

Kliniczne i ekonomiczne aspekty stosowania szczepień przeciwko HPV

Clinical and economic aspects of using vaccinating against HPV

Клинические и экономические аспекты использования вакцины против ВПЧ

¹ HealthQuest Sp. z o.o. Sp.k., Warszawa

² Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Członkowski

³ Zakład Analizy i Wspomagania Decyzji, Szkoła Główna Handlowa. Kierownik Zakładu: dr Bogumił Kamiński

⁴ Akademia Humanistyczno-Ekonomiczna w Łodzi, Wydział Zamiejscowy w Warszawie. Dziekan Wydziału: dr n. med. Waldemar Wierzbą

⁵ Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny im. Księżnej Anny Mazowieckiej,
ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Stanisław Radowicki

Correspondence to: Maciej Niewada, HealthQuest Sp. z o.o. Sp.k., ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa, tel./faks: 22 468 05 34,
e-mail: maciej.niewada@healthquest.pl

Badanie finansowane w ramach nieograniczonego grantu naukowego z firmy MSD Polska

The paper preparation was supported by unrestricted scientific grant from MSD Polska

Streszczenie

Rak szyjki macicy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w populacji kobiet na świecie, przyczyniając się do największej liczby zgonów wywołanych chorobami nowotworowymi wśród kobiet. Polska należy do krajów o największej zachorowalności, która rocznie wynosi około 3000 przypadków; największą grupę – 1301 chorych – stanowią kobiety w wieku 45–54 lat. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w okresie 1999–2010 zachorowalność i umieralność z powodu raka szyjki macicy utrzymywała się na podobnym poziomie. Kluczowym czynnikiem prowadzącym do rozwoju raka szyjki macicy jest zakażenie onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). Najistotniejszą rolę odgrywają typy HPV-16 i HPV-18, które odpowiadają za 73% przypadków zachorowań. Nisko-onkogenne typy HPV-6 i HPV-11 są najczęstszą przyczyną powstawania zmian w okolicach szyjki macicy, sromu i odbytu o charakterze nienowotworowym. Szczepienia przeciwko HPV są jednym z komponentów profilaktyki pierwotnej. Istotnym elementem towarzyszącym szczepieniom powinno być informowanie społeczeństwa na temat raka szyjki macicy i zakażeń HPV. W ramach profilaktyki wtórnej należy prowadzić regularne badania skriningowe w populacji kobiet od 21.–25. roku życia. Obecnie w Polsce zarejestrowane są dwie szczepionki: czterowalentna Silgard® przeciw HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18 oraz dwuwalentna Cervarix® przeciw HPV-16 i HPV-18. Przeprowadzone na świecie analizy farmakoekonomiczne wskazują na istotną przewagę efektywności kosztowej strategii opartej na szczepieniach przeciwko zakażeniom HPV prowadzonych łącznie z badaniami skriningowymi nad strategią bazującą jedynie na badaniach przesiewowych. W warunkach polskich koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu dzięki wprowadzeniu szczepień szczepionką czterowalentną oszacowano na 12 704 PLN. Jest on blisko 9-krotnie niższy niż przyjęta ustawowo w Polsce granica opłacalności procedur medycznych, wynosząca 105 801 PLN/QALY, co stanowi podstawę stwierdzenia opłacalności stosowania i finansowania szczepionki czterowalentnej Silgard® w warunkach polskich.

Słowa kluczowe: zakażenia, HPV, szczepionki, opłacalność, rak szyjki macicy

Summary

Cervical cancer is one of the most common types of cancer in women population in the world and is the cause of majority of deaths among women. Poland is one of the countries with the highest morbidity which is about 3000 cases yearly; major group – of 1301 cases – constitute women aged 45–54. According to National Cancer Registry in years 1999–2010 morbidity and mortality due to cervical cancer remain stable. Key factor leading to cervical cancer is infection with oncogenic types of human papillomavirus (HPV). The most significant are types HPV-16 and HPV-18 which are estimated to be responsible for 73% of cases. Low-oncogenic types HPV-6 and HPV-11 are major cause of warts in areas of cervix, vulva and anus. Vaccinations against HPV represent one of the

components of primary prevention. Vaccinations should be supplemented with public education activities focusing on cervical cancer and HPV infections. Secondary prevention should involve regular screening tests among women aged 21–25. Currently two vaccines are registered in Poland: quadrivalent Silgard® against HPV-6, HPV-11, HPV-16 and HPV-18 and bivalent Cervarix® against HPV-16 and HPV-18. Analyses conducted in various countries reported cost-effectiveness of strategies based on vaccinations against HPV infections conducted along with screening tests over strategy based only on screening tests. In Polish settings cost per additional QALY (quality-adjusted life year) in case of vaccinations with Silgard® was estimated for 12 704 PLN. The value is 9 times lower than the official cost-effectiveness threshold of medical technologies in Poland which equals 105 801 PLN/QALY and indicates cost-effectiveness of using and funding quadrivalent vaccine Silgard® in Polish settings.

Key words: infections, HPV, vaccines, cost-effectiveness, cervical cancer

Содержание

Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных видов рака у женщин в мире, вызывая самое большое количество смертей от рака среди женщин. Польша входит в число стран с самым высоким уровнем заболеваемости, что ежегодно составляет примерно 3000 случаев; самая большая группа – 1301 пациент – это женщины в возрасте 45–54 лет. По данным Национального канцер-регистра в период 1999–2010 годов заболеваемость и смертность от РШМ оставалась на том же уровне. Ключевым фактором, который ведет к развитию РШМ, является инфицирование онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ). Наиболее важную роль играют типы ВПЧ-16 и ВПЧ-18 отвечающие за 73% случаев заболеваний. Низкоонкогенные типы ВПЧ-6 и ВПЧ-11 являются самой частой причиной возникновения изменений в области шейки матки, вульвы и ануса неракового характера. Вакцина против ВПЧ является одним из компонентов первичной профилактики. Элементом, сопровождающим прививки, должно быть информирование общества о РШМ и заражениях ВПЧ. В рамках вторичной профилактики следует вести регулярные скрининговые исследования у женщин в возрасте от 21–25 года жизни. В настоящее время существует две зарегистрированные вакцины: четырехвалентная Silgard® против ВПЧ-6, ВПЧ-11, ВПЧ-16, ВПЧ-18 и двухвалентная Cervarix® против ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Проведенные в мире анализы показывают значительное преимущество экономической эффективности стратегии, основанной на вакцинации против ВПЧ-инфекций, проведенной включительно со скрининговыми исследованиями стратегии, основанной исключительно на скрининге. При польских условиях, стоимость получения дополнительного года жизни с сохранением полного здоровья, путем введения вакцинации четырехвалентной вакциной оценивается в 12 704 злотых. Это почти в девять раз меньше, чем законодательно принятая в Польше предельно допустимая норма рентабельности медицинских процедур, составляющая 105 801 PLN/QALY, которая является основой для установления экономической эффективности использования и финансирования четырехвалентной вакцины Silgard® в польских условиях.

Ключевые слова: инфекции, ВПЧ, вакцины, экономическая эффективность, рак шейки матки

EPIDEMIOLOGIA W UJĘCIU GLOBALNYM

Rak szyjki macicy (RSM) to drugi, po raku piersi, najczęściej występujący nowotwór złośliwy w populacji kobiet na świecie, należy także do nowotworów przyczyniających się do największej liczby zgonów w populacji kobiet⁽¹⁾. Jednym z istotniejszych czynników determinujących zapadalność są uwarunkowania socjoekonomiczne – wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) powyżej 80% zachorowań ma miejsce w krajach słabo rozwiniętych. W regionach rozwijających się w 2008 roku odnotowano 453 321 nowych zachorowań na RSM oraz 241 969 zgonów z powodu tego nowotworu, podczas gdy w ujęciu globalnym liczba nowych przypadków wyniosła 529 828, a liczba zgonów 275 128⁽²⁾. W Afryce Wschodniej, Azji Południowej i Melanezji RSM jest najczęściej występującym nowotworem

GLOBAL EPIDEMIOLOGY

Cervical cancer, just after breast cancer, is one of the most common cancers among women in the world. It is also one of the cancers that contribute to the largest number of deaths in women⁽¹⁾. One of the most important factors determining mortality are socioeconomic conditions – as according to World Health Organization (WHO), more than 80% of incidences occur in developing countries. In 2008 there were 453 321 new cases of cervical cancer and 241 969 deaths caused by cervical cancer reported only in these regions, whereas globally there were 529 828 new cases and 275 128 deaths⁽²⁾. In East Africa, South Asia and Melanesia cervical cancer is the most common type of cancer in women regardless of age and in South Africa, Middle America and Caribbean islands cervical cancer is the most common type of cancer among

wśród kobiet niezależnie od wieku, a w Afryce Południowej, Ameryce Środkowej i na Karaibach najczęstszym nowotworem wśród kobiet w wieku 15–44 lat⁽²⁾. Ogółem wskaźnik zapadalności standaryzowany względem wieku w krajach słabo rozwiniętych wyniósł 17,8, natomiast globalnie 15,3 przypadku na 100 000 kobiet rocznie, a w krajach rozwiniętych 9,0⁽²⁾. Na kontynencie afrykańskim najwięcej zgonów wśród kobiet z powodu nowotworów powoduje RSM: współczynnik standaryzowany względem wieku jest najwyższy na wschodzie i wynosi 25,3 na 100 000 kobiet rocznie, podczas gdy na całym kontynencie 17,6 na 100 000 kobiet rocznie. Ten sam wskaźnik wynosi 3,2 w krajach rozwiniętych, a w skali całego świata 7,8⁽²⁾. Według WHO liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy w 2008 roku wyniosła 275 126, z czego prawie 90% (241 969) dotyczy regionów rozwijających się⁽²⁾.

WYSTĘPOWANIE W POLSCE

W Polsce pod względem występowania nowotworów RSM znajduje się na szóstym miejscu, za rakiem piersi, płuc, odbytu, trzonu macicy oraz jajnika⁽³⁾. Na tle pozostałych krajów Europy zachorowalność w Polsce jest wciąż bardzo wysoka, rocznie notuje się 3078 nowych przypadków (wskaźnik zapadalności standaryzowany względem wieku wynosi 12,3 zachorowania na 100 000 kobiet rocznie), przy czym największą grupę – 1301 osób – stanowią kobiety w wieku 45–54 lat. Ponadto wg Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w latach 1999–2010 zachorowalność utrzymywała się na podobnym poziomie – około 3000 przypadków rocznie, tak samo jak współczynnik śmiertelności, który wyniósł około 0,56/rok w ciągu trwania całego rejestru^(3,4). Z kolei wskaźnik śmiertelności w Polsce wynosi 6,2 na 100 000 kobiet rocznie, a najwięcej zgonów (ponad 800) odnotowuje się wśród kobiet powyżej 65. roku życia. W 2010 roku łączna liczba zgonów z powodu RSM wyniosła 1735⁽⁵⁾.

Okolo 50% Polek z RSM umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania, a liczba nowych zachorowań i zgonów w ciągu ostatnich 30 lat zmniejszyła się jedynie nieznacznie. Sytuację tę mogą zmienić wprowadzone w 2004 roku badania przesiewowe, będące elementem profilaktyki wtórnej, oraz szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV), wykonywane w ramach profilaktyki pierwotnej. Dla obniżenia wskaźników zapadalności i umieralności kluczowe znaczenie mają efektywniejsze funkcjonowanie profilaktyki wtórnej oraz dostępność profilaktyki pierwotnej pod postacią szczepień przeciwko zakażeniom HPV finansowanych ze środków publicznych^(2,6).

ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Głównym czynnikiem rozwoju RSM jest zakażenie onkogennymi typami HPV, a szczególnie HPV-45,

women aged 15–44⁽²⁾. The overall age-standardized incidence rate in developing countries equals 17.8 cases per 100 000 women yearly, whereas globally it equals 15.3 cases per 100 000 women yearly and 9.0 in developed countries⁽²⁾. The highest cancer mortality among women in Africa is due to cervical cancer: age-standardized incidence rate is the highest in the East and equals 25.3 per 100 000 women yearly, whereas in the whole country it equals 17.6 per 100 000 women yearly. On the other hand, age-standardized incidence rate in developed countries equals 3.2 and globally 7.8⁽²⁾. According to WHO, cervical cancer death rate in 2008 was 275 126 with almost 90% of deaths (241 969) in developing countries⁽²⁾.

EPIDEMIOLOGY IN POLAND

Cervical cancer is the 6th most common type of cancer in Polish women, just after breast, lung, anal, endometrial and ovarian cancer⁽³⁾. The incidence in Poland is one of the highest in the Europe and equals 3078 cases yearly (age-standardized incidence rate is equal to 12.3 cases per 100 000 women per year) and the largest group of new cases are women aged 45–54 (1301 women per year). What is more, according to National Cancer Registry in years 1999–2010 incidence was stable – about 3000 cases per year – as well as mortality ratio which was about 0.56 per year during the whole registry^(3,4). The mortality rate in Poland is 6.2 per 100 000 women yearly, and most of deaths (more than 800) occur in women aged 65 and more. Total number of deaths among women due to cervical cancer in Poland in 2010 was 1735⁽⁵⁾.

About 50% of Polish women die due to cervical cancer in 5 years since the diagnosis and the number of new cases and deaths in the last 30 years decreased only slightly. However, the new possibilities arise from the screening tests introduced in 2004 as a component of secondary prevention as well as human papillomavirus (HPV) vaccinations available as part of primary prevention. The effective conducting of primary prevention and availability of HPV vaccinations publicly funded is crucial to decrease incidence and morbidity rates^(2,6).

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

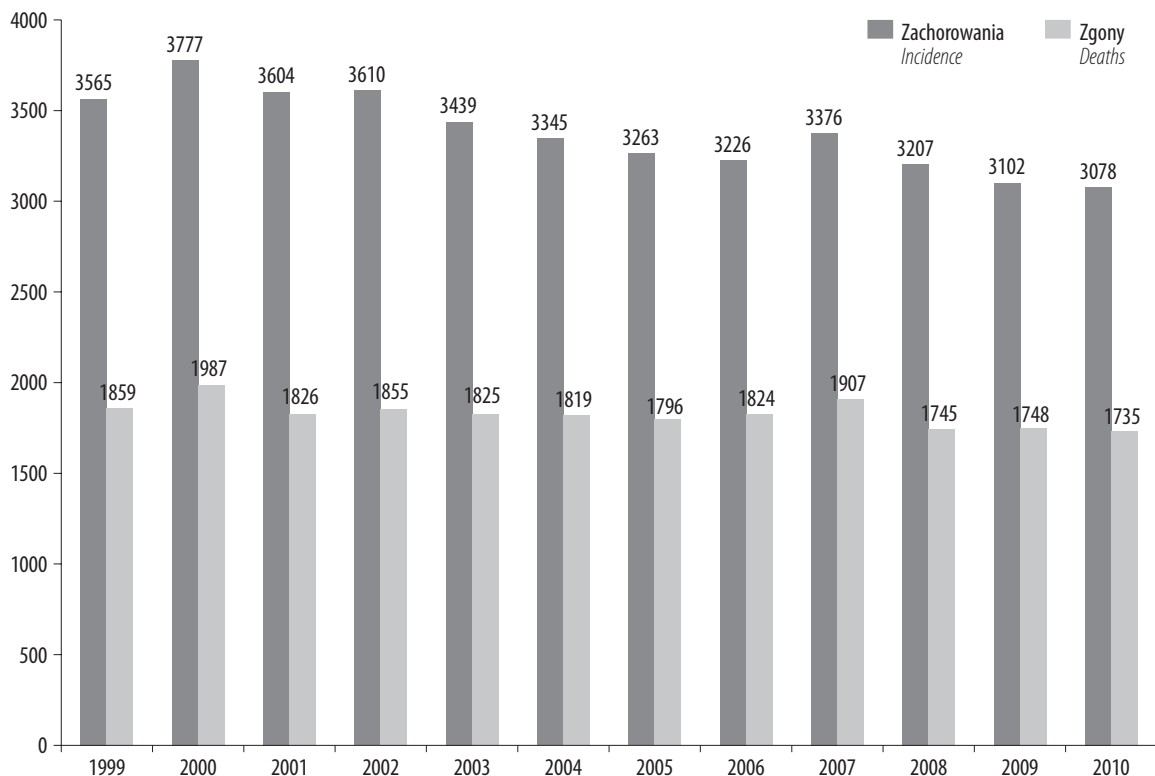
A key factor that causes cervical cancer is an infection with oncogenic types of HPV. The most important oncogenic types of HPV include: HPV-45, HPV-31, HPV-33, HPV-56, HPV-58 and two most threatening types – HPV-16 and HPV-18 which cause as much as 73% of incidences⁽⁷⁾. Infections caused by these viruses may also lead to development of among others: penis, anal, vulvar, oral and larynx cancer⁽⁸⁾. The types of HPV enumerated above are the most important in the incidence of Europeans, however, the total number of HPV types is at least 100 and highly oncogenic types are now calculated for

HPV-31, HPV-33, HPV-56, HPV-58, jak również dwoma najgroźniejszymi typami – HPV-16 i HPV-18, które odpowiadają nawet za 73% przypadków zachorowań⁽⁷⁾. Zakażenia wymienionymi wirusami mogą również prowadzić do rozwoju nowotworów przełyku, odbytu, sromu, jamy ustnej i krtani oraz innych⁽⁸⁾. Powyżej wymienione typy wirusa HPV decydują o zapadalności wśród Europejczyków, natomiast ogólna liczba różnych typów wirusa HPV wynosi przynajmniej 100, przy czym liczba wysokoonkogenicznych typów HPV jest oceniana na co najmniej 13⁽⁹⁾. Niskoonkogenne typy wirusa HPV – HPV-6 i HPV-11 – są najczęstszą przyczyną powstawania zmian w okolicach szyjki macicy, sromu i odbytu o charakterze nienowotworowym⁽¹⁰⁾.

Większość zakażeń wirusem HPV charakteryzuje się bezobjawowym przebiegiem oraz niską szkodliwością i ustępuje samoistnie w ciągu 1–2 lat. Mimo to jedynie u 50–60% kobiet dochodzi do wytworzenia przeciwciał⁽⁹⁾. Warto nadmienić, iż infekcja o przebiegu dłuższym niż 12 miesięcy zwiększa ryzyko wystąpienia i rozwoju zmian nowotworowych szyjki macicy, które w większości przypadków występują w okresie od 10 do 20 lat po infekcji⁽⁷⁾. Pojawienie się zmian nowotworowych jest poprzedzone rozwojem śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN)⁽⁷⁾. Wymienia się trzy stopnie zaawansowania zmian CIN: CIN1 – dysplazja małego stopnia, CIN2 – średniego stopnia oraz CIN3 –

at least 13⁽⁹⁾. Low oncogenic types – HPV-6 and HPV-11 – are the most common causes of non-cancerous changes in areas of cervix, vulva and anus⁽¹⁰⁾.

Most of the HPV infections occur without any symptoms, are not very harmful and resolves spontaneously in 1–2 years. Despite that only in 50–60% of women antibodies develop⁽⁹⁾. It is worth to mention that infection longer than 12 months increases the risk of occurrence and development of cancerous changes in cervix. These changes usually occur from 10 to 20 years after infection⁽⁷⁾. Before the occurrence of cancerous changes cervical intraepithelial neoplasia develops⁽⁷⁾. There are three stages of cervical intraepithelial neoplasia (CIN): CIN1 – low-grade dysplasia, CIN2 – moderate-grade and CIN3 – high-grade. Because of the fact that infections transmit through the sexual contact, the risk of virus transmission significantly increases with sexual activity, and reaches a peak in people between 20 and 29 years of age⁽¹¹⁾. Moreover, infections caused by HPV are the most common of all transmitted through sexual contact. HPV attacks epithelial cells and stimulate them to increased proliferation. At the same time infection is not accompanied by lysis of cells, there is no stage of generalized viremia, which contributes to slowing down and weakening the reaction of immune system⁽¹²⁾. According to WHO, there are 11.4% infected women, while the American Centers for Disease Control



Rys. 1. Dane KRN na lata 1999–2010 dotyczące rocznej liczby nowych zachorowań oraz zgonów z powodu RSM

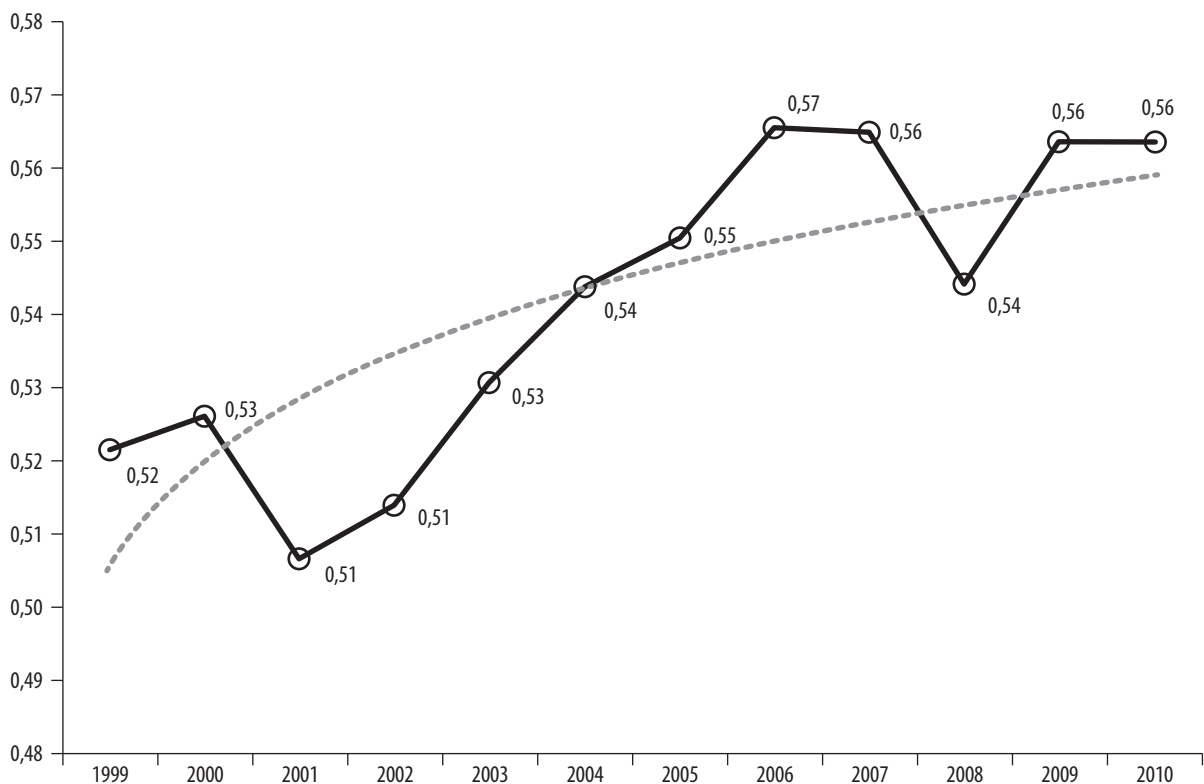
Fig. 1. National Cancer Registry data for years 1999–2010 regarding new incidences and deaths due to cervical cancer

dużego stopnia. Ponieważ do zakażeń najczęściej dochodzi na drodze kontaktu płciowego, ryzyko transmisji wirusa istotnie wzrasta wraz z rozpoczęciem aktywności seksualnej i osiąga szczyt wśród osób między 20. a 29. rokiem życia⁽¹¹⁾. Co więcej, infekcje wywołane wirusami HPV są najczęstszymi przenoszonymi drogą płciową. Wirusy HPV atakują komórki nabłonka, a następnie stymulują je do wzmożonej proliferacji. Jednocześnie zakażeniu nie towarzyszy liza komórek, nie występuje także etap uogólnionej wirerii, co przyczynia się do spowolnienia i osłabienia reakcji układu immunologicznego⁽¹²⁾. Według danych WHO zakażonych jest 11,4% kobiet, z kolei według amerykańskiej instytucji powołanej do zwalczania i zapobiegania chorobom (Centers for Disease Control and Prevention) ryzyko zakażenia wirusem HPV wynosi nie mniej niż 50% wśród populacji kobiet i mężczyzn aktywnych seksualnie^(10,13).

Infekcje w obrębie szyjki macicy wywołane wirusami HPV można zaklasyfikować do jednej z trzech postaci: utajonej, subklinicznej lub klinicznie jawnej⁽¹⁴⁾. Oprócz tego często wymienia się czwartą postać, która towarzyszy rakowi inwazyjnemu. Postać utajona dotyczy najczęściej populacji kobiet między 20. a 30. rokiem życia i w większości przypadków ustępuje samoistnie. W tkance nie stwierdza się zmian morfologicznych, które świadczyłyby o zakażeniu wirusem HPV, a jedynym narzędziem, które może potwierdzić obecność

and Prevention indicates that the risk of HPV infection is at least 50% amongst the population of women and men sexually active^(10,13).

Cervix infections caused by HPV can be classified in one of three forms: latent, subclinical or overt⁽¹⁴⁾. Also a fourth form is often mentioned – one which occurs along with invasive cancer. Latent form usually concerns population of women between 20 and 30 years of age and in most cases resolves spontaneously. The tissue does not include any morphological changes that would confirm HPV infection, and the only tool that could confirm the presence of the virus is appropriate molecular examination. In subclinical form, more advanced, it is possible to observe morphological changes in cytology and colposcopic examination. In subclinical form the occurrence of koilocytes – endothelial cells with irregular and hyperchromatic nuclei and of highly concentrated, vacuolated cytoplasm can be seen. On the other hand, cytology can confirm the presence of the so-called discrete signs of infection, among which there may be cells of the following characteristics: polynuclear, with cracks in cytoplasm, metaplastic with low differentiation or with keratohyalin granules. Confirmed presence of two or more of these features means HPV infection. Clinically overt form is the result of the long-term HPV infection and coexisting inflammation. It is associated by papillomas and genital warts visible



Rys. 2. Współczynnik śmiertelności z powodu RSM w Polsce wg danych KRN na lata 1999–2010

Fig. 2. Mortality rate due to cervical cancer in Poland according to National Cancer Registry for years 1999–2010

wirusa, są stosowne testy molekularne. W postaci subklinicznej, bardziej zaawansowanej, można zaobserwować zmiany morfologiczne w badaniu kolposkopowym oraz cytologicznym. W postaci subklinicznej obserwuje się występowanie koilocytów – komórek śródbłonka z nieregularnymi, nadbarwliwymi jądrami oraz o silnie zagęszczonej, zwakuolizowanej cytoplazmie. Z kolei badanie cytologiczne umożliwia potwierdzenie obecności tzw. dyskretnych cech infekcji, m.in. komórek o następujących cechach: wielojądrowe, z pęknięciami cytoplazmy, metaplastyczne o niskim stopniu zróżnicowania lub z keratohialinowymi ziarnistościami. Stwierdzenie obecności dwóch lub więcej powyższych cech oznacza infekcję wirusem HPV. Postać klinicznie jawna jest efektem długotrwałej infekcji HPV i współwystępującego stanu zapalnego. Towarzyszą jej widoczne gołym okiem brodawczaki i kłykciny kończyste. Możliwe do zaobserwowania w badaniu cytologicznym, złączające się z powierzchni brodawczaka komórki są wysoce dysplastyczne, posiadają wiele jąder i charakteryzują się zbitą chromatyną. Do zmian nowotworowych dochodzi w 6–10% przypadków występowania brodawczaków. Ostatnia, czwarta postać zakażenia HPV przebiega równoległe z neoplazją śródnabłonkową oraz rakiem inwazyjnym i może być wykryta jedynie za pomocą detekcji DNA HPV. Dochodzi w niej do integracji DNA wirusa z materiałem genetycznym komórek nabłonka, a białka kapsydowe nie ulegają ekspresji⁽¹⁴⁾.

METODY ZAPOBIEGANIA

Podstawowym i obecnie powszechnie stosowanym narzędziem umożliwiającym wstępne rozpoznanie RSM jest badanie cytologiczne⁽⁷⁾. Jakkolwiek skrining cytologiczny nie jest badaniem jednoznacznie potwierdzającym lub wykluczającym zakażenia wirusem HPV, to jednak w wielu przypadkach pozwala na wykrycie zmian, których przyczyną są onkogenne i nieonkogenne typy wirusa brodawczaka ludzkiego⁽¹⁵⁾. Zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi regularnym badaniom cytologicznym (w odstępach około trzyletnich) powinny poddawać się kobiety powyżej 21.–25. roku życia^(6,16–20). W niektórych przypadkach badanie cytologiczne należy wykonywać co 12 miesięcy – dotyczy to kobiet, których poprzedni wynik był mało czytelny, a także kobiet z grupy wysokiego ryzyka: zakażonych wirusem HIV/wysokoonkogennym typem HPV, poddawanych w przeszłości leczeniu z powodu RSM lub śródbłonkowej neoplazji, a także przyjmujących immunosupresanty⁽¹⁰⁾. Skrining cytologiczny polega na histochemicznym procesie barwienia materiału tkankowego pobranego z tarczy szyjki macicy, czego wynikiem jest uwidoczniiona struktura cytologiczna. Na zmiany nowotworowe wskazują najczęściej: nieregularne, centralnie zlokalizowane jądra komórkowe, poliploidalność DNA oraz wakuole w obszarze cytoplazmy⁽¹⁴⁾. W przypadku wykrycia zmian nowotworowych

with a naked eye. Cells peeling of the warts surface, possible to see in cytology are highly dysplastic, contain many nuclei and compact chromatin. Neoplastic lesions occur in 6–10% of cases of papillomas. The last, fourth, form of HPV infection occurs simultaneously with intraepithelial neoplasia and invasive cancer and can be detected only by HPV DNA testing. In this form DNA of the virus integrates with genetic material of an epithelial cell and capsid proteins are not expressed⁽¹⁴⁾.

PREVENTION

The initial detection of cervical cancer is possible during cytological test which is fundamental and currently recommended type of test⁽⁷⁾. Although cytological screening test does not explicitly confirm or exclude HPV infection, in many cases it helps to detect changes that are caused by oncogenic and nononcogenic types of human papillomavirus⁽¹⁵⁾. According to Polish and international guidelines, regular cytological tests (approximately every three years) are recommended in women over 21–25 years of age^(6,16–20). There are cases when cytological tests should be performed every 12 months and this concerns women whose previous result was not clear and who are at high risk: infected with HIV/highly oncogenic HPV type, treated due to cervical cancer or endothelial neoplasia in the past as well as those receiving immunosuppressants⁽¹⁰⁾. Cervical screening aims to expose cytological structure as a result of histochemical staining of tissue material taken from the cervical shield. Changes that usually indicate precancerous changes are: irregular, centrally located nuclei, DNA polyploidy and vacuoles in cytoplasm⁽¹⁴⁾. If precancerous changes are detected during cytological test further diagnostic test: colposcopy and biopsy are undertaken. Colposcopy, which concerns observing cervix whose tissues were previously treated with the acetic acid, with the use of a colposcope is performed first. The result of the colposcopy is a picture of normal cervical epithelium. Then the tissue is treated with Lugol's iodine, which stains most cells except the dysplastic cells. If the result of colposcopy is not clear and neither confirms nor excludes cancerous changes, histopathological examination is performed. For this purpose a tissue sample from the area, where the cancerous changes may be developing, is collected.

WHO introduced three main types of cervical cancer prevention: primary, secondary and tertiary. The aim of primary prevention is to minimize the number of new cases and reduce risk factors through education and the implementation of vaccinations against HPV infections. Secondary prevention concerns the implementation of regular cytological examination, which is a tool for early detection of changes in the cervix⁽¹⁸⁾. Educational strategies should include informing the public in the areas related with: risk and prognosis factors, epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. It is also

w badaniu cytologicznym przeprowadza się kolejne badania diagnostyczne: kolposkopię i biopsję. W pierwszej kolejności wykonuje się kolposkopię, polegającą na obejrzeniu szyjki macicy, której tkanki uprzednio poddano działaniu kwasu octowego, za pomocą kolposkopu. W efekcie uzyskuje się obraz prawidłowego nabłonka szyjki macicy. Kolejnym krokiem jest poddanie tkanki działaniu płynu Lugola, który wybarwia większość komórek poza komórkami dysplastycznymi. Gdy wynik kolposkopii nie jest jednoznaczny, przeprowadza się badanie histopatologiczne uprzednio pobranego wycinka tkanki z okolic, w których podejrzewa się rozwój zmian nowotworowych.

WHO wprowadziła trzy podstawowe rodzaje profilaktyki raka szyjki macicy: profilaktykę pierwotną, wtórną i trzeciorzędową. Celem profilaktyki pierwotnej jest zminimalizowanie liczby nowych zachorowań oraz zredukowanie czynników ryzyka poprzez edukowanie oraz wdrożenie szczepień przeciwko zakażeniom HPV. Profilaktyka wtórna dotyczy wprowadzenia regularnych badań cytologicznych, czyli narzędzia umożliwiającego wczesne wykrywanie zmian w obrębie szyjki macicy⁽¹⁸⁾. Strategie edukacyjne powinny uwzględniać informowanie społeczeństwa w zakresie czynników ryzyka i prognostycznych, epidemiologii wirusa brodawczaka ludzkiego i RSM. Fundamentalne znaczenie ma uświadamianie potrzeby regularnego poddawania się badaniom cytologicznym oraz przedstawianie różnic w efektywności leczenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby⁽¹⁰⁾. Wytyczne podkreślają istotność równoległego prowadzenia programów edukacyjnych i pozostałych strategii profilaktycznych. Profilaktyka trzeciorzędowa polega na leczeniu zdiagnozowanego RSM.

SZCZEPIENIA PRZECIWKO HPV

Zgodnie z wytycznymi szczepienia przeciwko HPV są jednym z komponentów profilaktyki pierwotnej⁽¹⁸⁾. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne oraz American Cancer Society zalecają prowadzenie szczepień przeciwko HPV wśród dziewcząt między 11. a 12. rokiem życia, jednakże akceptowalne są też tzw. szczepienia uzupełniające, prowadzone między 13. a 18. rokiem życia^(6,19). Wytyczne Polskiej Unii Onkologii dodają do tego dodatkowy wymóg – szczepienia u dziewcząt powyżej 12. roku życia powinny być wykonywane przed inicjacją seksualną⁽¹⁸⁾. Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV (PTPZ-HPV) zaleca stosowanie szczepień profilaktycznych wśród populacji dziewcząt między 12. a 15. rokiem życia, ale nie wyklucza też wcześniejszych szczepień. Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych dostępnymi na rynku szczepionki mogą być stosowane od 9. roku życia⁽²¹⁾. PTPZ-HPV podkreśla jednocześnie olbrzymie znaczenie poddawania się badaniom cytologicznym pomimo uprzedniego zaszczepienia⁽²⁰⁾. WHO do podstawowych elementów profilaktyki pierwotnej zalicza prowadzenie

important to raise awareness of the importance of undergoing regular cytological tests and explain differences in the effectiveness of treatment depending on the severity of disease⁽¹⁰⁾. Guidelines emphasize the importance of simultaneous conducting of educational programs right next to other prevention strategies. Tertiary treatment concerns treatment of diagnosed cervical cancer.

VACCINATIONS AGAINST HPV

According to guidelines, HPV vaccinations are part of the primary prevention⁽¹⁸⁾. Polish Gynaecological Society and American Cancer Society recommend conducting HPV vaccinations among girls of age about between 11–12, however, both guidelines agree on so-called supplementary vaccination conducted in girls 13 to 18 years old^(6,19). Guidelines of the Polish Union of Oncology also emphasize that vaccinations in girls older than 12 years of age should be conducted before sexual initiation⁽¹⁸⁾. Polish Society of HPV Infections Prophylaxis (PTPZ-HPV) recommends preventive vaccination of girls aged 12 to 15 but at the same time does not exclude earlier vaccinations. According to summaries of product characteristics, available vaccinations can be used in people from 9 years of age⁽²¹⁾. PTPZ-HPV emphasizes importance of regular cytological tests in spite of being previously vaccinated⁽²⁰⁾. According to WHO, fundamental elements of primary prevention include regular vaccinations among females before sexual initiation – aged 9–13, and routine educating in the area of HPV infections and cervical cancer. WHO allows vaccinating older females but only when they have not been vaccinated before. It is also recommended that the women aged 25 and older undergo routine, regular cytological tests^(22,23).

Taking into consideration both Polish and global guidelines regarding primary prevention, it may be concluded that it is mostly recommended to conduct vaccinations in girls aged 11–14, however, later vaccinations are justified in cases when the cycle of vaccination must be completed in girls who were not vaccinated in appropriate time.

Experts agree that currently the best time to implement publicly funded vaccinations against HPV in Poland would be 14th year of girls' life – the same age that girls are vaccinated against diphtheria and tetanus.

Along with vaccination program, the public should be reliably informed about cervical cancer and human papillomavirus. On the other hand, under the secondary prevention there should be regular cytology examinations conducted in women aged 21–25⁽²⁴⁾.

It should also be emphasized that implementation of the routine preventive vaccinations against HPV is consistent with health priorities established by the Ministry of Health in the area of minimizing incidence and premature death due to cancers and in the area of effective prevention of infectious disease and infections⁽²⁵⁾.

regularnych szczepień wśród dziewcząt, które nie rozpoczęły aktywności seksualnej – w wieku od 9 do 13 lat, oraz regularne kształcenie w zakresie związanym z zakażeniem HPV i RSM. Światowa Organizacja Zdrowia dopuszcza możliwość szczepienia starszych pacjentek, ale jedynie w przypadku, gdy nie zostały one wcześniej zaszczepione. Zaleca się również wykonywanie regularnych badań cytologicznych w populacji kobiet powyżej 25. roku życia^(22,23).

Z polskich i światowych wytycznych dotyczących profilaktyki pierwotnej wynika, iż szczepienia wśród dziewcząt najlepiej prowadzić między 11. a 14. rokiem życia; szczepienia w późniejszych latach są uzasadnione w przypadku konieczności zakończenia cyklu szczepień oraz wśród dziewcząt, u których nie wykonano ich w odpowiednim czasie.

Eksperti wskazują, że w chwili obecnej w Polsce najlepszym momentem realizacji refundowanych szczepień przeciwko HPV byłby 14. rok życia dziewcząt, które w tym okresie poddawane są obowiązkowemu szczepieniu przeciw błonicy i tężcowi.

Nieodłącznym elementem towarzyszącym programowi szczepień powinno być rzetelne informowanie społeczeństwa na temat RSM i HPV. Z kolei w ramach profilaktyki wtórnej należy prowadzić regularne badania skriningowe w populacji kobiet od 21.–25. roku życia⁽²⁴⁾.

Ponadto trzeba podkreślić, że wdrożenie powszechnych szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom HPV wpisuje się w priorytety zdrowotne ustanowione przez Ministra Zdrowia w zakresie zmniejszenia zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych oraz w zakresie zwiększenia skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom⁽²⁵⁾.

W Polsce obecnie szacowana liczba kobiet szczepionych przeciw HPV wynosi 4357 rocznie. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne prognozuje, że w 2014 roku szczepienia przeciwko HPV będą mogły być wykonywane u blisko 1,5 miliona kobiet w wieku od 11 do 18 lat⁽⁶⁾. Z opinii ekspertów wynika, iż potencjalną populację dla szczepień przeciwko HPV w realiach polskich stanowią dziewczęta w 14. roku życia. Opierając się na danych zawartych w *Prognozie ludności na lata 2008–2035* sporządzonej przez Główny Urząd Statystyczny, można sądzić, że populacja ta w 2014 roku wyniesie około 182 600 dziewcząt.

Według szacunków szczepienia są efektywne w zapobieganiu rakowi płaskonabłonkowemu w 75% oraz gruczolakorakowi w 96%⁽¹³⁾.

Obecnie stosuje się dwie szczepionki przeciw onkogenym typom wirusa HPV: dwuwalentną Cervarix® przeciw HPV-16 i HPV-18 i czterowalentną Silgard® przeciw HPV-16, HPV-18 oraz nieonkogenym typom wirusa HPV-6 i HPV-11. Antygeny HPV-6 i HPV-11 dodatkowo zawarte w szczepionce Silgard® są odpowiedzialne za około 90% kłykcin kończystych narządów płciowych. Obydwie szczepionki produkuje się przy użyciu

It is estimated that currently 4357 women are vaccinated yearly against HPV in Poland. According to Polish Gynaecological Society, it is predicted that in 2014 the total number of 1.5 million women aged 11–18 could be vaccinated⁽⁶⁾. Taking into account experts' opinions, the potential target population in Poland are girls aged 14. On the basis of *Population prospects for years 2008–2035*, prepared by Central Statistical Office, population mentioned above will include approximately 182 600 girls.

It is estimated that vaccinations are 75% effective in preventing squamous cell carcinoma and 96% effective in preventing adenocarcinoma⁽¹³⁾.

There are two vaccines against oncogenic types of human papillomavirus currently in use: bivalent vaccine Cervarix® against HPV-16 and HPV-18 and quadrivalent vaccine Silgard® against HPV-16 and HPV-18 but also against nononcogenic types: HPV-6 and HPV-11. Supplemental antigens HPV-6 and HPV-11 are responsible for about 90% of genital warts. Both vaccines are produced using antigens of capsid surface proteins and are administered in intramuscular injection through the skin into the muscle. High bioavailability of both vaccines triggers good response of Th lymphocytes (which take part in stimulation of immune response) and B lymphocytes (which produce antibodies)⁽¹³⁾. Cervarix® and Silgard® are designed for people over 9 years old in prevention of cervical cancer as well as precancerous changes of cervix, vagina and vulva, which are caused by one of two types of human papillomavirus: HPV-16 and HPV-18. Silgard® vaccine is also used in genital warts prevention caused by HPV-6 and HPV-11.

Each vaccine is highly effective in prevention of infections caused by the types of virus whose antibodies includes. According to the analysis, conducted on the basis of systematic review of effectiveness analysis, efficiency of the vaccine Cervarix® in prevention of persistent infections of HPV-16/HPV-18 is about 80% and Silgard® prevents HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18 infections in 99%. Preventing CIN2+ (moderate to high-grade dysplasia) with confirmed presence of HPV-16 or HPV-18 was 100% effective in case of Silgard® among people who got full cycle of vaccination, and 91% effective in case of Cervarix® in population who got at least one dose of vaccine. Silgard® proved to be 99% effective in preventing genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia (VIN+) and vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN+) which occur during infection of HPV-6, HPV-11, HPV-16 or HPV-18, after receiving full vaccination cycle. The effectiveness of Cervarix® in prevention of such changes was not established. Both vaccines were not effective in prevention of moderate- and high-grade intraepithelial changes (CIN2+) related to HPV types other than 6, 11, 16 and 18 and among women who were infected with human papillomavirus at the beginning of vaccination cycle. Due to the fact that there has been no case of cervical cancer during the studies,

antygenów białek powierzchniowych kapsydu oraz podaje domięśniowo. Wysoka biodostępność obydwu szczepionek wywołuje dobrą odpowiedź limfocytów Th (biorące udział w pobudzaniu odpowiedzi odpornościowej) i limfocytów B (odpowiedzialne za wytwarzanie przeciwciał)⁽¹³⁾. Szczepionki Cervarix® i Silgard® są przeznaczone dla osób powyżej 9. roku życia w celu zapobiegania RSM oraz zmianom przednowotworowym szyjki macicy, pochwy i sromu, wywoływanych przez jeden z dwóch typów wirusa brodawczaka ludzkiego – HPV-16 i HPV-18. Szczepionkę Silgard® stosuje się dodatkowo w prewencji kłykcin kończystych narządów płciowych wywołanych typami HPV-6 i HPV-11.

Obydwie szczepionki charakteryzują się wysoką skutecznością w profilaktyce zakażeń typami wirusów, których antygeny zawierają. Według analizy efektywności przeprowadzonej na podstawie przeglądu systematycznego skuteczność szczepionki Cervarix® w profilaktyce przetrwałych zakażeń wirusami HPV-16/HPV-18 wynosi około 80%, z kolei szczepionka Silgard® chroni przed zakażeniami wywołanymi HPV-6, HPV-11, HPV-16 i HPV-18 w 99%. Stwierdzono, że w zapobieganiu zmianom CIN2+ (dysplazja średniego i dużego stopnia), którym towarzyszyła potwierdzona obecność HPV-16 lub HPV-18, szczepionka Silgard® była skuteczna w 100% w grupie osób po pełnym cyklu szczepienia, a szczepionka Cervarix® w 91% w populacji, której podano przynajmniej jedną dawkę. Dodatkowo w przypadku szczepionki Silgard® wykazano 99-procentową skuteczność w zapobieganiu kłykcynom kończystym oraz śródnabłonkowej neoplazji sromu (VIN+) i śródnabłonkowej neoplazji pochwy (VaIN+) występującym w przebiegu zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego typu 6., 11., 16. lub 18. po przyjęciu pełnego cyklu szczepień. Skuteczności szczepionki Cervarix® w zapobieganiu wymienionym zmianom nie ustalono. Obydwie szczepionki były nieskuteczne w prewencji zmian nabłonkowych średniego i dużego stopnia (CIN2+) związanych z typem wirusa brodawczaka ludzkiego innym niż HPV-6, HPV-11, HPV-16 czy HPV-18 oraz wśród kobiet, które w momencie rozpoczęcia cyklu szczepień były zakażone wirusem brodawczaka ludzkiego. Jako że w trakcie badań dotychczas nie odnotowano żadnego przypadku zachorowania na RSM, nie wykazano bezpośredniej skuteczności szczepionek w profilaktyce tego nowotworu⁽²⁶⁾.

Z analizy bezpieczeństwa szczepionki Silgard® wynika, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest istotnie wyższe (RR = 1,08; 95% CI: 1,01–1,15) w grupie, która otrzymała szczepionkę, niż w grupie kontrolnej. Różnica w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych nie jest statystycznie istotna (RR = 1,07; 95% CI: 0,76–1,51); podobny wniosek płynie z analogicznej analizy dla szczepionki Cervarix®, gdzie częstość tych zdarzeń także była porównywalna w grupie szczepionej i kontrolnej (RR = 2,48; 95% CI: 0,12–51,49). W grupach kontrolnych i otrzymujących szczepionki Cervarix® i Silgard® odnotowano również porównywalną częstość zgonów

effectiveness of the vaccine in the cancer prevention was not reported⁽²⁶⁾.

According to safety analysis of Silgard®, risk of adverse events is higher (RR = 1.08; 95% CI: 1.01–1.15) in a group of recipients than in placebo group. A difference in serious adverse events frequency is not statistically significant (RR = 1.07; 95% CI: 0.76–1.51). Conclusions of safety analysis for Cervarix® are similar – frequency of events was similar in both vaccinated and placebo group (RR = 2.48; 95% CI: 0.12–51.49). Frequency of deaths, systemic adverse reaction and a number of people who discontinued treatment due to adverse reactions in both groups: vaccinated and controlled, was similar in case of Cervarix® and Silgard®⁽²⁴⁾.

ECONOMIC ASPECTS OF VACCINATIONS IN THE WORLD

Most of the analyses of costs of HPV vaccinations in the world took into account implementation on the routine vaccinations only in girls aged 12 and more, however, two of them – Insinga *et al.* and Elbasha *et al.* (both from 2007) – considered vaccinations in boys as well^(27,28). What is more, some analyses considered vaccinations in girls and women aged up to 24–26⁽²⁹⁾. Analyses were conducted for European countries: Italy, Belgium, Denmark, France, Holland, Ireland, Great Britain, Hungary, Norway and Switzerland as well as for those outside the Europe. The subject of most of them was quadrivalent vaccination combined with cytological screening which aimed to create potential diagnosis of cervical cancer; bivalent vaccine was considered less often.

Belgian analysis of Annemans *et al.* from 2009 assessed quadrivalent vaccine in combination with screening in girls aged 12. It estimated quality-adjusted life year (QALY*) for 10 546 € – significantly below cost-effectiveness threshold for medical procedures⁽³⁰⁾. In study of Olsen *et al.* from 2010 assessing quadrivalent vaccine for the same population in Denmark corresponding cost of QALY was analogical – 1917 €, and additional total expenses essential to cover the cost of vaccines/vaccinating were estimated for 9.5 million € yearly⁽³¹⁾. In France, analysis of Bergeron *et al.* performed in 2008 assessed cytological examination combined with quadrivalent vaccine

* Pharmacoeconomic analyses often use common measure of therapeutic effects – QALY, which is quality-adjusted life year so it is a year of life in perfect health. The measure is broadly used in pharmacoeconomic analyses due to compilation of changes in life quality and its length which (both or one of them) must be a direct or indirect effect of any medical technology (not only therapeutic but also diagnostic). According to reimbursement act from 12th May 2011 cost per QALY is one of the criteria which must be taken into consideration by the Ministry of Health who, with the view of maximizing health effects within the available public funds, decides about funding and determining the official selling price, based on the cost threshold of additional QALY which is set for three times a gross domestic product per capita.

i systemowych działań niepożądanych, a także odsetek osób, które zrezygnowały z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych⁽²⁴⁾.

EKONOMICZNE ASPEKTY SZCZEPIEŃ NA ŚWIECIE

W większości analiz kosztów szczepień przeciwko HPV na świecie brano pod uwagę prowadzenie rutynowych szczepień tylko wśród dziewczynki powyżej 12. roku życia, aczkolwiek dwie analizy – Insingi i wsp. oraz El-bashy i wsp. (obie z 2007 roku) – uwzględniły również szczepienie chłopców^(27,28). Ponadto w niektórych badaniach wzięto pod uwagę możliwość szczepienia dziewcząt i kobiet do 24.–26. roku życia⁽²⁹⁾. Analizy dotyczyły zarówno krajów europejskich (Włoch, Belgii, Danii, Francji, Holandii, Irlandii, Wielkiej Brytanii, Węgier, Norwegii i Szwajcarii), jak i krajów spoza Europy. Przedmiotem większości analiz były szczepionka czterowalentna i badania przesiewowe, które miały na celu ewentualne wykrycie RSM, rzadziej przyglądano się szczepionce dwuwalentnej.

W belgijskiej publikacji Annemansa i wsp. z 2009 roku oceniono czterowalentną szczepionkę w kontekście badań przesiewowych wśród dziewczynki w wieku 12 lat i oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (*quality-adjusted life year*, QALY*) na 10 546 EUR, to jest istotnie poniżej granic opłacalności procedur medycznych⁽³⁰⁾. W analizie Olsena i wsp. z 2010 roku oceniającej szczepionkę czterowalentną w takiej samej populacji w Danii otrzymano analogiczną wartość kosztu QALY – na poziomie 1917 EUR, natomiast dodatkowe całkowite wydatki finansowe niezbędne do pokrycia kosztów zakupu szczepionki oszacowano na 9,5 mln EUR rocznie⁽³¹⁾. We Francji Bergeron i wsp. w 2008 roku oceniali strategię terapeutyczną obejmującą badania przesiewowe oraz stosowanie szczepionki czterowalentnej wśród 14-letnich dziewcząt. Z perspektywy kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego koszt dodatkowego QALY oszacowano na 8408 EUR⁽³²⁾. Publikacja Westry i wsp. z 2013 dotyczyła cztero- oraz dwuwalentnej szczepionki u dziewcząt

among 14 years old girls. Cost per additional QALY from public payer perspective was estimated for 8408 €⁽³²⁾. In study of Westra *et al.* from 2013 quadrivalent and bivalent vaccines in population of females aged 12 along with cytological screening were assessed⁽²⁹⁾. In case of quadrivalent vaccine cost per QALY was 16 300 €, and in case of bivalent vaccine the cost was 17 600 €. Quadrivalent and bivalent vaccines in population of 12 years old were also assessed in study of Dee and Howell from 2010, conducted in Ireland, where cost per QALY was estimated for 25 349 €⁽³³⁾. Mexican analysis of Insinga *et al.* from 2007 concerned quadrivalent vaccine combined with screening in both – males and females aged 12–24⁽²⁸⁾. In which depending on the scenario, the cost per additional QALY was always below cost-effectiveness threshold and ranged from 2719 \$ (vaccinating only 12 years old girls) to 16 663 \$ (vaccinating girls and boys aged 12 and between 12 and 24). Analysis by Vanni *et al.* from 2012 conducted in Brazil concerned vaccinations in combination with screening for cervical cancer among girls before puberty age⁽³⁴⁾. Another Brazilian analysis, by Kawai *et al.* from 2012, assessed costs of vaccination among girls and women aged 12–26 using quadrivalent vaccine and undergoing regular screening for cervical cancer. Such combined therapy proved to be highly cost-effective (QALY below gross-domestic product – 10 710 \$); taking into consideration vaccinating 12 years old girls cost of QALY was 219 \$ and when including also supplementary vaccinations the cost of QALY was 450 \$⁽³⁵⁾.

Taking into consideration analyses mentioned above, it may be noticed the significant advantage in cost-effectiveness of strategy based on vaccinations against HPV combined with screening examinations program over the strategy based on only screening test for cervical cancer. Majority of analyses indicate on cost of QALY estimated significantly below commonly accepted cost-effectiveness thresholds which proves high cost-effectiveness of strategy of routine vaccinations against infections caused by human papillomavirus.

ECONOMIC ASPECTS OF VACCINATIONS IN POLAND

The results of economic analysis suggest that implementation of vaccinations against HPV-6, HPV-11, HPV-16 and HPV-18 using Silgard® in population of females aged 14 in Poland may affect decrease morbidity, mortality but also it may affect a decrease in costs related with diseases caused by HPV infections: cervical cancer, precancerous changes and genital warts. In total, in the broadest lifetime perspective adopted (~100 years) implementation of routine vaccination against HPV-6, HPV-11, HPV-16 and HPV-18 should result in about 104 000 avoided cases of cervical cancer, about 58 000 avoided deaths, about 881 000 avoided CIN1 changes, about 1 400 000 avoided CIN2/3 changes and about

* W analizach farmakoekonomicznych często wykorzystywana jest wspólna miara efektu terapeutycznego, to jest QALY (*quality-adjusted life year*), czyli rok życia skorygowany o jakość, a więc rok życia w pełnym zdrowiu. Jednostka ta jest szeroko wykorzystywana w analizach farmakoekonomicznych z uwagi na kompilację zmiany jakości życia i jego długości, które (razem lub osobno) muszą być bezpośrednim lub pośrednim następstwem zastosowania każdej (nie tylko terapeutycznej, ale także diagnostycznej) technologii medycznej. W ustawie refundacyjnej z 12 maja 2011 roku koszt QALY jest jednym z kryteriów, które minister właściwy do spraw zdrowia, mając na uwadze uzyskanie jak największych efektów zdrowotnych w ramach dostępnych środków publicznych, uwzględnia, wydając decyzję administracyjną o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu w oparciu o wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca.

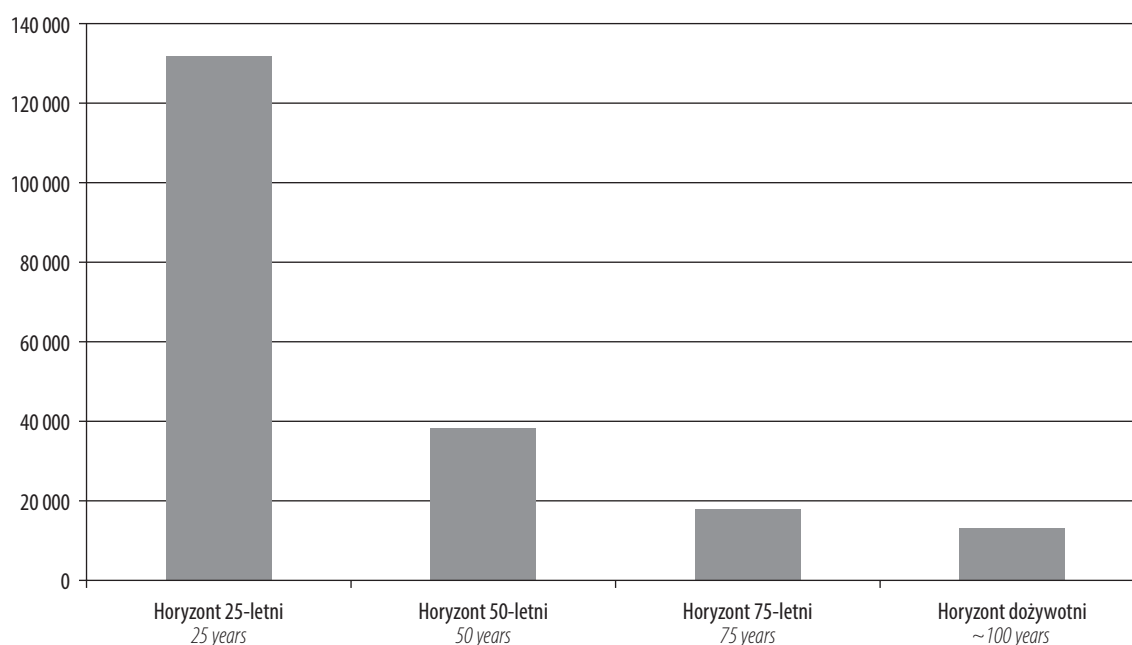
w wieku 12 lat oraz badań przesiewowych w kierunku RSM⁽²⁹⁾. W przypadku szczepionki czterowalentnej otrzymano koszt QALY równy 16 300 EUR, a w przypadku dwuwalentnej 17 600 EUR. Szczepionkę cztero- i dwuwalentną stosowaną w populacji 12-latek oceniali także Dee i Howell w analizie przeprowadzonej w 2010 roku w Irlandii, szacując koszt QALY na 25 349 EUR⁽³³⁾. Meksykańska analiza Insingi i wsp. z 2007 roku obejmowała szczepienia czterowalentną szczepionką w połączeniu z badaniami przesiewowymi wśród obydwu płci między 12. a 24. rokiem życia⁽²⁸⁾. Autorzy wykazali, że w zależności od scenariusza otrzymany koszt dodatkowego roku życia zawsze kształtował się poniżej progu efektywności kosztowej i zawierał się w przedziale od 2719 USD (objęcie szczepieniami jedynie 12-letnich dziewcząt) do 16 663 USD (szczepienie obu płci w wieku 12 lat oraz między 12. a 24. rokiem życia). Badanie Vanniego i wsp. przeprowadzone w 2012 roku w Brazylii dotyczyło szczepień w połączeniu ze skryningiem w kierunku RSM wśród dziewcząt przed okresem dojrzewania⁽³⁴⁾. W kolejnej brazylijskiej analizie Kawai i wsp. w 2012 roku oceniali koszty szczepień w populacji dziewcząt i kobiet w wieku 12–26 lat szczepionych czterowalentną szczepionką i poddających się badaniom przesiewowym w kierunku RSM. Okazało się, iż taka łączona terapia jest postępowaniem bardzo efektywnym kosztowo (koszt QALY poniżej jednokrotności produktu krajowego brutto – 10 710 USD); zakładając szczepienia wśród dziewcząt 12-letnich, otrzymano QALY na poziomie 219 USD, natomiast biorąc dodatkowo pod uwagę szczepienia uzupełniające – 450 USD⁽³⁵⁾.

2 200 000 and 1 800 000 genital warts avoided respectively in women and men⁽³⁶⁾.

Economic analysis conducted in Poland proved that health effect expressed in the quality-adjusted life years gained (QALY) was 24.50354 QALY/person in scenario without vaccination program and 25.51168 QALY/person in case of vaccinating girls aged 14; so the additional QALY was estimated for 0.00814. Total cost in lifetime horizon (~100 years) was on average 530 PLN per person in the scenario without vaccinations and 633 PLN in case of scenario including routine vaccinating girls aged 14 (average difference per patient was 103 PLN). Estimated cost per additional life year in perfect health was 12 706 PLN – much less than current upper value of cost-effectiveness threshold in Poland which equals 105 801 PLN/QALY.

Not addressing effects against HPV-11/HPV-16 of Silgard® vaccine (therefore considering Silgard® as a bivalent vaccine) has lead to increase of costs in scenario which considered funding vaccines in population of girls and to decrease of health effect compared to basic scenario. As a result a value of cost-effectiveness ratio increased to 17 437 PLN/QALY, however, it did not exceed cost-effectiveness threshold.

The analyses of time horizons of 25, 50, 70 and 100 years have demonstrated that cost-effectiveness of vaccines against HPV increases with time. Dynamics of these changes present as follows: cost per QALY in horizon of: 25 years – 131 862 PLN, 50 years – 38 511 PLN, 75 years – 17 713 PLN and in lifetime horizon (~100 years) – 12 704 PLN.



Rys. 3. Wzrost opłacalności szczepień przeciwko HPV wraz z upływem czasu

Fig. 3. Increase in cost-effectiveness of vaccinations against HPV depending on time horizon

Wymienione analizy wskazują na istotną przewagę efektywności kosztowej strategii opartej na szczepieniach przeciwko zakażeniom HPV prowadzonym łącznie z programem badań skriningowych nad strategią bazującą jedynie na badaniach przesiewowych w kierunku wykrycia RSM. W większości analiz wartość kosztu QALY kształtowała się istotnie poniżej powszechnie przyjętych progów opłacalności, tym samym dowiodły one opłacalności strategii obejmującej prowadzenie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom HPV.

EKONOMICZNE ASPEKTY SZCZEPIEŃ W POLSCE

Z analizy ekonomicznej wynika, że wprowadzenie szczepień przeciwko HPV typu 6., 11., 16. i 18. w populacji dziewcząt w wieku 14 lat w Polsce za pomocą szczepionki Silgard® może wpłynąć na spadek zapadalności, śmiertelności oraz kosztów związanych z chorobami zależnymi od zakażenia HPV: RSM, zmianami przedrakowymi oraz kłykciami kończystymi. Ogółem w najszerszej przyjętej perspektywie dożywotniej (~100 lat) dzięki wprowadzeniu powszechnych szczepień ochronnych przeciwko HPV typu 6., 11., 16. i 18. będzie można uniknąć: około 104 tys. przypadków raka szyjki macicy, około 58 tys. zgonów, około 881 tys. zmian typu CIN1, około 1,4 mln zmian typu CIN2/3, około 2,2 mln i 1,8 mln kłykcini kończystych – odpowiednio u kobiet i mężczyzn⁽³⁶⁾.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona w Polsce wykazała, że efekt zdrowotny wyrażony liczbą uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) wyniósł 24,50354 QALY/osobę w przypadku scenariusza bez programu szczepień oraz 25,51168 QALY/osobę w przypadku szczepień prowadzonych wśród populacji dziewcząt 14-letnich; zatem dodatkową liczbę QALY oszacowano na 0,00814. Koszt całkowity w horyzoncie dożywotnim (~100-letnim) wyniósł średnio 530 PLN w przeliczeniu na osobę w scenariuszu zakładającym brak szczepień oraz 633 PLN w scenariuszu uwzględniającym rutynowe szczepienia dziewcząt w wieku 14 lat (różnica na jedną pacjentkę średnio 103 PLN). Oszacowany koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wyniósł 12 706 PLN i jest znacznie niższy niż wartość górnego progu efektywności kosztowej (opłacalności), wynosząca obecnie w Polsce 105 801 PLN/QALY.

Nieuwzględnianie efektów szczepionki Silgard® przeciw HPV-11/HPV-16 (a zatem potraktowanie jej teoretycznie jak szczepionki dwuwalentnej) doprowadziło do wzrostu kosztów w scenariuszu z finansowaniem szczepienia wśród dziewczyn i spadku efektu zdrowotnego w porównaniu ze scenariuszem podstawowym. W wyniku tego wartość współczynnika efektywności kosztowej wzrosła do 17 437 PLN/QALY, nie przekraczając jednak progu opłacalności.

Analizując 25-, 50-, 75- i 100-letni horyzont czasowy, wykazano, że opłacalność szczepień przeciwko

Therefore unprofitability in short time horizon should not be considered as a reason against implementation of vaccination program; the subject of vaccination program should rather be considered as a long-term investment.

A sensitivity analysis proved high cost-effectiveness of vaccinations among girls in Poland – costs per QALY were always lower than cost-effectiveness threshold in Poland apart from the changes in parameters of the model. The greatest changes (in relation to the basic scenario) were caused by the changes in discount rate for health effects – along with intuition, the lowest value was reported when no discount was considered and the highest with 5% discount rate. Decrease in vaccination coverage levels reduced cost of QALY achieved only slightly. However, this does not mean searching for and aiming to reach one optimal vaccination coverage level – for the ethical reasons vaccinating only limited subpopulation of 14 years old is not recommended. On the other hand, this result is a kind of protection for the decision which is being made. It does not seem probable that in case of vaccination against HPV infections the vaccination coverage levels would reach 100%. Beneficial, low values of cost of QALY for a broad range of vaccination coverage levels suggest that this unprompted limitation of range of vaccinations is not a threat to cost-effectiveness of a program as a whole.

Slight differences in cost-effectiveness parameters were also reported for the scenario in which health effects were measured in life years (not quality-adjusted life years). In addition, the use of alternative set of health state utility values significantly reduced cost of QALY in relation to the basic scenario. This means that assumptions regarding health state utility values are not the key element influencing cost-effectiveness of analyzed technology. At last, adoption of a high rate of incidence of genital warts also improved cost-effectiveness results.

Analysis of results of cost-effectiveness of vaccinations against HPV infections in Poland is fundamental to confirm cost-effectiveness of using/funding Silgard® vaccine in Polish settings. It is estimated that joining implementation of vaccinations by Silgard® to current screening test program will result in cost per QALY of 12 704 PLN which is 9 times lower than currently accepted cost-effectiveness threshold for medical procedures in Poland – 105 801 PLN/QALY.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. World Health Organization. Adres: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html [cytowany 28 sierpnia 2013 r.].
2. World Health Organization, Institut Català d'Oncologia: Human Papillomavirus and Related Cancers. Summary Report Update – WORLD. 2010.

HPV rośnie wraz z upływem czasu. Dynamika tych zmian wygląda następująco: koszt QALY w horyzoncie: 25-letnim – 131 862 PLN, 50-letnim – 38 511 PLN, 75-letnim – 17 713 PLN i dożywotnim (~100-letnim) – 12 704 PLN.

Zatem nieopłacalność w krótkim horyzoncie czasowym nie powinna stanowić argumentu przeciw wprowadzeniu programu szczepień – należy podejść do tematu szczepień jak do długofalowej inwestycji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką opłacalność kosztową szczepienia dziewcząt w Polsce – niezależnie od zmiany przyjętych parametrów modelu koszt QALY był zawsze niższy niż przyjęty w Polsce próg opłacalności. Największe zmiany (w stosunku do scenariusza podstawowego) spowodowała zmiana stóp dyskontowania efektów zdrowotnych – zgodnie z intuicją najniższą wartość odnotowano przy braku dyskontowania efektów zdrowotnych, zaś najwyższą przy 5% stopie dyskontowania tych efektów. Zmniejszenie poziomu wyszczepialności zmniejszało koszt uzyskania QALY w niewielkim stopniu. Wynik ten jednocześnie nie oznacza, że należałoby poszukiwać optymalnego stopnia wyszczepialności i do niego dążyć – z przyczyn etycznych nie jest zalecane szczepienie ograniczonej subpopulacji 14-latek. Z drugiej strony wynik ten stanowi pewnego rodzaju zabezpieczenie dla podejmowanej decyzji. Otóż nie wydaje się prawdopodobne, aby w przypadku szczepionki przeciwko zakażeniom HPV wyszczepialność wyniosła 100%. Korzystne, niskie wartości kosztu QALY dla szerokiego zakresu wyszczepialności wskazują, że to samorzutne ograniczenie zakresu szczepień nie stanowi zagrożenia dla kosztowej efektywności programu jako całości.

Nieznaczne różnice parametrów kosztowej efektywności zanotowano także dla scenariusza, w którym efekty zdrowotne były mierzone w latach życia (a nie latach życia skorygowanych o jakość). Dodatkowo użycie alternatywnego zestawu wartości użyteczności stanów zdrowia znacznie obniżyło koszt QALY w stosunku do scenariusza podstawowego. Oznacza to, że założenia odnośnie do wartości użyteczności stanów zdrowia nie są kluczowym elementem wpływającym na kosztową efektywność (opłacalność) analizowanej technologii. W końcu przyjęcie wysokiej stopy zapadalności na kłykciny kończyste spowodowało także poprawę kosztowej efektywności wyników.

Analiza wyników dotyczących opłacalności szczepień przeciwko zakażeniom HPV stanowi podstawę stwierdzenia opłacalności stosowania/finansowania szczepionki czterowalentnej Silgard® w warunkach polskich. Koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu dzięki wprowadzeniu szczepień tą szczepionką jako uzupełnienie funkcjonującego programu skriningowego oszacowany na 12 704 PLN jest blisko 9-krotnie niższy niż przyjęta ustawowo w Polsce granica opłacalności procedur medycznych wynosząca 105 801 PLN/QALY.

3. GLOBOCAN: Country Fact Stat. Adres: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=616#WOMEN> [cytowany 31 lipca 2013 r.].
4. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów na lata 1999–2010. Adres: <http://85.128.14.124/krn/> [cytowane 31 lipca 2013 r.].
5. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Liczba zachorowań w podziale na kody rozpoznania oraz grupy wiekowe. Adres: http://epid.coi.waw.pl/krn/liczba_zach_rozp/default.asp.
6. Kotarski J., Basta A., Dębski R. i wsp.: Uzupełnione stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV) (stan wiedzy na dzień 19 września 2009 r.). *Ginekol. Pol.* 2009; 80: 870–876.
7. European Centre for Disease Prevention and Control: Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. Sztokholm, styczeń 2008 r.
8. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines. Key points for policy-makers and health professionals. World Health Organization, 2007.
9. Centers for Disease Control and Prevention: CDC Fact Sheet. Genital HPV Infection. Adres: www.cdc.gov/std/HPV/hpv.pdf. Cytowane za: Macioch T., Niewada M., Wierzba W. i wsp.: Zapobieganie chorobom zależnym od zakażenia HPV – aspekty kliniczne i ekonomiczne stosowania szczepień profilaktycznych. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2010; 8: 69–81.
10. Ostrowska A., Gujski M. (red.): Walka z rakiem szyjki macicy w Polsce. Perspektywy, szanse i rekomendacje dla polityki państwa. Raport z sesji naukowej zorganizowanej przez Szkołę Nauk Społecznych IFiS PAN i dziennik „Służba Zdrowia”. 9 października 2007 r. w Warszawie. Adres: <http://koalicjarsm.pl/?pageId=5&4>.
11. Koutsky L.: Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am. J. Med.* 1997; 102: 3–8.
12. Fundacja MSD dla Zdrowia Kobiet: Profilaktyka HPV w Polsce. Wytyczne dla organizacji programów profilaktycznych przez jednostki samorządu terytorialnego. 2010.
13. Hirnle L.: Zakażenia wirusami HPV – problem medyczny i społeczny. *Ginekol. Prakt.* 2009; 17 (4): 8–12.
14. Markowska J. (red.): Onkologia ginekologiczna. Urban & Partner, Wrocław 2002.
15. Centers for Disease Control and Prevention: Highlights in Minority Health. Styczeń 2005 r. Adres: www.cdc.gov/omh/Highlights/2005/HJan05.htm. Cytowane za: Macioch T., Niewada M., Wierzba W. i wsp.: Zapobieganie chorobom zależnym od zakażenia HPV – aspekty kliniczne i ekonomiczne stosowania szczepień profilaktycznych. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2010; 8: 68–80.
16. U.S. Preventive Services Task Force: Draft Recommendation Statement on Screening for Cervical Cancer. Listopad 2011 r. Adres: www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspscerv.htm [cytowany 31 lipca 2013 r.].
17. National Comprehensive Cancer Network: Cervical Cancer Screening. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).
18. Urbański K., Kornafel J., Bidziński M. i wsp.: Rak szyjki macicy. Zalecenia PUO z 2009 r. Polska Unia Onkologii.
19. American Cancer Society: Cervical Cancer. Adres: <http://documents.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094.pdf.pdf>. [cytowany 31 lipca 2013 r.].
20. Majewski S., Sikorski M.: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Zakażeń HPV dotyczące stosowania szczepionek przeciw HPV. *Puls Medycyny* 2007.
21. Cervarix. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
22. Wytyczne WHO 2006. Comprehensive cervical cancer control. Adres: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241547006/en/index.html> [cytowane 31 lipca 2013 r.].
23. WHO: Weekly epidemiological record. 2009; 84: 117–132.

24. Nowakowski A., Jackowska T., Oszukowski P.J. i wsp.: Profilaktyka raka szyjki macicy – problem interdyscyplinarny. Czy i jak możemy poprawić sytuację w Polsce? *Pediatr. Pol.* 2013; 88: 340–346.
25. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych ustalonych na podstawie art. 31a ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. DzU 2008 nr 164 poz. 1027.
26. Macioch T., Golicki D., Niewada M.: Silgard® i Cervarix® w profilaktyce zakażeń HPV oraz HPV-zależnych zmian chorobowych w obrębie narządów płciowych. Analiza efektywności klinicznej. Raport opracowany dla MSD Polska. Warszawa 2009.
27. Elbasha E.H., Dasbach E.J., Insinga R.P.: Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 28–41.
28. Insinga R.P., Dasbach E.J., Elbasha E.H. i wsp.: Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine* 2007; 26: 128–139.
29. Westra T.A., Stirbu-Wagner I., Dorsman S. i wsp.: Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 75.
30. Annemans L., Rémy V., Oyee J., Llargeron N.: Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 231–245.
31. Olsen J., Jepsen M.R.: Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 2010; 26: 183–191.
32. Bergeron C., Llargeron N., McAllister R. i wsp.: Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 2008; 24: 10–19.
33. Dee A., Howell F.: A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme. *Eur. J. Public Health* 2010; 20: 213–219.
34. Vanni T., Mendes Luz P., Foss A. i wsp.: Economic modelling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: a dynamic individual-based approach. *Vaccine* 2012; 30: 4866–4871.
35. Kawai K., de Araujo G.T., Fonseca M. i wsp.: Estimated health and economic impact of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccination in Brazil using a transmission dynamic model. *BMC Infect. Dis.* 2012; 12: 250.
36. Lasocka J., Jakubczyk M., Adamowicz O. i wsp.: Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza ekonomiczna. Raport opracowany dla MSD Polska. Warszawa 2013.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów publikacja artykułu w czasopiśmie „**Current Gynecologic Oncology**” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.