

OCENA KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

Bezpośrednie korzyści szczepionek przeciwko HPV (HPV2, HPV4 i HPV9) w odniesieniu do zmian przednowotworowych i raka szyjki macicy w Polsce

Autorzy:

Marcin Gąsiorowski
Magdalena Mrożek-Gąsiorowska
Oskar Pankiewicz

Wersja 1.0

Kraków, marzec 2022 r.



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

ul. Rusznikarska 12/42, 31-261 Kraków

tel.: +48 508 086 987

e-mail: biuro@pracowniaHTA.pl

www.pracowniaHTA.pl

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

Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

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

Spis treści

1. Wprowadzenie.....	5
2. Porównanie dostępnych na rynku szczepionek przeciwko HPV.....	6
3. Metodyka analizy.....	8
4. Założenia i dane wejściowe	9
4.1. Zachorowania i zgony z powodu raka szyjki macicy w Polsce.....	9
4.2. Rozkład typów HPV w analizowanych stanach chorobowych	11
4.3. Dane dotyczące populacji i poziomu wyszczepialności.....	12
4.4. Skuteczność szczepień przeciwko HPV.....	13
5. Bezpośrednie korzyści zdrowotne szczepień przeciwko HPV.....	16
5.1. Wariant 1	16
5.2. Wariant 2	22
6. Podsumowanie oraz wnioski końcowe.....	28
7. Bibliografia.....	29
8. Spis tabel.....	32
9. Spis rysunków	33

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (<i>Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i>)
AS04	Adiuwant 04 (<i>Adjuvant System 04</i>)
CC	Rak szyjki macicy (<i>Cervical Cancer</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CIN	Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>)
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego (<i>Human Papillomavirus</i>)
HPV2v	2-walentna szczepionka przeciwko HPV (<i>Bivalent HPV Vaccine</i>)
HPV4v	4-walentna szczepionka przeciwko HPV (<i>Quadrivalent HPV Vaccine</i>)
HPV9v	9-walentna szczepionka przeciwko HPV (<i>Nine-valent HPV Vaccine</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
MPL	Monofosforyl lipidu A (<i>Monophosphoryl Lipid A</i>)
MZ	Minister Zdrowia (<i>Ministry of Health</i>)

1. Wprowadzenie

W ramach „Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030” jako jedno z zadań wskazano rozpoczęcie od 2021 r. w Polsce procesu szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) dziewcząt w wieku dojrzewania [1].

W Programie Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2022, opublikowanym przez Głównego Inspektora Sanitarnego, szczepienie przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) znajduje się na liście szczepień zalecanych – niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia. Szczepienie zalecane jest szczególnie osobom od ukończenia 9 roku życia w celu uodpornienia przeciw chorobom wywołanym przez określone typy wirusa HPV (przed inicjacją seksualną). Liczba dawek i schemat szczepienia powinien być natomiast zgodny ze wskazaniami producenta szczepionki. W PSO zaleca się realizację szczepień w ramach programów profilaktyki zdrowotnej [2].

Aktualnie trzy szczepionki (Cervarix, Gardasil oraz Gardasil9) są zarejestrowane do stosowania w zapobieganiu zakażeniom HPV na rynku europejskim. Szczepionki te różnią się przede wszystkim liczbą typów HPV zawartych w ich składzie oraz skutecznością ochrony krzyżowej przeciwko typom HPV nie zawartym w danej szczepionce.

W związku z wnioskami o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu szczepionki Cervarix oraz szczepionki Gardasil, złożonymi do MZ w 2021 roku, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oceniła oba te produkty i Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację, zarówno dla produktu Cervarix, jak również dla produktu Gardasil [3, 4].

Od listopada 2021 r. szczepionka Cervarix dostępna jest w Polsce z 50% odpłatnością świadczeniobiorcy w ramach Wykazu leków refundowanych, natomiast szczepionki Gardasil oraz Gardasil9 nadal dostępne są wyłącznie na rynku prywatnym jako pełnopłatne, ewentualnie poprzez programy polityki zdrowotnej realizowane przez jednostki samorządu terytorialnego.

Celem niniejszej analizy jest oszacowanie bezpośrednich korzyści zdrowotnych (tj. ochrony zaszczepionej kohorty kobiet, nie uwzględniając pośredniego wpływu szczepień na populację) zastosowania szczepionek przeciwko HPV (HPV2, HPV4 i HPV9) w odniesieniu do zmniejszenia liczby przypadków zmian przednowotworowych i raka szyjki macicy w Polsce.

2. Porównanie dostępnych na rynku szczepionek przeciwko HPV

Tabela 1. Zestawienie charakterystyk produktów leczniczych (wybrane elementy ChPL) produktów leczniczych Cervarix® oraz Gardasil® i Gardasil9®

Cecha	Cervarix®	Gardasil®	Gardasil9®
Nazwa produktu leczniczego	Cervarix zawieszina do wstrzykiwań Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)	Gardasil, zawieszina do wstrzykiwań Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana)	Gardasil 9 zawieszina do wstrzykiwań 9-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (rekombinowana, adsorbowana)
Skład jakościowy i ilościowy	<p>1 dawka (0,5 ml) zawiera: Białko L1^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 16 – 20 mikrogramów Białko L1^{2,3,4} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 18 – 20 mikrogramów</p> <p>¹Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV=<i>Human Papillomavirus</i>) ² z adiuwantem AS04 zawierającym: 3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL)³ – 50 mikrogramów ³adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH)₃) - ogółem 0,5 mg Al³⁺ ⁴białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych (<i>virus-like particles</i> - VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z <i>Trichoplusia ni</i></p>	<p>1 dawka (0,5 ml) zawiera około: Białko L1^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 6 – 20 mikrogramów Białko L1^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 11 – 40 mikrogramów Białko L1^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 16 – 40 mikrogramów Białko L1^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 18 – 20 mikrogramów</p> <p>¹ wirus brodawczaka ludzkiego (HPV=<i>Human Papillomavirus</i>) ² białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) technologią rekombinacji DNA ³adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (225 mikrogramów Al)</p>	<p>1 dawka (0,5 ml) zawiera około: Białko L1^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 6 – 30 mikrogramów Białko L1^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 11 – 40 mikrogramów Białko L1^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 16 – 60 mikrogramów Białko L1^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 18 – 40 mikrogramów Białko L1^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 31 – 20 mikrogramów Białko L1^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 33 – 20 mikrogramów Białko L1^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 45 – 20 mikrogramów Białko L1^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 52 – 20 mikrogramów Białko L1^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego¹ typu 58 – 20 mikrogramów</p> <p>¹ Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human Papillomavirus</i>) = HPV ² Białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) technologią rekombinacji DNA ³ Adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,5 miligrama Al)</p>
Adiuwant	adiuwant AS04 zawierający 3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) (adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) ₃))	amorficzny hydroksyfosforanosiarczan glinu	amorficzny hydroksyfosforanosiarczan glinu

Cecha	Cervarix®	Gardasil®	Gardasil9®
Wskazania do stosowania	Cervarix jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9. roku życia przeznaczoną do profilaktyki zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusabrodawczaka ludzkiego (HPV).	Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> • zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); • brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. 	Szczepionka Gardasil 9 jest wskazana do czynnego uodparniania osób w wieku od 9 lat przeciw następującym chorobom wywoływanym przez wirusa HPV: <ul style="list-style-type: none"> • zmiany przednowotworowe oraz rak szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytnicy, wywoływane przez szczepionkowe typy HPV • brodawki narządów płciowych (kłykcin kończystych) wywoływane przez określone typy wirusa HPV.
Dawkowanie	Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej. <i>W wieku 9 do 14 lat włącznie:</i> Dwie dawki każda po 0,5 ml. Druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. * Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem 5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki.	Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej. <i>Osoby w wieku od 9 do 13 lat włącznie</i> Gardasil może zostać podany zgodnie z 2-dawkowym schematem (0,5ml w 0, 6 miesiącu). <i>Osoby w wieku 14 lat i starsze</i> Gardasil należy podawać zgodnie z 3-dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu).	<i>Pacjenci w wieku od 9 do 14 lat włącznie w chwili podania pierwszej dawki</i> Gardasil 9 można podawać według schematu 2-dawkowego. Drugą dawkę należy podać pomiędzy 5 a 13 mies. po pierwszej dawce. Jeśli druga dawka szczepionki zostanie podana wcześniej niż 5 mies. po pierwszej dawce, zawsze należy podać trzecią dawkę. Gardasil 9 można podawać według schematu 3-dawkowego (0, 2, 6 mies.). Drugą dawkę należy podać co najmniej mies. po pierwszej dawce, a trzecią dawkę należy podać co najmniej 3 mies. po drugiej dawce. Wszystkie trzy dawki powinny być podane w ciągu 1 roku.
Właściwości farmakodynamiczne	Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego kod ATC: J07BM02	Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciwwirusowa kod ATC: J07BM01	Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka kod ATC: J07BM03
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Belgia	MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francja	MSD VACCINS 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francja
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (UE) zgodnie z ChPL	20 września 2007 r. (przedłużenie: 17 wrzesień 2012 r.)	20 września 2006 r. (przedłużenie 27 lipca 2011 r.)	10 czerwca 2015 r. (przedłużenie 16 stycznia 2020 r.)

3. Metodyka analizy

W oszacowaniu bezpośrednich efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania szczepień przeciwko HPV wykorzystano kohortowy model Markowa – Global Cervarix Model - opracowany przez Demarteau 2012 [5], który ocenia wpływ szczepień w okresie całego życia pacjenta – horyzont dożywności.

Model ten wykorzystano w analizach HTA dla produktu Cervarix, które zostały złożone do MZ w 2021 roku w ramach wniosku o objęcie refundacją, po przystosowaniu do warunków polskich, uwzględniając polskie dane epidemiologiczne, a także dane dotyczące m.in. zużycia zasobów.

W ramach niniejszej analizy zostały zaktualizowane/zweryfikowane dane wejściowe modelowania dotyczące zachorowań i zgonów z powodu raka szyjki macicy oraz dane dotyczące rozkładu typów HPV w poszczególnych analizowanych stanach chorobowych.

Zarówno szczepionka Cervarix®, jak również szczepionki Gardasil® oraz Gardasil9® w porównaniu z brakiem szczepienia są preparatami skutecznymi w prewencji zmian przednowotworowych szyjki macicy (śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy), a tym samym raka szyjki macicy związanych z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). W opracowywanych modelach dla poszczególnych szczepionek przyjmuje się jednak różne założenia co do poziomu ich skuteczności.

W niniejszej analizie oszacowanie bezpośrednich efektów zdrowotnych szczepień przeprowadzono w dwóch wariantach. W wariacie 1 przyjęto założenia co do skuteczności szczepień zgodnie z tymi przyjętymi w analizach HTA dla produktu Cervarix (oszacowanie skuteczności ogólnej) [3]. W wariacie 2 zmieniono natomiast założenia co do poziomu skuteczności szczepień, przyjmując różny jej poziom w zależności od typu HPV (na podstawie założeń przyjętych w analizie holenderskiej RIVM 2020 [17]).

4. Założenia i dane wejściowe

4.1. Zachorowania i zgony z powodu raka szyjki macicy w Polsce

W analizie przyjęto te same założenia dotyczące częstości zachorowań i zgonów z powodu raka szyjki macicy w Polsce, które były przyjęte w analizach HTA dla produktu Cervarix złożonych do MZ w 2021 r. w ramach wniosku o objęcie refundacją.

Model oparto na danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [6]. W niniejszej analizie dane KRN uaktualniono o najnowsze dane opublikowane w lutym 2022 roku i dotyczące 2019 roku (w analizach HTA wykorzystano najbardziej aktualne w tamtym okresie dane za 2017 rok) (Tabela 2).

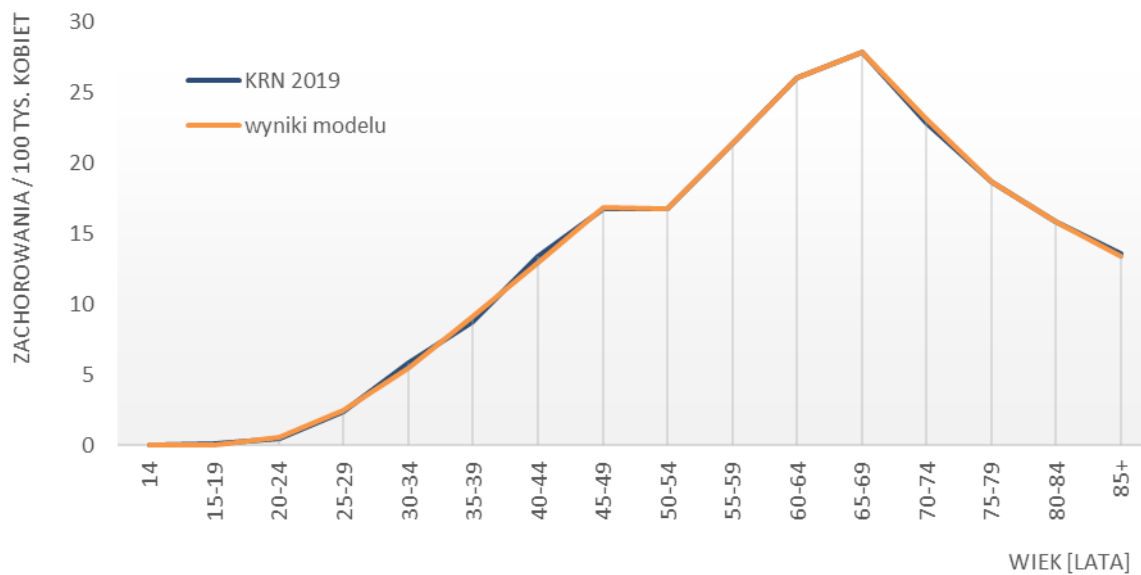
Szczepienie przeciwko HPV ukierunkowane jest przede wszystkim na zapobieganie zmianom przednowotworowym szyjki macicy i rakowi szyjki macicy. Na podstawie danych Centrum Onkologii KRN w 2019 roku w Polsce na nowotwór złośliwy szyjki macicy oraz raka *in situ* szyjki macicy zachorowało odpowiednio 2 407 i 1 063 kobiet (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił odpowiednio 7,3 i 4,7/100 000). W tym samym roku z powodu choroby nowotworowej szyjki macicy zmarło w Polsce 1 569 kobiet (współczynnik standaryzowany wynosił 3,9/100 000) [6].

Poniższe wykresy odzwierciedlają zależną od wieku roczną zapadalność i umieralność na raka szyjki macicy w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów za rok 2019 oraz wyniki procesu modelowania. Zestawienie wykresów pokazuje, że model prawidłowo odzwierciedla obserwowany w Polsce przebieg krzywej zapadalności i umieralności na raka szyjki macicy. Model niemal dokładnie odzwierciedla faktyczną sytuację kliniczną w ciągu całego okresu obserwacji kohorty. Współczynnik ten jest zatem prawidłowo odzwierciedlany w procesie modelowania.

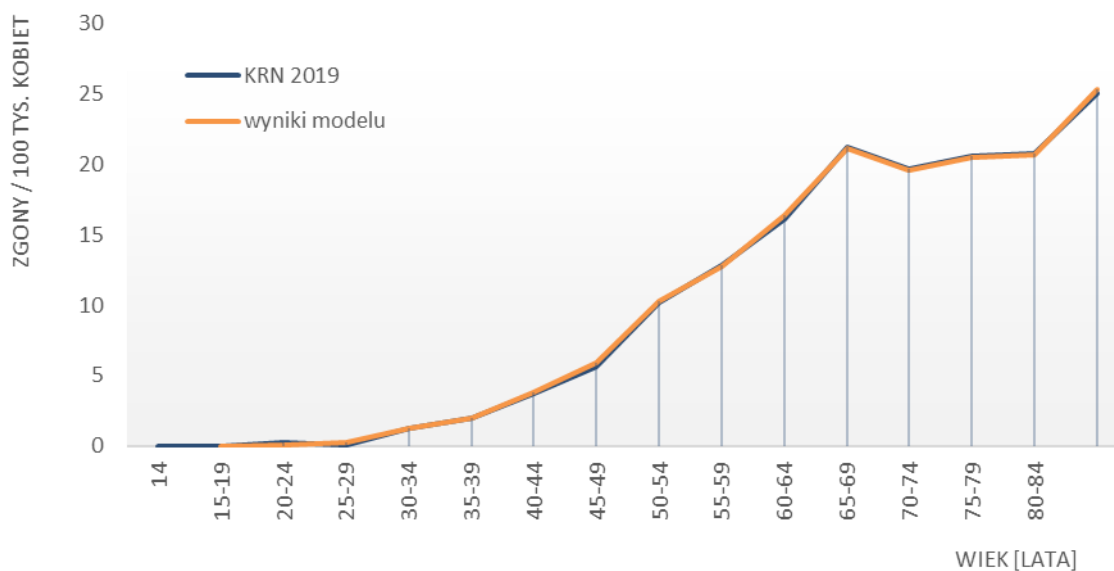
Tabela 2. Zachorowania i zgony z powodu raka szyjki macicy (ICD-10: C53) – współczynniki surowe / 100 tys. kobiet (dane KRN 2019)

	Wiek [lata]															
	0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
zachorowania	0,00	0,11	0,49	2,39	5,88	8,80	13,38	16,82	16,77	21,40	26,04	27,84	22,92	18,70	15,86	13,56
zgon	0,00	0,00	0,30	0,08	1,30	2,01	3,70	5,66	10,22	12,84	16,09	21,16	19,61	20,55	20,69	25,04

Rysunek 1. Zachorowania na raka szyjki macicy w Polsce w 2019 roku



Rysunek 2. Zgony z powodu raka szyjki macicy w Polsce w 2019 roku



4.2. Rozkład typów HPV w analizowanych stanach chorobowych

W analizie przyjęto te same założenia dotyczące rozkładu typów HPV w Polsce, które były przyjęte w analizach HTA dla produktu Cervarix złożonych do MZ w 2021 r. w ramach wniosku o objęcie refundacją (w ramach weryfikacji i aktualizacji danych w ramach niniejszej analizy potwierdzono brak nowszych danych w bazie).

Dane dotyczące rozkładu typów HPV w populacji kobiet uzyskano z bazy ICO/IARC HPV *Information Centre* [7]. Dla stanów CIN1 i CIN23 nie odnaleziono w tej bazie danych dla Polski. Przyjęto konserwatywne podejście zakładające, że rozkład typów HPV u kobiet z CIN1 oraz CIN23 w Polsce jest taki jak w Europie ogółem.

Tabela 3. Przyjęty w analizie rozkład typów HPV w poszczególnych stanach chorobowych w Polsce

Typ HPV	CC [%] (CI _{95%})	CIN23 [%] (CI _{95%})	CIN1 [%] (CI _{95%})
	Polska	Europa #	Europa #
6	0,0 (0,0; 1,1)	3,4 (3,1; 3,7)	7,0 (6,5; 7,4)
11	0,0 (0,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,6)	3,2 (2,9; 3,6)
16	62,8 (59,7; 65,7)	47,7 (46,8; 48,1)	20,7 (20,1; 21,2)
18	25,3 (22,8; 28,1)	7,1 (6,7; 7,4)	6,4 (6,0; 6,7)
31	2,3 (1,1; 4,4)	12,4 (11,9; 12,9)	9,9 (9,5; 10,3)
33	1,7 (0,8; 3,6)	8,8 (8,4; 9,2)	4,8 (4,5; 5,1)
35	1,0 (0,3; 2,9)	3,0 (2,7; 3,2)	3,2 (3,0; 3,5)
39	1,0 (0,3; 2,9)	3,4 (3,2; 3,7)	5,2 (4,8; 5,6)
45	7,0 (4,6; 10,4)	3,5 (3,3; 3,8)	3,6 (3,3; 3,9)
51	0,0 (0,0; 1,3)	5,8 (5,4; 6,1)	10,0 (9,5; 10,6)
52	2,3 (1,1; 4,7)	8,5 (8,1; 8,9)	7,6 (7,2; 8,1)
56	1,3 (0,5; 3,4)	2,5 (2,3; 2,8)	6,6 (6,2; 7,0)
58	1,1 (0,4; 2,9)	4,5 (4,2; 4,8)	4,8 (4,4; 5,2)
59	0,3 (0,1; 1,9)	1,5 (1,3; 1,7)	4,2 (3,8; 4,5)
26	0,0 (0,0-1,7)	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,5)
30	0,0 (0,0-4,4)	0,0 (0,0; 0,4)	0,4 (0,2; 0,9)
34	0,0 (0,0-2,3)	0,2 (0,1; 0,5)	0,1 (0,0; 0,4)
53	0,0 (0,0-1,3)	4,1 (3,7; 4,5)	8,7 (8,2; 9,3)
66	0,3 (0,1; 1,9)	2,4 (2,2; 2,7)	7,7 (7,2; 8,1)
67	0,0 (0,0-4,4)	0,5 (0,3; 0,8)	1,9 (1,6; 2,4)
68	0,3 (0,1; 1,9)	2,1 (1,8; 2,3)	2,4 (2,2; 2,7)
69	-	0,2 (0,1; 0,4)	0,3 (0,1; 0,5)
70	0,0 (0,0; 2,0)	1,8 (1,5; 2,1)	2,4 (2,1; 2,8)
73	0,0 (0,0; 3,5)	1,5 (1,3; 1,8)	2,7 (2,4; 3,2)
82	0,0 (0,0; 3,5)	1 (0,8; 1,3)	1,3 (1,1; 1,6)
85	-	0,2 (0; 0,6)	0,1 (0; 0,5)
97	-	-	-
typ 16, 18	82,6	44,6	23,5
cross (5 typów) &	13,5	30,7	26,6
cross (10 typów) §	16,9	43,8	52,0
cross (12 typów) @	17,4	47,5	60,7

Typ HPV	CC [%] (CI _{95%})	CIN23 [%] (CI _{95%})	CIN1 [%] (CI _{95%})
	Polska	Europa #	Europa #
onkogenne	x	x	75,5
typ 6, 11	x	x	10,2

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

Tabela 4. Przyjęty w analizie rozkład onkogennych typów HPV w poszczególnych stanach chorobowych w Polsce

onkogenne HPV – zawarte w dostępnych szczepionkach przeciwko HPV [%] (CI _{95%})									
	HPV gatunek α-7			HPV gatunek α-9					inne
	HPV-18	HPV-39	HPV-45	HPV-16	HPV-31	HPV-33	HPV-52	HPV-58	HPV-51
CIN1	6,4 (6,0; 6,7)	5,2 (4,8; 5,6)	3,6 (3,3; 3,9)	20,7 (20,1; 21,2)	9,9 (9,5; 10,3)	4,8 (4,5; 5,1)	7,6 (7,2; 8,1)	4,8 (4,4; 5,2)	10,0 (9,5; 10,6)
CIN23	7,1 (6,7; 7,4)	3,4 (3,2; 3,7)	3,5 (3,3; 3,8)	47,7 (46,8; 48,1)	12,4 (11,9; 12,9)	8,8 (8,4; 9,2)	8,5 (8,1; 8,9)	4,5 (4,2; 4,8)	5,8 (5,4; 6,1)
CC	25,3 (22,8; 28,1)	1,0 (0,3; 2,9)	7,0 (4,6; 10,4)	62,8 (59,7; 65,7)	2,3 (1,1; 4,4)	1,7 (0,8; 3,6)	2,3 (1,1; 4,7)	1,1 (0,4; 2,9)	0,0 (0,0; 1,3)

4.3. Dane dotyczące populacji i poziomu wyszczepialności

W modelowaniu początkowy wiek hipotetycznej kohorty kobiet ustalono na 13 lat (rozpoczęcie modelowania). Ustalono także, że szczepienie przeciwko HPV zostanie przeprowadzone u tych kobiet w wieku 14 lat. Przyjęto, iż wielkość populacji kobiet w wieku 14 lat w Polsce wynosi 196 022 dziewcząt (kohorta urodzeniowa). Dodatkowo w modelu przyjęto 60% poziom wyszczepialności populacji docelowej, uwzględniając zapisy „Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030”, gdzie wśród oczekiwanych rezultatów wskazano m.in. zaszczepienie do końca 2028 r. przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV).

Założenia te są zgodne z założeniami przyjętymi w analizach HTA dla produktu Cervarix [3].

W ramach niniejszej analizy zaprezentowano także dodatkowo wyniki w przeliczeniu na populację 100 tys. osób. Oszacowano również potencjalne maksymalne bezpośrednie korzyści zdrowotne, możliwe do uzyskania przy założeniu 100% poziomu wyszczepienia populacji.

4.4. Skuteczność szczepień przeciwko HPV

4.4.1. Skuteczność ogólna – wariant 1

W wariantcie 1 oszacowania efektów zdrowotnych szczepień przeciwko HPV założenia dotyczące skuteczności poszczególnych szczepionek przyjęto na takim samym poziomie jak w analizach HTA dla produktu Cervarix [3].

Dane dotyczące skuteczności szczepienia przeciwko HPV z zastosowaniem produktu Cervarix® oraz Gardasil®/Gardasil9® uwzględnione w modelu pochodzą przede wszystkim z badań PATRICIA (Cervarix®) oraz FUTURE (Gardasil®), a także zostały ustalone na podstawie opinii ekspertów [3].

Skuteczność ogólna szczepień w zapobieganiu poszczególnym stanom chorobowym została skalkulowana na podstawie odsetka przypadków spowodowanych przez określone typy HPV pomnożonego przez skuteczność szczepienia w populacji kobiet niezakażonych danym typem HPV [12, 14, 15]. Skuteczność szczepionek Cervarix® oraz Gardasil®/Gardasil9® w zapobieganiu CIN oraz rakowi szyjki macicy, które są związane z zakażeniem typami HPV zawartymi w danym produkcie została przyjęta na poziomie 98% dla wszystkich szczepionek (wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność w zakresie 96-100%) [8-13]. Ochrona krzyżowa (ochrona względem zakażenia typem HPV innym niż ten zawarty w szczepionce) w odniesieniu do zakażenia 10 innymi najczęściej występującymi onkogennymi typami HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) została oceniona w badaniach klinicznych dla poszczególnych produktów (badania PATRICIA i FUTURE) [13-16].

W tabeli poniżej (Tabela 5) zestawiono wartości dotyczące skuteczności szczepionek, które uwzględniono w modelu w wariantcie 1.

Tabela 5. Skuteczność szczepień – wariant 1

Parametr	Skuteczność Cervarix® (vs Gardasil® / Gardasil9®)	Skuteczność Gardasil®	Skuteczność Gardasil9®
CIN1			
- HPV 16/18	98%	98%	98%
- ochrona krzyżowa	47,7% / 37,2%	23,4%	98,6%
Skuteczność ogólna CIN1	50,3%	29,7%	47,1%
CIN23			
- HPV 16/18	98%	98%	98%
- ochrona krzyżowa	68,4% / 56,2%	32,5%	96,3%
Skuteczność ogólna CIN23	64,9%	42,7%	62,8%
Rak szyjki macicy			
- HPV 16/18	98%	98%	98%
- ochrona krzyżowa	68,4% / 91,4%	32,5%	96,3%
Skuteczność ogólna CC	93,2%	43,0%	79,6%

4.4.2. Skuteczność wobec określonych typów HPV - wariant 2

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono dodatkowe oszacowanie bezpośrednich korzyści zdrowotnych szczepień przeciwko HPV, zmieniając pierwotne (przyjęte w analizach HTA) założenia co do poziomu skuteczności szczepień. Przyjęte w modelu założenia oparto na założeniach analizy holenderskiej RIVM 2020 [17], w której uwzględniono różną skuteczność poszczególnych szczepionek względem 9 onkogennych typów HPV zawartych w dostępnych na rynku szczepionkach (HPV-16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 58) w zapobieganiu zmianom CIN2+ oraz raka szyjki macicy.

Poziom skuteczności szczepionek względem poszczególnych typów HPV w odniesieniu do zmian CIN2+ oraz raka szyjki macicy uwzględniony w modelu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6).

Skuteczność szczepionek względem onkogennych typów HPV-16 i HPV-18 dla wszystkich szczepionek przyjęto na tym samym poziomie jak w wariantcie 1, tj. 98% (na podstawie badań RCT oceniających szczepionkę dwuwalentną względem braku szczepienia oraz szczepionkę czterowalentną względem braku szczepienia) [18, 19, 20, 21]. Założenia dotyczące skuteczności szczepionek wobec innych onkogennych typów HPV zawartych w szczepionce dziewięciowalentnej (HPV9v) oparto na danych uzyskanych z badania oceniającego skuteczność HPV9v w porównaniu ze szczepionką czterowalentną (HPV4v) [18, 21]. W przypadku szczepionki HPV4v uwzględniono również ochronę krzyżową przeciwko HPV-31 zgodnie z dokumentacją EMA EPAR dotyczącą skuteczności klinicznej przeciwko CIN2+ [20]. W przypadku szczepionki dwuwalentnej (HPV2v) uwzględniono natomiast ochronę krzyżową względem typów HPV-31, HPV-33, HPV-39, HPV-45 oraz HPV-51, tj. dotyczącą onkogennych typów, w przypadku których w dokumentacji EMA EPAR zgłoszono istotną ochronę krzyżową w zapobieganiu CIN2+ [19]. Ochrona krzyżowa przed zakażeniem tymi typami (z wyjątkiem HPV-51) została potwierdzona w nadzorze epidemiologicznym w Holandii, gdzie HPV2v jest stosowana od 2009 roku [22, 23, 24, 25]. Ponadto wyniki nadzoru epidemiologicznego sugerują, że ochrona krzyżowa HPV2v dotyczy dodatkowo typów HPV-52 i HPV-58 [24], jednak nie zostało to uwzględnione w oszacowaniach.

Przyjęte w modelu założenia potwierdzone zostały również w innych badaniach. W przypadku szczepionki HPV4v w Norwegii odnotowano istotną statystycznie ochronę krzyżową w nadzorze epidemiologicznym w odniesieniu do HPV-31 [26]. W Australii, gdzie od początku stosowano HPV4v, badania przeprowadzone po wprowadzeniu szczepień wykazały znacznie mniejszą częstość występowania HPV-31/33/45 łącznie u kobiet zaszczepionych w porównaniu z kobietami nieszczepionymi [27, 28], ale HPV-45 nadal dominował wśród tych typów [29]. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania typów HPV gatunku α -9, genetycznie spokrewnionych z HPV-16, zmniejszyła się istotnie u kobiet, które otrzymały tylko szczepionkę HPV4v, ale częstość występowania typów HPV gatunku α -7, genetycznie spo-

krewnionych z HPV-18, nie zmniejszyła się [30]. W Luksemburgu natomiast, gdzie od 2008 roku u dorastających dziewcząt stosowano HPV2v lub HPV4v, zaobserwowano znaczną ochronę przed HPV-31/33/45/52/58 u dziewcząt, które otrzymały HPV2v, ale nie u dziewcząt, które otrzymały HPV4v [31].

Tabela 6. Skuteczność szczepień – wariant 2

Szczepionka	onkogenne HPV – zawarte w szczepionkach przeciwko HPV								
	HPV gatunek α -7			HPV gatunek α -9					inne
	HPV-18	HPV-39	HPV-45	HPV-16	HPV-31	HPV-33	HPV-52	HPV-58	HPV-51
HPV2v	98%	75%	82%	98%	88%	68%	x	x	54%
HPV4v	98%	x	x	98%	56%	x	x	x	x
HPV9v	98%	x	97%	98%	97%	97%	97%	97%	x

5. Bezpośrednie korzyści zdrowotne szczepień przeciwko HPV

5.1. Wariant 1

Wyniki analizy wskazują, że rozszerzenie profilaktyki raka szyjki macicy o szczepienie przeciwko HPV z zastosowaniem szczepionki Cervarix lub Gardasil/Gardasil9 w dożywotnim horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi. W porównaniu do braku szczepień wszystkie strategie z zastosowaniem szczepienia przeciwko HPV wykazują wyższą skuteczność w odniesieniu do zapobiegania występowaniu zarówno CIN, jak również zachorowań i zgonów związanych z rakiem szyjki macicy.

W analizie oszacowano, że w ocenianej kohorcie kobiet zastosowanie szczepionki Cervarix, przy założeniu osiągnięcia planowanego 60% poziomu wyszczepienia populacji, może skutkować uzyskaniem 21 001 dodatkowych lat życia w porównaniu z brakiem szczepienia, a w przypadku szczepionek Gardasil/Gardasil9 odpowiednio 8 918/17 560 dodatkowych lat życia (Tabela 7, Rysunek 3).

Szacuje się, iż w przypadku braku szczepienia przeciwko HPV w Polsce w horyzoncie dożywotnim w kohorcie 14-letnich dziewcząt wystąpi 428 przypadków raka szyjki macicy, 199 zgonów z powodu raka szyjki macicy, 65 035 przypadków CIN1 oraz 74 100 przypadków CIN123. Maksymalne możliwe do uzyskania bezpośrednie korzyści zdrowotne wynikające z wprowadzenia szczepień przeciwko HPV wynoszą, w przeliczeniu na 100 tys. zaszczepionych osób, odpowiednio dla danej szczepionki:

- Cervarix - 19 772 dodatkowych lat życia, 389 unikniętych przypadków raka szyjki macicy, 181 unikniętych zgonów z powodu raka szyjki macicy, a także 38 195 unikniętych przypadków CIN1 oraz 46 067 unikniętych przypadków CIN123,
- Gardasil - 7 959 dodatkowych lat życia, 157 unikniętych przypadków raka szyjki macicy, 73 unikniętych zgonów z powodu raka szyjki macicy, a także 22 054 unikniętych przypadków CIN1 oraz 25 404 unikniętych przypadków CIN123,
- Gardasil9 - 16 264 dodatkowych lat życia, 320 unikniętych przypadków raka szyjki macicy, 148 unikniętych zgonów z powodu raka szyjki macicy, a także 44 986 unikniętych przypadków CIN1 oraz 51 171 unikniętych przypadków CIN123 (Tabela 8).

Liczba zapobieżonych przypadków CIN1, CIN123 oraz raka szyjki macicy, a także zgonów z powodu raka szyjki macicy jest większa w przypadku Cervarix niż w przypadku Gardasil. Strategia Gardasil9 względem strategii Cervarix jest skuteczniejsza w zakresie CIN1 i CIN123, ale strategia Cervarix jest skuteczniejsza od strategii Gardasil9 w zakresie zapobiegania zachorowaniom i zgonom z powodu raka szyjki macicy (Rysunek 4, Rysunek 5).

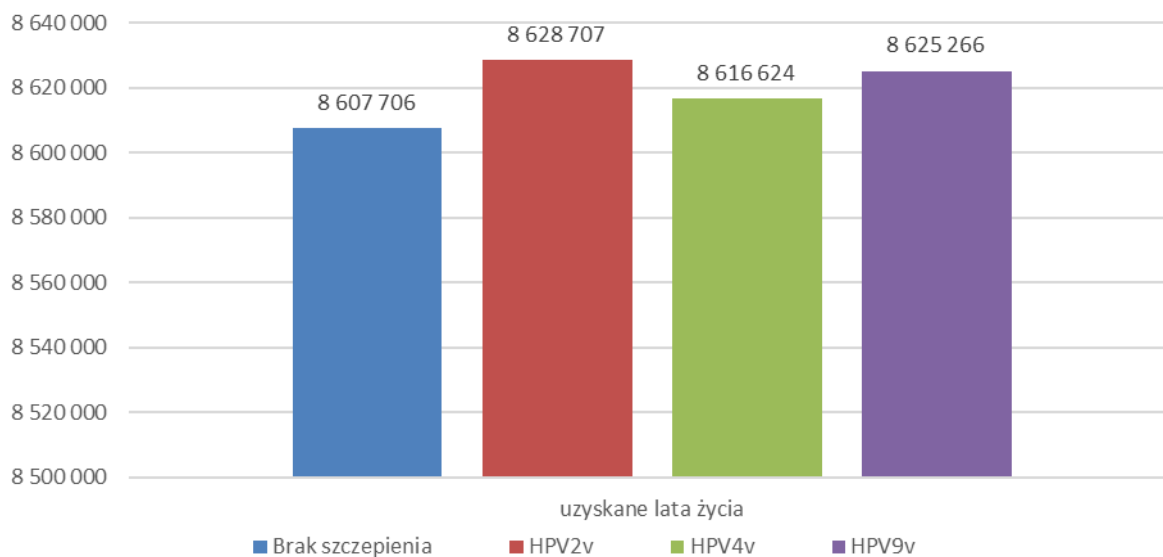
Tabela 7. Wariant 1: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości niezdyskontowane) – lata życia

Kategoria wyników	Brak szczepień	HPV2v	HPV4v	HPV9v	Liczba zyskanych lat życia		
					HPV2v vs brak szczepień	HPV4v vs brak szczepień	HPV9v vs brak szczepień
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 60%)							
Lata życia	8 607 706	8 628 707	8 616 624	8 625 266	21 001	8 918	17 560
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 100%)							
Lata życia	8 607 706	8 646 463	8 623 308	8 639 588	38 757	15 602	31 882
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 60%)							
Lata życia	4 391 194	4 401 907	4 395 743	4 400 152	10 713	4 549	8 958
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 100%)							
Lata życia	4 391 194	4 410 965	4 399 153	4 407 458	19 772	7 959	16 264

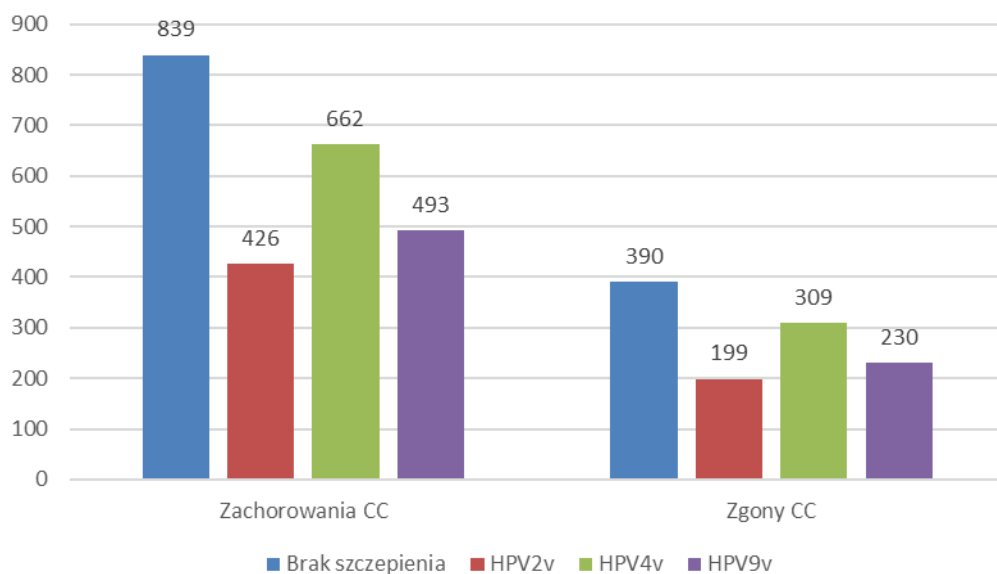
Tabela 8. Wariant 1: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości niezdyskontowane) – zmiany przednowotworowe i rak szyjki macicy

Kategoria wyników	Brak szczepień	HPV2v	HPV4v	HPV9v	Liczba unikniętych przypadków		
					HPV2v vs brak szczepień	HPV4v vs brak szczepień	HPV9v vs brak szczepień
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 60%)							
Wystąpienie CC	839	426	662	493	413	177	346
Zgon z powodu CC	390	199	309	230	192	82	160
Wystąpienie CIN1	127 483	102 421	113 612	97 475	25 062	13 871	30 008
Wystąpienie CIN123	145 252	113 846	127 595	109 549	31 406	17 657	35 703
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 100%)							
Wystąpienie CC	839	77	531	212	762	308	627
Zgon z powodu CC	390	36	248	99	354	142	291
Wystąpienie CIN1	127 483	52 613	84 253	39 301	74 871	43 230	88 182
Wystąpienie CIN123	145 252	54 951	95 454	44 945	90 301	49 797	100 307
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 60%)							
Wystąpienie CC	428	217	338	251	211	90	177
Zgon z powodu CC	199	101	157	117	98	42	82
Wystąpienie CIN1	65 035	52 250	57 959	49 727	12 785	7 076	15 308
Wystąpienie CIN123	74 100	58 078	65 092	55 886	16 021	9 008	18 214
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 100%)							
Wystąpienie CC	428	40	271	108	389	157	320
Zgon z powodu CC	199	18	126	51	181	73	148
Wystąpienie CIN1	65 035	26 840	42 982	20 049	38 195	22 054	44 986
Wystąpienie CIN123	74 100	28 033	48 696	22 929	46 067	25 404	51 171

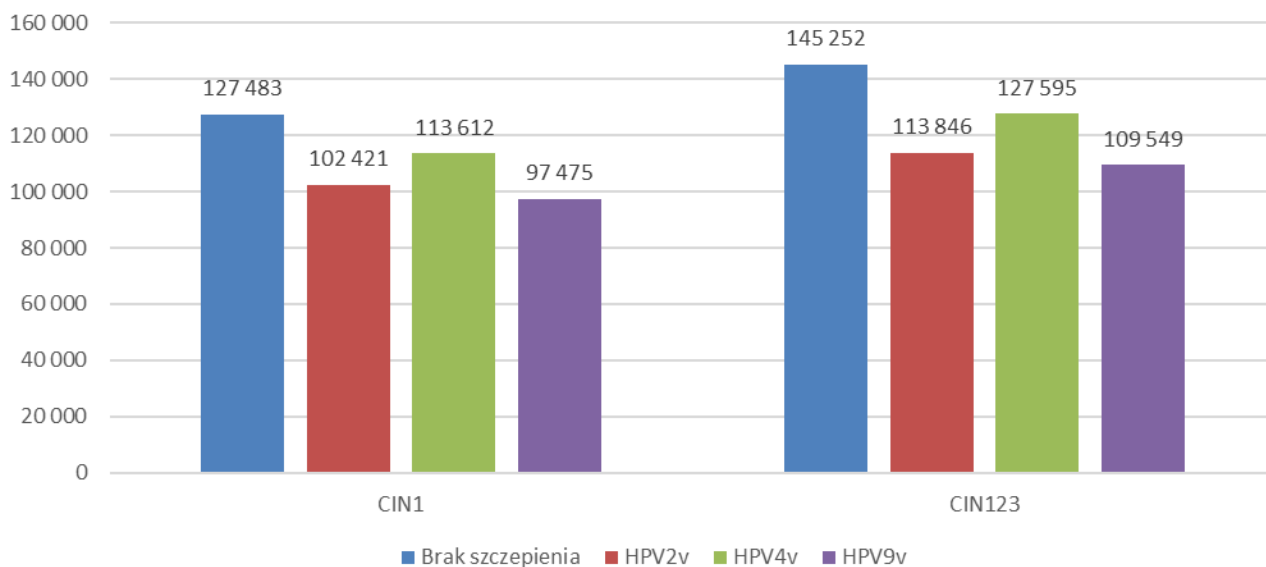
Rysunek 3. Wariant 1: Wyniki zdrowotne (zyskane lata życia) w dożywotnim horyzoncie czasowym w kohorcie urodzeniowej – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (60% poziom wyszczepienia)



Rysunek 4. Wariant 1: Wyniki zdrowotne (CC) w dożywotnim horyzoncie czasowym w kohorcie urodzeniowej - HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia – liczba przypadków zmian chorobowych (60% poziom wyszczepienia)

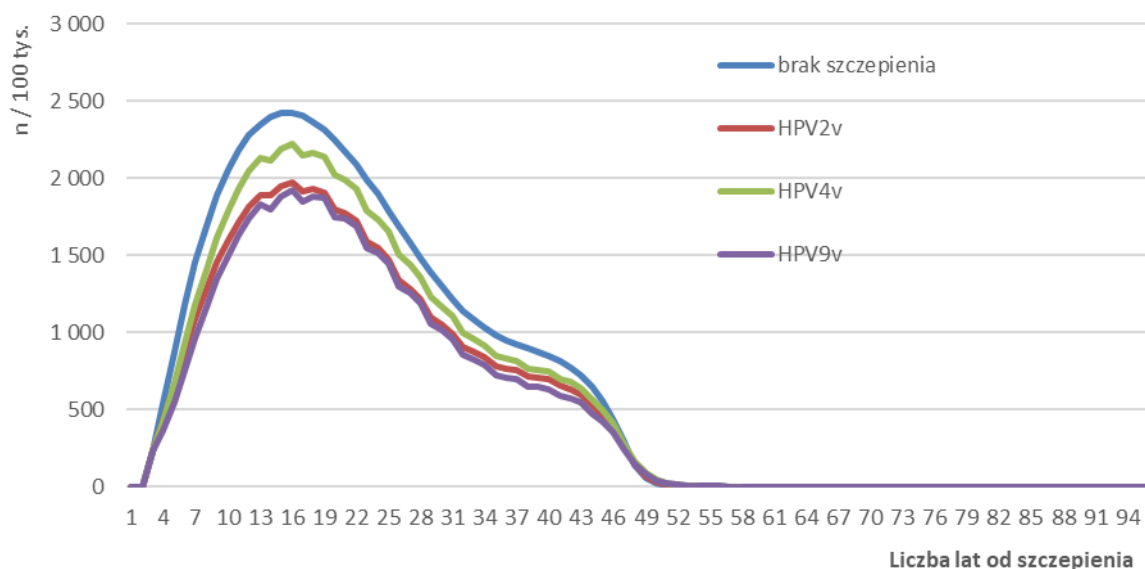


Rysunek 5. Wariant 1: Wyniki zdrowotne (CIN1 i CIN123) w dożywotnim horyzoncie czasowym w kohorcie urodzeniowej - HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia – liczba przypadków zmian chorobowych (60% poziom wyszczepienia)

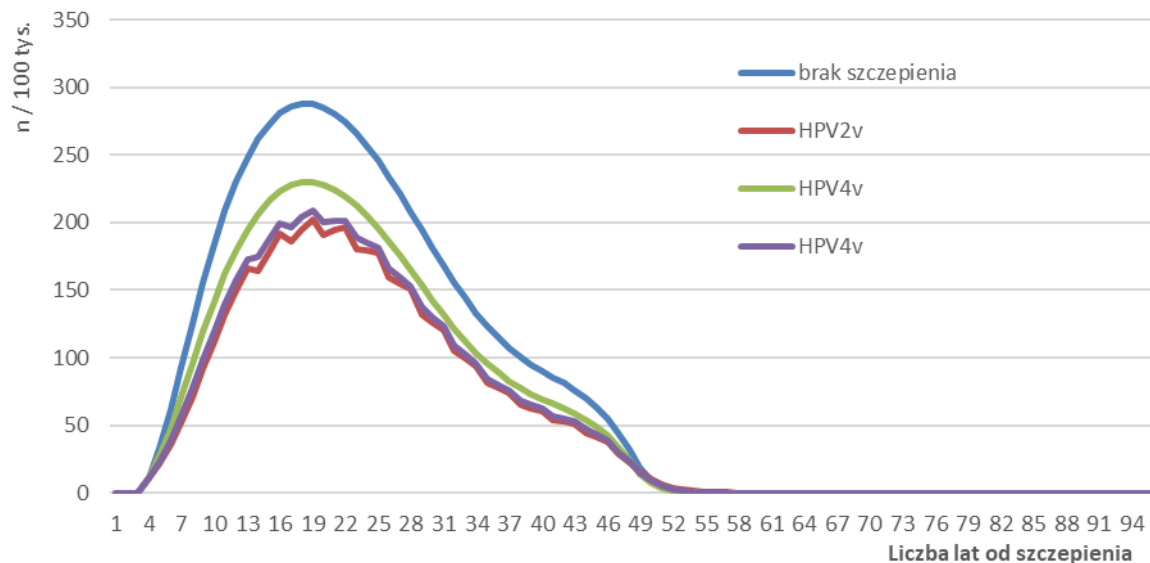


Poniżej przedstawiono modelowane w analizie współczynniki zapadalności na CIN1, CIN23, raka szyjki macicy w kolejnych latach od szczepienia przeciwko HPV (Rysunek 6, Rysunek 7, Rysunek 8).

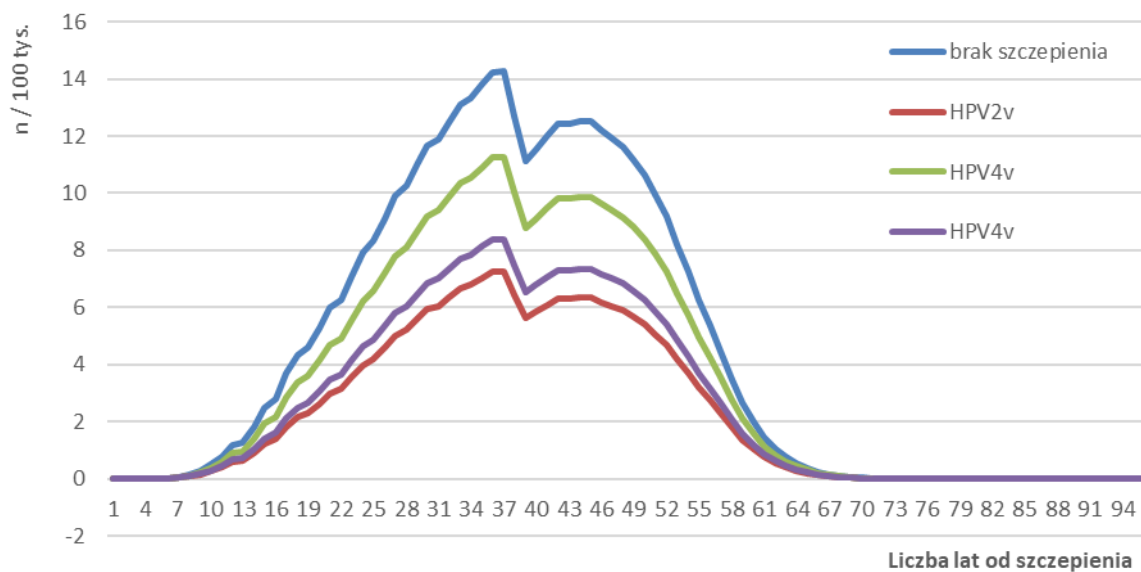
Rysunek 6. Wariant 1: Zapadalność CIN1



Rysunek 7. Wariant 1: Zapadalność CIN23



Rysunek 8. Wariant 1: Zapadalność CC



Poniżej w tabelach zaprezentowano dodatkowo bezpośrednie korzyści zdrowotne szczepień przeciwko HPV, oszacowane w analizie z uwzględnieniem dyskontowania efektów zdrowotnych (stopa dyskontowa na poziomie 3,5%) (Tabela 9, Tabela 10).

Tabela 9. Wariant 1: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości zdyskontowane) – lata życia

Kategoria wyników	Brak szczepień	HPV2v	HPV4v	HPV9v	Liczba zyskanych lat życia		
					HPV2v vs brak szczepień	HPV4v vs brak szczepień	HPV9v vs brak szczepień
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 60%)							
Lata życia	4 383 905	4 388 338	4 385 764	4 387 606	4 433	1 859	3 701
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 100%)							
Lata życia	4 383 905	4 392 093	4 387 190	4 390 643	8 188	3 285	6 738
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 60%)							
Lata życia	2 236 435	2 238 697	2 237 384	2 238 323	2 261	948	1 888
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 100%)							
Lata życia	2 236 435	2 240 612	2 238 111	2 239 873	4 177	1 676	3 437

Tabela 10. Wariant 1: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości zdyskontowane) – rak szyjki macicy

Kategoria wyników	Brak szczepień	HPV2v	HPV4v	HPV9v	Liczba unikniętych przypadków		
					HPV2v vs brak szczepień	HPV4v vs brak szczepień	HPV9v vs brak szczepień
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 60%)							
Wystąpienie CC	254	129	200	149	126	54	105
Zgony związane z CC	103	52	81	61	51	22	42
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 100%)							
Wystąpienie CC	254	24	161	64	230	94	190
Zgony związane z CC	103	10	65	26	93	38	77
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 60%)							
Wystąpienie CC	130	66	102	76	64	28	54
Zgony związane z CC	53	27	41	31	26	11	22
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 100%)							
Wystąpienie CC	130	12	82	33	117	48	97
Zgony związane z CC	53	5	33	13	48	19	39

5.2. Wariant 2

Wyniki analizy wskazują, że rozszerzenie profilaktyki raka szyjki macicy o szczepienie przeciwko HPV z zastosowaniem szczepionki Cervarix lub Gardasil/Gardasil9 w dożywotnim horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi. W porównaniu do braku szczepień wszystkie strategie z zastosowaniem szczepienia przeciwko HPV wykazują wyższą skuteczność w odniesieniu do zapobiegania występowaniu zarówno CIN, jak również zachorowań i zgonów związanych z rakiem szyjki macicy.

W analizie oszacowano, że w ocenianej kohorcie kobiet zastosowanie szczepionki Cervarix, przy założeniu osiągnięcia planowanego 60% poziomu wyszczepienia populacji, może skutkować uzyskaniem 20 171 dodatkowych lat życia w porównaniu z brakiem szczepienia, a w przypadku szczepionek Gardasil/Gardasil9 odpowiednio 18 181 /21 210 dodatkowych lat życia (Tabela 11, Rysunek 9). Szczepionka Cervarix jest skuteczniejsza względem Gardasil i mniej skuteczna względem Gardasil9 zarówno w zakresie CIN1 i CIN123, jak i w zakresie zapobiegania zachorowaniom oraz zgonom z powodu raka szyjki macicy (Tabela 12, Rysunek 10, Rysunek 11).

Szacuje się, iż w przypadku braku szczepienia przeciwko HPV w Polsce w horyzoncie dożywotnim w kohorcie 14-letnich dziewcząt wystąpi 428 przypadków raka szyjki macicy, 199 zgonów z powodu raka szyjki macicy, 65 035 przypadków CIN1 oraz 74 100 przypadków CIN123. Maksymalne możliwe do uzyskania (przy założeniu poziomu wyszczepialności na poziomie 100%) bezpośrednie korzyści zdrowotne wynikające z wprowadzenia szczepień przeciwko HPV wynoszą, w przeliczeniu na 100 tys. zaszczepionych osób, odpowiednio dla danej szczepionki:

- Cervarix - 18 915 dodatkowych lat życia, 372 unikniętych przypadków raka szyjki macicy, 173 unikniętych zgonów z powodu raka szyjki macicy, a także 36 029 unikniętych przypadków CIN1 oraz 43 390 unikniętych przypadków CIN123,
- Gardasil - 16 889 dodatkowych lat życia, 332 unikniętych przypadków raka szyjki macicy, 154 unikniętych zgonów z powodu raka szyjki macicy, a także 37 911 unikniętych przypadków CIN1 oraz 43 831 unikniętych przypadków CIN123,
- Gardasil9 – 19 989 dodatkowych lat życia, 393 unikniętych przypadków raka szyjki macicy, 183 unikniętych zgonów z powodu raka szyjki macicy, a także 50 044 unikniętych przypadków CIN1 oraz 58 107 unikniętych przypadków CIN123 (Tabela 12).

Uwzględniając 100% poziom wyszczepienia populacji, strategia Gardasil względem strategii Cervarix jest skuteczniejsza w zakresie CIN1 i CIN123 (wynika to ze skuteczności szczepionki Gardasil względem HPV-6/HPV-11 i zapobieganiu zmianom CIN1 o niskim ryzyku), ale strategia Cervarix jest skuteczniejsza od strategii Gardasil w zakresie zapobiegania zachorowaniom i zgonom z powodu raka szyjki macicy.

Strategia Gardasil9 względem strategii Cervarix jest skuteczniejsza w zakresie zapobiegania CIN1 i CIN123, zachorowaniom oraz zgonom z powodu raka szyjki macicy.

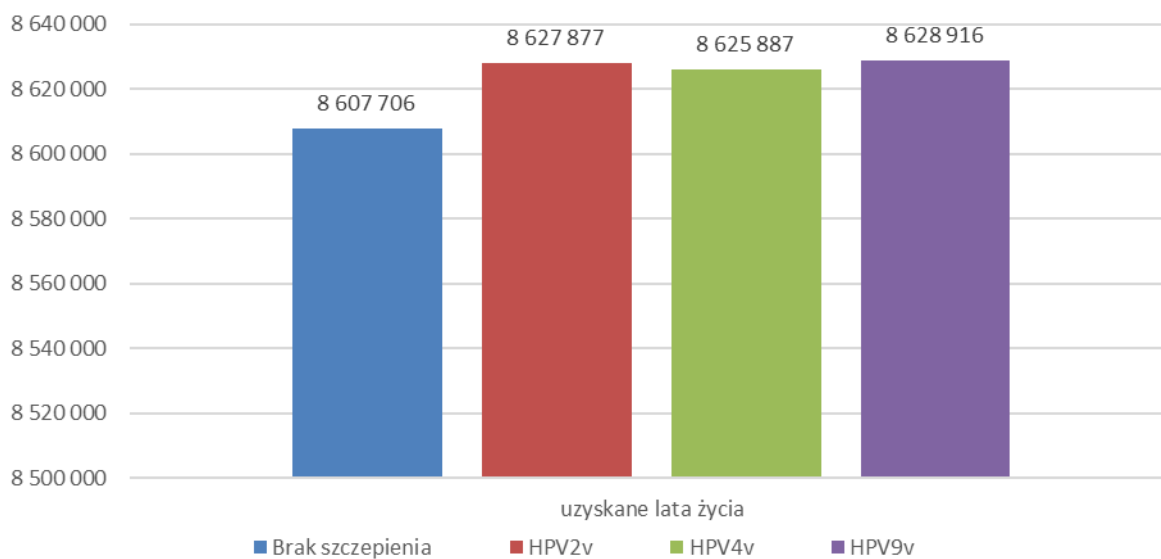
Tabela 11. Wariant 2: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości niezdyskontowane) – lata życia

Kategoria wyników	Brak szczepień	HPV2v	HPV4v	HPV9v	Liczba zyskanych lat życia		
					HPV2v vs brak szczepień	HPV4v vs brak szczepień	HPV9v vs brak szczepień
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 60%)							
Lata życia	8 607 706	8 627 877	8 625 887	8 628 916	20 171	18 181	21 210
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 100%)							
Lata życia	8 607 706	8 644 783	8 640 811	8 646 889	37 077	33 105	39 183
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 60%)							
Lata życia	4 391 194	4 401 484	4 400 469	4 402 014	10 290	9 275	10 820
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 100%)							
Lata życia	4 391 194	4 410 109	4 408 082	4 411 183	18 915	16 889	19 989

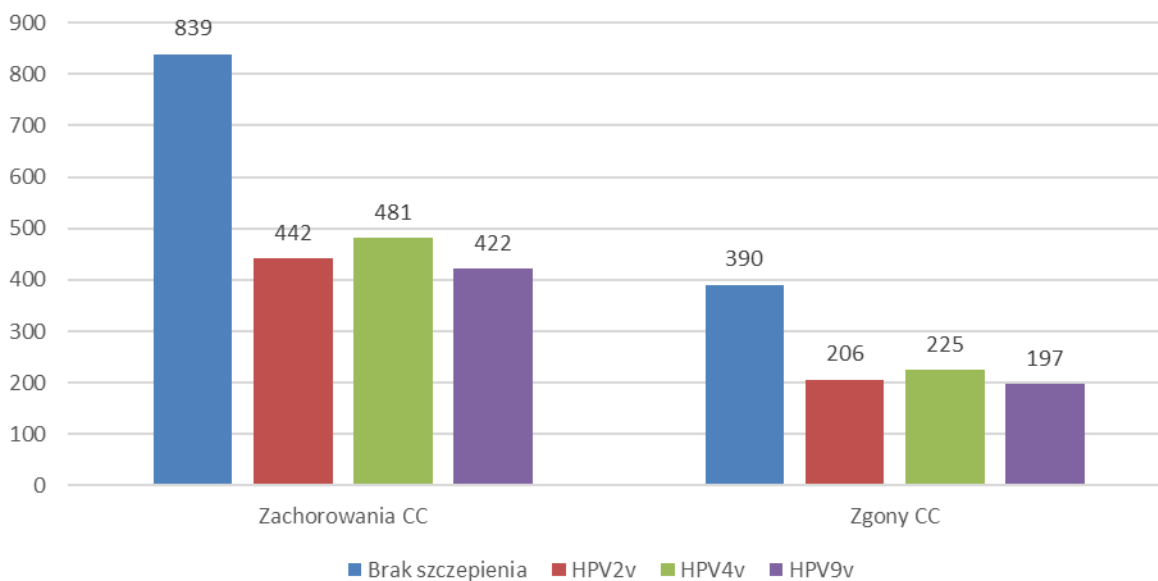
Tabela 12. Wariant 2: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości niezdyskontowane) – zmiany przednowotworowe i rak szyjki macicy

Kategoria wyników	Brak szczepień	HPV2v	HPV4v	HPV9v	Liczba unikniętych przypadków		
					HPV2v vs brak szczepień	HPV4v vs brak szczepień	HPV9v vs brak szczepień
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 60%)							
Wystąpienie CC	839	442	481	422	397	358	418
Zgon z powodu CC	390	206	225	197	184	166	193
Wystąpienie CIN1	127 483	100 896	104 826	83 859	26 588	22 658	43 625
Wystąpienie CIN123	145 252	112 735	118 394	94 732	32 517	26 858	50 520
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 100%)							
Wystąpienie CC	839	110	188	69	729	651	770
Zgon z powodu CC	390	52	88	32	339	302	358
Wystąpienie CIN1	127 483	56 859	53 170	29 385	70 624	74 313	98 098
Wystąpienie CIN123	145 252	60 198	59 334	31 349	85 054	85 918	113 903
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 60%)							
Wystąpienie CC	428	225	245	215	203	183	213
Zgon z powodu CC	199	105	115	100	94	85	99
Wystąpienie CIN1	65 035	52 777	53 476	42 780	13 564	11 559	22 255
Wystąpienie CIN123	74 100	58 816	60 398	48 327	16 588	13 701	25 773
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 100%)							
Wystąpienie CC	428	56	96	35	372	332	393
Zgon z powodu CC	199	26	45	16	173	154	183
Wystąpienie CIN1	65 035	29 006	27 125	14 991	36 029	37 911	50 044
Wystąpienie CIN123	74 100	30 710	30 269	15 992	43 390	43 831	58 107

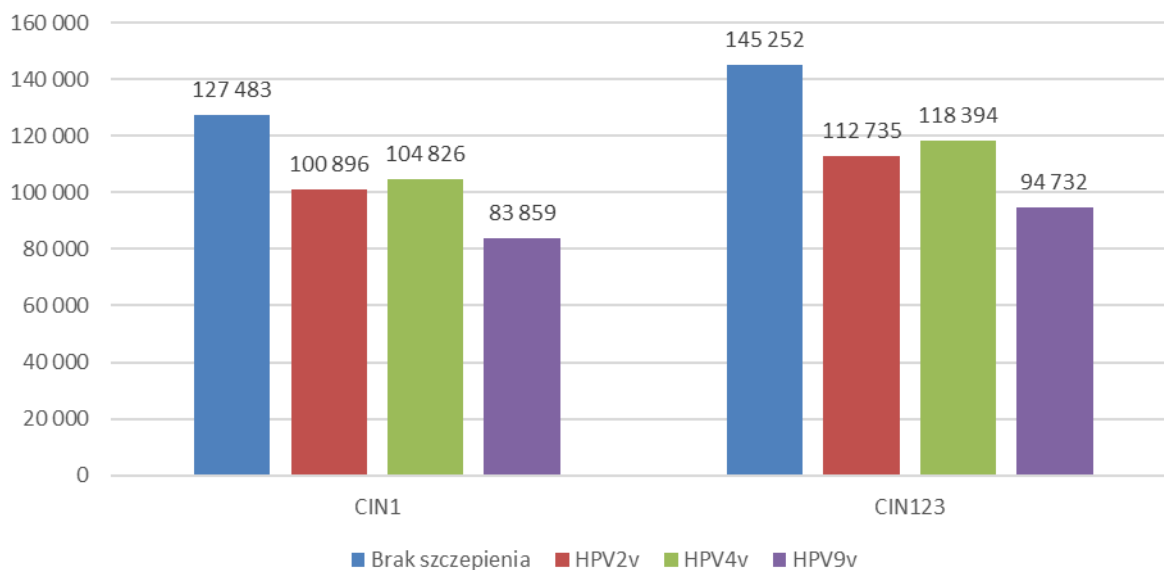
Rysunek 9. Wariant 2: Wyniki zdrowotne (zyskane lata życia) w dożywotnim horyzoncie czasowym w kohorcie urodzeniowej – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (60% poziom wyszczenia)



Rysunek 10. Wariant 2: Wyniki zdrowotne (CC) w dożywotnim horyzoncie czasowym w kohorcie urodzeniowej - HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia – liczba przypadków zmian chorobowych (60% poziom wyszczenia)

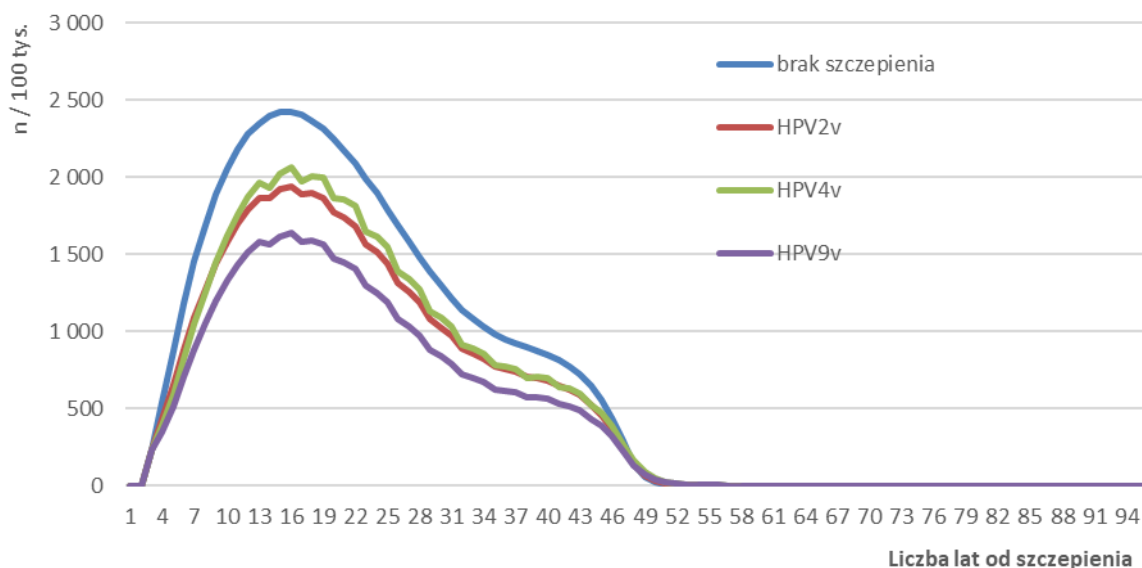


Rysunek 11. Wariant 2: Wyniki zdrowotne (CIN1 i CIN123) w dożywotnim horyzoncie czasowym w kohorcie urodzeniowej - HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia – liczba przypadków zmian chorobowych (60% poziom wyszczepienia)

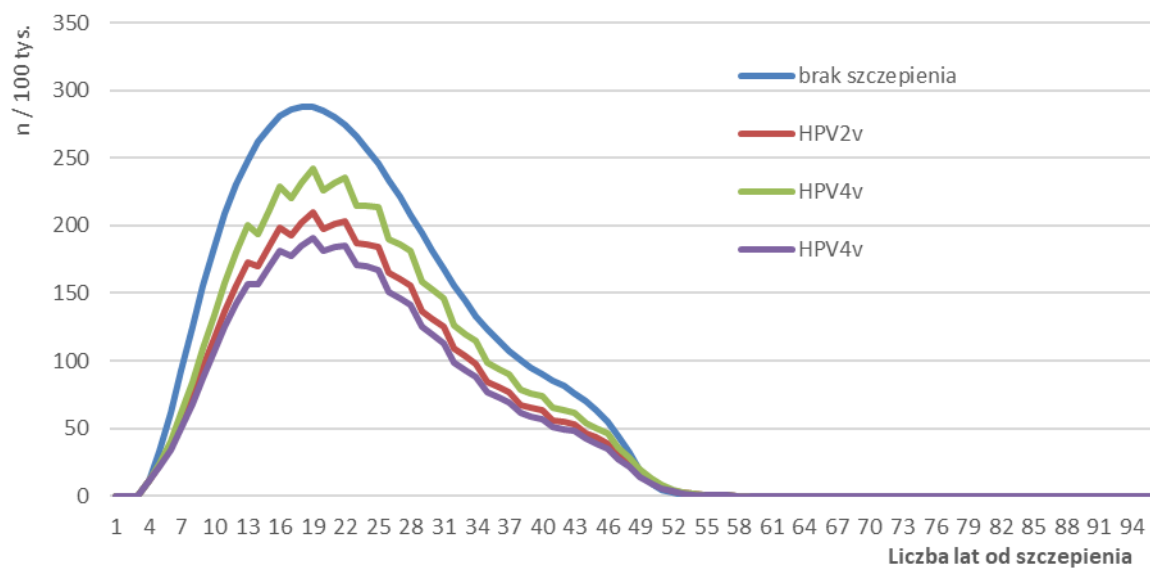


Poniżej przedstawiono modelowane w analizie współczynniki zapadalności na CIN1, CIN23, raka szyjki macicy w kolejnych latach od szczepienia przeciwko HPV (Rysunek 12, Rysunek 13, Rysunek 14).

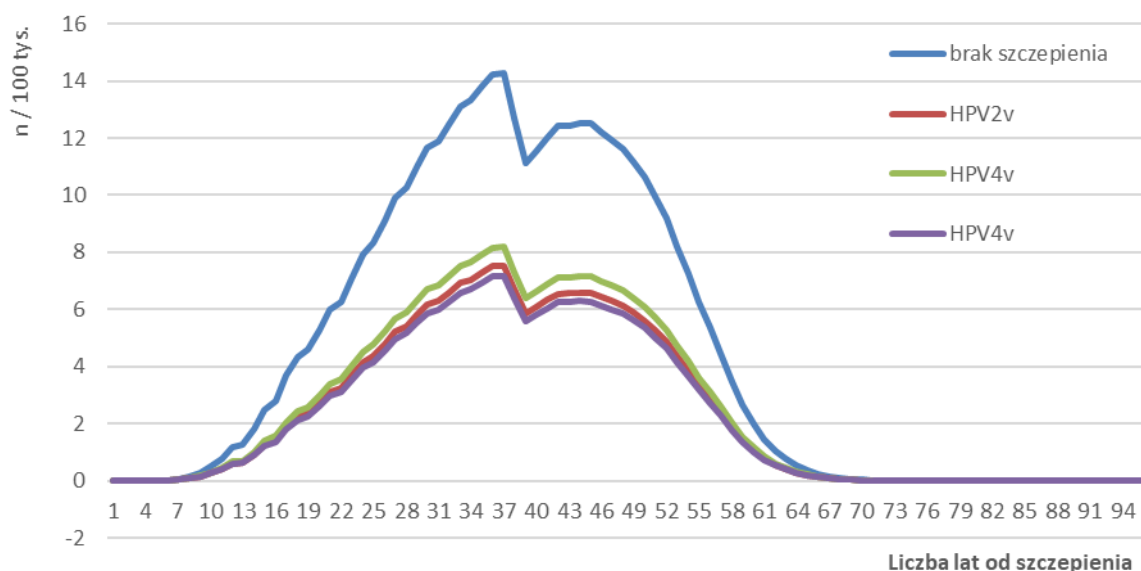
Rysunek 12. Wariant 2: Zapadalność CIN1



Rysunek 13. Wariant 2: Zapadalność CIN23



Rysunek 14. Wariant 2: Zapadalność CC



Poniżej w tabelach zaprezentowano dodatkowo bezpośrednio korzyści zdrowotne szczepień przeciwko HPV, oszacowane w analizie z uwzględnieniem dyskontowania efektów zdrowotnych (stopa dyskontowa na poziomie 3,5%) (Tabela 13,

Tabela 14).

Tabela 13. Wariant 2: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości zdyskontowane) – lata życia

Kategoria wyników	Brak szczepień	HPV2v	HPV4v	HPV9v	Liczba zyskanych lat życia		
					HPV2v vs brak szczepień	HPV4v vs brak szczepień	HPV9v vs brak szczepień
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 60%)							
Lata życia	4 383 905	4 388 162	4 387 739	4 388 382	4 256	3 833	4 477
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 100%)							
Lata życia	4 383 905	4 391 740	4 390 901	4 392 183	7 834	6 996	8 278
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 60%)							
Lata życia	2 236 435	2 238 607	2 238 391	2 238 719	2 171	1 956	2 284
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 100%)							
Lata życia	2 236 435	2 240 432	2 240 004	2 240 658	3 997	3 569	4 223

Tabela 14. Wariant 2: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości zdyskontowane) – rak szyjki macicy

Kategoria wyników	Brak szczepień	HPV2v	HPV4v	HPV9v	Liczba unikniętych przypadków		
					HPV2v vs brak szczepień	HPV4v vs brak szczepień	HPV9v vs brak szczepień
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 60%)							
Wystąpienie CC	254	133	145	127	121	109	127
Zgony związane z CC	103	54	59	52	49	44	51
Kohorta urodzeniowa (196 tys. kobiet – poziom wyszczepialności 100%)							
Wystąpienie CC	254	34	57	21	220	197	233
Zgony związane z CC	103	14	23	9	89	80	94
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 60%)							
Wystąpienie CC	130	68	74	65	62	56	65
Zgony związane z CC	53	28	30	26	25	22	26
Wyniki na 100 tys. kobiet (poziom wyszczepialności 100%)							
Wystąpienie CC	130	17	29	11	112	100	119
Zgony związane z CC	53	7	12	4	46	41	48

6. Podsumowanie oraz wnioski końcowe

Dostępne na rynku trzy szczepionki przeciwko HPV (Cervarix, Gardasil, Gardalis9) różnią się pomiędzy sobą nie tylko liczbą typów HPV zawartych w danej szczepionce. Produkty te różnią się także zastosowanym w danej szczepionce adiuwantem. Na podstawie wyników dostępnych badań klinicznych wykazano różny poziom skuteczności szczepionek, w tym w szczególności w zakresie poziomu ochrony krzyżowej wobec typów HPV niezawartych w danej szczepionce.

Brak randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio skuteczność szczepionek pomiędzy sobą w analizowanych punktach końcowych w odniesieniu do zapobiegania CIN oraz rakowi szyjki macicy [3] sprawia, że w modelach szacujących korzyści szczepień przeciwko HPV przyjmuje się różne założenia w tym zakresie.

W zależności od przyjętych założeń co do poziomu skuteczności danej szczepionki przeciwko HPV w zakresie zapobiegania CIN oraz rakowi szyjki macicy oszacowano, że:

- dzięki zastosowaniu szczepionki Cervarix w ramach powszechnego programu szczepień w Polsce można uzyskać od 18 915 do 19 772 dodatkowych lat życia, a także uniknąć od 372 do 389 przypadków raka szyjki macicy, od 173 do 181 zgonów z powodu raka szyjki macicy oraz od 36 029 do 38 195 przypadków CIN1 i od 43 390 do 46 067 przypadków CIN123 na każde 100 tys. zaszczepionych dziewcząt,
- rozrzut wyników dla szczepionki Gardasil jest stosunkowo duży, ponieważ część badań klinicznych wskazuje na niższą ochronę krzyżową tej szczepionki, a tym samym mniejsze całkowite bezpośrednie korzyści zdrowotne – dzięki zastosowaniu tej szczepionki można uzyskać od 7 959 do 16 889 dodatkowych lat życia, a także uniknąć od 157 do 332 przypadków raka szyjki macicy, od 73 do 154 zgonów z powodu raka szyjki macicy oraz od 22 054 do 37 911 przypadków CIN1 i od 25 404 do 43 831 przypadków CIN123 na każde 100 tys. zaszczepionych dziewcząt,
- wyniki dla szczepionki Gardasil9 nie różnią się znacznie, szczególnie w odniesieniu do raka szyjki macicy oraz zmian przednowotworowych CIN23, od wyników dla szczepionki Cervarix ze względu na występowanie ochrony krzyżowej szczepionki Cervarix względem typów HPV niezawartych w tej szczepionce a zawartych w szczepionce Gardasil9,
- dzięki zastosowaniu szczepionki Gardasil9 można uzyskać od 16 264 do 19 989 dodatkowych lat życia, a także uniknąć od 320 do 393 przypadków raka szyjki macicy, od 148 do 183 zgonów z powodu raka szyjki macicy oraz od 44 986 do 50 044 przypadków CIN1 i od 51 171 do 58 107 przypadków CIN123 na każde 100 tys. zaszczepionych dziewcząt.

7. Bibliografia

1. Narodowa Strategia Onkologiczna - <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna> [dostęp: 15.03.2022]
2. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 - http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/85/akt.pdf [dostęp: 15.03.2022]
3. AOTMiT: Cervarix, Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana) , zawiesina do wstrzykiwań, 1 dawka/0,5 ml, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml 1 igła, kod EAN: 05909990064748 - <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7313-41-2021-zlc> [dostęp: 15.03.2022]
4. AOTMiT: Gardasil, Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana), Zawiesina do wstrzykiwań, -, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml 2 igły, kod GTIN: 00191778016130 - <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7499-124-2021-zlc> [dostęp: 15.03.2022]
5. Demarteau N, Tang CH, Chen HC, Chen CJ, Van Krieking G. Cost-effectiveness analysis of the bivalent compared with the quadrivalent human papillomavirus vaccines in Taiwan. *Value Health* 2012;15:622-31.
6. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Krajowy Rejestr Nowotworów - <http://onkologia.org.pl/raporty/> [15.11.2020]
7. ICO/IARC Information Centre on Papillomavirus (HPV) and Cancer - <https://hpvcentre.net/datastatistics.php> [dostęp: 15.03.2022]
8. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New Engl J Med* 2007;356:1915–27.
9. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928–43.
10. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006;367:1247–55.
11. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325–39.
12. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301–14.
13. Tjalma W, Paavonen J, Naud P, et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against abnormal cytology and low-grade histopathological lesions in an oncogenic HPV-naive population. (Abstract no. A-171-0004-01446 presented at the 16th International Meeting of the European Society for Gynaecological Oncology (ESGO), 11–14 Oct, Belgrade, Serbia). *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(Suppl.2):1008.
14. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic

- nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009;199:926–35.
15. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:100-10.
 16. Szarewski A. HPV vaccine: Cervarix. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:477–87.
 17. RIVM (National Institute for Public Health and the Environment). Projected direct benefit of vaccination against hpv-related cancer in the Netherlands. January 2020. <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2020-01/Projected%20direct%20benefit%20of%20vaccination%20against%20HPV.pdf> [dostęp: 15.03.2022]
 18. 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. *N Engl J Med* 2015; 372(8):711-23.
 19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cervarix® - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix> [dostęp: 15.03.2022]
 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gardasil® - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil> [dostęp: 15.03.2022]
 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gardasil9® - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9> [dostęp: 15.03.2022]
 22. Woestenbergh PJ, King AJ, van Benthem BHB, Donken R, Leussink S, van der Klis FRM, et al. Bivalent vaccine effectiveness against type-specific HPV positivity: evidence for cross-protection against oncogenic types among Dutch STI clinic visitors. *J Infect Dis* 2018; 217(2):213-222.
 23. Donken R, King AJ, Bogaards JA, Woestenbergh PJ, Meijer CJLM, de Melker HE. High effectiveness of the bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine against incident and persistent HPV infections up to 6 years after vaccination in young Dutch women. *J Infect Dis* 2018; 217(10):1579-1589.
 24. Bogaards JA, van der Weele P, Woestenbergh PJ, van Benthem BHB, King AJ. Bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine effectiveness correlates with phylogenetic distance from HPV vaccine types 16 and 18. *J Infect Dis* 2019; 220(7):1141-1146.
 25. Woestenbergh PJ, King AJ, Van Benthem BHB, Leussink S, Van der Sande MAB, Hoebe CIPA, Bogaards JA. Bivalent vaccine effectiveness against anal human papillomavirus positivity among female sexually transmitted infection clinic visitors in the Netherlands. *J Infect Dis*. 2020 Mar 28;221(8):1280-1285.
 26. Feiring B, Laake I, Christiansen IK, Hansen M, Stålcraantz J, Ambur OH, et al. Substantial decline in prevalence of vaccine-type and nonvaccine-type human papillomavirus (HPV) in vaccinated and unvaccinated girls 5 years after implementing HPV vaccine in Norway. *J Infect Dis* 2018; 218(12):1900-1910.
 27. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(10):958-66.
 28. Chow EP, Danielewski JA, Fehler G, Tabrizi SN, Law MG, Bradshaw CS, et al. Human papillomavirus in young women with Chlamydia trachomatis infection 7 years after the Australian human papillomavirus vaccination programme: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(11):1314-23.
 29. Garland SM, Cornall AM, Brotherton JML, Wark JD, Malloy MJ, Tabrizi SN; VACCINE study group. Final analysis of a study assessing genital human papillomavirus genoprevalence in young

Australian women, following eight years of a national vaccination program. *Vaccine* 2018; 36(23):3221-3230.

30. Covert C, Ding L, Brown D, Franco EL, Bernstein DI, Kahn JA. Evidence for cross-protection but not type-replacement over the 11 years after human papillomavirus vaccine introduction. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(7-8): 1962-1969.
31. Latsuzbaia A, Arbyn M, Tapp J, Fischer M, Weyers S, Pesch P, Mossong J. Effectiveness of bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccination in Luxembourg. *Cancer Epidemiol* 2019; 63:101593.

8. Spis tabel

Tabela 1.	Zestawienie charakterystyk produktów leczniczych (wybrane elementy ChPL) produktów leczniczych Cervarix® oraz Gardasil® i Gardasil9®.....	6
Tabela 2.	Zachorowania i zgony z powodu raka szyjki macicy (ICD-10: C53) – współczynniki surowe / 100 tys. kobiet (dane KRN 2019).....	9
Tabela 3.	Przyjęty w analizie rozkład typów HPV w poszczególnych stanach chorobowych w Polsce	11
Tabela 4.	Przyjęty w analizie rozkład onkogennych typów HPV w poszczególnych stanach chorobowych w Polsce	12
Tabela 5.	Skuteczność szczepień – wariant 1	13
Tabela 6.	Skuteczność szczepień – wariant 2	15
Tabela 7.	Wariant 1: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości niezdyskontowane) – lata życia.....	17
Tabela 8.	Wariant 1: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości niezdyskontowane) – zmiany przednowotworowe i rak szyjki macicy	17
Tabela 9.	Wariant 1: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości zdyskontowane) – lata życia	21
Tabela 10.	Wariant 1: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości zdyskontowane) – rak szyjki macicy.....	21
Tabela 11.	Wariant 2: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości niezdyskontowane) – lata życia.....	23
Tabela 12.	Wariant 2: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości niezdyskontowane) – zmiany przednowotworowe i rak szyjki macicy	23
Tabela 13.	Wariant 2: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości zdyskontowane) – lata życia	27
Tabela 14.	Wariant 2: Bezpośrednie korzyści zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (wartości zdyskontowane) – rak szyjki macicy.....	27

9. Spis rysunków

Rysunek 1.	Zachorowania na raka szyjki macicy w Polsce w 2019 roku	10
Rysunek 2.	Zgony z powodu raka szyjki macicy w Polsce w 2019 roku	10
Rysunek 3.	Wariant 1: Wyniki zdrowotne (zyskane lata życia) w dożywotnim horyzoncie czasowym w kohorcie urodzeniowej – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (60% poziom wyszczepienia) .	18
Rysunek 4.	Wariant 1: Wyniki zdrowotne (CC) w dożywotnim horyzoncie czasowym w kohorcie urodzeniowej - HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia – liczba przypadków zmian chorobowych (60% poziom wyszczepienia)	18
Rysunek 5.	Wariant 1: Wyniki zdrowotne (CIN1 i CIN123) w dożywotnim horyzoncie czasowym w kohorcie urodzeniowej - HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia – liczba przypadków zmian chorobowych (60% poziom wyszczepienia)	19
Rysunek 6.	Wariant 1: Zapadalność CIN1	19
Rysunek 7.	Wariant 1: Zapadalność CIN23	20
Rysunek 8.	Wariant 1: Zapadalność CC.....	20
Rysunek 9.	Wariant 2: Wyniki zdrowotne (zyskane lata życia) w dożywotnim horyzoncie czasowym w kohorcie urodzeniowej – HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia (60% poziom wyszczepienia).....	24
Rysunek 10.	Wariant 2: Wyniki zdrowotne (CC) w dożywotnim horyzoncie czasowym w kohorcie urodzeniowej - HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia – liczba przypadków zmian chorobowych (60% poziom wyszczepienia)	24
Rysunek 11.	Wariant 2: Wyniki zdrowotne (CIN1 i CIN123) w dożywotnim horyzoncie czasowym w kohorcie urodzeniowej - HPV2v/HPV4v/HPV9v vs brak szczepienia – liczba przypadków zmian chorobowych (60% poziom wyszczepienia)	25
Rysunek 12.	Wariant 2: Zapadalność CIN1	25
Rysunek 13.	Wariant 2: Zapadalność CIN23	26
Rysunek 14.	Wariant 2: Zapadalność CC.....	26