4vHPV	czterowalentna szczepionka przeciwko HPV
9vHPV	dziewięciowalentną szczepionka przeciwko HPV
AIN	śródnabłonkowa dysplazja odbytu (ang. *anal intraepithelial neoplasia*)
AIS	nieinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy (łac. *adenocarcinoma in situ*)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
CC	rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer*)
CI	przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CIN	śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*)
CIN1	śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 1, inaczej dysplazja małego stopnia
CIN2	śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 2, inaczej dysplazja średniego stopnia
CIN3	śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 3, inaczej dysplazja dużego stopnia
CIS	rak przedinwazyjny (łac. *carcinoma in situ*)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*)
DCC	rak szyjki macicy – postać uogólniona (ang. *distant cervical cancer*)
DCCS	wykryty rak szyjki macicy (ang. *detected* cervical cancer)
DCINs	wykryta śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. *detected* cervical intraepithelial neoplasia)
DCISs	wykryty rak przedinwazyjny (ang. *detected carcinoma in situ*)
EGL	zmiany zewnętrznych narządów płciowych (ang. *external genital lesions*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *Human papillomavirus*)
HPV 6/11/16/18/31 /33/45/52/58	wirus brodawczaka ludzkiego poszczególnego typu/poszczególnych typów
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assesment*)
ICINs	leczona ale zarażająca śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. *treated but infectious cervical intraepithelial neoplasia*)
ICISs	leczony ale zarażający rak przedinwazyjny (ang. *treated but infectious detected carcinoma in situ*)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*)
JGP	system rozliczeń poprzez Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCC	rak szyjki macicy – postać ograniczona (ang. *localized cervical cancer*)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ODEs	system równań różniczkowych zwyczajnych (ang. *ordinary differential equations*)
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PZH	Polski Zakład Higieny
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjutsted life years*)
r.ż.	rok życia
RCC	rak szyjki macicy – postać regionalna (ang. *regional cervical cancer*)
RRP	nawracająca brodawczakowatość układu oddechowego (ang. *recurent respiratory papillomatoses*)
TCINs	leczona śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. *treated cervical intraepithelial neoplasia*)
TCISs	leczony rak przedinwazyjny (ang. *treated carcinoma in situ*)
TTO	metoda handlowania czasem (ang. *time-trade-off*)
VaIN	śródnabłonkowa neoplazja pochwy (ang. *vaginal intraepithelial neoplasia*)
VIN	śródnabłonkowa neoplazja sromu (ang. *vulvar intraepithelial neoplasia*)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy jest ocena kosztów i efektów zdrowotnych oraz kosztowej efektywności wprowadzenia [redacted] szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. *human papilloma virus*) typu 6, 11, 16 i 18 (szczepionka Gardasil®) w populacji dziewcząt i kobiet w wieku powyżej 9 lat (włącznie) w Polsce.

Metoda

Analizę przeprowadzono w wariancie, w którym szczepionka jest refundowana w ramach [redacted]

Porównano koszty i konsekwencje stosowania szczepionki Gardasil® oraz efektami stosowania szczepionki Cervarix®. Dodatkowo przeprowadzono porównanie kosztów i efektów stosowania szczepionki Gardasil® z brakiem jakichkolwiek szczepień. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w Analizie Problemu Decyzyjnego.

Porównania przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności z uwagi na występujące różnice w skuteczności terapii oraz wpływ schorzeń związanych z zakażeniem wirusem na jakość życia.

W analizie przyjęto 100-letni horyzont czasowy. Długi horyzont czasowy analizy wynika faktu pojawiania się efektów szczepień w długim okresie oraz konieczności wytworzenia się odporności zbiorowiskowej (która również jest efektem szczepień). Wykorzystano model matematyczny rozprzestrzeniania się infekcji HPV w populacji i jej następstw zdrowotnych przygotowany przez wytwórcę szczepionki, opublikowany i wykorzystany w innych państwach (Włochy, Stany Zjednoczone). Model zaadaptowano do warunków polskich, wprowadzając dostępne dane dotyczące demografii, skuteczności profilaktyki wtórnej pod postacią skriningu cytologicznego , stopnia realizacji pogłębionej diagnostyki, trwania życia, kosztów i użyteczności. Model skalibrowano, odnosząc się do danych empirycznych dotyczących zapadalności i śmiertelności związanych z rakiem szyjki macicy. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie dostępnych danych NFZ. Przyjęto poziom wszczepienia na poziomie 28% populacji w ślad za publikowanymi danymi odnoszącymi się do poziomu zaszczepienia w modelu [redacted].

Wyniki

[redacted]

[redacted]

Analiza wrażliwości nie zmienia wnioskowania wynikającego z analizy podstawowej.

Wnioski



1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena kosztów i efektów zdrowotnych oraz kosztowej efektywności wprowadzenia szczepień ochronnych przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. *human papilloma virus*) typu 6, 11, 16 i 18 (szczepionka Gardasil®) w ramach [redacted]

1.2 Komparatory

W niniejszej analizie komparatorami dla ocenianej technologii są brak interwencji w zakresie profilaktyki pierwotnej (standardowe postepowanie tj. skrinning cytologiczny) oraz szczepionka dwuwalentna (2vHPV) — Cervarix®. Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono szczegółowo w APD Gardasil 2021.

1.3 Populacja

W analizie założono wprowadzenie finansowania szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego u dziewczynek w wieku od 9 lat (włącznie). Uzasadnienie takiej charakterystyki populacji opisano w APD Gardasil 2021.

1.4 Technika analityczna

Opracowaniu nadano formę analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Przy wyborze techniki analitycznej kierowano się tym, że uwzględnione w opracowaniu jednostki chorobowe wpływają nie tylko na długość życia pacjenta, ale również na jego jakość. Miarą efektów zdrowotnych były zatem lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jako finalny wynik wyznaczono średni koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, tj. koszt/QALY.

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012], wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Analizę przeprowadzono wykorzystując 100-letni horyzont czasowy. Tak długi horyzont czasowy jest niezbędny, aby zmierzyć wszystkie efekty zdrowotne i ekonomiczne związane z wprowadzeniem szczepień przeciwko HPV oraz ich wpływem na występowanie schorzeń zależnych od zakażenia HPV. Efekty szczepień pojawiają się w długim okresie, gdy stopniowo coraz większa populacja zostaje zaszczepiona i pojawia się odporność zbiorowiskowa oraz zaczynają być widoczne efekty profilaktyczne w zakresie zmniejszenia częstotliwości występowania chorób związanych z zakażeniem.

Przeprowadzono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów. Wykorzystano stopy dyskontowania określone w Wytycznych AOTMiT 2016: 3,5% dla efektów zdrowotnych oraz 5,0% dla kosztów.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [Ustawa refundacyjna 2011]: *„Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.*

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą okoliczności związane z powyżej przytoczonym art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ obecnie brak jest technologii refundowanych w danym wskazaniu.

[redacted]

Koszt szczepionki czterowalentnej (4vHPV) Gardasil® przyjęto w oparciu o dane dostarczone przez wnioskodawcę, tj. [redacted]

Tab. 1. Koszt szczepienia Gardasil® (za pojedynczą dawkę).

LP	Kategoria	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]

n.d. — nie dotyczy; NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN — polski złoty;

Objaśnienia wyliczeń:

[redacted]

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

[redacted]

1.9 Ustalanie ceny progowej

Celem analizy progowej jest wyznaczenie takich poziomów cen zbytu netto, dla których inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) zrównuje się z obowiązującym progiem kosztowej efektywności, tj. przyjmuje wartość 155 514 PLN/QALY.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Przeprowadzono adaptację do warunków polskich opracowanego wcześniej i opublikowanego modelu, który został pierwotnie stworzony do oceny wpływu szczepień czterowalentną szczepionką przeciwko HPV (4vHPV) — Silgard® na zdrowie populacji oraz budżet ochrony zdrowia w Stanach Zjednoczonych. Model ten początkowo uwzględniał dwie choroby związane z zakażeniem HPV: raka szyjki macicy (u kobiet) oraz kłykciny kończyste (u kobiet i mężczyzn). Szczegóły dotyczące obliczeń parametrów wejściowych można odnaleźć w literaturze [Dasbach 2008a, Dasbach 2008b, Elbasha 2007]. Model jest opisany układem równań różniczkowych przedstawiających dla każdej z grup wiekowych procesy demograficzne, zakażenia, itd. Takie modelowanie populacji pozwala na oszacowanie bezpośrednich oraz pośrednich (poprzez efekt typu odporności stadnej) efektów i kosztów szczepień w dynamicznie zmieniającej się populacji. W 2010 r. model został zaktualizowany o bardziej aktualne dane dot. przebiegu chorób związanych z infekcją HPV oraz dane dotyczące skuteczności szczepionki.

Model został zaimplementowany w programie Mathematica® (Wolfram Research, Champaign, IL, USA). Dokładny opis modelu z uwzględnieniem kodu programu oraz równań matematycznych dostępny jest w publikacji Elbasha i Dasbach 2010 (wraz z załącznikiem opublikowanym on-line). Poniżej przedstawiono najważniejsze założenia modelu. W miarę dostępności wykorzystywano dane polskie. W sytuacji ich braku pozostawano przy założeniach z modelu pierwotnego.

Model jest podzielony na dwie główne części. Pierwsza jest opisem demograficznej charakterystyki modelu. Druga dotyczy danych epidemiologicznych związanych z infekcją HPV oraz rozwojem chorób. Część epidemiologiczna symuluje pojawienie się kłykcin kończystych, nawracającej brodawczakowatości układu oddechowego (RRP, ang. *recurent respiratory papillomatoses*), stanów przedrakowych, takich jak wewnątrznabłonkowa neoplazja szyjki macicy (CIN, ang. *cervical intraepithelial neoplasia*) oraz raka szyjki macicy związanego z infekcją HPV.

W modelu uwzględniono poniżej scharakteryzowane moduły:

- charakterystyka populacji: cechy demograficzne (tj. rozmiar populacji) oraz struktura zachowań (tj. aktywność seksualna);
- strategia skriningu: odsetek populacji objętej skriningiem, testy cytologiczne, charakterystyka kolposkopowa (jedynie dla raka szyjki macicy i pochwy);
- naturalny przebieg choroby/infekcji: odporność gromadna oraz transmisja infekcji;
- choroba i schematy postępowania: strategie zwalczania chorób oraz/lub schemat postępowania w danym schorzeniu (od diagnozy do leczenia);
- założenia dotyczące szczepień: skuteczność szczepień, długość trwania ochrony, stopień ochrony, stosowanie się do zaleceń lekarza;
- strategie szczepień: płeć, wiek, pokrycie populacji;

- koszty: koszt szczepień włączając koszt substancji i koszt podania, koszt informacji o diagnozie i koszt leczenia, definiowany jako koszt zdarzenia (w specyficznym stadium choroby); zdarzenie ma początek po diagnozie i kończy się po rozwiązaniu przypadku (pociąga za sobą koszty diagnostyki i leczenia pacjenta);
- użyteczności stanów zdrowia: na potrzeby analizy kosztów-użyteczności, przyjęto wartości użyteczności dla populacji generalnej i dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

W wersji podstawowej analizy uwzględniono efekty stosowania szczepień w profilaktyce raka szyjki macicy, kłykcin kończystych, raka pochwy, raka sromu oraz raka odbytu. Efekty stosowania szczepień względem zmian nowotworowych (bez kłykcin kolczystych) uwzględniono w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości.

2.2 Opis modelu

2.2.1 Model demograficzny

Model demograficzny definiuje strukturę demograficzną symulowanej populacji oraz opisuje starzenie osób, włączenie do i usunięcie z programu. Jest to zmodyfikowana wersja problemu początkowo-brzegowego we wzroście populacji zależnym od wieku, opisanego szczegółowo w publikacji Hethcote 1997. Populacja jest podzielona na *n* grup wiekowych, definiowanych przedziałami wiekowymi $[a_{i-1}, a_i]$, gdzie $a_1 < a_2 < \ldots < a_n = \infty$. Liczba osób $N_i(t)$ w czasie *t* w wieku znajdującym się w przedziale $[a_{i-1}, a_i]$ jest całką funkcji rozkładu wieku między a_{i-1} a a_i. Zakładając, że rozkład populacji osiągnął stan równowagi, przy wykładniczym jego wzroście lub spadku wyrażającym się równaniem e^{qt}, Hethcote przedstawił system *n* równań różniczkowych zwyczajnych (ODEs, ang. *ordinary differential equations*) dla rozmiarów *n* grup wiekowych.

Prosty model demograficzny wykorzystany w niniejszej analizie dzieli populację na dwie grupy z uwagi na płeć (*k* = f, m) oraz 23 grupy wiekowe (*i* = 1, 2, …, 23) (poniżej 1 r. ż., 1-8, 9-10, 11-12, 13-14, 15-17, 18, 19, 20-24, 25-26, 27-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 oraz ≥85 lat). Grupowanie wg wieku wprowadzono, aby dokładnie uwzględnić schematy transmisji HPV wśród aktywnych seksualnie grup, skriningu szyjki macicy oraz pochwy, ryzyko zachorowania pośród mężczyzn i kobiet oraz strategię szczepień. Aby uwzględnić również możliwość transmisji HPV oraz choroby, która pojawia się na początku życia, do modelu włączono również populację noworodków oraz przyjęto minimalny wiek inicjacji seksualnej równy 13 lat.

Populacja osób aktywnych seksualnie jest następnie podzielona na *L* grup aktywności seksualnej (l = 1, 2, …, L) zdefiniowanych przez zmianę partnerów seksualnych w czasie c_{klb} zależną od płci, aktywności seksualnej oraz wieku. W modelu wyróżniono trzy grupy aktywności seksualnej (*L* = 3). Nowe osoby wchodzą do modelu z ustalonym prawdopodobieństwem (B_{klb}) płci (*k*), przyszłej grupy aktywności seksualnej (*l*) oraz przyszłej kategorii skriningu w kierunku raka szyjki macicy. Struktura skriningu w kierunku raka szyjki macicy jest dychotomiczna (1 = brak uczestniczenia w skriningu, 2 = uczestniczenie w skriningu). Ponieważ mężczyźni nie uczestniczą w skriningu w całym modelu, indeks *b* nie dotyczy tej grupy (np. $B_{mlb} = B_{ml}$). Osoby w modelu mogą umrzeć z powodu chorób niezwiązanych z HPV, co jest odzwierciedlone przez zależny od wieku i płci współczynnik rocznego ryzyka zgonu μ_{ki}. Osoby

z nowotworami związanymi z HPV są narażone na zależne od wieku oraz od stadium zaawansowania choroby ryzyko zgonu μ_{ki}. Uwzględniono również wzrost liczby zgonów z powodu RRP. Osoby w modelu są przenoszone pomiędzy kolejnymi grupami wiekowymi w sposób zależny od wieku i płci, określony przez roczny współczynnik przenoszenia d_{ki}. Poniżej przedstawiono wzór na oszacowanie współczynnika przenoszenia:

$$d_{ki} = \frac{\mu_{ki} + q}{\exp[\Delta_i \times (\mu_{ki} + q)] - 1} \quad (1)$$

gdzie Δ_i jest liczbą lat w grupie wiekowej i. Roczny współczynnik wzrostu populacji q w modelu demograficznym powinien również spełniać zmodyfikowane do postaci zależnej od wieku i aktywności seksualnej równania charakterystyczne Lotki:

$$B_{ml} = (d_{m1} + \mu_{m1} + q)N_{ml1}(0) \quad (2)$$

$$\sum_{b=1}^{2} B_{flb} = (d_{f1} + \mu_{f1} + q)N_{fl1}(0) \quad (3)$$

Nie uwzględniając śmiertelności związanej z chorobami, model demograficzny jest przedstawiony przez system 138 (=23*2*3) ODEs:

$$\frac{dN_{ml1}}{dt} = B_{ml} - (\mu_{m1} + d_{m1})N_{ml1} \quad (4)$$

$$\frac{dN_{mli}}{dt} = d_{mi-1}N_{mli-1} - (\mu_{mi} + d_{mi})N_{mli} \quad (5)$$

$$\frac{dN_{fl1}}{dt} = \sum_{b=1}^{2} B_{flb} - \left(\mu_{f1} + d_{f1}\right)N_{fl1} \quad (6)$$

$$\frac{dN_{fli}}{dt} = d_{fi-1}N_{fli-1} - \left(\mu_{fi} + d_{fi}\right)N_{fli} \quad (7)$$

gdzie: $i \geq 1$ oraz $d_{k23} = 0$.

2.2.2 Szacowanie parametrów demograficznych

Przy uwzględnionym współczynniku płodności, najwyższy poziom współczynnika wzrostu populacji q, który spełnia równanie charakterystyczne Lotki, wynosi 0,04%. Roczny współczynnik wzrostu populacji q przyjęto zatem na poziomie 0 oraz współczynnik B_{klb} został ustawiony tak, aby spełniać równanie charakterystyczne Lotki. Zabieg ten miał dodatkowo zapewnić, aby różnice w wynikach pomiędzy strategiami były związane raczej z zależnościami epidemiologicznymi oraz dotyczącymi programu, niż ze zmianami demograficznymi w czasie.

Przyjęto początkowy rozmiar populacji równy 100 000, podzielony po równo pomiędzy mężczyzn i kobiety. Przy odsetku populacji w grupie aktywności seksualnej l wynoszącym ω_l, całkowita liczba osób w każdej z grup aktywności seksualnej jest wyrażona równaniem:

$$\sum_{1}^{23} N_{kli} = 1/2\omega_l\eta \tag{8}$$

Przez wykorzystanie równania $d_{ki-1}N_{kli-1} = (\mu_{ki} + d_{ki})N_{kli}$ w powyższym równaniu, możliwe jest oszacowanie początkowej liczby osób w najmłodszej grupie wiekowej dla poszczególnych płci i kategorii aktywności seksualnej:

$$N_{kl1}(0) = 1/2\omega_l\eta(1 + \sum_{i=1}^{23}\prod_{j=2}^{i}\frac{d_{kj-1}}{d_{kj} + \mu_{kj}})^{-1} \tag{9}$$

Początkowe liczby osób w pozostałych grupach wiekowych są opisane przez równanie:

$$N_{kl1}(0) = \frac{d_{ki-1}N_{kli-1}(0)}{d_{ki} + \mu_{ki}} \tag{10}$$

l = 1, 2, 3; i = 2, 3, …, 23.

Należy przy tym zaznaczyć, że rozmiar populacji mężczyzn w modelu, w ustabilizowanym stanie wyraża się przez $\eta/2$ = 50 000.

2.3 Model epidemiologiczny

Model epidemiologiczny symuluje przenoszenie poszczególnych typów wirusa HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) oraz wystąpienie kłykcin kończystych, RRP, stanów przedrakowych jak śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (CIN, ang. *cervical intraepithelial neoplasia*) oraz nowotworów: szyki macicy, pochwy, sromu, prącia, odbytu oraz głowy i szyi, związanych z wymienionymi wyżej typami wirusa HPV w obrębie scharakteryzowanej wcześniej populacji. Ze względu na dużą niejednorodność pomiędzy poszczególnymi typami wirusa HPV oraz dużą liczbę związanych z nimi chorób, stworzono osobne, niezależne modele dla każdego typu HPV oraz odpowiadającej danemu typowi choroby. W przypadku typów niskiego ryzyka, stworzono model np. dla HPV 6, RRP, kłykcin kończystych oraz CIN 1 oraz model dla HPV 11, RRP oraz kłykcin kończystych. Dla każdego z typów wysokiego ryzyka tj. HPV 16 lub 18 stworzono osobne modele dla każdego z poniższych stanów: CIN i rak szyjki macicy, śródnabłonkowa neoplazja sromu (VIN, ang. *vulvar intraepithelial neoplasia*) i rak sromu, śródnabłonkowa neoplazja pochwy (VaIN, ang. *vaginal intraepithelial neoplasia*) i rak pochwy oraz śródnabłonkowa dysplazja odbytu (AIN, ang. *anal intraepithelial neoplasia*) i rak odbytu. Dodatkowo dla typów wysokiego ryzyka: 31, 33, 45, 52, 58 opracowano osobne modele dla każdej z poniższych opcji: CIN i rak szyjki macicy oraz AIN i rak odbytu. W powyższych dwóch modelach założono identyczną kontrybucję każdego z powyższych pięciu typów wirusów.

Podzielono populację na odrębne części epidemiologiczne zdefiniowane wg narażenia na infekcję lub status gospodarza względem infekcji, odporność, chorobę, skrining oraz leczenie. Każda poszczególna klasa jest dodatkowo podzielona według wieku (23 grupy) oraz aktywności seksualnej (3 grupy). Zastosowano również dodatkowe charakterystyki dotyczące przeprowadzenia badania cytologicznego oraz histerektomii. Schemat modelu transmisji HPV przedstawiono na Rys. 1.

W modelu założono, że u pacjentów, którzy zwalczyli infekcję, pojawia się pełna odporność (trwająca do końca życia) na ponowne zakażenie tym samym typem wirusa. Badania wskazują, że nie wszystkie osoby, które przeszły i zwalczyły infekcję HPV (tj. stają się DNA-negatywne) zaczynają wytwarzać przeciwciała neutralizujące (tj. nie u wszystkich zachodzi serokonwersja) przeciw danemu typowi wirusa [Ho 2004]. Nie jest również do końca pewne, czy serokonwersja gwarantuje odporność na ponowną infekcję danym typem. Przeprowadzono również badania m.in. dla szczepionki 4vHVP, w których wyniki dla ramienia placebo wskazywały na fakt, że osoby, które zwalczyły wirusa mogą stać się DNA-pozytywne [Ho 2002]. Następnie pojawiły się analizy wskazujące, że ponowne zakażenie tym samym wirusem HPV wynika z ponownej ekspresji poprzedniej infekcji, nie z nowego zakażenia [Sycuro 2008]. Jednak obecnie dostępne dane nie wyjaśniają powodu ponownego pojawienia się infekcji, dlatego postanowiono w modelu założyć, że w uwzględnionej populacji nie będzie ono występowało.

Aby uwzględnić powyższe zjawiska, do modelu wprowadzono dwa dodatkowe stany zdrowia: wyzdrowienie z serokonwersją oraz wyzdrowienie bez serokonwersji. Uwzględniono zatem dodatkowe parametry: odsetek ponownych ekspresji wirusa oraz stopień ochrony przeciw ponowną infekcją w zależności od serostatusu osoby. Dodatkowe ścieżki w modelu pokazano na Rys. 3. Wydaje się, że uwzględnienie tych ścieżek poprawia możliwość bardziej dokładnego oszacowania ekspozycji na HPV w populacji oraz kalibracji modelu.

2.3.1 Transmisja wirusa HPV

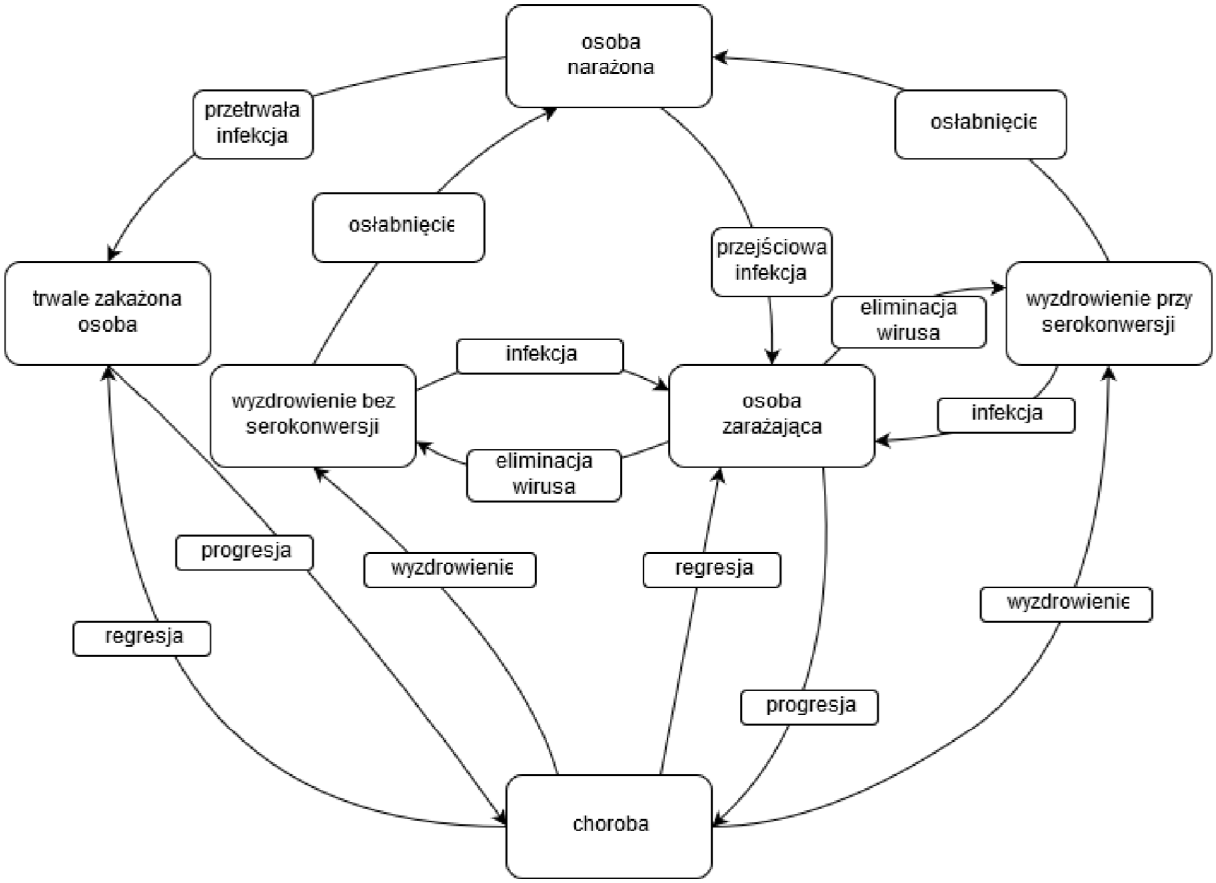
2.3.1.1 Osoby narażone X

Osoby narażone zostają infekowane wirusem HPV typu *h* według współczynnika λ_{kli}^{h} (siły infekcji) zależnego od płci, grupy aktywności seksualnej, wieku oraz czasu. Współczynnik ten zależy od liczby partnerów seksualnych, sposobu, w jaki tworzone są związki partnerskie z osobami z odmiennej płci, odsetka zarażonych partnerów seksualnych oraz prawdopodobieństwa ß transmisji. Siła infekcji jest zatem opisana przez równanie:

$$\lambda_{k\prime li}^{h} = \frac{\beta_{k\prime}^{h} \sum_{j=1}^{23} \sum_{a=1}^{3} c_{klaij} \rho_{klaij} (Y_{kaj}^{h} + U_{kaj}^{h} + C_{kaj}^{h} + r_{k}(W_{kaj}^{h} + P_{kaj}^{h}))}{N_{kaj}} \quad (11)$$

gdzie c_{klaij} jest liczbą związków seksualnych; r_k jest względnym współczynnikiem infekcyjności osób zaszczepionych zakażających; ρ_{klaij} jest prawdopodobieństwem, że osoba płci *k*, w grupie aktywności seksualnej *l*, grupie wiekowej *i* ma partnera odmiennej płci z grupy aktywności seksualnej *a* w grupie wiekowej *j*. Kategorie: *Y, U, W, P* i *C* oznaczają odpowiednio zainfekowanych pacjentów, pacjentów z przetrwałą infekcją, zakażające zaszczepione osoby, zaszczepione osoby z przetrwałą infekcją oraz zakażające osoby z chorobą. Struktura modelu została przedstawiona na Rys. 1.

Rys. 1. Uproszczony schematyczny diagram początkowych etapów modelu w infekcji HPV oraz progresji choroby.



Komentarz: Schemat odnosi się do wszystkich typów HPV oprócz 6 i 11 (brak w tych typach kategorii przetrwałej infekcji). Zestaw stanów odnosi się do infekcji każdego typu HPV, przeciwko któremu Gardasil® 9 jest skuteczny oraz dla każdego miejsca występowania choroby.

2.3.1.2 Osoby zarażone Y

„Osoba narażona" może być zainfekowana danym typem wirusa HPV oraz przejść do stanu „osoba zarażająca". Osoba zarażona może wyeliminować wirusa z organizmu i przejść do stanu „wyzdrowienie przy serokonwersji" — w przypadku, gdy dochodzi do serokonwersji lub „wyzdrowienie bez serokonwersji" — w przypadku, gdy nie dochodzi do serokonwersji. Osoby w tych stanach mogą z powrotem stać się osobami narażonymi, gdy ich odporność słabnie. U zarażonych osób może się rozwinąć choroba — przechodzą więc wtedy do tego stanu zdrowia. U osoby chorej może zajść regresja z eliminacją wirusa (całkowite wyzdrowienie) — w przypadku serokonwersji osoby przechodzą do stanu „wyzdrowienie przy serokonwersji", bez serokonwersji — do stanu „wyzdrowienie bez serokonwersji", lub bez eliminacji wirusa — osoby przechodzą do stanów „trwale zakażona osoba" lub „osoba zarażająca".

2.3.1.3 Zakażenie towarzyszące

W modelu zjawiska związane z poszczególnymi typami wirusa HPV są modelowane niezależnie. Ponadto założono, że nie występuje dodatkowe ryzyko choroby w przypadku, gdy nastąpiła infekcja kilkoma typami wirusa jednocześnie (np. typ HPV 6 pojawia się w tym samym czasie, co infekcja typem wysokiego ryzyka). Ponieważ koinfekcja nie powinna mieć specy-

ficznego wpływu na naturalny przebieg choroby, w modelu przyjęto poniższe założenia dotyczące przypisania zmian chorobowych lub nowotworów związanych z różnymi typami wirusa:

- wszystkie zmiany lub nowotwory pojawiające się w obecności typu 16 HPV są związane z tym typem;
- wszystkie zmiany lub nowotwory pojawiające się w obecności wirusa HPV 18, w przypadku nieobecności wirusa HPV 16, są związane z typem HPV 18.

2.3.2 Preferencje dotyczące mieszania się

2.3.2.1 Macierz łączenia w pary ρ

Sposób, w jaki tworzone są relacje seksualne, zależy od macierzy prawdopodobieństwa względnego ρ. Każdy element macierzy reprezentuje prawdopodobieństwo, że osoba płci *k*, w grupie aktywności seksualnej *l*, grupie wiekowej *i* posiada partnera seksualnego odmiennej płci, z grupy aktywności seksualnej *m* oraz grupy wiekowej *j* w całkowitej populacji osób aktywnych seksualnie. Przy generowaniu macierzy łączonej ρ, parametry ε_1 oraz ε_2 są używane do określenia, na ile łączenie się w pary zależy od stopnia podobieństwa z uwagi na grupę wiekową oraz stopień aktywności seksualnej. Niższe wartości dla ε oznaczają większą skłonność dobierania się podobnych osób. Kolejny parametr ε_3 jest wykorzystany do określenia schematów łączenia osób w grupach wiekowych powyżej 6. roku życia. Przyjęto, że schemat łączenia w zależności od aktywności seksualnej wśród osób ≥ 60 r.ż. jest identyczny jak u osób młodszych niż 60 lat. W niniejszej analizie relacje seksualne pomiędzy osobami w wieku ≥ 60 lat a osobami młodszymi nie były uwzględniane. Macierz łączącą ρ_{klmij} dla osób poniżej 60 r.ż. jest zadana przez:

$$\rho_{klmij} = ((1-\varepsilon_1)\delta_{ij} + \varepsilon_1 \frac{\sum_{s=1}^{3} c_{k'sj} N_{k'sj}}{\sum_{u=1}^{17}\sum_{a=1}^{3} c_{k'au} N_{k'au}}) \times ((1-\varepsilon_2)\delta_{lm} + \varepsilon_2 \frac{\sum_{u=1}^{23} c_{k'mu} N_{k'mu}}{\sum_{u=1}^{17}\sum_{a=1}^{3} c_{k'au} N_{k'au}}) \quad (12)$$

Podstawowe wartości parametrów dla odsetka zmiany partnerów seksualnych, rozbite wg płci, grupy aktywności seksualnej oraz wieku zostały oszacowane w rozdz. 2.4.1 przez wykorzystanie brytyjskich danych pochodzących z *National Health Service* oraz modelu opisanego przez Garnetta i Andersona 1994. W skrócie model ten opisano dalej. Przyjęto względny odsetek pozyskania partnera z grupy aktywności seksualnej *l* w stosunku do najniżej grupy jako pc_l oraz konsekwentnie — względny odsetek pozyskania pacjenta z grupy wiekowej *i* w stosunku do najniższej grupy jako pa_i. Przy powyższych założeniach otrzymano odsetek zmiany partnera seksualnego w grupie wiekowej *i* szacowany wg wzoru:

$$c_{kli} = \frac{pc_{kl} pa_{ki} \bar{c}_{ki} \sum_{l=1}^{3} N_{kli}}{\sum_{l=1}^{3} N_{kli} pc_{kl}\, pa_{ki}} \quad (13)$$

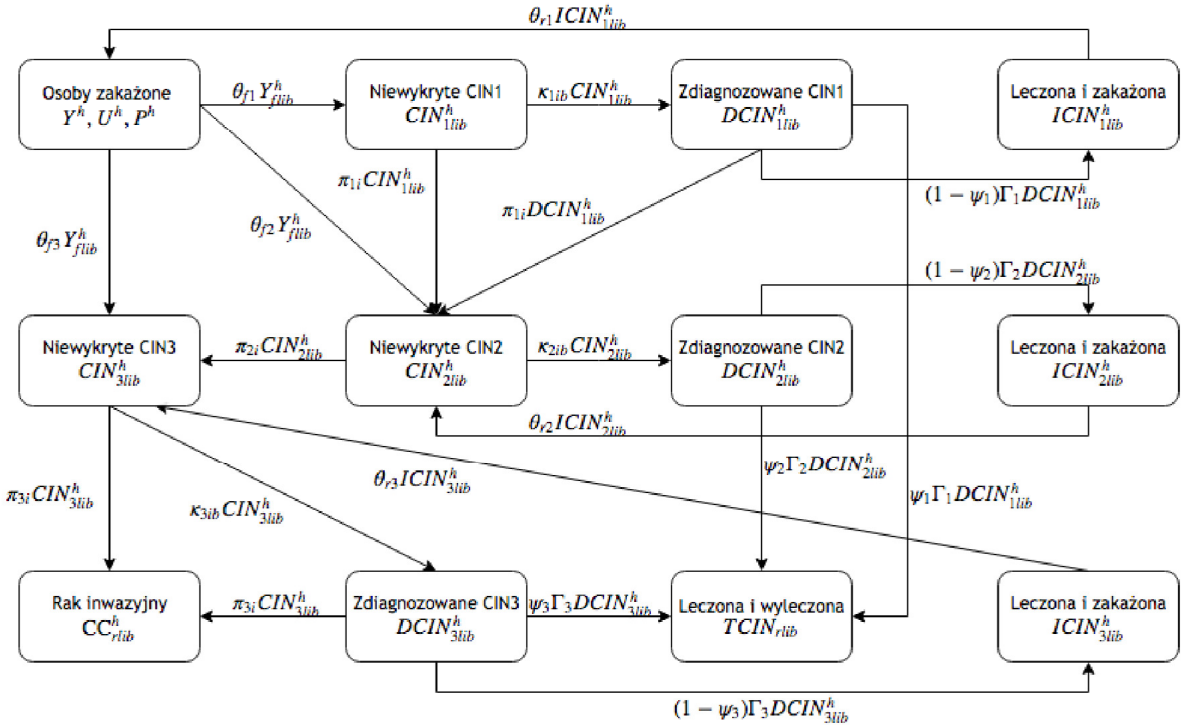
$$= \frac{\bar{c}_{kl} \bar{c}_{ki} \sum_{l=1}^{3} N_{kli}}{\sum_{l=1}^{3} N_{kli} \bar{c}_{kl}} \quad (14)$$

gdzie $\bar{c}_{ki}$ i $\bar{c}_{kl}$ oznaczają ważony średni odsetek zmian partnerów seksualnych odpowiednio w grupie wiekowej *i* oraz grupie aktywności seksualnej *l*.

2.3.3 Model zmian przedrakowych i nowotworu szyjki macicy

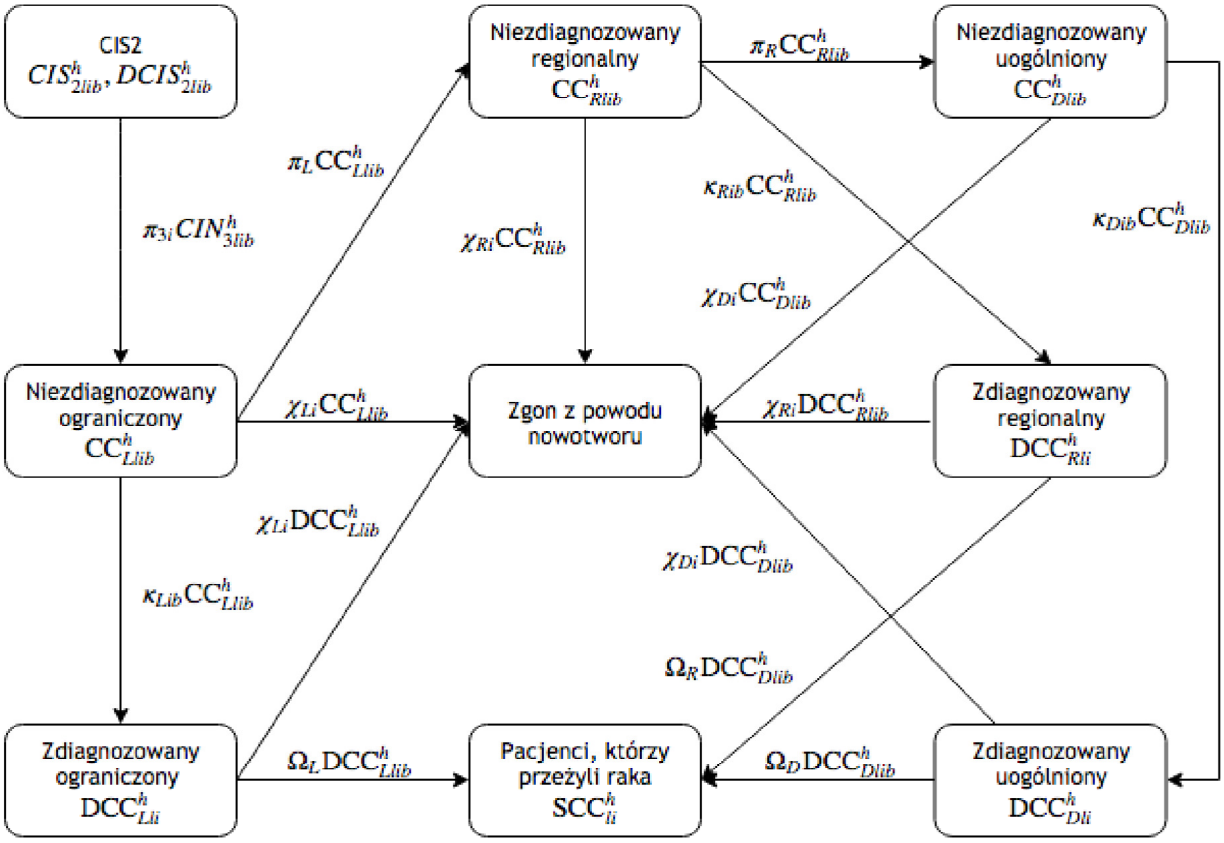
ODE dla zmian przedrakowych oraz nowotworu szyjki macicy opisano w suplemencie do publikacji Elbasha 2010. Na Rys. 2 i Rys. 3 przedstawiono schematyczne modele dla neoplazji szyjki macicy i dla raka szyjki macicy.

Rys. 2. Schemat modelu dla neoplazji szyjki macicy.



U kobiet może rozwinąć się CIN oraz rozwijać się przez kilka stanów histologicznych: osoby zakażone bez zmian w szyjce macicy, CIN1, CIN2, CIN3 oraz wczesny inwazyjny rak szyjki macicy. U kobiet CIN może cofnąć się do wyzdrowienia lub stanu bez infekcji HPV.

Rys. 3. Schemat modelu dla raka szyjki macicy.



CC — rak szyjki macicy; DCC — zdiagnozowany rak szyjki macicy;

Komentarz: U kobiet może rozwinąć się rak szyjki macicy z CIN3 oraz rozwijać się przez różne stadia choroby: wczesna inwazyjna ograniczona postać raka szyjki macicy, regionalna późna inwazyjna postać raka szyjki macicy oraz uogólniona późna inwazyjna postać raka szyjki macicy. W przypadku wykrycia, przypadki raka są leczone. Po skutecznym leczeniu, pacjenci przechodzą do stanu „pacjenci, którzy przebyli raka". Pacjenci z rakiem umierają z prawdopodobieństwem x_{si}.

2.3.3.1 Neoplazja śródnabłonkowa szyjki macicy — CIN

U kobiet zakażonych (niezależnie, czy szczepionych wcześniej, czy nie) może rozwinąć się śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy — przechodzą wtedy do modelu związanego z tym schorzeniem. Występuje kilka stanów zdrowia, które reprezentują właściwą histologiczną sytuację kobiety: osoba zakażona bez zmian w obrębie szyjki macicy, CIN1, CIN2, CIN3. Kobiety znajdujące się w stanach CIN i rakowych są następnie klasyfikowane jako niezdiagnozowane, zdiagnozowane oraz leczone. W modelu występują również dwa stany pochłaniające, do których wchodzą jedynie kobiety, u których nie występuje ryzyko rozwinięcia raka szyjki macicy: łagodna histerektomia z powodów innych niż rak szyjki macicy (w odsetkach zależnych od wieku) oraz leczone i wyleczone pacjentki z CIN (w odsetkach zależnych od stanu). Przyjęto, że u kobiet w tych dwóch stanach zdrowia nie występuje ryzyko rozwinięcia raka szyjki macicy. Jednak kobiety po histerektomii z łagodniejszych przyczyn mogą zostać zakażone i mogą u nich wystąpić kłykciny kończyste.

Aby dodatkowo uwzględnić fakt, że leczenie CIN nie eliminuje wirusa zupełnie, wprowadzono stan zdrowia, w którym pacjentki są wyleczone, ale pozostają zakażone. Kobiety wchodzą do tego stanu zdrowia ze stanu zdiagnozowanej choroby i pozostają do momentu nawrotu CIN lub eliminacji wirusa. Kobieta zakażona (u której nie występują choroby szyjki macicy) może bezpośrednio przejść do stanu CIN (z różnym prawdopodobieństwem zależnym

od kwestii szczepienia), umrzeć z innego powodu niż rak szyjki macicy lub pozostać w stanie „zakażona osoba" bez progresji do CIN. W analizie podstawowej założono, że u pacjentów z koinfekcją, CIN rozwija się wg prawdopodobieństwa przyjętego dla typów HPV 16 i 18. Założono, że u pacjentek zakażonych, zakwalifikowanych do stanu CIN, może wystąpić progresja do wyższego CIN lub do nowotworu (CIN3 do wczesnego inwazyjnego ograniczonego raka szyjki macicy), regresja do stanu normalnego lub innego stanu CIN, śmierć z innego powodu lub detekcja oraz leczenie i wyleczenie. Mogą one również pozostać w tym samym stanie zdrowia. Koinfekcja w stanach CIN i raka szyjki macicy nie jest modelowana. Przyjęto, że regresja ze stanu CIN nie zawsze łączy się z wyeliminowaniem zakażenia HPV. Kobieta, u której CIN ulega cofnięciu, lecz pozostaje zakażona, przechodzi do stanu „osoba zakażona" z prawdopodobieństwem zależnym od wieku oraz stanu zdrowia, niezależnym od sytuacji związanej ze szczepieniem. Jedynie całkowite wyzdrowienie — regresja CIN oraz eliminacja wirusa zapewnia odporność przeciwko wirusowi tego typu. Kobiety, u których wystąpiła regresja CIN oraz eliminacja wirusa HPV, przechodzą do klasy *Z* z prawdopodobieństwem zależnym od wieku i stanu zdrowia.

Część modelu związana z neoplazją szyjki macicy uwzględnia kilka stanów epidemiologicznych (CINs, DCINs, TCINs, ICINs, s = 1, 2, 3), którą są podzielone wg grup wiekowych (= 23), grup aktywności seksualnej (= 3) oraz grupy skriningu (= 2).

2.3.3.1.1 Niewykryta CIN — CINs

Liczba kobiet z niewykrytym CIN zwiększa się, gdy u zakażonych kobiet rozwija się choroba lub zawodzi leczenie. Detekcja przez skrining, samoistna regresja oraz progresja do wyższego stanu zdrowia zmniejsza liczbę kobiet w tej kategorii.

2.3.3.1.2 Wykryta CIN — DCINs

Wykrycie CIN możliwe jest jedynie w wyniku testu skriningowego przeprowadzanego przy przyjęciu specyficznego prawdopodobieństwa. Odsetek ten zależy od pokrycia populacji skriningiem oraz charakterystyki badań skriningowych i diagnostycznych. W przypadku, gdy CIN nie ulega regresji lub jest leczona, może przejść do CIN wyższego stopnia.

2.3.3.1.3 Leczona CIN — TCINs

Przyjęto, że leczenie nie eliminuje całkowicie zakażenia wirusowego. Część leczonych kobiet pozostanie zakażona i przejdzie do stanu „leczona i zakażona osoba" ICINs.

2.3.3.1.4 Leczona CIN, brak eliminacji wirusa — ICINs

W tej kategorii CIN może nawrócić — kobiety zmieniają wtedy stan zdrowia na CINs. Infekcja może również zostać wyeliminowana i pacjentki przechodzą do stanu Zh.

2.3.3.2 Rak przedinwazyjny *in situ* — CIS

Przyjęto, że kobiety zakwalifikowane do stanu CIN, mogą przejść do stanu „rak przedinwazyjny *in situ*" (CIS, łac. *carcinoma in situ*). Ponieważ kobiety w tym stanie znajdują się przez stosunkowo duży okres czasu, dwa stany zdrowia są modelowane dla tej choroby (CIS1 i CIS2). Przyjęto, że regresja z tego stanu zdrowia nie jest możliwa. Stan ten jest dodatkowo podzielony na analogiczne jak w CIN klasy epidemiologiczne (CISs, DCISs, TCISs, ICISs; s = 1, 2), przy czym w każda klasa dodatkowo dzieliła się na grupy wiekowe (= 23), grupy aktywności seksualnej (= 3) oraz grupy skriningowe (= 2).

2.3.3.2.1 Niewykryty CIS — CISs

Liczba kobiet z niewykrytym CIS zwiększa się, gdy następuje progresja CIN3 lub nieskuteczność leczenia. Skrining lub progresja do wyższych stanów zdrowia zmniejsza liczbę kobiet w tej kategorii.

2.3.3.2.2 Wykryty CIS — DCISs

Detekcja CIS może być jedynie efektem skriningu. Jeżeli CIS jest nieleczony, zatem niewyleczony, może rozwinąć się w nowotwór o wyższym stopniu zaawansowania.

2.3.3.2.3 Leczony CIS — TCISs

Przyjęto w modelu, że leczenie nie eliminuje całkowicie infekcji. Część kobiet pozostanie zakażona po leczeniu i przejdzie do stanu „leczona i zakażona osoba" ICISs.

2.3.3.2.4 Leczony CIS, brak eliminacji wirusa — ICISs

Przyjęto, że CIS może nawrócić i kobieta po takim nawrocie przechodzi do stanu CISs. Infekcja może również się cofnąć i pacjenci wchodzą do stanu Zh.

2.3.3.3 Rak szyjki macicy (CC, ang. *cervical cancer*)

W modelu występuje kilka stanów, które reprezentują kobiety z rakiem szyjki macicy: ograniczona postać raka szyjki macicy (LCC, ang. *localized cervical cancer*), regionalna postać raka szyjki macicy (RCC, ang. *regional cervical cancer*) oraz uogólniona postać raka szyjki macicy (DCC, ang. *distant cervical cancer*). Pacjentki, u których występują powyższe nowotwory, są dodatkowo podzielone na grupy: niezdiagnozowane, zdiagnozowane oraz zdiagnozowane i leczone. U kobiety z rakiem inwazyjnym może nastąpić progresja choroby tylko do następnej klasy nowotworu (LCC do RCC oraz RCC do DCC). U tych kobiet nowotwór może zostać wykryty oraz skutecznie wyleczony, wtedy przechodzą do stanu „pacjenci, którzy przeżyli raka". Pacjentki te mogą również umrzeć z powodu raka lub pozostać w stanie „niezdiagnozowany CC". Regresja z raka inwazyjnego do stanu osoby zdrowej nie jest możliwa. Założono w modelu, że pacjentka, u której nowotwór zostaje wyleczony, nie jest dłużej zakażona.

2.3.3.3.1 Niezdiagnozowany rak szyjki macicy — CCs

Przypadki CIS2, które nie są zdiagnozowane i leczone, mogą rozwinąć się do postaci ograniczonej raka szyjki macicy. Przypadki niezdiagnozowane raka mogą rozwinąć się do bardziej zaawansowanych postaci. Stan raka szyjki macicy jest obarczony dodatkowym ryzykiem zgonu.

2.3.3.3.2 Zdiagnozowany rak szyjki macicy — DCCs

Zdiagnozowane nowotwory zostają leczone i wyleczone. Pacjenci z tych stanów przechodzą do stanu „pacjenci, którzy przeżyli raka".

2.3.4 Model stanów przedrakowych i raka pochwy

Struktura modelu VaIN oraz raka pochwy jest niemal identyczna jak w modelu CIN i raka szyjki macicy. Jedna z głównych różnic jest związana ze stanami VaIN: model uwzględnia VaIN1, VaIN2/3, CIS1 i CIS2 z prawdopodobieństwami progresji i regresji. Model jest również

prostszy w bezpośrednim rozwoju zmian: u osoby zakażonej niemożliwe jest rozwinięcie VaIN2/3 od razu (pacjent musi wcześniej cierpieć na VaIN1). Zmiany pojawiają się również w niektórych parametrach.

2.3.5 Model stanów przedrakowych i raka sromu

Struktura modelu VIN i raka sromu jest podobna do struktury modelu VaIN i raka pochwy. Główna różnica jest związana ze skriningiem, który w tym przypadku nie jest uwzględniany.

2.3.6 Model stanów przedrakowych i raka odbytu

Struktura modelu AIN i raka odbytu jest podobna do struktury modelu VIN i raka sromu. Jednak w tym przypadku mężczyźni mogą być również zakażeni oraz może się u nich rozwinąć choroba.

2.3.7 Model kłykcin kończystych, CIN1 i RRP

U osób zaszczepionych przeciwko wirusowi HPV typów 6/11 mogą rozwinąć się kłykciny kończyste, CIN1 oraz RRP.

W tym modelu, te trzy stany: kłykciny kończyste, CIN1 i RRP są modelowane razem. Dla CIN1 użyto parametrów dot. skriningu z modelu dla raka szyjki macicy. Założono, że HPV 11 nie powoduje CIN1.

2.3.8 Histerektomia w łagodnych stanach zdrowia

Kobiety, które przechodzą histerektomię w łagodnych stanach zdrowia, trafiają do części H modelu oraz pozostają w nim bez ryzyka rozwoju CIN lub raka szyjki macicy. W modelu założono, że histerektomia ma jedynie wpływ na raka szyjki macicy, nie na infekcję. Kobiety w tym stanie zdrowia mogą być zakażone, mogą przenieść infekcję oraz mogą się u nich rozwinąć kłykciny kończyste. W części H występuje kilka epidemiologicznych klas (HX, HV, HS, HY, HW, HU, HP, HZ, HQ, HGW). W każdej z klas uwzględniono dodatkowo podział na grupy wiekowe (= 23) i grupy różnej aktywności seksualnej (= 3).

2.4 Parametry kliniczne

2.4.1 Dane demograficzne oraz dotyczące seksualności Polaków

Model symuluje starzenie się populacji oraz śmiertelność ogólną w populacji polskiej w czasie. W modelu wyróżniono 23 grupy wiekowe (tj. 0 do <1, 1-8, 9-10, 11-12, 13-14, 15-17, 18, 19, 20-24, 25-26, 27-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 oraz 85+ lat). Wielkość populacji została zaczerpnięta z rejestrów Stanu i Struktury ludności z końca 2019 r. [GUS Ludność 2019], śmiertelność w zależności od wieku i płci zostały zaczerpnięte z Tablic trwania życia z 2019 r. [GUS Tablice trwania życia 2019] (por. Tab. 2). Były to najbardziej aktualne dostępne dane polskie.

Tab. 2. Śmiertelność w populacji generalnej w Polsce.

Grupa wiekowa	Kobiety	Mężczyźni
<1 roku	0,0037	0,0039
1-8 lat	0,0001	0,0001
9-10 lat	0,0001	0,0001
11-12 lat	0,0001	0,0001
13-14 lat	0,0001	0,0002
15-17 lat	0,0002	0,0004
18 lat	0,0002	0,0006
19 lat	0,0002	0,0007
20-24 lat	0,0002	0,0009
25-26 lat	0,0003	0,0010
27-29 lat	0,0003	0,0012
30-34 lat	0,0004	0,0015
35-39 lat	0,0006	0,0020
40-44 lat	0,0010	0,0030
45-49 lat	0,0018	0,0048
50-54 lat	0,0029	0,0077
55-59 lat	0,0049	0,0124
60-64 lat	0,0081	0,0192
65-69 lat	0,0124	0,0278
70-74 lat	0,0189	0,0373
75-79 lat	0,0308	0,0539
80-84 lat	0,0561	0,0848
85+ lat	0,2545	0,1533

Źródło: GUS Tablice trwania życia 2019

Na model starzenia się i śmiertelności ogólnej, nałożono model transmisji infekcji HPV, który oparty jest na parametrach dotyczących charakterystyki zachowań seksualnych danej populacji. Charakterystyka ta obejmowała: średnią liczbę partnerów seksualnych rocznie w zależności od płci i grupy wiekowej, odsetek populacji w odpowiedniej grupie aktywności seksualnej (jednej z trzech: niska aktywność — średnia liczba partnerów seksualnych 0-1, średnia aktywność — średnia liczba partnerów seksualnych 2-4, wysoka aktywność — średnia liczba partnerów seksualnych 5+)] oraz średnią liczbę partnerów seksualnych rocznie w zależności od grupy aktywności seksualnej. W modelu wykorzystano dane z publikacji Elbasha i Dasbach 2010 (por. Tab. 3). Nie odnaleziono odpowiednich danych dla Polski[1].

[1] Tego typu badania są prowadzone głównie przez prof. Izdebskiego, jednak nie odnaleziono wyników pozwalających na wiarygodne oszacowanie niezbędnych w modelu parametrów.

Tab. 3. Parametry charakteryzujące zachowania seksualne Polaków.

Grupa	Kobiety	Mężczyźni
Średnia liczba partnerów seksualnych rocznie w zależności od wieku i płci		
13-14 lat	0,00004	0,00011
15-17 lat	0,49	1,36
18 lat	1,02	1,67
19 lat	1,2	1,65
20-24 lat	1,43	1,4
25-26 lat	1,32	1,16
27-29 lat	1,19	1,13
30-34 lat	1,2	1,06
35-39 lat	1,08	1,02
40-44 lat	1,09	0,96
45-49 lat	0,91	0,93
50-54 lat	0,00085	0,00083
55-59 lat	0,00074	0,00063
60-64 lat	0,00061	0,00061
65-69 lat	0,00061	0,00061
70-74 lat	0,00044	0,00044
75+ lat	0,00044	0,00044
Odsetki populacji w poszczególnych grupach aktywności seksualnej		
Niska aktywność (średnia liczba partnerów seksualnych 0-1)	77%	87%
Średnia aktywność (średnia liczba partnerów seksualnych 2-4)	19%	12%
Wysoka aktywność (średnia liczba partnerów seksualnych 5+)	4%	1%
Średnia liczba partnerów seksualnych rocznie w poszczególnych grupach aktywności seksualnej		
Niska aktywność (średnia liczba partnerów seksualnych 0-1)	0,75	0,92
Średnia aktywność (średnia liczba partnerów seksualnych 2-4)	2,52	2,43
Wysoka aktywność (średnia liczba partnerów seksualnych 5+)	6,10	7,14

Źródło: Elbasha i Dasbach 2010

2.4.2 Dane epidemiologiczne i kliniczne

W Tab. 4 przedstawiono dane dotyczące zapadalności i umieralności na choroby związane z infekcją HPV. W tabeli zestawiono współczynniki surowe zapadalności i umieralności, które zaczerpnięto z raportu *Human Papillamovirus and Related Diseases Report POLAND* [Bruni 2019] lub z wytycznych dotyczących leczenia poszczególnych nowotworów. Zestawiano lub szacowano współczynniki surowe zapadalności na 100 tys. osób. W przypadku danych doty-

czących zapadalności, gdy nie było opublikowanych współczynników dla całej populacji polskiej, wykorzystano średnią ważoną liczbą przypadków dla wyszczególnionych w raporcie regionów Polski. Do oszacowań umieralności wykorzystywano dane GUS dotyczące ludności z roku, z którego raportowano liczbę zgonów. Z powodu braku wiarygodnych danych dla polskiej populacji, zapadalność na kłykciny kończyste wyznaczono jako średnią zapadalności państw europejskich, które zestawione są w opracowaniu Patel 2013 (Francja, Hiszpania, Holandia, Niemcy, UK, Włochy) na ok. 171/100 000 w przypadku mężczyzn i 190,8/100 000 w przypadku kobiet.

Tab. 4. Parametry dotyczące zapadalności i umieralności.

Choroba	Zapadalność	Umieralność	Źródło
Rak szyjki macicy	16,3/100 000	9,9/100 000	Bruni 2019
Kłykciny kończyste	mężczyźni: 171/100 000 (94/100 000; 308/100 000) kobiety: 190,8/100 000 (98/100 000; 430/100 000)	n.d.	Patel 2013
Rak pochwy	0,46/100 000	0,3/100 000	Zapadalność: Bruni 2019; Umieralność: wartości oszacowano wykorzystując liczbę kobiet w 2012 r. wg danych GUS Ludność 2012
Rak sromu	2,44/100 000	1,4/100 000	Zapadalność: Bruni 2019; Umieralność: Kornafel Mądry 2013; wartości oszacowano wykorzystując liczbę kobiet w 2012 r. wg danych GUS Ludność 2012
Rak odbytu	mężczyźni: 0,45/100 000 kobiety: 0,82/100 000	mężczyźni: 0,2/100 000 kobiety: 0,5/100 000	Zapadalność: Bruni 2019, na podstawie Potemski Polkowski 2015 oszacowano odsetek zgonów i oszacowano umieralność

Odsetki zachorowań związanych z typami 4vHPV przyjęte z opracowania Ciapponi 2011 naniesiono na surowe współczynniki zapadalności i umieralności oraz wykorzystywano do kalibracji modelu (por. Tab. 5).

Tab. 5. Zachorowania związane z poszczególnymi typami wirusa.

Choroba	Odsetek zachorowań związanych z typami 4vHPV
Rak szyjki macicy	69,40%
Kłykciny kończyste	88,10%
Rak pochwy	56,70%
Rak sromu	50,00%
Rak odbytu	80,80%

Źródło: Ciapponi 2011

2.4.3 Parametry dotyczące profilaktyki raka szyjki macicy

Do oszacowania współczynników dotyczących skriningu w kierunku raka szyjki macicy wykorzystano dane GUS „Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r." [GUS Stan zdrowia 2014]. Wykorzystano dane dotyczące odsetka pacjentek, u których przeprowadzono badanie w ciągu ostatniego roku (por. Tab. 6). Jako odsetek kobiet przebadanych zgodnie z wytycznymi przyjęto średnią odsetków przebadanych kobiet w latach 2007–2013 na podstawie publikacji Januszek-Michalecka 2015. Częstotliwość wykonywania badań cytologicznych przyjęto jako średnią częstotliwość wykonywania badań cytologicznych na podstawie danych GUS Stan zdrowia 2014. Odsetek kobiet z nieprawidłowymi wynikami badania skriningowego, które trafiają do dalszego etapu — diagnostyki pogłębionej — wyznaczono na podstawie danych dot. lat 2007–2010 z populacyjnego programu profilaktyki wczesnego wykrywania raka szyjki macicy w ramach narodowego programu zwalczania chorób nowotworowych [Spaczyński 2010].

Tab. 6. Parametry dotyczące skriningu raka szyjki macicy.

Parametr	Grupa wiekowa	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentek, u których wykonano cytologię w ciągu roku	<1 rok	0,00%	dane dotyczące odsetka pacjentek, u których przeprowadzono badanie w ciągu ostatniego roku, na podstawie GUS „Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r." [GUS Stan zdrowia 2014]
	1-8 lat	0,00%	
	9-10 lat	0,00%	
	11-12 lat	0,00%	
	13-14 lat	0,00%	
	15-17 lat	7,43%	
	18 lat	7,43%	
	19 lat	7,43%	
	20-24 lat	41,22%	
	25-26 lat	41,22%	
	27-29 lat	41,22%	
	30-34 lat	46,58%	
	35-39 lat	46,58%	
	40-44 lat	37,81%	
	45-49 lat	37,81%	
	50-54 lat	30,10%	
	55-59 lat	30,10%	
	60-64 lat	20,61%	
	65-69 lat	20,61%	
	70-74 lat	8,36%	
	75-79 lat	8,36%	
	80-84 lat	3,68%	
	85+ lat	3,68%	
Odsetek kobiet, u których przeprowadzono cytologię przynajmniej 3 razy w życiu	wszystkie	61,67%	na podstawie danych GUS Stan zdrowia 2014, zakładając, że pacjentki, które wykonały badanie zrobiły

Parametr	Grupa wiekowa	Wartość	Źródło
			to przynajmniej 3 razy w życiu
Odsetek kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania skriningowego, u których przeprowadzana jest diagnostyka pogłębiona	wszystkie	15,27%	Spaczyński 2010

W Tab. 7 i Tab. 8 zamieszczono parametry dotyczące skuteczności diagnostycznej cytologicznych testów skriningowych oraz kolposkopii w wykrywaniu chorób związanych z szyjką macicy oraz CIN.

Tab. 7. Skuteczność diagnostyczna testów skriningowych w wykrywaniu chorób dotyczących szyjki macicy.

Parametr	Wartość	Źródło
Swoistość cytologii	0,94	Bigras 2005 i Coste 2003
Czułość kolposkopii	0,95	Mitchell 1998
Swoistość kolposkopii	0,48	Mitchell 1998

Źródło: Elbasha 2007

Tab. 8. Skuteczność diagnostyczna testów skriningowych w wykrywaniu CIN1-3.

Parametr	CIN1	CIN2	CIN3	Źródło
Swoistość cytologii	0,28	0,59	0,59	Birgas 2005

2.4.4 Parametry dotyczące przebiegu choroby/leczenia

W Tab. 9 pokazano prawdopodobieństwo transmisji zakażenia HPV narządów płciowych, w Tab. 10 odsetek nawrotów w leczonych przypadkach CIN, natomiast w Tab. 11 odsetek nowotworów, w których nastąpi progresja choroby. W Tab. 12 przedstawiono pozostałe parametry wykorzystane w modelu.

Tab. 9. Prawdopodobieństwo transmisji infekcji HPV narządów płciowych na parę.

Przekazanie	HPV 16	HPV 18	HPV 6	HPV 11
mężczyznom	0,216	0,216	0,415	0,415
kobietom	0,216	0,216	0,415	0,415

Źródło: Hernandez 2008 i proces kalibracji modelu

Tab. 10. Odsetek nawrotów leczonych CIN.

Stadium	Odsetek
CIN1	0,05
CIN2	0,05
CIN3	0,05

Źródło: model Merck

Tab. 11. Odsetek progresji raka szyjki macicy.

Progresja	Odsetek
Postać ograniczona do regionalnej	0,1
Postać regionalna do uogólnionej	0,3

Źródło: Myers 2000, Sanders 2003

Tab. 12. Inne parametry dotyczące naturalnego przebiegu choroby.

Parametr	Grupa	HPV 16	HPV 18	Źródło
Odsetek przetrwałych infekcji HPV	n.d.	0,25	0,075	Elbasha 2010
Odsetek infekcji HPV, które są eliminowane przez organizm	mężczyźni	0,39550	0,37755	Insinga 2007
	kobiety	0,35400	0,34800	Insinga 2007
Odsetek osób przechodzących serokonwersję po zakażeniu HPV szyjki macicy	mężczyźni	0,6	0,6	Ho 2004 Onda 2003
	kobiety	0,6	0,6	
Stopień ochrony przeciw infekcji HPV szyjki macicy, zapewnianej przez układ odpornościowy po serokonwersji	mężczyźni	0,5	0,5	Elbasha 2010
	kobiety	0,8	0,8	Elbasha 2010
Roczny odsetek kobiet przetrwale zakażonych HPV 16, u których rozwija się CIN	CIN1	0,105	0,086	Insinga 2007
	CIN2	0,045	0,055	Insinga 2007
	CIN3	0,024	0,009	Insinga 2007
Roczny odsetek kobiet z CIN spowodowaną przez zakażenie HPV, u których CIN cofa się do jedynie infekcji	CIN1	28,8%	26,6%	dane Merck
	CIN2	31,0%	21,0%	De Aloysio 1994 Kataja 1989 Matsumoto 2006
	CIN3	11,0%	11,0%	dane Merck
Roczny odsetek kobiet z CIN spowodowaną przez zakażenie HPV, u których CIN rozwija się do poważniejszego stadium	CIN1	25,0%	9,2%	De Aloysio 1994 Kataja 1989
	CIN2	14,0%	14,0%	De Aloysio 1994 Matsumoto 2006
	CIN3	43,0%	43,0%%	Kataja 1989
Roczny odsetek kobiet z CIN spowodowaną przez zakażenie HPV, u których CIN cofa się do mniej poważnej postaci	CIN1	13,3%	13,3%	Westergaard 1981
	CIN2	3,0%	3,0%	De Aloysio 1994
	CIN3	3,0%	3,0%	De Aloysio 1994 Kataja 1989
Średnia długość trwania sanów CIS u chorych, spowodowanych przez typ 16 wirusa	CIS1	10	10	model Merck
	CIS2	7,5	6	model Merck

2.4.5 Parametry dotyczące leczenia

Odsetek pacjentek poddawanych histerektomii oszacowano na postawie liczby wykonywanych histerektomii (suma histerektomii w grupach JGP: M11 – Kompleksowe zabiegi górnej

części układu rozrodczego bez pw; M12 - Bardzo duże zabiegi górnej części układu rozrodczego bez pw; M13 - Duże zabiegi górnej części układu rozrodczego; M20 - Kompleksowe zabiegi górnej części układu rozrodczego z pw; M21 - Bardzo duże zabiegi górnej części układu rozrodczego z pw z 2019 r.) oraz liczby kobiet w poszczególnych grupach wiekowych wg danych GUS Ludność 2019. Poniżej przedstawiono oszacowania i wykorzystane wartości (por. Tab. 13).

Tab. 13. Oszacowanie odsetków pacjentek, u których przeprowadzono histerektomię.

Grupa wiekowa	Liczba pacjentów	Liczba mieszkańców Polski	Odsetek przeprowadzonych histerektomii
poniżej 1 roku	0	178434	0,0000%
1 - 6 lat	5	1118143	0,0004%
7 - 18 lat	157	2085157	0,0075%
19 - 40 lat	7421	5931314	0,1251%
41 - 60 lat	15893	5146198	0,3088%
61 - 80 lat	8034	4318325	0,1861%
81 i więcej lat	633	1037953	0,0609%

Parametry związane z odsetkiem pacjentek z CIN, VaIN, VIN oraz CIS, które zostały poddane leczeniu, zostały oszacowane przez kalibrację modelu wg publikacji Elbasha i Dasbach 2010. Wartości wykorzystane w modelu zestawiono w Tab. 14. Podobnie oszacowano parametry związane z odsetkami osób rozpoznających objawy choroby oraz szukających pomocy (por. Tab. 15).

Tab. 14. Odsetki leczonych przypadków CIN, VaIN i CIS.

Typ raka	CIN	VaIN
Stadium 1	50%	30%
Stadium 2	100%	100%
Stadium 3	100%	
CIS	100%	100%

Źródło: Elbasha i Dasbach 2010

Tab. 15. Odsetek populacji osób z nowotworem rozpoznających objawy i szukających leczenia.

Typ raka	Stadium choroby		
	postać ograniczona	postać regionalna	postać uogólniona
rak szyjki macicy	3,8%	18%	90%
rak pochwy	3,8%	18%	90%
rak sromu	3,8%	18%	90%
rak odbytu	3,8%	18%	90%

Źródło: Elbasha i Dasbach 2010

2.4.6 Parametry dotyczące umieralności związanej z poszczególnymi stanami zdrowia

Prawdopodobieństwo zgonu nawracającej brodawczakowatości układu oddechowego przyjęto za Elbasha i Dasbach 2010, na poziomie 1%.

Roczne prawdopodobieństwo zgonu pacjentek z rakiem szyjki macicy (specyficzne dla wieku i postaci nowotworu) przyjęto za modelem oryginalnym [Elbasha i Dasbach 2010] ze względu na brak odpowiednich danych polskich (por. Tab. 16).

Tab. 16. Prawdopodobieństwo zgonu pacjentek z nowotworem.

Grupa wiekowa	Zgony z powodu LCC	Zgony z powodu RCC	Zgony z powodu DCC
rak szyjki macicy			
0-29 lat	0,007	0,134	0,429
30-39 lat	0,006	0,089	0,41
40-49 lat	0,008	0,11	0,467
50-59 lat	0,019	0,101	0,527
60-69 lat	0,042	0,176	0,546
>70 lat	0,116	0,286	0,703
rak pochwy			
0-29 lat	0,04	0,226	0,428
30-39 lat	0,04	0,226	0,428
40-49 lat	0,022	0,105	0,428
50-59 lat	0,097	0,087	0,428
60-69 lat	0,054	0,174	0,428
>70 lat	0,221	0,297	0,428
rak sromu			
0-29	0,022	0,068	0,601
30-39	0	0,047	0,601
40-49	0,007	0,045	0,601
50-59	0,016	0,057	0,601
60-69	0,015	0,179	0,601
≥ 70	0,048	0,357	0,601
rak odbytu (kobiety)			
0-54	0,069	0,136	0,436
55-64	0,055	0,142	0,33
≥ 65	0,098	0,182	0,584

Źródło: Elbasha i Dasbach 2010, Elbasha 2007, SEER 2005

2.4.7 Parametry dotyczące szczepień

Skuteczność profilaktyczna szczepienia oraz stopień ochrony są oparte o dane kliniczne [Ault 2007, Garland 2007, Giuliano 2011, Joura 2007, Palefsky 2011, Joura 2015]. W scenariuszu

podstawowym założono, że ochrona przeciwko typom 6/11/16/18 wirusa HPV trwa dożywotnio.

2.4.7.1 Skuteczność przeciwko infekcji vs przeciwko chorobie

W modelu wyróżniono wartości skuteczności, m.in. stopień ochrony przeciw infekcji oraz stopień ochrony przeciwko chorobie spowodowanej infekcją wirusa. W modelu założono, że infekcje wywołujące choroby można przenieść. Parametry dotyczące skuteczności są specyficzne dla typu HPV oraz miejsca choroby.

2.4.7.2 Skuteczność przeciwko nowotworom innym niż CC

Skuteczność przeciwko nowotworom odbytu wynika jedynie z ochrony przed zakażeniem.

2.4.7.3 Skuteczność < 3 dawek

W modelu założono, że skuteczność podania pojedynczej dawki szczepionki jest równa 0%, natomiast skuteczność podania dwóch dawek jest równa 100%.

Przyjęto, że, niezależnie od kraju, skuteczność szczepionki jest jednakowa. Wykorzystano poniższe parametry:

- brak ochrony krzyżowej,
- działanie odporności środowiskowej (ang. *herd immunity*),
- względna skuteczność szczepienia, w przypadku gdy mniej niż trzy dawki zostają przyjęte,
- długość trwania ochrony,
- względne ryzyko przeniesienia zakażenia z osób z zakażeniem narządów płciowych wirusem HPV na partnerów seksualnych,
- skuteczność szczepienia przeciwko zakażeniu wirusem HPV,
- stopień protekcji szczepienia przeciw przedłużaniu się infekcji.

Parametry przedstawiono w Tab. 17 i Tab. 18.

2.4.7.4 Parametry skuteczności dla typów HPV 16 i 18

Wykorzystano wyniki z badań klinicznych do parametryzacji wartości przyjętych dla typów 16 i 18 wirusa HPV. Dokładny opis parametryzacji przedstawiono w Elbasha i Dasbach 2010. Wartości te przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Przyjęte parametry dotyczące skuteczności szczepienia w nowotworach zależnych od HPV.

Parametr	HPV 16	HPV 18
rak szyjki macicy		
skuteczność szczepienia w prewencji infekcji macicznych wirusem HPV typów 16/18— kobiety	0,760	0,963

Parametr	HPV 16	HPV 18
stopień ochrony szczepienia przeciw przedłużaniu się macicznych infekcji typów 16/18 wirusa HPV	0,988	0,984
stopień ochrony przeciw CIN indukowanej typami 16/18 wirusa HPV	0,979	1
rak sromu i pochwy		
skuteczność szczepienia w prewencji infekcji pochwy/sromu wirusem HPV typów 16/18 — kobiety	0,760	0,963
stopień ochrony szczepienia przeciw przedłużaniu się infekcji pochwy/sromu typów 16/18 wirusa HPV	0,988	0,984
stopień ochrony przeciw VaIN/VIN indukowanej typami 16/18 wirusa HPV	1	1
rak odbytu		
skuteczność szczepienia w prewencji infekcji odbytniczych wirusem HPV typów 16/18 — kobiety	0,760	0,963
stopień ochrony szczepienia przeciw przedłużaniu się odbytniczych infekcji typów 16/18 wirusa HPV — kobiety	0,988	0,984
stopień ochrony przeciw AIN indukowanej typami 16/18 wirusa HPV	0	0

Tab. 18. Przyjęte parametry dotyczące skuteczności szczepienia w kłykcinach kończystych.

Parametr	HPV 6	HPV 11
skuteczność szczepienia przeciw infekcji HPV 6/11 — kobiety	0,761	0,761
stopień ochrony indukowanej przez szczepienie przeciw infekcji HPV 6/11 związanej z kłykcinami kończystymi — kobiety	0,989	1
stopień ochrony indukowanej przez szczepienie przeciw infekcji HPV 6/11 związanej z CIN1	1	1

2.4.7.5 Poziom zaszczepienia

[redacted] w analizie podstawowej przyjęto poziom zaszczepienia na poziomie 4,12%. W analizie scenariuszowej przyjęto alternatywny zestaw poziomu zaszczepienia, tj. wynoszący 15,10%.

Uzasadnienie poziomów zaszczepienia opisano w BIA Gardasil 2020.

Konserwatywnie przyjęto równe wyszczepialności w obu ramionach analizy (Gardasil® i Cervarix®) ze względu na brak danych dotyczących szczepienia Cervarix®.

2.5 Użyteczności

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

- wagi użyteczności stanów zdrowia w chorobach związanych z HPV (pochodzące z modelu źródłowego; Elbasha i Dasbach 2010) (por. Tab. 20);
- normy populacyjne użyteczności w populacji ogólnej Polski [Golicki 2017] (por. Tab. 19).

Dodatkowo, w wyniku przeprowadzenia przeglądu użyteczności (patrz: Aneks 4), zaproponowano alternatywny zbiór użyteczności stanów zdrowia, który przetestowano w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (por. Tab. 20).

Tab. 19. Użyteczności w populacji ogólnej.

Grupa wiekowa	Użyteczność	
	kobiety	mężczyźni
0-17 lat	przyjęto z przedziału 18-24 lat	przyjęto z przedziału 18-24 lat
18-24 lat	0,959	0,967
25-34 lat	0,948	0,958
35-44 lat	0,934	0,942
45-54 lat	0,887	0,910
55-64 lat	0,861	0,851
65-74 lat	0,793	0,837
≥75 lat	0,715	0,740

Źródło: Golicki 2017

Tab. 20. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej		
CIN 1	0,91	Insinga 2007
CIN 2/3, CIS	0,87	
Rak szyjki macicy — postać ograniczona (LCC)	0,76	Myers 2004
Rak szyjki macicy — postać regionalna (RCC)	0,67	
Rak szyjki macicy — postać uogólniona (DCC)	0,48	Gold 1998
Stan po wyleczeniu raka szyjki macicy	0,76	Gold 1998 Andersen 1996 Wenzel 2005
Kłykciny kończyste	0,91	Myers 2004
użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości		
CIN 1	0,765	Galante 2011
CIN 2/3, CIS	0,575	
Rak szyjki macicy — postać ograniczona (LCC)	0,218	skrajna wartość 95% CI dla średniej użyteczności stanu rak szyjki macicy, Galante 2011
Rak szyjki macicy — postać regionalna (RCC)	0,152	średnia użyteczność dla stanu rak szyjki macicy, Galante 2011
Rak szyjki macicy — postać uogólniona (DCC)	0,086	skrajna wartość 95% CI dla średniej użyteczności stanu rak szyjki macicy, Galante 2011
Stan po wyleczeniu raka szyjki macicy	0,691	Galante 2011

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Kłykciny kończyste	0,549	Marcellusi 2015, przeskalowane względem innych stanów zdrowia uwzględnionych również w publikacji Galante 2011

2.6 Koszty

W modelu brano pod uwagę następujące kategorie kosztów:

- koszty szczepień,
- koszty skriningu w kierunku raka szyjki macicy,
- koszty leczenia chorób związanych z zakażeniem HPV.

Przyjęto koszt pojedynczej dawki wnioskowanej technologii na podstawie informacji wnioskodawcy w wysokości [redacted]

Koszt szczepienia Cervarix® przyjęto jako 276,36 PLN. Koszt szczepionki Cervarix przyjęto na podstawie Obwieszczenia Ministra zdrowia z dnia 21.10.2021.

[redacted]

Leczenie kłykcin kończystych w Polsce odbywa się w ramach grupy JGP „S57 – Inne choroby wirusowe". Średnia wartość hospitalizacji w tej grupie wynosi 1374,66 PLN wg danych NFZ z 2019 r.

Cytologia szyjki macicy odbywa się w ramach procedury ambulatoryjnej 5.05.00.0000060: Pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego, której koszt wg Zarządzenia 22/2018/DSOZ wynosi 19,00 PLN. Kolposkopia z kolei odbywa się w ramach świadczenia 5.12.00.0000053: Kolposkopia z celowanym pobraniem wycinków i badaniem histopatologicznym. Koszt kolposkopii wg Zarządzenia 168/2019/DSOZ wynosi 31,00 PLN.

Wycenę biopsji przyjęto na podstawie kosztu hospitalizacji w grupie JGP „M04 – Małe zabiegi dolnej części układu rozrodczego" w wysokości 523,46 PLN (w grupie tej biopsja szyjki macicy stanowi >50% wskazań do hospitalizacji).

Leczenie CIN 1-3 odbywa się w ramach dwóch grup JGP: „M04 – Małe zabiegi dolnej części układu rozrodczego" oraz „M03 - Średnie zabiegi dolnej części układu rozrodczego". Średni koszt szacowano uwzględniając odsetki hospitalizacji z poszczególnych grup do łącznej liczby hospitalizacji (por. Tab. 21).

Tab. 21. Oszacowanie średnich kosztów dysplazji szyjki macicy.

Koszt	Oszacowanie	Koszt [PLN]
leczenie CIN 1 (łagodna dysplazja szyjkowa)	M03, lb. hospitalizacji = 712 (34%) M04, lb. hospitalizacji = 1 370 (66%)	812,05

Koszt	Oszacowanie	Koszt [PLN]
leczenie CIN 2 (umiarkowana dysplazja szyjki macicy)	M03, lb. hospitalizacji = 1 290 (61%) M04, lb. hospitalizacji = 829 (39%)	1 037,20
leczenie CIN 3 (nasilona dysplazja szyjki macicy)	M03, lb. hospitalizacji = 2 135 (71%) M04, lb. hospitalizacji = 886 (29%)	1 119,85

Koszty leczenia nowotworów oszacowano z wykorzystaniem struktur leczenia przedstawionych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Szczegółową kalkulację kosztów leczenia nowotworów związanych z HPV przedstawiono w rozdziale Aneks 3.

Wszystkie wykorzystane koszty w niniejszej analizie zestawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Koszty wykorzystane w analizie.

Kategoria	Koszt [PLN]	Źródło
1 dawka szczepionki Cervarix® - 50% refundacja apteczna	276,36	Obwieszczenie Ministra zdrowia z dnia 21.10.2021
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
leczenie kłykcin kończystych	1 374,66	NFZ, grupa JGP S57
cytologia szyjki macicy	19,00	NFZ, procedura 5.05.00.0000060
kolposkopia	31,00	NFZ, procedura 5.30.00.0000053
biopsja	523,46	NFZ, JGP: M04 (100%)
leczenie przypadku CIN 1	812,05	NFZ, JGP: M03 (34%) oraz M04 (66%)
leczenie przypadku CIN 2	1 037,20	NFZ, JGP: M03 (61%) oraz M04 (39%)
leczenie przypadku CIN 3	1 119,85	NFZ, JGP: M03 (71%) oraz M04 (29%)
leczenie raka szyjki macicy — postaci ograniczonej (LCC)	20 365,48	patrz Aneks 3
leczenie raka szyjki macicy — postaci regionalnej (RCC)	27 993,69	
leczenie raka szyjki macicy — postaci uogólnionej (DCC)	14 842,41	
leczenie raka pochwy — postaci ograniczonej	15 493,28	
leczenie raka pochwy — postaci regionalnej i uogólnionej	21 515,16	
leczenie raka sromu — postaci ograniczonej	20 611,50	

Kategoria	Koszt [PLN]	Źródło
leczenie raka sromu — postaci regionalnej i uogólnionej	25 590,78	
leczenie raka odbytu	11 380,28	

2.7 Kalibracja modelu

2.7.1 Metoda

Kalibracja deterministycznej dynamiki niniejszego modelu jest złożona oraz wymaga dużo czasu. W odróżnieniu od modeli stochastycznych, w których parametry mogą być wybierane losowo z rozkładów, kalibracja dynamicznego modelu deterministycznego zostaje przeprowadzona przez testowanie wielu kombinacji parametrów, aby ustalić kombinację, w której otrzymywane są wartości docelowe. Czas obliczeń jest długi ze względu na złożoność modelu (system kilku tysięcy równań różniczkowych).

Wyróżniającą cechą dynamicznych modeli transmisji jest fakt, że parametry nie mogą być szacowane osobno, ale są połączone ze sobą. Przykładowo, prawdopodobieństwo transmisji infekcji HPV z mężczyzny na kobietę jest związane z prawdopodobieństwem zakażenia wirusa z kobiety na mężczyznę.

Poniżej opisano poszczególne kroki podjęte w kalibracji modelu.

2.7.1.1 Wybór najważniejszych celów kalibracji

Przyjęto dwie główne zasady w wyborze najważniejszych celów kalibracji:

- powinny to być parametry o największym wpływie na wyniki analizy,
- powinny być to parametry, dla których istnieją dane o najwyższej jakości.

2.7.1.2 Identyfikacja relacji pomiędzy parametrami a celami kalibracji

Aby sprawić, że proces kalibracji jest bardziej wydajny, konieczne jest zbadanie zależności pomiędzy wartościami wejściowymi i wyjściowymi modelu. Parametry, które mają wpływ na wszystkie lub większość wyników są wartościami ogólnymi, parametry, które mają wpływ tylko na część wyników są parametrami miejscowymi.

W modelu, parametrami ogólnymi są: struktura zachowań seksualnych, parametry dotyczące naturalnego rozwoju choroby, parametry dotyczące transmisji wirusa oraz parametry dotyczące śmiertelności z dowolnego powodu.

Poniższe są parametrami miejscowymi:

- przeprowadzanie skriningu,
- czułość i swoistość testów skriningowych,
- śmiertelność specyficzna dla nowotworów oraz RRP,
- odsetek pacjentów, którzy rozpoznają objawy i udają się po pomoc,
- odsetek leczonych stanów przedrakowych (CIN/VaIN/VIN itd.),

- odsetek leczonych przypadków kłykcin kończystych.

2.7.1.3 Dostosowywanie parametrów ogólnych

Model został poddany rozległemu procesowi kalibracji. Istnieje kilka sposobów, aby osiągnąć poziom zdarzeń obserwowany w danym kraju: zmiana parametrów dotyczących naturalnego przebiegu choroby lub zmiana parametrów dotyczących transmisji. Parametry dotyczące naturalnego przebiegu choroby są osiągnięte przez rozległy proces kalibracji, który przeprowadzono do oryginalnego modelu dla USA. Dla europejskich adaptacji modelu, najlepiej nie zmieniać żadnego z tych parametrów, lecz raczej skupić się na innych parametrach, takich jak transmisja zakażenia (jak robiono również w poprzednich modelach). Parametry dotyczące transmisji mają duży wpływ na wyniki analizy. Ostatecznie, po procesie kalibracji, struktura transmisji będzie się różniła od struktury w modelu podstawowym dla Stanów Zjednoczonych.

2.7.1.4 Dostosowanie specyficznych parametrów, przegląd i dostrojenie

Po parametryzacji ogólnych parametrów (np. schematu transmisji), konieczne jest dostrojenie specyficznych parametrów dotyczących poszczególnych chorób.

W przypadku większości z uwzględnionych chorób, uwzględniono pojedyncze parametry (np. śmiertelność, lub udawanie się do lekarza).

2.7.1.5 Dostrajanie dodatkowych parametrów

Błąd kwadratowy jest wykorzystany, aby zmierzyć odległość pomiędzy otrzymanymi a pożądanymi wartościami zmiennych docelowych. Jest dany poniższym równaniem:

$$błąd\ kwadratowy = (otrzymana\ wartość - pożądana\ wartość)^2 \quad (15)$$

Przy kalibracji należy zadbać, aby proces nie odbiegł zbyt daleko od początkowego zestawu danych oraz by nie utracił wiarygodności. Szczegółowe dane wejściowe z wiarygodnych źródeł nie zostały zmienione w modelu.

2.7.1.6 Parametry estymowane z kalibracji

Poniższe parametry zostały oszacowane w wyniku kalibracji modelu:

- prawdopodobieństwo transmisji zakażenia narządów płciowych na jedną parę łączącą relacje seksualne w zależności od wieku, typu wirusa HPV (HPV 16/18) w modelach zmian przedrakowych i nowotworów,
- odsetek nawrotów CIN w zależności od stadium,
- prawdopodobieństwo transmisji zakażenia wirusem HPV 16/18 w modelu zmian przedrakowych i rakowych odbytu,
- odsetki leczonych zmian przedrakowych oraz CIS w zależności od stadium,
- odsetki populacji pacjentów z rakiem rozpoznających objawy i udających się do lekarza.

2.7.1.7 Cele kalibracji

Zmiennymi docelowymi przy kalibracji są specyficzne dane epidemiologiczne (np. surowe współczynniki zapadalności i śmiertelności). Ponieważ w modelu uwzględniono jedynie nowotwory związane z infekcją HPV, cele kalibracji zostały oszacowane przez pomnożenie ogólnych wskaźników zapadalności/występowania/śmiertelności przez odsetek rozpoznań związanych z zakażeniem HPV.

2.8 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów zawiera Aneks 6.

2.9 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia, wartości parametrów, itd.

2.9.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Zdecydowano, że aby pełniej pokazać skutki stosowania szczepienia Gardasil® w prewencji schorzeń związanych z HPV, jako jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym uwzględniono efekty stosowania szczepień względem zmian nowotworowych (bez kłykcin kolczystych).

Dodatkowo przy parametryzacji modelu zidentyfikowano następujące elementy obarczone największą niepewnością: częstość występowania kłykcin kończystych i wartości użyteczności.

Dodatkowo, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, testowano alternatywne wartości dyskontowe.

2.9.1.1 Scenariusz A

W Scenariuszu A przyjęto alternatywny zestaw stóp dyskontowych. Za Wytycznymi AOTMiT obie wartości dyskontowe tj. dla kosztów i efektów zdrowotnych przyjęto na poziomie 0%.

2.9.1.2 Scenariusz B1

Ponieważ wartości dotyczące częstości występowania kłykcin kończystych były obarczone ryzykiem błędu (wartości oszacowane w Polsce były znacznie niższe niż te przyjęte w modelu) w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości zdecydowano się uwzględnić inne wartości tego parametru. W Scenariuszu B1 przyjęto najniższe wartości wśród wszystkich występujących w publikacji Patel 2013:

- współczynnik zapadalności w populacji kobiet wyniósł 98/100 000;
- współczynnik zapadalności w populacji mężczyzn wyniósł 94/100 000.

2.9.1.3 Scenariusz B2

W Scenariuszu B2 przyjęto maksymalne wartości zapadalności na kłykciny kończyste wg publikacji Patel 2013:

- współczynnik zapadalności w populacji kobiet wyniósł 430/100 000;
- współczynnik zapadalności w populacji mężczyzn wyniósł 308/100 000.

2.9.1.4 Scenariusz C

W Scenariuszu C przyjęto alternatywny zestaw wartości użyteczności, odnaleziony w ramach przeglądu użyteczności (por. Aneks 4).

Poniżej przedstawiono alternatywny zestaw użyteczności (por. Tab. 23).

Tab. 23. Alternatywny zestaw użyteczności wykorzystany w analizie wrażliwości.

Stan zdrowia	Wartość	Źródło
CIN 1	0,765	Galante 2011
CIN 2/3, CIS	0,575	
Postać ograniczona raka szyjki macicy	0,218	
Postać regionalna raka szyjki macicy	0,152	
Postać uogólniona raka szyjki macicy	0,086	
Pacjenci, którzy przeżyli raka	0,691	
Kłykciny kończyste	0,549	wartość przeskalowana z publikacji Marcellusi 2015

2.9.1.5 Scenariusz D

W Scenariuszu D przyjęto alternatywny zestaw poziomu zaszczepienia, tj. wynoszący 15,10%.

2.10 Walidacja modelu

Przeprowadzono wewnętrzną, konwergentną oraz zewnętrzną walidację modelu.

2.10.1 Walidacja wewnętrzna

Wewnętrzna walidacja jest zapewniona przez poniższe punkty:

- panel ekspercki, zorganizowany przez firmę Merck w celu przeglądu, oceny oraz wsparcia założeń modelu przed jego konstrukcją,
- ocenę struktury niniejszego modelu oraz innych modeli tego typu przez grupę ekspercką powołaną przez Centra Kontroli i Prewencji Chorób (CDC, ang. *Centers for Disease Control and Prevention*),
- publikację modelu oryginalnego w 2007 r. i 2008 r. w recenzowanych czasopismach z wszystkimi równaniami oraz wartościami parametrów,
- recenzję modelu przez trzech ekspertów w modelowaniu w 2011 r. Po przeglądzie modelu eksperci zrecenzowali, że równania modelu są poprawne i dobrze udokumentowane oraz że struktura jest homogeniczna, ponieważ uwzględnia wszystkie modelowane aspekty (transmisję i chorobę) w jednym modelu. Ostatecznie stwierdzono, że model firmy Merck jest całkowicie prawidłowy i przejrzysty w celu wykorzystania

w kraju. Autorzy zauważyli, że model jest złożony i wymaga parametryzacji wielu wartości oraz zebranie ich i pełna kalibracja może być utrudniona.

- recenzja przeprowadzona przez Szwedzką agencję HTA — TLV oraz ACIP w Stanach Zjednoczonych, które wykorzystały model skonstruowany przez firmę Merck oraz potwierdziły wynikami własnych obliczeń,

Cały model (wszystkie równania, wartości wejściowe i rozwiązania) został zaprogramowany w oprogramowaniu Mathematica® (Wolfram Research, Champaign, IL). Seria testów weryfikacyjnych została przeprowadzona, aby oczyścić model z ewentualnych błędów oraz ustalić dokładność techniczną programu Mathematica®. Np. suma liczby osób w danych grupach wiekowych, danej płci i grupy aktywności seksualnej powinna być równa całkowitej liczbie pacjentów N_{kli} w danym momencie w czasie. Wyniki scenariusza uwzględniającego jedynie skrining porównano z wynikami, uwzględniającymi wyszczepialność na poziomie 0% oraz z wynikami dla warunków początkowych — przed rozpoczęciem programu. Ostatecznie po wszystkich zmianach w modelu, wyniki zostały porównane do wyników tzw. złotego standardu wyników z poprzedniej wersji, aby upewnić się, że wyniki nie zmieniły się ze względu na zmianę oprogramowania.

2.10.2 Walidacja konwergencji

Liczne modele zostały zaprojektowane do oceny wpływu oraz kosztowej efektywności szczepień przeciwko HPV. W 2015 r., aby zbadać odporność modeli HPV, przeprowadzono metaanalizę przewidywań 16 dynamicznych modeli transmisyjnych [Brisson 2014]. Prognozy modeli dotyczące długofalowej skuteczności szczepień przeciwko typom 6/11/16/18 HPV u kobiet i mężczyzn zostały porównane i autorzy publikacji na tej podstawie, że mimo iż modele mają różne struktury oraz były dostosowywane do innych warunków to długoterminowe prognozy dotyczące poziomu populacji były zadziwiająco zgodne. Wyniki sugerują, że szczepienia przeciwko HPV wytwarzają silne efekty środowiskowe, które z kolei prowadzą do redukcji infekcji HPV oraz powiązanych chorób u nieimmunizowanych kobiet i mężczyzn. Efekty środowiskowe były prognozowane nawet przy wyszczepialności na poziomie 20%.

Dodatkowo przeprowadzono analizy walidacji zewnętrznej modelu HPV-ADVISE przez porównanie prognoz z innymi wynikami modelu standaryzowanego scenariusza [Jit 2011 i Brisson 2016]. Podsumowując wyniki zebrane przez autorów, kilka prac potwierdza trafność i solidność prognoz modeli HPV, ponieważ różne modele prowadzą do podobnych oszacowań, co stanowi walidację konwergentną niniejszego modelu.

2.10.3 Walidacja zewnętrzna

Walidacja adaptacji do warunków USA modelu była wstępnie przeprowadzona przez porównanie prognoz (tj. obecnej sytuacji — bez szczepień) do zaobserwowanych danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności i śmiertelności dot. nowotworów związanych z HPV.

Wartości wejściowe modelu epidemiologicznego to między innymi demografia, zachowania seksualne, parametry dotyczące skriningu, naturalnej historii choroby, schematy leczenia oraz śmiertelność związana z nowotworami. Symulując kohortę pacjentów, model szacuje wartości zapadalności oraz śmiertelności na choroby zależne od zakażenia HPV.

Pomimo poprawnego wyboru wartości wejściowych w modelu, dane epidemiologiczne rzeczywiste mogą być nieco rozbieżne z prognozowanymi. Ze względu na ten fakt koniczne było przeprowadzenie kalibracji, która dostosowywała tak dane, aby były zgodne z rzeczywistymi. Ogólne parametry modelu (włączając behawioralne, parametry dotyczące naturalnego przebiegu choroby, struktura transmisji wirusa oraz wartości dotyczące śmiertelności z dowolnej przyczyny) zostały wstępnie skorygowane przez zmianę struktury transmisji. Następnie parametry specyficzne (np. odsetek pacjentów rozpoznających objawy i udających się do lekarza lub prawdopodobieństwo zgonu) zostały wykorzystane w celu dostrojenia obszarów każdej choroby.

3 Wyniki

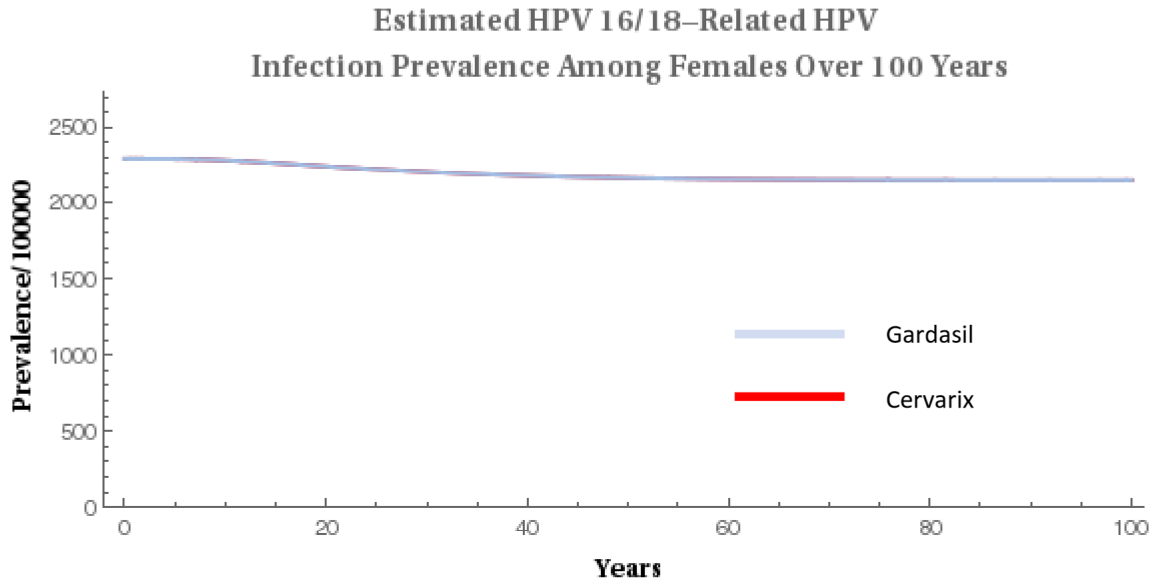
3.1 Porównanie: Gardasil® vs Cervarix®

3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

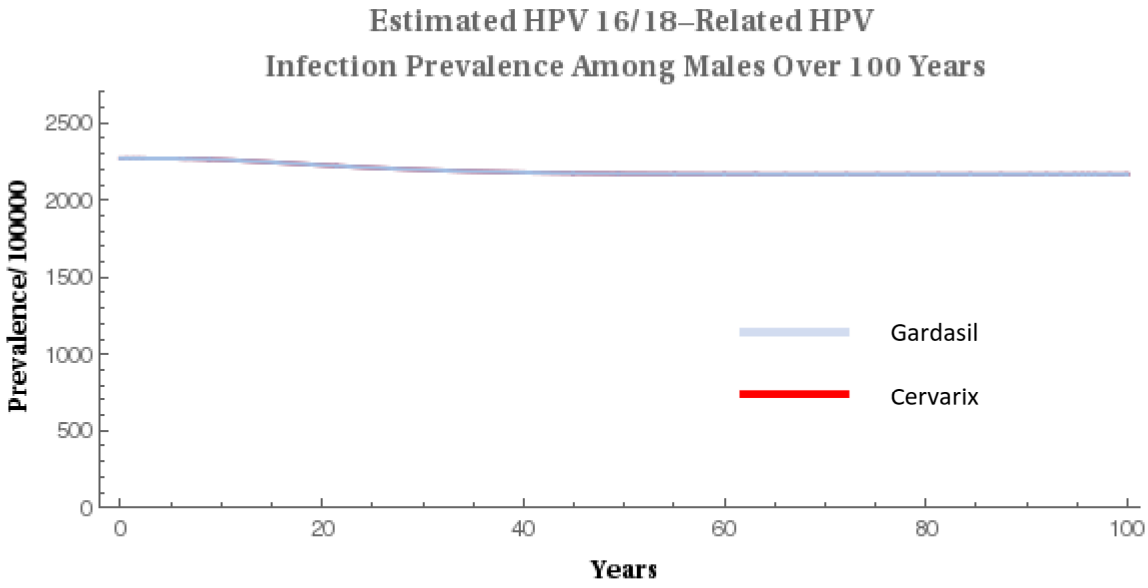
3.1.1.1 Efekty zdrowotne w Polsce

Na poniższych rysunkach oraz w tabelach przedstawiono efekty zdrowotne wynikające z wprowadzenia programu szczepień ochronnych szczepionką Gardasil u dziewcząt i kobiet w wieku ≥9 lat. Wyniki zostały przedstawione w odniesieniu do szczepień ochronnych szczepionką Cervarix.

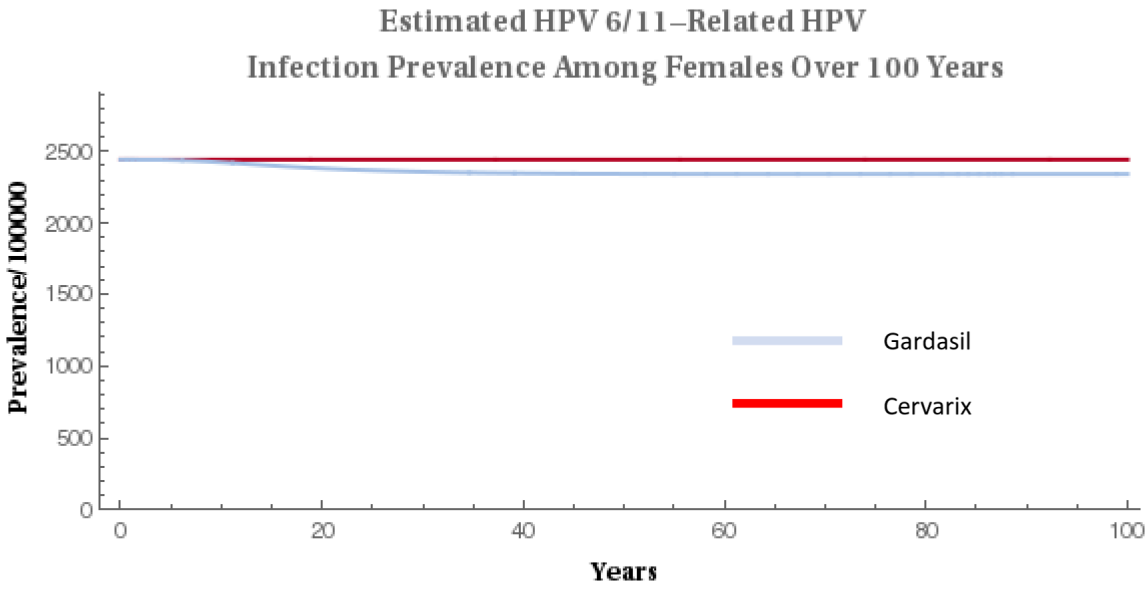
Rys. 4. Rozpowszechnienie infekcji HPV 16/18w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - kobiety.



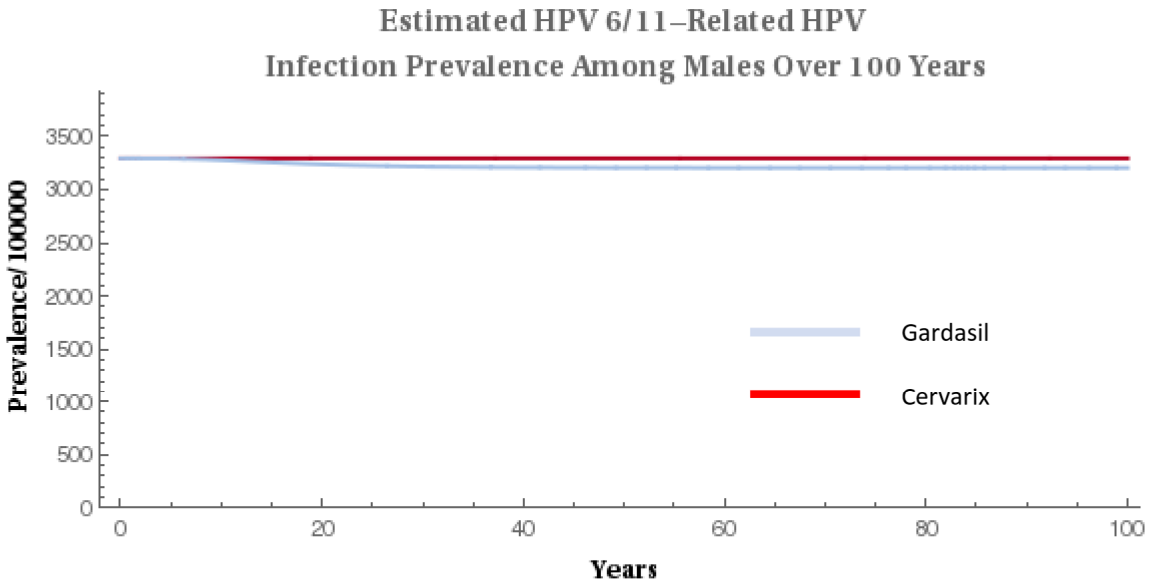
Rys. 5. Rozpowszechnienie infekcji HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - mężczyźni.



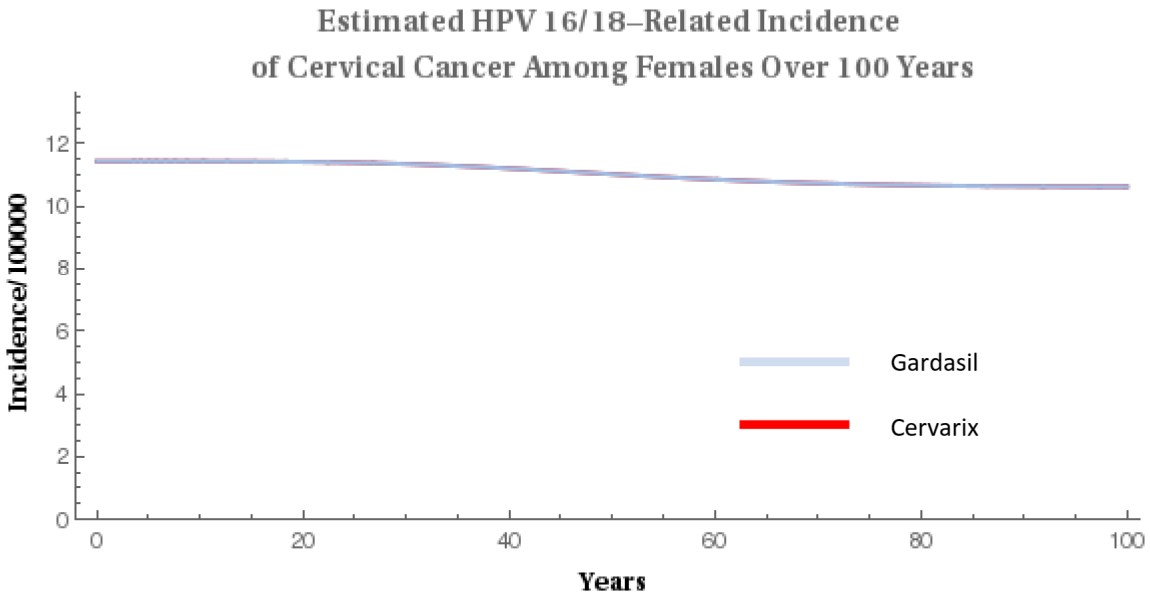
Rys. 6. Rozpowszechnienie infekcji HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - kobiety.



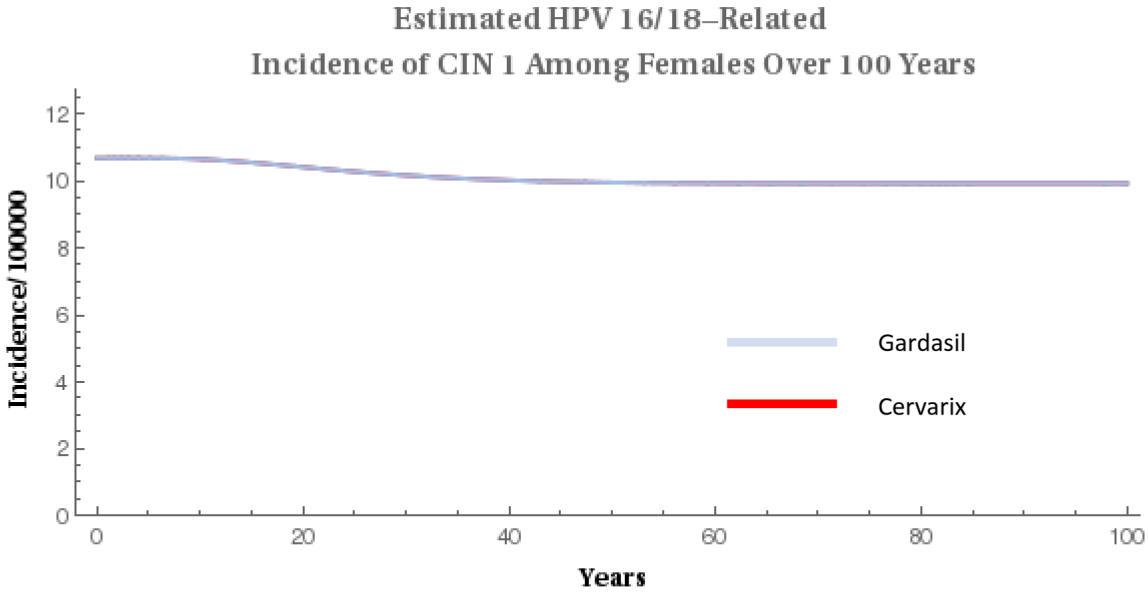
Rys. 7. Rozpowszechnienie infekcji HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - mężczyźni.



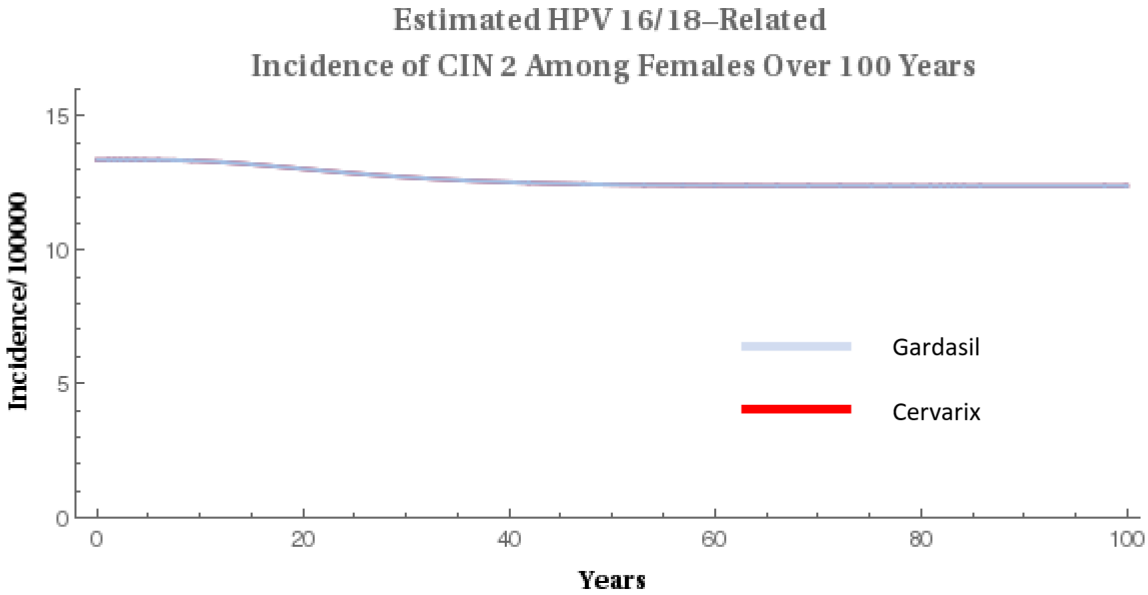
Rys. 8. Zapadalność na raka szyjki macicy związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®).



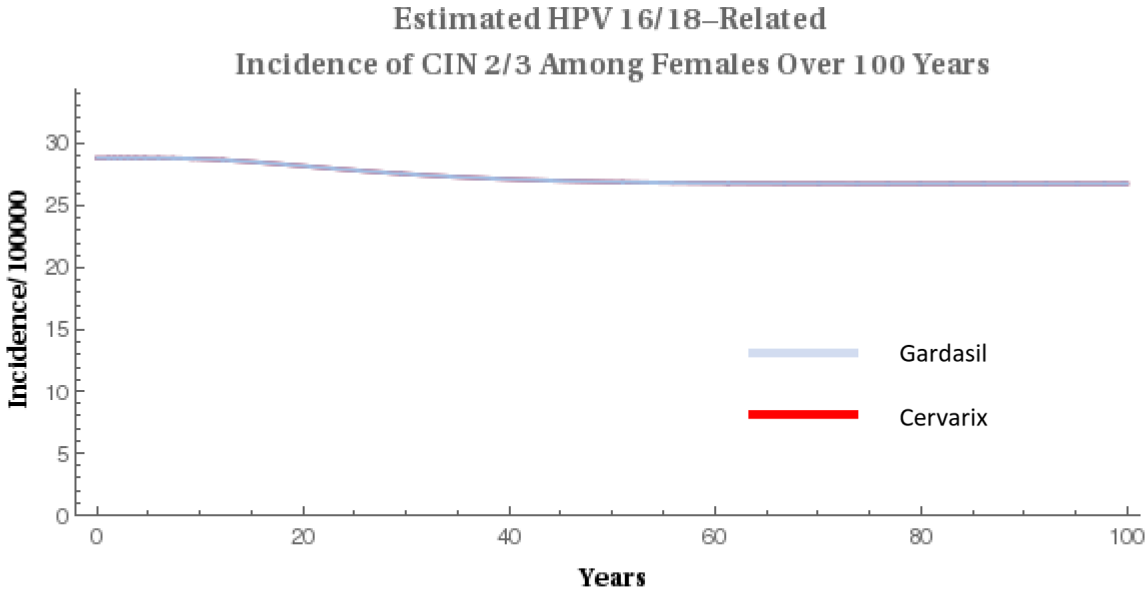
Rys. 9. Zapadalność na CIN 1 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®).



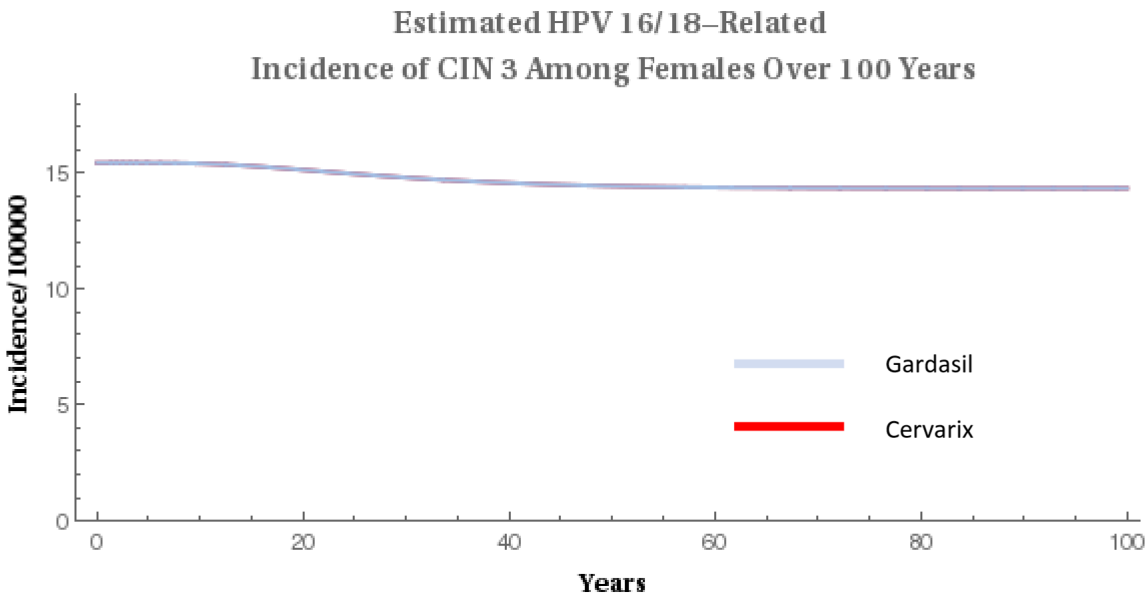
Rys. 10. Zapadalność na CIN 2 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®).



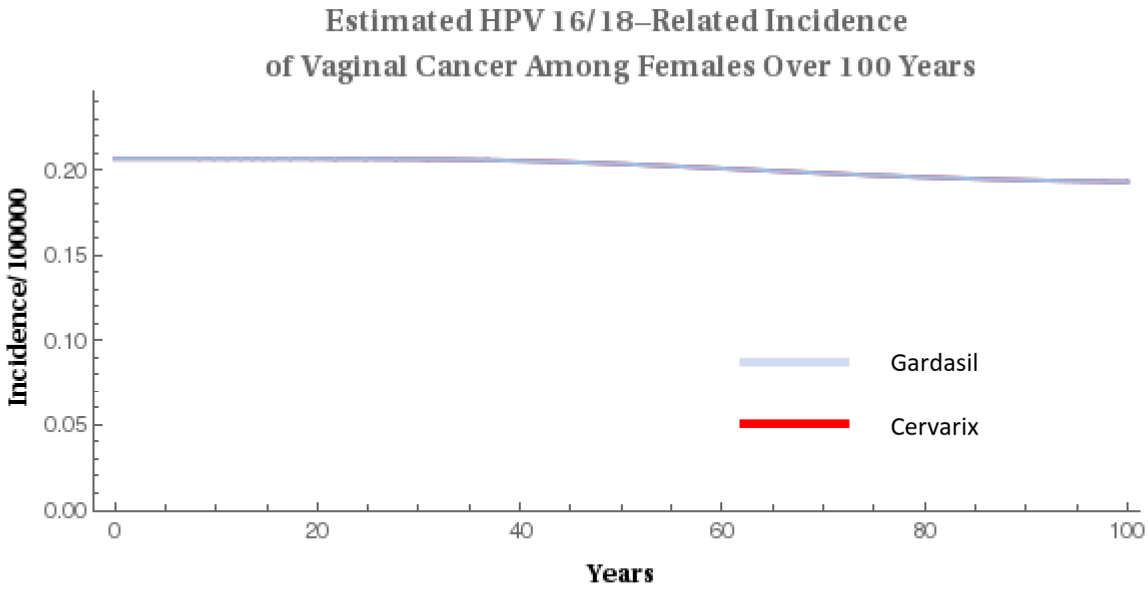
Rys. 11. Zapadalność na CIN 2/3 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®).



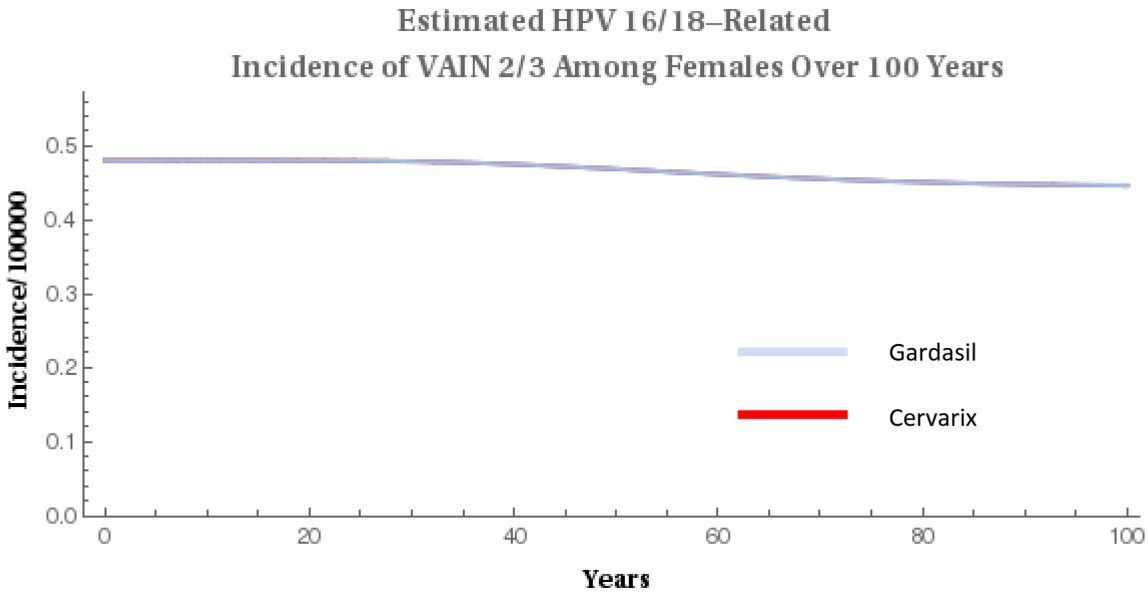
Rys. 12. Zapadalność na CIN 3 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®).



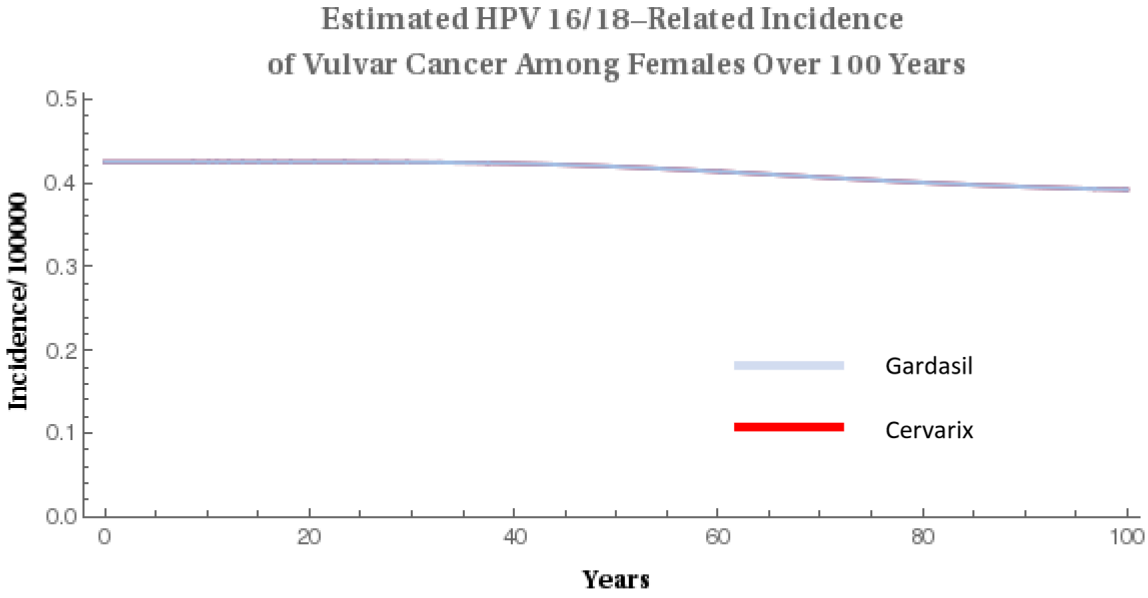
Rys. 13. Zapadalność na rak pochwy związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®).



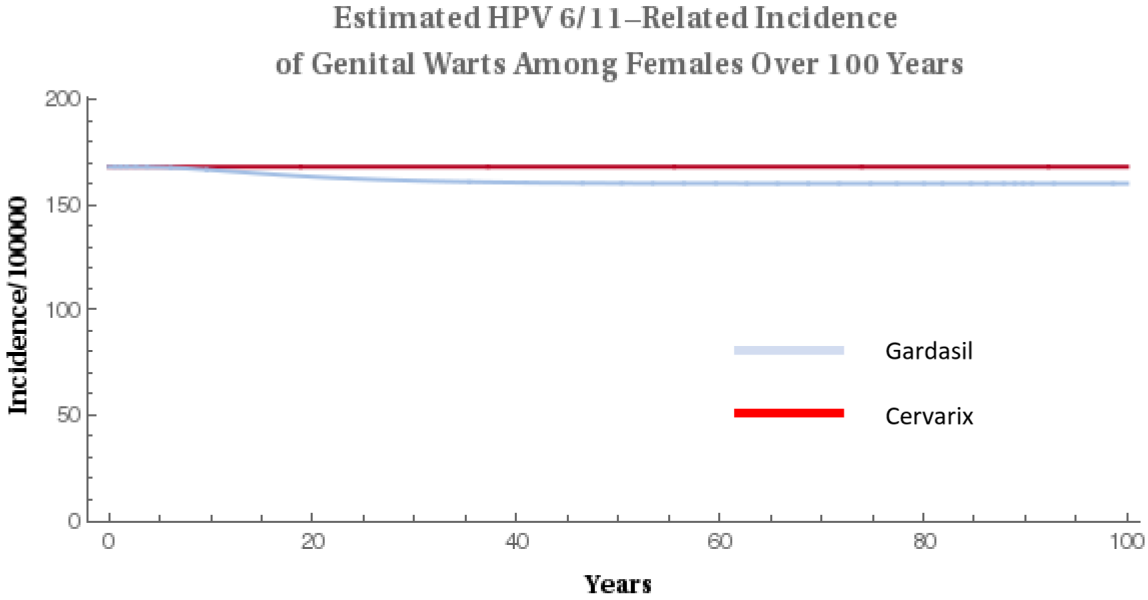
Rys. 14. Zapadalność na VAIN 2/3 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®).



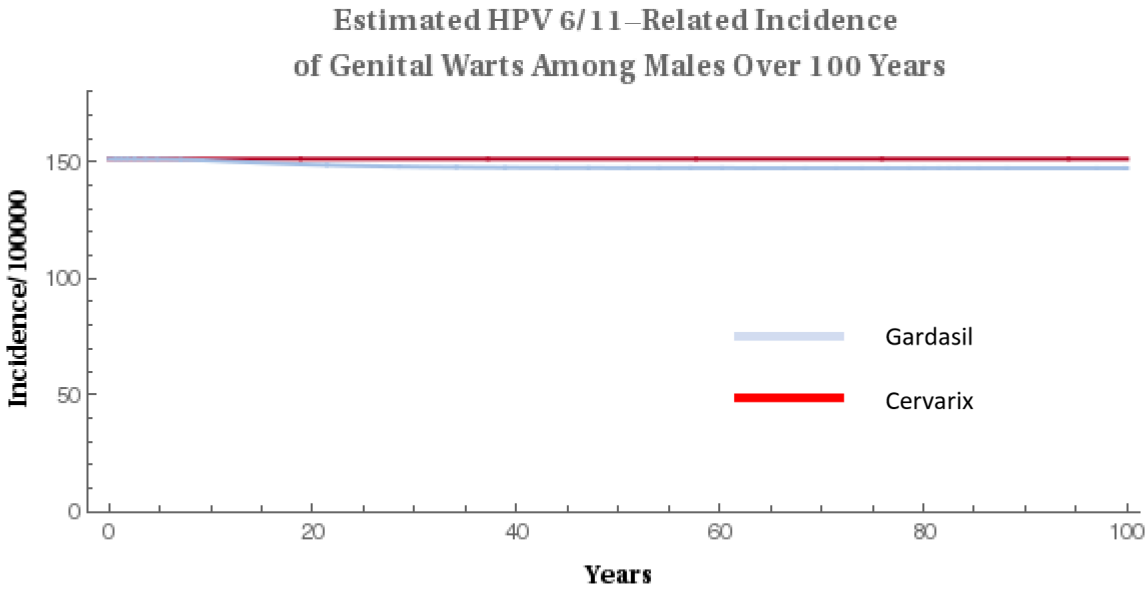
Rys. 15. Zapadalność na raka sromu związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®).



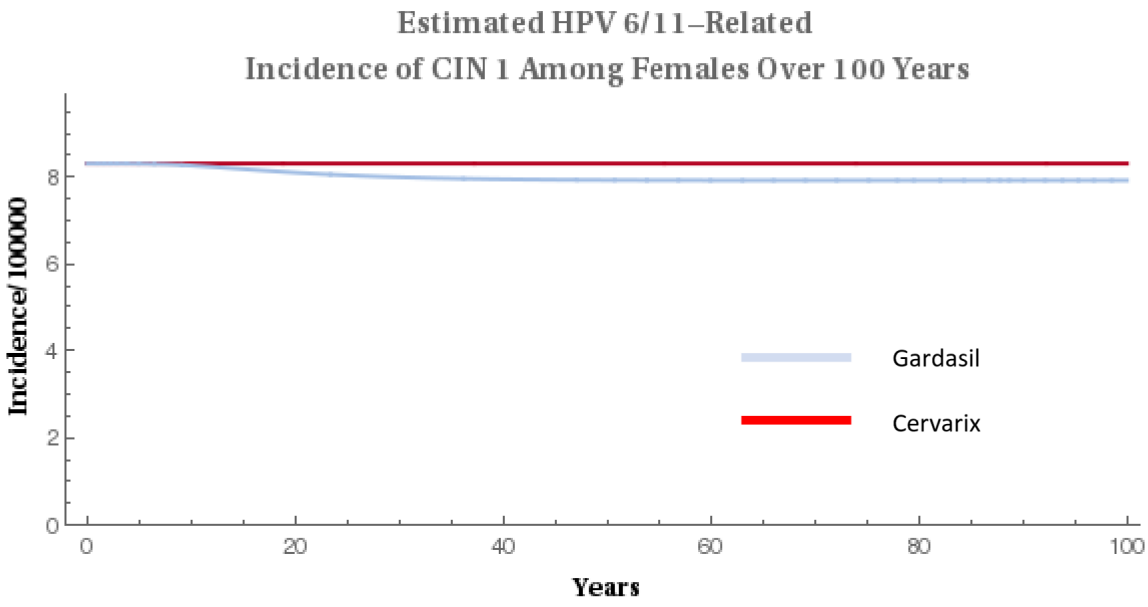
Rys. 16. Zapadalność na kłykciny kończyste związana z infekcją wirusa HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - kobiety.



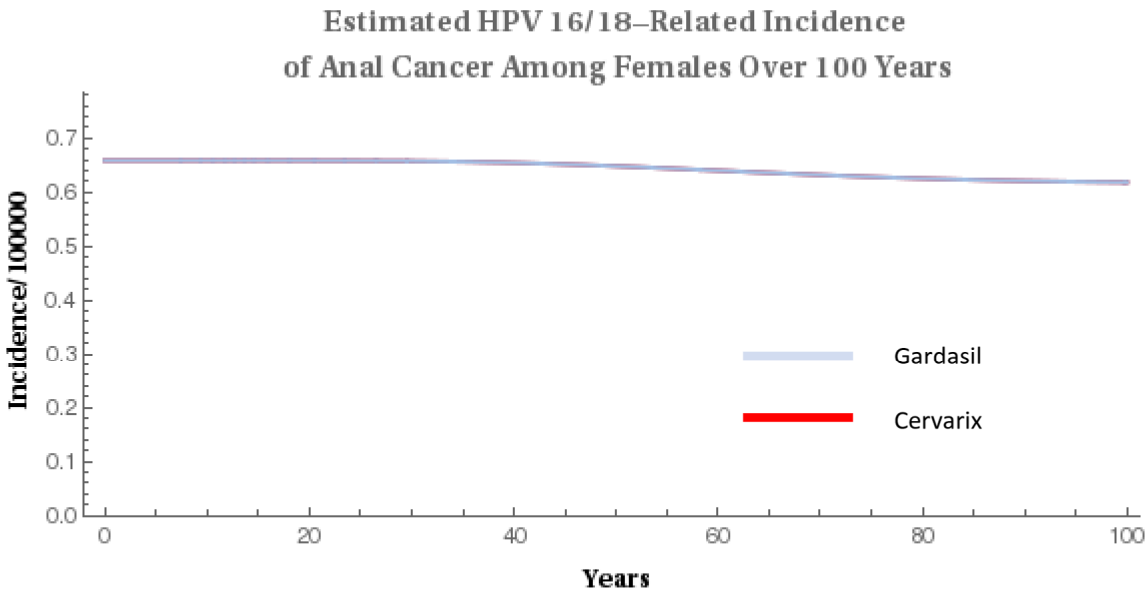
Rys. 17. Zapadalność na kłykciny kończyste związana z infekcją wirusa HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - mężczyźni.



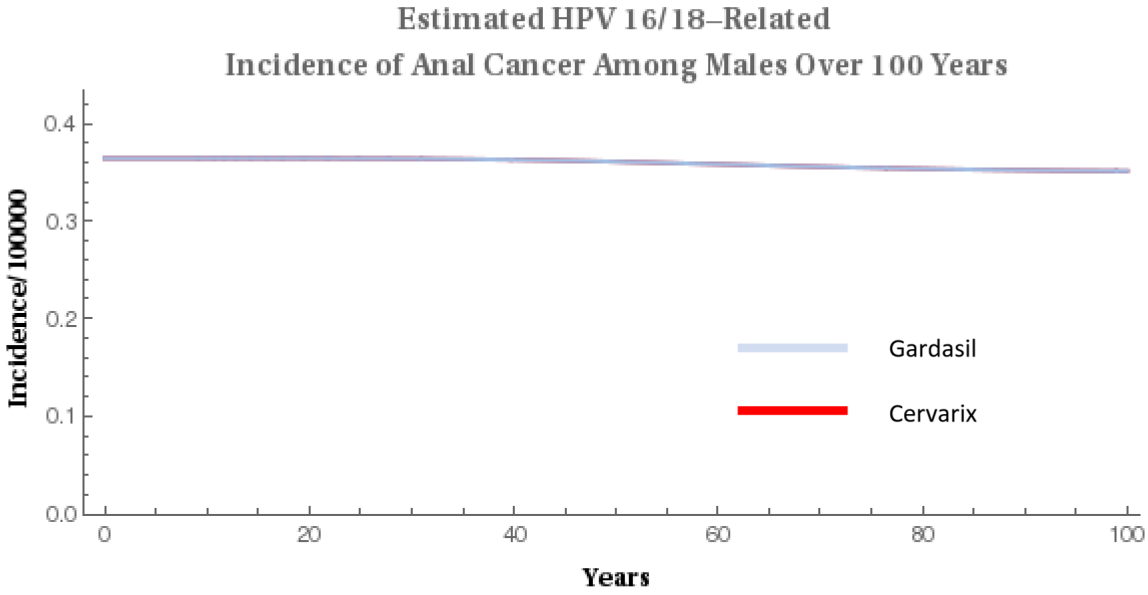
Rys. 18. Zapadalność na CIN 1 związana z infekcją wirusa HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®).



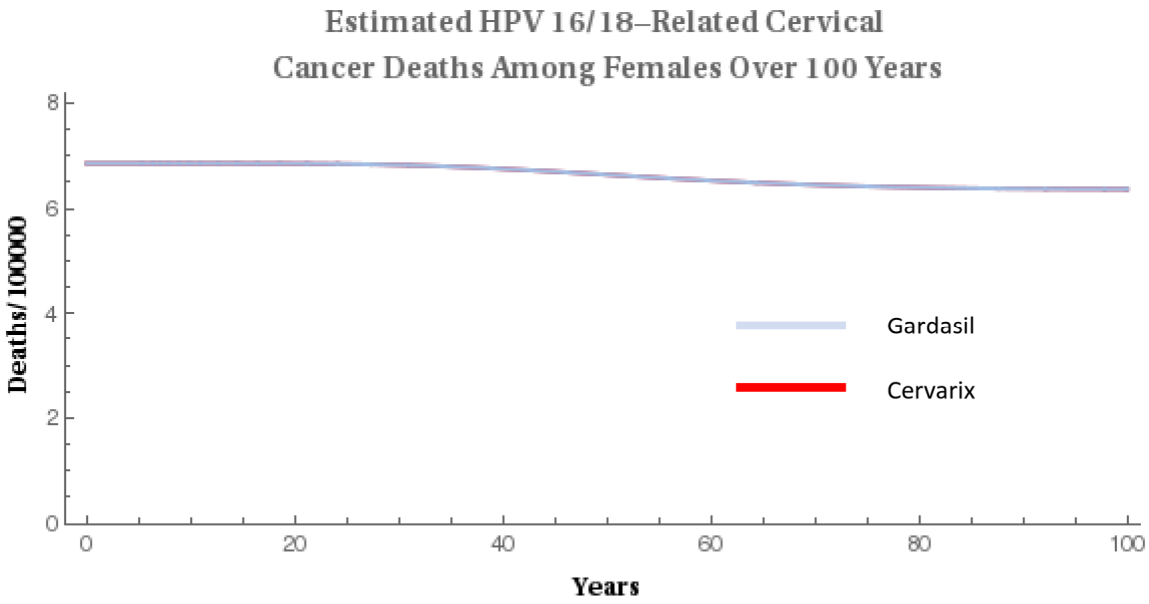
Rys. 19. Zapadalność na raka obytu związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - kobiety.



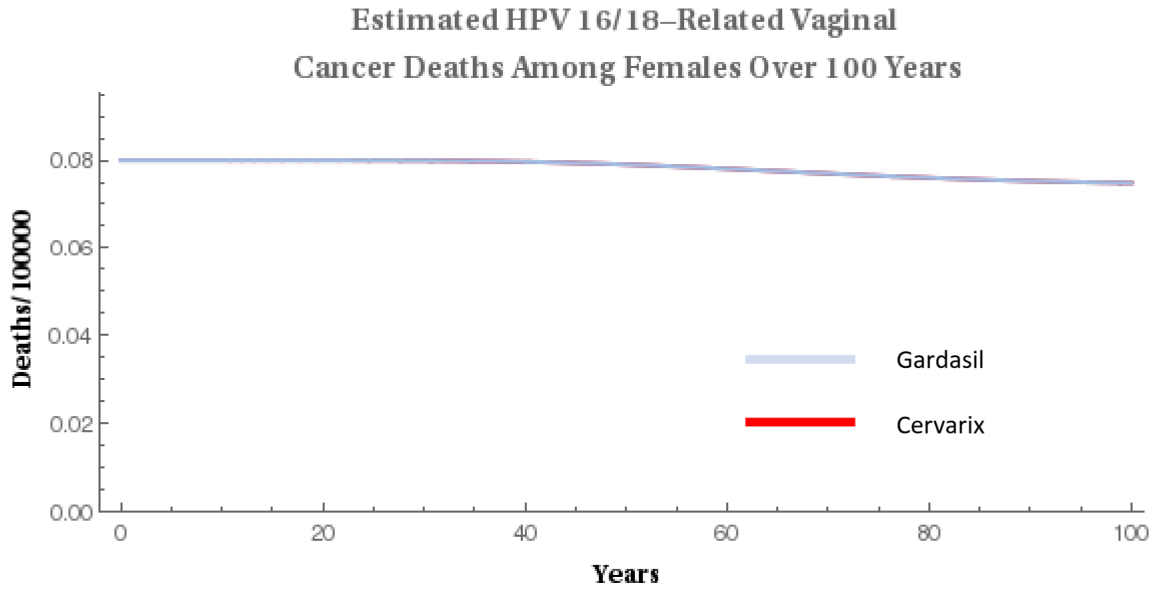
Rys. 20. Zapadalność na raka obytu związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - mężczyźni.



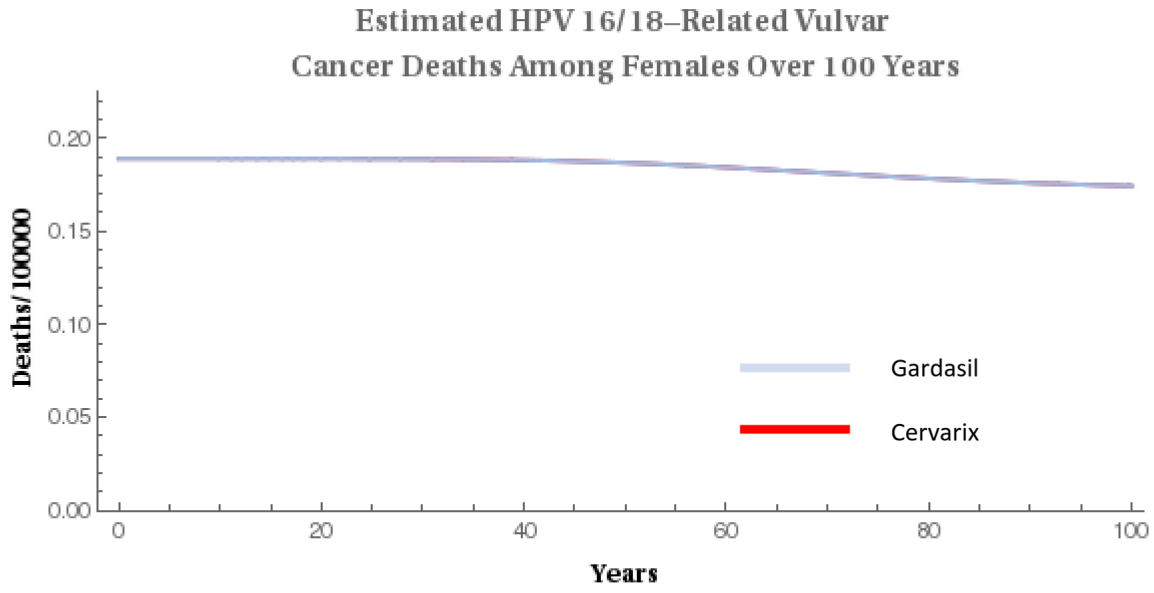
Rys. 21. Zgony związane z rakiem szyjki macicy spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18 (Gardasil® vs Cervarix®).



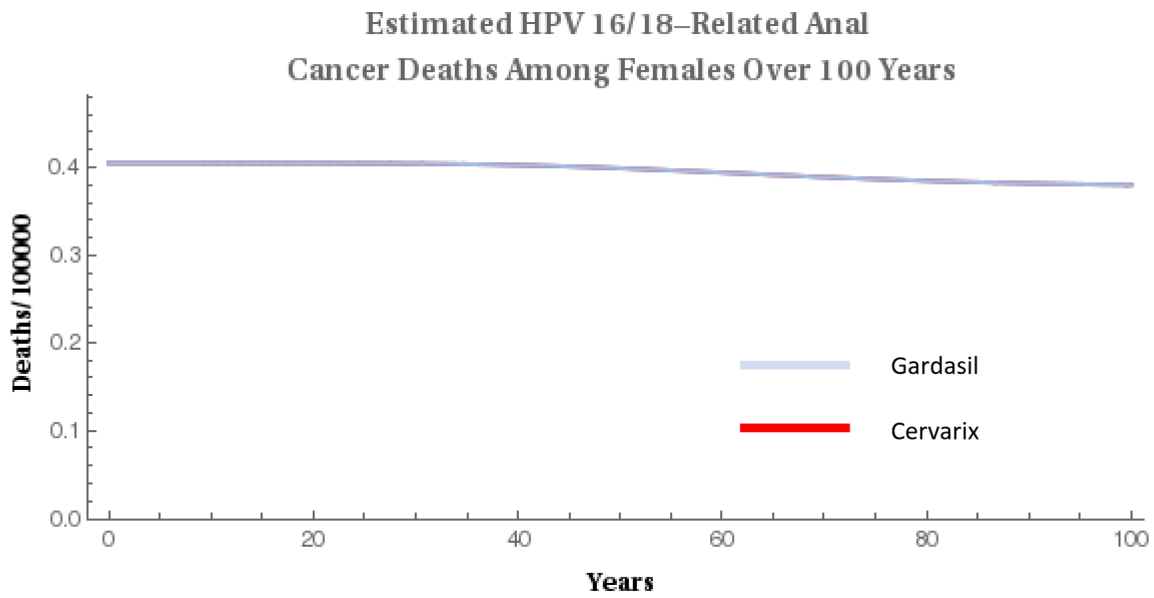
Rys. 22. Zgony związane z rakiem pochwy spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18 (Gardasil® vs Cervarix®).



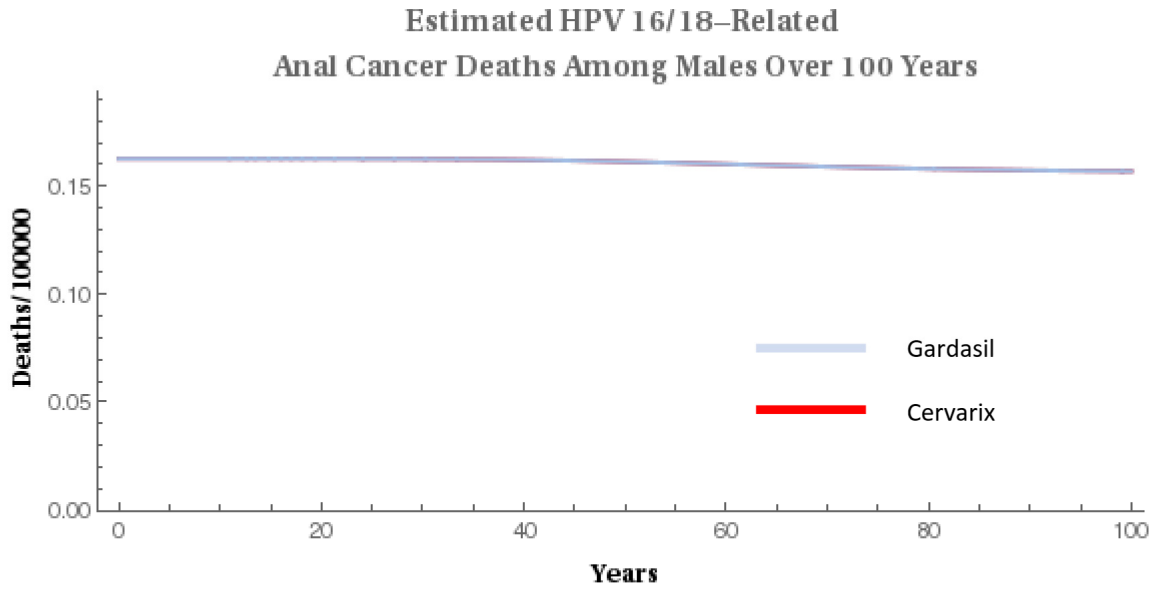
Rys. 23. Zgony związane z rakiem sromu spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18 (Gardasil® vs Cervarix®).



Rys. 24. Zgony związane z rakiem odbytu spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18 (Gardasil® vs Cervarix®) - kobiety.



Rys. 25. Zgony związane z rakiem odbytu spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18/31/33/45/52/58 (Gardasil® vs Cervarix®) - mężczyźni.



[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	

[redacted]

3.1.1.2 Koszty

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

[redacted]	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	901 563 827	883 389 694	[redacted]
[redacted]	811 795 875	802 732 170	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.1.1.3 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.1.2 Analiza wrażliwości.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

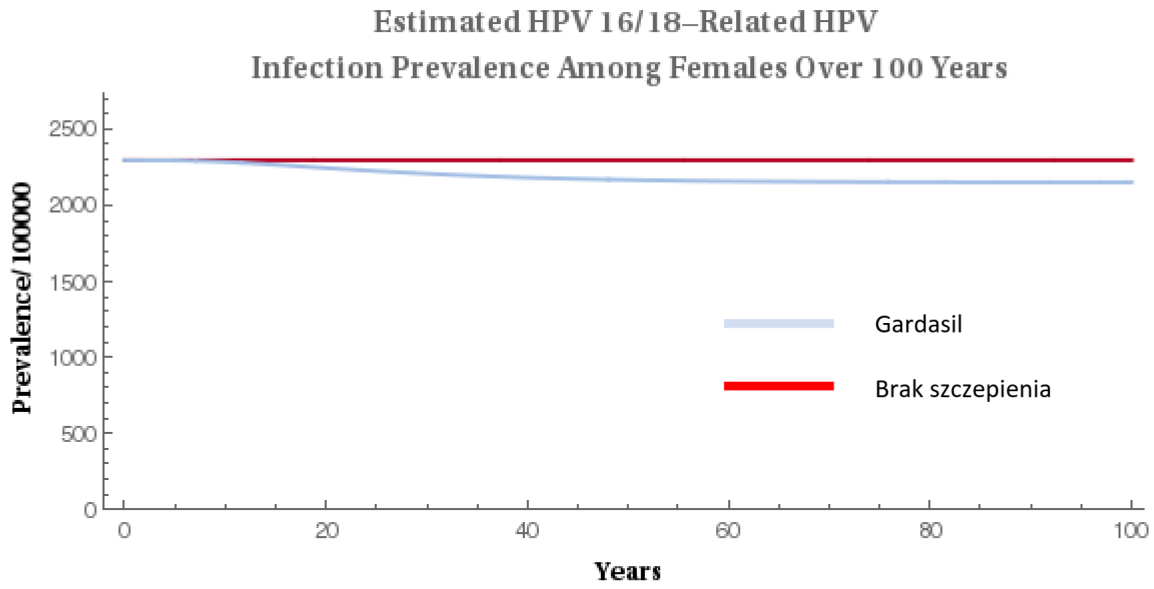
3.2 Porównanie: Gardasil® vs brak szczepień

3.2.1 Wyniki analizy podstawowej

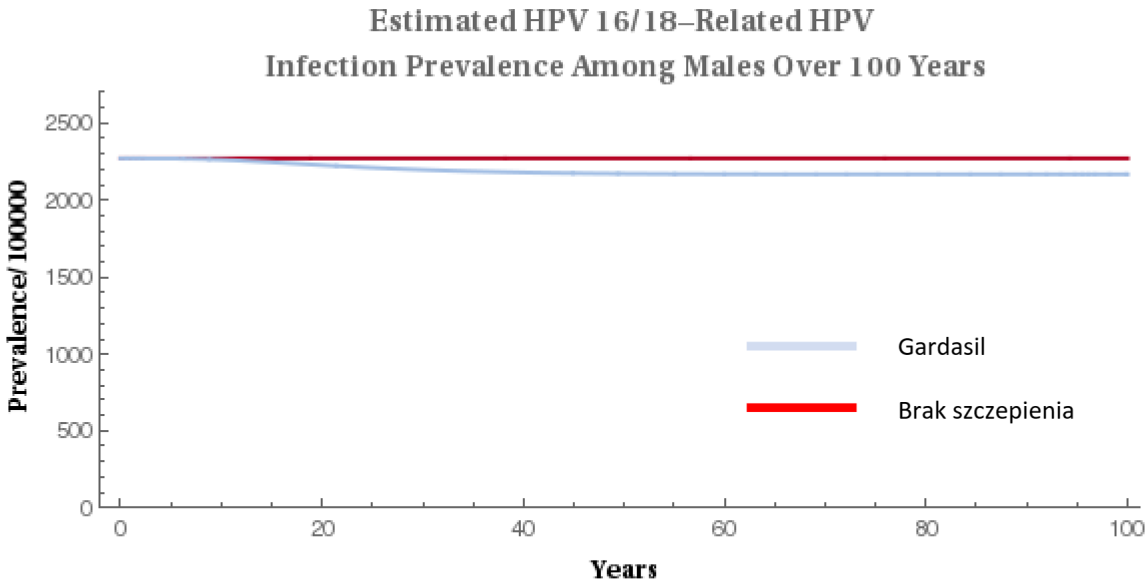
3.2.1.1 Efekty zdrowotne w Polsce

Na poniższych rysunkach oraz w tabelach przedstawiono efekty zdrowotne wynikające z wprowadzenia programu szczepień ochronnych szczepionką Gardasil u dziewcząt i kobiet w wieku ≥9 lat. Wyniki zostały przedstawione w odniesieniu do braku refundowanych szczepień przeciwko HPV.

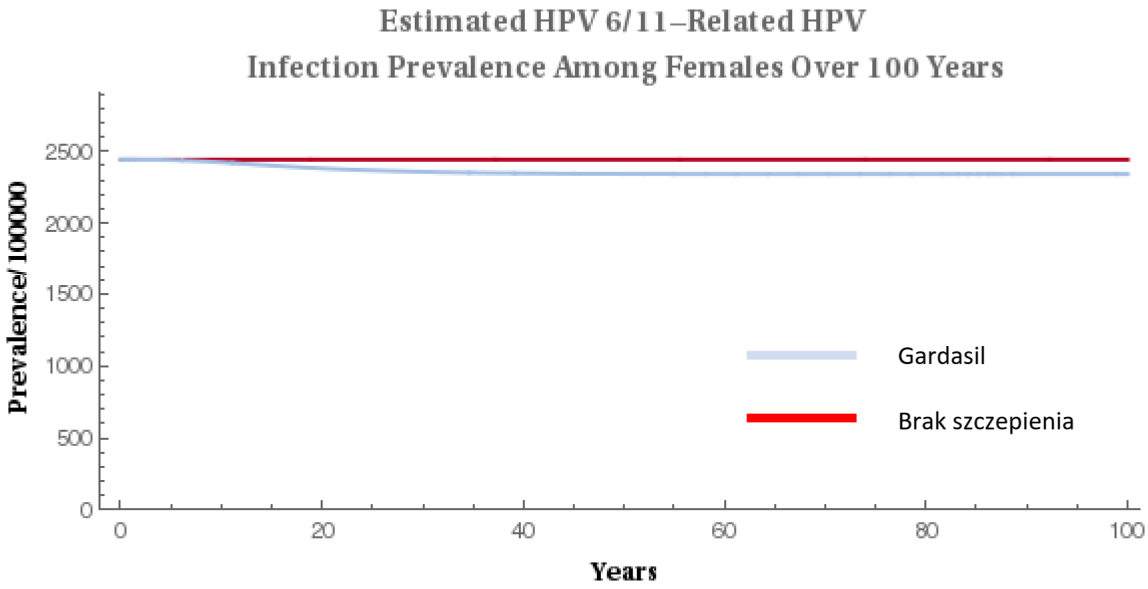
Rys. 26. Rozpowszechnienie infekcji HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień) - kobiety.



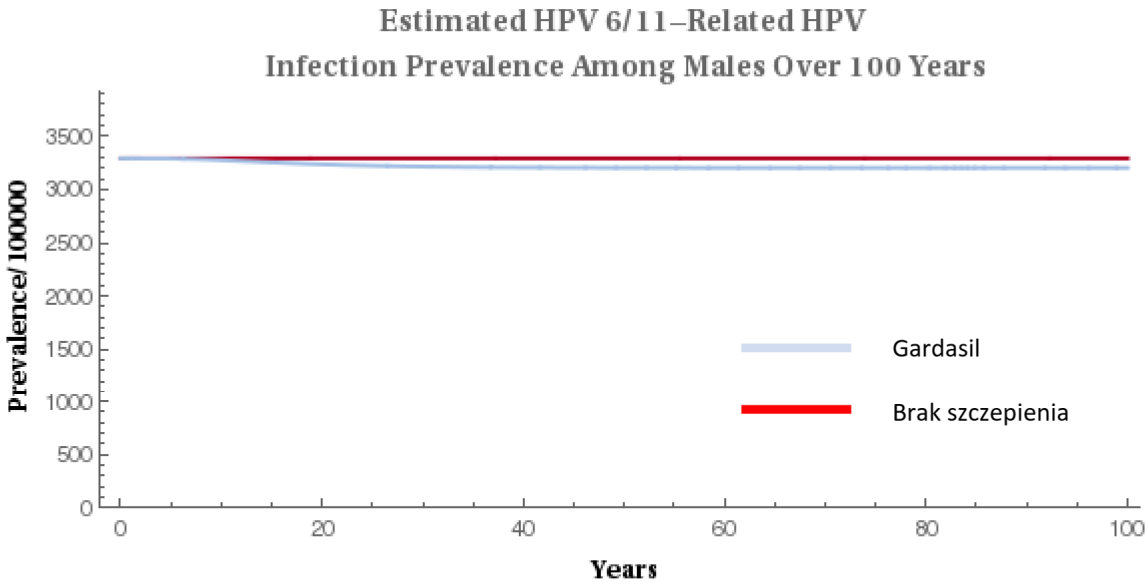
Rys. 27. Rozpowszechnienie infekcji HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil 9® vs brak szczepień) - mężczyźni.



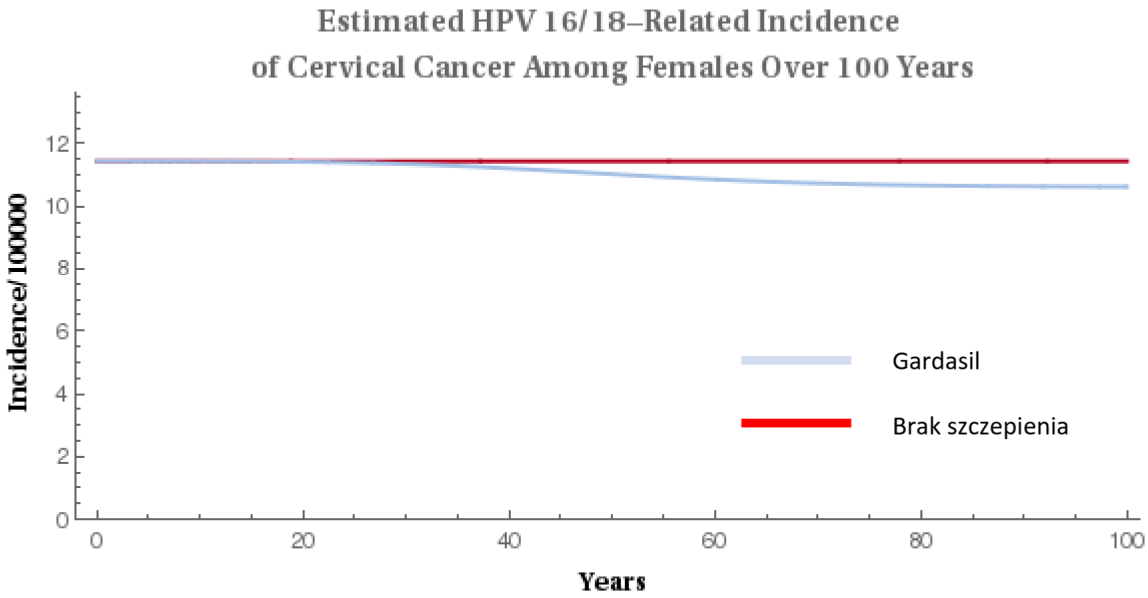
Rys. 28. Rozpowszechnienie infekcji HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień) - kobiety.



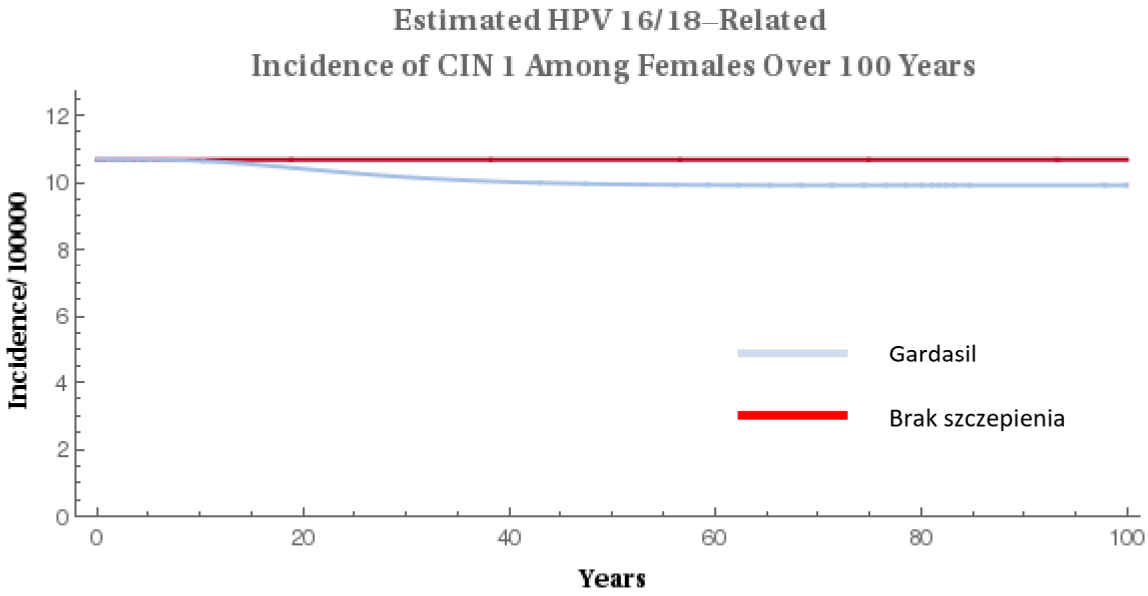
Rys. 29. Rozpowszechnienie infekcji HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień) - mężczyźni.



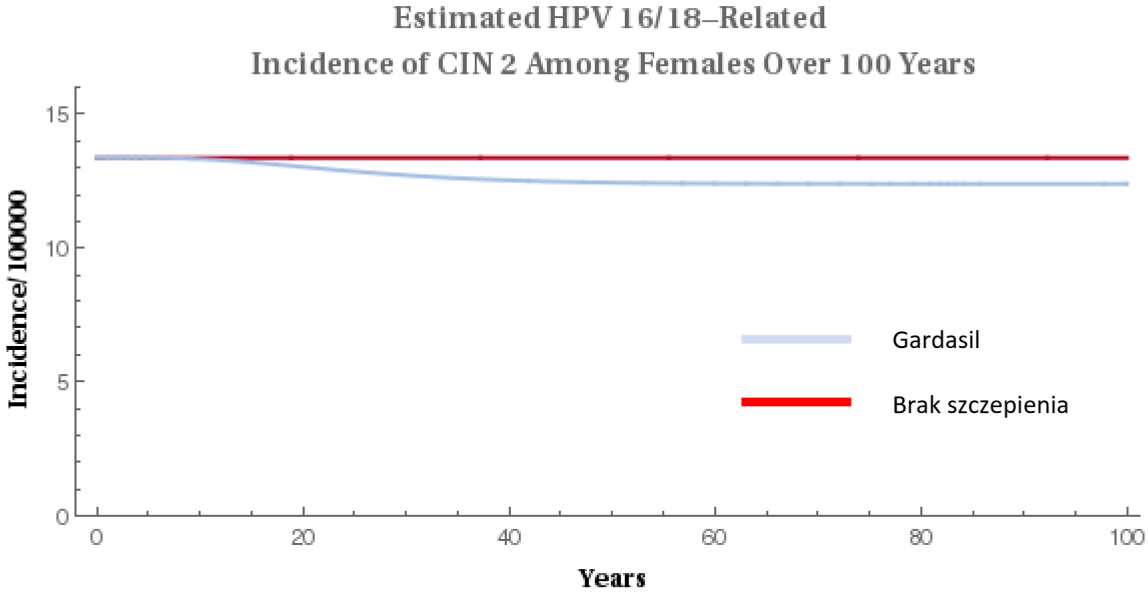
Rys. 30. Zapadalność na raka szyjki macicy związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień).



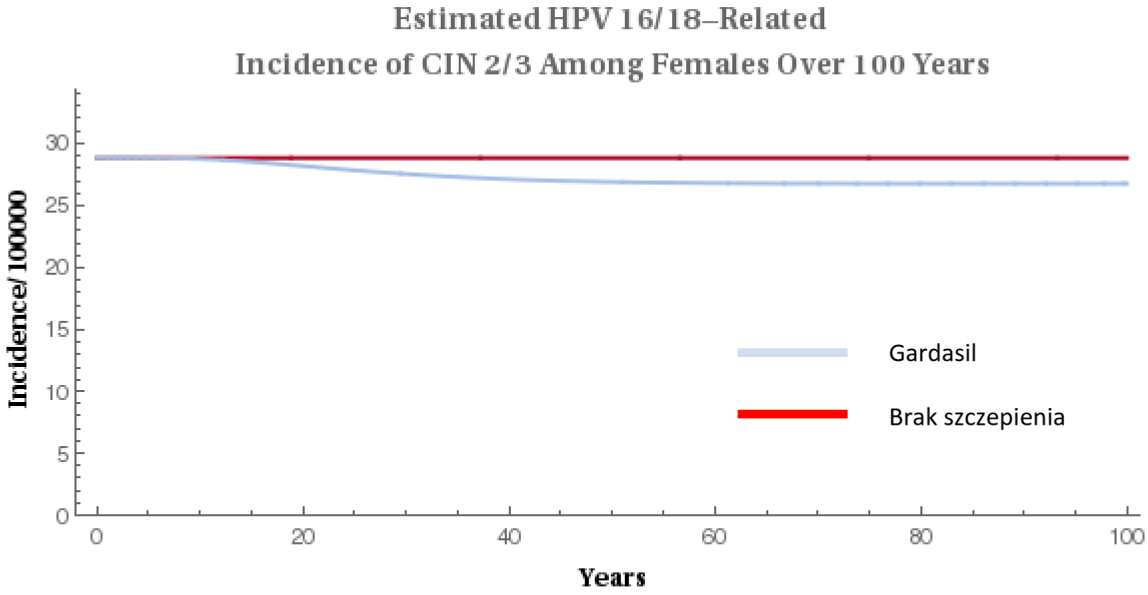
Rys. 31. Zapadalność na CIN 1 związana z infekcją wirusa HPV 16/18/31/33/45/52/58 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień).



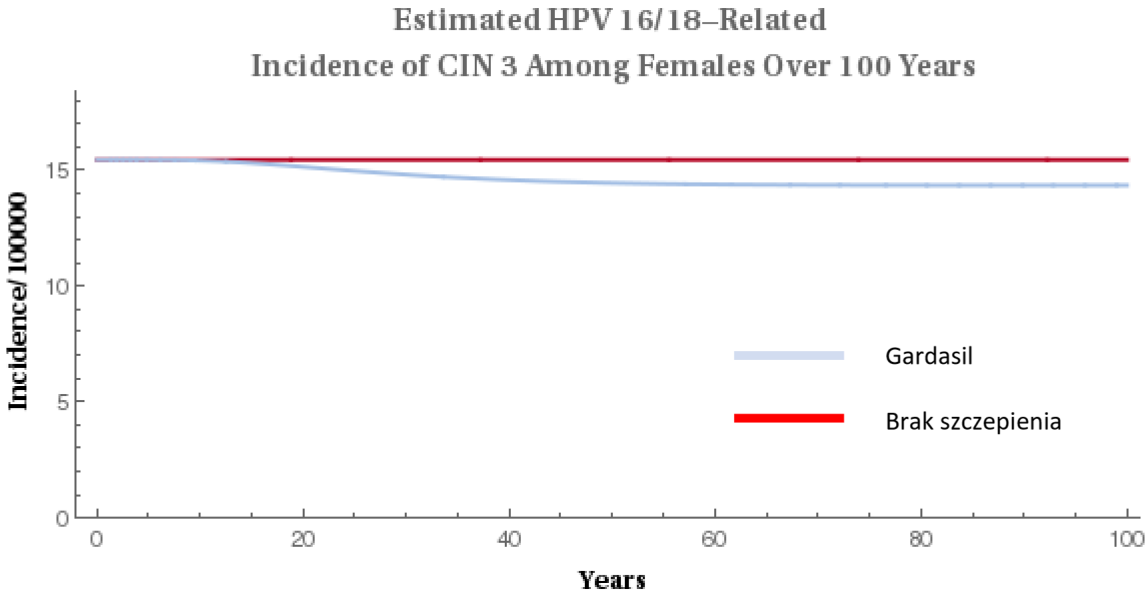
Rys. 32. Zapadalność na CIN 2 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień).



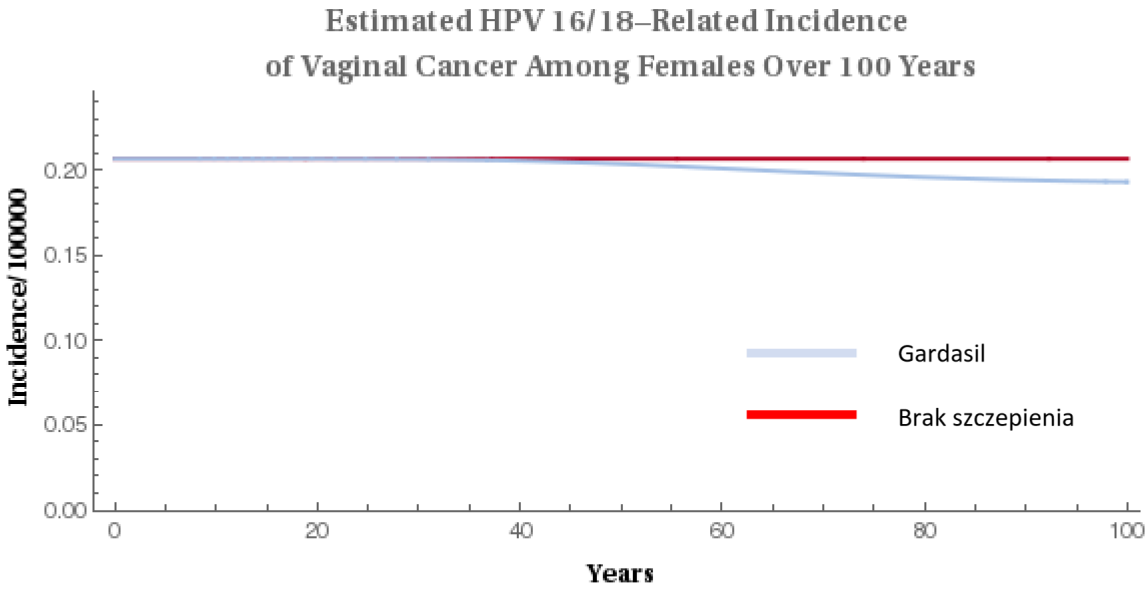
Rys. 33. Zapadalność na CIN 2/3 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień).



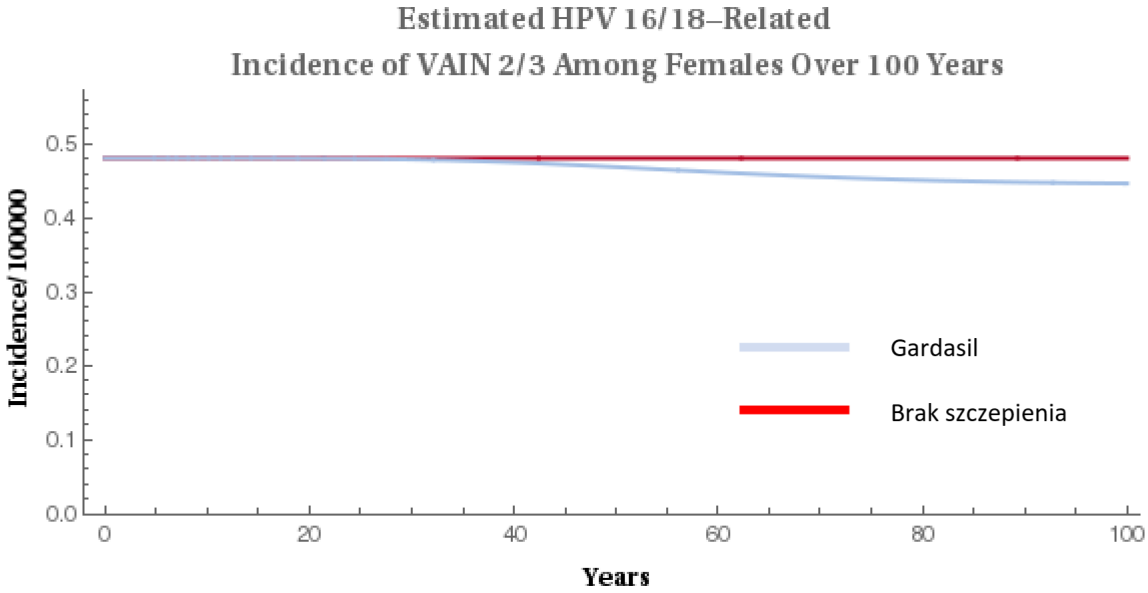
Rys. 34. Zapadalność na CIN 3 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień).



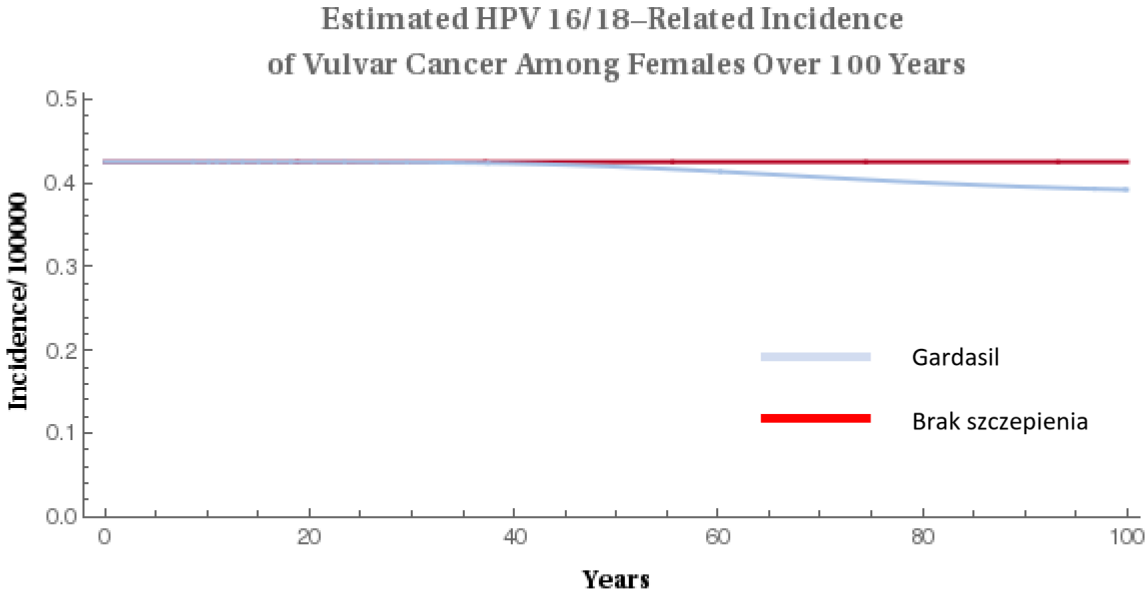
Rys. 35. Zapadalność na rak pochwy związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień).



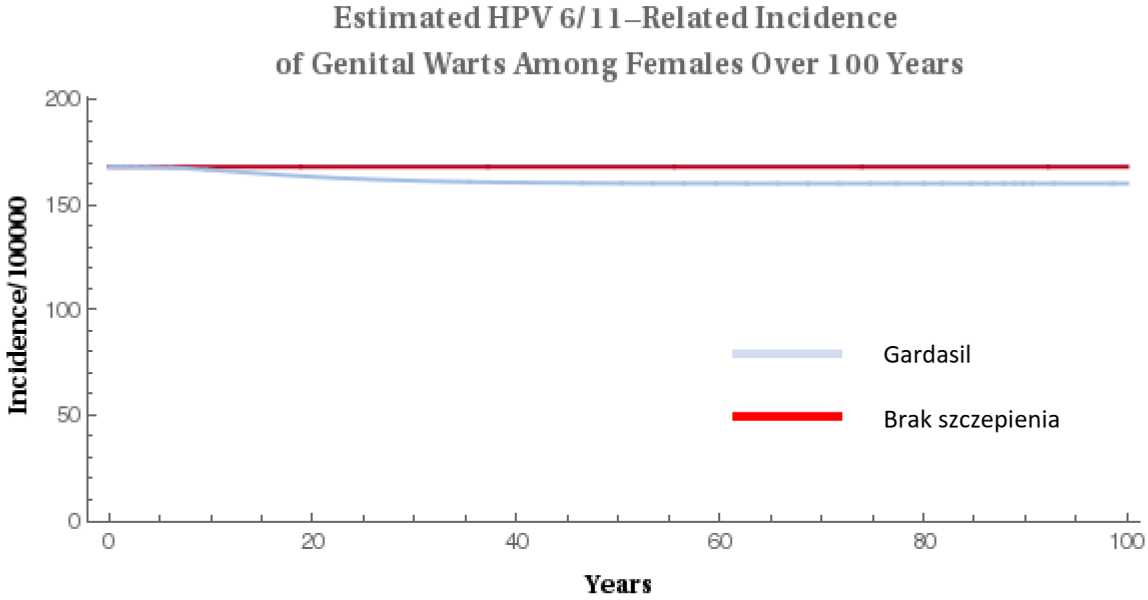
Rys. 36. Zapadalność na VAIN 2/3 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień).



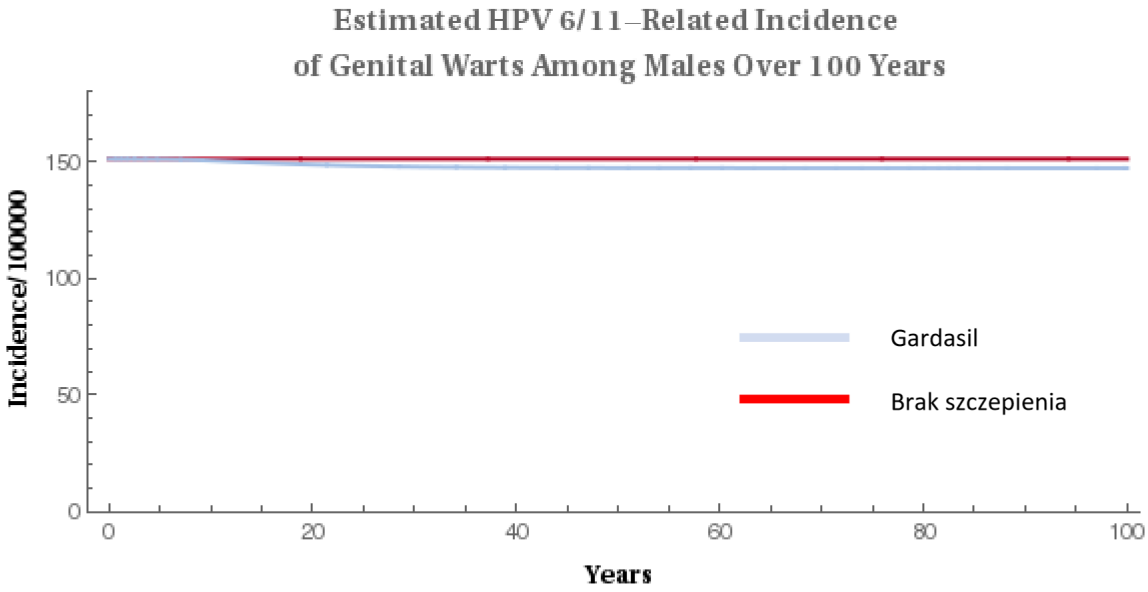
Rys. 37. Zapadalność na raka sromu związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień).



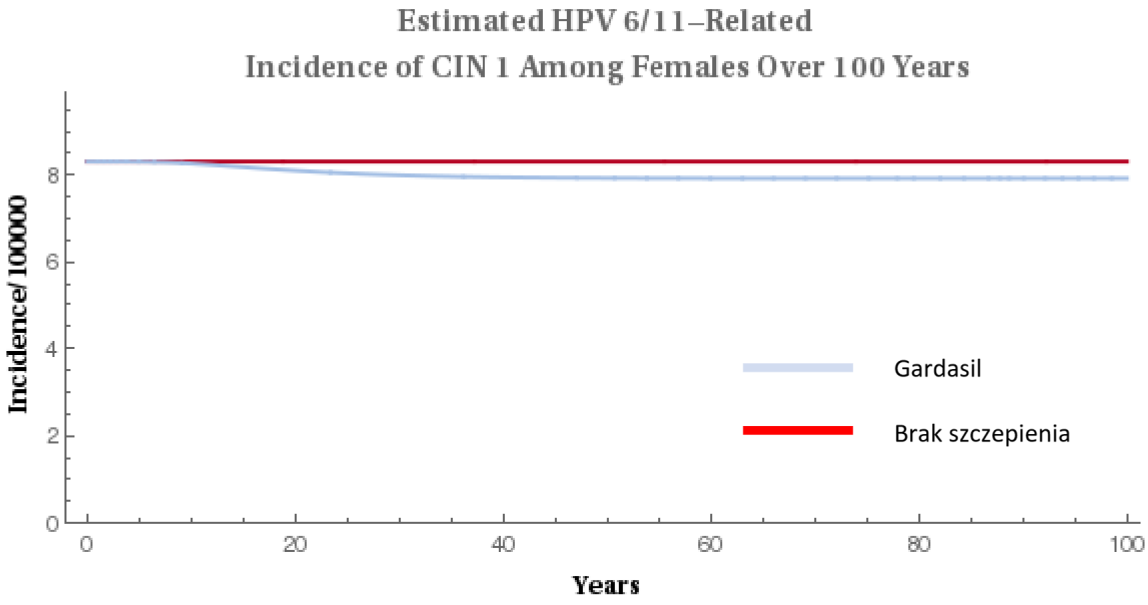
Rys. 38. Zapadalność na kłykciny kończyste związana z infekcją wirusa HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień) - kobiety.



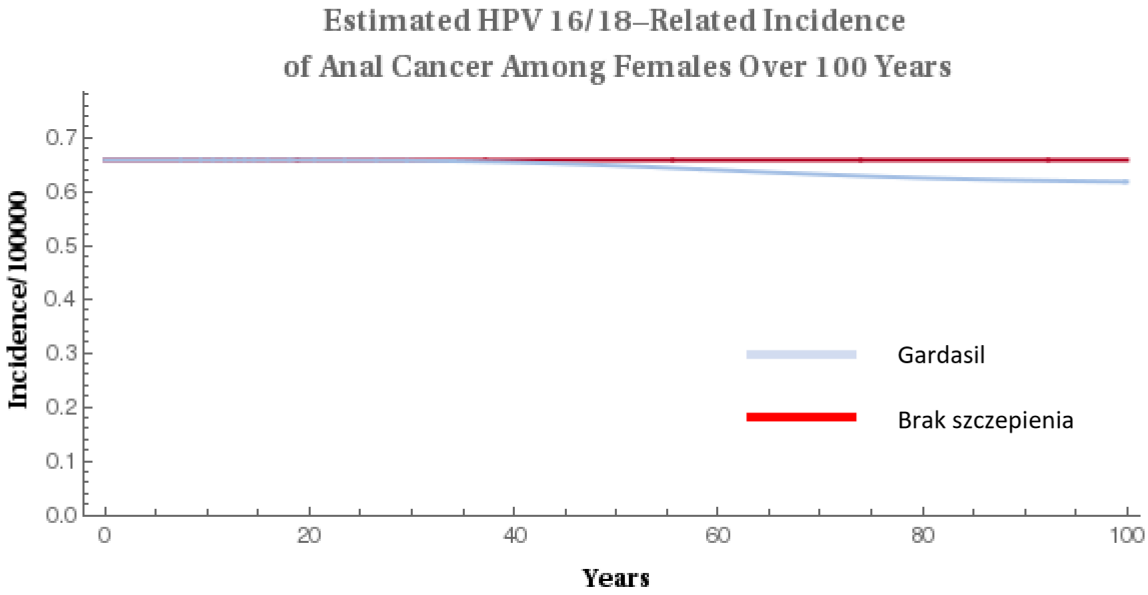
Rys. 39. Zapadalność na kłykciny kończyste związana z infekcją wirusa HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień) - mężczyźni.



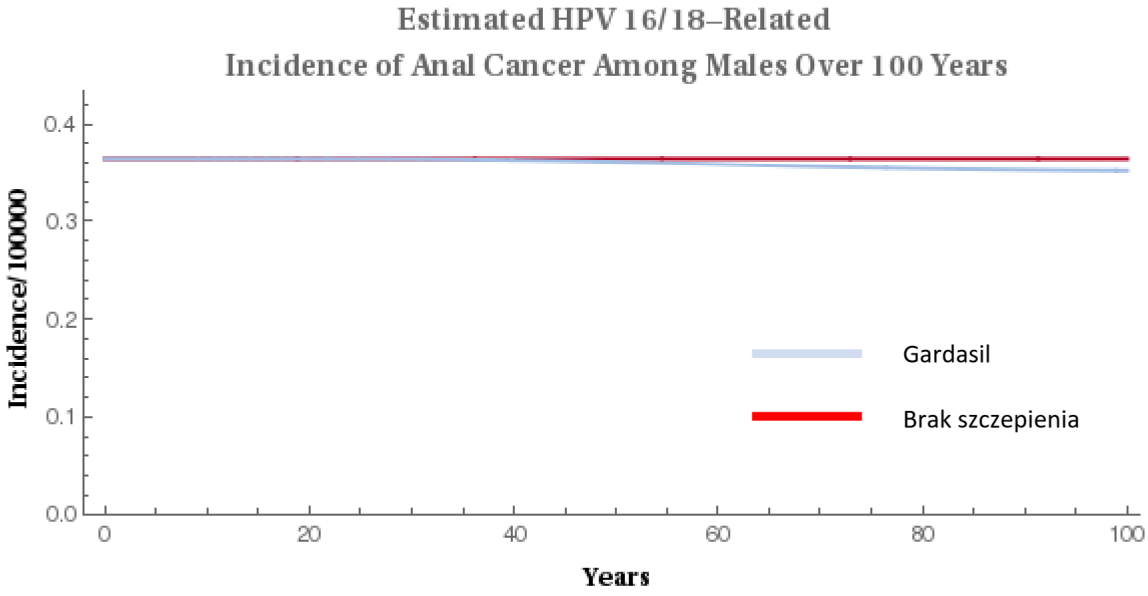
Rys. 40. Zapadalność na CIN 1 związana z infekcją wirusa HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień).



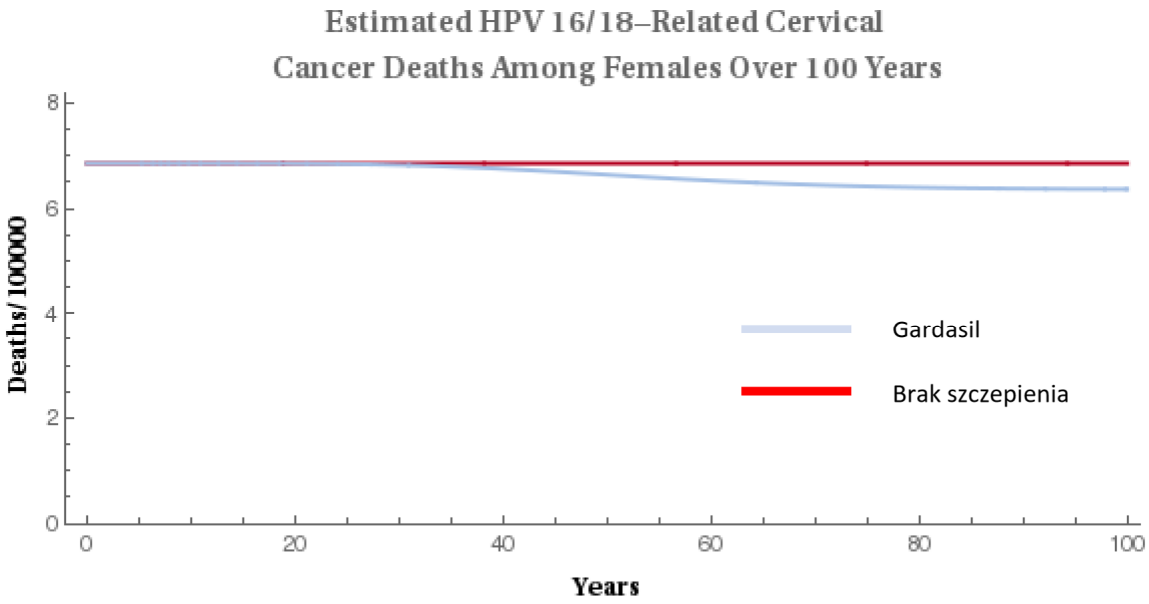
Rys. 41. Zapadalność na raka obytu związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień) - kobiety.



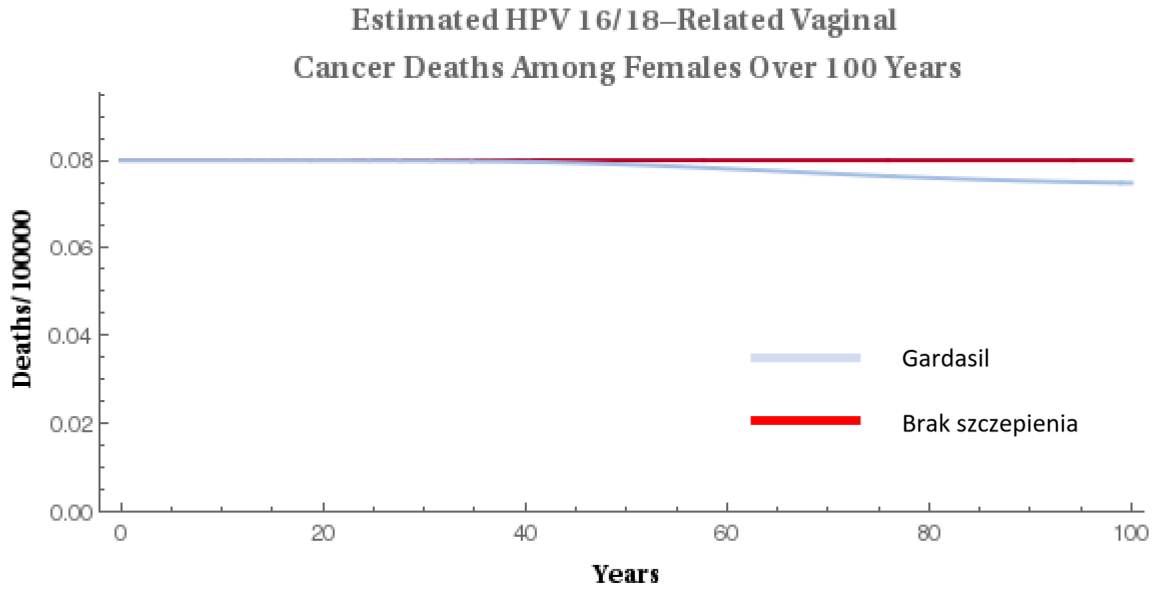
Rys. 42. Zapadalność na raka obytu związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień) - mężczyźni.



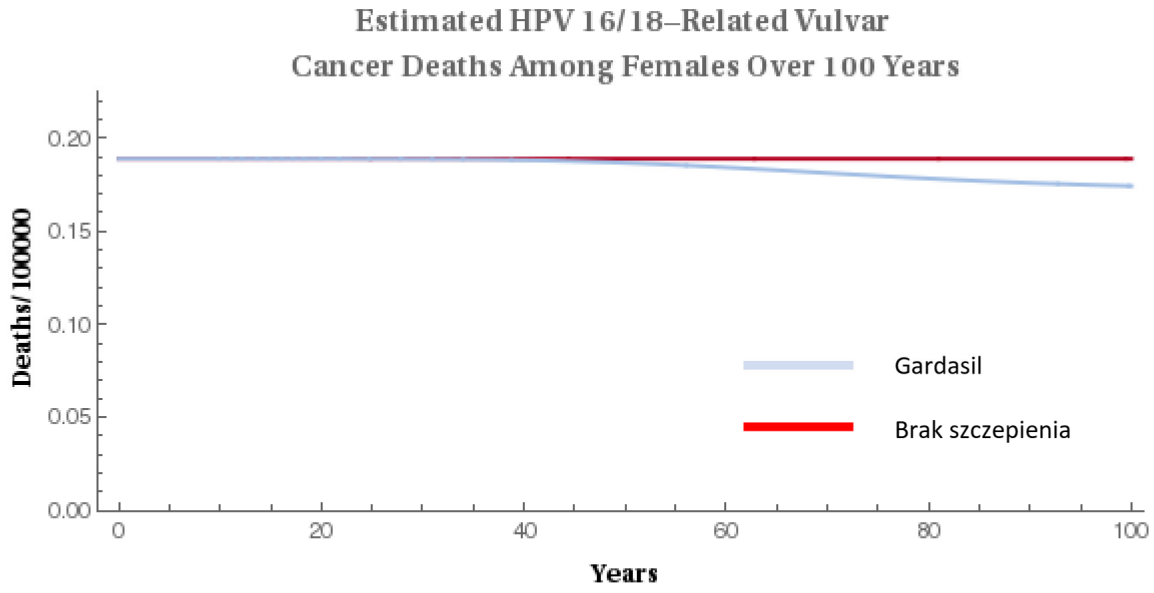
Rys. 43. Zgony związane z rakiem szyjki macicy spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18 (Gardasil® vs brak szczepień).



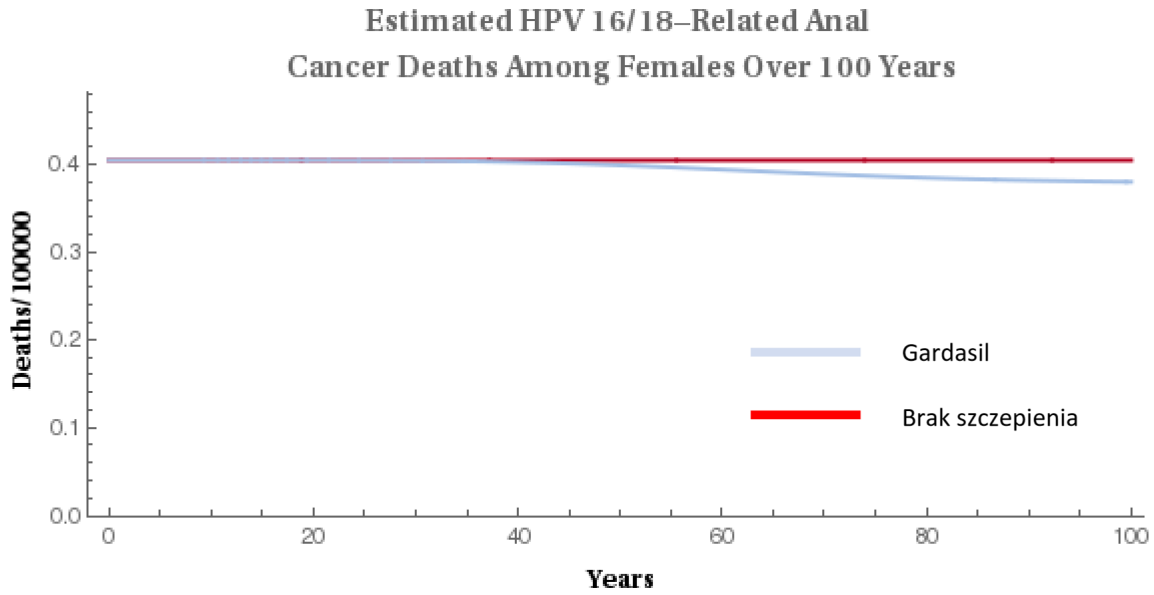
Rys. 44. Zgony związane z rakiem pochwy spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18 (Gardasil® vs brak szczepień).



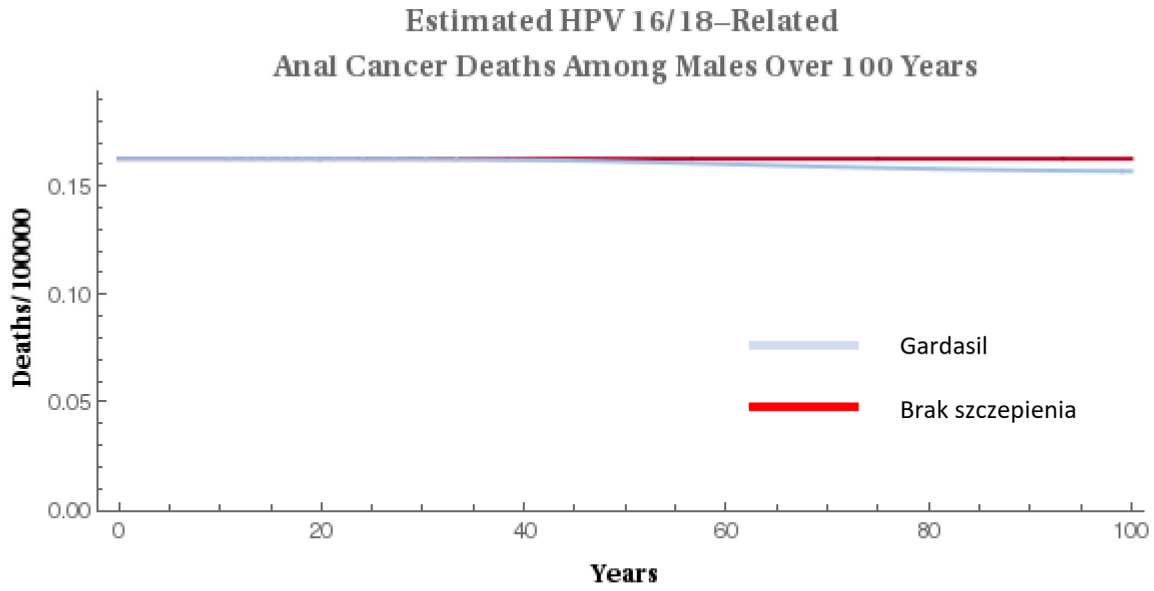
Rys. 45. Zgony związane z rakiem sromu spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18/31/33/45/52/58 (Gardasil® vs brak szczepień).



Rys. 46. Zgony związane z rakiem odbytu spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18/31/33/45/52/58 (Gardasil® vs brak szczepień) - kobiety.



Rys. 47. Zgony związane z rakiem odbytu spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18/31/33/45/52/58 (Gardasil® vs brak szczepień) - mężczyźni.



[redacted]

[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

3.2.1.2 Koszty

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	901 563 827	883 389 964	[redacted]
[redacted]	811 795 875	802 732 170	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2.1.3 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2.2 Analiza wrażliwości.

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4 Podsumowanie wyników analizy

Poniżej zestawiono podsumowanie wyników analizy.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5 Ograniczenia

Pewnym ograniczeniem jest brak dostępu do niektórych specyficznych dla warunków polskich danych wykorzystywanych w analizie oraz konieczność wykorzystania danych z oryginalnego modelu. Przykładowo, nie odnaleziono informacji dotyczących seksualności Polaków. Badania dotyczące seksualności są w Polsce prowadzone przez prof. Izdebskiego, jednak nie odnaleziono wyników pozwalających na wiarygodne oszacowanie parametrów niezbędnych w modelu. Przyjęto, że przyjęcie danych z oryginalnego modelu nie wpłynie w znaczący sposób na wyniki i ostateczne wnioskowanie o kosztowej użyteczności interwencji.

6 Dyskusja

Przeprowadzona analiza wydaje się skomplikowana ze względu na strukturę zastosowanego modelu. Model jest opisany szeregiem równań różniczkowych, które przedstawiają procesy demograficzne, zakażenia itd. Przyjęte modelowanie miało pozwolić na oszacowanie bezpośrednich oraz pośrednich (poprzez efekt typu odporności stadnej) efektów i kosztów szczepień. Mniej skomplikowany model (np. model Markowa) pozwoliłby na modelowanie jedynie bezpośrednich skutków stosowania interwencji. W przypadku szczepień byłoby to jednak niewystarczające do określenia rzeczywistych skutków ich stosowania w długim okresie. Dodatkowym argumentem za wykorzystaniem tego modelu jest fakt, że został on opublikowany oraz wykorzystany w innych krajach (Stany Zjednoczone, Włochy).

Analiza w długim horyzoncie zapewnia pełne zobrazowanie efektów szczepień, niemniej jednak w długiej perspektywie mogą ulegać zmianie różne parametry przyjęte aktualnie w modelu — koszty, dane epidemiologiczne, zachowania seksualne, próg opłacalności, mechanizmy finansowania.



7 Wnioski końcowe

[redacted]

Aneks 1. Liczba pacjentów po histerektomii wg grup JGP

Liczbę pacjentów po histerektomii wg grup JGP zestawiono w Tab. 49.

Tab. 49. Wartości wykorzystane do oszacowania odsetków pacjentów, u których przeprowadzono histerektomię.

Grupa wiekowa	M11 - Kompleksowe zabiegi górnej części układu rozrodczego bez pw	M12 - Bardzo duże zabiegi górnej części układu rozrodczego bez pw	M13 - Duże zabiegi górnej części układu rozrodczego*	M20 - Kompleksowe zabiegi górnej części układu rozrodczego z pw	M21 - Bardzo duże zabiegi górnej części układu rozrodczego z pw	SUMA
poniżej 1 roku	0	0	0	0	0	0
1 - 6 lat	0	0	5	0	0	5
7 - 17 lat	0	0	157	0	0	157
18 - 40 lat	340	57	6971	51	2	7421
41 - 60 lat	2176	517	12785	358	57	15893
61 - 80 lat	3117	744	3382	667	124	8034
81 lat i więcej	280	75	186	74	18	633

* liczby oszacowano wykorzystując udziały poszczególnych grup wiekowych w całej grupie oraz liczbę wykonanych histerektomii (23 488)

Aneks 2. Szacowanie obecnego kosztu pojedynczego szczepienia

Cenę pojedynczej dawki Cervarixu® przyjęto jako 276,36 PLN — patrz Tab. 50.

Tab. 50. Szacownie średniej ceny Cervarixu®.

Źródło	Koszt [PLN]
Obwieszczenie Ministra zdrowia z dnia 21.10.2021	276,36

Aneks 3. Leczenie nowotworów związanych z infekcja wirusa HPV — koszty

Koszty leczenia nowotworów związanych z infekcją wirusa HPV oszacowano w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz cenniki Narodowego Funduszu Zdrowia: katalog JGP (dane z 2019 r.), 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, Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenia Prezesa NFZ nr 14/2021/DSOZ z dnia 21 stycznia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne, Zarządzenia Prezesa NFZ nr 4/2021/DSOZ z dnia 5 stycznia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierani i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne, Zarządzenia Prezesa NFZ nr 155/2020/DSOZ z dnia 6 października 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne; Zarządzenia Prezesa NFZ nr 134/2018/DSOZ z dnia 28 grudnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r. Ze względu na brak specyficznych danych o zużyciu poszczególnych zasobów, koszty terapii w poszczególnym stopniu zaawansowania nowotworu szacowane były jako średnia wartość procedur finansowanych przez NFZ (patrz Tab. 51).

Tab. 51. Oszacowanie kosztów leczenia nowotworów związanych z HPV, uwzględnionych w niniejszej analizie.

Stan zdrowia	Leczenie	Procedura NFZ	Koszt [PLN]
Rak szyjki macicy - postać ograniczona (LCC)	Leczenie chirurgiczne (JGP: M12)	5.51.01.0012012	9 087,41
	Leczenie chirurgiczne (JGP: M12) + radioterapia (tele- i brachyterapia)	5.51.01.0012012 5.07.01.0000025 5.52.01.0001470 5.07.01.0000022 5.52.01.0001440	9 087,41 6 490,00 379,00 7 501,00 162,00 Łącznie: 23 619,41
	Rozszerzone leczenie chirurgiczne (JGP: M11)	5.51.01.0012011	17 111,55
	Rozszerzone leczenie chirurgiczne (JGP: M11)	5.51.01.0012011 5.07.01.0000025	17 111,55 6 490,00

Stan zdrowia	Leczenie	Procedura NFZ	Koszt [PLN]
	+ radioterapia (tele- i brachyterapia)	5.52.01.0001470 5.07.01.0000022 5.52.01.0001440	379,00 7 501,00 162,00 Łącznie: 31 643,55
		Średni koszt	**20 365,48**
Rak szyjki macicy - postać regionalna (RCC)	Rozszerzone leczenie chirurgiczne (JGP: M11) + radioterapia (tele- i brachyterapia)+ chemioterapia (cisplatyna 40 mg/m2 x 6 for 1,7 m2)	5.51.01.0012011 5.51.01.0012012 5.07.01.0000025 5.52.01.0001470 5.07.01.0000022 5.52.01.0001440 5.08.10.0000009	17 111,55 9 191,00 6 490,00 379,00 7 501,00 162,00 310,41 Łącznie: 41 144,96
	Teleterapia + brachyterapia + chemioterapia (cisplatyna 40 mg/m2 x 6, przy założeniu pow. ciała na 1,7 m2)	5.07.01.0000025 5.52.01.0001470 5.07.01.0000022 5.52.01.0001440 5.08.10.0000009	6 490,00 379,00 7 501,00 162,00 310,41 Łącznie: 14 842,41
		Średni koszt	**27 993,69**
Rak szyjki macicy - postać uogólniona (DCC)	Teleterapia + brachyterapia + chemioterapia (cisplatyna 40 mg/m2 x 6, przy założeniu pow. ciała na 1,7 m2)	5.07.01.0000025 5.52.01.0001470 5.07.01.0000022 5.52.01.0001440 5.08.10.0000009	6 490,00 379,00 7 501,00 162,00 310,41 Łącznie: 14 842,41
		Średni koszt	**14 842,41**
Rak pochwy - postać ograniczona	Leczenie chirurgiczne (JGP: M01)	5.51.01.0012001	13 345,50
	Brachyterapia	5.07.01.0000025 5.52.01.0001470	6 490,00 379,00 Łącznie: 6 869,00
	Brachyterapia + teleterapia	5.07.01.0000025 5.52.01.0001470 5.07.01.0000022 5.52.01.0001440	6 490,00 379,00 7 501,00 162,00 Łącznie: 14 532,00
	Teleterapia + brachyterapia + chemioterapia (cisplatyna 40 mg/m2 x 6, przy założeniu pow. ciała na 1,7 m2)	5.07.01.0000025 5.52.01.0001470 5.07.01.0000022 5.52.01.0001440 5.08.10.0000009	6 490,00 379,00 7 501,00 162,00 310,41 Łącznie: 14 842,41
	Leczenie chirurgiczne (JGP: M01) + radioterapia	5.51.01.0012012 5.07.01.0000025 5.52.01.0001470	13 345,50 6 490,00 379,00

Stan zdrowia	Leczenie	Procedura NFZ	Koszt [PLN]
		5.07.01.0000022 5.52.01.0001440	7 501,00 162,00 Łącznie: 27 877,50
		Średni koszt	**15 493,28**
Rak pochwy - postać regionalna i uogólniona	Teleterapia + brachyterapia + chemoterapia (cisplatyna 40 mg/m2 x 6, przy założeniu pow. ciała na 1,7 m2)	5.07.01.0000025 5.52.01.0001470 5.07.01.0000022 5.52.01.0001440 5.08.10.0000009	6 490,00 379,00 7 501,00 162,00 310,41 Łącznie: 14 842,41
	Leczenie chirurgiczne (JGP: M01) + teleterapia + brachyterapia + chemoterapia (cisplatyna 40 mg/m2 x 6, przy założeniu pow. ciała na 1,7 m2)	5.51.01.0012001 5.07.01.0000025 5.52.01.0001470 5.07.01.0000022 5.52.01.0001440 5.08.10.0000009	13 345,50 6 490,00 379,00 7 501,00 162,00 310,41 Łącznie: 28 187,91
		Średni koszt	**21 515,16**
Rak sromu - postać ograniczona	Leczenie chirurgiczne (JGP: M01)	5.51.01.0012001	13 345,50
	Leczenie chirurgiczne (JGP: M01) + radioterapia	5.51.01.0012012 5.07.01.0000025 5.52.01.0001470 5.07.01.0000022 5.52.01.0001440	13 345,50 6 490,00 379,00 7 501,00 162,00 Łącznie: 27 877,50
		Średni koszt	**20 611,50**
Rak sromu - postać regionalna i uogólniona	Leczenie chirurgiczne (JGP: M01) + teleterapia + brachyterapia	5.51.01.0012001 5.07.01.0000025 5.52.01.0001470 5.07.01.0000022 5.52.01.0001440	13 345,50 6 490,00 379,00 7 501,00 162,00 Łącznie: 27 877,50
	Leczenie chirurgiczne (JGP: M01) + teleterapia + brachyterapia + chemoterapia (cisplatyna 40 mg/m2 x 6, przy założeniu pow. ciała na 1,7 m2)	5.51.01.0012001 5.07.01.0000025 5.52.01.0001470 5.07.01.0000022 5.52.01.0001440 5.08.10.0000009	13 345,50 6 490,00 379,00 7 501,00 162,00 310,41 Łącznie: 28 187,91
		Średni koszt	**28 032,71**
	Leczenie chirurgiczne (JGP: L62) + teleterapia + brachyterapia + chemoterapia (cisplatyna 40 mg/m2 x 6,	5.51.01.0011107 5.51.01.0011108 5.07.01.0000025 5.52.01.0001470 5.07.01.0000022	2 203,51 3 661,00 6 490,00 379,00 7 501,00

Stan zdrowia	Leczenie	Procedura NFZ	Koszt [PLN]
	przy założeniu pow. ciała na 1,7 m2)	5.52.01.0001440 5.08.10.0000009	162,00 310,41 Łącznie: 20 706,92
		Średni koszt	**25 590,78**
Rak odbytu	Leczenie chirurgiczne (JGP: F93) + teleterapia + brachyterapia + chemoterapia (cisplatyna 40 mg/m2 x 6, przy założeniu pow. ciała na 1,7 m2)	5.51.01.0006093 5.07.01.0000025 5.52.01.0001470 5.07.01.0000022 5.52.01.0001440 5.08.10.0000009	1 588,81 6 490,00 379,00 7 501,00 162,00 310,41 Łącznie: 16 431,22
	Leczenie chirurgiczne (JGP: F93) + teleterapia + brachyterapia	5.51.01.0006093 5.07.01.0000025 5.52.01.0001470 5.07.01.0000022 5.52.01.0001440	1 588,81 6 490,00 379,00 7 501,00 162,00 Łącznie: 16 120,81
	Leczenie chirurgiczne (JGP: F93)	5.51.01.0006093	1 588,81
		Średni koszt	**11 380,28**

Aneks 4. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę Medline (PubMed). Przeszukanie przeprowadzono 11.02.2021 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 52.

Do przeglądu włączano badania pierwotne oraz wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne), w których odnaleziono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie. Włączano jedynie badania, w których podawano wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach przedstawionych poniżej.

Tab. 52. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 11.02.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	eq-5d OR eq5d OR Euroqol	12 150
#2	cervical	599 301
#3	cancer OR intraepithelial neoplasias	4 282 595
#4	#2 AND #3	264 391
#5	genital warts	7 283
#6	#4 OR #5	269 650
#7	HPV	44,370
#8	human papillomavirus	43 639
#9	((((“Human papillomavirus 31”[Mesh]) OR “Human papillomavirus 6”[Mesh]) OR “Human papillomavirus 16”[Mesh]) OR “Human papillomavirus 18”[Mesh]) OR “Human papillomavirus 11”[Mesh]	5 596
#10	#7 OR #8 OR #9	54 384
#11	#1 AND #6 AND #10	25

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,
- dotyczące wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch z następujących stanów zdrowia:
    - CIN 1,
    - CIN 2/3, CIS,
    - rak szyjki macicy - postać ograniczona (LCC),
    - rak szyjki macicy - postać regionalna (RCC),
    - rak szyjki macicy - postać uogólniona (DCC),

    - stan po wyleczeniu raka szyjki macicy,
    - kłykciny kończyste,
- publikacja w języku angielskim lub polskim,
- użyteczności były wyznaczone w oparciu o kwestionariusz EQ-5D.

Wykluczono badania, w których wartości użyteczności podane były w postaci utraty użyteczności względem jednego ze stanów bądź grupy kontrolnej (np. populacji krajowej), z uwagi na konieczność ich przeliczania (co wiązałoby się z przyjęciem dodatkowych założeń). Przegląd opracowań wtórnych miał na celu odnalezienie prac, w których autorzy w sposób systematyczny poszukiwali badań pierwotnych, modeli lub analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego zagadnienia, w których uwzględniono wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia związanych z HPV. Dodatkowo wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,
- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

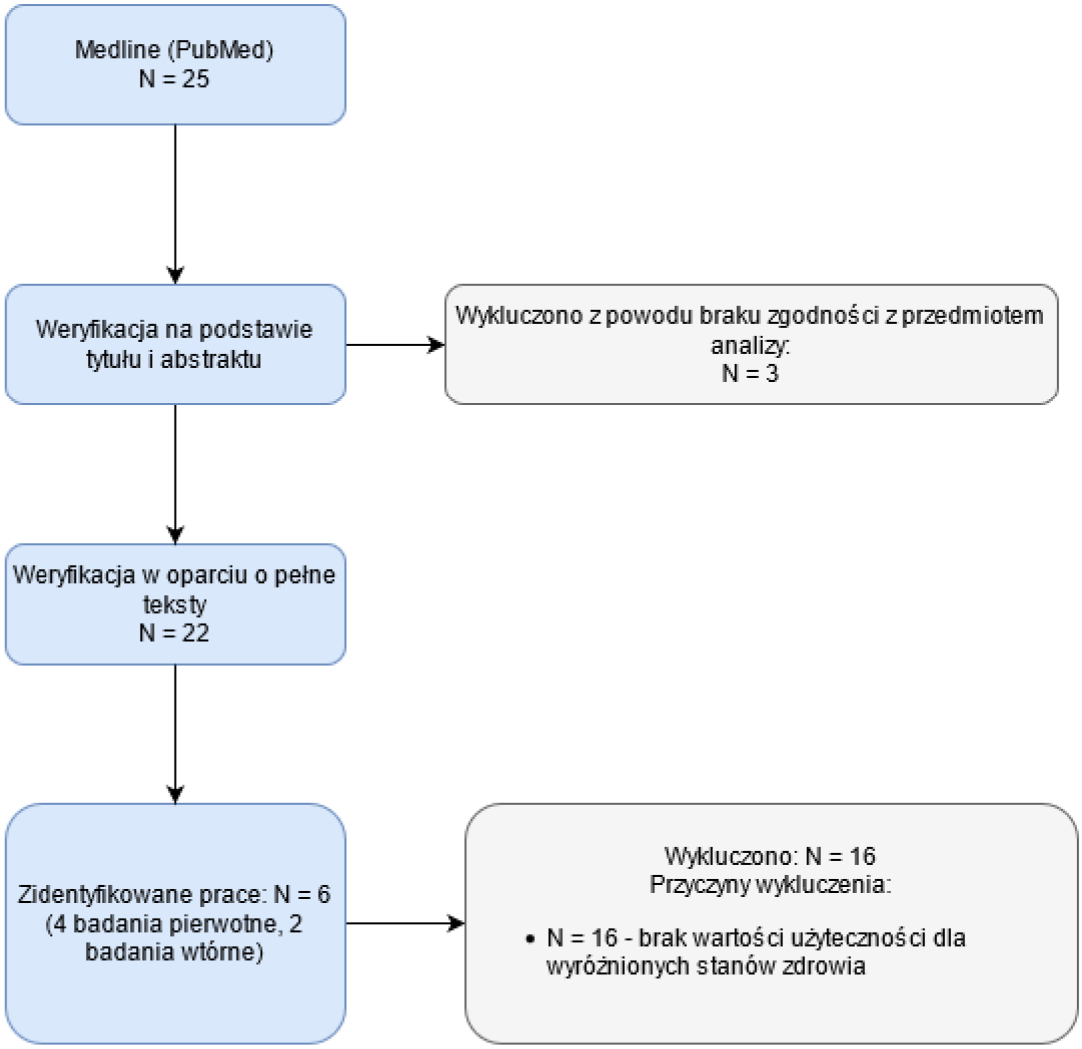
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 25 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania, następnie 22 abstrakty poddano szczegółowej analizie pełnych tekstów pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 16 zostało wykluczonych z analizy. Pozostałe 6 prac włączono do przeglądu. W wyniku analizy referencji z opracowań wtórnych, odnaleziono dodatkowo sześć publikacji, które włączono do przeglądu. Wśród badań włączonych do opracowania było 4 badania pierwotne oraz 2 opracowania wtórne. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 53 i Tab. 54). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 48)

Rys. 48. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego wartości użyteczności (diagram QUOROM).



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 53) oraz wykluczonych (por. Tab. 54) z przeglądu użyteczności.

Tab. 53. Zestawienie prac włączonych do przeglądu użyteczności.

Lp.	Badanie	Referencja
Badania pierwotne		
1.	Galante 2011	Galante J., Augustovski F., Colantonio L., et al. Estimation and comparison of EQ-5D health states' utility weights for pneumococcal and human papillomavirus diseases in Argentina, Chile, and the United Kingdom. Value Health. 2011; 14(5 Suppl 1):S60-4.
2.	Mennini 2011	Mennini F.S., Panatto D., Marcellusi A., et al. Time trade-off procedure for measuring health utilities loss with human papillomavirus-induced diseases: a multicenter, retrospective, observational pilot study in Italy. Clin Ther. 2011; 33(8):1084-1095.e4.
3.	Simonella 2014	Simonella L, Howard K, Canfell K. A survey of population-based utility scores for cervical cancer prevention. BMC Res Notes. 2014;7:899.

Lp.	Badanie	Referencja
4.	Marcellusi 2015	Marcellusi A, Capone A, Favato G, Mennini FS, Baio G, Haeussler K, Bononi M; HPV Italian Collaborative Study Group. 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(1):156-167.e4.
Opracowania wtórne		
5.	de Kok 2018	de Kok IMCM, Korfage IJ, van den Hout WB, Helmerhorst TJM, Habbema JDF, Essink-Bot ML, van Ballegooijen M. Quality of life assumptions determine which cervical cancer screening strategies are cost-effective. Int J Cancer. 2018 Jun 1;142(11):2383-2393.
6.	Ceilleachair 2017	Ó Céilleachair A, O'Mahony JF, O'Connor M, O'Leary J, Normand C, Martin C, Sharp L. Health-related quality of life as measured by the EQ-5D in the prevention, screening and management of cervical disease: A systematic review.

Tab. 54. Zestawienie prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Publikacja	Powód wykluczenia
Buenconsejo L, Kothari-Talwar S, Yee K, Kulkarni A, Lara N, Roset M, Giuliano AR, Garland S. Estimating the burden of illness related to genital warts in the Philippines: a nationally representative cross-sectional study. Infect Agent Cancer. 2019 Oct 7;14:26.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.
Dominiak-Felden G, Cohet C, Atrux-Tallau S, Gilet H, Tristram A, Fiander A. Impact of human papillomavirus-related genital diseases on quality of life and psychosocial wellbeing: results of an observational, health-related quality of life study in the UK. BMC Public Health. 2013;13:1065.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.
Drolet M, Brisson M, Maunsell E, Franco EL, Coutlée F, Ferenczy A, Ratnam S, Fisher W, Mansi JA. The impact of anogenital warts on health-related quality of life: a 6-month prospective study. Sex Transm Dis. 2011;38(10):949-56.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.
Drolet M., Brisson M., Maunsell E., et al. The psychosocial impact of an abnormal cervical smear result. Psychooncology. 2012; 21(10):1071-81.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.
Khopkar US, Rajagopalan M, Chauhan AR, Kothari-Talwar S, Singhal PK, Yee K, Kulkarni A, Lara N, Roset M, Giuliano AR, Garland SM. Prevalence and Burden Related to Genital Warts in India. Viral Immunol. 2018 May 2.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.
Lee TS, Kothari-Talwar S, Singhal PK, Yee K, Kulkarni A, Lara N, Roset M, Giuliano AR, Garland SM, Ju W. Cross-sectional study estimating the psychosocial impact of genital warts and other anogenital diseases in South Korea. BMJ Open. 2019 Mar 20;9(3):e025035.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.
Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. The psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: 6-month follow-up. Br J Cancer. 2005;92(6):990-4.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.
Ong KJ, Checchi M, Burns L, Pavitt C, Postma MJ, Jit M. Systematic review and evidence synthesis of non-cervical human papillomavirus-related disease health system costs and quality of life estimates. Sex Transm Infect. 2019 Feb;95(1):28-35.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.

Publikacja	Powód wykluczenia
Pirotta M, Ung L, Stein A, et al. The psychosocial burden of human papillomavirus related disease and screening interventions. Sex Transm Infect. 2009; 85(7):508-13.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.
Sadique MZ, Legood R. Women's preferences regarding options for management of atypical, borderline or low-grade cervical cytological abnormalities: a review of the evidence. Cytopathology. 2012;23(3):161-6.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.
Sénécal M, Brisson M, Maunsell E, et al. Loss of quality of life associated with genital warts: baseline analyses from a prospective study. Sex Transm Infect. 2011; 87(3):209-15.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.
Setiawan D, Dusafitri A, Galistiani GF, van Asselt ADI, Postma MJ. Health-Related Quality of Life of Patients with HPV-Related Cancers in Indonesia. Value Health Reg Issues. 2017 Sep 3;15:63-69.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.
Vriend HJ, Nieuwkerk PT, van der Sande MA. Impact of genital warts on emotional and sexual well-being differs by gender. Int J STD AIDS. 2014;25(13):949-55.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.
Woodhall S, Ramsey T, Cai C, et al. Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. Sex Transm Infect. 2008; 84(3):161-6.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.
Woodhall SC, Jit M, Soldan K, Kinghorn G, Gilson R, Nathan M, Ross JD, Lacey CJ; QOLIGEN study group. The impact of genital warts: loss of quality of life and cost of treatment in eight sexual health clinics in the UK. Sex Transm Infect. 2011;87(6):458-63.	Brak wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów zdrowia uwzględnionych w kryteriach.
Wu Q, Jia M, Chen H, Zhang S, Liu Y, Prem K, Qian M, Yu H. The economic burden of cervical cancer from diagnosis to one year after final discharge in Henan Province, China: A retrospective case series study. PLoS One. 2020 May 7;15(5):e0232129.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

Omówienie włączonych badań

Na podstawie opracowań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego (por. Tab. 55.) oceniano źródła pierwotne wykorzystanych wartości użyteczności oraz zestawy użyteczności przyjęte do parametryzacji stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszym modelu.

Tab. 55. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Opracowanie	Wartości użyteczności	Źródło
Ceilleachair 2017	ograniczona postać raka szyjki macicy, FIGO 1A1: średnia = 0,93; FIGO 1a2: średnia = 0,83; FIGO 1B1 = 0,87 regionalna postać, FIGO 1b2-3a: średnia = 0,88 uogólniona postać, FIGO >3a: średnia = 0,81	Lang, HC (2012). Quality of life, treatments, and patients' willingness to pay for a complete remission of cervical cancer in Taiwan. Health Economics.

Poniżej przedstawiono omówienie włączonych badań pierwotnych wraz ze szczegółami badania, podanymi wartościami użyteczności oraz komentarzem dotyczącym uwzględnienia wartości w niniejszej analizie (por. Tab. 56).

Tab. 56. Przegląd wartości użyteczności uzyskanych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności
de Kok 2018	Kwestionariusz EQ-5D przeprowadzony wśród niemieckich pacjentek (m.in. z rakiem szyjki macicy).	ograniczona postać raka szyjki macicy (FIGO 1A i 1B) po diagnozie: średnia = 0,79 (SD = 0,21), 95% CI = (0,73; 0,85) po 3 miesiącach obserwacji: średnia = 0,81 (SD = 0,14), 95% CI = (0,77; 0,85) po 6 miesiącach obserwacji: średnia = 0,82 (SD = 0,21), 95% CI = (0,76; 0,89) po 12 miesiącach obserwacji: średnia = 0,87 (SD = 0,13), 95% CI = (0,83; 0,91) regionalna i uogólniona postać raka szyjki macicy (FIGO 2+) po diagnozie: średnia = 0,72 (SD = 0,34), 95% CI = (0,55; 0,89) po 3 miesiącach obserwacji: średnia = 0,63 (SD = 0,31), 95% CI = (0,46; 0,80) po 6 miesiącach obserwacji: średnia = 0,74 (SD = 0,24), 95% CI = (0,61; 0,87) po 12 miesiącach obserwacji: średnia = 0,73 (SD = 0,38), 95% CI = (0,51; 0,94) stan po wyleczeniu raka szyjki macicy: średnia = 0,82 (SD = 0,25), 95% CI = (0,79; 0,85)
Galante 2011	Celem badania Galante 2011 była ocena i porównanie wartości uzyskanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D (dla poszczególnych stanów zdrowia) dla choroby pneumokokowej oraz wirusa brodawczaka ludzkiego w Argentynie, Chile oraz Wielkiej Brytanii. Wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. Wykorzystano również wagi uzyskane metodą handlowania czasem (trade-off) dostępne dla każdego z państw. Badanie wykonano wśród zdrowych osób.	Wyniki uzyskane w Argentynie: CIN1: średnia = 0,848, 95% CI = (0,808; 0,889), mediana = 0,931 CIN2/3: średnia = 0,688, 95% CI = (0,626; 0,750), mediana = 0,786 rak szyjki macicy: średnia = 0,397, 95% CI = (0,344; 0,448), mediana = 0,458 po wyleczeniu raka szyjki macicy: średnia = 0,782, 95% CI = (0,736; 0,829), mediana = 0,850 Wyniki uzyskane w Chile: CIN1: średnia = 0,768, 95% CI = (0,728; 0,807), mediana = 0,808 CIN2/3: średnia = 0,581, 95% CI = (0,515; 0,647), mediana = 0,627 rak szyjki macicy: średnia = 0,210, 95% CI = (0,142; 0,277), mediana = 0,238 po wyleczeniu raka szyjki macicy: średnia = 0,690, 95% CI = (0,649; 0,730), mediana = 0,698 Wyniki uzyskane w UK: CIN1: średnia = 0,765, 95% CI = (0,715; 0,815), mediana = 0,848 CIN2/3: średnia = 0,575, 95% CI = (0,500; 65147), mediana = 0,725

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności
		rak szyjki macicy: średnia = 0,152, 95% CI = (0,086; 0,218), mediana = 0,186 po wyleczeniu raka szyjki macicy: średnia = 0,691, 95% CI = (0,634; 0,748), mediana = 0,812
Marcellusi 2015	Badanie przeprowadzono w celu oceny spadku użyteczności w stanach zdrowia związanych z infekcją HPV. Wykorzystano w tym celu standaryzowany kwestionariusz EQ-5D-3L.	Użyteczności zbadane wśród pacjentów: kłykciny kończyste: średnia = 0,78 (SD = 0,27), 95% CI = (0,73; 0,82) CIN1: średnia = 0,83 (SD = 0,22), 95% CI = (0,77; 0,88) CIN2/3: średnia = 0,81 (SD = 0,27), 95% CI = (0,74; 0,87) rak szyjki macicy: średnia = 0,58 (SD = 0,31), 95% CI = (0,50; 0,65) Użyteczności zbadane w populacji zdrowych osób: kłykciny kończyste: średnia = 0,91 (SD = 0,17), 95% CI = (0,86; 0,96) CIN1: średnia = 0,73 (SD = 0,27), 95% CI = (0,59; 0,86) CIN2/3: średnia = 0,61 (SD = 0,30), 95% CI = (0,46; 0,76) rak szyjki macicy: średnia = 0,45 (SD = 0,29), 95% CI = (0,30; 0,60)
Mennini 2011	Ocena możliwości zastosowania metody TTO do pomiaru utraty użyteczności dla innych chorób związanych z HPV, które nie wpływały bezpośrednio na badanych (np. kłykciny kończyste, inwazyjny rak szyjki macicy). Ocenę użyteczności przeprowadzono wśród pacjentów z CIN2/3.	Wyniki uzyskane w Genui: CIN2/3: średnia = 0,72 (SD = 0,23); mediana = 0,80, 95% CI = (0,61; 0,83) kłykciny kończyste: średnia = 0,79 (SD = 0,27); mediana = 0,91, 95% CI = (0,66; 0,91) rak szyjki macicy: średnia = 0,00 (SD = 0,00); mediana = 0,00, 95% CI = (0,00; 0,00) Wyniki uzyskane w Rzymie: CIN2/3: średnia = 0,74 (SD = 0,24); mediana = 0,85, 95% CI = (0,58; 0,90) kłykciny kończyste: średnia = 0,54 (SD = 0,47); mediana = 0,50, 95% CI = (0,22; 0,85) rak szyjki macicy: średnia = 0,06 (SD = 0,13); mediana = 0,00, 95% CI = (0,00; 0,15) Wyniki uzyskane w Campobasso: CIN2/3: średnia = 0,73 (SD = 0,11); mediana = 0,75, 95% CI = (0,59; 0,87)

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności
		kłykciny kończyste: średnia = 0,77 (SD = 0,32); mediana = 0,91, 95% CI = (0,37; 1,00) rak szyjki macicy: średnia = 0,00 (SD = 0,00); mediana = 0,00, 95% CI = (0,00; 0,00)
Simonella 2014	Celem badania było zaprezentowanie użyteczności związanych ze szczepieniem przeciw HPV używając kwestionariusza EQ-5D. W tym celu ankietowano Australijki.	po 12 miesiącach od diagnostyki raka szyjki macicy: leczenie kłykcin kończystych: średnia = 0,9700 (SE = 0,0244), mediana = 0,9997 (IQR = 0,9969; 0,9999) CIN1: średnia = 0,9724 (SE = 0,0226), mediana = 0,9997 (IQR = 0,9970; 0,9999) CIN2/3: średnia = 0,9704 (SE = 0,0233); mediana = 0,9996 (IQR = 0,9959; 0,9999) wczesne stadium raka szyjki macicy: średnia = 0,8178 (SE = 0,0531); mediana = 0,9450 (IQR = 0,9150; 0,9950) pacjentki chorujące długo na raka szyjki macicy: leczenie kłykcin kończystych: średnia = 0,9969 (SE = 0,0019), mediana = 0,9998 (IQR = 0,9997; 1,0000) CIN1: średnia = 0,9953 (SE = 0,0027), mediana = 0,9999 (IQR = 0,9997; 1,0000) CIN2/3: średnia = 0,9970 (SE = 0,0018); mediana = 0,9999 (IQR = 0,9994; 1,0000) wczesne stadium raka szyjki macicy: średnia = 0,9714 (SE = 0,0052); mediana = 0,9900 (IQR = 0,9450; 0,9950)

CI — przedział ufności; CIN1 — śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 1, inaczej dysplazja małego stopnia; CIN2/3 — śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 2 lub 3, inaczej dysplazja średniego lub dużego stopnia; FIGO — *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; HPV — wirus brodawczaka ludzkiego; IQR — rozstęp międzykwartylowy; TTO — metoda handlowania czasem; SD — odchylenie standardowe; SE — błąd standardowy;

Wnioski

Przy parametryzacji modelu zdecydowano się wykorzystać wartości najbardziej dopasowane do uwzględnianych stanów zdrowia, tak aby pochodziły one z jak najmniejszej liczby źródeł. Ostatecznie w analizie podstawowej zdecydowano się wykorzystać wartości z oryginalnego modelu Elbasha i Dasbach 2010 (była to opublikowana analiza, w której zestawiono wszystkie wartości użyteczności dla uwzględnionych w niniejszym modelu stanów zdrowia). Wartości z publikacji Galante 2011 oraz wyskalowanej względem innych użyteczności wartość dla kłykcin kończystych z publikacji Marcellusi 2015 zdecydowano się wykorzystać do parametryzacji alternatywnego zestawu użyteczności wykorzystanego w analizie wrażliwości.

Aneks 5. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących Gardasilu® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV w porównaniu z brakiem profilaktyki wtórnej lub z wykorzystaniem szczepionki Cervarix® w profilaktyce. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz The Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 57 i Tab. 58.

Tab. 57. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 15.03.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Gardasil	1 034
#2	Economics[MeSH Terms]	614 205
#3	Economic*	769 367
#4	Cost*	749 102
#5	#2 OR #3 OR #4	1 453 629
#6	#1 AND #5	214

Tab. 58. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukania: 15.03.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Gardasil	178
#2	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	12 710
#3	Economic*	32 952
#4	Cost*	84 559
#5	#2 OR #3 OR #4	96 983
#6	#1 AND #5	25

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotyczące Gardasilu®,
- komparatory: placebo — brak szczepienia, Cervarix® — szczepionka dwuwalentna (przynajmniej jeden z podanych),
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczano pod względem wskazania);
- opracowania dostępne w ramach pełnych tekstów,

- publikacja w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- populację,
- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- źródło danych klinicznych
- horyzont czasowy
- schemat dawkowania,
- źródła wartości użyteczności.

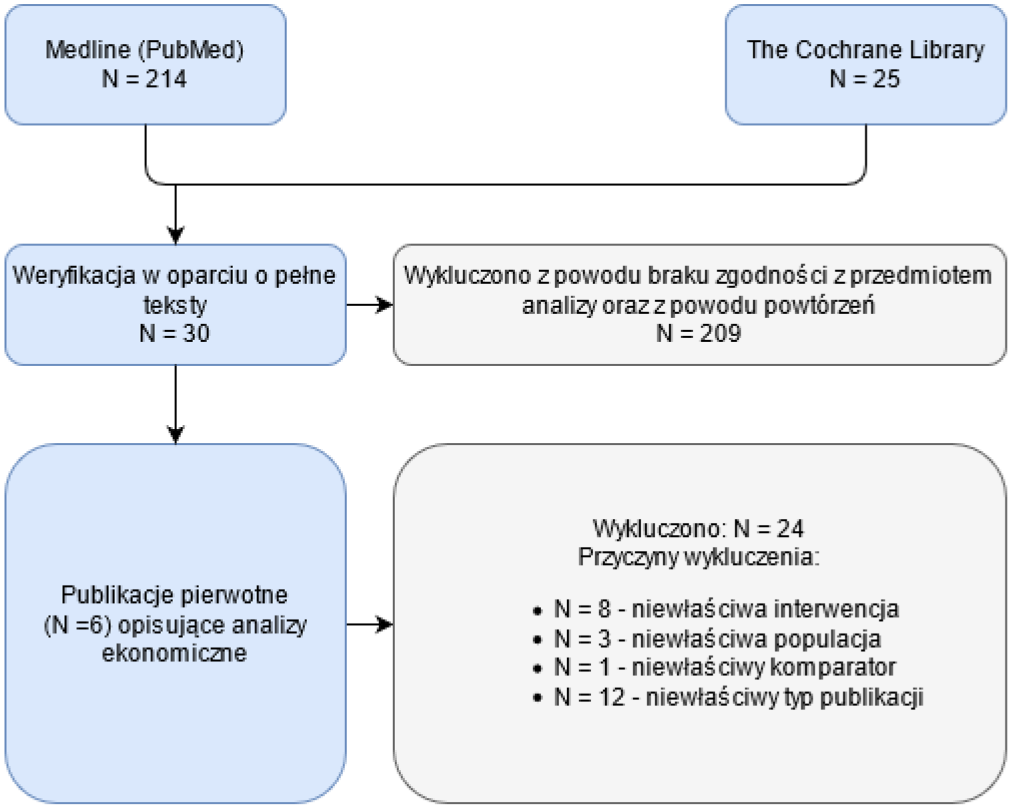
Z włączonych analiz ekstrahowano koszty oraz QALY związane z przedmiotowym szczepieniem oraz komparatorami oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 239 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 30 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 24 zostały wykluczone z analizy.

Ostatecznie do przeglądu analiz ekonomicznych włączono 6 analiz ekonomicznych. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 59 i Tab. 60). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 49).

Rys. 49. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 59) oraz wykluczonych (por. Tab. 60) z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 59. Wykaz prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	Yaghoubi 2018	Yaghoubi M, Nojomi M, Vaezi A, Erfani V, Mahmoudi S, Ezoji K, Zahraei SM, Chaudhri I, Moradi-Lakeh M. Cost-Effectiveness Analysis of the Introduction of HPV Vaccination of 9-Year-Old-Girls in Iran. Value Health Reg Issues. 2018 May;15:112-119.
2.	Cody 2021	Cody P, Tobe K, Abe M, Elbasha EH. Public health impact and cost effectiveness of routine and catch-up vaccination of girls and women with a nine-valent HPV vaccine in Japan: a model-based study. BMC Infect Dis. 2021 Jan 6;21(1):11.
3.	Elbasha 2009	Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP, Haupt RM, Barr E. Age-based programs for vaccination against HPV. Value Health. 2009 Jul-Aug;12(5):697-707.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
4.	Lee 2011	Lee VJ, Tay SK, Teoh YL, Tok MY. Cost-effectiveness of different human papillomavirus vaccines in Singapore. BMC Public Health. 2011 Mar 31;11:203.
5.	Germar 2017	Germar MJ, Purugganan C, Bernardino MS, Cuenca B, Chen YC, Li X, Van Kriekinge G, Lee IH. Cost-effectiveness analysis of AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine compared with human papillomavirus 6/11/16/18 vaccine in the Philippines, with the new 2-dose schedule. Hum Vaccin Immunother. 2017 May 4;13(5):1158-1166.
6.	Mahumud 2019b	Mahumud RA, Gow J, Alam K, Keramat SA, Hossain MG, Sultana M, Sarker AR, Islam SMS. Cost-effectiveness of the introduction of two-dose bi-valent (Cervarix) and quadrivalent (Gardasil) HPV vaccination for adolescent girls in Bangladesh. Vaccine. 2020 Jan 10;38(2):165-172.

Tab. 60. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Walwyn 2015	Walwyn L, Janusz CB, Clark AD, Prieto E, Waight E, Largaespada N. Cost-effectiveness of HPV vaccination in Belize. Vaccine. 2015 May 7;33 Suppl 1:A174-81.	Analiza dotyczy porównania szczepień (zarówno szczepionką dwuwalentną jak i czterowalentną) z brakiem szczepień. Brak porównania szczepionki czterowalentnej z dwuwalentną lub placebo.
2.	Mennini 2017	Mennini FS, Bonanni P, Bianic F, de Waure C, Baio G, Plazzotta G, Uhart M, Rinaldi A, Largeron N. Cost-effectiveness analysis of the nine-valent HPV vaccine in Italy. Cost Eff Resour Alloc. 2017 Jul 11;15:11.	Publikacja dotyczy szczepionki dziewięciowalentnej. Brak wyników ICER lub ICUR w odniesieniu do porównań z zakresu niniejszej analizy.
3.	Moodley 2016	Moodley I, Tathiah N, Sartorius B. The costs of delivering human papillomavirus vaccination to Grade 4 learners in KwaZulu-Natal, South Africa. S Afr Med J. 2016 Apr 19;106(5):60.	Publikacji nie stanowi analizy ekonomicznej (brak wyników dla ICER lub ICUR).
4.	Kim 2016	Kim JJ, Burger EA, Sy S, Campos NG. Optimal Cervical Cancer Screening in Women Vaccinated Against Human Papillomavirus. J Natl Cancer Inst. 2016 Oct 18;109(2):djw216.	Niewłaściwa populacja - kobiety w wieku 25-30 lat.
5.	Brisson 2015	Brisson M, Laprise JF, Chesson HW, Drolet M, Malagón T, Boily MC, Markowitz LE. Health and Economic Impact of Switching from a 4-Valent to a 9-Valent HPV Vaccination Program in the United States. J Natl Cancer Inst. 2015 Oct 4;108(1):djv282.	Analiza dotyczy porównania szczepionki czterowalentnej z dziewięciowalentną.
6.	Morris 2008	Morris SK, Nguyen CK. The human papillomavirus vaccine in Canada. Can J Public Health. 2008 Mar-Apr;99(2):114-6.	Publikacja nie stanowi analizy ekonomicznej.
7.	Gilson 2020	Gilson R, Nugent D, Bennett K, Doré CJ, Murray ML, Meadows J, Haddow LJ, Lacey C, Sandmann F, Jit M, Soldan K, Tetlow M, Caverly E, Nathan M,	Niewłaściwa interwencja - publikacja dotyczy imi-

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		Copas AJ. Imiquimod versus podophyllotoxin, with and without human papillomavirus vaccine, for anogenital warts: the HIPvac factorial RCT. Health Technol Assess. 2020 Sep;24(47):1-86.	kwimod i podofilotoksyny stosowanych ze szczepionką przeciw HPV lub bez.
8.	Van Minh 2017	Van Minh H, My NTT, Jit M. Cervical cancer treatment costs and cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in Vietnam: a PRIME modeling study. BMC Health Serv Res. 2017 May 15;17(1):353.	Brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
9.	Baio 2012	Baio G, Capone A, Marcellusi A, Mennini FS, Favato G. Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy. PLoS One. 2012;7(11):e49699.	Publikacja nie stanowi analizy ekonomicznej dotyczącej szczepień.
10.	Khatibi 2014	Khatibi M, Rasekh HR, Shahverdi Z, Jamshidi HR. Cost-Effectiveness Evaluation of Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine for HPV-Related Disease in Iran. Iran J Pharm Res. 2014 Winter;13(Suppl):225-34.	Niewłaściwa populacja - dziewczęta w wieku 15 lat.
11.	Wiwanitkit 2019	Wiwanitkit S, Wiwanitkit V. Cost-risk analysis of available cervix cancer vaccine: Situation analysis from Thailand. J Cancer Res Ther. 2019 Oct-Dec;15(6):1421.	Brak abstraktu oraz brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
12.	Jit 2011	Jit M, Chapman R, Hughes O, Choi YH. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. BMJ. 2011 Sep 27;343:d5775.	Niewłaściwa populacja - kobiety i mężczyźni w wieku od 12 do 75 lat.
13.	Fagot 2011	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.	Publikacja nie stanowi analizy ekonomicznej.
14.	Östensson 2015	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.	Publikacja dotyczy jedynie braku szczepionki.
15.	Kiatpongsan 2014	Kiatpongsan S, Kim JJ. Costs and cost-effectiveness of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccination in two East African countries. PLoS One. 2014 Sep 8;9(9):e106836.	Niewłaściwe ramiona badania.
16.	Menon 2017	Menon U, McGuire AJ, Raikou M, Ryan A, Davies SK, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Kalsi JK, Singh N, Amso NN, Cruickshank D, Dobbs S, Godfrey K, Herod J, Leeson S, Mould T, Murdoch J, Oram D, Scott I, Seif MW, Williamson K, Woolas R, Fallowfield L, Campbell S, Skates SJ, Parmar M, Jacobs IJ. The cost-effectiveness of screening for ovarian cancer: results from the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Br J Cancer. 2017 Aug 22;117(5):619-627.	Publikacja nie stanowi analizy ekonomicznej dotyczącej szczepień.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
17.	Largeron 2017	Largeron N, Petry KU, Jacob J, Bianic F, Anger D, Uhart M. An estimate of the public health impact and cost-effectiveness of universal vaccination with a 9-valent HPV vaccine in Germany. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2017 Feb;17(1):85-98.	Publikacja dotyczy szczepionki dziewięciowalentnej.
18.	Insinga 2008	Insinga RP, Dasbach EJ, Allen SE, Carides GW, Myers ER. Reductions in human papillomavirus-disease resource use and costs with quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) recombinant vaccination: the FUTURE Study Economic Evaluation. Value Health. 2008 Dec;11(7):1022-32.	Publikacja nie stanowi analizy ekonomicznej.
19.	Ogembo 2014	Ogembo JG, Manga S, Nulah K, Foglabenchi LH, Perlman S, Wamai RG, Welty T, Welty E, Tih P. Achieving high uptake of human papillomavirus vaccine in Cameroon: lessons learned in overcoming challenges. Vaccine. 2014 Jul 31;32(35):4399-4403.	Publikacja nie stanowi analizy ekonomicznej.
20.	Cleemput 2009	Cleemput I, Thiry N. Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. Pharmacoeconomics. 2009;27(5):433; author reply 433-4.	Publikacja nie stanowi analizy ekonomicznej.
21.	Mahumud 2019	Mahumud RA, Alam K, Dunn J, Gow J. The cost-effectiveness of controlling cervical cancer using a new 9-valent human papillomavirus vaccine among school-aged girls in Australia. PLoS One. 2019 Oct 9;14(10):e0223658.	Niewłaściwa interwencja - publikacja dotyczy jedynie szczepionki dziewięciowalentnej w porównaniu z brakiem szczepień.
22.	Jiang 2019	Jiang Y, Ni W, Wu J. Cost-effectiveness and value-based prices of the 9-valent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical cancer in China: an economic modelling analysis. BMJ Open. 2019 Nov 24;9(11):e031186.	Publikacja dotyczy szczepionki dziewięciowalentnej.
23.	Abramowitz 2018	Abramowitz L, Lacau Saint Guily J, Moyal-Barracco M, Bergeron C, Borne H, Dahlab A, Bresse X, Uhart M, Cancalon C, Catella L, Bénard S. Epidemiological and economic burden of potentially HPV-related cancers in France. PLoS One. 2018 Sep 20;13(9):e0202564.	Publikacja nie stanowi analizy ekonomicznej dotyczącej szczepień.
24.	De Rycke 2020	de Rycke Y, Tubach F, Lafourcade A, Guillo S, Dalichampt M, Dahlab A, Bresse X, Uhart M, Bergeron C, Borne H, Cancalon C, Lajoinie A, Bénard S. Cervical cancer screening coverage, management of squamous intraepithelial lesions and related costs in France. PLoS One. 2020 Feb 13;15(2):e0228660.	Publikacja nie stanowi analizy ekonomicznej dotyczącej szczepień.

Omówienie włączonych badań i wnioski

Łącznie w przeglądzie zidentyfikowano sześć analiz ekonomicznych. W pięciu z nich przedstawiono wyniki dla porównania z brakiem szczepień, w trzech — dla porównania ze szczepionką dwuwalentną (dwie publikacje zawierały oba porównania). Zestawione analizy przeprowadzono dla Japonii, Stanów Zjednoczonych, Singapuru, Filipin, Bangladeszu i Iranu. Podsumowanie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych przedstawiono w poniższych tabelach (patrz Tab. 61, Tab. 62).

Tab. 61. Podsumowanie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych vs 2vHPV.

Parametr	Germar 2017	Mahumud 2019b	Lee 2011
Populacja	Dziewczęta w wieku 13 lat	Dziewczęta w wieku 10 lat	Dziewczęta w wieku 12 lat
Kraj	Filipiny	Bangladesz	Singapur
Perspektywa	Płatnik	Płatnik	Płatnik
Źródło danych klinicznych	Dane z badań klinicznych i epidemiologicznych; baza danych Institut Catala d'Oncologia (ICO) HPV Center	Dane literaturowe.	Lokalne dane; dane statystyczne dla populacji Singapuru
Źródło wartości użyteczności	Dane dotyczące dekrementu użyteczności opublikowane w innych ocenach szczepień przeciwko HPV	Obliczenia na podstawie danych dla populacji Bangladeszu.	Dane dostępne dla innych krajów
Horyzont obserwacji	95 cykli (czas życia kohorty)	b.d.	Dożywotni
Schemat dawkowania	2 dawki	2 dawki	b.d.
Wyniki (ICUR/ICER)	Gardasil Koszt: 3 420 019 020 PHP QALY: 21 765 749 Cervarix Koszt: 3 191 919 185 PHP QALY: 21 766 305 Inkrement kosztów: 228 099 835 PHP Inkrement QALY: - 556 **ICER — terapia zdominowana**	Gardasil Koszt: 97 385 938 $ Cervarix Koszt: 59 155 689 $ Inkrement kosztów: 38 230 249 $ **ICER = 3 250$/uniknięte DALY**	Gardasil Koszt: 14 210 399 SGD QALY: 736 784 Cervarix Koszt: 15,034,926 SGD QALY: 736 775 Inkrement kosztów: -824 527 SGD Inkrement QALY: 9 **ICER [SGD/QALY saved] - terapia dominujaca**

Tab. 62. Podsumowanie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych vs placebo.

Parametr	Cody 2021	Elbasha 2009	Germar 2017	Lee 2011	Yaghoubi 2018
Populacja	Dziewczęta w wieku 12-16 lat	Dziewczęta i kobiety w wieku 12-14 lata (wyszczególnione wyniki dla dziewcząt w wieku 12 lat)	Dziewczęta w wieku 13 lat	Dziewczęta w wieku 12 lat	Dziewczęta w wieku 9 lat
Kraj	Japonia	Stany Zjednoczone	Filipiny	Singapur	Iran
Perspektywa	Płatnik	Płatnik	Płatnik	Płatnik	Płatnik
Źródło danych klinicznych	Dane literaturaturowe, skalibrowane lub zaczerpnięte z poprzednich kalibracji modelu	Dane literaturowe; stratyfikacja wiekowa Kaiser Permanente Northwest health plan, the National Health Interview Survey, Behavioral Risk Factor Surveillance System	Dane z badań klinicznych i epidemiologicznych; baza danych Institut Catala d'Oncologia (ICO) HPV Center	Lokalne dane; dane statystyczne dla populacji Singapuru	Parametry epidemiologiczne pochodzące z irańskiego rejestru nowotworów i innych krajowych źródeł danych; dane literaturowe
Źródło wartości użyteczności	Dane literaturowe dostoswanie do japońskich norm populacyjnych z wykorzystaniem średnich wartości EQ-5D-SL QoL	Dane literaturowe	Dane dotyczące dekrementu użyteczności opublikowane w innych ocenach szczepień przeciwko HPV	Dane dostępne dla innych krajów	Dane literaturowe
Horyzont obserwacji	100 lat	100 lat	95 cykli (czas życia kohorty)	Dożywotni	10 lat
Schemat dawkowania	3 dawki	3 dawki	2 dawki	b.d.	3 dawki
Wyniki (ICUR/ICER)	Gardasil Koszt: 41 827 ¥ QALY: 39,71701 Brak szczepień	Gardasil Koszt: 74 111 695 $ QALY: 2 699 171 Brak szczepień	Gardasil Koszt: 3 420 019 020 PHP QALY: 21 765 749,00 PHP Brak szczepień	Gardasil Koszt: 14 210 399 SGD QALY: 736 784 Brak szczepień	Gardasil Koszt netto: 23 081 251 $ Uniknięte DALYs: 1 518 **ICER = 15 205 $/uniknięte DALYs**

Parametr	Cody 2021	Elbasha 2009	Germar 2017	Lee 2011	Yaghoubi 2018
	Koszt: 36 455 ¥ QALY: 39,71150 Inkrement kosztów: 5 372¥ Inkrement QALY: 0,00551 **ICER = 975 364 ¥/QALY**	Koszt: 72 641 950 $ QALY: 2 698 713 Inkrement kosztów: 1 469 745 $ Inkrement QALY: 458	Koszt: 4 011 380 999 PHP QALY: 21 759 744 Inkrement kosztów: - 591 361 979 PHP Inkrement QALY: 6005	Koszt: 6 880 106 SGD QALY: 735 991 Inkrement kosztów: 7 330 293 SGD Inkrement QALY: 793 **ICER — 9 071 SGD/QALY saved**	

ICER — inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*);

Aneks 6. Zestawienie parametrów

Tab. 63. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej i nieróżnicujących porównywanych technologii w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Parametry dotyczące demografii			
Śmiertelność w populacji generalnej w Polsce			
wiek <1 roku	kobiety = 0,0037 mężczyźni = 0,0039	nie	GUS Tablice trwania życia 2020
1-8 lat	kobiety = 0,0001 mężczyźni = 0,0001		
9-10 lat	kobiety = 0,0001 mężczyźni = 0,0001		
11-12 lat	kobiety = 0,0001 mężczyźni = 0,0001		
13-14 lat	kobiety = 0,0001 mężczyźni = 0,0002		
15-17 lat	kobiety = 0,0002 mężczyźni = 0,0004		
18 lat	kobiety = 0,0002 mężczyźni = 0,0006		
19 lat	kobiety = 0,0002 mężczyźni = 0,0007		
20-24 lat	kobiety = 0,0002 mężczyźni = 0,0009		
25-26 lat	kobiety = 0,0003 mężczyźni = 0,001		
27-29 lat	kobiety = 0,0003 mężczyźni = 0,0012		
30-34 lat	kobiety = 0,0004 mężczyźni = 0,0015		
35-39 lat	kobiety = 0,0006 mężczyźni = 0,002		
40-44 lat	kobiety = 0,001 mężczyźni = 0,003		
45-49 lat	kobiety = 0,0018 mężczyźni = 0,0048		
50-54 lat	kobiety = 0,0029 mężczyźni = 0,0077		
55-59 lat	kobiety = 0,0049 mężczyźni = 0,0124		
60-64 lat	kobiety = 0,0081 mężczyźni = 0,0192		
65-69 lat	kobiety = 0,0124 mężczyźni = 0,0278		

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
70-74 lat	kobiety = 0,0189 mężczyźni = 0,0373		
75-79 lat	kobiety = 0,0308 mężczyźni = 0,0539		
80-84 lat	kobiety = 0,0561 mężczyźni = 0,0848		
85+ lat	kobiety = 0,2545 mężczyźni = 0,1533		
Średnia liczba partnerów seksualnych rocznie w zależności od wieku i płci			
13-14 lat	kobiety = 0,00004 mężczyźni = 0,00011	nie	Elbasha i Dasbach 2010
15-17 lat	kobiety = 0,49 mężczyźni = 1,36		
18 lat	kobiety = 1,02 mężczyźni = 1,67		
19 lat	kobiety = 1,20 mężczyźni = 1,65		
20-24 lat	kobiety = 1,43 mężczyźni = 1,40		
25-26 lat	kobiety = 1,32 mężczyźni = 1,16		
27-29 lat	kobiety = 1,19 mężczyźni = 1,13		
30-34 lat	kobiety = 1,20 mężczyźni = 1,06		
35-39 lat	kobiety = 1,08 mężczyźni = 1,02		
40-44 lat	kobiety = 1,09 mężczyźni = 0,96		
45-49 lat	kobiety = 0,91 mężczyźni = 0,93		
50-54 lat	kobiety = 0,00085 mężczyźni = 0,00083		
55-59 lat	kobiety = 0,00074 mężczyźni = 0,00063		
60-64 lat	kobiety = 0,00061 mężczyźni = 0,00061		
65-69 lat	kobiety = 0,00061 mężczyźni = 0,00061		
70-74 lat	kobiety = 0,00044 mężczyźni = 0,00044		
75+ lat	kobiety = 0,00044 mężczyźni = 0,00044		
odsetek osób w grupie niskiej aktywności seksualnej	kobiety = 77% mężczyźni = 98%	nie	Elbasha i Dasbach 2010

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
odsetek osób w grupie średniej aktywności seksualnej	kobiety = 19% mężczyźni = 12%		
odsetek osób w grupie wysokiej aktywności seksualnej	kobiety = 4% mężczyźni = 1%		
średnia liczba partnerów seksualnych rocznie w grupie niskiej aktywności seksualnej	kobiety = 0,75 mężczyźni = 0,92	nie	Elbasha i Dasbach 2010
średnia liczba partnerów seksualnych rocznie w grupie średniej aktywności seksualnej	kobiety = 2,52 mężczyźni = 2,43		
średnia liczba partnerów seksualnych rocznie w grupie wysokiej aktywności seksualnej	kobiety = 6,10 mężczyźni = 7,14		
Rak szyjki macicy — zapadalność	16,3/100 000	nie	Bruni 2019
Rak szyjki macicy — umieralność	9,3/100 000	nie	Bruni 2017, GUS Ludność 2012
Kłykciny kończyste — zapadalność	mężczyźni: 171/100 000 (94/100 000; 308/100 000) kobiety: 190,8/100 000 (98/100 000; 430/100 000)	tak	Patel 2013
odsetek zachorowań na CC związanych z typami 4vHPV	69,40%	nie	Ciapponi 2011
odsetek zachorowań na CC związanych z typami 9vHPV	87,10%		
odsetek zachorowań na kłykciny kończyste związanych z typami 4vHPV	88,10%		
odsetek zachorowań na kłykciny kończyste związanych z typami 9vHPV	88,10%		
Odsetek pacjentek, u których wykonano cytologię w ciągu roku			
<1 rok	0,00%	nie	GUS Stan zdrowia 2014
1-8 lat	0,00%		
9-10 lat	0,00%		
11-12 lat	0,00%		
13-14 lat	0,00%		

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
15-17 lat	7,43%		
18 lat	7,43%		
19 lat	7,43%		
20-24 lat	41,22%		
25-26 lat	41,22%		
27-29 lat	41,22%		
30-34 lat	46,58%		
35-39 lat	46,58%		
40-44 lat	37,81%		
45-49 lat	37,81%		
50-54 lat	30,10%		
55-59 lat	30,10%		
60-64 lat	20,61%		
65-69 lat	20,61%		
70-74 lat	8,36%		
75-79 lat	8,36%		
80-84 lat	3,68%		
85+ lat	3,68%		
Odsetek kobiet właściwie przebadanych zgodnie z wytycznymi	23,6%	nie	Januszek-Michalecka 2015
Odsetek kobiet, u których przeprowadzono cytologię w ciągu ostatnich 3 lat	60,22%	nie	na podstawie danych GUS Stan zdrowia 2014
Odsetek kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania skriningowego, u których przeprowadzana jest diagnostyka pogłębiona	15,27%	nie	Spaczyński 2010
Odsetki pacjentek, u których przeprowadzono histerektomię			
poniżej 1 roku	0,000%	nie	JGP 2019, GUS Ludność 2019
1 - 6 lat	0,0004%		
7 - 18 lat	0,0075%		
19 - 40 lat	0,1251%		
41 - 60 lat	0,3088%		
61 - 80 lat	0,1861%		
81 i więcej lat	0,0609%		
Ryzyko zgonu związane z nawracającą brodawczakowatością układu oddechowego	1%	nie	Elbasha i Dasbach 2010

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Ryzyko zgonu pacjentek z powodu LCC			
15-29 lat	0,7%	nie	Elbasha i Dasbach 2010
30-39 lat	0,6%		
40-49 lat	0,8%		
50-59 lat	1,9%		
60-69 lat	4,2%		
>70 lat	11,6%		
Ryzyko zgonu pacjentek z powodu RCC			
15-29 lat	13,4%	nie	Elbasha i Dasbach 2010
30-39 lat	8,9%		
40-49 lat	11,0%		
50-59 lat	10,1%		
60-69 lat	17,6%		
>70 lat	28,6%		
Ryzyko zgonu pacjentek z powodu DCC			
15-29 lat	0,7%	nie	Elbasha i Dasbach 2010
30-39 lat	0,6%		
40-49 lat	0,8%		
50-59 lat	1,9%		
60-69 lat	4,2%		
>70 lat	11,6%		
Użyteczności w populacji generalnej			
0-17 lat	przyjęto z przedziału 18-24 lat	nie	Golicki i Niewada 2017
18-24 lat	kobiety = 0,959 mężczyźni = 0,967		
25-34 lat	kobiety = 0,948 mężczyźni = 0,958		
35-44 lat	kobiety = 0,934 mężczyźni = 0,942		
45-54 lat	kobiety = 0,887 mężczyźni = 0,910		
55-64 lat	kobiety = 0,861 mężczyźni = 0,851		
65-74 lat	kobiety = 0,793 mężczyźni = 0,837		
≥75 lat	kobiety = 0,715 mężczyźni = 0,740		
Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu			
CIN 1	0,91	tak	Elbasha i Dasbach 2010
CIN 2/3, CIS	0,87		

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Rak szyjki macicy — postać ograniczona (LCC)	0,76		
Rak szyjki macicy — postać regionalna (RCC)	0,67		
Rak szyjki macicy — postać uogólniona (DCC)	0,48		
Stan po wyleczeniu raka szyjki macicy	0,76		
Kłykciny kończyste	0,91		
1 dawka szczepionki Cervarix®	276,36 PLN	nie	Obwieszczenie Ministra zdrowia z dnia 21.10.2021
[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]
leczenie kłykcin kończystych	1 374,66 PLN		NFZ, grupa JGP S57
cytologia szyjki macicy	19,00 PLN		NFZ, procedura 5.05.00.0000060
kolposkopia	31,00 PLN		NFZ, procedura 5.30.00.0000053
biopsja	523,46 PLN		NFZ, JGP: M04
leczenie przypadku CIN 1	812,05 PLN		NFZ, JGP: M03 oraz M04
leczenie przypadku CIN 2	1 037,20 PLN		NFZ, JGP: M03 oraz M04
leczenie przypadku CIN 3	1 119,85 PLN		NFZ, JGP: M03 oraz M04
leczenie raka szyjki macicy — postaci ograniczonej (LCC)	20 365,48 PLN		patrz. rozdz. 0
leczenie raka szyjki macicy — postaci regionalnej (RCC)	27 993,69 PLN		
leczenie raka szyjki macicy — postaci uogólnionej (DCC)	14 842,41 PLN		

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych

Spis rysunków

Rys. 1. Uproszczony schematyczny diagram początkowych etapów modelu w infekcji HPV oraz progresji choroby. 16

Rys. 2. Schemat modelu dla neoplazji szyjki macicy. 18

Rys. 3. Schemat modelu dla raka szyjki macicy. 19

Rys. 4. Rozpowszechnienie infekcji HPV 16/18w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - kobiety. 42

Rys. 5. Rozpowszechnienie infekcji HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - mężczyźni. 43

Rys. 6. Rozpowszechnienie infekcji HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - kobiety. 43

Rys. 7. Rozpowszechnienie infekcji HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - mężczyźni. 44

Rys. 8. Zapadalność na raka szyjki macicy związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®)..... 44

Rys. 9. Zapadalność na CIN 1 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®)..... 45

Rys. 10. Zapadalność na CIN 2 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®)..... 45

Rys. 11. Zapadalność na CIN 2/3 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®). 46

Rys. 12. Zapadalność na CIN 3 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®)..... 46

Rys. 13. Zapadalność na rak pochwy związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®). 47

Rys. 14. Zapadalność na VAIN 2/3 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®). 47

Rys. 15. Zapadalność na raka sromu związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®). 48

Rys. 16. Zapadalność na kłykciny kończyste związana z infekcją wirusa HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - kobiety. 48

Rys. 17. Zapadalność na kłykciny kończyste związana z infekcją wirusa HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - mężczyźni..... 49

Rys. 18. Zapadalność na CIN 1 związana z infekcją wirusa HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®)..... 49

Rys. 19. Zapadalność na raka obytu związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - kobiety. 50

Rys. 20. Zapadalność na raka obytu związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs Cervarix®) - mężczyźni. 50

Rys. 21. Zgony związane z rakiem szyjki macicy spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18 (Gardasil® vs Cervarix®). 51

Rys. 22. Zgony związane z rakiem pochwy spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18 (Gardasil® vs Cervarix®). 51

Rys. 23. Zgony związane z rakiem sromu spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18 (Gardasil® vs Cervarix®). 52

Rys. 24. Zgony związane z rakiem odbytu spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18 (Gardasil® vs Cervarix®) - kobiety. 52

Rys. 25. Zgony związane z rakiem odbytu spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18/31/33/45/52/58 (Gardasil® vs Cervarix®) - mężczyźni. 53

Rys. 26. Rozpowszechnienie infekcji HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień) - kobiety. 61

Rys. 27. Rozpowszechnienie infekcji HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil 9® vs brak szczepień) - mężczyźni. 62

Rys. 28. Rozpowszechnienie infekcji HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień) - kobiety. 62

Rys. 29. Rozpowszechnienie infekcji HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień) - mężczyźni..... 63

Rys. 30. Zapadalność na raka szyjki macicy związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień). 63

Rys. 31. Zapadalność na CIN 1 związana z infekcją wirusa HPV 16/18/31/33/45/52/58 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień). 64

Rys. 32. Zapadalność na CIN 2 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień). 64

Rys. 33. Zapadalność na CIN 2/3 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień). 65

Rys. 34. Zapadalność na CIN 3 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień). 65

Rys. 35. Zapadalność na rak pochwy związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień). 66

Rys. 36. Zapadalność na VAIN 2/3 związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień). 66

Rys. 37. Zapadalność na raka sromu związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień). 67

Rys. 38. Zapadalność na kłykciny kończyste związana z infekcją wirusa HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień) - kobiety... 67

Rys. 39. Zapadalność na kłykciny kończyste związana z infekcją wirusa HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień) - mężczyźni. 68

Rys. 40. Zapadalność na CIN 1 związana z infekcją wirusa HPV 6/11 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień). 68

Rys. 41. Zapadalność na raka obytu związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień) - kobiety..... 69

Rys. 42. Zapadalność na raka obytu związana z infekcją wirusa HPV 16/18 w populacji polskiej w horyzoncie 100 lat (Gardasil® vs brak szczepień) - mężczyźni..... 69

Rys. 43. Zgony związane z rakiem szyjki macicy spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18 (Gardasil® vs brak szczepień). 70

Rys. 44. Zgony związane z rakiem pochwy spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18 (Gardasil® vs brak szczepień)..... 70

Rys. 45. Zgony związane z rakiem sromu spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18/31/33/45/52/58 (Gardasil® vs brak szczepień)..... 71

Rys. 46. Zgony związane z rakiem odbytu spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18/31/33/45/52/58 (Gardasil® vs brak szczepień) - kobiety. 71

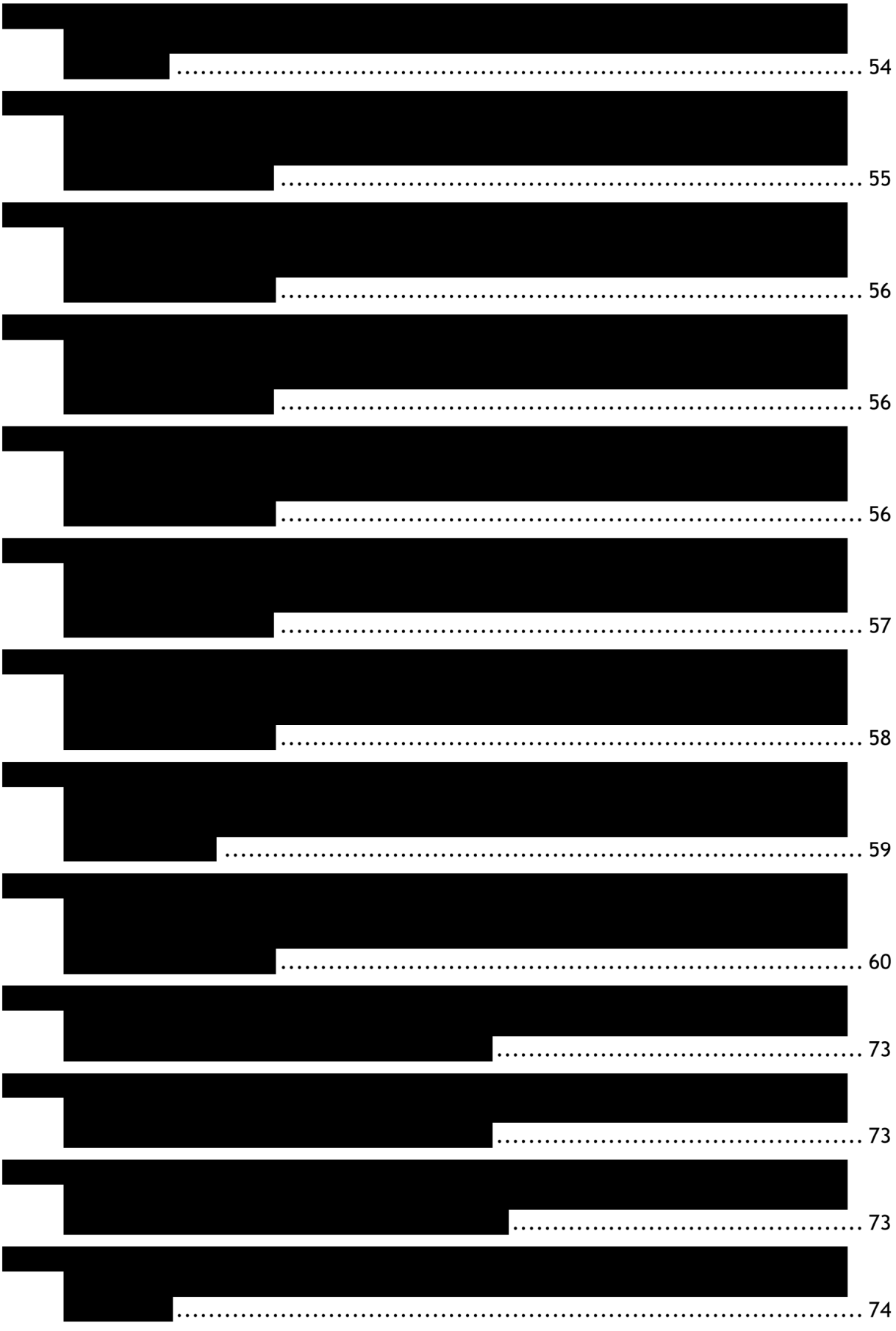
Rys. 47. Zgony związane z rakiem odbytu spowodowanym infekcją wirusa HPV 16/18/31/33/45/52/58 (Gardasil® vs brak szczepień) - mężczyźni. 72

Rys. 48. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego wartości użyteczności (diagram QUOROM). 93

Rys. 49. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). 101

Spis tabel

Tab. 1. Koszt szczepienia Gardasil® (za pojedynczą dawkę). 10
Tab. 2. Śmiertelność w populacji generalnej w Polsce. 23
Tab. 3. Parametry charakteryzujące zachowania seksualne Polaków. 24
Tab. 4. Parametry dotyczące zapadalności i umieralności. 25
Tab. 5. Zachorowania związane z poszczególnymi typami wirusa. 25
Tab. 6. Parametry dotyczące skriningu raka szyjki macicy. 26
Tab. 7. Skuteczność diagnostyczna testów skriningowych w wykrywaniu chorób dotyczących szyjki macicy. 27
Tab. 8. Skuteczność diagnostyczna testów skriningowych w wykrywaniu CIN1-3. 27
Tab. 9. Prawdopodobieństwo transmisji infekcji HPV narządów płciowych na parę. 27
Tab. 10. Odsetek nawrotów leczonych CIN. 27
Tab. 11. Odsetek progresji raka szyjki macicy. 28
Tab. 12. Inne parametry dotyczące naturalnego przebiegu choroby. 28
Tab. 13. Oszacowanie odsetków pacjentek, u których przeprowadzono histerektomię. 29
Tab. 14. Odsetki leczonych przypadków CIN, VaIN i CIS. 29
Tab. 15. Odsetek populacji osób z nowotworem rozpoznających objawy i szukających leczenia. 29
Tab. 16. Prawdopodobieństwo zgonu pacjentek z nowotworem. 30
Tab. 17. Przyjęte parametry dotyczące skuteczności szczepienia w nowotworach zależnych od HPV. 31
Tab. 18. Przyjęte parametry dotyczące skuteczności szczepienia w kłykcinach kończystych. 32
Tab. 19. Użyteczności w populacji ogólnej. 33
Tab. 20. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. 33
Tab. 21. Oszacowanie średnich kosztów dysplazji szyjki macicy. 34
Tab. 22. Koszty wykorzystane w analizie. 35
Tab. 23. Alternatywny zestaw użyteczności wykorzystany w analizie wrażliwości. 39
[redacted] 53
[redacted] 54
[redacted] 54


54
55
56
56
56
57
58
59
60
73
73
73
74

[redacted] 75
[redacted] 75
[redacted] 75
[redacted] 76
[redacted] 76
[redacted] 77
[redacted] 78
[redacted] 79
[redacted] 81
Tab. 49. Wartości wykorzystane do oszacowania odsetków pacjentów, u których przeprowadzono histerektomię. 85
Tab. 50. Szacownie średniej ceny Cervarixu®..... 86
Tab. 51. Oszacowanie kosztów leczenia nowotworów związanych z HPV, uwzględnionych w niniejszej analizie..... 87
Tab. 52. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 11.02.2021 r. 91
Tab. 53. Zestawienie prac włączonych do przeglądu użyteczności..... 93
Tab. 54. Zestawienie prac wykluczonych z przeglądu użyteczności..... 94
Tab. 55. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego. 95

Tab. 56. Przegląd wartości użyteczności uzyskanych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego. 96
Tab. 57. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 15.03.2021 r. 99
Tab. 58. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukania: 15.03.2021 r. 99
Tab. 59. Wykaz prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych. 101
Tab. 60. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych. 102
Tab. 61. Podsumowanie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych vs 2vHPV. 106
Tab. 62. Podsumowanie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych vs placebo. 107
Tab. 63. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej i nieróżnicujących porównywanych technologii w analizie podstawowej. 109

Bibliografia

AKL Gardasil 2021	HealthQuest. Gardasil® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016
APD Gardasil 2021	HealthQuest. Gardasil® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
Ault 2007	Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet (London, England). 2007;369(9576):1861-8.
BIA Gardasil 2021	HealthQuest. Gardasil® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2021.
Bigras 2005	Bigras G, de Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. British journal of cancer. 2005;93(5):575-81.
Brisson 2014	Brisson M. Incremental Cost-Effectiveness of the 9-valent vs the 4-valent HPV vaccine in the U.S. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) meeting; Atlanta2014.
Brisson 2016	Brisson M, Laprise JF, Chesson HW, Drolet M, Malagon T, Boily MC, et al. Health and Economic Impact of Switching from a 4-Valent to a 9-Valent HPV Vaccination Program in the United States. J Natl Cancer Inst. 2016;108(1).
Brisson 2016	Brisson M, Laprise JF, Chesson HW, et al. Health and Economic Impact of Switching from a 4-Valent to a 9-Valent HPV Vaccination Program in the United States. J Natl Cancer Inst 2016;108.
Bruni 2019	Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Poland. Summary Report 17 June 2019.
Chesson 2016	Chesson HW, Markowitz LE, Hariri S, Ekwueme DU, Saraiya M. The impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States: Estimates from a simplified transmission model. Human vaccines & immunotherapeutics. 2016;12(6):1363-72.
ChPL Cervarix	European Medicines Agency. Science Medicines Health. Cervarix. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf
ChPL Gardasil	European Medicines Agency. Science Medicines Health. Gardasil. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf
Ciapponi 2011	Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2011;6(10):e25493
Coste 2003	Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Gales C, Cartier I, Molinie V, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7392):733.

Dasbach 2008a Dasbach E, Insigna R, Elbasha E. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent humanpapillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK. BJOG 2008;115:947-56.

Dasbach 2008b Dasbach EJ, Largeron N, Elbasha EH. Assessment of the cost-effectiveness of a quadrivalent HPV vaccine in Norway using a dynamic transmission model. Expert Rev Pharmacoecon Out-comes Res. 2008 Oct;8(5):491-500.

De Aloysio 1994 De Aloysio D, Miliffi L, Iannicelli T, Penacchioni P, Bottiglioni F. Intramuscular interferon-beta treatment of cervical intraepithelial neoplasia II associated with human papillomavirus infection. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 1994;73(5):420-4.

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

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

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

Garland 2007 Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. The New England journal of medicine. 2007;356(19):1928-43.

Garnett i Anderson 1994 Garnett GP, Anderson RM. Balancing sexual partnerships in an age and activity stratified model of HIV transmission in heterosexual populations. IMA journal of mathematics applied in medicine and biology. 1994;11(3):161-92.

Giuliano 2011 Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. The New England journal of medicine. 2011;364(5):401-11.

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

Gold MR, Franks P, McCoy KI, Fryback DG. Toward consistency in costutility analyses: using national measures to create condition-specific values. Med Care 1998;36:778-92

Golicki 2017 Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. Arch Med Sci. 2017 Feb 1;13(1):191-200. doi: 10.5114/aoms.2015.52126. Epub 2015 Jun 9. PMID: 28144271; PMCID: PMC5206353.

GUS Ludność 2012 Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny Polski 2012 (dane z 2011). Str. 60-63. [dostęp 24.07.3013] http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm

GUS Ludność 2016 Ludność według płci i pojedynczych roczników wieku. Stan w dniu: 31 XII 2016.http://swaid.stat.gov.pl/Demografia_dashboards/Raporty_predefiniowane/RAP_DBD_DEM_2.aspx, ostatni dostęp: 20.08.2018 r.

GUS Ludność 2017 Główny Urząd Statystyczny. Baza Demografia. Wyniki badań bieżących: Stan i struktura ludności, ludność stan w dniu 31 XII 2017. http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx, ostatni dostęp: 24.05.2018 r.

GUS Stan zdrowia 2014 Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html, ostatni dostęp:17.08.2018 r.

GUS Tablice trwania życia 2016	Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Tablice trwania życia 1990-2016 https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/1/1/7/lifetables1990-2016.xls, ostatni dostęp: 05.06.2018 r.
Hernandez 2008	Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, Thompson P, McDuffie K, Shvetsov YB, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. EmergInfectDis. 2008;14(6):888-94
Hethcote 1997	Hethcote HW. An age-structured model for pertussis transmission. Mathematical biosciences. 1997;145(2):89-136.
Ho 2002	Ho GY, Studentsov Y, Hall CB, Bierman R, Beardsley L, Lempa M, et al. Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus (HPV) infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus-like particles. The Journal of infectious diseases. 2002;186(6):737-42.
Ho 2004	Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. Cancer EpidemiolBiomarkers Prev. 2004;13(1):110-6.
Insinga 2007	Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Puig A, Reynales-Shigematsu LM. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. Vaccine. 2007 Dec 21;26(1):128-39.
Januszek-Michalecka 2015	Januszek-Michalecka L. Wieloczynnikowa analiza efektywności Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy. Rozprawa doktorska. Poznań, 2015.
Jit 2011	Jit M, Demarteau N, Elbasha E, Ginsberg G, Kim J, Praditsitthikorn N, et al. Human papillomavirus vaccine introduction in low-income and middle-income countries: guidance on the use of cost-effectiveness models. BMC Med. 2011;9:54.
Joura 2007	Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet (London, England). 2007;369(9574):1693-702.
Joura 2015	Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. The New England journal of medicine. 2015;372(8):711-23.
Kataja 1989	Kataja V, Syrjanen K, Mantyjarvi R, Vayrynen M, Syrjanen S, Saarikoski S, et al. Prospective follow-up of cervical HPV infections: life table analysis of histopathological, cytological and colposcopic data. European journal of epidemiology. 1989;5(1):1-7.
Kornafel Mądry 2013	Kornafel J, Mądry R. Nowotwory kobiecego układu płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
Majewski Rudnicka 2013	Majewski S, Rudnicka I. Choroby przenoszone drogą płciową w Polsce w 2011 roku. Przegl. Epidemiol. 2013; 67:379–381.
Matsumoto 2006	Matsumoto K, Yasugi T, Oki A, Fujii T, Nagata C, Sekiya S, et al. IgG antibodies to HPV16, 52, 58 and 6 L1-capsids and spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia. Cancer letters. 2006;231(2):309-13.
Mitchell 1998	Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstetrics and gynecology. 1998;91(4):626-31.
Myers 2000	Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. Am J Epidemiol. 2000;151:1158-71.

Myers 2004	Myers E, Green S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analogue scales vs time trade-off elicitation. Proceedings of the 21st International Papilloma-virus Conference. Abstract no. 390.2. Mexico City, Mexico. 2004
dane NFZ 2016	Narodowy Fundusz Zdrowia. https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx, ostatni dostęp: 16.07.2018 r.
Onda 2003	Onda T, Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, et al. Characterization of IgA response among women with incident HPV 16 infection. Virology. 2003;312(1):213-21.
Palefsky 2011	Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. The New England journal of medicine. 2011;365(17):1576-85.
Patel 2013	Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. BMC Infect Dis. 2013;13:39.
Potemski Polkowski 2015	Potemski P, Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego. Aktualizacja na dzień 02.12.2015
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie RM	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 15 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2018 r. [Dz.U. 2017 poz. 1747].
Sanders 2003	Sanders GD, Taira AV. Cost effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. Emerg Infect Dis. 2003;9:37-48
SEER 2005	Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Public-Use Data (1973-2002), : National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; [updated April 2005. Available from: www.seer.cancer.gov
Spaczyński 2010	Spaczyński M, Karowicz-Bilińska A, Nowak-Markowitz E, Uchlik J, Januszek-Michałecka L. Podsumowanie realizacji Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych lata 2007 - 2010 (wrzesień).
Sycuro 2008	Sycuro LK, Xi LF, Hughes JP, Feng Q, Winer RL, Lee SK, et al. Persistence of genital human papillomavirus infection in a long-term follow-up study of female university students. The Journal of infectious diseases. 2008;198(7):971-8.
Ustawa refundacyjna 2011	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).
Weiss 2014	Weiss TP, M.; Dasbach. Potential health and economic impact of the investigational 9-valent HPV vaccine in the United States. International Papillomavirus Conference; 08/21/2014; Seattle2014.
Wenzel 2005	Wenzel L, DeAlba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D, Krebs L, et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors. Gynecol Oncol. 2005; 97: 310-7.
Westergaard 1981	Westergaard L, Norgaard M. Severe cervical dysplasia. Control by biopsies or primary conization? A comparative study. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 1981;60(6):549-54.