



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Silgard (*Human papillomavirus vaccine***  
***types 6, 11, 16, 18*), zawiesina do wstrzykiwań w**  
**ampułkostrzykawce, kod EAN: 5909990617753**  
**we wskazaniu: szczepienie dziewczynek w**  
**wieku lat 14 w zapobieganiu zmian**  
**przednowotworowych narządów płciowych**  
**(szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki**  
**macicy oraz w zapobieganiu brodawek narządów**  
**płciowych (kłykcin kończystych) związanych**  
**przyczynowo z zakażeniem określonymi typami**  
**wirusa brodawczaka ludzkiego**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-23/2013

Data ukończenia: 28. listopada 2013 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (MSD Polska Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (GSK Services Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** GSK Services Sp. z o.o.

**Wykaz skrótów**

<b>2vHPV</b> – szczepionka dwuwalentna
<b>4vHPV</b> – szczepionka czterowalentna
<b>ACIP</b> – ang. <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
<b>ACS</b> – ang. <i>American Cancer Society</i>
<b>AE</b> – ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
<b>AEFI</b> – ang. <i>adverse events following immunisation</i> – zdarzenia niepożądane występujące po immunizacji
<b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AIS</b> – łac. <i>adenocarcinoma in situ</i> – nieinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy
<b>AKL</b> – analiza efektywności klinicznej
<b>b/d</b> – brak danych
<b>CADTH</b> – ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CCFA</b> – ang. <i>Cervical Cancer-Free America</i>
<b>CDC</b> – ang. <i>Center for Disease Control</i> – Centrum ds. Kontroli Chorób
<b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b> – ang. <i>Confidence Interval</i> – przedział ufności
<b>CIN</b> – ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia</i> – śród nabłonkową/wewnątrz nabłonkową neoplazja szyjki macicy: CIN1 – dysplazja małego stopnia; CIN2 – dysplazja średniego stopnia; CIN3 – dysplazja dużego stopnia
<b>CIS</b> – łac. <i>carcinoma in situ</i>
<b>COGC-GOC-SCC</b> – ang. <i>Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus</i>
<b>CTR</b> – grupa kontrolna
<b>DACEHTA</b> – ang. <i>Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment</i>
<b>DAHTA</b> – ang. <i>Deutsche Agentur für Health Technology Assessment</i>
<b>ECDC</b> – <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
<b>EGL</b> – zmiany zewnętrznych narządów płciowych (ang. <i>external genital lesions</i> )
<b>EMA</b> – ang. <i>European Medicines Agency</i> - Europejska Agencja ds. Leków
<b>FDA</b> – ang. <i>Food and Drug Administration</i> - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>GIS</b> – Główny Inspektorat Sanitarny
<b>HIV</b> – ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HPV</b> – ang. <i>human papilloma virus</i> – wirus brodawczaka ludzkiego
<b>ICO</b> – Institut Català d'Oncologia
<b>ISR</b> – injection site reaction
<b>ITT</b> – ang. <i>intention to treat</i> – populacja zgodna z intencją leczenia
<b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>mies.</b> –miesiące
<b>MITT</b> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
<b>MZ</b> – Ministerstwo Zdrowia
<b>n/d</b> – nie dotyczy
<b>NFZ</b> – Narodowy fundusz Zdrowia
<b>NOKC</b> – ang. <i>Norwegian Knowledge Centre for the Health Services</i>
<b>NYDH</b> – ang. <i>New York Department of Health</i>
<b>PHE</b> – ang. <i>Public Health England</i>
<b>PLC</b> – placebo
<b>PP</b> – <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
<b>PTG</b> – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

**PTP** – Polskie Towarzystwo Pediatryczne

**PTPZ** - Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń

**r.ż.** – rok życia

**RCT** – ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kontrolne

**RD** – ang. *Risk Difference* – bezwzględna różnica ryzyka

**RK/RP** – Rada Konsultacyjna/ Rada Przejrzystości

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – ang. *Relative Risk, Risk Ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**SAE** – ang. *serious adverse event* – ciężkie zdarzenie niepożądane

**SBU** – *Statens beredning för medicinsk utvärdering*

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**ValN** – śródnaślukowa neoplazja sromu

**VIN** – śródnaślukowa neoplazja pochwy

**VLP** – ang. *virus-like particles* – cząsteczki wirusopodobne

**WHO** – ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**WZW** – wirusowe zapalenie wątroby

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	17
2.5.2. Status rejestracyjny .....	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>18</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	33
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	33
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	44
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	44
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	44
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	45
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	69
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	69
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	71
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	85
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	92
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	94
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>98</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	98
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	100
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	105
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	106
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	108
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	108
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	109
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	110
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	112
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	114
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>115</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	115

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	116
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	118
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	118
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	122
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	122
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>123</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>123</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>124</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>125</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	125
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	125
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	126
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>127</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>133</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>134</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>141</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>145</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLA-460-19526-2/MKR/13 z dnia 26.09.2013 r. (data wpłynięcia do AOTM)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Silgard, *Human papillomavirus vaccine*, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 ampułkostrzykawka 0,5 ml + 2 igły, kod EAN 5909990617753

Wnioskowane wskazanie: szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

lek, dostępny w aptece na receptę:

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

we wskazaniu określonym stanem klinicznym

lek stosowany w ramach programu lekowego

lek stosowany w ramach chemioterapii:

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

we wskazaniu określonym stanem klinicznym

lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

analiza kliniczna

analiza ekonomiczna

analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

analiza racjonalizacyjna

inne: analiza problemu decyzyjnego

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire

EN11 9BU, Wielka Brytania

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

brak

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

GSK Services Sp. z o.o. (Cervarix)

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard, *Human papillomavirus vaccine*, zawieszona do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, kod EAN 5909990617753, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, został przekazany do AOTM dnia 26 września 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19526-2/MKR/13 we wskazaniu *szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego*, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- ██████████ *Szczepionka Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, Analiza Problemu Decyzyjnego*, Warszawa lipiec 2013;
- ██████████ *Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, Analiza kliniczna*, ██████████ Warszawa lipiec 2013;
- ██████████ *Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, Analiza ekonomiczna* ██████████. Warszawa lipiec 2013;
- ██████████ *Szczepionka Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, Analiza wpływu na budżet*, Warszawa sierpień 2013;
- ██████████ i.in., *Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, Analiza racjonalizacyjna*, ██████████ Warszawa lipiec 2013

Pismem z dnia 17 października 2013 r. znak: AOTM-OT-4350-23(4)/MPa/2013, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodnościach przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 21 października 2013 r. znak: MZ-PLR-460-19526-3/MKR/13 Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego firmy MSD Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności, tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

W dniu 12 listopada 2013 r (pismo znak: MZ-PLR-460-19526-4/MKR/13) MZ przekazało uzupełnienia złożone przez wnioskodawcę.

Złożone uzupełnienia uznano za wystarczające, z wyjątkiem modelu elektronicznego, który umożliwia weryfikację wprowadzonych parametrów oraz danych do analizy, lecz nie pozwala na sprawdzenie powiązań między nimi oraz weryfikację metodyki obliczeń. Tym samym Agencja nie miała możliwości sprawdzenia poprawności przedstawionych wyników, a jedynie wprowadzonych danych wejściowych do analizy. Fakt ten w znaczący sposób wpływa na wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej dla leku Silgard.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Rada Konsultacyjna wydała dotychczas jedno stanowisko w przedmiotowym wskazaniu, które dotyczyło obydwu leków Cervarix oraz Silgard. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

W latach 2010 – 2012 RK/RP opiniowała też szereg programów zdrowotnych, dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem HPV. Wydane opinie były w większości pozytywne, a negatywne decyzje wynikały przede wszystkim z nie przedstawienia analizy wpływu na budżet gminy.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK Nr 51/15/2009 z dnia 03.08.2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych szczepień przeciw brodawczakowi ludzkim szczepionkami Silgard i Cervarix w profilaktyce zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Szczepionki przeciwko HPV są skuteczne w zapobieganiu infekcji HPV o odpowiednim do szczepionki serotypie, ale brak jest obecnie wiarygodnych danych na temat ich wpływu na zachorowalność i śmiertelność z powodu raka szyjki macicy. Program obowiązkowych szczepień przeciwko HPV musiałby obejmować bardzo dużą populację i wiązałby się z olbrzymimi kosztami. Szczepienia nie eliminują ani nie zmniejszają potrzeby wykonywania regularnych cytologicznych badań profilaktycznych zgodnie z obecnie obowiązującymi zaleceniami. Dlatego obecnie dużo bardziej uzasadnione byłoby przeznaczenie środków na profilaktykę wtórną niż na szczepienia przeciwko HPV.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> -</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> -</p>

Źródło: Raport AOTM-OT-4350-12/2013

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Rada Konsultacyjna/Przejrzystości wydała dotychczas dwa stanowiska w przedmiotowym wskazaniu. Pierwsze z nich dotyczyło obydwu leków Cervarix oraz Silgard i zostało omówione w tabeli znajdującej się w poprzednim podrozdziale (Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia).

Drugie stanowisko dotyczące leku Cervarix Rada Przejrzystości wydała w dniu 19 sierpnia 2013 r. Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji pozytywnie rekomendowali objęcie refundacją szczepionki Cervarix we wnioskowanym wskazaniu z sugerowanym poziomem odpłatności 50% dla pacjenta. Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RP nr 169/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 107/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cervarix 20 µg/20 µg zawiesina do wstrzykiwania, domięśniowa kod EAN 5909990064748 we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 14 lat, w ramach nowej grupy limitowej. Rada sugeruje 50% odpłatność ze strony pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczne zapobieganie zakażeniom HPV przez stosowanie szczepionek o odpowiednim serotypie zostało udowodnione w wielu badaniach klinicznych. W Polsce barierę upowszechniania szczepień należy upatrywać w wysokiej cenie produktu leczniczego. Obecnie większość szczepień przeciwko HPV finansowanych jest z funduszy samorządowych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cervarix 20 µg/20 µg- zawiesina do wstrzykiwań, domięśniowa ampułko- strzykawka (ze szkła), 0,5 ml- 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990064748, we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 14 lat, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że skuteczność stosowania szczepionek o odpowiednim serotypie w zapobieganiu zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) została dowiedziona w wielu badaniach klinicznych. Obecnie większość szczepień przeciwko HPV jest ponadto finansowana ty ko z funduszy jednostek samorządu terytorialnego, co sprawia, że dostęp do przedmiotowego świadczenia jest nierównomierny i ograniczony. Jednocześnie, uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce, Prezes Agencji, w ślad za Radą, uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający. Prezes przychyliła się do sugestii Rady, iż szczepionka powinna być dostępna za 50% odpłatnością.</p>

### 2.4. Problem zdrowotny

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Rak szyjki macicy (łac. *carcinoma cervicis uteri*, ang. *cervical cancer*) to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Raka szyjki macicy poprzedza stan zwany śródnabłonkową (wewnątrznabłonkową) neoplazją szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy

jest rak płaskonabłonkowy (około 80%), a znacznie rzadziej występuje rak gruczolowy (około 10%). Bardzo rzadkimi typami histologicznymi są: rak drobnokomórkowy, pierwotny chłoniak i mięsak szyjki macicy. Jest to nowotwór złośliwy o wolnym przebiegu, często nie dający objawów. Jego obecność może być potwierdzona przez badanie cytologiczne. Głównym i najważniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest wirus brodawczaka ludzkiego HPV (ang. *human papilloma virus*).

Źródło: Raport AOTM-OT-4350-12/2013

## Epidemiologia

Zgodnie z raportem ICO (Institut Català d'Oncologia) z czerwca 2013 r. rak szyjki macicy jest trzecim co do częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet na świecie, powodującym w roku 2008 ponad 530 000 zachorowań oraz 275 000 tysięcy zgonów. Polski wskaźnik zachorowalności na raka szyjki macicy wynosi 11,6 na 100 000. Według raportu ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) z 2012 r. rak szyjki macicy jest drugim po raku piersi najczęściej występującym w Unii Europejskiej nowotworem wśród kobiet w wieku od 15-44 lat. Co roku odnotowuje się 33 000 przypadków zachorowań na raka szyjki macicy oraz 15 000 zgonów z nim związanych.

Populacja Polski składa się z 17,10 mln kobiet w wieku powyżej 15 lat, które są obarczone ryzykiem rozwoju raka szyjki macicy. Obecne oszacowania wskazują, iż co roku u 3 536 rozpoznaje się raka szyjki macicy, a 1 951 umiera z powodu tej choroby. Rak szyjki macicy w Polsce jest szóstym najczęstszym nowotworem wśród kobiet oraz czwartym wśród kobiet między 15 a 44 r.ż. Na podstawie przeprowadzonych badań testowych na wykrycie wirusa HPV oszacowano, że w danym czasie 14,4% kobiet w populacji doświadczy infekcji wirusem HPV oraz, że 87,1 % inwazyjnych raków szyjki macicy związanych jest z wirusem HPV typu 16 oraz 18. Rak szyjki macicy stanowi w Polsce siódma przyczynę zgonów kobiet z przyczyn nowotworowych oraz drugą wiodącą przyczyną śmierci kobiet między 15 a 44 r.ż.

Źródło: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/POL.pdf>  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905\\_GUI\\_HPV\\_vaccine\\_update.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI_HPV_vaccine_update.pdf)  
<http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/POL.pdf>, <http://85.128.14.124/krn/>

Na podstawie danych z raportu ICO 2013, w tabelach poniżej została przedstawiona dokładna epidemiologia raka szyjki macicy w Polsce.<sup>1</sup>

**Tabela 3. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka szyjki macicy w Polsce na podstawie danych ICO 2013**

Wskaźnik	Wartość
Roczna liczba nowych zachorowań	3 536
Całkowita liczba zachorowań na 100 tys. mieszkańców	17,9
Wskaźnik zachorowań standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	11,6
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 75 lat*	1,3
Roczna liczba zgonów	1 951
Wskaźnik liczby zgonów na 100 tys. mieszkańców	9,9
Wskaźnik zgonów standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	5,8
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 75 lat	0,6

\*dla nowotworu, wyrażone jako procentowa liczba nowonarodzonych, u której oczekuje się rozwinięcia danej jednostki chorobowej przed 75 r.ż., jeśli dane statystyczne pozostaną takie same

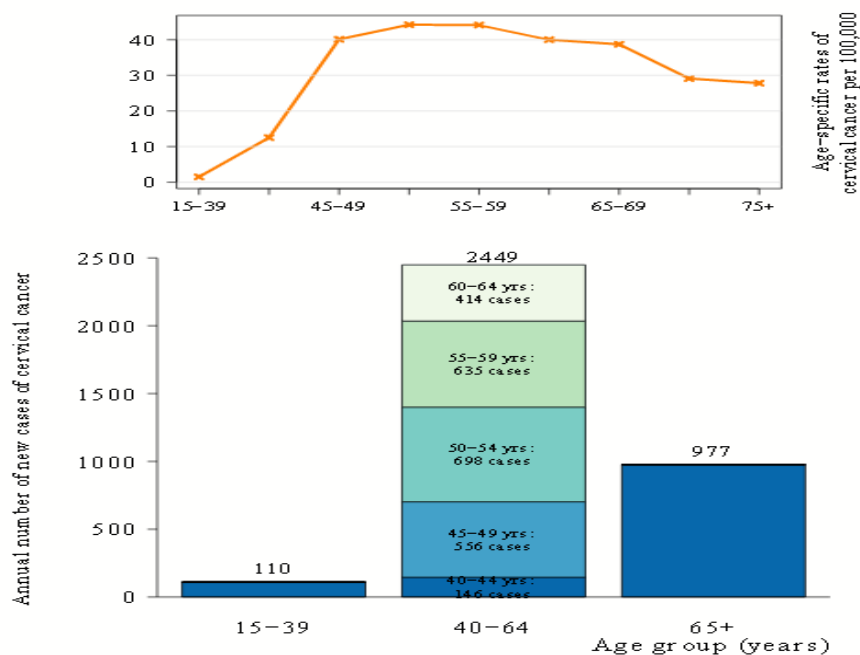
**Tabela 4. Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce wg rejestru nowotworów**

Rejestr nowotworów	Lata	Liczba przypadków	Wskaźnik zachorowań*	Wskaźnik zachorowań standaryzowany względem wieku*
Kraków	1998 – 2002	502	25,4	17,5
Kielce	1998 – 2002	702	21,3	15,5
Warszawa	1998 – 2002	871	19,7	12,5

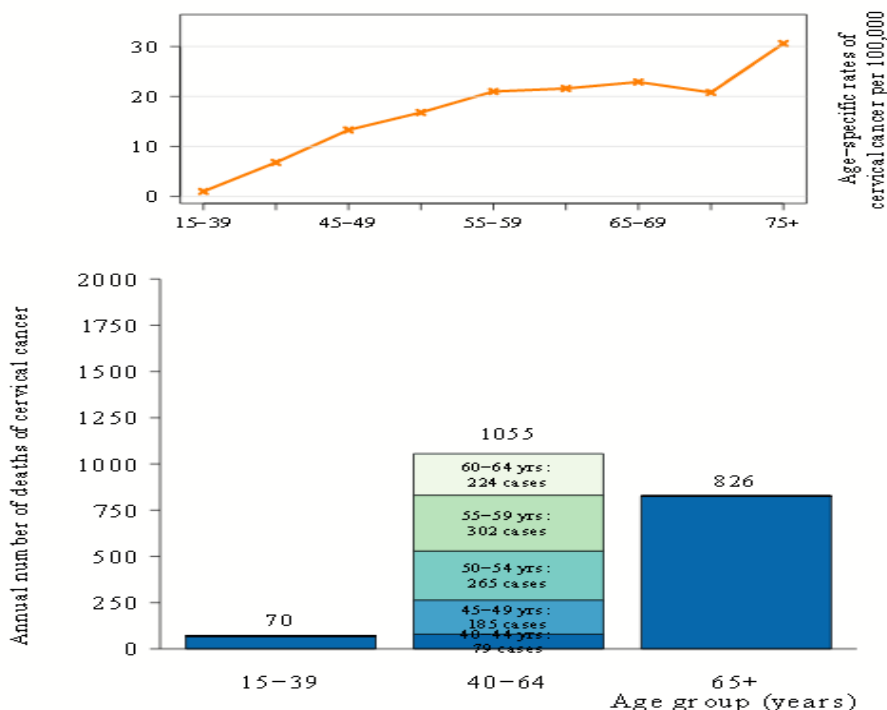
\*na 100 000 mieszkańców

<sup>1</sup> <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/POL.pdf>

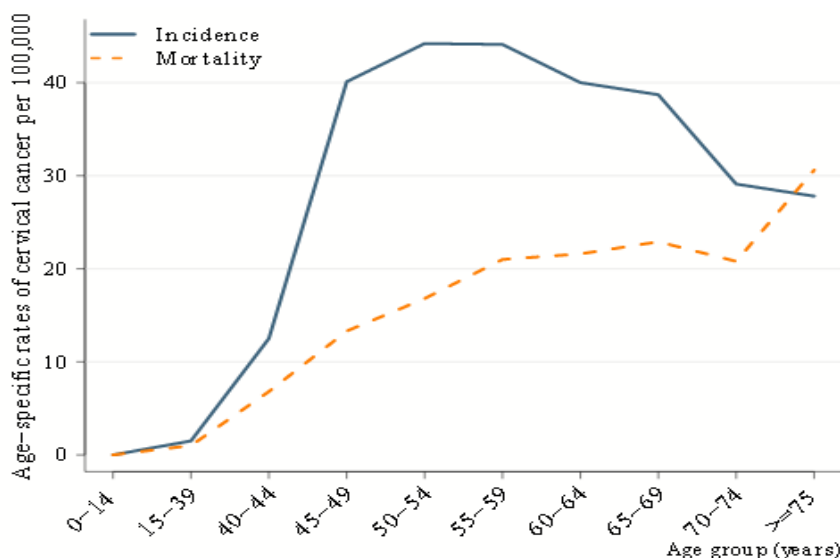
Rysunek 1. Roczna liczba przypadków oraz standaryzowana względem wieku zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce na podstawie danych ICO 2013



Rysunek 2. Roczna liczba zgonów oraz śmiertelność standaryzowana względem wieku z powodu raka szyjki macicy w Polsce na podstawie danych ICO 2013



Rysunek 3 Porównanie standaryzowanej względem wieku zachorowalności oraz śmiertelności z powodu raka szyjki macicy w Polsce (kolorem niebieskim zaznaczona została zachorowalność, żółtym śmiertelność) na podstawie danych ICO 2013



Polska należy do krajów o najniższym odsetku 5-letnich przeżyć względnych chorych na raka szyjki macicy, co świadczy o niskim wskaźniku wyleczalności. Porównanie wskaźników zachorowalności, rozpowszechnienia i 5-letniej przeżywalności (przeżywalność względna, standaryzowana względem wieku) chorych z rozpoznaniem raka szyjki macicy w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej, w porównaniu do przeciętnych europejskich. Wyniki estymacji, dokonanych w oparciu o dane z krajowych rejestrów, pochodzą z badań EUROPREVAL, Eurocare-2 i Eurocare-4.

Tabela 5. Porównanie wskaźników epidemiologicznych dla raka szyjki macicy w Europie i w Polsce

Wskaźnik	Europa	Polska
Zachorowalność <sup>1</sup> (/100 000)	10,8	16,7
Rozpowszechnienie <sup>2</sup> (/100 000)	88,2	106,7
Przeżywalność 5-letnia <sup>3</sup> na podst. lat 1998-1992 (%)	61,8	51,0
Przeżywalność 5-letnia <sup>4</sup> na podst. lat 2000-2002 (%)	60,4	56,0

<sup>1</sup> – standaryzacja względem wieku; estymacja w oparciu o zachorowalność w latach 1988-1992;

<sup>2</sup> – całkowite rozpowszechnienie na dzień 31.12.1992, standaryzowane względem wieku;

<sup>3</sup> – przeżywalność względna, standaryzowana względem wieku; źródło: EUROPREVAL, estymacja na podst. danych z EUROCORE-2

<sup>4</sup> – przeżywalność względna, standaryzowana względem wieku; źródło: Eurocare-4

Źródło: EUROPREVAL, EUROCORE-4.

### Etiologia i patogeneza

W etiologii raka szyjki macicy najważniejszą rolę odgrywa zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*). Obok zakażenia HPV, do czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy należą m.in. wczesne rozpoczęcie życia płciowego (przed 18 rokiem życia), duża liczba partnerów seksualnych, partnerzy „wysokiego ryzyka”, zakażenie HIV (ang. *human immunodeficiency virus*) lub inne upośledzające system immunologiczny, palenie tytoniu, niski status ekonomiczny oraz liczne ciążę i porody. Transmisja zakażenia HPV odbywa się głównie drogą płciową. Możliwe, choć bardzo rzadko spotykane jest zakażenie nabyte inną drogą niż przez kontakt płciowy. Wśród typów wirusa HPV wyróżnia się te o wysokim i niskim potencjale onkogennym. Poszczególne typy HPV wykazują zróżnicowane powinowactwo narządowe. W praktyce ginekologicznej istotne znaczenie mają wirusy o wysokim potencjale onkogennym, które występują z różną częstością i są oznaczane jako HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58, -35, -59, -56, -39, -51, -73, -68 i -66. Najczęściej rozpoznaje się zakażenie **typami 16, 18, 45, 31** wirusa, a najrzadziej typem 66. Wirusy o wysokim potencjale onkogennym są związane z powstawaniem zmian przednowotworowych i nowotworów narządów płciowych, odbytu, a także pozagenitalnych – głowy i szyi. Do najczęściej występujących typów wirusa HPV o niskim potencjale onkogennym zaliczamy m.in. typy **6 i 11**, odpowiedzialne za powstawanie **kłykcin kończystych** na narządach płciowych oraz nawrotowej brodawczakowatości dróg oddechowych.

Źródło: Poradnik samorządowy 2008



## Klasyfikacja i obraz kliniczny

Według międzynarodowej klasyfikacji chorób, nowotwór złośliwy szyjki macicy oznaczany jest kodem ICD 10 -C53, zaś nowotwór macicy in situ kodem D06. Poniżej przedstawiono istniejące klasyfikacje zmian przedrakowych i nowotworowych szyjki macicy. Nomenklatura obejmuje wszystkie obowiązujące obecnie systemy oceny wymazów z szyjki macicy (w tym PAPA, Bethesda, WHO, CIN):

### Klasyfikacja wg Papanicolau (grupa I, II, III, IV, V)

- **grupa I** - stan prawidłowy,
- **grupa II** - zmiany o charakterze zapalnym,
- **grupa III: III a** - zmiany zapalne o nieokreślonym podłożu (leczenie farmakologiczne), **III b** - zmiany dysplastyczne (patrz dysplazja, CIN); cytologiczna grupa III obejmuje stany od CIN 1 do CIN 3,
- **grupa IV** - prawdopodobnie rak przedinwazyjny,
- **grupa V** - prawdopodobnie rak inwazyjny.

### AIS i CIS

- **AIS** (łac. *adenocarcinoma in situ*) nieinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy. Komórki nowotworowe nawarstwiają się w obrębie krypt gruczołowych lecz nie przekraczają błony podstawnej, na której spoczywa nabłonek. Nie ma więc naciekania (inwazji) podścieliska (tkanka łączna zawierająca naczynia limfatyczne i krwionośne).
- **CIS** (łac. *carcinoma in situ*) stan, w którym zakażenie wirusem HPV wysokiego ryzyka powoduje nasilone zmiany atypowe w komórkach nabłonka płaskiego tarczy szyjki macicy. Komórki zaczynają zajmować całą grubość nabłonka jednak nie naciekają błony podstawnej. Wymagana jest interwencja chirurgiczna.
- **ASC-US** (ang. *atypical squamous cells of undetermined significance*) atypowe komórki nabłonka płaskiego szyjki macicy o nieokreślonym znaczeniu - wynik badania cytologicznego w systemie Bethesda, świadczący o znalezieniu w rozmazie nietypowych komórek nabłonka płaskiego, których cechy są tak słabo wyrażone, że nie można ich zakwalifikować do grupy dysplazji. Wymaga ponownej oceny rozmazu cytologicznego pobieranego za około 3-6 miesięcy.
- **AGUS** (ang. *-Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance*) nieprawidłowe komórki gruczołowe trudne do jednoznacznej interpretacji.
- **ASC-H** (ang. *atypical squamous cells – cannot exclude HSIL*) atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w który nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia (HSIL).

### CIN 1 = LSIL, CIN 2, CIN 3 = HSIL

- **CIN 1** (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*) śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy małego stopnia (dysplazja małego stopnia). Stan, w którym w obrębie nabłonka płaskiego szyjki macicy, pod wpływem zakażenia wirusem HPV dochodzi do masowego namnażania wirusa, któremu towarzyszą charakterystyczne zmiany w budowie komórek nabłonkowych ograniczone na ogół do dolnej 1/3 grubości nabłonka. Nieprawidłowości komórkowe nie są jednak zbyt nasilone i w 60% przypadków zmiany ustępują samorzutnie bez interwencji medycznej.
- **CIN 2** dysplazja średniego stopnia. Stan, w którym nasilenie atypowych cech komórek nabłonka płaskiego szyjki macicy powodowanych zakażeniem wirusem HPV wysokiego ryzyka jest znaczące, zaś grubość pokładu tak zmienionych komórek dochodzi do 2/3 nabłonka. Namnażanie wirusa HPV jest mniej intensywne niż w stadium CIN 1 jednak zaburzenia czynności komórek w nabłonku (szczególnie utrata różnicowania i niekontrolowane podziały) są większe. Istnieje nadal dość duża szansa spontanicznego ustąpienia zmian. Wymagana interwencja chirurgiczna.
- **CIN 3** dysplazja dużego stopnia. Stan przedrakowy szyjki macicy występujący w nabłonku płaskim i powodowany bardzo głębokimi zaburzeniami różnicowania komórek zakażonych wirusem HPV wysokiego ryzyka. Silnie wyrażone cechy atypowe komórek występują w ponad 2/3 grubości nabłonka. CIN 3 wymaga pilnej interwencji chirurgicznej.
- **LSIL** (ang. *low grade squamous intraepithelial lesion*) stan, w którym obserwujemy zmiany dysplastyczne niskiego stopnia odpowiadających dysplazji niskiego stopnia CIN 1.
- **HSIL** (ang. *high grade squamous intraepithelial lesion*) stan, w którym obserwujemy zmiany dysplastyczne wysokiego stopnia odpowiadających dysplazji średniego- CIN 2 lub wysokiego- CIN 3 stopnia.

Rysunek 4. Zestawienie klasyfikacji zmian nowotworowych raka szyjki macicy

Klasyfikacja	Norma i zmiany nienowotworowe		Zmiany				Rak inwazyjny
	I	II	IIIa	IIIb	IV	V	
PAPA (wg Papanicolaou)							
Światowa Organizacja Zdrowia				Dysplazja małego stopnia	Dysplazja średniego stopnia	Dysplazja dużego stopnia CIS	
CIN				CIN 1	CIN 2	CIN 3	
System Bethesda		Norma, zmiany zapalne i odczynowe	ASC- US AG-US	LSIL	HSIL AIS		

Źródło: [http://www.wok-poznan.idl.pl/index.php?option=com\\_content&task=view&id=89](http://www.wok-poznan.idl.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=89)

Nowe zasady określania stopnia zaawansowania nowotworów ginekologicznych, w tym nowotworu szyjki macicy, zatwierdzone przez Międzynarodową Federację Położników i Ginekologów (FIGO) w 2009 r. przedstawia rysunek poniżej.

Rysunek 5. Klasyfikacja zmian nowotworowych FIGO z 2009 r.

Stopień I	Nowotwór ściśle ograniczony do szyjki macicy
Stopień IA	Rak inwazyjny rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo, głębokość naciekania $\leq 5$ mm i średnica zmiany $\leq 7$ mm
IA1	Głębokość naciekania podścieliska $\leq 3$ mm i średnica zmiany $\leq 7$ mm
IA2	Głębokość naciekania podścieliska $> 3$ mm i nie więcej niż 5 mm, średnica zmiany $\leq 7$ mm
Stopień IB	Zmiany widoczne klinicznie ograniczone do szyjki macicy lub raki w stadium przedklinicznym ale większe od IA*
IB1	Klinicznie widoczna zmiana $\leq 4$ cm
IB2	Klinicznie widoczna zmiana $> 4$ cm
Stopień II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy, lecz nie dochodzi do ścian miednicy, nacieka pochwę, ale tylko górne 2/3 jej długości
Stopień IIA	Bez naciekania przymaciczy
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana $\leq 4$ cm
IIA2	Klinicznie widoczna zmiana $> 4$ cm
Stopień IIB	Nacieki przymaciczy, niedochodzące do kości miednicy (bez lub z naciekiem pochwy)
Stopień III	Rak dochodzi do ścian miednicy i/lub nacieki pochwy obejmujący jej dolną 1/3 długości i/lub powoduje wodonercze lub przypadki nieczynnej nerki**.
IIIA	Nacieki pochwy obejmujący jej dolną 1/3 długości, nie dochodzi do ścian miednicy
IIIB	Rak dochodzi do ścian miednicy (bez lub z zajęciem ścian pochwy), i/lub obecność wodonercza lub nieczynnej nerki.
Stopień IV	Przejście raka poza teren miednicy mniejszej lub zajęcie (potwierdzone badaniem biopsyjnym) śluzówki pęcherza moczowego lub odbytnicy
IVA	Naciekanie narządów sąsiednich
IVB	Odległe przerzuty

Źródło:

[http://www.ptgo.org.pl/uploads/media/nowe\\_zasady\\_okreslania\\_stopnia\\_zaawansowania\\_nowotworow\\_ginekologicznych\\_2009r.pdf](http://www.ptgo.org.pl/uploads/media/nowe_zasady_okreslania_stopnia_zaawansowania_nowotworow_ginekologicznych_2009r.pdf)

## Diagnostyka

Podstawową metodą diagnostyki raka szyjki macicy w Polsce jest cytologia. Wyróżnia się dwa rodzaje cytologii: konwencjonalną (CC) i płynną (LBC).

W Polsce realizowany jest **Populacyjny Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy**, oparty o skrining cytologiczny. Populacyjny Program realizowany jest w oparciu o Ustawę z dnia 1 lipca 2005 roku o ustanowieniu programu wieloletniego "Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych" (Dz.U.05.143.1200) oraz o Uchwałę Nr 24/2011 Rady Ministrów z dnia 1 marca 2011 r. w sprawie harmonogramu zadań wykonywanych w ramach programu wieloletniego "Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych" w roku 2011 oraz kierunków realizacji zadań tego programu na lata 2012 i 2013 .

Programem profilaktyki objęte zostały Polki między 25. a 59. rokiem życia, które w ciągu 3 ostatnich lat nie miały wykonanego wymazu cytologicznego w ramach ubezpieczenia w NFZ.

Źródło: PTG 2006, European guidelines 2008,

[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/uchwala\\_npzcn2011\\_11032011.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/uchwala_npzcn2011_11032011.pdf)

### **Leczenie i cele leczenia**

Sposób radykalnego leczenia zakażenia HPV nie jest obecnie znany. Skuteczne metody leczenia CIN zostały szczegółowo opisane przez Centrum ds. Kontroli Chorób (Center for Disease Control CDC). Dostępne leczenie dzieli się na leczenie standardowe (obecnie stosowane) oraz leczenie, które jest testowane w badaniach klinicznych. Do leczenia standardowego raka szyjki macicy należą:

- zabieg chirurgiczny (w tym konizacja szyjki macicy, histerektomia totalna, histerektomia radykalna, zmodyfikowana histerektomia radykalna, całkowite usunięcie przydatków, wytrzewienie miednicy, kriochirurgia, chirurgia laserowa oraz metoda LEEP);
- radioterapia;
- chemioterapia.

Obecnie nie ma na rynku leków antywirusowych przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego, dlatego nie ma możliwości leczenia przyczynowego skierowanego na eradykację wirusa HPV. Leczenie zmian chorobowych powodowanych przez HPV ogranicza się do leczenia objawowego i najczęściej polega na usunięciu tych zmian.

Niemniej jednak, nowotwór złośliwy szyjki macicy jest jedynym nowotworem kobiecym, który w bardzo łatwy sposób daje się zapobiec poprzez stosowanie regularnych badań przesiewowych i kontrolnych wizyt lekarskich. Dlatego też, walka z tą chorobą powinna skupiać się przede wszystkim na jej zapobieganiu, a nie leczeniu. Działania mające na celu przeciwdziałania nowotworom szyjki macicy mogą dotyczyć:

- profilaktyki wczesnej – utrwalania prawidłowych wzorców zdrowego stylu życia,
- profilaktyki pierwotnej (I fazy) – zapobiegania chorobom poprzez kontrolowanie czynników ryzyka,
- profilaktyki wtórnej (II fazy) – zapobiegania konsekwencjom choroby poprzez jej wczesne wykrycie i leczenie (przesiewowe badanie skriningowe),
- profilaktyka III fazy – obniżaniu umieralności z powodu nowotworów złośliwych poprzez skuteczne leczenie.

Działania te mogą obejmować edukację, szczepienia przeciw HPV (profilaktyka pierwotna), badania cytologiczne szyjki macicy (profilaktyka wtórna), czy leczenie (profilaktyka III fazy)

Źródło: [http://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic\\_info/screening.htm](http://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/screening.htm), Poradnik samorządowy 2008, <http://www.profilaktykarakaszjkimacicy.pl/samorzady/PoradnikSZMPprofilaktykaRSM.pdf>

### **Przebieg naturalny i rokowanie**

W ciągu całego życia ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn było, jest lub będzie zakażonych wirusem HPV. Połowę osób zakażonych stanowią kobiety i mężczyźni w wieku 15-25 lat. Około 70% przypadków raka szyjki macicy jest związanych z zakażeniem HPV typem 16 i 18. Zmiany przedrakowe CIN 1, CIN 2 i CIN 3 są związane z zakażeniem HPV 16 i 18 w około 50-60%. CIN 1 współistnieje z zakażeniem HPV 16 i 18 w 25%, z HPV 6 i 11 w około 10%, w pozostałych przypadkach rozpoznane zostają inne typy wirusa.

Zakażenie HPV jest najczęściej przemijające, jednak zakażenie przetrwałe typem dużego ryzyka onkogennego wiąże się ściśle z rozwojem zmian CIN, VIN, VaIN, a także raka sromu, prącia i odbytu. Około 90% kłykciny narządów płciowych jest wywoływanych przez typ 6 lub 11 HPV; czasem w zmianach stwierdza się także zakażenie HPV 16 i 18.



Powinowactwo do nabłonka narządu płciowego kobiety wykazuje ok. 40 typów HPV. Zakażenie HPV może być jawne klinicznie lub przybrać formę subkliniczną albo utajoną. Objawy kliniczne zakażenia typami wirusa HPV o niskim potencjale onkogennym obejmują kłykciny płaskie lub kończyste narządów płciowych o różnym nasileniu. W fazie utajonej zakażenia nie występują żadne objawy. Na każdym z powyższych etapów zakażenie może ulec progresji, samoistnej regresji lub stać się procesem przewlekłym.

Najczęściej zakażenie HPV przebiega bezobjawowo i ulega samowyleczeniu. U kobiet do 25 roku życia większość infekcji ulega regresji w ciągu 12-18 miesięcy. Utrzymywanie się zakażenia powyżej 24 miesięcy jest związane z zakażeniem wirusami wysokoonkogennymi.

Liczba nowych zakażeń maleje wraz z wiekiem, ale ryzyko przejścia zakażenia w formę przetrwałą wzrasta wraz z wiekiem osoby zakażonej. Obecny stan wiedzy nie pozwala na zidentyfikowanie wszystkich czynników, które wpływają na przetrwanie infekcji oraz jej progresji do raka szyjki macicy. Wiadomo jednak, że przewlekłe zakażenie typami wirusa HPV o wysokim potencjale jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy.

Źródło: Poradnik samorządowy 2008

<http://www.profilaktykarakaszykimacicy.pl/samorzady/PoradnikSZMPprofilaktykaRSM.pdf>

Źródło: Raport AOTM-OT-4350-12/2013

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Silgard, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 ampułkostrzykawka 0,5 ml + 2 igły, kod EAN 5909990617753
<b>Substancja czynna</b>	<i>Human papillomavirus vaccine [types 6, 11, 16, 18] recombinant, adsorbed</i> Białko L1 wirusa brodawczak ludzkiego typu 6: 20 mcg Białko L1 wirusa brodawczak ludzkiego typu 11: 40 mcg Białko L1 wirusa brodawczak ludzkiego typu 16: 40 mcg Białko L1 wirusa brodawczak ludzkiego typu 18: 20 mcg
<b>Droga podania</b>	i.m. / domięśniowa
<b>Mechanizm działania</b>	Silgard jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. <i>virus-like particles</i> ; VLP) głównego białka L1 kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18. Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. HPV zakaża tylko ludzi.

Źródło: ChPL Silgard, dokumentacja wniosku

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	EMA – 20.09.2006 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie szczepionki Silgard do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Nr EU/1/06/358/007 FDA – 8.06 2006 r. zatwierdziło szczepionkę Gardasil w prewencji chorób związanych z zakażeniami HPV u kobiet w wieku 9-26 lat.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Pierwszy cykl szczepień składa się z 3 oddzielnych 0,5 ml dawek, podawanych zgodnie z następującym schematem: 0, 2, 6 miesięcy. Jeśli konieczny jest inny schemat szczepienia, druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Silgard jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia: - zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, 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.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Należy przełożyć termin podania szczepionki Silgard u osób z ostrym przypadkiem choroby z wysoką gorączką. Jednakże obecność niewielkiego zakażenia, takiego jak łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych lub niewielka gorączka, nie jest przeciwwskazaniem do uodpornienia.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	Nie

Źródło: ChPL Silgard, dokumentacja wniosku,

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm111283.htm>

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	[REDACTED]						
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.						
<b>Poziom odpłatności</b>	[REDACTED]						
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa, odrębna grupa limitowa.						
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[REDACTED]						
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: dokumentacja wniosku

#### Opis proponowanego programu lekowego

Nie dotyczy

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku przeglądu rekomendacji klinicznych (data ostatniego wyszukiwania 17.10.2013 r.) zamieszczonych na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono stanowiska 17 międzynarodowych oraz narodowych organizacji, które wydały rekomendacje dotyczące przeprowadzania szczepień ochronnych przeciwko HPV.

Światowa Organizacja Zdrowia WHO (ang. *World Health Organization*) nie wskazuje żadnej z szczepionek w swoich rekomendacjach, ale jednoznacznie stwierdza, że szczepienia przeciwko wirusowi HPV powinny

zostać wprowadzone w kraju, w którym rak szyjki macicy stanowi problem zdrowia publicznego. Wszystkie organizacje międzynarodowe rekomendują rutynowe wprowadzenie szczepień przed rozpoczęciem inicjacji seksualnej. Populację podstawową powinny stanowić dziewczęta między 9-11 a 26 r.ż. (rokiem życia). Rekomendacje zgadzają się w kwestii, iż zarówno szczepionka dwuwalentna jak i czterowalentna są efektywne w zapobieganiu chorobom wywołanym przez wirus HPV 16, 18 oraz uznane są za bezpieczne. Wszystkie rekomendacje wskazują na konieczność podania trzech dawek szczepionki w formie iniekcji domięśniowej, zgodnie z schematem 0, 1-2, 6 miesięcy. Sześć organizacji (CDC 2012/2010, ECDC 2012, ACS 2013/2007, ACS-NACI 2012, ACIP 2011/2010/2007, PTPZ 2008) zaleca w swoich rekomendacjach szczepienie chłopców/mężczyzn w wieku 9 – 26 lat oraz starszych, a także mających kontakty seksualne z innymi mężczyznami, w celu zapobiegania szerzeniu zakażenia oraz ochronie przed powstaniem brodawek narządów płciowych i rozwoju raka prącia i/lub odbytu. Te same rekomendacje zalecają stosowanie szczepionki czterowalentnej lub dwuwalentnej w przypadku populacji dziewcząt. Szczepionka Cervarix została bezpośrednio wymieniona w trzech rekomendacjach do stosowania w populacji dziewcząt/kobiet. Stosowanie szczepionki Gardasil zostało bezpośrednio zalecone w pięciu rekomendacjach i dotyczyło populacji kobiet i/lub mężczyzn. Dwie rekomendacje, pochodząca z Kanady *An Advisory Committee Statement National Advisory Committee on Immunization* oraz australijska *The National Health and Medical Research Council The Australian Immunization Handbook* dopuszczają stosowanie szczepionek u kobiet maksymalnie do 45 r.ż.

Organizacje zgodnie dopuszczają w swoich rekomendacjach stosowanie szczepionek przeciwko wirusowi HPV wraz z innymi szczepionkami wieku młodzieńczego oraz u osób z obniżoną odpornością (w tym zakażonych wirusem HIV), zaznaczając, iż reakcja immunologiczna może w ostatnim przypadku zostać osłabiona. Rekomendacje nie zalecają szczepienia kobiet w ciąży, mimo iż brak jest wystarczających dowodów potwierdzających teratogenność szczepionki.

W Polsce szczepienia przeciwko wirusowi HPV zostały wpisane przez GIS (Główny Inspektorat Sanitarny) do działu szczepień zalecanych, niefinansowanych ze środków publicznych. Wszystkie polskie towarzystwa zajmujące się problemem raka szyjki macicy zalecają rutynowe szczepienie dziewcząt. Wiek populacji dziewcząt waha się od 11-12 do 15-18 lat. Tylko jedno polskie towarzystwo (Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń) zaleca dodatkowe szczepienia chłopców w wieku od 9 do 15 lat.

Wszystkie odnalezione rekomendacje pozostają zgodne w kwestii włączenia programu szczepień do skoordynowanej strategii uwzględniającej edukację zdrowotną i przesiewowe bądź regularne badania cytologiczne.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu profilaktyka zakażeń HPV

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	<b>Program Szczepień Ochronnych 2012</b>  Źródło finansowania – n/d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Szczepienia przeciwko wirusowi HPV zostały wpisane przez Głównego Inspektora Sanitarnego do Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013 w części II „<i>Szczepienia zalecane – niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia</i>”.</li> <li>Decyzję taką podjęto na podstawie konsultacji z Pediatrycznym Zespołem Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia oraz Konsultantami Krajowymi w dziedzinie ginekologii onkologicznej, onkologii klinicznej, pediatrii oraz Polskim Towarzystwem Ginekologicznym.</li> </ul>
Polska	<b>Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy 2012</b>  Polskie Towarzystwo Ginekologiczne PTG, Polskie Towarzystwo Pediatryczne PTP  Źródło finansowania Fundusze własne koalicji	<p>Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem zaprezentowała wspólne rekomendacje ekspertów z wymienionych towarzystw (PTG, PTP):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>szczepienia powinny objąć dziewczęta w wieku 11-12 lat oraz 13-18 lat, jeżeli nie zostały zaszczepione wcześniej (szczepienia nadrabiające),</li> <li>kwalifikacja dziewcząt do szczepienia nie wymaga badania ginekologicznego, o ile nie przeszły one inicjacji seksualnej,</li> <li>każda aktywna seksualnie kobieta przed rozpoczęciem szczepienia musi mieć wykonany wymaz cytologiczny w celu wykluczenia istniejących zmian CIN lub raka szyjki macicy,</li> <li>wstępną rozmowę na temat ryzyka raka szyjki macicy i możliwości profilaktyki przy użyciu szczepionki należy przeprowadzić w 10 r.ż. dziewczynki w trakcie wizyty związanej z badaniem bilansowym oraz podaniem dawki przypominającej szczepionki przeciwko odrze, śwince i różyczce,</li> <li>szczepionki Silgard i Cervarix mogą być podawane z innymi szczepionkami, ale iniekcja powinna być przeprowadzona w innych miejscach,</li> <li>szczepionki mają działanie profilaktyczne, a nie lecznicze,</li> <li>szczepionki chronią wyłącznie przed częścią onkogennych typów wirusa HPV, dlatego regularne badania cytologiczne pozostają konieczne,</li> <li>test na obecność HPV przed szczepieniem nie jest rekomendowany, ponieważ stosowana obecnie metoda nie pozwala na ocenę wcześniejszej ekspozycji na HPV,</li> <li>nie zaleca się obecnie szczepień przeciw HPV u mężczyzn i chłopców, ale mogą być zalecane w przyszłości.</li> </ul> <p>Ponadto PTG zaleca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowany program profilaktyki to schemat: matka – skrining cytologiczny, córka – szczepienie przeciwko HPV i skrining cytologiczny;</li> <li>szczepienie kobiet w wieku od 19-26 lat oraz kobiet starszych do 55 r.ż. zależy od wspólnej decyzji lekarza prowadzącego oraz osoby zainteresowanej;</li> <li>kobiety HPV DNA pozytywne mogą zostać zaszczepione, ale szczepienie nie zmieni przebiegu infekcji nabytej;</li> <li>najlepiej jest szczepić dziewczęta przed rozpoczęciem przez nie aktywności seksualnej.</li> </ul>

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	<p><b>PTPZ 2008</b></p> <p>Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się rutynowe podawanie szczepionek przeciw HPV dziewczętom w wieku 12-15 lat.</li> <li>• Szczepienia mogą być również wykonywane u młodszych dziewcząt, począwszy od ukończenia przez nie 9 r.ż. (szczepionka czterowalentna), 10 r.ż. (szczepionka dwuwalentna) oraz u chłopców w wieku 9-15 lat (szczepionka czterowalentna).</li> <li>• Zalecane jest szczepienie dziewcząt i kobiet w wieku 16–25/26 lat, które nie zostały poddane szczepieniom przeciw HPV wcześniej oraz tych, które nie zakończyły pełnego cyklu szczepień. Najkorzystniejsze jest szczepienie kobiet przed potencjalną ekspozycją na zakażenie HPV, a więc przed inicjacją seksualną.</li> <li>• Zalecenia dotyczące cytologicznych badań profilaktycznych w kierunku raka szyjki macicy dla kobiet poddanych szczepieniom przeciw HPV nie ulegają zmianie i na obecnym etapie nie różnią się od obowiązujących w populacji ogólnej. Szczepiona kobieta powinna podpisać oświadczenie, że została poinformowana o konieczności regularnego wykonywania badań cytologicznych.</li> <li>• Szczepieniem z użyciem szczepionki przeciw HPV mogą zostać poddane kobiety, u których uzyskano pozytywny lub wątpliwy wynik badania cytologicznego (SIL lub ASCUS), pozytywny wynik testu molekularnego dla DNA typów HPV o wysokim i/lub niskim ryzyku, oraz kobiety z obecnymi kłykcinami kończystymi. Kobiety powinny zostać poinformowane, że dane pochodzące z badań klinicznych nie wykazują, by szczepionki przeciw HPV miały leczniczy wpływ na istniejące nieprawidłowości nabłonkowe, istniejące zakażenia HPV czy też istniejące kłykciny kończyste. Spodziewać się można natomiast pełnego efektu profilaktycznego względem pozostałych typów HPV zawartych w formule szczepionki, którymi kobieta nie jest zakażona w chwili jej podawania.</li> <li>• Dopuszcza się szczepienia kobiet powyżej 25/26 roku życia. Decyzja o podaniu szczepionki pozostaje w tej sytuacji w gestii lekarza prowadzącego. Lekarz powinien uzyskać świadomą zgodę na podanie preparatu poza wskazaniami rejestracyjnymi. W takich przypadkach lekarz powinien monitorować stan zdrowia osoby szczepionej, a informacje dotyczące efektywności szczepionki powinny być zapisywane.</li> <li>• Kobiety po przebytych/leczonych stanach CIN mogą zostać poddane szczepieniom z użyciem szczepionki przeciw HPV, jednak nie są dostępne dane dotyczące częstości występowania nawrotów CIN po szczepieniach.</li> <li>• Nie zaleca się stosowania szczepień kobiet ciężarnych z użyciem szczepionek przeciw HPV. Kobiety karmiące piersią mogą być poddawane szczepieniom z użyciem czterowalentnej szczepionki przeciw HPV, natomiast w przypadku szczepionki dwuwalentnej wówczas, gdy potencjalne korzyści z jej stosowania przeważają nad potencjalnym ryzykiem.</li> <li>• Immunogenność szczepionki może być niższa u osób z obniżoną odpornością niż u kobiet bez deficytów odpornościowych. Szczepionka może być jednak podawana w takiej sytuacji.</li> <li>• Wskazane jest połączenie wizyty związanej z podaniem szczepionki przeciwko HPV z oceną stanu ginekologicznego kobiety. Należy ustalić kiedy kobieta wykonała ostatnie badanie cytologiczne i ewentualnie skierować ją na takie badanie. W szczepienia powinni być zaangażowani przede wszystkim pediatrzy oraz lekarze rodzinni, natomiast szczepienia młodych kobiet powinni wykonywać lekarze ginekolodzy.</li> <li>• Kobiety poddane szczepieniom nie mogą zrezygnować z badań przesiewowych opartych na cytologii i/lub kolposkopii a bo badaniach molekularnych DNA HPV.</li> </ul>

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Świat	WHO 2012/ 2009/ 2006  Brak danych nt. źródła finansowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomendowane jest wprowadzenie rutynowych szczepień przeciw HPV w poszczególnych krajach, jeżeli zapobieganie nowotworowi szyjki macicy oraz innych chorób wywołanych przez HPV stanowi priorytet w zakresie zdrowia publicznego, a wprowadzenie szczepień jest wykonywane w sposób programowy i możliwe jest zagwarantowanie stabilnego finansowania. Ponadto, należy rozważyć efektywność kosztową strategii szczepień w kraju lub regionie.</li> <li>• Ponieważ szczepionki przeciw HPV są najbardziej skuteczne u kobiet, które nie zetknęły się jeszcze z typem wirusa HPV zawartego w szczepionce, tym samym główna populacja docelowa powinna być wybrana na podstawie danych o wieku rozpoczęcia aktywności seksualnej oraz możliwości dotarcia do młodych dziewcząt za pośrednictwem szkoły, ośrodków opieki zdrowotnej itp. Prawdopodobnie główną populacją docelową stanowią dziewczynki w wieku od 9-10 do 13 lat.</li> <li>• W warunkach, kiedy dostępne są obie szczepionki, wybór jednej z nich powinien być oparty o ocenę kilku czynników: skali problemu związanego z HPV (rak szyjki macicy, innych nowotworów wywołanych przez HPV - rak odbytu, prąca, pochwy i sromu, czy kłykcin kończystych narządów płciowych i odbytu); populacji, dla której dana szczepionka została zarejestrowana (dziewczynki w wieku od 9–10 do 13 oraz starszych kobiet i/a bo chłopców); strategii administracji; dane dotyczące skuteczności szczepionki przeciw chorobom wywołanym przez wirusa brodawczaka ludzkiego oraz bezpieczeństwa i określonych subpopulacjach kwalifikujących się do szczepienia. Dostępne dla decydenta dane różnią się między szczepionkami. Przy podejmowaniu decyzji decydenci powinni rozważyć dodatkowo cechy produktu jak cena, dostawa, wymagania temperaturowe.</li> <li>• Szczepienia powinny być wprowadzone jako część skoordynowanej strategii przeciwdziałania nowotworom szyjki macicy oraz innym chorobom wywołanym przez zakażenie HPV. Strategia ta powinna uwzględniać edukację poświęconą ograniczeniu zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HPV oraz diagnostyce i leczeniu zmian przednowotworowych, jak również nowotworu.</li> <li>• Wprowadzenie szczepień przeciw HPV nie powinno zmniejszyć znaczenia, czy też spowodować zmniejszenie nakładów na efektywny program badań przesiewowych dla raka szyjki macicy.</li> <li>• Podobnie jak w przypadku każdej nowej szczepionki, powinno być zapewnione monitorowanie bezpieczeństwa. Kraje powinny rozważyć ustanowienie wybiórczego nadzoru w celu monitorowania wpływu szczepienia na chorobowość związaną z typami HPV, zapadalność związaną z nieprawidłowościami szyjki macicy i zmianami przedrakowymi, zapadalność i śmiertelność związaną z inwazyjnym nowotworem oraz na zapadalność związaną z kłykcinami kończystych narządów płciowych i odbytu. Ocena wpływu szczepień przeciw HPV na zmiany przednowotworowe oraz na raka szyjki macicy będą wymagały długotrwałego (trwającego dekady) monitorowania.</li> <li>• Optymalny moment do szczepienia to okres poprzedzający inicjację seksualną, tzn. zanim wystąpi jakiegokolwiek ryzyko kontaktu z HPV. Dodatkowo wskazuje się na możliwość zaistnienia potrzeby opracowania strategii prowadzenia szczepień uzupełniających w pozostałych, nieobjętych pierwotnie szczepieniem grupach wiekowych.</li> <li>• Potencjał szczepień może być wykorzystany w największym stopniu tylko wtedy, gdy są one częścią wieloelementowej strategii, ukierunkowanej na zapobieganie zgonom kobiet z powodu raka szyjki macicy, a także promocję zdrowia seksualnego i reprodukcyjnego. Zaznacza się, że niektórym przypadkom raka szyjki macicy (około 30%) nie można zapobiec poprzez szczepienia przeprowadzane obecnie dostępnymi szczepionkami. Z tego powodu należy prowadzić programy badań przesiewowych, a kobiety powinny być zachęcane do korzystania z nich.</li> <li>• Jako grupę podstawową wskazuje się dziewczęta w wieku 9-13 lat, które powinny być zaszczepione przed inicjacją seksualną. Jako grupę uzupełniającą (<i>catch-up</i>) wskazuje się młode kobiety w wieku 14-26 lat, które nie były uprzednio zaszczepione przeciwko HPV.</li> </ul>



Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Świat	<p><b>CDC 2012/2010</b> CDC's Advisory Committee Center for Disease Control</p> <p>Źródło finansowania: United States Government</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obie szczepionki (dwuwalentna oraz czterowalentna) są efektywne w zapobieganiu chorobom wywołanym przez wirus HPV typu 16, 18, są skuteczne w zapobieganiu powstania zmian przednowotworowych u kobiet, a także uznane są za bardzo bezpieczne. Wymagają podania trzech dawek w formie iniekcji.</li> <li>• Jedynie szczepionka czterowalentna Gardasil zapobiega przed rozwojem brodawek narządów płciowych spowodowanych przez wirus HPV typu 6 i 11.</li> <li>• Rekomenduje się rutynowe szczepienie dziewcząt w wieku 11-12 lat szczepionką czterowalentną LUB dwuwalentną, przed rozpoczęciem aktywności seksualnej.</li> <li>• Rekomenduje się szczepienie kobiet w wieku od 13-26 lat jeśli dotychczas nie zostały one zaszczepione.</li> <li>• Szczepienia czterowalentną szczepionką Gardasil są rekomendowane dla chłopców w wieku 11-12 lat oraz mężczyzn w wieku 13-21 lat, którzy dotychczas nie zostali jeszcze zaszczepieni. Mężczyźni do 26 roku życia włącznie mogą zostać zaszczepieni po konsultacji z lekarzem prowadzącym. Szczepienie będzie najbardziej skuteczne, gdy zostanie podane przed ekspozycją na wirus HPV przez kontakt seksualny. Zalecane jest również szczepienie mężczyzn homoseksualnych, biseksualnych oraz mężczyzn z osłabionym układem odpornościowym (włącznie z HIV) do 26 r.ż. włącznie, jeśli nie zostali wcześniej zaszczepieni.</li> <li>• Pierwsza dawka szczepienia powinna być podana dziewczętom w wieku 11 lub 12 lat. Druga dawka powinna być podana w 1 lub 2 m-ce od pierwszej dawki, zaś trzecia dawka w 6 miesięcy od pierwszego podania (co najmniej 24 tygodnie po pierwszej dawce).</li> <li>• Szczepionki nie zapewniają ochrony przed istniejącymi już infekcjami/zakażeniami. Zaleca się, aby kobiety kontynuowały regularne wykonywanie badania cytologicznych.</li> <li>• W USA szczepionka Gardasil nie została dopuszczona do stosowania u osób powyżej 26 r.ż. Badania prowadzone nad szczepionką nie wykazały jej skuteczności w zapobieganiu skutkom zdrowotnym wywołanym przez wirus HPV w tej populacji.</li> <li>• Szczepionki nie są zalecane do użycia podczas ciąży. Rozpoczęcie szczepienia powinno zostać odroczone do czasu rozwiązania ciąży. Jeśli u kobiety w ciąży rozpoczęto podanie serii szczepionki, kolejne dawki powinny zostać podane dopiero po rozwiązaniu ciąży.</li> <li>• Szczepienia powinny mieć miejsce przed potencjalną ekspozycją na HPV poprzez kontakt seksualny; kobiety, które są aktywne seksualnie, powinny być szczepione jeśli spełniają kryterium wiekowe zgodne z zaleceniami. Aktywne seksualnie kobiety, które nie przebyły zakażenia jednym z czterech typów wirusa HPV (typ 6, 11, 16, 18, którym zapobiega szczepionka 4vHPV) ani żadnym z dwóch typów HPV (typów 16 lub 18, przeciw którym zapobiega szczepionka 2vHPV), uzyskują maksimum korzyści ze szczepienia. Szczepienie jest mniej skuteczne u kobiet, które wcześniej przebyły zakażenie jednym lub więcej typami wirusa. Szczepionka 4vHPV lub 2vHPV może być podana osobom z kłykcinkami kończystymi, nieprawidłowym wynikiem testu Papanicolaou czy pozytywnym wynikiem testu HPV DNA w wywiadzie, ponieważ objawy te nie są dowodem na zakażenie wszystkimi (obecnymi w szczepionce) typami wirusa HPV.</li> </ul>

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	<p><b>ECDC 2012</b> European Center for Disease Control</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecnie stosowane szczepionki przeciwko wirusowi HPV są uznane za bezpieczne, dobrze tolerowane i wysoce efektywne w zapobieganiu przetrwałych zakażeń, rakowi szyjki macicy, zmian nowotworowych i przednowotworowych związanych z różnymi typami wirusa HPV. Szczepionki wykazują także ochronę przed zmianami w obrębie szyjki macicy niespowodowanymi wirusami HPV.</li> <li>• Nadal istnieją obawy co do czasu trwania ochrony szczepienia po dziewięciu latach od podania szczepionki. Nie wyklucza się zasadności podania dawki przypominającej w celu podtrzymania wytworzonej wcześniej odporności.</li> <li>• Zaleca się stosowanie szczepionki czterowalentnej u chłopców/mężczyzn w celu ich ochrony przed powstaniem brodawek narządów płciowych oraz potencjalnym zakażeniem kobiet. Niektóre badania wskazują na możliwość wywołania wyższej odporności u mężczyzn niż u kobiet po zastosowaniu szczepionki. Zasadność użycia szczepionki dwuwalentnej u mężczyzn nie została dotychczas zbadana.</li> <li>• Efektywność kosztowa szczepionki została potwierdzona w przypadku zaszczepienia grupy dziewcząt. Brak jest informacji o efektywności kosztowej szczepionki w przypadku zaszczepienia populacji męskiej (za wyjątkiem homoseksualistów).</li> <li>• Ostatnie badania wskazują, iż nie ma różnicy pomiędzy efektywnością szczepionki dwuwalentnej gdy podane zostały dwie a trzy dawki szczepienia. Szczepienia są równie efektywne gdy zalecany schemat był stosowany inaczej niż było to rekomendowane. Wnioski te mogą przyczynić się do wzrostu efektywności kosztowej szczepień.</li> <li>• Pomimo niewystarczających na chwilę obecną danych dotyczących skuteczności mniejszej liczby dawek leku w Kolumbii Brytyjskiej w Kanadzie oraz z Szwajcarii rekomendowany jest obecnie schemat 2 dawek leku, u kobiet w wieku odpowiednio 9-13 lat oraz poniżej 15 r.ż.</li> <li>• Udowodniono, że dobrze zorganizowane populacyjne programy wczesnego wykrywania raka szyjki macicy (przesiewowe badania cytologiczne), które cechują się dużym stopniem pokrycia populacji docelowej i zawierają także następujący po nim program leczenia kobiet z nieprawidłowymi wynikami cytologii, redukują zachorowalność na raka szyjki macicy o około 80%. Zorganizowane, populacyjne programy skriningowe są bardziej efektywne, niż skrining oportunistyczny.</li> <li>• Szczepionki przeciwko HPV są określane jako nowe, dopełniające narzędzie służące poprawie kontroli nad rakiem szyjki macicy. Jednakże nie eliminują one potrzeby przeprowadzania cytologicznych badań przesiewowych u kobiet zaszczepionych przeciwko wirusowi HPV typów 16 i 18, które nadal będą narażone na zakażenie innymi wysokoonkogennymi typami wirusa.</li> <li>• Dla zoptymalizowania wpływu szczepień na choroby związane z HPV, główną populację do której ma być skierowany program rutynowych szczepień powinny stanowić dziewczęta w wieku tuż przed rozpoczęciem współżycia płciowego. Ustalenie grupy docelowej poniżej tego wieku, może nie zapobiec wielu infekcjom, z uwagi na fakt, iż maksymalna długość ochrony jaką gwarantują szczepionki nie jest jeszcze znana, dlatego też należy unikać szczepienia takiej populacji. Wybranie nieco starszej grupy dziewcząt lub młodych kobiet do programu <i>catch-up</i> na początku trwania programu może spowodować przyspieszenie obserwacji wyników zdrowotnych.</li> <li>• Czynniki specyficzne dla danego kraju powinny determinować wybór populacji, która ma być w nim szczepiona. Te czynniki to: średni wiek inicjacji seksualnej, chorobowość zakażenia HPV specyficzna dla wieku (jeśli dostępne są dane na ten temat), strategie szczepień oraz akceptacja szczepień przez grupę docelową i jej opiekunów.</li> <li>• Szacunki ekonomiczne wykonane do tej pory wskazują, że programy szczepień skierowane do dziewcząt w wieku tuż przed okresem dojrzewania (z lub bez programu <i>catch-up</i>) mają akceptowalny poziom efektywności kosztowej. Przy tym wyniki uzyskiwane w modelach transmisyjnych, uwzględniających wpływ szczepień na wskaźnik transmisji wirusa, były bardziej korzystne.</li> </ul>
Anglia	<p><b>PHE 2013</b> Public Health England</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cervarix oraz Gardasil można stosować u dziewcząt powyżej 9 r.ż. (w grupie 9-12 lat szczepionka nie jest finansowana z budżetu państwa);</li> <li>• Rutynowe szczepienia należy przeprowadzać u wszystkich dziewcząt w wieku 12-13 lat (dotyczy także Szkocji i Północnej Irlandii);</li> <li>• Program <i>catch-up</i> przewidziany jest dla dziewcząt w wieku 13-18 lat;</li> <li>• U starszych dziewcząt &gt; 18 r.ż. szczepionka nie jest finansowana, jednak zalecane jest podanie szczepienia;</li> <li>• Szczepionki nie są finansowane u chłopców.</li> </ul>



Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Francja	<p><b>Prescire 2012/2007</b></p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomendacja dotyczy szczepionki czterowalentnej przeciwko wirusowi HPV typu 6, 11, 16 i 18. Produkt ten zarekomendowano jako „<i>a real advance</i>” (prawdziwy postęp).</li> <li>• Stwierdzono, że szczepionka ta w wysokim stopniu redukuje częstość występowania przypadków zakażenia specyficznymi dla niej typami wirusa na okres czasu co najmniej 4 lub 5 lat u młodych osób, które jeszcze nigdy nie były nimi zarażone. To, w konsekwencji prowadzi do obniżenia ilości przypadków dysplazji wysokiego stopnia.</li> <li>• Działania niepożądane uznano za niewielkie, włączając ryzyko anafilaksji oraz reakcji wazowagalnych.</li> <li>• Zaleca się długoterminowe obserwacje zaszczepionej populacji w celu określenia prewencyjnego wpływu szczepionki na występowanie raka szyjki macicy.</li> <li>• U mężczyzn zamiast szczepień zaleca się używanie prezerwatywy oraz edukację nt. ryzykownych zachowań seksualnych</li> <li>• Badania nie wykazują jakoby szczepionka miała działanie teratogenne.</li> <li>• Dostępne dane wskazują na zbliżoną skuteczność szczepionki 2- oraz 4-walentnej, w związku z czym należy stosować szczepionkę Gardasil, która chroni przed 4 typami wirusa, zamiast szczepionki 2-walentnej.</li> <li>• Zaleca się podawanie szczepionek u dziewcząt powyżej 9 r.ż. ze względu na potwierdzoną skuteczność leku oraz korzystny profil działań niepożądanych.</li> </ul>
USA	<p><b>CCFA 2013</b></p> <p>Cervical Cancer-Free America</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline, Hologic, Qiagen, Merck Corporation</p>	<p>Panel ekspertów klinicznych opracował następujące rekomendacje dotyczące szczepień ochronnych przeciwko HPV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Szczepienia ochronne przeciwko HPV powinny zostać bardziej spopularyzowane wśród pacjentów;</li> <li>• Dziewczęta powinny otrzymać wszystkie 3 dawki szczepionki;</li> <li>• Szczepienia przeciwko HPV powinny być refundowane.</li> </ul>
USA	<p><b>ACS 2013/2007</b></p> <p>American Cancer Society</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obie szczepionki (dwuwalentna Cervarix oraz czterowalentna Silgard) są uznane za bezpieczne.</li> <li>• Rekomendowane jest szczepienie kobiet w wieku 9-26 lat. Idealnie, szczepionka powinna być podana przed potencjalną ekspozycją na genitalne typy wirusa HPV, ponieważ potencjalne korzyści uzyskiwane dzięki szczepieniu zmniejszają się wraz z liczbą partnerów seksualnych w ciągu życia.</li> <li>• Chłopcy/mężczyźni w wieku 9-26 lat mogą zostać zaszczepieni w celu ochrony przed rozwojem raka odbytu i powstaniem brodawek narządów płciowych.</li> <li>• Rekomendowane jest rutynowe szczepienie przeciwko HPV dziewcząt w wieku 11-12 lat. Szczepionkę można podawać dziewczętom począwszy od 9 roku życia.</li> <li>• Szczepienie przeciwko HPV jest rekomendowane dla dziewcząt w wieku 13-18 lat w celu uzupełnienia serii szczepień lub zaszczepianie tych dziewcząt, którym szczepionka nie została dotychczas podana.</li> <li>• W chwili wydawania rekomendacji uznano, że nie ma odpowiednich danych pozwalających na rekomendację szczepień grupy kobiet 19-26 letnich. Decyzja o szczepieniu kobiet w tym wieku powinna zostać podjęta na podstawie rozmowy z lekarzem oraz na uwzględnieniu wcześniejszego ryzyka zakażeniem HPV i możliwości osiągnięcia potencjalnych korzyści.</li> <li>• Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciwko HPV u mężczyzn.</li> <li>• Skrining cytologiczny powinien być kontynuowany zarówno w zaszczepionej jak i niezaszczepionej grupie kobiet.</li> </ul>

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>USA</b>	<b>NYDH 2013/2010/2007</b> New York Department of Health  Brak danych nt. źródła finansowania	<ul style="list-style-type: none"><li>• Szczepionka czterowalentna zapobiega czterem typom wirusa i zalecana jest do stosowania u kobiet w wieku 9-26 lat.</li><li>• Klinicyści rekomendują szczepienie dziewcząt w wieku 11-12 lat, przed rozpoczęciem aktywności seksualnej.</li><li>• W celach prewencji zakażeniem HPV klinicyści powinni zaoferować szczepionkę przeciwko HPV kobietom w wieku 9-26 lat, zakażonym wirusem HIV. Powinny one także kontynuować wykonywanie badań cytologicznych wg schematu zalecanego dla kobiet zakażonych HIV, zaszczepionych przeciwko wirusowi HPV. Wizualne badanie pochwy oraz sromu powinno być kontynuowane podczas regularnych badań narządów miednicy mniejszej.</li><li>• Wykonywanie testów DNA HPV przed podaniem szczepionki nie jest rekomendowane.</li><li>• Rekomenduje się wykonywanie regularnych cytologicznych badań przesiewowych.</li></ul>

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	<p><b>ACIP 2011, 2010, 2007</b> Advisory Committee on Immunization Practices</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W 2007 roku komitet zarekomendował rutynowe szczepienia dla dziewcząt w wieku 11-12 lat, trzema dawkami czterowalentnej szczepionki przeciwko HPV. Serie szczepień można rozpocząć w wieku 9 lat.</li> <li>W październiku 2009 FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) dopuściło do użytku szczepionkę dwuwalentną Cervarix (produkowaną przez GlaxoSmithKline) dla kobiet od 9 do 25 r.ż.</li> <li>W 2010 roku Komitet zarekomendował rutynowe szczepienia dziewcząt w wieku 11-12 lat, trzema dawkami szczepionki czterowalentnej LUB dwuwalentnej przeciwko HPV. Serie szczepień można rozpocząć w wieku 9 lat.</li> <li>Szczepienia są rekomendowane również dla dziewcząt w wieku 13 do 26 lat, które nie były wcześniej szczepione a bo nie dokończyły serii wszystkich trzech dawek. W idealnych warunkach szczepionka powinna być podawana przed potencjalną ekspozycją na HPV, jednakże kobiety które mogły już być narażone na kontakt z HPV także powinny być szczepione. Kobiety aktywne seksualnie, które jeszcze nie zostały zakażone wirusem HPV powinny odnieść pełną korzyść ze szczepień. Kobiety już zakażone jednym, lub więcej typami wirusa HPV, nie odniosą pełnej korzyści ze szczepienia. Wymaz cytologiczny ani badanie DNA HPV nie są konieczne przed szczepieniem.</li> <li>Obie szczepionki są rekomendowane w prewencji raka szyjki macicy i stanów przedrakowych. Obie szczepionki mogą zapewnić dodatkową ochronę przed innymi nowotworami związanymi z wirusem HPV, jednakże obecne dane są wystarczające ty ko w przypadku szczepionki czterowalentnej i jej ochronnego działania przed rozwojem raka sromu, pochwy i zmianami przedrakowymi. Szczepionka czterowalentna jest rekomendowana w zapobieganiu powstawania brodawek narządów płciowych.</li> <li>W 2009 r komitet zarekomendował szczepienie chłopców w wieku od 9 do 26 lat, a w 2011 r. rutynowe szczepienie chłopców wieku 11-12 lat trzema dawkami szczepionki czterowalentnej przeciwko HPV w celu prewencji brodawek narządów płciowych oraz AIN (ang. <i>anal intraepithelial neoplasia</i>). Serie szczepień można rozpocząć w wieku 9 lat. Szczepienie jest rekomendowane również u mężczyzn w wieku 13-22 lat, którzy nie byli wcześniej zaszczepieni lub nie ukończyli serii wszystkich trzech dawek. Mężczyźni w wieku 22-26 lat mogą być szczepieni, lecz szczepienie będzie najbardziej efektywne gdy podane zostanie przed rozpoczęciem współżycia płciowego.</li> <li>Rekomendowane jest rutynowe szczepienie szczepionką czterowalentną wszystkich mężczyzn mających kontakty seksualne z innymi mężczyznami.</li> <li>Szczepionki należy podawać w schemacie trzech dawek, poszczególne okresy między dawkami to: 0, 1-2, 6 miesięcy.</li> <li>Minimalna przerwa między dawką pierwszą a drugą szczepionki powinna wynosić 4 tygodnie, pomiędzy drugą a trzecią 12 tygodni; pomiędzy pierwszą a trzecią 24 tygodnie; jeśli zostanie podana w okresie krótszym niż wskazany wymagane jest ponowne podanie dawki szczepionki.</li> <li>Rekomendacje dotyczące skriningu cytologicznego nie różnią się dla kobiet zaszczepionych i niezaszczepionych.</li> <li>Szczepionka czterowalentna nie jest dopuszczona do użytku u dziewcząt poniżej 9 r.ż. oraz kobiet powyżej 26 r.ż.</li> <li>Kobiety już zakażone wirusem HPV powinny zostać poinformowane, że obecnie nie istnieją dowody naukowe mówiące o terapeutycznym wpływie szczepionek przeciwko HPV na już istniejące infekcje czy kłykciny kończyste.</li> <li>Kobiety karmiące mogą otrzymywać szczepionkę przeciwko HPV.</li> <li>Szczepionki mogą być podawane osobom z obniżoną odpornością spowodowaną chorobą lub lekami. Jednakże odpowiedź immunologiczna u takich osób może być niższa niż u innych osób.</li> <li>Szczepionki nie są zalecane do użycia podczas ciąży. Rozpoczęcie szczepienia powinno zostać odroczone do czasu rozwiązania ciąży. Jeśli u kobiety w ciąży rozpoczęto podanie szczepionki, kolejne dawki powinny zostać podane dopiero po rozwiązaniu ciąży. Podanie szczepionki w ciąży nie wymaga interwencji. Nie zaleca się wykonywania testów ciążowych przed podaniem szczepionki.</li> <li>Szczepionki mogą być stosowane u osób z nagłymi chorobami o łagodnym przebiegu (biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych z towarzyszącą gorączką lub bez). W przypadku chorób o ciężkim i bardzo ciężkim przebiegu szczepienie powinno zostać odroczone do czasu polepszenia się stanu zdrowotnego pacjenta.</li> <li>Stosowanie szczepionek jest przeciwwskazane u osób wśród których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na którykolwiek z komponentów szczepionki. Szczepionka czterowalentna jest przeciwwskazana u osób wśród których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na drożdże. Szczepionka dwuwalentna jest przeciwwskazana u osób uczulonych na lateks (ampułkostrzykawki szczepionki dwuwalentnej zawierają lateksowy korek zabezpieczający, sama szczepionka nie zawiera lateksu).</li> <li>W związku z zarejestrowanymi przypadkami reakcji wazowagalnej po szczepieniu zaleca się 15 minutową obserwację każdego pacjenta po iniekcji.</li> </ul>

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada	<p><b>ACS-NACI 2012</b></p> <p>An Advisory Committee Statement National Advisory Committee on Immunization</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W czerwcu 2006 r. Kanada dopuściła do stosowania czterowalentną szczepionkę Gardasil u kobiet w wieku 9-26 lat w celu ochrony przed infekcjami wywołanymi przez HPV typu 6, 11, 16, 18 oraz chorób z nimi związanych (w tym rak szyjki macicy, rak sromu i pochwy, brodawki narządów płciowych oraz AIS, CIN 1,2,3, VIN 2,3, VaIN 2,3).</li> <li>• W lutym 2010 r. szczepionka Gardasil została także dopuszczona do stosowania u mężczyzn w wieku 9-26 lat w celu ochrony przed infekcjami spowodowanymi wirusem HPV typu 6, 11, 16, 18 oraz przed powstaniem brodawek narządów płciowych związanych z wirusem HPV 6, 11. Dodatkowo dopuszczono do stosowania szczepionkę dwuwalentną Cervarix u dziewcząt w wieku 10-25 lat w celu ochrony przed rozwojem raka szyjki macicy.</li> <li>• W kwietniu 2011 r. zalecane użycie szczepionki Gardasil objęło kobiety w wieku do 45 lat.</li> <li>• W maju 2011 r. szczepionka Gardasil została dopuszczona do użycia wśród kobiet w wieku 9-26 lat w celu ochrony przed rakiem odbytu spowodowanym przez wirusy HPV 16, 18 oraz AIN 1,2,3 wywołanym przez wirusy HPV 6, 11, 16, 18.</li> <li>• Obecnie Kanadyjski Komitet do spraw Szczepień rekomenduje: <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczepienie przeciwko HPV szczepionką Gardasil lub Cervarix dziewcząt/kobiet w wieku od 9 do maksymalnie 45 lat,</li> <li>- szczepienie przeciwko HPV szczepionką Gardasil lub Cervarix dziewcząt/kobiet w wieku 14-26 lat, które miały wcześniej nieprawidłowe wyniki cytologii (w tym zdiagnozowany rak szyjki macicy, brodawki narządów płciowych)</li> </ul> </li> <li>• Nie zaleca się szczepienia dziewcząt poniżej 9 r.ż.</li> <li>• Szczepionka Gardasil jest rekomendowana dla chłopców/mężczyzn w wieku 9-26 lat w celu zapewnienia ochrony przed AIN, rakiem odbytu, brodawkami okolic analnych oraz zmianami nowotworowymi prącia, odbytu, krocza.</li> <li>• Szczepionka Gardasil jest rekomendowana dla chłopców/mężczyzn powyżej 9 r.ż. mających kontakty seksualne z innymi mężczyznami.</li> <li>• Szczepionka Cervarix nie jest zalecana do stosowania u mężczyzn.</li> <li>• Brak jest wystarczających dowodów na to by zarekomendować szczepienie dwiema dawkami szczepionki Cervarix dziewcząt w wieku 9-13 lat.</li> <li>• Szczepionki mogą być podawane osobom z obniżoną odpornością spowodowaną chorobą lub lekami. Jednakże odpowiedź immunologiczna u takich osób może być mniejsza niż u osób zdrowych.</li> <li>• Szczepionki nie są rekomendowane dla kobiet w ciąży</li> <li>• Dopuszczone jest podawanie szczepionek przeciwko HPV wraz z innymi szczepionkami podawanymi w okresie młodzieńczym.</li> </ul>
Kanada	<p><b>COGC-GOC-SCC 2011/ 2007</b></p> <p>Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsultacje i inne formy działalności edukacyjnej powinny podkreślać, że abstynencja jest najbardziej efektywną metodą profilaktyki zakażenia HPV, ale nie może się ona ograniczać jedynie do unikania penetracji pochwy czy odbytu, ale również unikania jakiegokolwiek kontaktu z okolicą anogenitalną, oraz że prezerwatywy w pewnym stopniu skutecznie zapobiegają zakażeniom, ale tylko kiedy są bezwzględnie zawsze używane, oraz że zn knięcie zmian nie gwarantuje tego, że pacjent już nie zakaża. (II-2B)</li> <li>• Cięcie cesarskie nie chroni przed zakażeniem HPV noworodka i powinno być zarezerwowane dla kobiet ze wskazaniami położniczymi dla jego wykonania. (II-2B)</li> <li>• Przesiewowe badania cytologiczne w celu wykrywania raka szyjki macicy powinny być rozpatrywane jako drugorzędowa metoda prewencji, mająca na celu wykrywanie zmian przedrakowych i zmniejszenie ryzyka ich progresji w raka. (IA)</li> <li>• Zaprzestanie palenia powinno być silnie rekomendowane kobietom zakażonym HPV, w którymkolwiek ze stadiów związanej z tym choroby. (IA)</li> <li>• Agencje rządowe powinny ocenić efektywność kosztową oraz stosunek kosztów do użyteczności jaką przedstawiają szczepionki przeciwko HPV. (IIIA)</li> <li>• Dodatkowo powinny być także wykonane analizy wrażliwości, łącznie w z uwzględnieniem szczepienia chłopców/mężczyzn, różnymi grupami wiekowymi dla wariantu podstawowego programu szczepień oraz różnymi grupami dla programu <i>catch-up</i>. (IIIA)</li> <li>• Szczepionki HPV typów onkogennych 16 i 18 są rekomendowane dla kobiet w wieku od 9 do 26 lat, jako prewencja raka szyjki macicy (IA) oraz typów 6 i 11 jako prewencja kłykcin kończystych (IA)</li> <li>• Należy zapewnić dostęp do szczepień przeciw wirusowi HPV wszystkim dziewczętom od 9 r.ż. w krajach rozwijających się.</li> </ul>

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada	<p><b>CIC 2007</b> Canadian Immunization Committee</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kanadyjski Komitet do spraw Szczepień w 2007 r. zarekomendował wprowadzenie populacyjnego programu szczepień przeciwko wirusowi HPV w szkołach na terenie całej Kanady, dla jednej kohorty kobiet wg schematu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaszczepienie 80% dziewcząt w wieku szkolnym, w klasie 4, 5, 6,7 lub 8 w ciągu dwóch lat od wprowadzenia programu;</li> <li>• zaszczepienie 90% dziewcząt w wieku szkolnym, w klasie 4, 5, 6,7 lub 8 w ciągu pięciu lat od wprowadzenia programu.</li> </ul> </li> <li>• Komitet zarekomendował również wprowadzenie programu <i>catch-up</i> dla dodatkowych grup kobiet tam gdzie to możliwe.</li> <li>• Zgodnie z zaleceniami producentów, zarekomendował schemat szczepienia 0, 2 i 6 miesięcy.</li> <li>• Komitet zwrócił uwagę na konieczność prowadzenia programu szczepień równoległe z programem skriningowym. Szczepienia powinny stanowić część szerszego programu prewencji raka szyjki macicy.</li> <li>• Komitet zalecił uwzględnienie w ewaluacji programu takich czynników jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>- poziom wszczepialności;</li> <li>- chorobowość i zapadalność na raka szyjki macicy i choroby związane z wirusem HPV;</li> <li>- skuteczność i długość okresu odporności jaki zapewniają szczepienia;</li> <li>- psychosocjologiczne oddziaływanie szczepionek;</li> <li>- optymalne strategie programu skriningowego.</li> </ul> </li> </ul>
Kanada	<p><b>CPS 2007</b> Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee, Adolescent Health Committee</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dopuszczoną szczepionką do obrotu na terenie Kanady jest szczepionka czterowalentna Gardasil</li> <li>• Szczepionka przeciwko HPV powinna być podawana rutynowo wszystkim dziewczętom w wieku 9-13 lat. Aby zwiększyć prawdopodobieństwo podania szczepionki przed potencjalnym rozpoczęciem życia seksualnego, szczepionkę należy podawać tak wcześnie jak to jest możliwe.</li> <li>• Szczepionka powinna być podana wszystkim niezaszczepionym kobietom w wieku lat 13 lub starszym, dla których szczepionka jest zarejestrowana jako program <i>catch-up</i>.</li> <li>• Kobiety, które miały już kiedyś nieprawidłowy wynik badania cytologicznego (włączając raka szyjki macicy) albo brodawki płciowe (kłykciny kończyste), albo potwierdzoną infekcję wirusem HPV, także powinny mieć zaoferowane szczepienie, ponieważ mogą nie być zakażone wszystkimi typami wirusa, przed którymi chroni szczepionka i nadal mogą odnieść korzyści z jej podania.</li> <li>• Lekarze zajmujący się dziećmi i młodzieżą muszą informować zaszczepione dziewczęta o konieczności późniejszego uczestnictwa w cytologicznych badaniach przesiewowych.</li> <li>• Należy kontynuować edukację zdrowotną wśród dzieci i dorosłych nt. ryzykownych zachowań seksualnych i metod zapobiegania zakażeniom tymi typami wirusa HPV, przed którym nie zabezpiecza szczepionka (w tym zachęcanie do używania prezerwatyw oraz ograniczenie ilości partnerów seksualnych).</li> <li>• Istnieje kilka obszarów działań związanych ze szczepionką HPV, które powinny zostać pilnie przeprowadzone. Są to między innymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Podniesienie poziomu wiedzy o infekcji wirusem HPV oraz chorób z nią związanych zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn;</li> <li>▪ Badania efektywności szczepienia mężczyzn;</li> <li>▪ Badania bezpieczeństwa i efektywności stosowania szczepień u osób z upośledzoną odpornością;</li> <li>▪ Badania długoterminowych skutków szczepienia przeciwko HPV</li> <li>▪ Niezależne od przemysłu badania efektywności kosztowej szczepionek</li> <li>▪ Optymalne i alternatywne scenariusze szczepienia.</li> </ul> </li> <li>• Lekarze zajmujący się młodymi dziewczętami powinni doradzać im szczepienia przeciwko HPV, nawet jeśli w danym regionie nie istnieje program szczepień finansowanych ze środków publicznych.</li> <li>• Lekarze zajmujący się dziećmi powinni popierać działania mające na celu finansowanie i implementację programów powszechnych szczepień przeciwko HPV we wszystkich regionach.</li> </ul>

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Australia	<b>NHMRC 2008</b> The National Health and Medical Research Council The Australian Immunization Handbook  Brak danych nt. źródła finansowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obie szczepionki 2- oraz 4-walentna zalecane są w profilaktyce zakażeń onkogennymi typami wirusa HPV.</li> <li>• Szczepienia zalecane są zarówno w grupie dziewcząt w wieku 10-13 lat, jaki i w starszej grupie wiekowej 14-26 lat, które nie rozpoczęły jeszcze współżycia seksualnego;</li> <li>• Szczepionkę 2-walentną można stosować powyżej 27 r.ż. (maks. do 45 r.ż.), co wykazano w badaniach na temat immunogenności oraz bezpieczeństwa leku, natomiast szczepionka 4-walentna przeznaczona jest do stosowania u kobiet poniżej 27 r.ż.</li> <li>• Brak jest rekomendacji odnośnie szczepienia chłopców/mężczyzn, ze względu na niewystarczające dowody naukowe.</li> </ul>

#### 10 podstawowych wytycznych dotyczących stosowania szczepionek przeciwko HPV:

1. Rekomenduje się wprowadzenie rutynowych szczepień przeciwko wirusowi HPV w krajach, gdzie rak szyjki macicy stanowi priorytet w zakresie zdrowia publicznego.
2. Optymalnym momentem do szczepienia jest okres poprzedzający inicjację seksualną.
3. Podstawową grupę docelową do szczepienia stanowią kobiety/dziewczęta w wieku od 9 – 26 lat.
4. Rekomenduje się dodatkowe szczepienie kobiet powyżej 26 r.ż. w przypadku gdy nie zostały one wcześniej zaszczepione bądź schemat szczepień nie został ukończony.
5. Rekomenduje się szczepienie chłopców/mężczyzn w wieku 9 – 26 lat, starszych oraz tych, którzy pozostają w kontaktach seksualnych z innymi mężczyznami szczepionką czterowalentną.
6. Prawidłowy schemat szczepień stanowi podanie 3 dawek szczepionki w okresie 0, 1-2 oraz 6 miesięcy.
7. Pojedyncza dawka szczepionki to 0,5 ml.
8. Wybór szczepionki powinien być oparty o ocenę skali problemu, populacji i strategii administracyjnych. Nie wskazuje się którejkolwiek z istniejących na rynku szczepionek (dwu- lub czterowalentnej) jako preferowanej lub skuteczniejszej pod względem profilaktyki raka szyjki macicy.
9. Szczepienia prowadzone powinny być jako część skoordynowanej strategii uwzględniającej edukację zdrowotną i prawidłową diagnostykę cytologiczną.
10. Zalecane jest prowadzenie ciągłego monitorowania stanu zdrowia pacjentów po zaszczepieniu w celu zapewnienia niezbędnego bezpieczeństwa.

W czasie prac nad niniejszą analizą weryfikacyjną Agencja otrzymała jedno stanowisko eksperckie od [REDAKTOR]. W czasie oceny leku Cervarix otrzymano natomiast dodatkowo stanowisko od prof. dr hab. n med. Anny Dobrzańskiej - Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii. W związku z tak małą liczbą stanowisk eksperckich, w celu możliwie najszerszej analizy zebranych danych zdecydowano o przedstawieniu wszystkich uzyskanych opinii klinicystów, tj. nadesłanych do Agencji zarówno w postępowaniu prowadzonym dla leku Cervarix jak i dla analizowanego leku Silgard. Szczegółowe informacje zamieszczono poniżej.



Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu profilaktyka zakażeń HPV w opinii ankietyowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>[REDACTED]</p>	<p>Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Cervarix:</p> <p><i>W Polsce - tak jak na świecie - stosuje się dwie szczepionki przeciw HPV (Cervarix zaaprobowany w 2007 i Gardasil w 2006 r.). Istnieją lokalne przetargi na szczepionki w Polsce – ale konieczne byłoby wprowadzenie zorganizowanego skriningowego programu szczepień. Według raportu VENICE2 z 2010 r. szczepieniami pokrywanych jest 17-84% populacji dziewczynek w Europie (80-84% UK i Portugalia, 17% Luksemburg). W Polsce nie ma takich danych. Większość szczepień odbywa się w gabinetach prywatnych.</i></p>	<p>Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Cervarix:</p> <p><i>Jak do tej pory szczepienie jest jedyną skuteczną procedurą przeciwko chorobom wywoływanym wirusem. Nie zwalnia to jednak z przeprowadzania badań cytologicznych. Być może w przyszłości – u kobiet (zaszczepionych jako dziewczynki) zaprzestanie się wykonywać cytologię, a będą testy na HPV, np. po 10 i 20 latach od szczepień.</i></p>	<p>Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Cervarix:</p> <p><i>Prywatnie szczepionka Cervarix jest w cenie 431,73 złotych, a Silgard 204,00 złotych (Apteka). W przetargach bywa po 100 i 150 złotych.</i></p>	<p>Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Cervarix:</p> <p><i>Szczepionka Cervarix wykazuje znacznie wyższą skuteczność kliniczną niż szczepionka Silgard, ponieważ miano przeciwciał utrzymuje się 9 lat przeciwko HPV 16 i 18, Silgard – po 4 latach 40% seronegatywnych przeciw HPV 18.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>U nie zakażonych HPV w profilaktyce CIN2 – skuteczność Cervarix 72%, (Silgard 43%).</i></li> <li>• <i>Bez względu na stan wyjściowy w profilaktyce CIN2 – skuteczność Cervarix 30%, (Silgard 19%).</i></li> <li>• <i>U niezakażonych HPV w profilaktyce CIN3 – skuteczność Cervarix 93,2%, (Silgard 45,5%).</i></li> <li>• <i>Bez względu na stan wyjściowy w profilaktyce CIN3 – skuteczność Cervarix 46,6%, (silgard 19%).</i></li> </ul>	<p>Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Cervarix:</p> <p><i>W programie szczepień ochronnych od 2009 roku szczepienie przeciwko HPV jest zalecane (Dz.U. z dnia 3- grudnia 2008). Zarejestrowane są dwie szczepionki – czterowalentna Silgard (MSD) i dwuwalentna Cervarix (GSK). Składnikiem antygenowym obu szczepionek jest białko L1 – w postaci cząsteczek wirusopodobnych, określonych jako VLP (virus-like particles). Nie wykazano aby szczepionki miały działanie lecznicze – mają działania profilaktyczne. Polskie rekomendacje zostały opracowane przez Zespół Ekspertów w 2010 r. z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz przez Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Istnieją również rekomendacje ECDC oraz WHO.</i></p>
	<p>Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Silgard:</p> <p><i>W Polsce około 14.4% kobiet z normalną cytologią jest zakażonych HPV.</i></p>	<p>Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Silgard:</p> <p><i>Być może, szczepionka Cervarix zastąpi szczepionkę Silgard. Dane wskazują, że dwie dawki szczepionki Cervarix, a nawet jedna będą wystarczające w protekcji raka szyjki.</i></p>	<p>Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Silgard:</p> <p><i>Szczepionka Silgard - koszt na dzień 05.11.2013 - 1 dawka - 204 zł. Szczepionka Cervarix - koszt na dzień 05.11.2013 - 1 dawka - 437 zł.</i></p>	<p>Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Silgard:</p> <p><i>Z porównania działania szczepionek wynika, że skuteczność szczepionki Silgard w zapobieganiu zaawansowanym zmianom przedrakowym związanym z HPV16 i 18 jest podobna, natomiast w prewencji wymienionych zmian bez względu na typ wirusa skuteczność jest wyższa po szczepieniu Cervarix.-</i></p>	<p>Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Silgard:</p> <p><i>Z opracowania WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervarix Cancer z 2010 roku/Poland Human Papillomavirus and Related Cancer, Fact Sheet 2010 wynika, że 14,4% kobiet z ogólnej populacji w swoim życiu ma infekcję HPV a 72,4% inwazyjnych raków szyjki macicy związanych jest z infekcją HPV16 lub 18. Ponadto podany jest kalendarz szczepień dla wielu chorób zakaźnych (hepatitis B, mumps, polio, tuberculosis, diphteria tetanus) ale nie dla HPV. Nie ma jednak rekomendacji polskich.</i></p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. n med. Anna Dobrzańska  Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii	Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Cervarix: <i>Szczepienie jest wykonywane jako zalecone i jest realizowane u około 6% dziewcząt w wieku do ok. 18 r.ż. Należy poszukiwać sposobów zwiększenia odsetka szczepionych dziewcząt.</i>	Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Cervarix: <i>Zmniejsza się liczba kobiet zachorowujących na raka szyjki macicy. Zmniejszy się liczba kobiet ze zmianami przednowotworowymi sromu i pochwy.</i>	Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Cervarix: <i>Najtańsza zawsze będzie profilaktyka – immunoprofilaktyka – tj. profilaktyka pierwotna.</i>	Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Cervarix: <i>Profilaktyka pierwotna – szczepienia.</i>	Opinia otrzymana w postępowaniu dla leku Cervarix: <i>Rekomendujemy szczepienie dziewcząt w wieku 14 lat.</i>

Źródło: stanowisko prof. Dobrzańskiej (raport AOTM-OT-4350-12/2013), [REDACTED]

W chwili obecnej w Polsce brak jest refundowanych technologii medycznych we wskazaniu profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy i raka szyjki macicy związanych przyczynowo z onkogennymi HPV, które finansowane byłyby przez płatnika publicznego (tj. NFZ lub MZ). Szczepionki Cervarix oraz Silgard dostępne są na rynku prywatnym jako pełnopłatne, a także finansowane są w ramach programów zdrowotnych realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego i inne instytucje w obrębie poszczególnych gmin.

W Polsce realizowany jest również **Populacyjny Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy**, oparty o skrining cytologiczny. Program ten finansowany jest z budżetu płatnika publicznego w oparciu o Ustawę z dnia 1 lipca 2005 roku o ustanowieniu programu wieloletniego "Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych" (Dz.U.05.143.1200) oraz o Uchwałę Nr 24/2011 Rady Ministrów z dnia 1 marca 2011 r. w sprawie harmonogramu zadań wykonywanych w ramach programu wieloletniego "Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych" w roku 2011 oraz kierunków realizacji zadań tego programu na lata 2012 i 2013. Dotyczy on kobiet między 25. a 59. rokiem życia, które w ciągu 3 ostatnich lat nie miały wykonanego wymazu cytologicznego w ramach ubezpieczenia w NFZ. Bezpłatne badania cytologiczne świadczą zakłady opieki zdrowotnej w całej Polsce, które podpisały z NFZ umowę na realizację Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy.



### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla szczepionki Silgard w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, w analizie wnioskodawcy wskazano szczepionkę dwuwalentną Cervarix oraz placebo (PLC). Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Komparator 1 Szczepionka Cervarix	„Szczepienia profilaktyczne przeciwko HPV stanowią jedyne, dostępne obecnie metody profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy o udowodnionej na podstawie randomizowanych prób klinicznych skuteczności, która stanowi uzupełnienie profilaktyki wtórnej opartej o przesiewowe badania.”  „Obecnie, oprócz szczepionki Silgard, zarejestrowana jest jeszcze jedna szczepionka przeciwko zakażeniom HPV – Cervarix.”	Technologia nierefundowana ze środków publicznych w Polsce. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie za alternatywną technologię medyczną można uznać inną szczepionkę anty HPV, a mianowicie Cervarix.  Szczepionka Cervarix stosowana w profilaktyce zakażeń HPV uzyskała pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTM sierpnia 2013 r.
Komparator 2 Placebo – brak interwencji w zakresie polityki pierwotnej	„Dostępne wyniki randomizowanych prób klinicznych ujawniają, że w przypadku obu typów szczepionek możliwe jest dokonanie porównania efektywności tych technologii z placebo”	Pod pojęciem placebo we włączonych badaniach określono zarówno adiuwant szczepionek, jak i inne szczepionki, np. przeciwko WZWA. Biorąc pod uwagę definicję komparatora zawartą w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych należy uznać że szczepionki inne niż przeciwko HPV, które wykorzystano do porównania skuteczności leków Silgard i Cervarix nie spełniają kryteriów definicyjnych dla komparatora.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie i selekcję badań wtórnych. Przeszukano bazy: The Cochrane Library, Medline oraz EMBASE. Dodatkowo przeszukano następujące bazy pod kątem pierwotnych istniejących, niezależnych raportów HTA, przeglądów systematycznych i metaanaliz: bazy danych prowadzone przez Center for Reviews and Dissemination w Yorku (DARE, NHS EED, Health Technology Assessment (HTA) Database, Ongoing Reviews Database) oraz bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA.

Z opisu przyczyn odrzucenia publikacji wtórnych można wywnioskować, iż z przeglądu wnioskodawcy wykluczano m.in. przeglądy niesystematyczne, artykuły poglądowe, analizy ekonomiczne, protokoły przeglądów oraz abstrakty konferencyjne.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 przeglądów (Rambout 2007, Medeiros 2009, La Torre 2010, Lu 2011, Malagon 2012, Rey-Ares 2012, Maccartney 2013) oraz 5 raportów HTA (DAHTA, SBU, DACEHTA, NOCK, CADTH).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo szczepionek przeciwko HPV (Cervarix, Silgard/Gardasil) w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy u dziewcząt, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w latach 2011-2013 (Agencja przeprowadziła przegląd systematyczny w 2011 r. dla szczepionek Silgard i Cervarix), w języku polskim lub angielskim.

W wyniku przeglądu piśmiennictwa wykonanego przez AOTM oraz na podstawie wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby oceny produktu Cervarix nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych spełniających ustalone kryteria selekcji.

---

W poniższej tabeli przedstawiono opis wszystkich opracowań wtórnych przedstawionych w analizie wnioskodawcy.

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA, oceniające efektywność kliniczną oraz bezpieczeństwo szczepionek przeciwko HPV w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy u dziewcząt w wieku 14 lat

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek</b>			
<p><b>Rey-Ares 2012</b></p> <p>Badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> z udziałem agencji publicznych, organizacji pozarządowych, organizacji z sektora ubezpieczeń zdrowotnych oraz prywatnych firm z branży ubezpieczeń zdrowotnych</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV w zapobieganiu CIN2+ oraz nieinwazyjnego i inwazyjnego raka szyjki macicy</p> <p>Przegląd systematyczny</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do VII 2011 r.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> bazy bibliograficzne takie jak: <i>MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR), DARE, NHS EED, LILACS, EMBASE.</i></p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> RCT oceniające efektywność kliniczną szczepionek przeciwko HPV (Cervarix oraz Gardasil/Silgard); oceniane punkty końcowe: CIN2+ i rak szyjki macicy w analizie populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT)</p>	<p><b>Włączone badania:</b> W analizie uwzględniono 4 badania RCT (FUTURE I, FUTURE II, PATRICIA, HPV 001/007) oceniające efektywność kliniczną szczepionek przeciwko HPV względem placebo. Do metaanalizy włączono badania dotyczące obu szczepionek (Cervarix oraz Silgard/Gardasil). Wiek kobiet badanych wahał się w granicach 15-25 lat. Analiza obejmowała 31 955 pacjentów.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Wykazano, że dostępne na rynku szczepionki przeciwko HPV charakteryzują się udowodnioną skutecznością w zapobieganiu zmianom CIN2+ związanym z HPV-16 [RR=0,45 (95% CI 0,38; 0,54)] i HPV-18 [RR=0,14 (95% CI 0,08; 0,25)] oraz wykazują ochronę krzyżową przeciwko HPV-31, 33, 45, 52, 58 (RR= 0,79, 95%CI 0,68; 0,93, różnice pomiędzy grupami istotne statystycznie na korzyść szczepionek względem placebo).</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> w badaniu PATRICIA nie wykazano różnic pomiędzy grupami w występowaniu zdarzeń niepożądanych, w pozostałych dwóch badaniach zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie badanej, najczęstsze zdarzenia były miejscowe (zaczerwienienie, swędzenie, nadwrażliwość oraz opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia).</p> <p>W żadnym z badań nie wykazano różnic w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Obecnie dostępne szczepionki mają udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo w profilaktyce CIN2+ związanych z HPV 16 i 18 oraz krzyżowej ochronie przeciwko HPV-31, 33, 45, 52, 58. Skuteczność szczepionek przeciw HPV w długim okresie obserwacji nie została jeszcze w pełni potwierdzona. Profil bezpieczeństwa szczepionek jest akceptowalny.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																									
<p><b>Lu 2011</b> Badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> zaznaczono, iż żaden z autorów nie otrzymał korzyści finansowych za przygotowanie opinii</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV w populacji kobiet Przegląd systematyczny <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 31 VII 2009 r. <b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> RCT dotyczące skuteczności szczepionek w profilaktyce raka szyjki macicy opublikowane w języku angielskim; badania dotyczące mężczyzn lub szczepionek terapeutycznych były wykluczone</p>	<p><b>Włączone badania:</b> do przeglądu włączono 7 badań (N=44 142), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 dotyczące szczepionki czterowalentnej, tj. P007, P013, P015, P019;</li> <li>• 2 dotyczące szczepionki dwuwalentnej, tj. badanie Harper 2004 i PATRICIA;</li> <li>• 1 dotyczące szczepionki monowalentnej przeciwko HPV16.</li> </ul> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Zaszczepienie przeciwko HPV skutkowało zmniejszeniem ryzyka wszystkich punktów końcowych opisanych w tabeli poniżej. Wyższą skuteczność szczepionki obserwowano w populacji seronegatywnej względem wirusa szczepionkowego – analiza PP (ang. <i>per-protocol</i>).</p> <p><b>Tabela: wyniki metaanaliz zamieszczonych w przeglądzie systematycznym Lu 2011.</b></p> <table border="1" data-bbox="882 507 2152 1002"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Badania uwzględnione w metaanalizie</th> <th>Wyn k metaanalizy (N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Analiza ITT</td> </tr> <tr> <td>CIN2+ związany z HPV16</td> <td>P015, Harper 2004, Mao 2006, PATRICIA</td> <td>RR=0,47 (95%CI: 0,36; 0,61); I<sup>2</sup>=87%</td> </tr> <tr> <td>CIN2+ związany z HPV18</td> <td>P015, Harper 2004, PATRICIA</td> <td>RR=0,16 (95%CI: 0,08; 0,34); I<sup>2</sup>=9%</td> </tr> <tr> <td>CIN1+ związany z HPV16</td> <td>P013, Harper 2004, Mao 2006, PATRICIA</td> <td>RR=0,43 (95%CI: 0,33; 0,58); I<sup>2</sup>=76%</td> </tr> <tr> <td>CIN1+ związany z HPV18</td> <td>P013, Harper 2004, PATRICIA</td> <td>RR=0,22 (95%CI: 0,1; 0,44); I<sup>2</sup>=0%</td> </tr> <tr> <td>infekcja HPV 16 ≥6 miesięcy</td> <td>Harper 2004, PATRICIA</td> <td>RR=0,15 (95%CI: 0,1; 0,23); I<sup>2</sup>=23%</td> </tr> <tr> <td>infekcja HPV 18 ≥6 miesięcy</td> <td>Harper 2004, PATRICIA</td> <td>RR=0,24 (95%CI: 0,14; 0,42); I<sup>2</sup>=0%</td> </tr> <tr> <td>CIN2+ związany z HPV 31/33/45/52/58</td> <td>P013, P015, PATRICIA</td> <td>RR=0,79 (95%CI: 0,67; 0,92); I<sup>2</sup>=74%</td> </tr> <tr> <td>infekcja HPV 31/33/45/52/58 ≥6 miesięcy</td> <td>P013, P015, PATRICIA</td> <td>RR=0,77 (95%CI: 0,72; 0,83); I<sup>2</sup>=66%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Analiza PP</td> </tr> <tr> <td>CIN2+ związany z HPV16</td> <td>P015, Mao 2006, PATRICIA</td> <td>RR=0,04 (95%CI: 0,01; 0,11); I<sup>2</sup>=0%</td> </tr> <tr> <td>CIN2+ związany z HPV18</td> <td>P015, PATRICIA</td> <td>RR=0,1 (95%CI: 0,03; 0,38); I<sup>2</sup>=0%</td> </tr> <tr> <td>CIN1+ związany z HPV16</td> <td>P013, Mao 2006</td> <td>RR=0,02 (95%CI: 0,00; 0,11); I<sup>2</sup>=0%</td> </tr> <tr> <td>CIN1+ związany z HPV18</td> <td>P013</td> <td>RR=0,03 (95%CI: 0,00; 0,51)</td> </tr> <tr> <td>infekcja HPV 16 ≥6 miesięcy</td> <td>Harper 2004, Mao 2006, PATRICIA</td> <td>RR=0,06 (95%CI: 0,04; 0,09); I<sup>2</sup>=0%</td> </tr> <tr> <td>infekcja HPV 18 ≥6 miesięcy</td> <td>Harper 2004, PATRICIA</td> <td>RR=0,05 (95%CI: 0,03; 0,09); I<sup>2</sup>=0%</td> </tr> <tr> <td>CIN2+ związany z HPV 31/33/45/52/58</td> <td>P013, P015, PATRICIA</td> <td>RR=0,58 (95%CI: 0,43; 0,77); I<sup>2</sup>=36%</td> </tr> <tr> <td>infekcja HPV 31/33/45/52/58 ≥6 miesięcy</td> <td>P013, P015, PATRICIA</td> <td>RR=0,72 (95%CI: 0,65; 0,79); I<sup>2</sup>=0%</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> oceniono również bezpieczeństwo szczepienia przeciwko HPV. Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból w miejscu iniekcji (u 83-93,4% zaszczepionych przeciwko HPV i u 75,4-87,2% kobiet z grupy kontrolnej). Do najczęstszych systemowych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem należą ból głowy oraz zmęczenie (u 50- 60% zaszczepionych). Metaanaliza wykazała brak istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka ciężkiego zdarzenia niepożądanego w wyniku szczepienia: RR=1 (95%CI: 0,91; 1,09) [7 badań], a także ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego ze szczepieniem: RR=1,82 (95%CI: 0,79; 4,2)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Autorzy przeglądu określają szczepienie profilaktyczne przeciwko HPV jako bezpieczne i dobrze tolerowane. Podkreślają również dużą skuteczność szczepionki pod względem zapobiegania wystąpieniu przewlekłej infekcji oraz zmian w obrębie szyjki macicy związanych z zakażeniem szczepionkowym szczepem HPV.</p>	Punkt końcowy	Badania uwzględnione w metaanalizie	Wyn k metaanalizy (N)	Analiza ITT			CIN2+ związany z HPV16	P015, Harper 2004, Mao 2006, PATRICIA	RR=0,47 (95%CI: 0,36; 0,61); I <sup>2</sup> =87%	CIN2+ związany z HPV18	P015, Harper 2004, PATRICIA	RR=0,16 (95%CI: 0,08; 0,34); I <sup>2</sup> =9%	CIN1+ związany z HPV16	P013, Harper 2004, Mao 2006, PATRICIA	RR=0,43 (95%CI: 0,33; 0,58); I <sup>2</sup> =76%	CIN1+ związany z HPV18	P013, Harper 2004, PATRICIA	RR=0,22 (95%CI: 0,1; 0,44); I <sup>2</sup> =0%	infekcja HPV 16 ≥6 miesięcy	Harper 2004, PATRICIA	RR=0,15 (95%CI: 0,1; 0,23); I <sup>2</sup> =23%	infekcja HPV 18 ≥6 miesięcy	Harper 2004, PATRICIA	RR=0,24 (95%CI: 0,14; 0,42); I <sup>2</sup> =0%	CIN2+ związany z HPV 31/33/45/52/58	P013, P015, PATRICIA	RR=0,79 (95%CI: 0,67; 0,92); I <sup>2</sup> =74%	infekcja HPV 31/33/45/52/58 ≥6 miesięcy	P013, P015, PATRICIA	RR=0,77 (95%CI: 0,72; 0,83); I <sup>2</sup> =66%	Analiza PP			CIN2+ związany z HPV16	P015, Mao 2006, PATRICIA	RR=0,04 (95%CI: 0,01; 0,11); I <sup>2</sup> =0%	CIN2+ związany z HPV18	P015, PATRICIA	RR=0,1 (95%CI: 0,03; 0,38); I <sup>2</sup> =0%	CIN1+ związany z HPV16	P013, Mao 2006	RR=0,02 (95%CI: 0,00; 0,11); I <sup>2</sup> =0%	CIN1+ związany z HPV18	P013	RR=0,03 (95%CI: 0,00; 0,51)	infekcja HPV 16 ≥6 miesięcy	Harper 2004, Mao 2006, PATRICIA	RR=0,06 (95%CI: 0,04; 0,09); I <sup>2</sup> =0%	infekcja HPV 18 ≥6 miesięcy	Harper 2004, PATRICIA	RR=0,05 (95%CI: 0,03; 0,09); I <sup>2</sup> =0%	CIN2+ związany z HPV 31/33/45/52/58	P013, P015, PATRICIA	RR=0,58 (95%CI: 0,43; 0,77); I <sup>2</sup> =36%	infekcja HPV 31/33/45/52/58 ≥6 miesięcy	P013, P015, PATRICIA	RR=0,72 (95%CI: 0,65; 0,79); I <sup>2</sup> =0%
Punkt końcowy	Badania uwzględnione w metaanalizie	Wyn k metaanalizy (N)																																																										
Analiza ITT																																																												
CIN2+ związany z HPV16	P015, Harper 2004, Mao 2006, PATRICIA	RR=0,47 (95%CI: 0,36; 0,61); I <sup>2</sup> =87%																																																										
CIN2+ związany z HPV18	P015, Harper 2004, PATRICIA	RR=0,16 (95%CI: 0,08; 0,34); I <sup>2</sup> =9%																																																										
CIN1+ związany z HPV16	P013, Harper 2004, Mao 2006, PATRICIA	RR=0,43 (95%CI: 0,33; 0,58); I <sup>2</sup> =76%																																																										
CIN1+ związany z HPV18	P013, Harper 2004, PATRICIA	RR=0,22 (95%CI: 0,1; 0,44); I <sup>2</sup> =0%																																																										
infekcja HPV 16 ≥6 miesięcy	Harper 2004, PATRICIA	RR=0,15 (95%CI: 0,1; 0,23); I <sup>2</sup> =23%																																																										
infekcja HPV 18 ≥6 miesięcy	Harper 2004, PATRICIA	RR=0,24 (95%CI: 0,14; 0,42); I <sup>2</sup> =0%																																																										
CIN2+ związany z HPV 31/33/45/52/58	P013, P015, PATRICIA	RR=0,79 (95%CI: 0,67; 0,92); I <sup>2</sup> =74%																																																										
infekcja HPV 31/33/45/52/58 ≥6 miesięcy	P013, P015, PATRICIA	RR=0,77 (95%CI: 0,72; 0,83); I <sup>2</sup> =66%																																																										
Analiza PP																																																												
CIN2+ związany z HPV16	P015, Mao 2006, PATRICIA	RR=0,04 (95%CI: 0,01; 0,11); I <sup>2</sup> =0%																																																										
CIN2+ związany z HPV18	P015, PATRICIA	RR=0,1 (95%CI: 0,03; 0,38); I <sup>2</sup> =0%																																																										
CIN1+ związany z HPV16	P013, Mao 2006	RR=0,02 (95%CI: 0,00; 0,11); I <sup>2</sup> =0%																																																										
CIN1+ związany z HPV18	P013	RR=0,03 (95%CI: 0,00; 0,51)																																																										
infekcja HPV 16 ≥6 miesięcy	Harper 2004, Mao 2006, PATRICIA	RR=0,06 (95%CI: 0,04; 0,09); I <sup>2</sup> =0%																																																										
infekcja HPV 18 ≥6 miesięcy	Harper 2004, PATRICIA	RR=0,05 (95%CI: 0,03; 0,09); I <sup>2</sup> =0%																																																										
CIN2+ związany z HPV 31/33/45/52/58	P013, P015, PATRICIA	RR=0,58 (95%CI: 0,43; 0,77); I <sup>2</sup> =36%																																																										
infekcja HPV 31/33/45/52/58 ≥6 miesięcy	P013, P015, PATRICIA	RR=0,72 (95%CI: 0,65; 0,79); I <sup>2</sup> =0%																																																										

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Medeiros 2009</b> Badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV względem PLC w profilaktyce raka szyjki macicy <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa Przegląd systematyczny <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> I 1997 – IX 2007 <b>Przeszukane bazy:</b> bazy bibliograficzne takie jak: <i>MEDLINE, Cochrane LILACS, EMBASE, CANCELIT</i></p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> podwójnie zaślepienie RCT prowadzone na populacji kobiet w wieku 9-26 lat, oceniające skuteczność szczepionki 1vHPV, Cervarix lub Silgard/Gardasil względem PLC. Wykluczano badania, które nie różnicowały histologicznie lub cytologicznie obserwowanych zmian patologicznych</p>	<p><b>Włączone badania:</b> W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 badań (N=47 236) spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Do przeglądu włączono: 2 badania dotyczące szczepionki Silgard (P013, P015), 3 badania dotyczące szczepionki Cervarix (PATRICIA, Harper 2004, Costa Rica Vaccine Trial), 1 badanie dotyczące szczepionki monowalentnej. <b>Kluczowe wyniki:</b> wyniki analizy wskazują na skuteczność szczepienia przeciwko HPV w przeciwdziałaniu infekcji HPV u kobiet między 9. a 26. rokiem życia, które nie były wcześniej zainfekowane HPV16 lub HPV18. Zaobserwowano skuteczność szczepienia pod względem zapobiegania wystąpieniu zmian w obrębie szyjki macicy lub narządów płciowych na poziomie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 93% (95%CI: 87; 96) dla szczepionki dwuwalentnej;</li> <li>• 62% (95%CI: 27; 70) dla szczepionki czterowalentnej.</li> </ul> <p>Porównywanie skuteczności obu szczepionek na podstawie opisanych wyników nie jest właściwe, z uwagi na rozbieżności pomiędzy założeniami metaanalizy dla ocenianych szczepionek. Skuteczność szczepionki Cervarix oceniono pod względem zapobiegania zmianom śródplaskonabłonkowym niskiego stopnia oraz dużego stopnia, natomiast metaanaliza dla szczepionki Silgard dotyczyła dodatkowo kłykcin kończystych, śródnałonkowej neoplazji sromu, śródnałonkowej neoplazji pochwy i AIS. <b>Bezpieczeństwo:</b> W analizie wnioskodawcy zaznaczono, iż w publikacji Medeiros 2009 nie oceniono bezpieczeństwa szczepionki Silgard. Jednakże w publikacji wskazano iż w przypadku szczepionki Silgard/Gardasil nie obserwowano istotnej różnicy odnośnie AE pomiędzy grupami (OR=1,16 [0,94; 1,43]) w porównaniu do placebo. Analiza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko zdarzeń niepożądanych (OR=1,35; 95%CI: 1,05; 1,73) w porównaniu do placebo. <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Autorzy przeglądu wskazują na konieczność oceny skuteczności w dłuższym okresie czasu, a także na małą liczbę badań oraz heterogeniczność populacji tych badań.</p>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																
<p><b>Rambout 2007</b> Badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciw wirusowi HPV. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa Przegląd systematyczny <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do VI 2007 <b>Przeszukane bazy:</b> bazy bibliograficzne takie jak: <i>MEDLINE, Cochrane LILACS, EMBASE, CANCERLIT</i></p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> pierwszorzędnym punktem końcowym w opisywanym przeglądzie systematycznym była ocena skuteczności szczepienia w stosunku do zmian CIN2+ lub zmian śródplaskonabłonkowych wysokiego stopnia (ang. <i>high grade</i> SIL, HSIL). Innymi ważnymi punktami końcowymi była skuteczność szczepionek w stosunku do zmian CIN1 lub zmian śródplaskonabłonkowych niskiego stopnia (ang. <i>low grade</i> SIL, LSIL) skuteczność w stosunku do przewlekłych infekcji HPV, skuteczność w stosunku do EGL oraz bezpieczeństwo szczepienia (działania niepożądane i zgony).</p>	<p><b>Włączone badania:</b> przegląd objął 456 raportów, z których 9 zostało włączonych do analizy. Artykuły opisywały 6 badań klinicznych, zidentyfikowanych w niniejszym opracowaniu jako: P007, P013, P015, Harper2004, PATRICIA oraz praca P005, która nie została włączona do analizy w niniejszym przeglądzie (praca dotyczyła monowalentnej szczepionki, będącej obecnie składnikiem szczepionki Silgard).</p> <p><b>Kluczowe wyniki i bezpieczeństwo:</b></p> <table border="1" data-bbox="882 411 2152 879"> <thead> <tr> <th data-bbox="882 411 1301 459">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1301 411 1868 459">Badania uwzględnione w metaanalizie</th> <th data-bbox="1868 411 2152 459">Wynik metaanalizy – Peto <i>odds ratio</i> OR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="882 459 2152 491" style="text-align: center;"><i>Skuteczność szczepienia – analiza per-protocol</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 491 1301 515">Zmiany CIN2+ i gorsze</td> <td data-bbox="1301 491 1868 515">P005, P013, P015</td> <td data-bbox="1868 491 2152 515">0,14 (0,09-0,21)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 515 1301 539">Zmiany CIN+</td> <td data-bbox="1301 515 1868 539">P005, P007, P013</td> <td data-bbox="1868 515 2152 539">0,13 (0,09-0,20)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 539 1301 563">Infekcja HPV przewlekła (w 12-m-cu)</td> <td data-bbox="1301 539 1868 563">Harper 2004</td> <td data-bbox="1868 539 2152 563">0,12 (0,03-0,46)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 563 1301 587">Infekcja HPV przewlekła (w 6-m-cu)</td> <td data-bbox="1301 563 1868 587">Harper 2004, P005, P007</td> <td data-bbox="1868 563 2152 587">0,14 (0,10-0,19)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 587 1301 611">EGL</td> <td data-bbox="1301 587 1868 611">P007, P013</td> <td data-bbox="1868 587 2152 611">0,13 (0,08-0,22)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="882 611 2152 643" style="text-align: center;"><i>Skuteczność szczepienia – analiza MITT</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 643 1301 667">Zmiany CIN2+ i gorsze</td> <td data-bbox="1301 643 1868 667">P005, P013, P015, Harper 2004, PATRICIA</td> <td data-bbox="1868 643 2152 667">0,52 (0,43-0,63)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 667 1301 691">Zmiany CIN+</td> <td data-bbox="1301 667 1868 691">P005, P007, P015, Harper 2004, PATRICIA</td> <td data-bbox="1868 667 2152 691">0,36 (0,29-0,45)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 691 1301 715">Infekcja HPV przewlekła (12-m-cy)</td> <td data-bbox="1301 691 1868 715">Harper 2004, PATRICIA</td> <td data-bbox="1868 691 2152 715">0,26 (0,16-0,41)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 715 1301 738">Infekcja HPV przewlekła (6-m-cy)</td> <td data-bbox="1301 715 1868 738">P007, Harper 2004, PATRICIA</td> <td data-bbox="1868 715 2152 738">0,22 (0,18-0,27)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 738 1301 762">EGL</td> <td data-bbox="1301 738 1868 762">P007, P013</td> <td data-bbox="1868 738 2152 762">0,30 (0,22-0,43)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="882 762 2152 794" style="text-align: center;"><i>Bezpieczeństwo leczenia</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 794 1301 842">Co najmniej 1 poważny epizod dz. niepożądanych</td> <td data-bbox="1301 794 1868 842">P005, P007, P013, P015, Harper 2004, PATRICIA</td> <td data-bbox="1868 794 2152 842">1,00 (0,87-1,14)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="882 842 1301 874">Zgon</td> <td data-bbox="1301 842 1868 874">P013, P015, Harper 2004, PATRICIA</td> <td data-bbox="1868 842 2152 874">0,91 (0,39-2,14)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Autorzy przeglądu stwierdzili, że dla populacji kobiet w wieku 15-25 lat, które wcześniej nie zostały zakażone wirusami HPV zawartymi w szczepionce, profilaktyczne szczepienia badanymi szczepionkami wydają się mieć wysoką skuteczność w prewencji zakażeń HPV i zmian przedrakowych szyjki macicy. Autorzy konkludują, że konieczne są dalsze obserwacje w dłuższej perspektywie czasowej w celu oceny skuteczności badanych szczepionek w zapobieganiu rakowi szyjki macicy oraz śmiertelności związanej z tym nowotworem.</p>	Punkt końcowy	Badania uwzględnione w metaanalizie	Wynik metaanalizy – Peto <i>odds ratio</i> OR (95% CI)	<i>Skuteczność szczepienia – analiza per-protocol</i>			Zmiany CIN2+ i gorsze	P005, P013, P015	0,14 (0,09-0,21)	Zmiany CIN+	P005, P007, P013	0,13 (0,09-0,20)	Infekcja HPV przewlekła (w 12-m-cu)	Harper 2004	0,12 (0,03-0,46)	Infekcja HPV przewlekła (w 6-m-cu)	Harper 2004, P005, P007	0,14 (0,10-0,19)	EGL	P007, P013	0,13 (0,08-0,22)	<i>Skuteczność szczepienia – analiza MITT</i>			Zmiany CIN2+ i gorsze	P005, P013, P015, Harper 2004, PATRICIA	0,52 (0,43-0,63)	Zmiany CIN+	P005, P007, P015, Harper 2004, PATRICIA	0,36 (0,29-0,45)	Infekcja HPV przewlekła (12-m-cy)	Harper 2004, PATRICIA	0,26 (0,16-0,41)	Infekcja HPV przewlekła (6-m-cy)	P007, Harper 2004, PATRICIA	0,22 (0,18-0,27)	EGL	P007, P013	0,30 (0,22-0,43)	<i>Bezpieczeństwo leczenia</i>			Co najmniej 1 poważny epizod dz. niepożądanych	P005, P007, P013, P015, Harper 2004, PATRICIA	1,00 (0,87-1,14)	Zgon	P013, P015, Harper 2004, PATRICIA	0,91 (0,39-2,14)
Punkt końcowy	Badania uwzględnione w metaanalizie	Wynik metaanalizy – Peto <i>odds ratio</i> OR (95% CI)																																																	
<i>Skuteczność szczepienia – analiza per-protocol</i>																																																			
Zmiany CIN2+ i gorsze	P005, P013, P015	0,14 (0,09-0,21)																																																	
Zmiany CIN+	P005, P007, P013	0,13 (0,09-0,20)																																																	
Infekcja HPV przewlekła (w 12-m-cu)	Harper 2004	0,12 (0,03-0,46)																																																	
Infekcja HPV przewlekła (w 6-m-cu)	Harper 2004, P005, P007	0,14 (0,10-0,19)																																																	
EGL	P007, P013	0,13 (0,08-0,22)																																																	
<i>Skuteczność szczepienia – analiza MITT</i>																																																			
Zmiany CIN2+ i gorsze	P005, P013, P015, Harper 2004, PATRICIA	0,52 (0,43-0,63)																																																	
Zmiany CIN+	P005, P007, P015, Harper 2004, PATRICIA	0,36 (0,29-0,45)																																																	
Infekcja HPV przewlekła (12-m-cy)	Harper 2004, PATRICIA	0,26 (0,16-0,41)																																																	
Infekcja HPV przewlekła (6-m-cy)	P007, Harper 2004, PATRICIA	0,22 (0,18-0,27)																																																	
EGL	P007, P013	0,30 (0,22-0,43)																																																	
<i>Bezpieczeństwo leczenia</i>																																																			
Co najmniej 1 poważny epizod dz. niepożądanych	P005, P007, P013, P015, Harper 2004, PATRICIA	1,00 (0,87-1,14)																																																	
Zgon	P013, P015, Harper 2004, PATRICIA	0,91 (0,39-2,14)																																																	



Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Ocena skuteczności</b>			
<p><b>Malagon 2012</b> Badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> GlaxoSmithKline oraz Merck, Sharp and Dohme</p>	<p><b>Cel:</b> Porównanie skuteczności szczepionki Cervarix oraz Silgard/Gardasil odnośnie do reakcji krzyżowej względem typów HPV nieobjętych szczepieniem</p> <p>Przegląd systematyczny</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do stycznia 2012 r.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline, Embase, abstrakty konferencyjne, strony producentów</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> RCT oceniające skuteczność (CIN lub rak szyjki macicy związany z onkogennymi typami HPV nieobjętymi szczepieniem) szczepionki Cervarix i Silgard/Gardasil prowadzone na populacji seronegatywnej względem onkogennych typów HPV</p>	<p><b>Włączone badania:</b> odnaleziono 2 badania dotyczące skuteczności szczepionki Silgard/Gardasil (FUTURE I i II) oraz 3 dotyczące skuteczności szczepionki Cervarix (PATRICIA, HPV007, HPV023). Wiek kobiet badanych wahał się w granicach 15-26 lat.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> wyniki analizy porównawczej 3 badań (metaanaliza FUTURE I/II vs PATRICIA) wskazują, że szczepionka Cervarix charakteryzowała się zazwyczaj wyższą skutecznością niż szczepionka Silgard/Gardasil odnośnie do przetrwałej infekcji HPV-31 i 45 oraz CIN2 lub wyżej związanych z HPV-33 i 45.</p> <p>Skuteczność szczepionki w zakresie przewlekłej infekcji wywołanej wirusem HPV typu 31 była wyższa w przypadku szczepionki dwuwalentnej niż szczepionki czterowalencyjnej (77,1% [95% CI 67,2; 84,4] dla szczepionki dwuwalentnej vs 46,2% [15,3; 66,4] dla szczepionki czterowalencyjnej, p=0,003).</p> <p>Skuteczność szczepionki dwuwalentnej była wyższa w porównaniu do skuteczności szczepionki czterowalencyjnej w zakresie przewlekłej infekcji wywołanej wirusem HPV typu 45 (79,0% [61,3; 89,4] vs 7,8% [-67,0; 49,3]; p=0,0003).</p> <p>Skuteczność szczepionki dwuwalentnej była wyższa w porównaniu do skuteczności szczepionki czterowalencyjnej w zakresie neoplazji szyjki macicy co najmniej 2. stopnia wywołanej wirusem typu 33 (82,3% [53,4; 94,7] vs 24,0% [-71,2; 67,2]; p=0,02) i typu 45 (100% [41,7; 100] vs -51,9% [-1717,8; 82,6]; p=0,04).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> szczepionka dwuwalencyjna wydaje się być bardziej skuteczna przeciwko HPV 31, 33 oraz 45 w porównaniu do szczepionki czterowalencyjnej, jednakże różnice nie były istotne we wszystkich przypadkach i mogą wynikać z różnic w metodycie badań.</p> <p>W przypadku przewlekłych infekcji związanych z HPV typu 31 i 45, skuteczność szczepionki dwuwalentnej wydaje się zmniejszać z upływem czasu, co sugeruje zanikanie ochrony.</p>
<p><b>La Torre 2010</b> Badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności szczepienia w zapobieganiu wystąpienia przewlekłej infekcji zarejestrowanej po 3 dawce szczepienia i stwierdzonej na minimum dwóch kolejnych wizytach.</p> <p>Przegląd systematyczny</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 15 VII 2007 r.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline, Embase, the Cochrane Library</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> RCT oceniające skuteczność w zapobieganiu przewlekłym infekcjom szyjki macicy; wykluczano badania oceniające tylko immunogenność lub bezpieczeństwo oraz badania oceniające skuteczność w zapobieganiu nowotworom szyjki macicy i infekcjom/nawotworom w lokalizacjach innych niż szyjka macicy</p>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dwa badania dotyczące szczepionki monowalencyjnej – Brown 2004, Mao 2006;</li> <li>• dwa badania dotyczące szczepionki dwuwalentnej – Harper 2004 i PATRICIA;</li> <li>• jedno badanie dotyczące szczepionki czterowalencyjnej – P007.</li> </ul> <p>Do badań dotyczących szczepionki Cervarix lub Silgard/Gardasil włączono ogółem 20 309 osób.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Szczepionki Cervarix i Silgard/Gardasil istotnie zmniejszały ryzyko przewlekłej infekcji wirusem HPV 16 (RR=0,13 [0,09; 0,20]) oraz wirusem HPV-18 (RR = 0,22 [0,13; 0,38]).</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Ocena bezpieczeństwa</b>			
<p><b>Macartney 2013</b></p> <p>Badanie nie uwzględnione w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> autorzy przeglądu są pracownikami instytucji otrzymujących środki finansowe z Australian Government Department of Health and Ageing oraz New South Wales Department of Health (instytucje publiczne)</p>	<p><b>Cel:</b> ocena wszystkich dostępnych opublikowanych danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionek przeciw HPV (Cervarix i Gardasil), w tym badań RCT, metaanaliz i danych z badań w okresie porejestacyjnym.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> przeszukano OVID Medline (1946-maj 2012) i OVID EMBASE (1980-maj 2012), przeglądano bibliografię, internet (frazę „HPV vaccine case reports”).</p>	<p>Autorzy nie stosowali formalnie określonych kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji do przeglądu.</p> <p>Włączano wszystkie odnalezione publikacje badań pierwotnych lub metaanaliz niezależnie od rodzaju badania (np. badanie kontrolowane, opis przypadku, itd.).</p> <p>W wyszukiwaniu nie wprowadzono ograniczeń związanych z językiem publikacji natomiast w analizie weryfikowano i uwzględniono tylko teksty angielskojęzyczne.</p>	<p><b>Podsumowanie badań dla szczepionki 2vHPV (Cervarix)</b></p> <p>Do analizy włączono 11 badań obejmujących populację ok. 30 000 kobiet <math>\geq 10</math> lat, które wykazały zwiększoną częstość występowania przypadków ISR – reakcje w miejscu podania (ból, zaczerwienienie, obrzęk) w grupie przyjmującej szczepionkę 2vHPV względem grupy kontrolnej (szczepionka wirusowego zapalenia wątroby typu A lub szczepionka zawierająca adjuwant).</p> <p><b>Ból</b> był najczęstszym objawem (ok. 80% do 97% w grupie dorastających dziewcząt) we wszystkich grupach wiekowych. <b>Silny ból</b> zgłaszano u 7,5% osób w wieku 15-25 lat; <b>ciężką postacią ISR</b> (ból, zaczerwienienie, obrzęk) zgłaszano częściej w grupie osób zaszczepionych (0,6% w przypadku zaczerwienienia i 1,2% dla obrzęku vs 0,1 i 0,2%, odpowiednio dla grupy kontrolnej).</p> <p>55% otrzymujących 2vHPV zgłaszało systemowe objawy, z których najczęstszymi były zmęczenie, ból głowy, bóle mięśni.</p> <p>Raportowano 5 <b>zgonów</b> (1 w grupie 2vHPV i 4 w kontrolnej), których przyczyny nie miały związku z podaniem szczepionki.</p> <p>W dłuższym czasie <i>follow-up</i> (4 lata i dłużej) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie wystąpienia nowych chorób przewlekłych i autoimmunizacyjnych. Raportowane zdarzenia niepożądane występowały podobnie w obu grupach.</p> <p>Dodatkowo w publikacji zebrano wyniki badań z mniej licznymi grupami, które były zgodne z wynikami wcześniej opisanych badań.</p> <p>Szczepionka 2vHPV zawiera unikalny adjuwant ASO4. W RCT szczepionek zawierających ASO4 (n=68 512) w 21 miesięcznym okresie obserwacji nie wykazano różnicy w wystąpieniu zdarzeń autoimmunizacyjnych w grupach ASO4 i kontrolnej (RR 0,92 [95% CI 0,70; 1,22]).</p> <p><b>Wnioski z metaanaliz</b></p> <p>Autorzy przeglądu odnaleźli dwie metaanalizy dotyczące szczepionek HPV. Pierwsza dotyczyła metaanalizy 6 badań RCT szczepionek: 2vHPV, 4vHPV i monowalentnej szczepionki 16 HPV L1-VLP, które porównano do różnych grup kontrolnych (n=40 323, kobiety 15-25 r.ż.). Wystąpienie poważnych działań niepożądanych było podobne w grupach (OR 0,998 [95% CI 0,87; 1,14]), raportowano 11 zgonów niezwiązanych ze szczepieniami (OR 0,91 [95% CI 0,39; 2,14]).</p> <p>Druga metaanaliza obejmowała 7 badań (n=44 142 kobiety otrzymujące 2vHPV lub 4vHPV (lub placebo). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie wystąpienia poważnych działań niepożądanych RR 1,00 [95% CI 0,91; 1,09]). Zaobserwowano trend w kierunku częstszego występowania ciężkich zdarzeń związanych z miejscem wstrzyknięcia szczepionki ale nie uzyskano istotności statystycznej (RR 1,82 [95% CI 0,79; 4,20]).</p>



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p><b>Porównanie szczepionek 4vHPV (Gardasil) vs 2vHPV (Cervarix)</b></p> <p>Odnaleziono 1 badanie porównujące bezpośrednio szczepionki 4vHPV vs 2vHPV (n= ok. 1 100 pacjentek w wieku 18-45 lat). Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie otrzymującej szczepionkę 2vHPV niż 4vHPV odpowiednio 95,1% (95% CI 92,8 – 96,7%) vs 85,1% (95% CI 81,8 – 88,1%). Ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie, obrzęk, zmęczenie również częściej występowały w grupie 2vHPV, podobnie jak ciężkie ISR 17,4% [95% CI 14,2 – 20,9%] vs 3,4% [95% CI 2,0-5,4%] w grupie 4vHPV.</p> <p>Większość zdarzeń była przemijająca o łagodnym lub umiarkowanie ciężkim przebiegu.</p> <p>W 24 miesięcznym <i>follow-up</i> proporcje raportowanych zdarzeń niepożądanych, wystąpienie nowych chorób przewlekłych i autoimmunizacyjnych były podobne w obu grupach.</p> <p>Zdaniem autorów przeglądu badania RCT wskazują na dobry profil bezpieczeństwa obu szczepionek. Wysoki procent zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia jest typowy dla szczepionek.</p> <p><b>Bierny nadzór</b></p> <p>Do najczęściej zgłaszanych w ramach <i>passive surveillance</i> zdarzeń niepożądanych występujących po immunizacji (AEFI <i>adverse events following immunisation</i>) należały: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, bóle i zawroty głowy. Tylko nieznaczna część AEFI miała kategorię „ciężkie”. Z ciężkich działań niepożądanych raportowanych w ramach <i>passive surveillance</i> należy wymienić anafilaksję, zespół Guillain-Barre, zapalenia rdzenia, incydenty zakrzepowo-zatorowe. Nie odnotowano zgonów, których przyczyną byłoby zastosowanie szczepionek HPV.</p> <p><b>Dane z przypadków, serii przypadków (wybrane tylko dla 2vHPV)</b></p> <p>Odnalezione przez autorów informacje dotyczyły występowania: raportowanych działań niepożądanych po immunizacji, anafilaksji, omdleń, objawów psychogennych, 1 przypadku ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia, 2 przypadków łysienia telogenowego, 1 przypadek obustronnego obrzęk tarczy nerwu wzrokowego.</p> <p><b>Bierny i aktywny nadzór</b></p> <p>Holandia – 92% ISR po pierwszej dawce (po dawce 2. i 3. zmniejsza się liczba zgłaszanych ISR); 92% raportowanych systemowych zdarzeń niepożądanych po 1. dawce (po dawce 2. i 3. zmniejsza się ich liczba); 15% zastosowało środki przeciwbólowe po 1. dawce; 1,5% konsultowało się z lekarzem po 1. dawce.</p> <p>Włochy – 68% zgłasza ból w miejscu wstrzyknięcia, 26% zmęczenie, 17% ból głowy, 0,5% pokrzywkę.</p> <p><b>Epidemiologiczny nadzór</b></p> <p>UK/Irlandia - niska częstość występowania anafilaksji - szacuje się na 1,4 przypadków / mln dawek</p> <p><b>Wnioski</b></p> <p>Odnalezione dowody naukowe wspierają tezę o bardzo dobrym profil bezpieczeństwa. Oczekiwane są badania w innych populacjach pacjentów np. wśród mężczyzn, u osób z obniżoną odpornością.</p>

W poniższej tabeli przedstawiono wnioski z odnalezionych w analizie wnioskodawcy dokumentów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko HPV wydanych przez agencje oceny technologii medycznych.

**Tabela 13. Wnioski z odnalezionych raportów dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko HPV przez agencje oceny technologii medycznych (na podstawie tabeli 6. z AKL wnioskodawcy).**

Instytucja, kraj	Wyniki przeglądu
<b>DAHTA 2009 Niemcy</b>	<p>Do przeglądu zakwalifikowano 6 badań (N=39 866 kobiet między 15. a 25. rokiem życia) w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jedno dotyczące szczepionki monowalentnej;</li> <li>• dwa dotyczące szczepionki dwuwalentnej;</li> <li>• trzy dotyczące szczepionki czterowalentnej.</li> </ul> <p>Autorzy wskazują, że skuteczność zapobiegania zmianom CIN2 lub gorszym w wyniku szczepienia przeciwko HPV waha się w granicach od 98% do 100%. Analiza dotyczyła kobiet, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz nie były nigdy zainfekowane HPV16 i HPV18.</p> <p>Autorzy wymieniają działania w miejscu wstrzyknięcia takie jak rumień, ból, opuchlizna, jako główne działania niepożądane szczepionki przeciwko HPV.</p> <p>Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego po szczepieniu przeciwko HPV.</p> <p>Autorzy podkreślają brak danych dotyczących długofalowej skuteczności szczepienia, a także ograniczenie danych z badań klinicznych dotyczących ryzyka rzadko występujących działań niepożądanych.</p>
<b>SBU 2008 Szwecja</b>	<p>Skuteczność szczepienia pod względem zapobiegania zmianom CIN spowodowanym przez HPV16 lub HPV18 u młodych kobiet bez oznak przeszłej lub trwającej infekcji HPV16 lub HPV18 wynosi ponad 90% (Grade 1 - wniosek oparty na przynajmniej dwóch niezależnych, badaniach wysokiej jakości lub na przeglądzie systematycznym dobrej jakości.).</p> <p>Dzieci zaszczepione szczepionką przeciwko HPV miały taką samą lub większą odpowiedź immunologiczną jak obserwowana u młodych kobiet (Grade 2 – wniosek oparty na jednym badaniu wysokiej jakości oraz przynajmniej dwóch badaniach umiarkowanej jakości).</p> <p>Autorzy podkreślają brak danych dotyczących długofalowej skuteczności szczepienia.</p>
<b>DACEHTA 2007 Dania</b>	<p>Stwierdzono, że szczepionki przeciwko HPV wykazują skuteczność w zapobieganiu zmianom CIN2/3 z obecnością HPV16 lub HPV18 na poziomie 100%. Badanie z najdłuższym okresem obserwacyjnym trwało 5 lat.</p> <p>Skuteczność zapobiegania przewlekłej infekcji w analizie ITT wyniosła 95% (Cervarix) i 88% (Silgard). Dodatkowo szczepionka czterowalentna wykazała 100% skuteczność względem brodawek, zmian w obrębie sromu, pochwy i krocza związanych z występowaniem szczepów szczepionkowych.</p> <p>Uznano, że szczepionka przeciwko HPV jest dobrze tolerowana. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból, rumień, opuchlizna w miejscu iniekcji. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupą zaszczepioną a grupą kontrolną pod względem ryzyka wystąpienia systemowych zdarzeń niepożądanych. W ocenionych badaniach nie zarejestrowano zgonów i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem.</p> <p>Autorzy podkreślają brak danych dotyczących długofalowej skuteczności szczepienia.</p>
<b>NOKC 2007 Norwegia</b>	<p>Do analizy włączono 10 badań w tym 2 opisujące przedłużenie badania.</p> <p>Skuteczność zapobiegania przewlekłej infekcji HPV16 lub HPV18 wyniosła 95,1-100% (Cervarix) i 72-96% (Silgard) w populacji ITT.</p> <p>W grupie zaszczepionej szczepionką Cervarix, a także w grupie zaszczepionej szczepionką Silgard nie stwierdzono przypadków CIN2/3 podczas gdy w grupie kontrolnej stwierdzono 5 (badania dla szczepionki Cervarix) i 3 (badania dla szczepionki Silgard) takie przypadki.</p> <p>Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia w miejscu iniekcji, tj. ból, rumień, opuchlizna. Większość zdarzeń niepożądanych oceniono jako łagodne lub o umiarkowanym nasileniu. Nie zarejestrowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem.</p> <p>Autorzy podkreślają brak danych dotyczących długofalowej skuteczności szczepienia.</p>
<b>CADTH 2007 Kanada</b>	<p>Do analizy włączono 6 badań w tym 3 dotyczące szczepionki Silgard.</p> <p>Z analizy wynika, że na jeden przypadek zmiany CIN2 lub gorszej w grupie zaszczepionej przypada na 86 zdarzeń w grupie kontrolnej.</p> <p>Najczęstszymi rejestrowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia w miejscu iniekcji: ból, rumień i opuchlizna. Spośród systemowych zdarzeń najczęściej występował ból głowy, zmęczenie, dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna w porównywanych grupach. Nie stwierdzono zgonów związanych ze szczepieniem.</p> <p>Analiza drugorzędowych punktów końcowych, tj. CIN, przewlekła infekcja HPV wykazała skuteczność szczepienia.</p>

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

DACEHTA - Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment

DAHTA - Deutsche Agentur für Health Technology Assessment

NOKC - Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

SBU - Statens beredning för medicinsk utvärdering

---

Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych można stwierdzić, iż obie szczepionki (Cervarix oraz Silgard/Gardasil) są skuteczne w zapobieganiu przetrwałej infekcji HPV oraz w prewencji zmian patologicznych w obrębie szyjki macicy (także wysokiego stopnia CIN2+). Skuteczność obu szczepionek była wyższa w grupie kobiet seronegatywnych i DNA HPV negatywnych, które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepienia niż w pozostałych grupach. Szczepionki nie były skuteczne w grupie kobiet z trwającą infekcją HPV. Wykazano także, iż szczepionka Cervarix charakteryzuje się wyższą skutecznością niż szczepionka Silgard w odniesieniu do przetrwałej infekcji HPV-31 i 45 oraz zmian CIN2+ związanych z HPV-33 i 45.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy metodologia wyszukiwania informacji naukowych obejmowała:

- przeszukanie następujących baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library w okresie 2011 - 01.07.2013 r. – była to aktualizacja wcześniejszych wyszukiwań obejmujących okres do listopada 2011 roku;
- przeszukanie odniesień bibliograficznych zawartych w odnalezionych publikacjach;
- przeszukanie strony rejestru badań klinicznych – ClinicalTrials.gov; Current Controlled Trials;
- wykorzystanie wyszukiwarek internetowych.

Selekcja abstraktów oraz pełnych tekstów publikacji dla aktualizacji wyszukiwania była przeprowadzona przez trzy osoby.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań (data wyszukiwania 17.10.2013 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leku Silgard lub Cervarix, w języku polskim lub angielskim, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library z datą odcięcia od stycznia 2013 r. (data odcięcia najbardziej aktualnych opublikowanych opracowań wtórnych).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dodatkową publikację do badania P009 – Costa Rica (Herrero 2013), jednakże dane nie mają wpływu na zmianę wyników badania.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	kobiety (dziewczęta) lub mężczyźni (chłopcy) w wieku powyżej 9 lat ze względu na zarejestrowane wskazania dla obu ocenianych szczepionek (ChPL)	-	Kryterium włączenia dotyczące wieku w populacji jest poszerzone w porównaniu do wniosku. Populacja określona we wniosku obejmuje dziewczęta 14-letnie. Argumentacja wnioskodawcy zawarta w uzupełnieniach do wymagań minimalnych oraz w analizach klinicznych została przedstawiona pod tabelą. Nie uzasadniono włączenia mężczyzn (chłopców) do populacji docelowej w przeglądzie systematycznym.
<b>Interwencja</b>	Silgard – szczepienie 3 dawkami zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	-	brak uwag
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cervarix – szczepienie 3 dawkami zgodnie z ChPL,</li> <li>• placebo</li> <li>• inne komparatory aktywne (schemat dawkowania zgodny z ChPL)</li> </ul>	-	brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej jedno kryterium obligatoryjne:</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia (działania niepożądane)</li> <li>• skuteczność szczepionki pod kątem ograniczania śródnamłkowej neoplazji szyjki macicy: małego (CIN1), średniego (CIN2) i dużego stopnia (CIN3), nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy (AIS), raka szyjki macicy,</li> </ul>	doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	kłykcin kończystych, śród nabłonkowej neoplazji sromu (VIN), wszystkich stopni, raka sromu, śród nabłonkowej neoplazji pochwy (VaIN), wszystkich stopni, raka pochwy, infekcji HPV		
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych (w przypadku grup skrzyżowanych analizowano dane z pierwszego okresu badania, tj. do momentu skrzyżowania)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• opisy przypadków,</li> <li>• artykuły przeglądowe i poglądowe,</li> <li>• listy do redakcji</li> </ul>	brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim,</li> <li>• badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub z dostępnymi wynikami w formie umożliwiającej wykonanie analizy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych),</li> <li>• protokoły z badań klinicznych,</li> <li>• badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji</li> </ul>	brak uwag

Poniżej przedstawiono argumentację wnioskodawcy dotyczącą poszerzonego kryterium włączenia dotyczącego wieku populacji docelowej.

*„...przeгляdu systematycznego włączono populację zdefiniowaną szerzej niż docelową (zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym), w której technologia wnioskowana miałyby być refundowana, tj. kobiety w wieku 14 lat. Niemniej jednak, przeanalizowano wyniki dla populacji najbardziej (na tyle, na ile pozwala dostępność danych) zbliżonej do docelowej. Należy także zauważyć, że włączenie do przeglądu szerzej zdefiniowanej populacji umożliwia bardziej dokładną analizę bezpieczeństwa.”*

*„Przeprowadzony przegląd systematyczny wykazał, że brak jest badań dla populacji identycznej z docelową (tj. dziewczynki 14-letnie). Skuteczność szczepionki Silgard badana była w pięciu badaniach, tj. P007, P013, P015, P019 oraz Yoshikawa 2013. W badaniach tych średnia wieku kobiet włączonych do grupy przyjmującej Silgard wahała się od 20,2 lat do 34,3 lat. Ponieważ nie jest możliwe na podstawie odnalezionych badań wyróżnić takie, których uczestniczki byłyby w wieku zbliżonym od populacji docelowej, zasadne wydaje się przyjęcie, że najbardziej zbliżone są populacje per-protocol oraz MITT-1 z wszystkich wyżej wymienionych badań, a zatem te, w których uczestniczki były seronegatywne względem istotnych typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień oraz nie wykryto u nich DNA istotnych typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień i przez 7 kolejnych miesięcy od rozpoczęcia szczepienia. Założenie, że wyniki w tych dwóch populacjach są najbardziej zbliżone, opiera się na tym, że 14-letnie dziewczęta z dużym prawdopodobieństwem nie rozpoczęły jeszcze współżycia seksualnego (średni wiek inicjacji seksualnej kobiet w Polsce w 2011 roku wg raportu „Seksualność Polaków” Z. Izdebskiego wyniósł ok. 18,7 lat), a zatem nie były narażone na kontakt z wirusem.”*

Źródło: uzupełnienia do wymagań minimalnych, AKL wnioskodawcy

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 27 badań pierwotnych opisanych w 46 publikacjach oraz 6 badań dostępnych na stronie clinicaltrials.gov, w tym:

- 11 badań porównujących szczepionkę Silgard z grupą kontrolną: P007, P013, P015, P018, P019, P020, Yoshikawa 2013, Li 2012, Levin 2010, Kang 2008, NCT00411749 – dodatkowo, do rozszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono badanie P016 (w badaniu Silgard był interwencją stosowaną zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej);

- 3 badania porównujące szczepionkę Silgard ze szczepionką Cervarix (odnoszące się do bezpieczeństwa): Draper 2013, Nelson 2013, Einstein 2009;
- 19 badań dotyczących szczepionki Cervarix: Costa Rica Vaccine Trial, PATRICIA, Sow 2013, Pedersen 2012, Kim 2011, Leroux-Roeis 2011, Schmeink 2011, Bhatla 2010, Kim 2010, Ngan 2010, Medina 2010, Konno 2009, Petaja 2009, Harper 2004, NCT00456807, NCT00345878, NCT00586339, NCT00779766, NCT00996125.

Dodatkowo, do analizy bezpieczeństwa włączono 1 badanie porównujące Silgard z placebo oraz 5 badań dotyczących szczepionki Cervarix z wynikami na stronie clinicaltrials.gov.

W uwagach dotyczących niespełnienia wymagań minimalnych Agencja zwróciła uwagę na niewłączenie do analizy publikacji *Schwartz 2012*. W odpowiedzi wnioskodawca zaznaczył, iż badanie to jest kontynuacją włączonego do przeglądu badania Medina 2010. Wnioskodawca stwierdził także, iż „*należy przede wszystkim zaznaczyć, że badania tego przy przyjętej strategii wyszukiwania nie można odnaleźć w żadnej z baz medycznych*” oraz, że „*badanie dotyczy komparatora, nie zaś interwencji, a finalnie porównanie pośrednie niektórych punktów końcowych ocenianych w analizie bezpieczeństwa wykonano przez placebo (a w wyżej wymienionym badaniu grupa kontrolna otrzymywała HAV (WZW), co w analizie bezpieczeństwa ma znaczenie)*.” Ostatecznie badanie nie zostało włączone do analizy.

Mając na uwadze fakt, iż autorzy analiz wnioskodawcy dokonali uproszczenia nazywając porównywane szczepionki (WZW A, WZW B, WZW AB) grupą placebo w niniejszej analizie weryfikacyjnej dla grupy pacjentów otrzymujących te interwencje zostanie przyjęta wspólna nazwa - grupa kontrolna (CTR). Dla ułatwienia opracowywania dokumentu w grupie tej uwzględniono również badania z porównaniem adiuwantu Al(OH)<sub>3</sub>.

Szczepionki Silgard i Cervarix we wszystkich badaniach klinicznych podawana była zgodnie ze schematem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (za wyjątkiem badań bezpośrednio porównujących obie szczepionki).

W poniższej tabeli zamieszczono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.



Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (na podstawie AKL wnioskodawcy oraz Raportu AOTM-OT-4350-12/2013)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>RCT porównujące Silgard ze szczepionką Cervarix (bezpieczeństwo)</b>				
<b>Draper 2013</b> (podtyp IIA)  Źródło finansowania: brak danych	- badanie <i>superiority</i> , - dwuośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, Anglia - okres obserwacji 12 miesięcy,	- szczepienie przeciwko HPV (Silgard) 3 dawkami w 0, 1 i 6 m-cu (N=102); - szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) 3 dawkami w 0, 1, 6 m-cu (N=96)	<u>Kryteria włączenia:</u> dziewczynki w wieku 12-15 lat, pisemna zgoda rodzica lub opiekuna  <u>Kryteria wykluczenia:</u> wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; ciąża; karmienie piersią; uczulenie na któryś ze składników szczepionki  <u>Liczebność grup:</u> 198	Działania niepożądane
<b>Nelson 2013</b> (podtyp IIA)  Źródło finansowania: Departament Pediatrii i Mikrobiologii, Chiński Uniwersytet Hongkongu	- randomizowane badanie pilotażowe, częściowo zaślepione, - okres obserwacji ok. 7 miesięcy	Interwencja: - szczepienie przeciwko HPV (Silgard) 3 dawkami w 0, 2 i 6 m-cu podawana domięśniowo (N=6) - szczepienie przeciwko HPV (Silgard) 3 dawkami w 0, 2 i 6 m-cu podawana domięśniowo, 20% dawki (N=5) - szczepienie przeciwko HPV (Silgard) 3 dawkami w 0, 2 i 6 m-cu podawana podskórnie (za pomocą strzykawki lub igły), 20% dawki (N=5) - szczepienie przeciwko HPV (Silgard) 3 dawkami w 0, 2 i 6 m-cu podawana podskórnie (za pomocą PharmaJet), 20% dawki (N=6)  Grupa kontrolna: - szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) 3 dawkami w 0, 2, 6 m-cu podawana domięśniowo (N=5); - szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) 3 dawkami w 0, 2, 6 m-cu podawana domięśniowo, 20% dawki (N=5); - szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) 3 dawkami w 0, 2, 6 m-cu podawana podskórnie (za pomocą strzykawki lub igły), 20% dawki (N=5); - szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) 3 dawkami w 0, 2, 6 m-cu podawana podskórnie (za pomocą PharmaJet), 20% dawki (N=5)	<u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe kobiety w wieku 18-26 lat; bieżący rejestr objawów po każdym szczepieniu; brak inicjacji seksualne  <u>Kryteria wykluczenia:</u> stosunek titranta co najmniej 1:80 dla HPV16 lub HPV18 przeciwciał neutralizujących w surowicy; uczulenie na któryś ze składników szczepionki; leczenie preparatami krwiopochodnymi 6 miesięcy przed włączeniem do badania; rozpoznane zaburzenia krzepnięcia lub odporności; otrzymanie inaktywowanej szczepionki w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania lub 21 dni w przypadku szczepionki żywej  <u>Liczebność grup:</u> 42	Działania niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Einstein 2009 HPV-010</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Einstein 2011a, Einstein 2011 b, Einstein 2009)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby</p> <p>- okres obserwacji 24 miesiące, - 40 ośrodków USA</p>	<p>- szczepienie przeciwko HPV (Silgard) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=553),</p> <p>- szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) 3 dawkami: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=553)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.zdrowe kobiety w wieku 18-45 lat</li> <li>2.nieuszkodzona szyjka macicy</li> <li>3.negatywny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki szczepionki</li> <li>4.zgoda na abstynencję seksualną lub stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcyjnej w ciągu 30 dni przed szczepieniem oraz w ciągu 2 mies. po podaniu ostatniej dawki</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> wcześniejsze przyjęcie jakiegokolwiek szczepionki przeciwko HPV lub jakiegokolwiek preparatu zawierającego MPL lub AS04 (liczba partnerów seksualnych nie była kryterium wykluczenia)</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> 1106</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>2vHPV: 553 (ITT), 370 (PP)</p> <p>4vHPV: 553 (ITT), 364 (PP)</p>	<p>Działania niepożądane</p>
<p><b>RCT szczepionki Silgard</b></p>				

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>P007</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Olsson 2007, Smith 2007, Villa 2006a, Villa 2006b, Villa 2005 b)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Research Laboratories</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie <i>superiority</i>,</li> <li>- randomizacja za pomocą systemu komputerowego (metoda blokowa),</li> <li>- podwójne zaślepienie próby (szczepionka i PLC były wizualnie identyczne),</li> <li>- wieloośrodkowe; Brazylia, USA, Europa,</li> <li>- okres obserwacji: faza podstawowa 36 miesięcy, faza przedłużona do 60 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Silgard podawany domięśniowo 3 dawki w schemacie 0, 2, 6 mies.</li> <li>- PLC zawierające adiuwant szczepionki Silgardl, w tym związku aluminium (225 µg tak jak w Gardasil lub 450 µg), podawane domięśniowo 3 dawki w schemacie 0, 2, 6 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe kobiety w wieku 16-23 lata; brak zmian chorobowych macicy; brak ewidentnych cech klinicznych ropnego zapalenia szyjki macicy; skuteczna antykoncepcja do 7 miesiąca badania i 2 tygodnie przed podaniem 1 dawki szczepienia; nie więcej niż 4 partnerów w ciągu całego życia; temperatura &lt;37,8°C 24 godz. przed podaniem szczepienia</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> udział w innych badania klinicznych lub badaniach związanych z pobieraniem rozmazów z szyjki macicy; wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; szczepienie szczepionką inaktywowaną 14 dni przed włączeniem do badania; szczepienie szczepionką żywą 21 dni przed włączeniem do badania; stwierdzone wcześniej zmiany SIL lub CIN; zmiany brodawkowe narządów rozrodczych lub przebyte leczenie zmian brodawkowatych narządów rozrodczych w wywiadzie; silne reakcje alergiczne w wywiadzie; alergia na którykolwiek ze składników szczepionki; leczenie immunoglobulinami lub innymi preparatami krwiopochodnymi 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub planowane leczenie tymi preparatami w trakcie badania; splenektomia lub znane schorzenia układu odpornościowego; leczenie immunosupresyjne w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania; trombocytopenia lub inne choroby uniemożliwiające wykonanie iniekcji domięśniowych</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Silgard: 277 PLC: 275</p>	<p>Przetrwiała infekcja HPV-6, 11, 16 i 18, wystąpienie choroby związanej z HPV 6, 11, 16 i 18, brodawki narządów płciowych, CIN1+, poziom przeciwciał przeciwko HPV-6, 11, 16 i 18, seropozytywność względem HPV-6, 11, 16 i 18, AE ogółem (miejscowe i ogólne), SAE, SAE związane ze szczepieniem</p>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>P013 - FUTURE I</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Garland 2007a, Garland 2007b, Wheeler 2008)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Research Laboratories</p>	<p>- badanie <i>superiority</i>, - randomizacja za pomocą systemu komputerowego z zastosowaniem permutowanych bloków z zachowaną równą liczbą osób w każdej grupie - podwójne zaślepienie próby (placebo i szczepionki wyglądały identycznie) - wieloośrodkowe (62 ośrodki w 16 krajach Austria, Australia, Brazylia, Kanada, Kolumbia, Czechy, Niemcy, Hongkong, Włochy, Meksyk, Nowa Zelandia, Rosja, Tajlandia, Wietnam, Brytania, USA, Puerto Rico), - okres obserwacji: 48 miesięcy</p>	<p>- Silgard podawany 3 dawki w schemacie 0, 2, 6 mies. - PLC zawierające aluminium podawane w schemacie 0, 2, 6 mies. - dodatkowo w protokole 011-Wheeler 2008 podawano w grupie kontrolnej szczepionkę HBV w skojarzeniu z HPV (N=468) lub placebo (N=467). - w protokole 012-Garland 2007a podawano w grupie kontrolnej szczepienie HPV16 (składnik szczepionki Silgard) N=304</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1.zdrowe kobiety w wieku 16-23 lata; 2.brak zmian chorobowych macicy; 3.brak ewidentnych cech klinicznych ropnego zapalenia szyjki macicy; 4.skuteczna antykoncepcja do 7 miesiąca badania i 2 tygodnie przed podaniem 1 dawki szczepienia; 5.negatywny test ciążyowy w dniu podania pierwszej dawki szczepionki; 6. nie więcej niż 4 partnerów w ciągu całego życia; 7.temperatura &lt;37,8°C 24 godz. przed podaniem szczepienia, 8.oraz dodatkowo dla pacjentów włączonych do protokołu 011: negatywny wynik oznaczenia przeciwciał przeciw WZW typu B 30 dni przed podaniem 1 dawki szczepienia</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> udział w innych badaniach klinicznych lub badaniach związanych z pobieraniem rozmazów z szyjki macicy; wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; szczepienie szczepionką inaktywowaną 14 dni przed włączeniem do badania; szczepienie szczepionką żywą 21 dni przed włączeniem do badania; stwierdzone wcześniej zmiany SIL lub CIN; zmiany brodawkowate narządów rozrodczych lub przebyte leczenie zmian brodawkowatych narządów rozrodczych w wywiadzie; silne reakcje alergiczne w wywiadzie; alergia na którykolwiek ze składników szczepionki; leczenie immunoglobulinami lub innymi preparatami krwiopochodnymi 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub planowane leczenie tymi preparatami w trakcie badania; splenektomia lub znane schorzenia układu odpornościowego; leczenie immunosupresyjne w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania; trombocytopenia lub inne choroby uniemożliwiające wykonanie iniekcji domięśniowych oraz dodatkowo dla pacjentów włączonych do protokołu 011: wcześniejsze szczepienie przeciw HBV; wcześniejsza infekcja HBV; podanie immunoglobulin przeciw HBV w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania; przeciwwskazania do podania szczepienia HBV</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 4vHPV: 2723 PLC: 2732</p>	<p>Kłykciny kończyste, śródniobłonna neoplazja (VIN 1-3) lub rak sromu lub pochwy związany z zakażeniem wirusem HPV-6, 11, 16 lub 18, śródniobłonna neoplazja (CIN 1-3) lub rak przedinwazyjny, rak szyjki macicy związany z zakażeniem wirusem HPV-6, 11, 16 lub 18, infekcje i przetrwałe infekcje HPV; AE ogółem (miejscowe i ogólne), poszczególne AE, SAE, w tym związane ze szczepieniem i prowadzące do utraty z badania, zgony</p>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>P015</b> <b>FUTURE II</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Villa 2007, Woodhall 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Research Laboratories</p>	<p>- badanie <i>superiority</i>, - randomizacja za pomocą systemu komputerowego z zastosowaniem permutowanych bloków</p> <p>- podwójne zaślepienie próby (placebo i szczepionki wyglądały identycznie)</p> <p>- wieloośrodkowe (90 ośrodków w 14 krajach)</p> <p>- okres obserwacji: 48 miesięcy</p>	<p>- Silgard 3 dawki, podawany w schemacie 0, 2, 6 mies.</p> <p>- PLC zawierające aluminium podawane w schemacie 0, 2, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe kobiety w wieku 16-23 lata (Singapur 16-26 lat); brak zmian chorobowych macicy; brak ewidentnych cech klinicznych ropnego zapalenia szyjki macicy; skuteczna antykoncepcja do 7 miesiąca badania i 2 tygodnie przed podaniem 1 dawki szczepienia; negatywny test ciąży w dniu podania pierwszej dawki szczepionki; nie więcej niż 4 partnerów w ciągu całego życia; temperatura &lt;37,8°C 24 godz. przed podaniem szczepienia</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> udział w innych badania klinicznych lub badaniach związanych z pobieraniem rozmazów z szyjki macicy; wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; szczepienie szczepionką inaktywowaną 14 dni przed włączeniem do badania; szczepienie szczepionką żywą 21 dni przed włączeniem do badania; stwierdzone wcześniej zmiany SIL lub CIN; zmiany brodawkowe narządów rozrodczych lub przebyte leczenie zmian brodawkowatych narządów rozrodczych w wywiadzie; silne reakcje alergiczne w wywiadzie; alergia na którykolwiek ze składników szczepionki; leczenie immunoglobulinami lub innymi preparatami krwiopochodnymi 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub planowane leczenie tymi preparatami w trakcie badania; splenektomia lub znane schorzenia układu odpornościowego; leczenie immunosupresyjne w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania; trombocytopenia lub inne choroby uniemożliwiające wykonanie iniekcji domięśniowych</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 4vHPV: 6087 PLC: 6080</p>	<p>CIN 2 lub 3 stopnia, rak przedinwazyjny lub rak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-16 lub 18, seropozytywność, infekcje i przetrwałe infekcje, AE ogółem (miejscowe i ogólne), SAE, utrata z powodu SAE, zgon, ciąża i jej powikłania</p>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>P018 - Reisinger 2007</b> (podtyp IIA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck and Company Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie <i>superiority</i>,</li> <li>- randomizacja blokowa za pomocą systemu komputerowego,</li> <li>- podwójne zaślepienie,</li> <li>- wieloośrodkowe (47 ośrodków w 10 krajach),</li> <li>- okres obserwacji: 18 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Silgard 3 dawki, podawany domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies.</li> <li>- PLC zawierające te same składniki co Silgard z wyjątkiem antygenów HPV i adiuwanta zawierającego aluminium, podawane domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe dzieci obojga płci w wieku 9-15 lat; brak inicjacji seksualnej; brak planów rozpoczęcia aktywności seksualnej w trakcie trwania badania; skuteczna antykoncepcja do 7 miesięcy badania i 2 tygodnie przed podaniem 1 dawki szczepienia; negatywny test ciąży w dniu podania pierwszej dawki szczepionki; temperatura &lt;37,8°C 24 godz. przed podaniem szczepienia</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> udział w innych badaniach klinicznych lub badaniach związanych z pobieraniem rozmazów z szyjki macicy; wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; szczepienie szczepionką inaktywowaną 14 dni przed włączeniem do badania; szczepienie szczepionką żywą 21 dni przed włączeniem do badania; silne reakcje alergiczne w wywiadzie; alergia na którykolwiek ze składników szczepionki; leczenie immunoglobulinami lub innymi preparatami krwiopochodnymi 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub planowane leczenie tymi preparatami w trakcie badania; splenktomia lub znane schorzenia układu odpornościowego( w tym infekcja HIV); leczenie immunosupresyjne w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania; uzależnienie od alkoholu lub leków/narkotyków; trombocytopenia lub inne choroby uniemożliwiające wykonanie iniekcji domięśniowych</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Silgard: dziewczęta: 617, chłopcy: 567 PLC: dziewczęta 322, chłopcy 275</p>	<p>Poziom przeciwciał przeciwko HPV-6, 11, 16 i 18, seropozytywność względem HPV-6, 11, 16, 18, AE ogółem, poszczególne AE (miejscowe i ogólne), SAE, utrata z powodu AE, SAE związane ze szczepieniem</p>
<p><b>P019 - FUTURE III</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Castellsague 2011, Munoz 2009)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie <i>superiority</i>,</li> <li>- randomizacja za pomocą systemu komputerowego z zastosowaniem permutowanych bloków</li> <li>- podwójne zaślepienie próby (placebo i szczepionki wyglądały identycznie)</li> <li>- wieloośrodkowe (38 ośrodków, Kolumbia, Francja, Niemcy, Filipiny, Hiszpania, Tajlandia, USA)</li> <li>- okres obserwacji: 48 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Silgard, podawany w schemacie 0, 2, 6 mies.</li> <li>- PLC zawierające aluminium, 3 dawki, podawane w schemacie 0, 2, 6 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. kobiety w wieku 24-45 lat 2. wywiad w kierunku histerektomii ujemny 3. zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji przez 7 mies.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> ciąża; histerektomia w wywiadzie; brodawki lub neoplazja szyjki macicy lub rak szyjki macicy w wywiadzie; inwazyjne procedury leczenia zmian szyjki macicy lub biopsja szyjki macicy w okresie do 5 lat przed kwalifikacją do badania; zarażenie HIV lub stan obniżonej odporności immunologicznej</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 4vHPV: 1911 PLC: 1908</p>	<p>Poziom przeciwciał przeciwko HPV-6, 11, 16 i 18, seropozytywność względem HPV-6, 11, 16 i 18, przetrwała infekcja HPV-6, 11, 16 i 18, choroba szyjki macicy lub zewnętrznych narządów płciowych związana z infekcją HPV-6, 11, 16 lub 18 (neoplazja śródnamionkowa szyjki macicy, sromu lub pochwy, rak przedinwazyjny lub rak szyjki macicy, sromu lub pochwy, kłykciny kończyste), AE ogółem, AE miejscowe i ogólne, AE i SAE związane ze szczepieniem, SAE, utrata z badania z powodu AE i SAE, zgony</p>



Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Yoshikawa 2013</b> (podtyp IIA)  Źródło finansowania: Merck Research Laboratories	- badanie <i>superiority</i> , - wieloośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby - wieloośrodkowe, 14, Japonia - okres obserwacji 30 miesięcy,	- szczepienie przeciwko HPV (Silgard) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=509) - placebo (adiuwant) – 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=512)	Kryteria włączenia: zdrowe kobiety między 18. a 26. rokiem życia; 0-4 partnerów seksualnych Kryteria wykluczenia: ciąża; nieprawidłowy wynik cytologii w przeszłości  Liczebność populacji: 1021	- zmiany EGL związane z zakażeniem wirusem HPV6/11/16/18 - zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja - działania niepożądane
<b>P020</b> (podtyp IIA)  (Giuliano 2011, Palefsky 2011, Moreira 2011)  Źródło finansowania: Merck Research Laboratories	- kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby - wieloośrodkowe, 18 państw - mediana 2,9 lat	szczepienie przeciwko HPV (Silgard) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=2032)  placebo (adiuwant: AAHS) – 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=2033)	Kryteria włączenia: chłopcy i mężczyźni między 16. a 26. rokiem życia; do pięciu partnerek (partnerów) seksualnych.  Kryteria wykluczenia: Klinicznie wykrywalne brodawki w okolicy narządów płciowych lub zmiany sugerujące zakażenie chorobami przenoszonymi drogą płciową, ale nie spowodowane przez HPV; występowanie zmian sugerujących chorobę przenoszoną drogą płciową w wywiadzie.  Populacja: 4 065	- HPV-6, 11, 16 lub 18- zależna zmiana klasyfikowana jako kłykciny kończyste; śródnamionkowa neoplazja prącia, odbytu lub krocza (PIN); rak prącia, krocza lub odbytu - (PIN: stopień 1 lub stopień 2-3, lub nowotwór potwierdzano za pomocą biopsji i detekcji obecności DNA HPV) - przewlekła infekcja

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Kang 2008</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Kang 2008)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Research Laboratories</p>	<p>- badanie <i>superiority</i>, - randomizacja blokowa, - podwójne zaślepienie próby (szczepionka i placebo identyczne wizualnie), - wieloośrodkowe (10 ośrodków); Korea Południowa - okres obserwacji: 7 miesięcy</p>	<p>- Silgard 3 dawki, podawany w schemacie 0, 2, 6 mies. - PLC zawierające adiuwant szczepionki Silgard, 3 dawki podawane w schemacie 0, 2, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1.zdrowe dziewczęta w wieku 9-23 lat (narodowości koreańskiej) 2.negatywny wynik testu ciążyowego 3.brak wcześniejszych kontaktów seksualnych w stosunku do dziewczynek w wieku 9-15 lat oraz zgoda na wstrzeżliwość seksualną przez okres badania 4.&lt;4 partnerów seksualnych (dla osób w wieku 16-23 lat) oraz zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1.gorączka &gt;37,8 C° w momencie szczepienia 2.udział w innym badaniu klinicznym 3.szczepienie przeciw HPV w wywiadzie 4.alergia na składniki szczepionki w wywiadzie (w tym na aluminium, drożdże i benzoesan) 5.trombocytopenia 6.jakiegolwiek szczepienie w okresie ostatnich 2 tyg. przed podaniem badanych interwencji (3 tyg. w przypadku żywej, atenuowanej szczepionki) 7.immunosupresja 8.przetoczenie krwi lub produktów krwiopochodnych w okresie 6 mies. przed badaniem 9.obecność zmian śródnaślennych lub stanów przedrakowych/raka szyjki macicy stwierdzona w teście Papanicolaou i/lub na podstawie biopsji (osoby 16-23 lat)</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 4vHPV: 117 PLC: 59</p>	<p>Poziom przeciwciał przeciwko HPV-6, 11, 16 i 18 w surowicy, seropozytywność względem HPV-6, 11, 16, 18, AE ogółem (miejscowe i ogólne), SAE i AE (również związane ze szczepieniem), utrata z powodu AE i SAE</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Li 2012</b> (podtyp IIA)  (Li 2012)  <u>Źródło finansowania:</u> Merck & Company Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie <i>superiority</i>,</li> <li>- randomizacja (brak opisu metody randomizacji),</li> <li>- podwójne zaślepienie próby (szczepionka i placebo były wizualnie identyczne),</li> <li>- Chiny,</li> <li>- okres obserwacji: 7 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Silgard 3 dawki, podawany domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies.</li> <li>- PLC zawierające adiuwant szczepionki Silgard podawane domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. zdrowe dziewczęta i kobiety w wieku 9-45 lat (populacja chińska) 2. negatywny wynik testu ciążyowego (wykonywano go przed każdą dawką szczepienia) 3. zgoda na zastosowanie odpowiedniej antykoncepcji przez okres badania 4. ≤4 partnerów seksualnych w wywiadzie  <u>Kryteria wykluczenia:</u> ciąża; menopauza; nieprawidłowy wyn k cytologii w przeszłości; biopsja stwierdzająca zmiany CIN lub gorsze; silne reakcje alergiczne w wywiadzie; alergia na którykolwiek ze składn ków szczepionki; leczenie immunoglobulinami lub innymi preparatami krwiopochodnymi 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub planowane leczenie tymi preparatami w trakcie badania; splenektomia lub znane schorzenia układu odpornościowego (w tym infekcja HIV); trombocytopenia lub inne choroby uniemożliwiające wykonanie iniekcji domięśniowych  <u>Liczebność grup:</u> 4vHPV: 251 (302) PLC: 249 (298)	Poziom przeciwciał przeciwko HPV-6, 11, 16 i 18, seropozytywność względem HPV-6, 11, 16 i 18, AE ogółem (miejscowe i ogólne), poszczególne AE, SAE
<b>Levin 2010</b> (podtyp IIA)  (Levin 2010)  <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie <i>superiority</i>,</li> <li>- wieloośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>- USA,</li> <li>- obserwacja do 4 tygodnia od ostatniej dawki szczepionki, bezpieczeństwo oceniane w okresie 14 dni od dawki szczepionki,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- szczepienie przeciwko HPV (Silgard) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=96);</li> <li>- placebo (adiuwant: AAHS) – 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=30);</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> dzieci między 7. a 12. rokiem życia; CD4+≥15; stabilna terapia przeciwretrowirusowa HAART przez minimum 3 miesiące jeśli CD4+<25  <u>Kryteria wykluczenia:</u> choroby lub leki zmniejszające odporność immunologiczną; w wywiadzie inne ostre lub przewlekłe choroby, które wystąpiły 2-3 tygodnie przed lub po szczepieniu  <u>Liczebność populacji:</u> 126	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź immunologiczna 4 tygodnie po 3 dawce szczepionki;</li> <li>- bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>NCT00411749</b> (podtyp IIA)  <u>Źródło finansowania:</u> Merck Research Laboratories	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie <i>superiority</i>,</li> <li>- wieloośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby,</li> <li>- 8 ośrodków, Japonia,</li> <li>- okres obserwacji: 24 miesiące</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- szczepienie przeciwko HPV (Silgard) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=82);</li> <li>- placebo– 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=25);</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe kobiety między 18. a 45. rokiem życia  <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych  <u>Liczebność grup:</u> 107	<ul style="list-style-type: none"> <li>- immunogenność,</li> <li>- działania niepożądane</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>RCT szczepionki Cervarix</b>				
<p><b>Costa Rica Vaccine Trial HPV-009</b></p> <p>(podtyp IIA)</p> <p>(Herrero 2008; Herrero 2011; Hildesheim 2007; Kreimer 2011a; Kreimer 2011a)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals/brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizacja centralna, komputerowa</li> <li>- badanie <i>superiority</i></li> <li>- potrójne zaślepienie próby,</li> <li>- wieloośrodkowe (7 ośrodków); Kostaryka</li> <li>- okres obserwacji: 4 lata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</li> <li>- CTR (szczepionka przeciwko WZW A) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zdrowe kobiety w wieku 18-25 lat</li> <li>2. planowane pozostanie w miejscu prowadzenia badania przez co najmniej 6 mies. od włączenia do badania</li> <li>3. znajomość języka hiszpańskiego</li> </ol> <p>zobowiązanie się do stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. choroby przewlekłe lub o podłożu immunologicznym wymagające leczenia</li> <li>2. reakcje alergiczne po wcześniejszych szczepieniach, alergia na składniki szczepionki badanej lub lateks</li> <li>3. szczepienie przeciwko WZW A w wywiadzie</li> <li>4. infekcja WZW A w wywiadzie</li> <li>5. długotrwałe stosowanie immunosupresantów lub immunomodulatorów w okresie 6 mies. przed badaniem</li> <li>6. ciąża lub karmienie piersią (≥3 miesiące po porodzie)</li> <li>7. przebyta histerektomia</li> <li>8. stosowanie leków będących w fazie badań w ciągu 30 dni przed badaniem</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>2vHPV: 3727 CTR: 3739</p>	<p>Przetwała infekcja HPV-16 lub 18, infekcja HPV niezależnie od typu HPV i infekcja różnymi typami HPV.</p>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>PATRICIA</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Lehtinen 2012, Paavonen 2007, Paavonen 2009, Szarewski 2012, Wheeler 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- badanie <i>superiority</i>, - randomizacja centralna ze stratyfikacją - podwójne zaślepienie próby (szczepionki nie różniły się wyglądem) - wieloośrodkowe (Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Finlandia, Niemcy, Włochy, Meksyk, Filipiny, Hiszpania, Tajwan, Tajlandia, Wielka Brytania, USA) - okres obserwacji: średnio 43,7 miesiące; mediana 47,4 miesiące</p>	<p>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. - CTR (szczepionka przeciwko WZW A Havrix) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat 2. ≤6 partnerów seksualnych w wywiadzie (kryterium to nie obowiązywało w ośrodkach w Finlandii) 3. brak wcześniejszych zabiegów chirurgicznych w obszarze szyjki macicy 4. negatywny wynik testu ciążowego zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. wcześniejsze stosowanie badanej szczepionki lub jej komponentów 2. stosowanie innych szczepionek lub leków będących w fazie badań klinicznych w ciągu miesiąca przed rozpoczęciem badania 3. przewlekłe stosowanie immunosupresantów lub immunomodulatorów 4. stosowanie szczepionki przeciw WZW A lub przebyta infekcja WZW A 5. wcześniejsza lub planowana kolposkopia 6. choroba o podłożu alergicznym lub podejrzanym reakcje alergiczne na składniki badanej szczepionki w wywiadzie 7. nadwrażliwość na lateks 8. ostre lub przewlekłe dysfunkcje płucne, sercowo-naczyniowe, neurologiczne, wątrobowe lub nerkowe 9. otrzymywanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych 3 miesiące przed włączeniem do badania 10. obfite krwawienia (miesiączkowe/inne) lub wydzielina z pochwy uniemożliwiająca badanie 11. ciąża lub karmienie piersią 12. choroby przewlekłe, w tym o podłożu autoimmunologicznym 13. niedobór odporności immunologicznej (status HPV DNA, serologiczny oraz wynik cytologiczny nie był kryterium wykluczenia)</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 2vHPV: 9319 CTR: 9325</p>	<p>Przetrwiała infekcja, CIN (1,2,3), rak przedinwazyjny szyjki macicy, nieprawidłowe wyniki badania cytologicznego, konieczność badania kolposkopowego, zabiegi chirurgiczne w obrębie szyjki macicy, poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18, seropozytywność względem HPV-16 i 18, SAE, utrata z powodu AE, zgony, NOCD, w tym NOAD, AE istotne medycznie, poszczególne AE, powikłania ciąży</p>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Sow 2013</b> (podtyp IIA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- badanie <i>superiority</i>, - randomizacja centralna w stosunku 2:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek, - podwójne zaślepienie próby, - wieloośrodkowe (2 ośrodki: Senegal, Tanzania / Afryka subsaharyjska), - okres obserwacji: 12 miesięcy,</p>	<p>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. - CTR (500 µg [Al(OH)<sub>3</sub>]) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1.zdrowe kobiety w wieku 10-25 lat 2.seronegatywny wyn k względem HIV 3.negatywny wynik testu ciążowego 4.≤6 partnerów seksualnych w wywiadzie 5.w przypadku kobiet w wieku rozrodczym zobowiązanie do abstynencji seksualnej lub stosowania antykoncepcji w okresie 30 dni przed szczepieniem i do 2 mies. po serii szczepień</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1.kobiety zaszczepione wcześniej przeciwko HPV lub wcześniejsze szczepienie szczepionką zawierającą 3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A 2.leczenie choroby nowotworowej lub autoimmunologicznej w wywiadzie 3.potwierdzona obecność lub podejrzenie występowania zaburzeń/niedoboru odporności / leczenie immunosupresyjne 4.ostre stany chorobowe w chwili włączenia do badania (definiowane jako stany o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu z lub bez gorączki; łagodne stany chorobowe takie jak biegunka lub łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych z lub bez niewielkiej gorączki były dopuszczone) 5.istotne klinicznie zaburzenia funkcji płuc, wątroby, nerek lub układu sercowo-naczyniowego 6.zaburzenia neurologiczne lub napady drgawkowe w wywiadzie</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 2vHPV: 450 CTR: 226</p>	<p>Seropozytywność względem HPV-16 i 18, poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18, AE ogółem (miejscowe i ogólne), SAE, poszczególne AE, utrata z badania z powodu AE lub SAE, NOCD (new onset chronic disease), NOAD (new onset autoimmune disease), pow kłania ciąży</p>



Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Predersen 2012 HPV-029</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Pedersen 2012)</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizacja za pomocą systemu komputerowego</li> <li>- brak zaślepienia osób szczepionych</li> <li>- wieloośrodkowe (21 ośrodków); międzynarodowe (Kanada, Dania, Węgry, Szwecja)</li> <li>- okres obserwacji 12 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</li> <li>- CTR (szczepionka przeciwko WZW AB Twinrix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</li> <li>- 2vHPV + CTR (Cervarix i Twinrix) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zdrowe dziewczęta w wieku 9-15 lat</li> <li>2. negatywny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki szczepionki</li> </ol> <p>dla dziewcząt w okresie rozrodczym zobowiązanie do abstynencji seksualnej lub stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. infekcja WZW A lub B w wywiadzie</li> <li>2. narażenie na WZW A lub B w okresie 6 tyg. przed szczepieniem</li> </ol> <p>wcześniejsze lub planowane stosowanie szczepionek przeciwko HPV, WZW A, WZW B lub nie rutynowych szczepionek nie uwzględnionych w protokole badania</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>2vHPV: 270 (mITT) 259 (PP) CTR: 271 (mITT) 263 (PP) 2vHPV + CTR: 272 (mITT) 257 (PP)</p>	<p>Poziom przeciwciał przeciwko WZW A, anti-HBs, anti-HBc, HPV-16 i 18 w surowicy, seropozytywność względem WZW A, anti-HBs, anti-HBc, HPV-16 i 18, AE ogółem, istotne klinicznie AE, SAE, SAE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, poszczególne AE (miejscowe i ogólne), NOCD, w tym NOAD, utrata z powodu AE, stosowanie leków przeciwgorączkowych, powikłania ciąży</p>
<p><b>Kim 2011 HPV-038</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Kim 2011)</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie <i>superiority</i>,</li> <li>- randomizacja centralna komputerowa, (randomizacja blokowa, metoda minimalizacji),</li> <li>- podwójne zaślepienie próby (brak opisu metody zaślepienia),</li> <li>- wieloośrodkowe (6 ośrodków); Korea;</li> <li>- okres obserwacji: 7 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.,</li> <li>- CTR ([Al(OH)<sub>3</sub>]) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat</li> <li>2. negatywny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki</li> <li>3. zgoda na zastosowanie odpowiedniej antykoncepcji podczas badania</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. przyjmowanie jakiegokolwiek leku lub szczepionki będących w fazie badań klinicznych lub niezarejestrowanych</li> <li>2. przyjęcie szczepionki przeciwko HPV, jakiegokolwiek preparatu zawierającego adiuwant AS04 lub monofosforylolipid A</li> <li>3. choroba przewlekła tj. choroba autoimmunologiczna lub nowotwór</li> <li>4. ciąża lub jej planowanie, karmienie piersią</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>2vHPV: 149 (ITT), 137 (PP) CTR: 76 (ITT), 67 (PP)</p>	<p>Poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18, seropozytywność względem HPV-16 i 18, AE ogółem, istotne klinicznie AE, SAE, SAE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, poszczególne AE (miejscowe i ogólne), NOCD, utrata z badania z powodu AE, powikłania ciąży</p>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Leroux-Roels 2011</b></p> <p>(podtyp IIA)</p> <p>(Leroux-Roels2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- dwuosrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia,</p> <p>- Belgia,</p> <p>Okres obserwacji: 7 miesięcy.</p>	<p>- szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) i HBV w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=72)</p> <p>- szczepienie przeciwko HBV w 3 dawkach: 1. dzień, 1 miesiąc, 6. miesiąc (N=76)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe kobiety w wieku 20-25 lat</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> stosowanie leków immunosupresyjnych lub innych modyfikujących działanie system immunologicznego, zapalenie wątroby typu B w wywiadzie, wcześniejsze szczepienie szczepionkami przeciwko HBV lub HPV, narażenie na HBV w okresie 6 tygodni przed badaniem, choroba autoimmunologiczna, rak, choroba alergiczna, nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki, przewlekłe lub ostre schorzenia neurologiczne, choroby wątroby, nerek, ciąży, karmienie piersią</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Cervarix: 72 CTR: 76</p>	<p>- immunogenność względem HBV oraz HPV,</p> <p>- działania niepożądane</p>
<p><b>Schmeink 2011 HPV-030</b></p> <p>(podtyp IIA)</p> <p>(Schmeink 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- badanie <i>non-inferority</i></p> <p>- randomizacja centralna ze stratyfikacją ze względu na wiek</p> <p>- brak zaślepienia próby (badanie otwarte)</p> <p>- wieloośrodkowe (7 ośrodków); Holandia i Szwecja</p>	<p>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p> <p>- CTR (szczepionka przeciwko WZW B Engerix-B Junior) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p> <p>- 2vHPV+CTR (Cervarix i Engerix-B Junior) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. zdrowe dziewczęta w wieku 9-15 lat 2. negatywny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki szczepionki zgoda na abstynencję seksualną lub stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcyjnej</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. przebyta infekcja WZW B lub narażenie na nią w ciągu 6 tyg. przed szczepieniem 2. wcześniejsze szczepienie przeciwko HPV lub WZW B planowane szczepienie przeciwko HPV lub WZW B poza protokołem badania</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 2vHPV: 247 (mITT) 222 (PP) CTR: 247 (mITT) 229 (PP) 2vHPV + CTR: 247 (mITT) 225 (PP)</p>	<p>Seropozytywność względem WZW B, HPV-16 i HPV-18 oraz seroprotekcja względem WZW B, poziom przeciwciał WZW B, HPV-16 i HPV-18, AE ogółem, istotne klinicznie AE, SAE, SAE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, poszczególne AE (miejscowe i ogólne), NOCD, w tym NOAD, utrata z badania z powodu AE, powikłania ciąży</p>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Bhatla 2010 HPV-031</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Bhatla 2010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- badanie <i>superiority</i></p> <p>- randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego</p> <p>- podwójne zaślepienie próby (brak opisu metody zaślepienia)</p> <p>- wieloośrodkowe (4 ośrodki); Indie</p> <p>- okres obserwacji 7 miesięcy</p>	<p>- 2vHPV (Cervarix) , 3 dawki, podawana w schemacie 0, 1, 6 mies.</p> <p>- CTR adiuwant ([Al(OH)<sub>3</sub>]), 3 dawki, z podawane w schemacie 0, 1, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1.zdrowe kobiety w wieku 18-35 lat</p> <p>2.zobowiązanie do abstynencji seksualnej lub stosowanie skutecznej metody antykoncepcji</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1.stosowanie produktów leczniczych będących w fazie badań klinicznych lub steroidów</p> <p>2.ciąża lub jej planowanie (test ciążowy był wykonywany przed podaniem każdej dawki szczepionki)</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>2vHPV: 176 (ITT), 167 (mITT) 153 (PP)</p> <p>CTR: 178 (ITT), 170 (mITT), 159 (PP)</p>	<p>Poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18, seropozytywność względem HPV-16 i 18, AE ogółem, poszczególne AE (miejscowe i ogólne), SAE, SAE i AE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, kliniczne istotne AE, NOCD, powikłania ciąży</p>
<p><b>Kim 2010 (HPV-033)</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Kim 2010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- badanie <i>superiority</i>,</p> <p>- randomizacja komputerowa za pomocą systemu internetowego,</p> <p>- zaślepienie obserwatora,</p> <p>- wieloośrodkowe (8 ośrodków); Korea,</p> <p>- okres obserwacji – 7 miesięcy</p>	<p>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p> <p>- CTR (szczepionka przeciwko WZW A - Havrix) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>5.zdrowe dziewczęta w wieku 10-14 lat dla dziewcząt w okresie rozrodczym zobowiązanie do abstynencji seksualnej lub stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1.stosowanie leków immunomodulujących lub jakichkolwiek leków będących w fazie badań klinicznych</p> <p>2.ciąża lub jej planowanie (testy ciążowe były przeprowadzane przed podaniem każdej dawki)</p> <p>3.karmienie piersią</p> <p>4.szczepienie przeciw HPV w wywiadzie</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>2vHPV: 160 (ITT), 120 (PP)</p> <p>CTR: 161 (ITT), 128 (PP)</p>	<p>Immunogenność i działania niepożądane</p>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Ngan 2010 HPV-035</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Ngan 2010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- randomizacja centralna ze stratyfikacją ze względu na wiek</p> <p>- podwójne zaślepienie próby</p> <p>- jednośrodkowe; Hong Kong</p> <p>- okres obserwacji: 12 miesięcy</p> <p>- badanie <i>superiority</i></p>	<p>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p> <p>- CTR ([Al(OH)<sub>3</sub>]) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe kobiety (Chinki z Hong Kongu) w wieku 18-35 lat</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. przyjmowanie interwencji będącej w fazie badań klinicznych lub niezarejestrowanej</li> <li>2. przyjmowanie szczepionki przeciw HPV lub jakiegokolwiek preparatu zawierającego adiuwant AS04 w wywiadzie</li> <li>3. choroba przewlekła (np. choroba nowotworowa lub autoimmunologiczna)</li> <li>4. ciąża lub jej planowanie, karmienie piersią</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>2vHPV: 150 (ITT) 106 (PP)</p> <p>CTR: 150 (ITT) 101 (PP)</p>	<p>Poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18 w surowicy, seropozytywność względem HPV-16 i 18, AE ogółem, istotne medycznie AE, SAE, SAE związane ze szczepieniem, poszczególne AE (miejscowe i ogólne), NOCD, utrata z badania z powodu AE, powikłania ciąży</p>
<p><b>Medina 2010</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Medina 2010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- wieloośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby,</p> <p>- 57 ośrodków,</p> <p>Australia, Kolumbia, Czechy, Francja, Niemcy, Honduras, Korea, Norwegia, Panama, Hiszpania, Szwecja, Tajwan,</p> <p>- okres obserwacji 12 miesięcy,</p>	<p>- szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=1035),</p> <p>- szczepienie przeciwko HAV w 3 dawkach: 1. dzień, 1 miesiąc, 6. miesiąc (N=1032)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe dziewczynki w wieku 10-14 lat</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> niedobór odporności, nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki, przewlekłe lub ostre schorzenia neurologiczne, ze strony wątroby, nerek</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>2vHPV: 1035</p> <p>CTR: 1032</p>	<p>- SAE,</p> <p>- działania niepożądane</p>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Konno 2009 HPV-032</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Konno 2009, Konno 2010a, Konno 2010b, Konno 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals, GlaxoSmithKline K.K.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizacja (brak opisu metody randomizacji)</li> <li>- podwójne zaślepienie próby (<i>double-blind, observer-blind</i>; brak opisu metody zaślepienia)</li> <li>- wieloośrodkowe (13 ośrodków); Japonia,</li> <li>- badanie <i>superiority</i>,</li> <li>- <i>okres obserwacji 2 lata</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</li> <li>- CTR (szczepionka przeciwko WZW A Aimugen) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zdrowe kobiety pochodzenia japońskiego w wieku 20-25 lat</li> <li>2. negatywny wynik testu ciążowego</li> <li>3. zobowiązanie do stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji</li> <li>4. nienaruszona szyjka macicy</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. wcześniejsze szczepienia przeciw HPV lub WZW A</li> <li>2. przyjmowanie preparatów zawierających monofosforylowany lipid A</li> <li>3. infekcja WZW A lub inne istotne klinicznie choroby</li> <li>4. wcześniejsze badanie kolposkopowe w celu weryfikacji nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego</li> <li>5. ciąża lub karmienie piersią (status serologiczny i HPV DNA oraz wyniki badania cytologicznego nie były czynnikiem wykluczającym)</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>2vHPV: 519 (ITT), 514 (mITT) 501 (PP), 381 (PP immun.) CTR: 521 (ITT), 516 (mITT) 501 (PP), 347 (PP immune.)</p>	<p>Infekcja HPV-16 i/lub 18 (przetwała lub krótkotrwała), cytologiczne i histopatologiczne zmiany w obrębie szyjki macicy związane z HPV-16, 18 lub innymi onkogennymi typami wirusa HPV, poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18 w surowicy, seropozytywność względem HPV-16 i 18, AE ogółem, istotne medycznie AE, SAE, SAE związane ze szczepieniem, poszczególne AE, NOCD, powikłania ciąży</p>
<p><b>Petaja 2009</b> (podtyp IIA)</p> <p>(Petaja 2009)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie <i>superiority</i>,</li> <li>- wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby,</li> <li>- 7 ośrodków, Finlandia,</li> <li>- okre obserwacji: 4 lata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=181),</li> <li>- szczepienie przeciwko HBV (Engerix) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=89)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowi mężczyźni w wieku 10-18 lat</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; szczepienie szczepionką na WZW B lub przebycie zakażenia WZW B; znane schorzenia układu odpornościowego; nowotwór</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Cervarix: 181, CTR: 89</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- immunogenność,</li> <li>- działania niepożądane</li> </ul>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Harper 2004 - HPV-001/007/023</b> (podtyp IIA)</p> <p>(DeCarvalho 2010, Harper 2004, Harper 2006, Romanowski 2009, Rotelli-Martins 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- badanie <i>superiority</i></p> <p>- randomizacja centralna ze stratyfikacją za pomocą systemu komputerowego</p> <p>- podwójne zaślepienie próby</p> <p>- wieloośrodkowe (32 ośrodki); międzynarodowe (Kanada, USA, Brazylia)</p> <p>- okres obserwacji 6,4 roku</p>	<p>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p> <p>- CTR adiuwant ([Al(OH)<sub>3</sub>]) podawane w schemacie 0, 1, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat; brak zmian chorobowych macicy; skuteczna antykoncepcja do 2 miesiąca po skończeniu cyklu szczepienia (do 8 miesiąca badania) i 30 dni przed podaniem 1 dawki szczepienia; negatywny test ciąży w dniu podania pierwszej dawki szczepionki; nie więcej niż 6 partnerów w ciągu całego życia; seronegatywny wynik badania w kierunku HPV16 i 18</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> udział w innych badaniach klinicznych; wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; szczepienie szczepionką niezakazaną przez protokół 30 dni przed i 30 dni po podaniu badanych szczepionek (z wyjątkiem szczepień rutynowych, w których okienko wynosiło 8 dni); stwierdzone wcześniej zmiany SIL lub CIN; zmiany brodawkowe narządów rozrodczych lub przebyte leczenie zmian brodawkowych narządów rozrodczych w wywiadzie; alergia na którykolwiek ze składników szczepionki; leczenie immunoglobulinami lub innymi preparatami krwiopochodnymi 90 dni przed włączeniem do badania lub planowane leczenie tymi preparatami w trakcie badania; znane schorzenia układu odpornościowego; uzależnienie od leków dożylnych lub alkoholowe w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania; leczenie immunosupresyjne w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; hepatomegalia; temperatura &gt;38°C (mierzona w odbyciu) w dniu szczepienia</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 2vHPV: 560 (ITT), 366 (PP skut.) CTR: 553 (ITT), 355 (PP skut.)</p>	<p>Infekcja i przetrwała infekcja HPV-16 lub 18, nieprawidłowy wynik badania cytologicznego, zmiany patologiczne szyjki macicy potwierdzone histologicznie, seropozytywność względem HPV-16 i 18, poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18, AE ogółem (miejscowe i ogólne), SAE, AE i SAE związane ze szczepieniem, poszczególnie AE, utrata z badania z powodu AE i SAE</p>
<p><b>NCT00456807</b> (podtyp IIA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- badanie <i>superiority</i></p> <p>- dwuośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby,</p> <p>- Holandia,</p> <p>- okres obserwacji 7 miesięcy</p>	<p>- szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=53),</p> <p>- placebo w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=47)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety powyżej 26. roku życia; kobiety z badania NCT00294047, które otrzymały 3 dawki szczepionki</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> ciąża; wcześniejsze szczepienie przeciwko HPV; udział w innym badaniu klinicznym; chroniczne leczenie immunosupresantami lub lekami modulującymi system immunologiczny przed zakwalifikowaniem do badania; transfuzja krwi lub preparatów krwiopochodnych w okresie do 3 miesięcy przed kwalifikacją do badania</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Cervarix: 53 CTR: 47</p>	<p>- immunogenność</p> <p>- działania niepożądane</p>



Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>NCT00345878</b> (podtyp IIA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- badanie <i>superiority</i></p> <p>- dwuośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby,</p> <p>- Malezja,</p> <p>- okres obserwacji 7 miesięcy,</p>	<p>- szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=135),</p> <p>- placebo w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=136)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe kobiety w wieku 18-35 lat</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> ciąża; stosowanie niezarejestrowanych leków; leczenie immunosupresantami lub innymi lekami immunomodulującymi przez minimum 14 dni w okresie do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; wcześniejszy udział w badaniach komponentów szczepionki Cervarix; choroba o ostrym przebiegu w okresie włączania do badania; podejrzenie możliwości wystąpienia reakcji alergicznej na którykolwiek ze składników szczepionki; chroniczna choroba neurologiczna, płucna, sercowo-naczyniowa, dotycząca wątroby lub nerek; transfuzja krwi i/lub innego produktu krwiopochodnego w okresie do 3 miesięcy przed pierwszą dawką szczepionki; wcześniejsze szczepienie przeciwko HPV; uczulenie na lateks</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Cervarix: 135 CTR: 136</p>	<p>- immunogenność</p> <p>-działania niepożądane</p>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>NCT00586339</b> (podtyp IIA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- badanie <i>superiority</i></p> <p>- randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby,</p> <p>- okres obserwacji: 12 miesięcy,</p> <p>- RPA</p>	<p>- szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) w 3 dawkach: 0. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc, populacja HIV+ (N=61)</p> <p>- szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) w 3 dawkach: 0. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc, populacja HIV- (N=30)</p> <p>- placebo (adjuwant aluminiowy) w 3 dawkach: 0. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc, populacja HIV+ (N=59)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety w wieku 18-25 lat; 0-6 partnerów seksualnych przed włączeniem do badania; w przypadku dojrzałości płciowej stosowanie antykoncepcji przez 30 dni przed szczepieniem i w okresie do 2 miesięcy po zakończeniu serii szczepień; poddanie się badaniu na obecność wirusa HIV i chęć poznania wynku</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> czynna gruźlica; profilaktyka lub terapia gruźlicy; anemia; zwiększone stężenie kreatyniny; zwiększony poziom enzymów wątrobowych (ALT); stosowanie niezarejestrowanych leków lub szczepionek w okresie 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki bądź planowane stosowanie ww produktów w okresie trwania badania (do 12 miesięcy); leczenie immunosupresantami lub innymi lekami wpływającymi na system w okresie do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; szczepienie szczepionką niezakazaną przez protokół w ciągu 30 dni przed i 30 dni po podaniu badanych szczepionek; wcześniejsze szczepienie przeciwko HPV; choroba nowotworowa lub autoimmunologiczna; uczulenie na lateks; choroba przewlekła; klinicznie istotne zaburzenia funkcjonowania płuc, układu krążenia, wątroby lub nerek; historia jakichkolwiek zaburzeń neurologicznych lub drgawki; udział w innych badaniach klinicznych; ciąża; okres karmienia piersią; podejrzenie lub rozpoznanie stanu obniżonej odporności immunologicznej (innej niż HIV u pacjentów z serpozytywnym wynikiem HIV); planowanie przyjmowania w trakcie trwania badania lub przyjmowanie w okresie 3 miesięcy poprzedzających pierwsze szczepienie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych; nadużywanie a alkoholu lub narkotyków; planowanie ciąży, prawdopodobieństwo zajścia w ciążę (określone przez badacza) lub planowanie przerwania stosowania antykoncepcji w czasie trwania badania i w okresie dwóch miesięcy po ostatnim szczepieniu</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Cervarix: 61+30 CTR: 59</p>	<p>- działania niepożądane</p>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>NCT00779766</b> (podtyp IIA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- badanie <i>superiority</i></p> <p>- wieloośrodkowe, randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby,</p> <p>- Chiny,</p> <p>- okres obserwacji: 48 miesięcy</p>	<p>- szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) w 3 dawkach: 0, 1 i 6 m-cu (N=3026),</p> <p>- placebo w 3 dawkach: 0, 1 i 6 m-cu (N=3025)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe kobiety w wieku od 18 do 25 lat; w przypadku dojrzałości płciowej stosowanie antykoncepcji przez 30 dni przed szczepieniem i w okresie do 2 miesięcy po zakończeniu serii szczepień; nienaruszona szyjka macicy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> stosowanie niezarejestrowanych leków lub szczepionek w okresie 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki bądź planowane stosowanie ww produktów w okresie trwania badania; leczenie immunosupresantami lub innymi lekami immunomodulującymi w okresie do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; szczepienie szczepionką niezakazaną przez protokół w ciągu 30 dni przed i 30 dni po podaniu badanych szczepionek; udział w innych badaniach klinicznych; planowanie ciąży, prawdopodobieństwo zajścia w ciążę (określone przez badacza) lub planowanie przerwania stosowania antykoncepcji w czasie trwania badania i w okresie dwóch miesięcy po ostatnim szczepieniu; ciąża; okres karmienia piersią; wcześniejsze szczepienie przeciw HPV; wywiad przewlekłej choroby wymagającej leczenia, np. nowotworowej lub autoimmunologicznej; uczulenie na którykolwiek ze składników szczepionki; uczulenie na lateks; podejrzenie lub rozpoznanie stanu obniżonej odporności immunologicznej; choroba przewlekła; planowanie przyjmowania w trakcie trwania badania lub przyjmowanie w okresie 3 miesięcy poprzedzających pierwsze szczepienie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych; kolposkopia w wywiadzie lub planowana kolposkopia</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Cervarix: 3026 CTR: 3025</p>	<p>- zapobieganie zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem HPV16 i/lub 18</p> <p>- zapobieganie zmianom CIN+ lub gorszym, ASCUS+ i LISL+ związanym z zakażeniem onkogennymi HPV</p> <p>- zapobieganie zakażeniom wirusami HPV16/18</p> <p>- działania niepożądane</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>NCT00996125</b> (podtyp IIA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- badanie <i>superiority</i></p> <p>- randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby,</p> <p>- okres obserwacji 12 miesięcy</p>	<p>- szczepienie przeciwko HPV (Cervarix) w 3 dawkach: 0, 1 i 6 m-cu (N=374),</p> <p>- placebo w 3 dawkach: 0, 1 i 6 m-cu (N=376),</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe dziewczynki w wieku 9-17 lat; w przypadku dojrzałości płciowej stosowanie antykoncepcji przez 30 dni przed szczepieniem i w okresie do 2 miesięcy po zakończeniu serii szczepień; nienaruszona szyjka macicy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> stosowanie niezarejestrowanych leków lub szczepionek w okresie 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki bądź planowane stosowanie ww produktów w okresie trwania badania; leczenie immunosupresantami lub innymi lekami wpływającymi na system w okresie do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; szczepienie szczepionką niezakazaną przez protokół w ciągu 30 dni przed i 30 dni po podaniu badanych szczepionek; udział w innych badaniach klinicznych; udział w innym badaniu klinicznym; planowanie ciąży, prawdopodobieństwo zajścia w ciążę (określone przez badacza) lub planowanie przerwania stosowania antykoncepcji w czasie trwania badania i w okresie dwóch miesięcy po ostatnim szczepieniu; ciąża; okres karmienia piersią; wcześniejsze szczepienie przeciw HPV; historia przewlekłej choroby wymagającej leczenia, np. choroba nowotworowa lub autoimmunologiczna; uczulenie na którykolwiek ze składników szczepionki; uczulenie na lateks; podejrzenie lub rozpoznanie stanu obniżonej odporności immunologicznej; choroba przewlekła; planowanie przyjmowania w trakcie trwania badania lub przyjmowanie w okresie 3 miesięcy poprzedzających pierwsze szczepienie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych;</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Cervarix: 374 CTR: 376</p>	<p>- działania niepożądane</p>

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad (wynik w granicach 0-5 punktów).

Wyniki oceny jakościowej w poszczególnych porównaniach są następujące:

- 11 badań porównujących szczepionkę Silgard z placebo: P007 (5 pkt), P013 (5 pkt), P015 (5 pkt), P018 (5 pkt), P019 (5 pkt), P020 (4 pkt), Yoshikawa 2013 (5 pkt), Li 2012 (4 pkt), Levin 2010 (4 pkt), Kang 2008 (5 pkt), NCT00411749 (5 pkt);
- 3 badania porównujące szczepionkę Silgard ze szczepionką Cervarix: Draper 2013 (5 pkt), Nelson 2013 (2 pkt), Einstein 2009 (2 pkt);
- 19 badań dotyczących szczepionki Cervarix: Costa Rica Vaccine Trial (5 pkt), PATRICIA (5 pkt), Sow 2013 (5 pkt), Pedersen 2012 (3 pkt), Kim 2011 (4 pkt), Leroux-Roeis 2011 (2 pkt), Schmeink 2011 (3 pkt), Bhatla 2010 (4 pkt), Kim 2010 (3 pkt), Ngan 2010 (4 pkt), Medina 2010 (2 pkt), Konno 2009 (1 pkt), Petaja 2009 (3 pkt), Harper 2004 (5 pkt), NCT00456807 (3 pkt), NCT00345878 (3 pkt), NCT00586339 (3 pkt), NCT00779766 (3 pkt), NCT00996125 (3 pkt).

Obniżenie oceny badań w skali Jada wynikało z braku metody podwójnie ślepej próby lub braku opisu metody randomizacji.

Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy wskazane przez wnioskodawcę opisano poniżej w rozdziale 3.3.1.5.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach syntezy wyników w analizie wnioskodawcy w sytuacji gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzono metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa. W analizie wnioskodawcy zaznaczono, iż warunkiem przeprowadzenia metaanalizy było podanie w publikacji wyniku w postaci odsetka pacjentów lub średniej z odchyleniem standardowym lub w formie umożliwiającej wyliczenie tych wartości.

Przy opracowaniu wyników korzystano z programu RevMan wersja 5.2.5.

W analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono analizy pośredniej porównującej Silgard vs Cervarix odnośnie skuteczności. Uzasadniono to heterogenicznością analizowanych populacji oraz brakiem szczegółowej definicji populacji ITT w badaniach dla szczepionki Cervarix.

Wnioskodawca przedstawił porównanie protokołów obserwacji w badaniach szczepionek (tabela poniżej, na podstawie Tabeli 13. AKL Wnioskodawcy).

Tabela 16. Porównanie protokołów obserwacji w badaniach szczepionek.

Szczepionka	ITT	PP
Silgard	<p><b>MITT-3</b> Modyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT) obejmowała kobiety niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV w 1. dniu, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki i u których brano pod uwagę przypadki począwszy od 1. miesiąca po podaniu 1. dawki.</p> <p>Populacja ta, w momencie wyjściowym, odpowiada w przybliżeniu ogólnej populacji kobiet, z punktu widzenia częstości występowania zakażeń HPV lub wywoływanych przez wirus chorób.</p>	<p><b>PPE</b> Podstawowe analizy skuteczności w odniesieniu do typów HPV zawartych w szczepionce (HPV 6, 11, 16 i 18), przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (PPE) (tj. wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1. roku od momentu włączenia do badania, brak większych odstępstw od protokołu i brak obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed przyjęciem 1. dawki ani w ciągu 1. miesiąca po podaniu 3. dawki (miesiąc 7.)). Pomiar skuteczności rozpoczęto po wizycie w 7. miesiącu. Łącznie, w momencie włączenia do badania, u 73% kobiet nie wykryto obecności żadnego z 4 typów HPV (ujemny wynik badania PCR i seronegatywność).</p>
Cervarix	<p><b>TVC</b> Pełna kohorta zaszczepionych (ang. <i>Total Vaccinated Cohort</i> - TVC) obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na ich status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania. Kohorta ta obejmowała kobiety z lub bez aktualnej i/lub wcześniejszej infekcji HPV. Liczenie przypadków w kohorcie TVC rozpoczęto w 1 dniu po podaniu pierwszej dawki.</p> <p>Szacowana skuteczność szczepionki jest niższa dla kohorty TVC, gdyż zawiera ona kobiety z istniejącymi wcześniej infekcjami/zmianami chorobowymi, na które</p>	<p><b>ATP</b> Wstępne analizy skuteczności objęły kohortę zgodną z protokołem, ang.: <i>ATP-According to Protocol</i> (kohorta ATP: obejmująca kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz były DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA-negatywne w miesiącu 6 wobec typu HPV uwzględnianego w analizie). Kohorta obejmowała kobiety z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego lub ze zmianami śród nabłonkowymi niskiego stopnia na początku badania, wykluczono zaś tylko kobiety ze zmianami śród nabłonkowymi wysokiego stopnia w badaniu cytologicznym (0,5% całkowitej populacji). Zliczanie</p>

Szczepionka	ITT	PP
	szczepionka Cervarix nie wpływa. Kohorta TVC jest zbliżona do ogólnej populacji kobiet w wieku od 15-25 lat.	przypadków dla kohorty ATP rozpoczęto w pierwszym dniu po podaniu trzeciej dawki szczepionki.

Odnosnie wybranych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa przeprowadzono porównanie pośrednie Silgard vs Cervarix względem wspólnej grupy kontrolnej - placebo. Porównanie pośrednie wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera. Nie uzasadniono wyboru punktów końcowych do analizy pośredniej oraz nie wskazano jakie badania zostały wykorzystane w porównaniach dla poszczególnych punktów końcowych.

#### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Głównym ograniczeniem włączonych do niniejszej analizy badań nad skutecznością szczepionek przeciw onkogennym typom HPV jest stosunkowo krótki czas obserwacji w odniesieniu do podstawowego ocenianego w przeglądzie punktu końcowego, tj. redukcji ryzyka rozwoju zmian nowotworowych związanych z infekcją onkogennymi szczepami HPV. Maksymalny czas obserwacji dla dostępnych obecnie badań wyniósł 5 lat w przypadku szczepionki Silgard oraz 8,4 roku w przypadku szczepionki Cervarix. Przy czym w przypadku szczepionki Cervarix 8,4-letnia obserwacja dotyczy populacji tylko z ośrodków brazylijskich badania Harper 2004 natomiast 6,4-letnia obserwacja dotyczy stosunkowo nielicznej populacji, tj. 1 113 osób (ok. 5% pacjentek u których oceniono skuteczność szczepienia), w tym 560 otrzymujących szczepienie przeciwko HPV. Ponieważ szacuje się, że czas pomiędzy zaistnieniem zakażenia onkogennym typem HPV a rozwojem zmian nowotworowych wynosi około 15-20 lat, tak krótki okres obserwacji uniemożliwia wiarygodną ocenę skuteczności obu badanych szczepionek w zapobieganiu zmianom nowotworowym. Niemniej jednak, w kontekście tego ograniczenia należy podkreślić, że zgodnie z zaleceniami FDA, pierwszorzędowy punkt końcowy: CIN2+ i potwierdzona obecność HPV16 lub 18 w pobranym materiale jest surogatem w badaniach oceniających skuteczność szczepionek w zapobieganiu nowotworom szyjki macicy. W zidentyfikowanych badaniach oceniane szczepionki cechowały się wysoką (>90%) skutecznością w zapobieganiu zmianom CIN2+.
- Drugim istotnym ograniczeniem analizy skuteczności szczepienia – szczególnie w świetle docelowej populacji, tj. dziewcząt w wieku 14 lat – wydaje się populacja, którą objęto badaniami. W badaniach dla obu szczepionek populacją badaną były bowiem głównie kobiety w wieku 16-26, które w większości przeszły już inicjację seksualną. Część populacji stanowiły zatem osoby potencjalnie i realnie narażone na zakażenie onkogennymi wirusami HPV (od tego ograniczenia wolne są analizy w populacjach per protocol oraz MITT-1 w badaniach dla szczepionki Silgard). Ograniczenie to jest istotne, ponieważ analiza skuteczności badanych szczepionek w populacji pacjentek z infekcją HPV wykazała zupełny brak skuteczności zarówno w odniesieniu do redukcji liczby zakażeń, jak i w stosunku do zapobiegania zmianom CIN+ i EGL. Ograniczenie to jest również ważne w świetle obserwacji głównego punktu końcowego, jakim jest redukcja zachorowań i śmiertelności z powodu raka szyjki macicy. W przypadku szczepień u osób seropozytywnych w stosunku do HPV16/18, udowodnienie skuteczności szczepienia w zapobieganiu zmianom nowotworowym lub braku takiej skuteczności może być wysoce niewiarygodne, ponieważ po około 20 latach niemożliwe wydaje się stwierdzenie, czy szczep i infekcja, która dokonała się przed podaniem szczepienia miała wpływ na powstanie zmiany nowotworowej. Wydaje się zatem zasadne analizowanie wyników w populacjach per-protocol (oraz MITT-1), aby ocenić skuteczność szczepionek w populacji docelowej, tj. u 14-letnich dziewcząt, które z dużym prawdopodobieństwem nie rozpoczęły jeszcze współżycia seksualnego (średni wiek inicjacji seksualnej kobiet w Polsce w 2011 roku wyniósł ok. 18,7 lat), a zatem nie były narażone na kontakt z wirusem.
- Ostatnim stosunkowo istotnym ograniczeniem wydaje się brak danych, pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego skuteczności obu szczepionek. Ograniczenie to jest związane z heterogennością analizowanych populacji. I tak, na przykład populacja ITT w badaniach dla szczepionki Cervarix może odpowiadać zarówno populacji MITT-2, jak i MITT-3 w badaniach dla szczepionki Silgard. Brak szczegółowej definicji populacji ITT dla szczepionki Cervarix uniemożliwia wiarygodną interpretację wyników porównania pośredniego. Przykładem może być próba pośredniego porównania skuteczności obu szczepionek w zapobieganiu zmianom CIN2+ z potwierdzeniem obecności HPV16 lub 18 (zgodnie z zaleceniami FDA jest to punkt końcowy przyjmowany jako surogat raka szyjki macicy). Analiza porównująca pośrednio dane dla populacji MITT-2 z badań dla szczepionki Silgard z danymi ITT dla szczepionki Cervarix wykazała RR=1,83 (95% CI: 0,178; 18,92; p=ns). Z kolei analiza porównująca pośrednio dane dla populacji MITT-3 z badań dla szczepionki Silgard z danymi ITT dla szczepionki Cervarix wykazała RR=10,36 (95% CI: 4,75; 22,58). Przedstawiony wyżej przykład porównania pośredniego



wskazuje na małą wiarygodność wykonywania porównań pośrednich dla niehomogennych analizowanych populacji.

- Kolejnym ograniczeniem jest główny oceniany punkt końcowy (VE, ang. *vaccine efficacy*), który uniemożliwia wykonanie pełnej syntezy ilościowej (metaanalizy). W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu wykonano równoległą analizę oceniającą względne ryzyko (RR) poszczególnych zdarzeń ocenianych w badaniach. W oparciu o wartość RR dla metaanalizowanych badań (oszacowanego przy użyciu oprogramowania RevMan) wyznaczono następnie wartość VE oraz 95% przedział ufności. Należy zauważyć, że przy wyznaczaniu RR, w przypadku danych, w których w grupie badanej nie wystąpiło żadne zdarzenie ocenianego punktu końcowego, oprogramowanie RevMan podstawia wartości 0,5 w miejsce wartości 0 – stąd punktowe oszacowanie VE nie mogło wynieść 100%.
- Stosunkowo niewielkim ograniczeniem analizy skuteczności wydaje się nieco gorsza jakość danych dla szczepionki Cervarix.
- W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa obu ocenianych szczepionek nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń. Podobnie jak w przypadku analizy skuteczności, niewielkim ograniczeniem wydaje się nieco gorsza jakość danych dla szczepionki Cervarix.
- Mniej istotnym ograniczeniem wydaje się brak danych dotyczących oceny jakości życia pacjentów otrzymujących Silgard lub Cervarix. Ograniczenie to wydaje się o tyle nieistotne, że analiza działań niepożądanych szczepień wykazała korzystny profil bezpieczeństwa, co prawdopodobnie w przypadku szczepień zdrowych osób ma najistotniejszy wpływ na ocenę jakości życia.”

W toku prac nad oceną szczepionki Cervarix przeprowadzono porównanie pośrednie Cervarix vs Silgard. W celu porównania obu szczepionek pod względem głównych punktów końcowych dotyczących skuteczności szczepionek przeciw HPV (ryzyka nieinwazyjnego gruczolakoraka szyjki macicy i śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy oraz infekcji wirusowych) przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera. Wspólną grupę referencyjną stanowiło placebo/kontrola. Według wnioskodawcy „zaobserwowane różnice pomiędzy badaniami w odniesieniu do charakterystyki populacji czy też metodyki badań wydają się być na tyle niewielkie, że przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy szczepionką Cervarix a szczepionką Silgard należy uznać za uprawnione”. W analizie odstąpiono od porównania pośredniego odnośnie bezpieczeństwa stosowania szczepionek.

W dalszej części niniejszego opracowania przedstawiono wyniki tego porównania.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

#### Wyniki bezpośredniego porównania Silgard vs grupa kontrolna (CTR)

W wyniku przeglądu odnaleziono 11 badań porównujących szczepionkę Silgard z placebo: P007, P013, P015, P018, P019, P020, Yoshikawa 2013, Li 2012, Levin 2010, Kang 2008, NCT00411749. W 9 badaniach grupę kontrolną stanowił adiuwant szczepionki (w tym w jednym badaniu dodatkowo podawano szczepionkę HBV w skojarzeniu z HPV lub placebo lub szczepionkę HPV16) w pozostałych 2 badaniach określono, iż podawano placebo.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania Cervarix vs grupa kontrolna dla populacji:

- **PP (per-protocol)**: pacjenci seronegatywni w stosunku do istotnych typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień, brak DNA istotnych typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień i przez 7 kolejnych miesięcy od rozpoczęcia szczepienia (badania przy użyciu PCR), nie naruszyli protokołu badania, obserwacja punktów końcowych rozpoczęta w 30 dni po zakończeniu całego cyklu szczepienia
- **MITT-1**: pacjenci, którzy otrzymali wszystkie 3 dawki szczepionki, seronegatywni w stosunku do istotnych typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień, brak DNA istotnych typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień i przez 7 kolejnych miesięcy od rozpoczęcia szczepienia (badania przy użyciu PCR), obserwacja punktów końcowych rozpoczęta w 30 dni po zakończeniu całego cyklu szczepienia;
- **MITT-2**: pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepionki, seronegatywni w stosunku do odpowiednich (tj. badanych) typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień, brak DNA odpowiednich (tj. badanych) typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień (badania przy użyciu PCR), obserwacja

---

punktów końcowych rozpoczęta w 30 dni po 1. dawce szczepienia, co najmniej 1 kontrolna wizyta po miesiącu od podania pierwszej dawki szczepienia;

- *MITT-3*: pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepionki, dowolny status serologiczny w stosunku do HPV, dowolny status w badaniu DNA HPV (badanie PCR), obserwacja punktów końcowych rozpoczęta w 30 dni po 1. dawce szczepienia, co najmniej 1 kontrolna wizyta po miesiącu od podania pierwszej dawki szczepienia;
- *Restricted MITT-2 (R-MITT-2)*: pacjenci seronegatywni w stosunku do wszystkich typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień (badania przy użyciu PCR), brak zmian w badaniu cytologicznym w dniu rozpoczęcia szczepienia (test Papanicolau), obserwacja punktów końcowych rozpoczęta w 30 dni po 1. dawce szczepienia.

W analizie wnioskodawcy zastosowano obliczenia odnośnie wyznaczenia skuteczności szczepionki (ang. *vaccine efficacy, VE*) obliczana według wzoru:

$$VE=100\% * (1- \text{ryzyko zdarzenia w grupie ze szczepionką/ryzyko zdarzenia w grupie placebo})$$

Wnioskodawca zaznaczył, iż VE w EBM i HTA definiowane jest jako względna redukcja ryzyka (RRR) i można ją wyznaczyć jako różnica jedności i RR.

Tabela 17. Wyniki bezpośredniego porównania Silgard vs Kontrola

Punkt końcowy	Badanie	Silgard			Kontrola			p	Metaanaliza lub wyniki pojedynczego badania		
		n	N	%	n	N	%		RR (95% CI)	RD (95% CI)	VE (95% CI)
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV 16/18 (analiza populacji PP)</b>											
CIN+, AIS, rak	P013	0	2200	0,0	28	2222	1,3	<0,0001	0,07 (0,03; 0,17) p<0,00001	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,0002	93 (83; 97)
	P015	4	5301	0,1	33	5258	0,6	<0,0001			
	P019	1	1601	0,1	13	1579	0,8	0,0009			
CIN2+, AIS, rak	P015	0	5301	0,0	21	5258	0,4	<0,0001	0,05 (0,01; 0,28) p=0,0005	-0,00 (-0,01; -0,00) p<0,0001	95 (72; 99)
	P019	1	1601	0,1	6	1579	0,4	0,0682			
CIN2+	P013	0	2200	0,0	19	2222	0,9	<0,0001	0,06 (0,01; 0,31) p=0,0008	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,04	94 (69; 99)
	P019	1	1601	0,1	6	1579	0,4	0,0682			
CIN1	P013	0	2200	0,0	17	2222	0,8	<0,0001	0,03 (0,00; 0,48) p=0,01	-0,01 (-0,01; -0,00) p<0,0001	97 (52; 100)
CIN2	P013	0	2200	0,0	13	2222	0,6	0,0002	0,03 (0,00; 0,25) p=0,0009	-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,009	97 (75; 100)
	P015	0	5301	0,0	15	5258	0,3	<0,0001			
CIN3	P013	0	2200	0,0	8	2222	0,4	0,0002	0,04 (0,01; 0,31) p=0,002	-0,00 (-0,00; -0,00)	96 (69; 99)
	P015	0	5301	0,0	15	5258	0,3	<0,0001			
AIS	P013	0	2200	0,0	5	2222	0,2	0,0624	0,14 (0,02; 1,17) p=0,07	-0,00 (-0,00; -0,00) p=0,46	86 (-17; 98)
	P015	0	5301	0,0	1	5258	0	0,4980			
AIS	P019	0	1823	0	0	1803	0	-	-	-	-
Rak szyjki macicy	P013	0	2200	0	0	2222	0	-	-	-	-
Rak szyjki macicy	P015	0	5301	0	0	5258	0	-	-	-	-
Rak szyjki macicy	P019	0	1823	0	0	1803	0	-	-	-	-
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV 16 (analiza populacji PP)</b>											
CIN+, AIS, rak	P013	0	1887	0	22	1847	1,2	<0,0001	0,09 (0,03; 0,24) p<0,00001	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,03	91 (76; 97)
	P015	4	4552	0,1	25	4405	0,6	<0,0001			
CIN2+, AIS, rak	P015	0	4552	0	16	4405	0,4	<0,0001	0,03 (0,00; 0,49) p=0,01	-0,00 (-0,01; -0,00) p<0,0001	97 (51; 100)
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV 18 (analiza populacji PP)</b>											
CIN+, AIS, rak	P013	0	2101	0	8	2120	0,4	0,0078	0,05 (0,01; 0,37) p=0,003	-0,00 (-0,00; -0,00) p<0,0001	95 (63; 99)
	P015	0	5051	0	11	4968	0,2	0,0004			
CIN2+, AIS, rak	P015	0	5051	0	8	4968	0,2	0,0036	0,06 (0,00; 1,00) p=0,05	-0,00 (-0,00; -0,00) p=0,008	94 (0; 100)
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV 16/18 (analiza populacji MITT-2)</b>											
CIN2+, AIS, rak	P019	3	1823	0,2	8	1803	0,4	0,1433	0,37 (0,10; 1,40)	-0,00 (-0,01; -0,00)	97 (80; 100)
	P015	1	5736	<0,1	36	5766	0,6	<0,0001			
CIN	P019	3	1823	0,2	21	1803	1,2	0,0001	0,14 (0,04; 0,47) p=0,001	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,0002	86 (53; 96)
CIN2	P015	1	5736	<0,1	27	5766	0,5	<0,0001	0,04 (0,01; 0,27) p=0,001	-0,00 (-0,01; -0,00) p<0,0001	96 (73; 99)

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

Punkt końcowy	Badanie	Silgard			Kontrola			p	Metaanaliza lub wyniki pojedynczego badania		
		n	N	%	n	N	%		RR (95% CI)	RD (95% CI)	VE (95% CI)
CIN3	P015	0	5736	0	24	5766	0,4	<0,0001	0,02 (0,00; 0,34) p=0,007	-0,00 (-0,01; -0,00) p<0,0001	98 (66; 100)
AIS	P015	0	5736	0	4	5766	0,1	0,1249	0,11 (0,01; 2,07) p=0,14	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,07	89 (-107; 99)
Rak szyjki macicy	P015	0	5736	0	0	5766	0,0	-	-	-	-
CIN2+, AIS, rak (zw.HPV16)	P015	1	4944	<0,1	28	4957	0,6	<0,0001	0,04 (0,00; 0,26) p=0,001	-0,01 (-0,01; -0,00) p<0,0001	96 (74; 100)
CIN2+, AIS, rak (zw. z HPV18)	P015	0	5477	0	11	5508	0,2	0,001	0,04 (0,00; 0,74) p=0,03	-0,00 (-0,00; -0,00) p=0,001	96 (26; 100)
CIN+, AIS, rak	P015	93	5947	1,6	174	5973	2,9	<0,0001	0,54 (0,42; 0,69) p<0,0001	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,0001	46 (31; 58)
CIN2+, AIS, rak	P015	67	5947	1,1	111	5973	1,9	0,001	0,64 (0,49; 0,83) p=0,001	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,0009	36 (17; 51)
	P019	21	1886	1,1	27	1883	1,4	0,3804			
CIN	P019	28	1886	1,5	48	1883	2,5	0,0201	0,58 (0,37; 0,92) p=0,02	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,02	42 (8; 63)
CIN2	P015	36	5947	0,6	74	5973	1,2	0,0003	0,49 (0,33; 0,73) p=0,0004	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,003	51 (27; 67)
CIN3	P015	45	5947	0,8	80	5973	1,3	0,0018	0,56 (0,39; 0,81) p=0,002	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,002	44 (19; 61)
AIS	P015	4	5947	0,1	6	5973	0,1	0,7538	0,60 (0,19; 1,94) p=0,39	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,39	40 (-94; 81)
	P019	0	1886	0	1	1883	<0,1	0,4996			
Rak szyjki macicy	P015	0	5947	0	0	5973	0	-	-	-	-
Rak szyjki macicy	P019	0	1886	0	0	1883	0	-	-	-	-
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV 16 (analiza populacji MITT-2)</b>											
CIN2+, AIS, rak	P015	62	5947	1	99	5973	1,7	0,0036	0,63 (0,46; 0,86) p=0,002	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,004	37 (14; 54)
CIN+, AIS, rak	P015	86	5947	1	149	5973	2,5	<0,0001	0,62 (0,50; 0,76) p<0,00001	-0,01 (-0,01; -0,01) p<0,00001	38 (24; 50)
	P013	54	2607	2,1	79	2611	3	0,0287			
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV 18 (analiza populacji MITT-2)</b>											
CIN2+, AIS, rak	P015	5	5947	0,1	22	5973	0,4	0,0015	0,23 (0,09; 0,60) p=0,003	-0,00 (-0,00; -0,00) p=0,001	77 (40; 91)
CIN+, AIS, rak	P015	10	5947	0,2	39	5973	0,7	<0,0001	0,30 (0,18; 0,50) p<0,00001	-0,01 (-0,01; -0,00) p<0,00001	70 (50; 82)
	P013	8	2607	0,3	22	2611	0,8	0,0105			
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18 (analiza populacji PP)</b>											
CIN+, AIS, rak	P015	4	5383	0,1	43	5370	0,8	<0,0001	0,06 (0,02; 0,14) p<0,00001	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,02	94 (86; 98)
	P013	0	2240	0	37	2258	1,6	<0,0001			
CIN	P019	1	1615	0,1	17	1607	1,1	<0,0001	0,06 (0,01; 0,44) p=0,006	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,0001	94 (56; 99)
CIN1	P015	4	5383	0,1	31	5370	0,6	<0,0001	0,08 (0,03; 0,21) p<0,00001	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,01	92 (79; 97)
	P013	0	2240	0	25	2258	1,1	<0,0001			
CIN2+	P015	0	5383	0	22	5370	0,4	<0,0001	0,04 (0,01; 0,17) p<0,00001	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,0008	96 (83; 99)
	P013	0	2240	0	20	2258	0,9	<0,0001			
	P019	1	1615	0,1	6	1607	0,4	0,0694			
CIN2	P015	0	5383	0	16	5370	0,3	<0,0001	0,03 (0,00; 0,24) p=0,0007	-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,01	97 (76; 100)
	P013	0	2240	0	14	2258	0,6	0,0001			

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

Punkt końcowy	Badanie	Silgard			Kontrola			p	Metaanaliza lub wyniki pojedynczego badania		
		n	N	%	n	N	%		RR (95% CI)	RD (95% CI)	VE (95% CI)
CIN3	P015	0	5383	0	15	5370	0,3	<0,0001	0,04 (0,01; 0,31) p=0,002	-0,00 (-0,00; -0,00) p<0,00001	96 (69; 99)
	P013	0	2240	0	8	2258	0,4	0,0078			
AIS	P015	0	5383	0	1	5370	0	0,4994	0,14 (0,02; 1,17) p=0,07	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,46	86 (-17; 98)
	P013	0	2240	0	5	2258	0,2	0,0624			
W badaniach P013, P015, P019 brak przypadków wystąpienia raka szyjki macicy, a w badaniu P019 brak również przypadków wystąpienia AIS.											
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV 6 (analiza populacji PP)</b>											
CIN+, AIS, rak	P015	0	4723	0	11	4643	0,2	0,0004	0,05 (0,01; 0,39) p=0,004	-0,00 (-0,00; -0,00) p<0,00001	95 (61; 99)
	P013	0	1960	0	7	1975	0,4	0,0156			
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV 6 (analiza populacji PP)</b>											
CIN+, AIS, rak	P015	0	4723	0	2	4643	0,0	0,2457	0,17 (0,02; 1,38) p=0,1	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,06	83 (-38; 98)
	P013	0	1960	0	3	1975	0,2	0,2498			
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18 (analiza populacji MITT-3)</b>											
CIN2+, AIS, rak	P019	21	1886	1,1	27	1883	1,4	0,3804	0,78 (0,44; 1,37) p=0,38	-0,00 (-0,01; 0,00) p=0,38	22 (-37; 56)
CIN+, AIS, rak	P015	102	5947	1,7	192	5973	3,2	<0,0001	0,55 (0,46; 0,66) p<0,00001	-0,02 (-0,02; -0,01) p<0,00001	45 (34; 54)
	P013	65	2607	2,5	113	2611	4,3	0,0003			
CIN	P019	29	1886	1,5	55	1883	2,9	0,004	0,53 (0,34; 0,82) p=0,005	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,004	47 (18; 66)
CIN1	P015	55	5947	0,9	125	5973	2,1	<0,0001	0,46 (0,36; 0,59) p<0,00001	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,00001	54 (41; 64)
	P013	41	2607	1,6	83	2611	3,2	0,0001			
CIN2+	P015	68	5947	1,1	116	5973	1,9	0,0004	0,65 (0,52; 0,82) p=0,0003	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,0003	35 (18; 48)
	P013	48	2607	1,8	62	2611	2,4	0,1799			
CIN2	P015	37	5947	0,6	77	5973	1,3	0,0002	0,64 (0,36; 1,15) p=0,14	-0,01 (-0,01; -0,00) p<0,0001	36 (-15; 64)
	P013	35	2607	1,3	40	2611	1,5	0,5654			
CIN3	P015	45	5947	0,8	83	5973	1,4	0,0008	0,54 (0,38; 0,78) p=0,001	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,0008	46 (22; 62)
CIN3, AIS	P013	35	2607	1,3	35	2611	1,3	0,9949	1,00 (0,63; 1,60) p=0,99	0,00(-0,01; 0,01) p=0,9948	0 (-60; 37)
AIS	P015	4	5947	0,1	6	5973	0,1	0,7538	0,67 (0,19; 2,37) p=0,53	0,00(0,00; 0,00) p=0,5312	33 (-137; 81)
Rak szyjki macicy	P013	0	5947	0	0	5973	0	-	-	-	-
Rak szyjki macicy	P015	0	2607	0	0	2611	0	-	-	-	-
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV 6 (analiza populacji MITT-3)</b>											
CIN+, AIS, rak	P015	8	5947	0,1	25	5973	0,4	0,0031	0,28 (0,15; 0,53) p<0,00001	-0,00 (-0,01; -0,00) p<0,00001	72 (47; 85)
	P013	4	2607	0,2	18	2611	0,7	0,0043			
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV 11 (analiza populacji MITT-3)</b>											
CIN+, AIS, rak	P015	4	5947	0,1	7	5973	0,1	0,5487	0,24 (0,02; 2,74) p=0,25	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,369	76 (-174; 98)
	P013	0	2607	0	9	2611	0,3	0,0039		-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,0027	
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18 (analiza populacji R-MITT-2)</b>											
CIN	P019	3	1841	0,2	27	1833	1,5	<0,0001	0,11 (0,03; 0,36) p=0,0003	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,0001	89 (64; 97)

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

Punkt końcowy	Badanie	Silgard			Kontrola			p	Metaanaliza lub wyniki pojedynczego badania		
		n	N	%	n	N	%		RR (95% CI)	RD (95% CI)	VE (95% CI)
CIN2+, AIS, rak	P019	3	1841	0,2	8	1833	0,4	0,1446	0,37 (0,10; 1,41) p=0,15	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,1295	63 (-41; 90)
CIN+, AIS, rak	P015	4	3789	0,1	48	3826	1,3	<0,0001	0,05 (0,02; 0,13) p<0,00001	-0,02 (-0,03; -0,01) p=0,004	95 (87; 98)
	P013	0	1683	0,0	39	1697	2,3	<0,0001			
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem dowolnym typem wirusa HPV (analiza populacji R-MITT-2)</b>											
CIN+, AIS, rak	P015	112	3789	3	141	3826	3,7	0,0758	0,78 (0,66; 0,93) p=0,006	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,006	22 (7; 34)
	P013	102	1683	6,1	135	1697	8,0	0,0310			
CIN1	P015	99	3789	2,6	122	3826	3,2	0,1344	0,80 (0,66; 0,96) p=0,02	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,02	20 (4; 34)
	P013	90	1683	5,3	117	1697	6,9	0,0607			
CIN2+	P015	32	3789	0,8	51	3826	1,3	0,0401	0,62 (0,45; 0,86) p=0,004	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,004	38 (14; 55)
	P013	26	1683	1,5	43	1697	2,5	0,0421			
CIN2	P015	22	3789	0,6	41	3826	1,1	0,0180	0,57 (0,39; 0,84) p=0,004	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,004	43 (16; 61)
	P013	19	1683	1,1	31	1697	1,8	0,0929			
CIN3	P015	18	3789	0,5	29	3826	0,8	0,1150	0,57 (0,36; 0,90) p=0,02	-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,01	43 (10; 64)
	P013	10	1683	0,6	21	1697	1,2	0,0498			
AIS	P015	0	3789	0	2	3826	0,1	0,5000	0,17 (0,02; 1,40) p=0,1	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,06	83 (-40; 98)
	P013	0	1683	0	3	1697	0,2	0,2498			
Rak szyjki macicy	P015	0	3789	0	0	3826	0	-	-	-	-
	P013	0	1683	0	0	1697	0	-	-	-	-
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV innym niż HPV6/11/16/18 (analiza populacji MITT-3)</b>											
CIN2+, AIS, rak	P019	40	1886	2,1	25	1883	1,3	0,0614	1,60 (0,97; 2,62) p=0,06	0,01 (-0,00; 0,02) p=0,06	-60 (-162; 3)
CIN+ AIS, rak	P013	225	2607	8,6	241	2611	9,2	0,4477	0,94 (0,79; 1,11) p=0,45	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,45	6 (-11; 21)
CIN1	P013	188	2607	7,2	216	2611	8,3	0,1515	0,87 (0,72; 1,05) p=0,15	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,15	13 (-5; 28)
CIN2+	P013	71	2607	2,7	58	2611	2,2	0,2429	1,23 (0,87; 1,73) p=0,24	0,01 (0,00; 0,01) p=0,24	-23 (-73; 13)
CIN2	P013	50	2607	1,9	48	2611	1,8	0,8324	1,04 (0,70; 1,54) p=0,83	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,83	-4 (-122; 21)
CIN3/AIS	P013	33	2607	1,3	25	2611	1,0	0,2881	1,32 (0,79; 2,22) p=0,29	0,00 (0,00; 0,01) p=0,29	-32 (-122; 21)
Rak szyjki macicy	P013	0	2607	0,0	0	2611	0,0	-	-	-	-
<b>Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV innym niż HPV6/11/16/18 (analiza populacji R-MITT-2)</b>											
CIN2+	P019	13	1841	0,7	4	1833	0,2	0,0485	3,24 (1,06; 9,91) p=0,04	0,00 (0,00; 0,01) p=0,03	-224 (-891; -6)
<b>Zmiany EGL związane z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP, per-protocol)</b>											
EGL	P019	0	1615	0,0	7	1607	0,4	0,0079	0,02 (0,01; 0,07) p<0,00001	0,01 (-0,01; -0,01) p=0,0009	98 (93; 99)
	P015	1	5401	0,0	70	5387	1,3	<0,0001			
	P013	0	2261	0,0	40	2279	1,8	<0,0001			
	Yoshikawa 2013	0	419	0,0	5	422	1,2	0,0618			
Kłykcina, VIN1, VaIN1	P015	1	5401	0,0	65	5387	1,2	<0,0001	0,02 (0,00; 0,08) p<0,00001	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,00001	98 (92; 100)
	P013	0	2261	0,0	34	2279	1,5	<0,0001			



Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

Punkt końcowy	Badanie	Silgard			Kontrola			p	Metaanaliza lub wyniki pojedynczego badania		
		n	N	%	n	N	%		RR (95% CI)	RD (95% CI)	VE (95% CI)
Kłykciny kończyste	P019	0	1615	0,0	7	1607	0,4	<b>0,0079</b>	0,07 (0,00; 1,16) p=0,06	-0,00 (-0,01; - 0,00) p=0,01	93 (-16; 100)
VIN 2/3 lub VaIN 2/3	P019	0	1615	0,0	0	1607	0,0	-	<b>0,07 (0,01; 0,54) p=0,01</b>	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,15	-
	P015	0	5401	0,0	6	5387	0,1	0,0142			<b>93 (45; 99)</b>
	P013	0	2261	0,0	7	2279	0,3	<b>0,0084</b>			
Rak pochwy lub sromu	P015	0	5401	0,0	0	5387	0,0	-	-	-	-
	P013	0	2261	0,0	0	2279	0,0	-	-	-	-
EGL + (związane z zakażeniem HPV6)	P015	1	4738	0,0	56	4656	1,2	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,02 (0,01; 0,10) p&lt;0,00001</b>	<b>-0,01 (-0,01; - 0,00) p&lt;0,00001</b>	<b>98 (90; 99)</b>
	P013	0	1978	0,0	23	1991	1,2	<b>&lt;0,0001</b>			
	Yoshikawa 2013	0	400	0,0	1	376	0,3	0,4845			
EGL + (związane z zakażeniem HPV11)	P015	0	4738	0,0	9	4656	0,2	<b>0,0025</b>	<b>0,05 (0,01; 0,37) p=0,003</b>	<b>-0,00 (-0,01; - 0,00) p=0,05</b>	<b>95 (63; 99)</b>
	P013	0	1978	0,0	10	1991	0,5	<b>0,0016</b>			
	Yoshikawa 2013	0	400	0,0	0	376	0,0	-			
EGL + (związane z zakażeniem HPV16)	P015	0	4558	0,0	15	4410	0,3	<b>0,0001</b>	<b>0,05 (0,01; 0,26) p=0,0003</b>	<b>-0,00 (-0,01; -0,00) p&lt;0,00001</b>	<b>95 (74; 99)</b>
	P013	0	1890	0,0	10	1855	0,5	<b>0,0014</b>			
	Yoshikawa 2013	0	371	0,0	3	378	0,8	0,2491			
EGL + (związane z zakażeniem HPV18)	P015	0	5067	0,0	6	4980	0,1	<b>0,0135</b>	<b>0,13 (0,02; 0,71) p=0,02</b>	<b>-0,00 (-0,00; -0,00) p=0,005</b>	<b>87 (29; 98)</b>
	P013	0	2120	0,0	3	2136	0,1	0,0843			
	Yoshikawa 2013	0	403	0,0	1	396	0,3	0,4956			
EGL (związane z zakażeniem HPV6/11)	Yoshikawa 2013	0	400	0,0	1	376	0,3	0,4845	0,31 (0,01; 7,67) p=0,4769	-0,003 (-0,008; 0,003) p=0,3167	69 (-676; 99)
EGL (związane z zakażeniem HPV16/18)	Yoshikawa 2013	0	415	0,0	4	417	1,0	0,1241	0,11 (0,01; 2,07) p=0,1409	-0,010 (-0,019; 0,000) p=0,0445	89 (-107; 99)
<b>Zmiany EGL związane z zakażeniem wirusami HPV 6/11/16/18 (analiza populacji MITT-3)</b>											
EGL	P019	11	1886	0,6	12	1883	0,6	0,8313	<b>0,39 (0,23; 0,65) p=0,0004</b>	<b>-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,06</b>	<b>61 (35; 77)</b>
	P015	42	6016	0,7	145	6027	2,4	<b>&lt;0,0001</b>			
	P013	26	2671	1,0	80	2668	3,0	<b>&lt;0,0001</b>			
Kłykcina, VIN1, Va-IN1	P015	40	6016	0,7	132	6027	2,2	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,30 (0,23; 0,40) p&lt;0,00001</b>	<b>-0,02 (-0,02; -0,01) p&lt;0,00001</b>	<b>70 (60; 77)</b>
	P013	22	2671	0,8	72	2668	2,7	<b>&lt;0,0001</b>			
kłykciny kończyste	P019	7	1886	0,4	12	1883	0,6	0,2487	0,58 (0,23; 1,48) p=0,25	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,25	42 (-48; 77)
VIN 2/3 lub VaIN 2/3	P019	2	1886	0,1	0	1883	0	0,4999	<b>0,36 (0,18; 0,72) p=0,004</b>	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,36	<b>64 (28; 82)</b>
	P015	4	6016	0,1	18	6027	0,3	<b>0,0043</b>			
	P013	4	2671	0,1	11	2668	0,4	0,0763			
Rak pochwy lub sromu	P015	0	6016	0	0	6027	0	0	-	-	-
	P013	0	2671	0	0	2668	0	0	-	-	-
EGL + (związane z zakażeniem HPV6)	P015	36	6016	0,6	114	6027	1,9	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,33 (0,25; 0,45) p&lt;0,00001</b>	<b>-0,01 (-0,02; -0,01) p&lt;0,00001</b>	<b>67 (55; 75)</b>
	P013	19	2671	0,7	51	2668	1,9	<b>0,0001</b>			

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

Punkt końcowy	Badanie	Silgard			Kontrola			p	Metaanaliza lub wyniki pojedynczego badania		
		n	N	%	n	N	%		RR (95% CI)	RD (95% CI)	VE (95% CI)
EGL + (związane z zakażeniem HPV11)	P015	2	6016	0,0	18	6027	0,3	<b>0,0004</b>	<b>0,12 (0,04; 0,33) p&lt;0,0001</b>	<b>-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,006</b>	<b>88 (67; 96)</b>
	P013	2	2671	0,1	16	2668	0,6	<b>0,0007</b>			
EGL + (związane z zakażeniem HPV16)	P015	6	6016	0,1	34	6027	0,6	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,21 (0,11; 0,40) p&lt;0,00001</b>	<b>-0,00 (-0,01; -0,00) p&lt;0,00001</b>	<b>79 (60; 89)</b>
	P013	5	2671	0,2	19	2668	0,7	<b>0,0040</b>			
EGL + (związane z zakażeniem HPV18)	P015	1	6016	0	12	6027	0,2	<b>0,0034</b>	<b>0,10 (0,01; 0,77) p=0,03</b>	<b>0,00 (-0,00; -0,00) p=0,007</b>	<b>90 (23; 99)</b>
	P013	1	2671	0	8	2668	0,3	<b>0,0213</b>			
<b>Zmiany EGL związane z zakażeniem dowolnymi wirusami HPV (analiza populacji PP, per-protocol)</b>											
EGL	P013	25	2380	1,1	66	2390	2,8	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,38 (0,24; 0,60) p=&lt;0,0001</b>	<b>-0,02 (-0,02; -0,01) p=&lt;0,0001</b>	<b>62 (40; 76)</b>
Kłykcina, VIN1, VaIN1	P013	23	2380	1	60	2390	2,5	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,38 (0,24; 0,62) p=&lt;0,0001</b>	<b>-0,02 (-0,02; -0,01) p=&lt;0,0001</b>	<b>62 (38; 76)</b>
VIN2/3, VaIN2/3	P013	2	2380	0,1	11	2390	0,5	<b>0,0223</b>	<b>0,18 (0,04; 0,82) p=0,03</b>	<b>-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,01</b>	<b>82 (18; 96)</b>
Rak pochwy / sromu	P013	1	2380	0	0	2390	0	0,4990	3,01 (0,12; 73,91) p=0,5	0,00 (0,00; 0,00) p=0,32	-201 (-7291; 88)
<b>Zmiany EGL związane z zakażeniem dowolnymi wirusami HPV (analiza populacji R-MITT-2)</b>											
EGL	P013	35	1726	2	68	1733	3,9	<b>0,001</b>	<b>0,34 (0,15; 0,79) p=0,01</b>	<b>-0,02 (-0,02; -0,01) p&lt;0,00001</b>	<b>48 (23; 65)</b>
	P015	21	3837	0,5	95	3856	2,5	<b>&lt;0,0001</b>			<b>78 (64; 86)</b>
Kłykcina, VIN1, VaIN1	P013	31	1726	1,8	64	1733	3,7	<b>0,0006</b>	<b>0,34 (0,17; 0,69) p=0,003</b>	<b>-0,02 (-0,02; -0,01) p&lt;0,00001</b>	<b>51 (26; 68)</b>
	P015	20	3837	0,5	84	3856	2,2	<b>&lt;0,0001</b>			<b>76 (61; 85)</b>
VIN2/3, VaIN2/3	P013	3	1726	0,2	10	1733	0,6	0,0917	<b>0,15 (0,05; 0,44) p=0,0005</b>	<b>-0,00 (-0,01; -0,00) p&lt;0,0001</b>	<b>85 (56; 95)</b>
	P015	1	3837	0	16	3856	0,4	<b>0,0003</b>			
Rak pochwy / sromu	P013	1	1726	0,1	0	1733	0	0,4990	3,01 (0,12; 73,89) p=0,5	0,00 (0,00; 0,00) p=0,32	-201 (-7289; 88)
	P015	0	3837	0	0	3856	0	-			
<b>Zmiany EGL związane z zakażeniem dowolnymi wirusami HPV (analiza populacji MITT-3)</b>											
EGL	P013	87	2671	3,3	126	2668	4,7	<b>0,0062</b>	0,60 (0,50; 0,72) p<0,00001	<b>-0,01 (-0,02; -0,01) p&lt;0,00001</b>	<b>40 (28; 50)</b>
	P015	96	6016	1,6	177	6027	2,9	<b>&lt;0,0001</b>			
Kłykcina, VIN1, VaIN1	P013	77	2671	2,9	118	2668	4,4	<b>0,0027</b>	0,59 (0,49; 0,72) p<0,00001	<b>-0,01 (-0,02; -0,01) p&lt;0,00001</b>	<b>41 (28; 51)</b>
	P015	90	6016	1,5	163	6027	2,7	<b>&lt;0,0001</b>			
VIN2/3, VaIN2/3	P013	12	2671	0,4	18	2668	0,7	0,2706	0,50 (0,30; 0,84) p=0,009	<b>-0,00 (-0,00; -0,00) p=0,008</b>	<b>50 (16; 70)</b>
	P015	9	6016	0,1	24	6027	0,4	<b>0,0091</b>			
Rak pochwy / sromu	P013	1	2671	0	0	2668	0	1,0000	3,00 (0,12; 73,53) p=0,5	0,00 (0,00; 0,00) p=0,32	-200 (-7253; 88)
Rak pochwy / sromu	P015	0	6016	0	0	6027	0	-	-	-	-
<b>Zmiany EGL i/lub CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji per-protocol)</b>											
EGL/CIN+ (związane z HPV6/11/16/18)	P013	0	2263	0	70	2279	3,1	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,01 (0,00; 0,09) p&lt;0,0001</b>	<b>-0,03 (-0,04; -0,02) p&lt;0,00001</b>	<b>99 (91; 100)</b>
	P007	0	235	0	6	233	2,6	<b>0,0147</b>			
EGL/CIN+ (z HPV6)	P013	0	1980	0	26	1991	1,3	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,02 (0,00; 0,31) p=0,005</b>	<b>-0,01 (-0,02; -0,01) p=&lt;0,0001</b>	<b>98 (69; 100)</b>
EGL/CIN+ (z HPV11)	P013	0	1980	0	12	1991	0,6	<b>0,0005</b>	<b>0,04 (0,00; 0,68) p=0,03</b>	<b>-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,0008</b>	<b>96 (32; 100)</b>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

Punkt końcowy	Badanie	Silgard			Kontrola			p	Metaanaliza lub wyniki pojedynczego badania		
		n	N	%	n	N	%		RR (95% CI)	RD (95% CI)	VE (95% CI)
EGL/CIN+(z HPV16)	P013	0	1892	0	30	1855	1,6	<0,0001	0,02 (0,00; 0,26) p=0,004	-0,02 (-0,02; -0,01) p<0,0001	98 (74; 100)
EGL/CIN+(z HPV18)	P013	0	2121	0	10	2136	0,5	0,0019	0,05 (0,00; 0,82) p=0,04	-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,003	95 (18; 100)
<b>Zmiany EGL i/lub CIN+ związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18 (analiza populacji MITT-3)</b>											
EGL/CIN+ (związane z HPV6/11/16/18)	P013	87	2673	3,3	173	2672	6,5	<0,0001	0,48 (0,38; 0,62) p<0,00001	-0,03 (-0,04; -0,02) p<0,00001	52 (38; 62)
	P007	3	268	1,1	14	269	5,2	0,0114			
EGL/CIN+ (z HPV6)	P013	22	2673	0,8	62	2672	2,3	<0,0001	0,35 (0,22; 0,58) p<0,0001	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,0001	65 (42; 78)
EGL/CIN+ (z HPV11)	P013	2	2673	0,1	21	2672	0,8	<0,0001	0,10 (0,02; 0,41) p=0,001	-0,01 (-0,01; -0,00) p<0,0001	90 (59; 98)
EGL/CIN+(z HPV16)	P013	58	2673	2,2	91	2672	3,4	0,0061	0,64 (0,46; 0,88) p=0,007	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,006	36 (12; 54)
EGL/CIN+(z HPV18)	P013	9	2673	0,3	28	2672	1	0,0016	0,32 (0,15; 0,68) p=0,003	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,002	68 (32; 85)
<b>Zmiany EGL i/lub CIN+ związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18 (analiza populacji MITT-2)</b>											
EGL/CIN+ (związane z HPV6/11/16/18)	P015	8	3839	0,2	119	3856	3,1	<0,0001	0,07 (0,03; 0,14) p<0,0001	-0,03 (-0,03; -0,02) p<0,0001	93 (86; 97)
<b>Zmiany EGL i/lub CIN+ związane z zakażeniem dowolnym typem lub innym niż HPV 6/11/16/18 (analiza populacji R-MITT-2)</b>											
EGL/CIN+	P015	121	3839	3,2	116	3858	3,0	0,7125	1,05 (0,82; 1,35) p=0,71	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,71	-5 (-35; 18)
<b>Zmiany EGL i/lub CIN+ związane z zakażeniem dowolnym typem HPV (analiza populacji R-MITT-2)</b>											
EGL/CIN+	P015	125	3839	3,3	213	3858	5,5	<0,0001	0,59 (0,48; 0,73) p<0,0001	-0,02 (-0,03; -0,01) p<0,0001	41 (26; 52)
<b>Zmiany EGL i/lub CIN+ związane z zakażeniem dowolnym typem HPV (analiza populacji MITT-3)</b>											
EGL/CIN+	P015	452	6021	7,5	567	6029	9,4	0,0001	0,80 (0,71; 0,90) p=0,0002	-0,02 (-0,03; -0,01) p=0,0002	20 (10; 29)
<b>Zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18 (analiza w populacji per-protocol)</b>											
związane z zakażeniem HPV6/11/16/18	P019	10	1615	0,6	86	1607	5,4	<0,0001	0,12 (0,07; 0,21) p<0,00001	-0,05 (-0,06; -0,04) p<0,00001	88 (79; 93)
	Yoshikawa 2013	3	419	0,7	24	422	5,7	<0,0001			
związane z zakażeniem HPV 16/18	P019	8	1601	0,5	51	1579	3,2	<0,0001	0,13 (0,06; 0,26) p<0,00001	-0,03 (-0,04; -0,02) p<0,00001	87 (74; 94)
	Yoshikawa 2013	1	415	0,2	18	417	4,3	0,0001			
związane z zakażeniem HPV6/11	Yoshikawa 2013	2	400	0,5	7	376	1,9	0,098	0,27 (0,06; 1,28) p=0,0997	-0,014 (-0,029; 0,002) p=0,0813	73 (-28; 94)
związane z zakażeniem HPV 6	Yoshikawa 2013	2	400	0,5	7	376	1,9	0,098	0,27 (0,06; 1,28) p=0,0997	-0,014 (-0,029; 0,002) p=0,0813	73 (-28; 94)
związane z zakażeniem HPV 11	Yoshikawa 2013	0	400	0,0	0	376	0,0	-	-	-	-
związane z zakażeniem HPV 16	Yoshikawa 2013	0	371	0,0	11	378	2,9	0,0009	0,04 (0,00; 0,75) p=0,0307	-0,029 (-0,046; -0,012) p=0,0008	96 (25; 100)
związane z zakażeniem HPV16	Yoshikawa 2013	1	403	0,2	7	396	1,8	0,0367	0,14 (0,02; 1,14) p=0,0657	-0,015 (-0,029; -0,001) p=0,0316	86 (-14; 98)
<b>Zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-2)</b>											
związane z zakażeniem HPV6/11/16/18	P019	27	1841	1,5	130	1833	7,1	<0,0001	0,21 (0,14; 0,31) p<0,0001	-0,056 (-0,069; -0,043) p<0,0001	79 (69; 86)
związane z zakażeniem HPV 16/18	P019	19	1823	1,0	85	1803	4,7	<0,0001	0,22 (0,14; 0,36) p<0,0001	-0,037 (-0,048; -0,026) p<0,0001	78 (64; 86)

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

Punkt końcowy	Badanie	Silgard			Kontrola			p	Metaanaliza lub wyniki pojedynczego badania		
		n	N	%	n	N	%		RR (95% CI)	RD (95% CI)	VE (95% CI)
<b>Zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-3)</b>											
związane z zakażeniem HPV6/11/16/18	P019	116	1886	6,2	214	1883	11,4	<0,0001	0,54 (0,44; 0,67) p<0,0001	-0,052 (-0,070; -0,034) p<0,0001	46 (33; 56)
związane z zakażeniem HPV 16/18	P019	95	1886	5,0	160	1883	8,5	<0,0001	0,59 (0,46; 0,76) p<0,0001	-0,035 (-0,051; -0,019) p<0,0001	41 (24; 54)
<b>Infekcja HPV 6/11/16/18 (analiza w populacji per-protocol)</b>											
Przewlekła* infekcja HPV 6/11/16/18	P019	9	1615	0,6	85	1607	5,3	<0,0001	0,11 (0,05; 0,21) p<0,0001	-0,05 (-0,06; -0,04) p<0,0001	89 (79; 95)
Infekcja HPV 6/11/16/18	P013	0	2261	0	60	2258	2,7	<0,0001	0,02 (0,01; 0,08) p<0,00001	-0,10 (-0,29; -0,08) p=0,26	98 (92; 99)
	P007	2	235	0,9	45	233	19,3	<0,0001			
Infekcja HPV 6	P013	0	1978	0	41	1991	2,1	<0,0001	0,02 (0,00; 0,12) p<0,0001	-0,05 (-0,11; 0,02) p=0,14	98 (88; 100)
	P007	0	214	0	17	209	8,1	<0,0001			
Infekcja HPV 11	P013	0	1978	0	12	1991	0,6	0,0005	0,06 (0,01; 0,47) p=0,007	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,0003	94 (53; 99)
	P007	0	214	0	3	209	1,4	0,1197			
Infekcja HPV 16	P013	0	1890	0	12	1855	0,6	0,0002	0,04 (0,01; 0,19) p<0,0001	-0,07 (-0,27; 0,13) p=0,48	96 (81; 99)
	P007	1	199	0,5	28	198	14,1	<0,0001			
Infekcja HPV 18	P013	0	2120	0	3	2136	0,1	0,2498	0,10 (0,02; 0,55) p=0,008	-0,02 (-0,10; 0,05) p=0,57	96 (81; 99)
	P007	1	224	0,4	11	224	4,9	0,0057			
<b>Infekcja HPV6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-3)</b>											
Przewlekła infekcja HPV6/11/16/18	P019	110	1886	5,8	211	1883	11,2	<0,0001	0,52 (0,42; 0,65) p<0,0001	-0,05 (-0,07; -0,04) p<0,0001	48 (35; 58)
Infekcja HPV6/11/16/18	P013	28	2723	1,0	102	2732	3,7	<0,0001	0,15 (0,04; 0,59) p=0,007	-0,12 (-0,32; 0,08) p=0,24	85 (41; 96)
	P007	4	256	1,6	58	254	22,8	<0,0001			
Infekcja HPV6	P013	20	2723	0,7	70	2732	2,6	<0,0001	0,11 (0,01; 1,51) p=0,1	-0,05 (-0,13; 0,02) p=0,16	89 (-51; 99)
	P007	0	242	0,0	22	242	9,1	<0,0001			
Infekcja HPV11	P013	2	2723	0,1	19	2732	0,7	0,1235	0,11 (0,03; 0,39) p=0,0008	-0,01 (-0,01; -0,00) p<0,0001	89 (61; 97)
	P007	0	242	0,0	4	242	1,7	0,0025			
Infekcja HPV16	P013	6	2723	0,2	22	2732	0,8	0,0036	0,17 (0,06; 0,50) p=0,001	-0,07 (-0,24; 0,10) p=0,43	83 (50; 94)
	P007	3	225	1,3	34	229	14,8	<0,0001			
Infekcja HPV18	P013	1	2723	0,0	9	2732	0,3	0,0214	0,10 (0,02; 0,41) p=0,001	-0,02 (-0,08; 0,03) p=0,43	90 (59; 98)
	P007	1	253	0,4	12	253	4,7	0,0031			
<b>Zmiany CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropoztywnej lub seronegatywnej).</b>											
CIN+	P015	96	1575	6,1	120	1598	7,5	0,1138	0,90 (0,73; 1,10) p=0,3	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,30	10 (-10; 27)
	P013	64	685	9,3	58	664	8,7	0,6970			
CIN2+	P015	67	1575	4,3	83	1598	5,2	0,2122	1,02 (0,64; 1,64) p=0,93	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,89	-2 (-64; 36)
	P013	48	685	7,0	35	664	5,3	0,1846			

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

Punkt końcowy	Badanie	Silgard			Kontrola			p	Metaanaliza lub wyniki pojedynczego badania		
		n	N	%	n	N	%		RR (95% CI)	RD (95% CI)	VE (95% CI)
<b>Zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej).</b>											
EGL	P015	34	936	3,6	32	976	3,3	0,6719	1,06 (0,74; 1,53) p=0,74	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,74	-6 (-53; 26)
	P013	24	396	6,1	22	363	6,1	1,0000			
Kłykcina, VIN1, VaIN1	P015	32	936	3,4	31	976	3,2	0,7664	1,56 (0,66; 3,71) p=0,31	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,29	-56 (-271; 34)
	P013	20	396	5,1	7	363	1,9	0,0204			
VIN2/3, Va-IN2/3	P015	4	936	0,4	2	976	0,2	0,4432	2,64 (0,70; 9,97) p=0,15	0,00 (-0,00; 0,01) p=0,13	-164 (-897; 30)
	P013	4	396	1,0	1	363	0,3	0,3757			
<b>W analizie przedstawiono także wyniki dla populacji mężczyzn, jednakże ze względu na niezgodność z populacją wnioskowaną w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono tych wyników – patrz AKL wnioskodawcy.</b>											

\*Przewlekła infekcja zdefiniowana jako występowanie wirusa na minimum 2 kolejnych wizytach oddalonych w czasie o minimum 6 miesięcy.

Poniżej opisano wyniki przedstawione w tabeli dla populacji PP, jest to populacja najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej (podanie 3 dawek szczepionki)

Wykazano istotnie statystyczną różnicę w zmniejszeniu ryzyka po zastosowaniu szczepionki Silgard nad grupą kontrolną dla następujących punktów końcowych odnośnie:

- **zmian CIN+ lub gorszych związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,07 (0,03; 0,17), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=93 (83; 97)]; **spowodowanych przez HPV 16 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,09 (0,03; 0,24), RD=-0,01 (-0,02; -0,00), VE=91 (76; 97)] **oraz spowodowanych przez HPV 18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,05 (0,01; 0,37), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=95 (63; 99)];
- **zmian CIN2+, AIS, rak związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,05 (0,01; 0,28), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (72; 99)] **oraz spowodowanych przez HPV 16 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,03 (0,00; 0,49), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=97 (51; 100)];
- **zmian CIN2+ związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,06 (0,01; 0,31), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=94 (69; 99)];
- **zmian CIN1 związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,03 (0,00; 0,48), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=97 (52; 100)];
- **zmian CIN2 związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,03 (0,00; 0,25), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=97 (75; 100)];
- **zmian CIN3 związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,04 (0,01; 0,31), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=96 (69; 99)];
- **zmian CIN+ lub gorszych związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,06 (0,02; 0,14), RD=-0,01 (-0,02; -0,00), VE=94 (86; 98)];
- **zmian CIN związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,06 (0,01; 0,44), RD=-0,01 (-0,02; -0,00), VE=94 (56; 99)];
- **zmian CIN1 związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,08 (0,03; 0,21), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=92 (79; 97)];
- **zmian CIN2+ związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,04 (0,01; 0,17), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=96 (83; 99)];
- **zmian CIN2 związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,03 (0,00; 0,24), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=97 (76; 100)];
- **zmian CIN3 związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,04 (0,01; 0,31), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=96 (69; 99)];
- **zmian CIN+, AIS, rak związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,05 (0,01; 0,39), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=95 (61; 99)];
- **zmian EGL związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 4 badań, RR=0,02 (0,01; 0,07), RD=0,01 (-0,01; -0,01), VE=98 (93; 99)];
- **występowania kłykcin, VIN1, ValN1 związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,00; 0,08), RD=-0,01 (-0,02; -0,01), VE=98 (92; 100)];
- **występowania VIN 2/3 lub ValN 2/3 związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,07 (0,01; 0,54), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=93 (-16; 100)];
- **zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,02 (0,01; 0,10), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=98 (90; 99)];
- **zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 11 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,05 (0,01; 0,37), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (63; 99)];
- **zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,05 (0,01; 0,26), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (74; 99)];
- **zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 18 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,13 (0,02; 0,71), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=87 (29; 98)];
- **zmian EGL związanych z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,38 (0,24; 0,60), RD=-0,02 (-0,02; -0,01), VE=62 (40; 76)];



- **występowania kłykcin, VIN1, VaIN1 związanych z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,38 (0,24; 0,62), RD= -0,02 (-0,02; -0,01), VE=62 (38; 76)];
- **zmiany VIN2/3, VaIN2/3 związane z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,18 (0,04; 0,82), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=82 (18; 96)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,01 (0,00; 0,09), RD= -0,03 (-0,04; -0,02), VE=99 (91; 100)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,02 (0,00; 0,31), RD= -0,01 (-0,02; -0,01), VE=98 (69; 100)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 11 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,04 (0,00; 0,68), RD= -0,01 (-0,01; -0,00), VE=96 (32; 100)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,02 (0,00; 0,26), RD= -0,02 (-0,02; -0,01), VE=98 (74; 100)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,05 (0,00; 0,82), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (18; 100)];
- **zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,12 (0,07; 0,21), RD=-0,05 (-0,06; -0,04), VE=88 (79; 93)];
- **zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,13 (0,06; 0,26), RD=0,03 (-0,04; -0,02), VE=87 (74; 94)];
- **zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,04 (0,00; 0,75), RD=-0,029 (-0,046; -0,012), VE=96 (25; 100)];
- **przewlekłej infekcji HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,11 (0,05; 0,21), RD= -0,05 (-0,06; -0,04), VE=89 (79; 95)];
- **infekcji HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,01; 0,08), RD= -0,10 (-0,29; -0,08), VE=98 (92; 99)];
- **infekcji HPV 6 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,00; 0,12), RD= -0,05 (-0,11; 0,02), VE=98 (88; 100)];
- **infekcji HPV 11 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,06 (0,01; 0,47), RD= 0,01 (-0,01; -0,00), VE=94 (53; 99)];
- **infekcji HPV 16 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,04 (0,01; 0,19), RD= -0,07 (-0,27; 0,13), VE=96 (81; 99)];
- **infekcji HPV 18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,10 (0,02; 0,55), RD= -0,02 (-0,10; 0,05), VE=96 (81; 99)];

Brak przypadków raka szyjki macicy spowodowanych przez HPV 16/18 dla populacji PP oraz raka pochwy lub sromu związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Silgard a grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka następujących punktów końcowych odnośnie:

- **zmian AIS związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,14 (0,02; 1,17), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=86 (-17; 98)];
- **zmian CIN2+, AIS, rak spowodowanych przez HPV 18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,06 (0,00; 1,00), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=94 (0; 100)];
- **zmian AIS związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,14 (0,02; 1,17), RD= -0,00 (-0,00; 0,00), VE=86 (-17; 98)];
- **zmian CIN+, AIS, rak związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,17 (0,02; 1,38), RD= -0,00 (-0,00; 0,00), VE=83 (-38; 98)];
- **występowania kłykcin kończystych związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,07 (0,00; 1,16), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=93 (-16; 100)];
- **zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,31 (0,01; 7,67), RD= -0,003 (-0,008; 0,003), VE=69 (-676; 99)];
- **zmiany EGL związane z zakażeniem HPV16/18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,11 (0,01; 2,07), RD= -0,010 (-0,019; 0,000), VE=89 (-107; 99)];

- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 6/11 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,27 (0,06; 1,28), RD=-0,014 (-0,029; 0,002), VE=73 (-28; 94)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,27 (0,06; 1,28), RD=-0,014 (-0,029; 0,002), VE=73 (-28; 94)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,14 (0,02; 1,14), RD=-0,015 (-0,029; -0,001), VE=86 (-14; 98)];
- rak pochwy i sromu związane z zakażeniem dowolnym wirusem HPV [1 badanie, RR=3,01 (0,12; 73,91), RD= 0,00 (0,00; 0,00), VE=-201 (-7291; 88)]

### Bezpośrednie porównanie Cervarix vs grupa kontrolna

W analizie wnioskodawcy przedstawiono szczegółowe wyniki bezpośredniego porównania Cervarix vs grupa kontrolna. W wyniku przeglądu wnioskodawcy odnaleziono 19 badań dotyczących szczepionki Cervarix: *Costa Rica Vaccine Trial, PATRICIA, Sow 2013, Pedersen 2012, Kim 2011, Leroux-Roeis 2011, Schmeink 2011, Bhatla 2010, Kim 2010, Ngan 2010, Medina 2010, Konno 2009, Petaja 2009, Harper 2004, NCT00456807, NCT00345878, NCT00586339, NCT00779766, NCT00996125*.

### Poniżej przedstawiono wyniki pośredniego porównania Cervarix vs Silgard opisanego w opracowaniu dotyczącym szczepionki Cervarix

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę dla leku Cervarix odnaleziono 13 prac dotyczących szczepionki Cervarix oraz 7 prac dotyczących szczepionki Silgard, 1 porównujące bezpośrednio Cervarix i Silgard. Do porównania pośredniego ostatecznie włączono trzy badania kliniczne dotyczące szczepionki Cervarix (*HPV-001/007, HPV-009, PATRICIA*) oraz dwa dotyczące szczepionki Silgard (*FUTURE I, FUTURE II*). Według wnioskodawcy badania te cechowały się „wysoką wiarygodnością metodyczną (5 pkt w skali Jadad), zbliżonym wiekiem uczestniczek oraz podobną długością okresu obserwacji”. Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera w odniesieniu do punktów końcowych: śródnowotworowa neoplazja szyjki macicy, nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy oraz przewlekłych 6-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-31/33/35/52/58.

Wnioskodawca zaznaczył, że „wyniki dla szczepionki Silgard uzyskano w oparciu o własne wyliczenia, wobec braku niezbędnych danych do przeprowadzenia porównania pośredniego w dostępnych publikacjach. Obliczenia te mogły wpłynąć na uzyskane wyniki, zwiększając ryzyko wystąpienia analizowanych zdarzeń w grupie placebo, a co za tym idzie faworyzując grupę Silgard”. Sytuacja ta jest prawdopodobna, co znajduje potwierdzenie w różnicach dotyczących ryzyka wyjściowego pomiędzy badaniami dla szczepionki Cervarix a badaniami dla szczepionki Silgard. Ryzyko to było w przypadku CIN wyższe (nawet ponad dwukrotnie) w grupie Silgard niż w grupie Cervarix”.

Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego Cervarix vs Silgard (AIS – gruczolakorak przedinwazyjny)

Punkt końcowy	Cervarix		Silgard		Cervarix vs Silgard
	Ryzyko wyjściowe (%)	RR [95% CI]	Ryzyko wyjściowe (%)	RR [95% CI]	RR [95% CI]
<b>Wyniki w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem HPV-16/18</b>					
CIN1+ (ITT-naive)	2,6	0,04 [0,01; 0,08]	4,2	0,02 [0,01; 0,05]*	2,00 [0,54; 7,45]
CIN2+ (ITT-naive)	1,8	0,01 [0,002; 0,06]	1,9	0,01 [0,001; 0,05]*	1,00 [0,07; 13,36]
CIN3+ (ITT-naive)	0,5	0,02 [0,002; 0,18]	0,9	0,01 [0,001; 0,11]*	2,00 [0,08; 51,77]
CIN1+ (ITT)	3,6	0,37 [0,30; 0,45]	7,7	0,43 [0,38; 0,49]*	0,86 [0,68; 1,09]
CIN2+ (ITT)	2,5	0,39 [0,30; 0,49]	4,2	0,52 [0,43; 0,61]*	0,75 [0,55; 1,01]
CIN3+ (ITT)	1,1	0,54 [0,39; 0,76]	2,2	0,55 [0,44; 0,70]*	0,98 [0,65; 1,47]
CIN2+ (PP)	1,3	0,05 [0,02; 0,12]	1,4	0,02 [0,005; 0,07]**	2,50 [0,51; 12,32]
CIN3+ (PP)	0,3	0,08 [0,02; 0,32]	0,9	0,03 [0,01; 0,11]**	2,67 [0,43; 16,67]
AIS (ITT-naive)	0,1	0,08 [0,01; 0,78]	0,1	0,14 [0,01; 1,55]	0,57 [0,02; 16,00]
AIS (ITT)	0,1	0,30 [0,09; 1,01]	0,2	0,40 [0,16; 1,002]	0,75 [0,16; 3,42]
AIS (PP)	0,1	0,09 [0,01; 0,93]	0,1	0,07 [0,01; 0,67]	1,29 [0,06; 28,29]
<b>Wyniki w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa</b>					
CIN1+ (ITT-naive)	6,3	0,50 [0,42; 0,60]	8,3	0,71 [0,61; 0,82]	<b>0,70 [0,56; 0,89]</b>

Punkt końcowy	Cervarix		Silgard		Cervarix vs Silgard
	Ryzyko wyjściowe (%)	RR [95% CI]	Ryzyko wyjściowe (%)	RR [95% CI]	RR [95% CI]
CIN2+ (ITT-naive)	3,2	0,35 [0,27; 0,47]	2,9	0,57 [0,44; 0,76]	<b>0,61 [0,42; 0,91]</b>
CIN1+ (ITT)	8,9	0,72 [0,65; 0,80]	13,9	0,82 [0,75; 0,88]	0,88 [0,77; 1,001]
CIN2+ (ITT)	4,8	0,66 [0,57; 0,76]	6,0	0,81 [0,72; 0,92]	<b>0,81 [0,67; 0,98]</b>
AIS (ITT-naive)	0,1	0,07 [0,01; 0,67]	0,1	0,14 [0,01; 1,55]	0,50 [0,02; 13,33]
AIS (ITT)	0,1	0,23 [0,07; 0,76]	0,2	0,38 [0,15; 0,93]	0,61 [0,13; 2,72]
<b>Wyniki w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58</b>					
CIN2+ (ITT-naive)	0,9	0,32 [0,18; 0,56]	1,4	0,68 [0,46; 0,99]	<b>0,47 [0,24; 0,93]</b>
CIN2+ (ITT)	1,6	0,68 [0,53; 0,89]	2,9	0,86 [0,72; 1,03]	0,79 [0,58; 1,08]
<b>Wyniki w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem HPV-31/33/35/52/58</b>					
CIN2+ (ITT-naive)	1,3	0,44 [0,29; 0,66]	1,5	0,65 [0,44; 0,94]	0,68 [0,39; 1,18]
Przetrwale infekcje (ITT)	15,4	0,87 [0,80; 0,93]	23,6	0,87 [0,77; 0,98]	1,00 [0,87; 1,15]

\*wyniki uzyskane na podstawie własnych obliczeń przeprowadzonych wg wzoru: CIN1+=CIN1+CIN2+CIN3+AIS; CIN2+=CIN2+CIN3+AIS; CIN3+=CIN3+AIS; istnieje możliwość, iż jedna osoba mogła być uwzględniona w >1 kategorii, co może skutkować zawyżeniem wyników w poszczególnych kategoriach. \*\*- związane z HPV-6/11/16/18.

Zastosowanie leku Cervarix w porównaniu do leku Silgard wiązało się z istotnym statystycznie:

- zmniejszeniem ryzyka wystąpienia CIN1+ (RR=0,70 [0,56; 0,89]) oraz CIN2+ (RR=0,61 [0,42; 0,91]) w populacji ITT-naive dla zdarzeń związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa,
- zmniejszeniem ryzyka wystąpienia CIN2+ w populacji ITT dla zdarzeń związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa (RR=0,81 [0,67; 0,98]),
- zmniejszeniem ryzyka wystąpienia CIN2+ w populacji ITT-naive dla zdarzeń związanych z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 (RR=0,47 [0,24; 0,93]).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Cervarix vs Silgard w przypadku pozostałych punktów końcowych (punkty końcowe w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem HPV-16/18, CIN1+ (ITT), AIS (ITT-naive) oraz AIS (ITT) dla zakażeń bez względu na typ wirusa, CIN 2+ (ITT-naive) dla zakażeń HPV-31/33/45/52/58 oraz dla zakażeń związanych z HPV-31/33/35/52/58).

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Wyniki bezpośredniego porównania szczepionek Silgard vs Cervarix – badania Einstein 2009, Draper 2013 oraz Nelson 2010.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania szczepionek Silgard vs Cervarix odnośnie bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badań Einstein 2009, Draper 2013 oraz Nelson 2010. Wyniki badań Draper 2013 oraz Einstein 2009 w okresie do 7 dni od dawki szczepionki zostały zmetaanalizowane. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania Silgard vs Cervarix

Badanie	Zdarzenie	Silgard			Cervarix			P	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n	N	%	n	N	%			
<b>W 24 miesiące po otrzymaniu pierwszej dawki</b>										
Einstein 2009	Medycznie znaczący stan kliniczny	192	553	34,7	221	553	40,0	0,0714	0,87 (0,75; 1,01) p=0,0721	-0,052 (-0,109; 0,004) p=0,0710
	Wystąpienie choroby przewlekłej	21	553	3,8	20	553	3,6	1,0000	1,05 (0,58; 1,92) p=0,8736	0,002 (-0,020; 0,024) p=0,8735
	Wystąpienie choroby autoimmunologicznej	10	553	1,8	6	553	1,1	0,4512	1,67 (0,61; 4,55) p=0,3193	0,007 (-0,007; 0,021) p=0,3136
	SAE	22	553	4,0	23	553	4,2	1,0000	0,96 (0,54; 1,70) p=0,8790	-0,002 (-0,025; 0,021) p=0,8790
<b>W okresie do 30 dni po dawce szczepionki</b>										
Einstein 2009	jakikolwiek niespodziewane AE	202	553	36,5	235	553	42,5	<b>0,0424</b>	0,86 (0,74; 1,00) p=0,0430	<b>-0,060(-0,117; -0,002) p=0,0420</b>
<b>W okresie do 7 dni od dawki szczepionki</b>										

Badanie	Zdarzenie	Silgard			Cervarix			P	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n	N	%	n	N	%			
Einstein 2009	ból w miejscu iniekcji	375	524	71,6	487	524	92,9	<0,0001	0,84 (0,70; 1,00) p=0,06	<b>-0,15 (-0,29; -0,01)</b> p=0,03
Draper 2013		88	102	86,3	90	96	93,8	0,1002		
Einstein 2009	zacerwienie w miejscu iniekcji	134	524	25,6	232	524	44,3	<0,0001	0,71 (0,45; 1,12) p=0,14	-0,12 (-0,27; 0,02) p=0,10
Draper 2013		39	102	38,2	40	96	41,7	0,6645		
Einstein 2009	zacerwienie w miejscu iniekcji, >50 mm	0	524	0,0	3	524	0,6	0,2493	0,49 (0,09; 2,69) p=0,41	-0,00 (-0,01; 0,00) p=0,40
Draper 2013		1	102	1,0	0	96	0,0	1,0000		
Einstein 2009	opuchlizna w miejscu iniekcji	114	524	21,8	191	524	36,5	<0,0001	(0,45; 1,17) p=0,19	-0,09 (-0,22; 0,05) p=0,22
Draper 2013		25	102	24,5	24	96	25,0	1,0000		
Einstein 2009	opuchlizna w miejscu iniekcji, >50 mm	0	524	0,0	5	524	1,0	0,0619	0,28 (0,07; 1,16) p=0,08	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,06
Draper 2013		2	102	2,0	3	96	3,1	0,6751		
Einstein 2009	zmęczenie	209	526	39,7	262	526	49,8	<b>0,0010</b>	<b>0,81 (0,72;0,92)</b> p=0,0008	<b>-0,10 (-0,15; -0,04)</b> p=0,0007
Draper 2013		51	102	50,0	54	96	56,3	0,3960		
Einstein 2009	gorączka	58	526	11,0	76	526	14,4	0,0960	0,93 (0,58; 1,50) p=0,77	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,28
Draper 2013		24	102	23,5	18	96	18,8	0,4875		
Einstein 2009	gorączka ≥39°C	0	526	0,0	2	526	0,4	0,4995	0,65 (0,11; 3,93) p=0,64	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,64
Draper 2013		1	102	1,0	0	96	0,0	1,0000		
Einstein 2009	ból głowy	220	526	41,8	250	526	47,5	0,0628	0,89 (0,79; 1,01) p=0,07	-0,05 (-0,11; 0,00) p=0,07
Draper 2013		48	102	47,1	47	96	49,0	0,8869		
Einstein 2009	jakiegokolwiek spodziewane AE	427	524	81,5	498	524	95,0	<0,0001	<b>0,86 (0,82; 0,90) p=0,0000</b>	<b>-0,135 (-0,174; -0,097) p=0,0000</b>
Einstein 2009	ból w miejscu iniekcji, st.nas.3	18	524	3,4	91	524	17,4	<0,0001	<b>0,20 (0,12; 0,32) p=0,0000</b>	<b>-0,139 (-0,175; -0,103) p=0,0000</b>
Draper 2013	ból w miejscu iniekcji, umiark./ciężki	7	102	6,9	23	96	24,0	<b>0,0012</b>	<b>0,29 (0,13; 0,64) p=0,0022</b>	<b>-0,171(-0,269; -0,072) p=0,0007</b>
Einstein 2009	ból stawów	81	526	15,4	114	526	21,7	<b>0,0088</b>	<b>0,71 (0,55; 0,92) p=0,0094</b>	<b>-0,063 (-0,110; -0,016) p=0,0086</b>
Einstein 2009	ból stawów, stopień nasilenia: 3	3	526	0,6	13	526	2,5	<b>0,0203</b>	<b>0,23 (0,07; 0,81) p=0,0214</b>	<b>-0,019 (-0,034; -0,004) p=0,0115</b>
Einstein 2009	zmęczenie, stopień nasilenia: 3	12	526	2,3	30	526	5,7	<b>0,0067</b>	<b>0,40 (0,21; 0,77) p=0,0064</b>	<b>-0,034 (-0,058; -0,011) p=0,0044</b>
Draper 2013	zmęczenie, umiarkowany/ciężki	14	102	13,7	19	96	19,8	0,2605	0,69 (0,37; 1,30) p=0,2560	-0,061 (-0,165; 0,043) p=0,2529
Einstein 2009	dolegliwości żołądkowo-jelitowe	139	526	26,4	172	526	32,7	<b>0,0258</b>	<b>0,81 (0,67; 0,98) p=0,0264</b>	<b>-0,063 (-0,118; -0,008) p=0,0254</b>
Einstein 2009	dolegliwości żołądkowo-jelitowe, stopień nasilenia: 3	12	526	2,3	10	526	1,9	0,8300	1,20 (0,52; 2,75) p=0,6670	0,004 (-0,013; 0,021) p=0,6665
Einstein	ból głowy, stopień nasilenia: 3	20	526	3,8	19	526	3,6	1,0000	1,05 (0,57; 1,95) p=0,8704	0,002 (-0,021; 0,025) p=0,8704
Draper 2013	ból głowy, umiarkowany/ciężki	12	102	11,8	20	96	20,8	0,1214	0,56 (0,29; 1,09) p=0,0893	-0,091 (-0,193; 0,012) p=0,0829
Einstein 2009	bóle mięśni	103	526	19,6	145	526	27,6	<b>0,0023</b>	<b>0,71 (0,57; 0,89) p=0,0025</b>	<b>-0,080 (-0,131; -0,029) p=0,0022</b>
Einstein 2009	bóle mięśni, stopień nasilenia: 3	8	526	1,5	10	526	1,9	0,8129	0,80 (0,32; 2,01) p=0,6352	-0,004 (-0,019; 0,012) p=0,6344
Einstein 2009	wysypka	18	526	3,4	25	526	4,8	0,3503	0,72 (0,40; 1,30) p=0,2781	-0,013 (-0,037; 0,011) p=0,2754
Einstein 2009	wysypka, stopień nasilenia: 3	1	526	0,2	0	526	0,0	1,0000	3,00 (0,12; 73,48) p=0,5008	0,002 (-0,002; 0,006) p=0,3169



Badanie	Zdarzenie	Silgard			Cervarix			P	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n	N	%	n	N	%			
Einstein 2009	pokrzywka	21	526	4,0	26	526	4,9	0,5510	0,81 (0,46; 1,42) p=0,4565	-0,010 (-0,034; 0,015) p=0,4554
Einstein 2009	pokrzywka, stopień nasilenia: 3	2	526	0,4	0	526	0,0	0,4995	5,00 (0,24; 103,90) p=0,2985	0,004 (-0,001; 0,009) p=0,1565
Draper 2013	utrata apetytu	35	102	34,3	34	96	35,4	0,8825	0,97 (0,66; 1,42) p=0,8707	-0,011 (-0,144; 0,122) p=0,8707
Draper 2013	utrata apetytu, umiarkowany/ciężki	9	102	8,8	8	96	8,3	1,0000	1,06 (0,43; 2,63) p=0,9021	0,005 (-0,073; 0,083) p=0,9020
<b>W okresie 14 dni po szczepieniu</b>										
Nelson 2010	ciemnienie skóry	0	6	0,0	1	5	20,0	0,4545	0,29 (0,01; 5,79) p=0,4145	-0,200 (-0,551; 0,151) p=0,2636
	twardość	0	6	0,0	0	5	0,0	-	-	-
	ból	4	6	66,7	4	5	80,0	1,0000	0,83 (0,41; 1,70) p=0,6176	-0,133 (-0,648; 0,382) p=0,6118
	swędzenie	0	6	0,0	0	5	0,0	-	-	-
	zaczernienie w miejscu iniekcji	1	6	16,7	0	5	0,0	1,0000	2,57 (0,13; 52,13) p=0,5384	0,167 (-0,132; 0,465) p=0,2733
	łuszczenie się skóry	0	6	0,0	0	5	0,0	-	-	-
	opuchlizna w miejscu iniekcji	0	6	0,0	0	5	0,0	-	-	-
	tkliwość	3	6	50,0	4	5	80,0	0,5490	0,63 (0,25; 1,56) p=0,3126	-0,300 (-0,832; 0,232) p=0,2690

W porównaniu wykazano, iż zastosowanie szczepionki Silgard w porównaniu do szczepionki Cervarix istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia:

- **jakiegokolwiek niespodziewanego AE w okresie 30 dni od dawki szczepionki** (Einstein 2009, RR=0,86 (0,74; 1,00) p=0,0430; RD=-0,060(-0,117; -0,002) p=0,0420);
- **zmęczenia** (metaanaliza, RR=0,81 (0,72;0,92), p=0,0008; RD=-0,10 (-0,15; -0,04); p=0,0007), **w tym o stopniu nasilenia 3** (Einstein 2009,RR=0,40 (0,21; 0,77) p=0,0064; RD=-0,034 (-0,058; -0,011) p=0,0044);
- **bólu stawów** (Einstein 2009, RR=0,71 (0,55; 0,92) p=0,0094; RD=0,063 (-0,110; -0,016) p=0,0086), **w tym o stopniu nasilenia 3** (Einstein 2009,RR=0,23 (0,07; 0,81) p=0,0214; RD=0,019 (-0,034; -0,004) p=0,0115);
- **dolegliwości żołądkowo-jelitowych** (Einstein 2009, RR=0,81 (0,67; 0,98) p=0,0264; RD=-0,063 (-0,118; -0,008) p=0,0254);
- **bólu mięśni** (Einstein 2009, RR=0,71 (0,57; 0,89) p=0,0025; RD=-0,080 (-0,131; -0,029) p=0,0022);
- **jakiegokolwiek spodziewanego AE** (Einstein 2009, RR=0,86 (0,82; 0,90) p=0,0000; RD=0,135 (-0,174; -0,097) p=0,0000);
- **bólu w miejscu iniekcji, w tym o stopniu nasilenia 3** (Einstein 2009, RR=0,20 (0,12; 0,32) p=0,0000; RD=-0,139 (-0,175; -0,103) p=0,0000); **oraz umiarkowany/ciężki** (Draper 2012, RR=0,29 (0,13; 0,64) p=0,0022; RD=-0,171(-0,269; -0,072) p=0,0007);

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia medycznie znaczących stanów klinicznych, wystąpienia choroby przewlekłej, wystąpienia choroby autoimmunologicznej, SAE (spośród SAE jedno zostało uznane za związane ze szczepieniem, tj. samoistne poronienie w grupie szczepionej szczepionką Silgard), bólu w miejscu iniekcji, zaczerwienienia w miejscu iniekcji (także >50 mm), opuchlizny w miejscu iniekcji (także >50 mm), gorączki (także  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ), bólu głowy (także st. nasilenia 3. oraz umiarkowanego/ciężkiego), zmęczenia umiarkowanego/ciężkiego, dolegliwości żołądkowo-jelitowych st. nasilenia 3, bólu mięśni st. nasilenia 3., wysypki (także st. nasilenia 3.), pokrzywki (także st. nasilenia 3.), utraty apetytu (także umiarkowanej/ciężkiej), ciemnienia skóry, twardości, swędzenia, zaczerwienienia skóry, łuszczenia się oraz tkliwości.

### Wyniki bezpośredniego porównania Silgard vs grupa kontrolna

Do analizy bezpieczeństwa szczepionki Silgard vs grupa kontrolna włączono 12 badań porównujących szczepionkę Silgard z placebo: P007, P013, P015, P016, P018, P019, P020, Yoshikawa 2013, Li 2012, Levin 2010, Kang 2008, NCT00411749.

We wszystkich badaniach placebo zawierało adiuwant, natomiast w badaniu P018 placebo zawierało roztwór soli fizjologicznych. Z tego względu badanie P018 zostało wyłączone z metaanaliz. Badanie P016

---

zostało włączone wyłącznie do rozszerzonej analizy bezpieczeństwa, z powodu stosowania szczepionki Silgard zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. W przypadku badania P015 badano Populację Szczegółowej Oceny Bezpieczeństwa, tj. tylko pacjentów z USA, u których dane o działaniach niepożądanych zbierano z wykorzystaniem kart szczepień.

Zgony oraz wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

W żadnym z badań, z wyjątkiem badania P019, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy Silgard vs grupa kontrolna pod względem odsetka zgonów. W badaniu P019 wystąpiło 7 zgonów, jednakże żaden nie został uznany za związany ze szczepieniem. Metaanaliza badań odnośnie zgonów wykazała brak istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka zgonu po zastosowaniu szczepionki Silgard vs grupa kontrolna.

Zarówno w żadnym z badań, jak również w metaanalizie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy Silgard vs grupa kontrolna pod względem odsetka pacjentów wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.



Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania Silgard vs grupa kontrolna– wyniki badań i metaanalizy

Punkt końcowy	Liczba badań (nazwa)	Okres obserwacji	Silgard			Kontrola			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
			n	N	%	n	N	%			
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepiennym</b>											
Zdarzenia niepożądane ogółem	6	14 dni	5025	5935	84,7	4721	5870	80,4	-	1,05 (1,04; 1,07) p<0,00001	0,04 (0,03; 0,06) p<0,00001
	1 (P018)		963	1165	82,7	392	584	67,1	<0,0001	1,23 (1,16; 1,31) p<0,00001	0,16 (0,11; 0,20) p<0,00001
	1 (P016)		1341	1498	89,5	-	-	-	-	-	-
	2	Cały okres badania	1645	1890	87,0	1535	1888	81,3	<0,0001	1,07 (1,05; 1,10) p<0,00001	0,05 (0,03; 0,07) p<0,00001
Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem	5	14 dni	2140	3116	68,7	1872	3049	61,4	-	1,12 (1,08; 1,16) p<0,00001	0,07 (0,05; 0,10) p<0,00001
	1 (P016)		1293	1498	86,3	-	-	-	-	-	-
	2	Cały okres badania	1242	1945	63,9	1134	1950	58,2	0,0003	1,11 (1,08; 1,15) p<0,00001	0,08 (0,04; 0,11) p<0,0001
			1565	1890	82,8	1391	1891	73,6	<0,0001		
<b>Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji</b>											
Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji	8	15 dni	4716	6333	74,5	4164	6198	67,2	-	1,12 (1,06; 1,14) p<0,0001	0,08 (0,06; 0,09) p<0,00001
	1 (P016)		1210	1498	80,8	-	-	-	-	-	-
	1 (P018)		877	1165	75,3	292	584	50,0	<0,0001	1,51 (1,38; 1,64) p<0,00001	0,25 (0,21; 0,30) p<0,00001
	2	Cały okres badania	1450	1890	76,7	1213	1889	64,2	<0,0001	1,09 (1,04; 1,14) p=0,0005	0,06 (0,04; 0,08) p<0,00001
Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w miejscu iniekcji	3	15 dni	1811	2697	67,1	1596	2692	59,3	-	1,13 (1,09; 1,18) p<0,00001	0,09 (0,05; 0,13) p<0,0001
	1 (P016)		1210	1498	80,8	-	-	-	-	-	-
	2	Cały okres badania	1449	1890	76,7	1213	1892	64,1	<0,0001	1,16 (1,09; 1,24) p<0,00001	0,10 (0,04; 0,16) p=0,002
			1169	1945	60,1	1046	1950	53,6	<0,0001		
Ból w miejscu iniekcji	8	5 dni	4610	6319	72,9	3957	6193	63,9	-	1,14 (1,12; 1,17) p<0,00001	0,09 (0,07; 0,11) p<0,00001
	1 (P018)		853	1165	73,2	265	584	45,4	<0,0001	1,61 (1,47; 1,78) p<0,00001	0,28 (0,23; 0,33) p<0,00001
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	7	5 dni	1361	6223	21,9	1008	6161	16,4	-	1,31 (1,15; 1,48) p<0,0001	0,05 (0,01; 0,10) p<0,00001
	1 (P018)		237	1165	20,3	77	584	13,2	0,0002	1,54 (1,22; 1,96) p=0,0003	0,07 (0,04; 0,11) p<0,0001
Opuchlizna w miejscu iniekcji	7	5 dni	1254	6202	20,2	787	6134	12,8	-	1,58 (1,29; 1,93) p<0,00001	0,08 (0,03; 0,13) p=0,0007
	1 (P018)		241	1165	20,7	45	584	7,7	<0,0001	2,68 (1,98; 3,63) p<0,00001	0,13 (0,10; 0,16) p<0,00001
<b>Systemowe zdarzenia niepożądane</b>											
Systemowe zdarzenia niepożądane	9	14 dni	3742	7498	49,9	3388	6782	50,0	-	1,02 (0,99; 1,05) p=0,23	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,34
	1 (P016)		847	1498	56,5	-	-	-	-	-	-
	2	Cały okres badania	1121	1890	59,3	1135	1890	60,1	0,6425	0,99 (0,95; 1,04) p=0,73	0,01 (-0,02; 0,02) p=0,82
			616	1945	31,7	622	1950	31,9	0,8794		
Systemowe zdarzenia	5	15 dni	1692	5672	29,8	1594	5662	28,1	-	1,06 (1,00; 1,12) p=0,04	0,02 (0,00; 0,03) p=0,04

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

Punkt końcowy	Liczba badań (nazwa)	Okres obserwacji	Silgard			Kontrola			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
			n	N	%	n	N	%			
niepożądane związane ze szczepieniem	1 (P016)		450	1498	30,0	-	-	-	-	-	-
	2	Cały okres badania	746	1890	39,5	697	1893	36,8	0,0933	1,04 (0,97; 1,12) p=0,27	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,27
			274	1945	14,1	284	1950	14,6	0,6711		
Najczęstsze systemowe działania niepożądane	Wykazano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka zdarzeń związanych ze szczepieniem Silgard dotyczących:										
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bólu gardła i krtani [badanie P020, RR=7,02(1,60; 30,84), RD=0,006(0,002;0,010)]</li> <li>• oraz zaburzeń ze strony układu oddechowego związanych ze szczepieniem [badanie P020, RR=3,13(1,42; 6,93), RD=0,009(0,003;0,015)].</li> <li>• W badaniu Yoshikawa 2013 stwierdzono także istotne statystycznie zwiększenie ryzyka występowania bólu głowy u pacjentów przyjmujących Silgard w porównaniu do grupy kontrolnej.</li> </ul> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzykach występowanie poszczególnych systemowych zdarzeń niepożądanych w wynikach badań oraz ich metaanalizach (szczegółowe wyniki AKL wnioskodawcy)</p>										
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)</b>											
SAE	8	14 dni	77	12973	0,6	63	12336	0,5	-	1,17 (0,84; 1,63) p=0,34	0,00 (-0,00; 0,00) p=0,31
	1 (P016)		2	1498	0,1	-	-	-	-	-	-
	3	Cały okres badania	24	3917	0,6	27	3869	0,7	-	0,84 (0,48; 1,45) p=0,53	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,57
SAE związane ze szczepieniem	8	14 dni	4	7402	0,1	2	6752	0	-	1,76 (0,37; 8,39) p=0,47	0,00 (-0,00; 0,00) p=0,62
	1 (P016)		2	1498	0,1	-	-	-	-	-	-
	2	Cały okres badania	0	3835	0	0	3845	0	-	-	-
Zgony	7	14 dni	3	12671	0,0	2	12038	0,0	-	1,40 (0,28; 7,10) p=0,68	0,00 (-0,00; 0,00) p=0,76
	1 (P016)		0	1498	0,0	-	-	-	-	-	-
	2	Cały okres badania	3	1945	0,2	10	1950	0,5	0,0918	1,30 (0,06; 29,77) p=0,87	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,97
			7	1890	0,4	1	1900	0,1	<b>0,038</b>		
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	10	-	22	14974	0,1	19	14301	0,1	-	1,08 (0,59; 1,98) p=0,79	0,00 (-0,00; 0,00) p=0,76
	1 (P016)	-	3	1498	0,2	-	-	-	-	-	-

W porównaniu wykazano, iż zastosowanie szczepionki Silgard w porównaniu do grupy kontrolnej **istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia:**

- **zdarzeń niepożądanych** w okresie do 2 tygodni od szczepienia [metaanaliza, RR=1,05; (95%CI: 1,04; 1,07), RD=0,04 (0,03; 0,06)], oraz podczas całego okresu badania [metaanaliza, RR=1,07; (95%CI: 1,05; 1,1), RD= 0,05 (0,03; 0,07)];
- **zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem** w okresie do 2 tygodni od szczepienia [metaanaliza, RR=1,12 (1,08; 1,16), RD=0,07 (0,05; 0,10)], oraz podczas całego okresu badania [metaanaliza, RR=1,11 (1,08; 1,15), RD= 0,08 (0,04; 0,11)];
- **zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji** w okresie 15 dni od szczepienia [metaanaliza, RR=1,12 (1,06; 1,14), RD=0,08 (0,06; 0,09)], oraz podczas całego okresu badania [metaanaliza, RR=1,09 (1,04; 1,14), RD= 0,06 (0,04; 0,08)];
- **zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji związanych ze szczepieniem** w okresie 15 dni od szczepienia [metaanaliza, RR=1,13 (1,09; 1,18), RD=0,09 (0,05; 0,13)], oraz podczas całego okresu badania [metaanaliza, RR=1,16 (1,09; 1,24), RD= 0,10 (0,04; 0,16)];
- **bólu w miejscu iniekcji** [metaanaliza, RR=1,14 (1,12; 1,17), RD= 0,09 (0,07; 0,11)];
- **zaczernienia w miejscu iniekcji** [metaanaliza, RR=1,31 (1,15; 1,48), RD=0,05 (0,01; 0,10)];
- **opuchlizna w miejscu iniekcji** [metaanaliza, RR=1,58 (1,29; 1,93), RD=0,08 (0,03; 0,13)];
- **systemowych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem** po 15 dniach od podania szczepionki [metaanaliza, RR=1,06 (1,00; 1,12), RD=0,02 (0,00; 0,03)];
- **bólu gardła i krtani** [badanie P020, RR=7,02(1,60; 30,84), RD=0,006(0,002;0,010)];
- **zaburzeń ze strony układu oddechowego związanych ze szczepieniem** [badanie P020, RR=3,13(1,42; 6,93), RD=0,009(0,003;0,015)];
- **bólu głowy** [badanie Yoshikawa 2013, p<0,0001].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Silgard, a grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka wystąpienia systemowych zdarzeń niepożądanych zarówno po 14 dniach od podania szczepionki [metaanaliza, RR=1,02 (0,99; 1,05), RD=0,01 (-0,01; 0,02)], jak również w całym okresie badania [metaanaliza, RR=0,99 (0,95; 1,04), RD=0,01 (-0,02; 0,02)], systemowych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem w całym okresie badania [metaanaliza, RR=1,04 (0,97; 1,12), RD=0,01 (-0,01; 0,03)], występowania poszczególnych systemowych zdarzeń niepożądanych w wynikach badań oraz ich metaanalizach, występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz związanych ze szczepieniem.

### Wyniki pośredniego porównania Silgard vs grupa kontrolna

Dla wybranych zdarzeń niepożądanych przedstawionych w analizie wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie Silgard vs Cervarix. Wyniki porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki porównania pośredniego Silgard vs Cervarix przedstawionego przez wnioskodawcę odnoszącego się do bezpieczeństwa

Zdarzenie	Silgard vs CTR		Cervarix vs CTR		Wynik porównania RR (95% CI)
	N (liczba badań)	RR (95% CI)	N (liczba badań)	RR (95% CI)	
zdarzenie niepożądane w miejscu iniekcji ogółem	12531 (8)	1,12(1,08; 1,15)	1069 (1)	1,07 (1,03; 1,11)	1,04 (0,99; 1,10)
ból w miejscu iniekcji	8567 (8)	1,14 (1,10; 1,18)	8601 (6)	1,22 (1,13; 1,32)	0,93 (0,86; 1,02)
<b>opuchlizna w miejscu iniekcji</b>	12336 (7)	1,58 (1,29; 1,93)	8601 (6)	2,01 (1,85; 2,19)	<b>0,78 (0,63; 0,98)</b>
<b>rumień w miejscu iniekcji</b>	12384 (7)	1,31 (1,15; 1,48)	8481 (5)	1,67 (1,40; 1,98)	<b>0,78 (0,63; 0,97)</b>
systemowe zdarzenia niepożądane	12732 (7)	1,02 (0,99; 1,05)	1069 (1)	1,00 (0,96-1,05)	1,02 (0,967; 1,076)
ból głowy	6097 (5)	0,93 (0,82; 1,06)	8256 (5)	1,02 (0,96; 1,09)	0,91 (0,79; 1,05))
zmęczenie	5045 (3)	0,77 (0,53; 1,13)	8256 (5)	1,11 (1,05; 1,17)	0,70 (0,48; 1,02)
dolegliwości żołądkowo-jelitowe	4442 (2)	1,20 (0,98; 1,45)	8256 (5)	1,01 (0,86; 1,18)	1,18 (0,92; 1,52)
ból mięśni	600 (1)	0,9 (0,41; 2,02)	7187 (4)	1,40 (1,26; 1,56)	0,65 (0,29; 1,45)
gorączka	6097 (5)	1,01 (0,86; 1,19)	8256 (5)	1,09 (1,00; 1,18)	0,93 (0,77; 1,12)
wysypka	547 (1)	0,99 (0,20; 4,86)	8256 (5)	0,97 (0,72; 1,31)	1,02 (0,20; 5,15)
świąd	107 (1)	1,57 (0,08; 31,59)	239(1)	1,21 (0,97; 1,51)	1,31 (0,07; 26,21)
SAE	25309 (8)	1,14 (0,81; 1,59)	9906 (10)	0,91 (0,65; 1,26)	1,25 (0,78; 2,01)
SAE związane ze szczepieniem	6240 (2)	1,76 (0,37; 8,39)	18644 (1)	1,83 (0,68; 4,96)	0,96 (0,15; 6,11)
AE prowadzące do wycofania z badania	29275 (10)	1,07 (0,5; 2,27)	8937 (7)	1,03 (0,35; 3,00)	1,04 (0,35; 3,87)

Wyniki porównania wykazały istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia opuchlizny i rumienia w miejscu iniekcji w grupie Cervarix vs Silgard. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy dla pozostałych punktów końcowych: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji ogółem, ból w miejscu iniekcji, systemowe zdarzenia niepożądane, ból głowy, zmęczenie, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, ból mięśni, gorączka, wysypka, świąd, SAE, SAE związane ze szczepieniem, AE prowadzące do wycofania z badania. Nie uzasadniono dlaczego nie wykonano porównania pośredniego dla pozostałych punktów końcowych. Nie przedstawiono wyników szczegółowych dla rumienia dla szczepionki Silgard – uwzględniono je natomiast w porównaniu pośrednim.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### ChPL

Wśród bardzo częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) szczepionki Silgard na podstawie ChPL można wymienić: bóle głowy oraz działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (rumień, ból, obrzęk). Do częstych działań niepożądanych (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą nudności, bóle kończyn, gorączka, działania w miejscu wstrzyknięcia (krwiak, świąd). Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w okresie po wprowadzeniu do obrotu (ich częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) były: zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, idiopatyczna plamica małopłytkowa, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne, zawroty głowy, zespół Guillaina-Barrego, omdlenia, wymioty, bóle stawów i mięśni, astenia, dreszcze, zmęczenie, złe samopoczucie.

#### FDA, EMA, URPL

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. „Nie zidentyfikowano na stronie URPL, EMA i FDA żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania szczepionki Silgard poza zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.”

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy zaznaczono, iż „informacje na temat bezpieczeństwa szczepionki Silgard odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (<http://www.adrreports.eu/PL/index.html>). Należy podkreślić, że na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi dla przedmiotowej szczepionki do czerwca 2013 roku odnotowano 98 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla leku Silgard i 7 838 dla leku Gardasil. Większość dotyczyła zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i w miejscu podania, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej. Zanotowano także 1605 przypadków urazów, zatruc i powikłań po szczepieniu.”

Poniżej przytoczono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionki Silgard/Gardasil odnalezione w wyniku wyszukiwania AOTM na stronach URPL, EMA oraz FDA. Dotyczyły one w większości uzupełnienia informacji w ulotce o dodatkowe działania niepożądane.

#### EMA

**Lipiec 2007** – po zgłoszeniu pierwszego raportu PSUR do informacji o leku dodano następujące działania niepożądane: utrata przytomności, zawroty głowy, nudności i wymioty, reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne.

**Lipiec 2008** – w wyniku badań postmarketingowych poszerzono punkt „działania niepożądane” o limfadenopatię, bóle głowy oraz zespół Guillaina-Barrego.

**Październik 2008** – w wyniku przeglądu bazy the New Worldwide Adverse Event System obejmującego okres do dnia 28 września 2007 roku zidentyfikowano i opisano w ChPL oraz ulotce dla pacjenta następujące działania niepożądane: ból stawów i mięśni, astenia, zmęczenie, złe samopoczucie.

**Marzec 2009** – w wyniku odnotowania 19 zgłoszeń krótkotrwałych epizodów utraty przytomności z towarzyszącymi ruchami toniczno-klonicznymi po podaniu preparatu Gardasil ChPL oraz ulotka dla pacjenta zostały uzupełnione o informację o możliwości ich wystąpienia.

**Maj 2009** – w ciągu monitorowania bezpieczeństwa stosowania preparatu Gardasil do dnia 30 września 2008 roku otrzymano 217 zgłoszeń epizodów dreszczy. 30 (14%) z nich zostało zaklasyfikowanych jako SAE. Informacje o możliwości wystąpienia powyższego działania niepożądanego została zamieszczona w ChPL i ulotce dla pacjenta.

**Sierpień 2009** – zmiana obejmowała zaklasyfikowanie bólu kończyn jako częstego działania niepożądanego.

**Maj 2010** - odnotowano zgłoszenia dotyczące wystąpienia idiopatycznej płamicy małopłytkowej oraz ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia. Informacje o powyższych działaniach niepożądanych umieszczono w ChPL i ulotce pacjenta. Dostępne dane nie pozwoliły na jednoznaczne powiązanie szczepienia z wystąpieniem ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia.

**Grudzień 2011** - analiza przypadków wystąpienia zapalenia tkanki łącznej w miejscu podania wśród osób zaszczepionych preparatem Gardasil wskazuje na zwiększenie ryzyka wystąpienia tego zdarzenia po podaniu szczepionki. Informacja ta została zawarta w ChPL i ulotce dla pacjenta.

**Listopad 2012** – informacja o raportowanych przypadkach utraty widzenia/ślepoty, parestezjach oraz stanów lękowych. Reakcje te mogą wystąpić w połączeniu z utratą przytomności i prawdopodobnie są psychogenne, związane z procedurą podania szczepionki. Procedura powinna być przeprowadzona w pozycji siedzącej lub leżącej w celu zapobiegania urazom. ChMP zarekomendowała skorygowanie ChPL oraz ulotki dla pacjenta o wyżej wymienione informacje.

Źródła:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000703/WC500021145.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000703/WC500021145.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000703/WC500021144.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000703/WC500021144.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000703/WC500021147.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000703/WC500021147.pdf)

(data dostępu: 25.11.2013 r.)

## FDA

**Lipiec 2009** - komunikat o zmianie w treści ulotki w punkcie dotyczącym ostrzeżeń i środków ostrożności:

- dodanie informacji o możliwości wystąpienia utraty przytomności po podaniu szczepionki Gardasil mogącej prowadzić do upadków i uszkodzeń ciała,
- dodanie informacji o raportowanych przypadkach wystąpienia utraty przytomności z towarzyszącymi drgawkami,
- zaznaczono także, iż pacjenci otrzymujący szczepienie Gardasil powinni być obserwowani przez 15 minut po podaniu szczepionki. Powyżsi pacjenci powinni także być zachęceni do pozostania w pozycji siedzącej lub leżącej przez 15 minut po podaniu szczepionki.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm176846.htm> (data dostępu: 25.11.2013 r.)

**Czerwiec 2008** - komunikat o zmianie w treści ulotki w punkcie dotyczącym działań niepożądanych: rozszerzenie listy działań niepożądanych o ból stawów i mięśni, osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm122815.htm> (data dostępu: 25.11.2013 r.)

## Prescrire 2012

W wyniku przeglądu opracowań wtórnych odnaleziono także przegląd opublikowany przez Prescrire dotyczący oceny profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV w okresie porejestracyjnym. Przegląd stron agencji rejestracyjnych obejmował okres do końca 2011 r.

Do czerwca 2010 roku wydanych zostało ponad 61 mln dawek szczepionki **Silgard/Gardasil**. W publikacji zebrano doniesienia dotyczące bezpieczeństwa wydanych przez agencje rejestracyjne.

W Australii do 17 czerwca 2010 r. na ponad 6 mln użytych dawek odnotowano 1534 zgłoszenia AE. W Stanach Zjednoczonych do 14 lutego 2011 r. na 33 mln wydanych dawek zgłoszono 18 354 raporty AE. W raporcie opublikowanym 20 września 2011 r. przez agencję francuską częstość występowania AE oszacowana została na 38 przypadków na 100 000 dawek (8 SAE na 100 000 dawek).

Większość zgłaszanych przez agencje rejestracyjne AE była łagodna i przemijająca (ból w miejscu podania, ból kończyn, gorączka, wysypka, ból i zawroty głowy, nudności). Występowały również przypadki utraty przytomności, którym czasem towarzyszyły ruchy toniczno-kloniczne lub upadki. Objawy te należy jednak bardziej wiązać z reakcją psychiczną na iniekcję niż z samą szczepionką. Bardzo rzadko odnotowywano



przypadki anafilaksji. W połowie 2010 roku częstość tego AE w Australii szacowano na 2,6 przypadków na mln dawek (podobnie jak dla szczepionki DTP). Z reakcji alergicznych obserwowano także epizody pokrzywki i obrzęku naczyniowego. Przypadki chorób autoimmunologicznych oraz związanych z demielinizacją (w tym zespół Guillaina-Barrego) były odnotowywane przez agencję francuską, australijską i amerykańską, jednak ich częstość nie była wyższa niż ta obserwowana w populacji ogólnej. We Francji oraz Stanach Zjednoczonych zgłaszano pojedyncze przypadki choroby zatorowo-zakrzepowej. Do września 2011 r. odnotowano 71 zgonów występujących po szczepieniu. Przyczyny zgonów były jednak takie jak w populacji ogólnej (uwzględniając grupę wiekową).

Znacznie mniej danych dotyczących bezpieczeństwa jest dostępnych dla szczepionki **Cervarix**. Nie obserwowano jednak zasadniczych różnic między szczepionkami. W raporcie opublikowanym 28 lipca 2010 r. przez agencję brytyjską widnieje 4 703 zgłoszenia (wydano 4,5 mln dawek). 17% (800) zgłoszeń dotyczyło reakcji miejscowych, 11% (517) reakcji alergicznych, a 37% (1740) obejmowało przypadki bólu i zawrotów głowy oraz nudności. 19% (892) zgłoszeń było związanych raczej z reakcją na iniekcję niż na samą szczepionkę.

Odnotowywano tu utratę przytomności, ataki paniki, zaburzenia widzenia i nagłe ruchy kończyn dolnych. Częstość objawów neurologicznych, mięśniowo-szkieletowych, hematologicznych, kardiologicznych, wzrokowych i słuchowych, metabolicznych i zespołu przewlekłego zmęczenia nie różniła się od częstości tych objawów w odpowiedniej grupie wiekowej w populacji ogólnej. Zgłoszono 1 zgon, który prawdopodobnie nie był związany ze szczepieniem.

**Wnioski:** ogólnościatowe dane wskazują, iż poważne działania niepożądane są rzadkie i dowody wiążące je z podaniem szczepionki są bardzo słabe.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W wyniku przeglądu rekomendacji klinicznych zamieszczonych na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono stanowiska 16 międzynarodowych oraz narodowych organizacji, które wydały rekomendacje dotyczące przeprowadzania szczepień ochronnych przeciwko HPV, przy czym 14 dotyczyło zastosowania leku Cervarix w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy. Poniżej przedstawiono 10 podstawowych zaleceń, które powtarzały się w odnalezionych rekomendacjach.

#### 10 podstawowych zaleceń dotyczących stosowania szczepionek przeciwko HPV:

1. Rekomenduje się wprowadzenie rutynowych szczepień przeciwko wirusowi HPV w krajach, gdzie rak szyjki macicy stanowi priorytet w zakresie zdrowia publicznego.
2. Optymalnym momentem do szczepienia jest okres poprzedzający inicjację seksualną.
3. Podstawową grupę docelową do szczepienia stanowią kobiety/dziewczeta w wieku od 9 – 26 lat.
4. Rekomenduje się dodatkowe szczepienie kobiet powyżej 26 r.ż. w przypadku gdy nie zostały one wcześniej zaszczepione bądź schemat szczepień nie został ukończony.
5. Rekomenduje się szczepienie chłopców/mężczyzn w wieku 9 – 26 lat, starszych oraz tych, którzy pozostają w kontaktach seksualnych z innymi mężczyznami szczepionką czterowalentną.
6. Prawidłowy schemat szczepień stanowi podanie 3 dawek szczepionki w okresie 0, 1-2 oraz 6 miesięcy.
7. Pojedyncza dawka szczepionki to 0,5 ml.
8. Wybór szczepionki powinien być oparty o ocenę skali problemu, populacji i strategii administracyjnych. Nie wskazuje się którejkolwiek z istniejących na rynku szczepionek (dwu- lub czterowalentnej) jako preferowanej lub skuteczniejszej pod względem profilaktyki raka szyjki macicy.
9. Szczepienia prowadzone powinny być jako część skoordynowanej strategii uwzględniającej edukację zdrowotną i prawidłową diagnostykę cytologiczną.
10. Zalecane jest prowadzenie ciągłego monitorowania stanu zdrowia pacjentów po zaszczepieniu w celu zapewnienia niezbadnego bezpieczeństwa.

W analizie wnioskodawcy jako komparatory dla szczepionki Silgard w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, w analizie wnioskodawcy wskazano szczepionkę dwuwalentną Cervarix oraz placebo.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 27 badań pierwotnych opisanych w 46 publikacjach oraz 6 badań dostępnych na stronie *clinicaltrials.gov*, w tym:

- 11 badań porównujących szczepionkę Silgard z grupą kontrolną: P007, P013, P015, P018, P019, P020, Yoshikawa 2013, Li 2012, Levin 2010, Kang 2008, NCT00411749 – dodatkowo, do rozszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono badanie P016 (w badaniu Silgard był interwencją stosowaną zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej);



- 3 badania porównujące szczepionkę Silgard ze szczepionką Cervarix (odnoszące się do bezpieczeństwa): Draper 2013, Nelson 2013, Einstein 2009;
- 19 badań dotyczących szczepionki Cervarix: Costa Rica Vaccine Trial, PATRICIA, Sow 2013, Pedersen 2012, Kim 2011, Leroux-Roeis 2011, Schmeink 2011, Bhatla 2010, Kim 2010, Ngan 2010, Medina 2010, Konno 2009, Petaja 2009, Harper 2004, NCT00456807, NCT00345878, NCT00586339, NCT00779766, NCT00996125.

Dodatkowo, do analizy bezpieczeństwa włączono 1 badanie porównujące Silgard z placebo oraz 5 badań dotyczących szczepionki Cervarix z wynikami na stronie *clinicaltrials.gov*.

**Jakość włączonych badań** w skali Jadad wahała się w granicach 1-5 pkt.

Głównymi ograniczeniami analizy wskazanymi przez wnioskodawcę były:

- krótki czas obserwacji w odniesieniu do podstawowego ocenianego w przeglądzie punktu końcowego, tj. redukcji ryzyka rozwoju zmian nowotworowych związanych z infekcją onkogennymi szczepami HPV.
- populacja objęta badaniami w świetle wnioskowanej populacji – dziewcząt w wieku 14 lat. W badaniach dla obu szczepionek populacją badaną były bowiem głównie kobiety w wieku 16-26, które w większości przeszły już inicjację seksualną.
- brak danych, pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego skuteczności obu szczepionek. Ograniczenie to jest związane z heterogennością analizowanych populacji.
- główny oceniany punkt końcowy (VE), który uniemożliwia wykonanie pełnej syntezy ilościowej (metaanalizy).
- brak danych dotyczących oceny jakości życia pacjentów otrzymujących Silgard lub Cervarix.

#### **Wyniki bezpośredniego porównania Silgard vs grupa kontrolna (CTR)**

Wykazano istotnie statystyczną różnicę w zmniejszeniu ryzyka po zastosowaniu szczepionki Silgard nad grupą kontrolną dla następujących punktów końcowych odnośnie:

- **zmian CIN+ lub gorszych związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,07 (0,03; 0,17), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=93 (83; 97)]; **spowodowanych przez HPV 16 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,09 (0,03; 0,24), RD=-0,01 (-0,02; -0,00), VE=91 (76; 97)] **oraz spowodowanych przez HPV 18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,05 (0,01; 0,37), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=95 (63; 99)];
- **zmian CIN2+, AIS, rak związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,05 (0,01; 0,28), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (72; 99)] **oraz spowodowanych przez HPV 16 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,03 (0,00; 0,49), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=97 (51; 100)];
- **zmian CIN2+ związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,06 (0,01; 0,31), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=94 (69; 99)];
- **zmian CIN1 związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,03 (0,00; 0,48), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=97 (52; 100)];
- **zmian CIN2 związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,03 (0,00; 0,25), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=97 (75; 100)];
- **zmian CIN3 związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,04 (0,01; 0,31), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=96 (69; 99)];
- **zmian CIN+ lub gorszych związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,06 (0,02; 0,14), RD=-0,01 (-0,02; -0,00), VE=94 (86; 98)];
- **zmian CIN związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,06 (0,01; 0,44), RD=-0,01 (-0,02; -0,00), VE=94 (56; 99)];
- **zmian CIN1 związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,08 (0,03; 0,21), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=92 (79; 97)];
- **zmian CIN2+ związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,04 (0,01; 0,17), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=96 (83; 99)];

- **zmian CIN2 związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,03 (0,00; 0,24), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=97 (76; 100)];
- **zmian CIN3 związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,04 (0,01; 0,31), RD= -0,00 (-0,00; -0,00), VE=96 (69; 99)];
- **zmian CIN+, AIS, rak związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,05 (0,01; 0,39), RD= -0,00 (-0,00; -0,00), VE=95 (61; 99)];
- **zmian EGL związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 4 badań, RR=0,02 (0,01; 0,07), RD= 0,01 (-0,01; -0,01), VE=98 (93; 99)];
- **występowania kłykcin, VIN1, VaIN1 związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,00; 0,08), RD= -0,01 (-0,02; -0,01), VE=98 (92; 100)];
- **występowania VIN 2/3 lub VaIN 2/3 związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,07 (0,01; 0,54), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=93 (-16; 100)];
- **zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,02 (0,01; 0,10), RD= -0,01 (-0,01; -0,00), VE=98 (90; 99)];
- **zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 11 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,05 (0,01; 0,37), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (63; 99)];
- **zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,05 (0,01; 0,26), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (74; 99)];
- **zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 18 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,13 (0,02; 0,71), RD= -0,00 (-0,00; -0,00), VE=87 (29; 98)];
- **zmian EGL związanych z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,38 (0,24; 0,60), RD= -0,02 (-0,02; -0,01), VE=62 (40; 76)];
- **występowania kłykcin, VIN1, VaIN1 związanych z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,38 (0,24; 0,62), RD= -0,02 (-0,02; -0,01), VE=62 (38; 76)];
- **zmiany VIN2/3, VaIN2/3 związane z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,18 (0,04; 0,82), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=82 (18; 96)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,01 (0,00; 0,09), RD= -0,03 (-0,04; -0,02), VE=99 (91; 100)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,02 (0,00; 0,31), RD= -0,01 (-0,02; -0,01), VE=98 (69; 100)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 11 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,04 (0,00; 0,68), RD= -0,01 (-0,01; -0,00), VE=96 (32; 100)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,02 (0,00; 0,26), RD= -0,02 (-0,02; -0,01), VE=98 (74; 100)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,05 (0,00; 0,82), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (18; 100)];
- **zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,12 (0,07; 0,21), RD=-0,05 (-0,06; -0,04), VE=88 (79; 93)];
- **zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,13 (0,06; 0,26), RD=0,03 (-0,04; -0,02), VE=87 (74; 94)];
- **zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,04 (0,00; 0,75), RD=-0,029 (-0,046; -0,012), VE=96 (25; 100)];
- **przewlekłej infekcji HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,11 (0,05; 0,21), RD= -0,05 (-0,06; -0,04), VE=89 (79; 95)];
- **infekcji HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,01; 0,08), RD= -0,10 (-0,29; -0,08), VE=98 (92; 99)];
- **infekcji HPV 6 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,00; 0,12), RD= -0,05 (-0,11; 0,02), VE=98 (88; 100)];

- **infekcji HPV 11 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,06 (0,01; 0,47), RD= 0,01 (-0,01; -0,00), VE=94 (53; 99)];
- **infekcji HPV 16 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,04 (0,01; 0,19), RD= -0,07 (-0,27; 0,13), VE=96 (81; 99)];
- **infekcji HPV 18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,10 (0,02; 0,55), RD= -0,02 (-0,10; 0,05), VE=96 (81; 99)];

Brak przypadków raka szyjki macicy spowodowanych przez HPV 16/18 dla populacji PP oraz raka pochwy lub sromu związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Silgard a grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka następujących punktów końcowych odnośnie:

- zmian AIS związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,14 (0,02; 1,17), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=86 (-17; 98)];
- zmian CIN2+, AIS, rak spowodowanych przez HPV 18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,06 (0,00; 1,00), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=94 (0; 100)];
- zmian AIS związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,14 (0,02; 1,17), RD= -0,00 (-0,00; 0,00), VE=86 (-17; 98)];
- zmian CIN+, AIS, rak związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,17 (0,02; 1,38), RD= -0,00 (-0,00; 0,00), VE=83 (-38; 98)];
- występowania kłykciny kończystych związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,07 (0,00; 1,16), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=93 (-16; 100)];
- zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,31 (0,01; 7,67), RD= -0,003 (-0,008; 0,003), VE=69 (-676; 99)];
- zmiany EGL związane z zakażeniem HPV16/18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,11 (0,01; 2,07), RD= -0,010 (-0,019; 0,000), VE=89 (-107; 99)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 6/11 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,27 (0,06; 1,28), RD=-0,014 (-0,029; 0,002), VE=73 (-28; 94)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,27 (0,06; 1,28), RD=-0,014 (-0,029; 0,002), VE=73 (-28; 94)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,14 (0,02; 1,14), RD=-0,015 (-0,029; -0,001), VE=86 (-14; 98)];
- rak pochwy i sromu związane z zakażeniem dowolnym wirusem HPV [1 badanie, RR=3,01 (0,12; 73,91), RD= 0,00 (0,00; 0,00), VE=-201 (-7291; 88)]

## Bezpieczeństwo

### Wyniki bezpośredniego porównania szczepionek Silgard vs Cervarix – bezpieczeństwo.

W porównaniu wykazano, iż zastosowanie szczepionki Silgard w porównaniu do szczepionki Cervarix **istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia:**

- **jakiegokolwiek niespodziewanego AE w okresie 30 dni od dawki szczepionki** (Einstein 2009, RR=0,86 (0,74; 1,00) p=0,0430; RD=-0,060(-0,117; -0,002) p=0,0420);
- **zmęczenia** (metaanaliza, RR=0,81 (0,72;0,92), p=0,0008; RD=-0,10 (-0,15; -0,04); p=0,0007), **w tym o stopniu nasilenia 3** (Einstein 2009,RR=0,40 (0,21; 0,77) p=0,0064; RD=-0,034 (-0,058; -0,011) p=0,0044);
- **bólu stawów** (Einstein 2009, RR=0,71 (0,55; 0,92) p=0,0094; RD-0,063 (-0,110; -0,016) p=0,0086), **w tym o stopniu nasilenia 3** (Einstein 2009,RR=0,23 (0,07; 0,81) p=0,0214; RD-0,019 (-0,034; -0,004) p=0,0115);
- **dolegliwości żołądkowo-jelitowych** (Einstein 2009, RR=0,81 (0,67; 0,98) p=0,0264; RD=-0,063 (-0,118; -0,008) p=0,0254);
- **bólu mięśni** (Einstein 2009, RR=0,71 (0,57; 0,89) p=0,0025; RD=-0,080 (-0,131; -0,029) p=0,0022);
- **jakiegokolwiek spodziewanego AE** (Einstein 2009, RR=0,86 (0,82; 0,90) p=0,0000; RD-0,135 (-0,174; -0,097) p=0,0000);
- **bólu w miejscu iniekcji, w tym o stopniu nasilenia 3** (Einstein 2009, RR=0,20 (0,12; 0,32) p=0,0000; RD=-0,139 (-0,175; -0,103) p=0,0000); **oraz umiarkowany/ciężki** (Draper 2012, RR=0,29 (0,13; 0,64) p=0,0022; RD=-0,171(-0,269; -0,072) p=0,0007);

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia medycznie znaczących stanów klinicznych, wystąpienia choroby przewlekłej, wystąpienia choroby autoimmunologicznej, SAE (spośród SAE jedno zostało uznane za związane ze szczepieniem, tj. samoistne poronienie w grupie szczepionej szczepionką Silgard®), bólu w miejscu iniekcji, zaczerwienienia w miejscu iniekcji (także >50 mm), opuchlizny w miejscu iniekcji (także >50 mm), gorączki (także  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ), bólu głowy (także st. nasilenia 3. oraz umiarkowanego/ciężkiego), zmęczenia umiarkowanego/ciężkiego, dolegliwości żołądkowo-jelitowych st. nasilenia 3, bólu mięśni st. nasilenia 3., wysypki (także st. nasilenia 3.), pokrzywki (także st. nasilenia 3.), utraty apetytu (także umiarkowanej/ciężkiej), ciemnienia skóry, twardości, swędzenia, zaczerwienienia skóry, łuszczenia się oraz tkliwości.

Na podstawie ChPL Silgard, odnalezionych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów literatury przedstawionych przez wnioskodawcę do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: bóle głowy oraz działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (rumień, ból, obrzęk), nudności, bóle kończyn, gorączka, działania w miejscu wstrzyknięcia (krwiak, świąd)

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeglądu baz danych odnalezionych zostało 75 pierwotnych oraz 9 wtórnych analiz ekonomicznych, które oceniały efektywność kosztową szczepień przeciw HPV.

We wszystkich analizach wykazano wyższą skuteczność, a zatem wzrost QALY dla ocenianych szczepień względem samego skriningu. W większości prac wykazano także efektywność kosztową tych szczepień względem skriningu, natomiast dla porównania efektywności kosztowej leku Silgard względem leku Cervarix uzyskano różne wnioski (od dominacji leku Cervarix względem leku Silgard do przeciwnych wyników analiz).

Ze względu na liczbę odnalezionych publikacji zdecydowano o przedstawieniu wyników ograniczonych do przeglądów systematycznych oraz publikacji wtórnych, które zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych cechują się najwyższym poziomem wiarygodności. W związku z powyższym, w poniższej tabeli nie przedstawiono publikacji pierwotnych dotyczących analiz ekonomicznych, odnalezionych przez wnioskodawcę w analizie dla leku Silgard.

Szczegółowy opis odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Opublikowane analizy ekonomiczne (badania wtórne i przeglądy systematyczne)

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



Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<b>de Peuter 2010</b>	Różne kraje W większości włączonych analiz populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienia podstawowe przeciw HPV, szczepienia podstawowe i nadrabiające (w różnym wieku) przeciw HPV, brak szczepień	<b>Technika analityczna:</b> We włączonych analizach stosowano analizę kosztów użyteczności, model decyzyjny <b>Perspektywa:</b> b/d <b>Horizont czasowy:</b> 70 do 100 lat <b>Dyskontowanie:</b> Efekty 3-3,5%, koszty 3-3,5%	<b>Wyniki:</b> - <b>Wnioski:</b> Za wyjątkiem jednej analizy wyniki włączonych badań wskazują na efektywność kosztową szczepień nadrabiających w grupie wiekowej 12-18 lat. W grupie wiekowej 12-26 lat obserwowano różne wyniki dotyczące efektywności kosztowej.
<b>Koleva 2011</b>	Kraje europejskie Populacja żeńska	Szczepienia przeciw HPV, brak szczepień	<b>Technika analityczna:</b> Przegląd obejmujący opracowania o różnych technikach analitycznych <b>Perspektywa:</b> Przegląd obejmujący opracowania uwzględniające różne perspektywy <b>Horizont czasowy:</b> Przegląd obejmuje opracowania o różnych horyzontach czasowych <b>Dyskontowanie:</b> Przegląd obejmujący opracowania o różnych poziomach dyskontowania	<b>Wyniki:</b> Współczynniki ICER były mniej korzystne gdy oceniano LYG niż QALY, gdy nie uwzględniano wpływu na brodawki narządów płciowych oraz gdy uwzględniano dawkę przypominającą oraz szczepienia u mężczyzn. <b>Wnioski:</b> Wyniki większości odnalezionych analiz wskazywały na opłacalność stosowania szczepień.
<b>Marra 2009</b>	Różne kraje Populacja żeńska i męska	Szczepienie przeciw HPV	<b>Technika analityczna:</b> Różnego rodzaju modele i analizy ekonomiczne <b>Perspektywa:</b> Włączone analizy wykorzystywały różne perspektywy <b>Horizont czasowy:</b> Włączone analizy wykorzystywały różne horyzonty czasowe <b>Dyskontowanie:</b> Różne w zależności od analizy	<b>Wyniki:</b> Odnaleziono 22 modele, w których poddano ocenie efektywność kliniczną i ekonomiczną szczepionek przeciwko HPV (w tym 13 analiz ekonomicznych). <b>Wnioski:</b> Bez względu na rodzaj zastosowanego modelu oraz różnice w wyjściowych parametrach i założeniach, we wszystkich uwzględnionych pracach uzyskano dane wskazujące na redukcję zakażeń HPV, CIN oraz raka szyjki macicy. Szczepienia przeciwko HPV w grupie kobiet są efektywne kosztowo w porównaniu ze skriningiem cytologicznym. Uwzględnienie dodatkowo mężczyzn w grupie szczepionych nie jest efektywne kosztowo.
<b>Mennini 2009</b>	Włochy W większości włączonych analiz populacja żeńska powyżej 12 roku życia	Szczepionka 2vHPV, szczepionka 4vHPV, brak szczepienia	<b>Technika analityczna:</b> Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny <b>Perspektywa:</b> b/d <b>Horizont czasowy:</b> W większości włączonych analiz długość życia <b>Dyskontowanie:</b> W większości włączonych analiz: koszty 3%, efekty 3%	<b>Wyniki:</b> 2vHPV ICER €26 361 / QALY 4vHPV ICER €9 569 / QALY <b>Wnioski:</b> Wyniki przeglądu wskazują, że koszt wprowadzenia obu szczepionek jest niższy od progu opłacalności. Jednak szczepionka 4vHPV wydaje się być opcją bardziej kosztowo efektywną.

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<b>Puig-Junoy 2009</b>	Różne kraje Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	<b>Technika analityczna:</b> Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny <b>Perspektywa:</b> Włączone analizy wykorzystywały różne perspektywy <b>Horyzont czasowy:</b> Włączone analizy wykorzystywały różne horyzonty czasowe <b>Dyskontowanie:</b> Efekty 1,5-5%, koszty 3-5%	<b>Wyniki:</b> Odnotowano występowanie znaczących różnic w wynikach w obrębie tego samego badania, co w głównej mierze związane było z niepewnością dotyczącą czasu trwania odporności. Znaczące były też różnice wyników różnych badań. Wynikało to przede wszystkim z różnic metodologicznych, odmiennych założeń oraz różnych uwarunkowań lokalnych. <b>Wnioski:</b> Różnice w wynikach badań ekonomicznych wynikają z kilku kluczowych czynników, które są źródłem niepewności. Zadaniem analiz ekonomicznych powinno być także identyfikowanie obszarów niepewności oraz działania zmierzające do jej redukcji.
<b>SBU 2008</b>	Szwecja Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	<b>Technika analityczna:</b> Analiza kosztów efektywności <b>Perspektywa:</b> b/d <b>Horyzont czasowy:</b> b/d <b>Dyskontowanie:</b> b/d	<b>Wyniki:</b> W różnych badaniach ICER od SEK 100 000 do SEK 450 000 <b>Wnioski:</b> Dane dotyczące efektywności kosztowej szczepień przeciw HPV są niewystarczające
<b>Techakehakij 2008</b>	Różne kraje Populacja żeńska	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	<b>Technika analityczna:</b> Włączone analizy oparte były na technice kosztów efektywności lub użyteczności, model decyzyjny <b>Perspektywa:</b> Różna (płatnik publiczny lub społeczeństwo) <b>Horyzont czasowy:</b> b/d <b>Dyskontowanie:</b> Różne w zależności od lokalnych wytycznych	<b>Wyniki:</b> ICER w granicach od \$16 600 do \$27 231 / QALY <b>Wnioski:</b> Program szczepień HPV jest kosztowo efektywny tylko w 46 krajach o wysokim PKB. W celu podejmowania decyzji refundacyjnych w krajach rozwijających się i krajach trzeciego świata potrzebne są dalsze badania

Źródło: Raport AOTM-OT-4350-12/2013

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektów zdrowotnych oraz opłacalności (tzw. kosztowej efektywności) wprowadzenia powszechnych szczepień ochronnych przeciwko zakażeniom HPV typu 6, 11, 16 i 18 szczepionką Silgard w populacji dziewcząt 14-letnich w Polsce.

##### Technika analityczna

Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności, w której miarą efektów zdrowotnych były lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynikiem analizy był inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR, który określa koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (koszt uzyskania 1 QALYG) w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie analizy. W analizie wrażliwości przeprowadzono również analizę kosztów-efektywności, w której określono wartość współczynnika ICER.

##### Porównywane interwencje

- Silgard vs brak szczepień.

##### Horyzont czasowy



W analizie uwzględniono 100-letni horyzont czasowy, przedstawiono też wyniki cząstkowe po 25, 50 oraz 75 latach od wprowadzenia szczepień. W analizie zakładano szczepienie dziewcząt w wieku 14-lat, przy czym efekt zdrowotny będzie ujawniał się w czasie całego życia.



#### Dyskontowanie

- analiza podstawowa: 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych;
- analiza wrażliwości: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Horyzont analizy	100 lat	Założenia wnioskodawcy
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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



## 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Tak	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	?	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	?	

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W trakcie oceny modelu wnioskodawcy zidentyfikowano kilka niepewnych założeń.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

4.5. [Redacted]

4.5.1. [Redacted]

[Redacted text block]

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



[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.5.3.

[Redacted]

[Redacted]

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

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

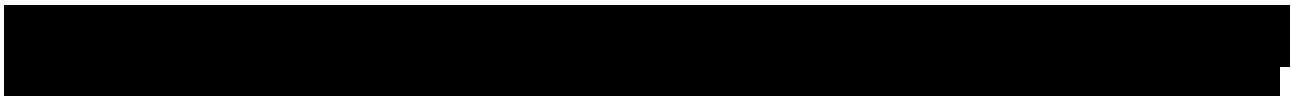
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



4.5.4.



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



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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektów zdrowotnych oraz opłacalności (tzw. kosztowej efektywności) wprowadzenia powszechnych szczepień ochronnych przeciwko zakażeniom HPV typu 6, 11, 16 i 18 szczepionką Silgard w populacji dziewcząt 14-letnich w Polsce. Analizę przeprowadzono techniką kosztów

[REDACTED] Analizę przeprowadzono dla porównania szczepień ochronnych szczepionką Silgard z brakiem szczepień przeciw HPV.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[Redacted]
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	[Redacted]
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	[Redacted]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[Redacted]

Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	[REDACTED]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	[REDACTED]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	NIE/?	[REDACTED]
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	[REDACTED]
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	[REDACTED]
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	[REDACTED]
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	[REDACTED]
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	[REDACTED]

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted header text]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3.2. [Redacted text]

[Redacted text]

5.4. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

*6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka*

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

*7. Uwagi do zapisów programu lekowego*

Nie dotyczy.

**8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by yellow bars.]

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





## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanego wskazania przedstawiono powyżej Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu na stronie 20.

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do szczepień przeciwko HPV, przy czym niemieckie zalecenia z 2007 r. *The German Health Care System and the Federal Joint Committee* nie określają typu rekomendowanej szczepionki. Pozostałe wytyczne wskazują na zasadność refundacji leku Silgard u nastoletnich dziewcząt w wieku ok 12 lat oraz wprowadzenie kilkuletnich programów nadrabiających tzw. „catch-up” dla starszych dziewcząt, przy czym PBAC zaleca je w grupie wiekowej 13-26 lat, francuska HAS <20 r.ż., holenderska HCN w grupie 13-16 lat i rozważenie >17 r.ż., a w Irlandii HIQA wskazuje grupę wiekową 13-15 lat oraz niezasadność refundacji z powodu marginalne korzyści u kobiet >15 r.ż.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS 2013 Francja	Gardasil	<u>Aktualizacja wytycznych:</u> Umieszczenie szczepionki na liście refundacyjnej z odpłatnością na poziomie 65% we wskazaniu u dziewcząt w wieku 11 – 14 lat. Dodatkowo zaleca się szczepić kobiety przed ukończeniem 20 r.ż. (tj. do 19 lat), które nie rozpoczęły współżycia.
HCN 2008, Health Council of the Netherlands, Holandia	Cervarix + Gardasil	<u>Zalecenia:</u> Na podstawie przeprowadzonej oceny włączenia szczepień przeciw nowotworom szyjki macicy do Narodowego Programu Szczepień zarekomendowano Ministrowi Zdrowia w 2008r. realizowanie szczepień przeciwko HPV w populacji 12-letnich dziewcząt w ramach Narodowego Programu Szczepień (NPS) oraz szczepień „catch-up” dla dziewcząt grupy wiekowej 13-16 lat. Ponadto zasugerowano rozważenie przez Health Care Insurance Board możliwości finansowania szczepień przeciwko HPV dla kobiet w wieku >17 lat w ramach Reimbursement System for Pharmaceutical Products. Ministerstwo Zdrowia przyjęło rekomendację: <ul style="list-style-type: none"> <li>Mając m.in. na uwadze fakt, że minie długi czas zanim dokładnym wpływ/efekt szczepień będzie znany/pewny, za konieczne uważa się, w przypadku włączenia szczepień do NPS, zapewnienie programu monitorowania, którego celem powinno być zbieranie danych dotyczących efektywności szczepień, czasu trwania odporności, bezpieczeństwa.</li> </ul> <u>Uzasadnienie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania wskazują, że połączenie programu szczepień z programem badań przesiewowych w znaczący sposób obniży zachorowalność oraz śmiertelność z powodu raka szyjki macicy</li> <li>połączenie obu programów skutkuje osiągnięciem wyn ku 21 000 – 30 000 euro za QALY, większą efektywność kosztową można uzyskać przy obniżeniu ceny szczepionek.</li> </ul>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p><b>HIQA 2010/2008</b>, Health Information and Quality Authority, Irlandia</p> <p>Rekomendacja przyjęta przez Ministerstwo Zdrowia w maju 2010 r.</p>	Cervarix + Gardasil	<p><u>Zalecenia:</u> Szczepienia dziewcząt w wieku 12 lat w ramach narodowego programu szczepień</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki opracowanego na potrzeby procesu decyzyjnego raportu HTA sugerują, że szczepienie przeciw ludzkiemu wirusowi brodawczaka typu 16 oraz 18 może być kosztowo-efektywne z perspektywy irlandzkiego płatnika za świadczenia zdrowotne.</li> <li>Jeśli wprowadzone byłyby coroczne szczepienia tylko dla 12-letnich dziewcząt przeciw HPV 16 i 18, z finansowaniem szczepień na poziomie 80%, inkrementalny współczynnik kosztów efektywności oszacowano na ok €17,383/LYG. Wyniki ten wydaje się korzystny, gdy odniesie się go do wyników analiz ekonomicznych powszechnego szczepienia niemowląt przeciw pneumokokom (€5,997/LYG) oraz powszechnego szczepienia niemowląt przeciw zapaleniu wątroby typu B (€37,018/LYG) w warunkach irlandzkich. Przy uwzględnieniu dodatkowo w modelu wpływu na jakość życia, prawdopodobne jest, że koszt/QALY byłby niższy niż koszt/LYG, dając współczynnik ICUR znacznie niższy niż zalecana granica opłacalności wynosząca €45,000/QALY, stosowana w analizach farmakoekonomicznych opracowywanych w Irlandii.</li> <li>Program "catch-up" dla 13 - 15-latek w pierwszym roku szczepień wpływa na względnie duży wzrost korzyści zdrowotnych w porównaniu do innych scenariuszy szczepień „catch-up”. Uwzględnienie tego typu szczepień obok rutynowego szczepienia 12 latek może być kosztowo-efektywne. Analiza dodatkowych scenariuszy sugeruje, marginalne korzyści ze szczepień kobiet w wieku 15 do 26 lat w porównaniu do wydatków związanych ze szczepieniami; dodatkowo w starszych grupach wiekowych, szczepionka staje się mniej efektywna, w wyniku większego prawdopodobieństwa narażenia na zakażenie HPV przed szczepieniem, zmniejszając efektywność kosztową.</li> <li>Szczepienie przeciw HPV typu 16 i 18 jest długotrwałą inwestycją, gdyż ponoszone wstępnie nakłady, wpłyną na poprawę wyników zdrowotnych oraz oszczędności wynikające z ograniczenia potrzeby leczenia za 15 do 30 lat.</li> </ul>
<p><b>PBAC 2006</b>, Australia</p>	Gardasil	<p><u>Zalecenia:</u> Wprowadzenie szczepionki do Narodowego Programu Szczepień dla dziewcząt w wieku 12-13 lat (w programie szkolnym) oraz 2-letniego programu <i>catch-up</i> dla dziewcząt i kobiet w wieku 13-26 lat.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>- w wyniku zaproponowanej redukcji ceny szczepionki nowy współczynnik kosztów-efektywności jest na akceptowalnym poziomie</p>
<p><b>GHCS &amp; FJC 2007</b> The German Health Care System and the Federal Joint Committee Der Gemeinsam Bundesausschus Niemcy</p>	Nie określono	<p><u>Zalecenia:</u> Szczepienie przeciwko HPV wpisane do kalendarza szczepień, dla 12-17 letnich dziewcząt. Zalecenie podania 3 dawek szczepionki.</p>

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące szczepionki Cervarix w zapobieganiu zakażeniom HPV – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne*	Polska	Program Szczepień Ochronnych 2012	+			Zaleca szczepienie bez wskazania konkretnego typu szczepionki.
	Polska	Polska Koalicja na Rzecz Wa ki z Rakiem Szyjki Macicy 2012	+			U dziewcząt 11-12 lat, <i>catch-up</i> w grupie 13-18 lat
	Polska	PTPZ 2008	+			U dziewcząt 12-15 lat (można od 10 r.ż.), <i>catch-up</i> w grupie 16-25/26 lat (dopuszcza się szczepienia kobiet powyżej 25/26 roku życia); u chłopców w wieku 9-15 lat (szczepionka czterowalentna)

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
	Świat	WHO 2012	+			Zaleca szczepienie bez wskazania konkretnego typu szczepionki. Grupa podstawowa 9-13 lat, <i>catch-up</i> 14-26 lat
	Świat	CDC 2012	+			U dziewcząt 11-12 lat, <i>catch-up</i> w grupie 13-26 lat
	Europa	ECDC 2012	+			Zaleca szczepienie bez wskazania konkretnego typu szczepionki. Zalecane stosowanie w grupie przed rozpoczęciem życia seksualnego.
	Anglia	PHE 2013	+			Można stosować od 9 r.ż.; finansowanie 12-13 lat, <i>catch-up</i> program w grupie 13-18 lat, u starszych nie jest finansowana, ale zalecana
	Francja	Prescrire 2012/2007	+			zbliżona skuteczność szczepionki 2- oraz 4-walentnej – należy stosować szczepionkę Gardasil, która chroni przed 4 typami wirusa, zamiast szczepionki 2-walentnej
	USA	ACS 2013	+			Zaleca szczepienie bez wskazania konkretnego typu szczepionki. Grupa podstawowa 11-12 lat, zakres od 9-26 lat (brak wystarczających danych o skuteczności w grupie 19-26 lat)
	USA	ACIP 2011	+			U dziewcząt 11-12 lat, <i>catch-up</i> w grupie 13-26 lat
	USA	CCFA 2013	+			Szczepienia przeciwko HPV powinny być stosowane w 3 dawkach u dziewczynek
	USA	NYDH 2013/2010/2007	+			Szczepionka czterowalentna zapobiega czterem typom wirusa i zalecana jest do stosowania u kobiet w wieku 9-26 lat
	Kanada	ACS-NACI 2012	+			U dziewcząt/kobiet od 9 do 26 lat; można rozważyć szczepienie do 45 r.ż.
	Kanada	COGC-GOC-SCC 2011	+			U dziewcząt 9-26 lat
	Kanada	CPS 2007	+			Szczepionka czterowalentna przeciwko HPV powinna być podawana rutynowo wszystkim dziewczętom w wieku 9-13 lat
	Kanada	CIC 2007	+			Zaleca szczepienie bez wskazania konkretnego typu szczepionki
	Australia	NHMRC 2008	+			Zalecane szczepienia 10-13 lat, <i>catch-up</i> 14-26 lat; Cervarix można stosować >27 r.ż. (maks. 45 lat)
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2013	+			Zalecana w grupie 11-14 lat, dodatkowo <20 r.ż. Poziom refundacji 65%
	Holandia	HCN 2008	+			U 12-letnich dziewcząt; <i>catch-up</i> program w grupie 13-16 lat, do rozważenia >17 r.ż.
	Irlandia	HIQA 2008	+			U 12-letnich dziewcząt; <i>catch-up</i> program w grupie 13-15 lat; niezasadne szczepienie w grupie 15-26 lat
	Australia	PBAC 2006	+			U dziewcząt w wieku 12-13 lat oraz 2-letni program <i>catch-up</i> dla dziewcząt i kobiet w wieku 13-26 lat
	Niemcy	GHCS & FJC 2007	+			U dziewcząt w wieku 12-17 lat

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

W poniższej tabeli zamieszczono dostępne informacje (zarówno przedstawione przez wnioskodawcę jak i odnalezione przez Agencję) dotyczące refundacji szczepień ochronnych przeciwko HPV w innych krajach. W przypadku gdy nie odnaleziono szczegółowych danych dot. refundacji szczepień, w kolumnie uwagi zamieszczono ogólne informacje dotyczące programu szczepień ochronnych przeciw HPV podane przez ECDC w 2012 r.

Szczepienia przeciwko HPV finansowane są w 24 spośród 34 krajów dla których odnaleziono dane. Spośród nich wnioskowana technologia medyczna Silgard



---

<sup>2</sup> W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2011 informujemy, że za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2013 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja i Słowacja.



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



Kraj	Cena		Cena		Cena		Cena		Cena
	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	
PL	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CZ	1	1	1	1	1	1	1	1	1
FR	1	1	1	1	1	1	1	1	1
NZ	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DK	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DK	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DK	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DK	1	1	1	1	1	1	1	1	1

\*w korespondencji z agencją podmiot odpowiedzialny dla leku Cervarix potwierdził, iż lek jest refundowany.

W obliczeniach uwzględniono średni kurs walut NBP z dnia 19.07.2013 r. CZK=0,1637 PLN, EUR=4,2457, SEK=0.4938 PLN

Źródło: Raport AOTM-OT-4350-12/2013, wniosek refundacyjny leku Silgard, ECDC 2012,

Czechy: <http://www.sukl.eu/modules/medication/detail.php?code=0029163&tab=prices>

<http://www.sukl.eu/modules/medication/detail.php?code=0027868&tab=prices>

Francja [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/fiche/index\\_fic\\_medisoc.php?p\\_code\\_cip=3400938164237&p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400938164237&p_site=AMELI)

Nowa Zelandia <http://www.pharmac.govt.nz/2013/07/01/Schedule.pdf#page=227>

Dania <http://medicinpriser.dk/default.aspx?lng=2>

<http://medicinpriser.dk/default.aspx?lng=2>

Zapobieganie zmian przednowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy i zapobieganie brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV

---

Finlandia [https://easiointi.kela.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication](https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication)

Grecja <http://www.eof.gr/web/guest/search>

Kanada <http://www.drugcoverage.ca/en-ca/search-results.aspx?ID=1942>

Portugalia

[http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=42367&dci=&nome\\_comer=Q2VydmFyaXg=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_producto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=42367&dci=&nome_comer=Q2VydmFyaXg=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_producto=&pagina=1)

[http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=42396&dci=&nome\\_comer=U2lsZ2FyZA==&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_producto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=42396&dci=&nome_comer=U2lsZ2FyZA==&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_producto=&pagina=1)

Szwecja <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/?itemno=156694&st=DecisionHistory#SearchResults>

<http://cedd.oep.hu/>



Źródło: Raport AOTM-OT-4350-12/2013

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie prac nad niniejszą analizą weryfikacyjną Agencja wystąpiła z prośbą o stanowisko do 6 ekspertów klinicznych, w tym 3 przedstawicieli organizacji: Polskiego Towarzystwa Wakcynologicznego, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Odpowiedź udzielił 1 ekspert [REDACTED].

Opinię eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Silgard w profilaktyce zakażeń HPV

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDACTED]	<p>Wyniki badań epidemiologicznych i molekularnych dowiodły, że ponad 90% raków szyjki macicy ma związek z zakażeniem wysokoonkogennymi typami HPV. Ponadto występowanie brodawek płciowych (kłykcin kończystych), spowodowane jest infekcją HPV 6 i 11. Biorąc pod uwagę 10-krotnie wyższą częstość stanów przedrakowych na szyjce macicy (CIN2 i CIN3) od raków inwazyjnych szyjki macicy (3.078 przypadków w 2010 roku), szczepienia przeciw HPV jako najbardziej wydajna metoda profilaktyki raka szyjki macicy powinna być standardem w Polsce, podobnie jak w 19 na 29 państw Europy (10 państw zaczyna ten program wprowadzać).</p>	<p>Wątpliwości może budzić fakt, że szczepionka czterowalentna Silgard wykazała słabszą immunogenność przeciw HPV18 po 4 latach (seronegatywność u 40% kobiet) co nie zdarzyło się w przypadku szczepionki Cervarix po 8,4 latach. Przetrwale zakażenie HPV18 związane jest z występowaniem raka gruczołowego szyjki macicy i w tej sytuacji, kiedy szczepionka Silgard nie</p>	<p>Szczepionka Silgard wydaje się być mniej wydajna od szczepionki Cervarix, jeśli wziąć pod uwagę występowanie CIN2, CIN3 i raka inwazyjnego gruczołowego szyjki macicy. Z opracowania w „Pediatria Polska”, (2012, (87), 635) wynika, że skuteczność kliniczna Silgard jest niższa od Cervarix (u niezakażonych HPV w profilaktyce CIN2 45% i 72% odpowiednio, w profilaktyce CIN 3 45,5% i 93,2% odpowiednio, a bez względu na stan</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
		<i>posiada krzyżowej odporności przeciwko HPV45 nie jest pewne, czy zabezpiecza przed rakiem gruczołowym szyjki macicy.</i>	<i>wyjściowy 19% i 46,6 % odpowiednio). <b>Zatem nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</b></i>

Źródło: [REDACTED]**Opinie organizacji reprezentujących pacjentów**

W toku prac nad analizą nie wystąpiono z prośbą o stanowiska organizacji reprezentujących pacjentów.

**12. Kluczowe informacje i wnioski****Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wniosku o objęcie refundacją następującego produktu leczniczego: Silgard, *Human papillomavirus vaccine*, zawieszina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, kod EAN 5909990617753, w ramach leków dostępnych w aptecę na receptę we szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

**Problem zdrowotny**

Rak szyjki macicy (łac. *carcinoma cervicis uteri*, ang. *cervical cancer*) to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Raka szyjki macicy poprzedza stan zwany śródnabłonkową (wewnątrz nabłonkową) neoplazją szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (około 80%), a znacznie rzadziej występuje rak gruczołowy (około 10%).

Głównym i najważniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest wirus brodawczaka ludzkiego HPV (ang. *human papilloma virus*).

W Polsce co roku u 3 536 kobiet rozpoznaje się raka szyjki macicy, a 1 951 umiera z powodu tej choroby. Rak szyjki macicy jest szóstym najczęstszym nowotworem wśród kobiet oraz czwartym wśród kobiet między 15. a 44. r.ż. Na podstawie przeprowadzonych badań testowych na wykrycie wirusa HPV oszacowano, że w danym czasie 14,4% kobiet w populacji doświadczy infekcji wirusem HPV oraz, że 87,1 % inwazyjnych raków szyjki macicy związanych jest z wirusem HPV typu 16 oraz 18. Rak szyjki macicy stanowi w Polsce siódmą przyczynę zgonów kobiet z przyczyn nowotworowych oraz drugą wiodącą przyczynę śmierci kobiet między 15. a 44. r.ż.

Sposób radykalnego leczenia zakażenia HPV nie jest obecnie znany.

Niemniej jednak, nowotwór złośliwy szyjki macicy jest jedynym nowotworem kobiecym, który w bardzo łatwy sposób daje się zapobiec poprzez stosowanie regularnych badań przesiewowych i kontrolnych wizyt lekarskich. Dlatego też, walka z tą chorobą powinna skupiać się przede wszystkim na jej zapobieganiu, a nie leczeniu. Działania mające na celu przeciwdziałania nowotworom szyjki macicy mogą dotyczyć: profilaktyki wczesnej, profilaktyki pierwotnej (I fazy), profilaktyki wtórnej (II fazy), profilaktyki III fazy. Działania te mogą obejmować edukację, szczepienia przeciw HPV (profilaktyka pierwotna), badania cytologiczne szyjki macicy (profilaktyka wtórna), czy leczenie (profilaktyka III fazy).

**Alternatywne technologie medyczne**

W związku z faktem, iż w chwili obecnej żadna z dostępnych na rynku szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce brak jest możliwości porównania wnioskowanej technologii z inną refundowaną technologią medyczną. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie za alternatywną technologią medyczną można uznać inną szczepionkę anty HPV, a mianowicie Cervarix.

## Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy jako komparatory dla szczepionki Silgard w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, w analizie wnioskodawcy wskazano szczepionkę dwuwalentną Cervarix oraz placebo.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 27 badań pierwotnych opisanych w 46 publikacjach oraz 6 badań dostępnych na stronie *clinicaltrials.gov*, w tym:

- 11 badań porównujących szczepionkę Silgard z grupą kontrolną: P007, P013, P015, P018, P019, P020, Yoshikawa 2013, Li 2012, Levin 2010, Kang 2008, NCT00411749 – dodatkowo, do rozszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono badanie P016 (w badaniu Silgard był interwencją stosowaną zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej);
- 3 badania porównujące szczepionkę Silgard ze szczepionką Cervarix (odnoszące się do bezpieczeństwa): Draper 2013, Nelson 2013, Einstein 2009;
- 19 badań dotyczących szczepionki Cervarix: Costa Rica Vaccine Trial, PATRICIA, Sow 2013, Pedersen 2012, Kim 2011, Leroux-Roeis 2011, Schmeink 2011, Bhatla 2010, Kim 2010, Ngan 2010, Medina 2010, Konno 2009, Petaja 2009, Harper 2004, NCT00456807, NCT00345878, NCT00586339, NCT00779766, NCT00996125.

Dodatkowo, do analizy bezpieczeństwa włączono 1 badanie porównujące Silgard z placebo oraz 5 badań dotyczących szczepionki Cervarix z wynikami na stronie *clinicaltrials.gov*.

## Jakość włączonych badań w skali Jadad wahała się w granicach 1-5 pkt.

Głównymi ograniczeniami analizy wskazanymi przez wnioskodawcę były:

- krótki czas obserwacji w odniesieniu do podstawowego ocenianego w przeglądzie punktu końcowego, tj. redukcji ryzyka rozwoju zmian nowotworowych związanych z infekcją onkogennymi szczepami HPV.
- populacja objęta badaniami w świetle wnioskowanej populacji – dziewcząt w wieku 14 lat. W badaniach dla obu szczepionek populacją badaną były bowiem głównie kobiety w wieku 16-26, które w większości przeszły już inicjację seksualną.
- brak danych, pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego skuteczności obu szczepionek. Ograniczenie to jest związane z heterogennością analizowanych populacji.
- główny oceniany punkt końcowy (VE), który uniemożliwia wykonanie pełnej syntezy ilościowej (metaanalizy).
- brak danych dotyczących oceny jakości życia pacjentów otrzymujących Silgard lub Cervarix.

## Wyniki bezpośredniego porównania Silgard vs grupa kontrolna (CTR)

Wykazano istotnie statystyczną różnicę w zmniejszeniu ryzyka po zastosowaniu szczepionki Silgard nad grupą kontrolną dla następujących punktów końcowych odnośnie:

- **zmian CIN+ lub gorszych związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,07 (0,03; 0,17), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=93 (83; 97)]; **spowodowanych przez HPV 16 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,09 (0,03; 0,24), RD=-0,01 (-0,02; -0,00), VE=91 (76; 97)] **oraz spowodowanych przez HPV 18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,05 (0,01; 0,37), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=95 (63; 99)];
- **zmian CIN2+, AIS, rak związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,05 (0,01; 0,28), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (72; 99)] **oraz spowodowanych przez HPV 16 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,03 (0,00; 0,49), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=97 (51; 100)];
- **zmian CIN2+ związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,06 (0,01; 0,31), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=94 (69; 99)];
- **zmian CIN1 związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,03 (0,00; 0,48), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=97 (52; 100)];
- **zmian CIN2 związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,03 (0,00; 0,25), RD=-0,00 (-0,01; -0,00), VE=97 (75; 100)];
- **zmian CIN3 związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,04 (0,01; 0,31), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=96 (69; 99)];

- **zmian CIN+ lub gorszych związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,06 (0,02; 0,14), RD=-0,01 (-0,02; -0,00), VE=94 (86; 98)];
- **zmian CIN związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,06 (0,01; 0,44), RD=-0,01 (-0,02; -0,00), VE=94 (56; 99)];
- **zmian CIN1 związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,08 (0,03; 0,21), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=92 (79; 97)];
- **zmian CIN2+ związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,04 (0,01; 0,17), RD=-0,01 (-0,01; -0,00), VE=96 (83; 99)];
- **zmian CIN2 związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,03 (0,00; 0,24), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=97 (76; 100)];
- **zmian CIN3 związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,04 (0,01; 0,31), RD= -0,00 (-0,00; -0,00), VE=96 (69; 99)];
- **zmian CIN+, AIS, rak związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,05 (0,01; 0,39), RD= -0,00 (-0,00; -0,00), VE=95 (61; 99)];
- **zmian EGL związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 4 badań, RR=0,02 (0,01; 0,07), RD= 0,01 (-0,01; -0,01), VE=98 (93; 99)];
- **występowania kłykcin, VIN1, ValN1 związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,00; 0,08), RD= -0,01 (-0,02; - 0,01), VE=98 (92; 100)];
- **występowania VIN 2/3 lub ValN 2/3 związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,07 (0,01; 0,54), RD= -0,00 (-0,01; - 0,00), VE=93 (-16; 100)];
- **zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,02 (0,01; 0,10), RD= -0,01 (-0,01; - 0,00), VE=98 (90; 99)];
- **zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 11 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,05 (0,01; 0,37), RD= -0,00 (-0,01; - 0,00), VE=95 (63; 99)];
- **zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,05 (0,01; 0,26), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (74; 99)];
- **zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 18 dla populacji PP** [metaanaliza 3 badań, RR=0,13 (0,02; 0,71), RD= -0,00 (-0,00; -0,00), VE=87 (29; 98)];
- **zmian EGL związanych z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,38 (0,24; 0,60), RD= -0,02 (-0,02; -0,01), VE=62 (40; 76)];
- **występowania kłykcin, VIN1, ValN1 związanych z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,38 (0,24; 0,62), RD= -0,02 (-0,02; -0,01), VE=62 (38; 76)];
- **zmiany VIN2/3, ValN2/3 związane z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,18 (0,04; 0,82), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=82 (18; 96)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,01 (0,00; 0,09), RD= -0,03 (-0,04; -0,02), VE=99 (91; 100)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,02 (0,00; 0,31), RD= -0,01 (-0,02; -0,01), VE=98 (69; 100)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 11 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,04 (0,00; 0,68), RD= -0,01 (-0,01; -0,00), VE=96 (32; 100)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,02 (0,00; 0,26), RD= -0,02 (-0,02; -0,01), VE=98 (74; 100)];
- **zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,05 (0,00; 0,82), RD= --0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (18; 100)];
- **zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,12 (0,07; 0,21), RD=-0,05 (-0,06; -0,04), VE=88 (79; 93)];
- **zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,13 (0,06; 0,26), RD=0,03 (-0,04; -0,02), VE=87 (74; 94)];



- **zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,04 (0,00; 0,75), RD=-0,029 (-0,046; -0,012), VE=96 (25; 100)];
- **przewlekłej infekcji HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [1 badanie, RR=0,11 (0,05; 0,21), RD= -0,05 (-0,06; -0,04), VE=89 (79; 95)];
- **infekcji HPV 6/11/16/18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,01; 0,08), RD= -0,10 (-0,29; -0,08), VE=98 (92; 99)];
- **infekcji HPV 6 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,00; 0,12), RD= -0,05 (-0,11; 0,02), VE=98 (88; 100)];
- **infekcji HPV 11 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,06 (0,01; 0,47), RD= 0,01 (-0,01; -0,00), VE=94 (53; 99)];
- **infekcji HPV 16 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,04 (0,01; 0,19), RD= -0,07 (-0,27; 0,13), VE=96 (81; 99)];
- **infekcji HPV 18 dla populacji PP** [metaanaliza 2 badań, RR=0,10 (0,02; 0,55), RD= -0,02 (-0,10; 0,05), VE=96 (81; 99)];

Brak przypadków raka szyjki macicy spowodowanych przez HPV 16/18 dla populacji PP oraz raka pochwy lub sromu związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Silgard a grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka następujących punktów końcowych odnośnie:

- zmian AIS związanych z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,14 (0,02; 1,17), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=86 (-17; 98)];
- zmian CIN2+, AIS, rak spowodowanych przez HPV 18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,06 (0,00; 1,00), RD=-0,00 (-0,00; -0,00), VE=94 (0; 100)];
- zmian AIS związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,14 (0,02; 1,17), RD= -0,00 (-0,00; 0,00), VE=86 (-17; 98)];
- zmian CIN+, AIS, rak związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,17 (0,02; 1,38), RD= -0,00 (-0,00; 0,00), VE=83 (-38; 98)];
- występowania kłykciny kończyste związane z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,07 (0,00; 1,16), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=93 (-16; 100)];
- zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,31 (0,01; 7,67), RD= -0,003 (-0,008; 0,003), VE=69 (-676; 99)];
- zmiany EGL związane z zakażeniem HPV16/18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,11 (0,01; 2,07), RD= -0,010 (-0,019; 0,000), VE=89 (-107; 99)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 6/11 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,27 (0,06; 1,28), RD=-0,014 (-0,029; 0,002), VE=73 (-28; 94)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,27 (0,06; 1,28), RD=-0,014 (-0,029; 0,002), VE=73 (-28; 94)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,14 (0,02; 1,14), RD=-0,015 (-0,029; -0,001), VE=86 (-14; 98)];
- rak pochwy i sromu związane z zakażeniem dowolnym wirusem HPV [1 badanie, RR=3,01 (0,12; 73,91), RD= 0,00 (0,00; 0,00), VE=-201 (-7291; 88)]

## Bezpieczeństwo

### Wyniki bezpośredniego porównania szczepionek Silgard vs Cervarix – bezpieczeństwo.

W porównaniu wykazano, iż zastosowanie szczepionki Silgard w porównaniu do szczepionki Cervarix **istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia:**

- **jakiegokolwiek niespodziewanego AE w okresie 30 dni od dawki szczepionki** (Einstein 2009, RR=0,86 (0,74; 1,00) p=0,0430; RD=-0,060(-0,117; -0,002) p=0,0420);
- **zmęczenia** (metaanaliza, RR=0,81 (0,72;0,92), p=0,0008; RD=-0,10 (-0,15; -0,04); p=0,0007), **w tym o stopniu nasilenia 3** (Einstein 2009,RR=0,40 (0,21; 0,77) p=0,0064; RD=-0,034 (-0,058; -0,011) p=0,0044);
- **bólu stawów** (Einstein 2009, RR=0,71 (0,55; 0,92) p=0,0094; RD-0,063 (-0,110; -0,016) p=0,0086), **w tym o stopniu nasilenia 3** (Einstein 2009,RR=0,23 (0,07; 0,81) p=0,0214; RD-0,019 (-0,034; -0,004) p=0,0115);



- **dolegliwości żołądkowo-jelitowych** (Einstein 2009, RR=0,81 (0,67; 0,98) p=0,0264; RD=-0,063 (-0,118; - 0,008) p=0,0254);
- **bólu mięśni** (Einstein 2009, RR=0,71 (0,57; 0,89) p=0,0025; RD=-0,080 (-0,131; -0,029) p=0,0022);
- **jakiegokolwiek spodziewanego AE** (Einstein 2009, RR=0,86 (0,82; 0,90) p=0,0000; RD=0,135 (-0,174; - 0,097) p=0,0000);
- **bólu w miejscu iniekcji, w tym o stopniu nasilenia 3** (Einstein 2009, RR=0,20 (0,12; 0,32) p=0,0000; RD=-0,139 (- 0,175; - 0,103) p=0,0000); **oraz umiarkowany/ciężki** (Drapper 2012, RR=0,29 (0,13; 0,64) p=0,0022; RD=-0,171(-0,269; - 0,072) p=0,0007);

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia medycznie znaczących stanów klinicznych, wystąpienia choroby przewlekłej, wystąpienia choroby autoimmunologicznej, SAE (spośród SAE jedno zostało uznane za związane ze szczepieniem, tj. samoistne poronienie w grupie szczepionej szczepionką Silgard®), bólu w miejscu iniekcji, zaczerwienienia w miejscu iniekcji (także >50 mm), opuchlizny w miejscu iniekcji (także >50 mm), gorączki (także  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ), bólu głowy (także st. nasilenia 3. oraz umiarkowanego/ciężkiego), zmęczenia umiarkowanego/ciężkiego, dolegliwości żołądkowo-jelitowych st. nasilenia 3, bólu mięśni st. nasilenia 3., wysypki (także st. nasilenia 3.), pokrzywki (także st. nasilenia 3.), utraty apetytu (także umiarkowanej/ciężkiej), ciemnienia skóry, twardości, swędzenia, zaczerwienienia skóry, łuszczenia się oraz tkliwości.

Na podstawie ChPL Silgard, odnalezionych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów literatury przedstawionych przez wnioskodawcę do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: bóle głowy oraz działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (rumień, ból, obrzęk), nudności, bóle kończyn, gorączka, działania w miejscu wstrzyknięcia (krwiak, świąd)

#### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektów zdrowotnych oraz opłacalności (tzw. kosztowej efektywności) wprowadzenia powszechnych szczepień ochronnych przeciwko zakażeniom HPV typu 6, 11, 16 i 18 szczepionką Silgard w populacji dziewcząt 14-letnich w Polsce. Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności w

Analizę przeprowadzono dla porównania szczepień ochronnych szczepionką Silgard z brakiem szczepień przeciw HPV.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W trakcie prac nad analizą odnaleziono stanowiska 17 międzynarodowych oraz narodowych organizacji i 5 rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania szczepionki Silgard w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). Wszystkie odnalezione rekomendacje odnosiły się pozytywnie do zastosowania lub finansowania szczepionki.

#### **Uwagi dodatkowe**

[Redacted]

[Redacted]

### 13. Źródła

#### Piśmiennictwo

<b>ACIP 2011, 2010, 2007</b>	Advisory Committee on Immunization Practices <a href="http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hpv.html#recs">http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hpv.html#recs</a> Advisory Committee on Immunization Practices, <i>FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (2vHPV, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)</i> , MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report May 28, 2010 / Vol. 59 / No. 20 pp 626-629
<b>ACS 2013/ 2007</b>	<i>American Cancer Society Recommendations for Human Papilloma Virus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Pre-cancers</i> <a href="http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/infectiousagents/hpv/acs-recommendations-for-hpv-vaccine-use">http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/infectiousagents/hpv/acs-recommendations-for-hpv-vaccine-use</a> Saslow D, Castle PE, Cox JT, i.in.,. <i>American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors</i> . CA Cancer J Clin 2007 Jan-Feb;57(1):7-28.
<b>ACS-NACI 2012</b>	An Advisory Committee Statement, National Advisory Committee on Immunization, <i>Update on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines</i> , Canada Communicable Disease Report, January 2012, vol. 38 ACS-1
<b>Bhatla 2010</b>	Bhatla N. Suri V. Basu P. et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in healthy Indian women. <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology Research</i> (2010) 36:1 (123-132)
<b>CADTH 2007</b>	Foerster V, Murtagh J. Human papillomavirus (HPV) vaccines: a Canadian update. <i>Issues Emerg Health Technol</i> . 2007 Dec;(109):1-8.
<b>Castellsague 2011</b>	Castellsague X. Muoz N. Pitisuttithum P. et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. <i>British Journal of Cancer</i> (2011) 105:1 (28-37)
<b>CCFA 2013</b>	Jennifer S. Smith, Noel T. Brewer, Debbie Saslow, i.in.,. Recommendations for a national agenda to substantially reduce cervical cancer, <i>Cancer Causes Control</i> (2013) 24:1583–1593
<b>CDC 2012/ 2010</b>	Center for Disease Control, Vaccines and Preventable Diseases: <i>HPV Vaccine - Questions &amp; Answers</i> <a href="http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/vac-faqs.htm">http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/vac-faqs.htm</a> Guideline Summary: Human papillomavirus (HPV) infection. In: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010, Morbidity and Mortality Weekly Report December 17, 2010 / Vol. 59 / No. RR-12
<b>ChPL Silgard</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Silgard
<b>CIC 2007</b>	Canadian Immunization Committee, Recommendations On A Human Papillomavirus Immunization Program, December 2007 <a href="http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2008/papillomavirus-papillome/pdf/CIC-HPV_Recommendations_Final.pdf">http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2008/papillomavirus-papillome/pdf/CIC-HPV_Recommendations_Final.pdf</a>
<b>COGC-GOC-SCC 2011/ 2007</b>	COGC–GOC–SCC Joint Policy Statement, <i>Cervical Cancer Prevention in Low-Resource Settings</i> , No. 255, March 2011 COGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINES <i>Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus</i> , No. 196, August 2007
<b>CPS 2007</b>	Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee, Adolescent Health Committee, <i>Human papillomavirus vaccine for children and adolescents, Infectious Diseases and Immunization Committee, Adolescent Health Committee, Canadian Paediatric Society (CPS)</i> , Paediatrics & Child Health 2007;12(7):599-603 <a href="http://www.cps.ca/en/documents/position/hpv-vaccine">http://www.cps.ca/en/documents/position/hpv-vaccine</a>
<b>DACEHTA 2007</b>	National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment. Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) – a health technology assessment Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment, 2007 <a href="http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination_en.pdf">http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination_en.pdf</a> [dostęp: 04.03.2013]
<b>DAHTA 2009</b>	Damm O, Nocon M, Roll S, Vauth C, Willich S, Greiner W. Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of HPV16/18 induced cervical cancer and its precursors. <i>GMS Health Technol Assess</i> . 2009 Mar 11;5:Doc04.
<b>De Carvalho 2010</b>	De Carvalho N. Teixeira J. Roteli-Martins C.M. et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. <i>Vaccine</i> (2010) 28:38 (6247-6255)
<b>Draper 2013</b>	Draper, E., S. L. Bissett, et al. A Randomized, Observer-Blinded Immuno-genicity Trial of Cervarix((R)) and Gardasil((R)) Human Papillomavirus Vaccines in 12-15 Year Old Girls. <i>PLoS One</i> 2013; 8(5): e61825.
<b>ECDC 2012</b>	European Centre for Disease Prevention and Control. <i>Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update</i> . Stockholm: ECDC; 2012 <a href="http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI_HPV_vaccine_update.pdf">http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI_HPV_vaccine_update.pdf</a>
<b>Einstein 2009</b>	Einstein M.H. Baron M. Levin M.J. et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix(trademark) and Gardasil(registered trademark) human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. <i>Human Vaccines</i> (2009) 5:10 (705-719).
<b>Einstein 2011a</b>	Einstein M.H. Baron M. Levin M.J. et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: Follow-up from months 12-24 in a phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. <i>Human Vaccines</i> (2011) 7:12 (1343-1358).

<b>Einstein 2011b</b>	Einstein M.H. Baron M. Levin M.J. et al. Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18-45 years. <i>Human Vaccines</i> (2011) 7:12 (1359-1373).
<b>Elbasha &amp; Dasbach 2010</b>	Elamin H. Elbasha, Er k J. Dasbach, <i>An Integrated Economic Evaluation and HPV Disease Transmission Models Technical Report, Accompanying the Manuscript "Impact of Vaccinating Boys and Men against HPV in the United States"</i> , Health Economic Statistics Biostatistics and Research Decision Sciences Merck Research Laboratories, November 6, 2009
<b>EUROCARE-4</b>	Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, i.in.; <i>EUROCARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data.</i> <i>Lancet Oncol.</i> 2007 Sep;8(9):784-96. Erratum in: <i>Lancet Oncol.</i> 2008 May;9(5):416
<b>European guidelines 2008</b>	M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan, i.in., <i>European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening</i> , L. von Karsa, 2008
<b>EUROPREVAL</b>	Micheli A, Mugno E, Krogh V, i.in.; <i>EUROPREVAL Working Group. Cancer prevalence in European registry areas.</i> <i>Ann Oncol.</i> 2002 Jun;13(6):840-65
<b>FUTURE 2010</b>	FUTURE I II Study Group Dillner J. Kjaer S.K. Wheeler C.M. et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. <i>BMJ (Clinical research ed.)</i> (2010) 341 (c3493)
<b>Garland 2007a</b>	Garland S.M. Hernandez-Avila M. Wheeler C.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. <i>New England Journal of Medicine</i> (2007) 356:19 (1928-1943)
<b>Garland 2007b</b>	Garland S.M. Steben M. Hernandez-Avila M. et al. Noninferiority of antibody response to human papillomavirus type 16 in subjects vaccinated with monovalent and quadrivalent L1 virus-like particle vaccines. <i>Clinical and Vaccine Immunology</i> (2007) 14:6 (792-795)
<b>GHCS &amp; FJC 2007</b>	Der Gemeinsam Bundesausschus, The German Health Care System and the Federal Joint Committee, 2007 Nr. 224: S. 8 154
<b>Giuliano 2011</b>	Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. <i>N Engl J Med.</i> 2011 Feb 3;364(5):401-11.
<b>Harper 2004</b>	Harper D.M. Franco E.L. Wheeler C. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: A randomised controlled trial. <i>Lancet</i> (2004) 364:9447 (1757-1765)
<b>Harper 2006</b>	Harper D.M. Franco E.L. Wheeler C.M. et al. Sustained efficacy up to 4(middle dot)5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. <i>Lancet</i> (2006) 367:9518 (1247-1255)
<b>HAS 2013</b>	Transparency Committee <i>Opinion 20 mars 2013 GARDASIL suspension for injection, Human Papillomavirus vaccine [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbed) – vial (glass) – 0.5 ml B/1 (CIP: 34009 377 143 6 5)</i>
<b>HCN 2008</b>	Health Council of the Netherlands, Vaccination against cervical cancer <a href="http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200808E_0.pdf">http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200808E_0.pdf</a>
<b>Herrero 2008</b>	Herrero R. Hildesheim A. Rodriguez A.C. et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. <i>Vaccine</i> (2008) 26:37 (4795-4808)
<b>Herrero 2011</b>	Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. <i>Cancer Discov.</i> 2011 Oct;1(5):408-19
<b>Hildesheim 2007</b>	Hildesheim A. Herrero R. Wacholder S. et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: A randomized trial. <i>Journal of the American Medical Association</i> (2007) 298:7 (743-753)
<b>HIQA 2010/ 2008</b>	Health Information and Quality Authority, <i>The Role of Human Papillomavirus Vaccines in Reducing the Risk of Cervical Cancer in Ireland</i> , A Health Technology Assessment 25th February 2008 <a href="http://www.hiqa.ie/system/files/HiQA_HTA_HP_V_Full_report.pdf">http://www.hiqa.ie/system/files/HiQA_HTA_HP_V_Full_report.pdf</a> <a href="http://www.hiqa.ie/healthcare/health-technology-assessment/assessments/role-hpv-vaccination">http://www.hiqa.ie/healthcare/health-technology-assessment/assessments/role-hpv-vaccination</a>
<b>Kang 2008</b>	Kang S. Kim K.H. Kim Y.T. et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: A randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> (2008) 18:5 (1013-1019)
<b>Khatun 2012</b>	Khatun S. Akram Hussain S.M. Chowdhury S. et al. Safety and immunogenicity profile of human papillomavirus-16/18 as04 adjuvant cervical cancer vaccine: A randomized controlled trial in healthy adolescent girls of Bangladesh. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> (2012) 42:1 (36-41)
<b>Kim 2010</b>	Kim Y.-J. Kim K.-T. Kim J.-H. et al. Vaccination with a human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in Korean girls aged 10-14 years. <i>Journal of Korean Medical Science</i> (2010) 25:8 (1197-1204)
<b>Kim 2011</b>	Kim S.C. Song Y.S. Kim Y.-T. et al. Human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Immunogenicity and safety in 15-25 years old healthy Korean women. <i>Journal of Gynecologic Oncology</i> (2011) 22:2 (67-75)
<b>Konno 2009</b>	Konno R. Dobbelaere K.O. Godeaux O.O. et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04YAdjuvanted vaccine in Japanese women. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> (2009) 19:5 (905-911)
<b>Konno 2010a</b>	Konno R. Tamura S. Dobbelaere K. Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted

	vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: Interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> (2010) 20:3 (404-410)
<b>Konno 2010b</b>	Konno R. Tamura S. Dobbelaere K. Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted Vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> (2010) 20:5 (847-855)
<b>Konno 2011</b>	Konno R. Tamura S. Dobbelaere K. Yoshikawa H. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study. <i>Cancer Science</i> (2011) 102:4 (877-882)
<b>Kreimer 2011a</b>	Kreimer A.R. Gonzalez P. Katki H.A. et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: A nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. <i>The Lancet Oncology</i> (2011) 12:9 (862-870)
<b>Kreimer 2011b</b>	Kreimer A.R. Rodriguez A.C. Hildesheim A. et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> (2011) 103:19 (1444-1451)
<b>La Torre 2010</b>	La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Capri S, Ricciardi W. The Health Technology Assessment of bivalent HPV vaccine Cervarix in Italy. <i>Vaccine</i> . 2010 Apr 26;28(19):3379-84.
<b>Lehtinen 2012</b>	Lehtinen M. Paavonen J. Wheeler C.M. et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. <i>The Lancet Oncology</i> (2012) 13:1 (89-99)
<b>Leroux-Roels 2011</b>	Leroux-Roels G, Haelterman E, Maes C, Levy J, De Boever F, Licini L, David MP, Dobbelaere K, Descamps D. Randomized trial of the immunogenicity and safety of the Hepatitis B vaccine given in an accelerated schedule coadministered with the human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine. <i>Clin Vaccine Immunol</i> . 2011 Sep;18(9):1510-8.
<b>Levin 2010</b>	Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, Fenton T, Meyer WA 3rd, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> . 2010 Oct;55(2):197-204.
<b>Li 2012</b>	Li R, Li Y, Radley D, Liu Y, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females. <i>Vaccine</i> (2012) 30:28 (4284-4291)
<b>Lu 2011</b>	Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. <i>BMC Infect Dis</i> . 2011 Jan 12;11:13.
<b>Macartney 2013</b>	Macartney K K et al. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: A Review. June 2013, Volume 36, Issue 6, pp 393-412 ja dalam skrótu
<b>Malagón 2012</b>	Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2012 Oct;12(10):781-9. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70187-1. Epub 2012 Aug 22.
<b>Medeiros 2009</b>	Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. <i>Int J Gynecol Cancer</i> . 2009 Oct;19(7):1166-76.
<b>Moreira 2011</b>	Moreira ED, Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Aranda C, et al. Safety and reactogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 viral-like particle vaccine in older adolescents and young adults. <i>Hum Vaccin</i> . 2011 Jul 1;7(7):768-75.
<b>Munoz 2009</b>	Munoz N, Manalastas Jr. R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. <i>The Lancet</i> (2009) 373:9679 (1949-1957)
<b>Nelson 2013</b>	Nelson, E. A., H. S. Lam, et al. A Pilot Randomized Study to Assess Immunogenicity, Reactogenicity, Safety and Tolerability of Two Human Papillomavirus Vaccines Administered Intramuscularly and Intradermally to Females Aged 18-26 Years. <i>Vaccine</i> 2013;
<b>Ngan 2010</b>	Ngan H.Y.S. Cheung A.N.Y. Tam K.F. et al. Human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Immunogenicity and safety in healthy Chinese women from Hong Kong. <i>Hong Kong Medical Journal</i> (2010) 16:3 (171-179)
<b>NHMRC 2008</b>	Australian Technical Advisory Group on Immunisation. <i>The Australian Immunisation Handbook 9th Edition 2008. Human papillomavirus</i> - <a href="http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/0B1753C9FD001E6ACA2574E2000F99F1/\$File/3.7%20Human%20papillomavirus.pdf">http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/0B1753C9FD001E6ACA2574E2000F99F1/\$File/3.7%20Human%20papillomavirus.pdf</a>
<b>NOKC 2007</b>	<a href="http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/Vaksiner+mot+humant+papillomavirus+%28HPV%29.+Vurdering+av+effekt+av+profylaktiske+HPV-vaksiner.711.cms?language=english">http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/Vaksiner+mot+humant+papillomavirus+%28HPV%29.+Vurdering+av+effekt+av+profylaktiske+HPV-vaksiner.711.cms?language=english</a> [dostęp 13.12.2011]
<b>NYDH 2013/2010/2007</b>	New York State Department of Health AIDS Institute, Human papillomaviruses (HPV), Updated May 2013 <a href="http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/2013/07/human-papillomavirus-hpv-06-27-2013.pdf">http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/2013/07/human-papillomavirus-hpv-06-27-2013.pdf</a> <a href="http://www.health.ny.gov/diseases/communicable/human_papillomavirus/fact_sheet.htm">http://www.health.ny.gov/diseases/communicable/human_papillomavirus/fact_sheet.htm</a> New York State Department of Health. Human papillomavirus (HPV). New York (NY): New York State Department of Health; 2007 Oct. 11 p.
<b>Olsson 2007</b>	Olsson S.-E. Villa L.L. Costa R.L.R. et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. <i>Vaccine</i> (2007) 25:26 (4931-4939)
<b>Paavonen 2007</b>	Paavonen J. Jenkins D. Bosch F.X. et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a



	phase III double-blind, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> (2007) 369:9580 (2161-2170)
<b>Paavonen 2009</b>	Paavonen J, Naud P, Salmeron 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. <i>The Lancet</i> (2009) 374:9686 (301-314)
<b>Palefsky 2011</b>	Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. <i>N Engl J Med</i> . 2011 Oct 27;365(17):1576-85.
<b>PBAC 2006</b>	Public Summary Document, Product: Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine, injection, 0.5 mL, Gardasil®, Sponsor: CSL Limited, Date of PBAC Consideration: November 2006
<b>Pedersen 2012</b>	Pedersen C, Breindahl M, Aggarwal N, et al. Randomized trial: Immunogenicity and safety of coadministered human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and combined hepatitis A and B vaccine in girls. <i>Journal of Adolescent Health</i> (2012) 50:1 (38-46)
<b>Petaja 2009</b>	Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. <i>J Adolesc Health</i> . 2009 Jan;44(1):33-40.
<b>PHE 2013</b>	Public Health England, <i>Human papillomavirus (HPV): the green book, chapter 18a</i> , Updated: 19 April 2013 <a href="https://www.gov.uk/government/publications/human-papillomavirus-hpv-the-green-book-chapter-18a">https://www.gov.uk/government/publications/human-papillomavirus-hpv-the-green-book-chapter-18a</a>
<b>Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy 2012</b>	Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy, <i>Rekomendacje kompleksowych zmian w obszarze profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce</i> , Warszawa 2012
<b>Poradnik samorządowy 2008</b>	Iwanicka I., Roczek E. red., <i>Jak zorganizować działania w zakresie PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY?</i> Poradnik dla samorządów lokalnych; Praca zbiorowa powstała w ramach Stowarzyszenia Zdrowych Miast Polskich; Łódź 2008 <a href="http://www.profilaktykarakaszylimacicy.pl/samorzady/PoradnikSZMPprofilaktykaRSM.pdf">http://www.profilaktykarakaszylimacicy.pl/samorzady/PoradnikSZMPprofilaktykaRSM.pdf</a>
<b>Prescrire 2012/ 2008/ 2007</b>	HPV vaccines and pregnancy: the situation in early 2012, <i>Prescrire International</i> 2012 ; 21 (128) : 154-157 Papillomavirus vaccine: no risks to the unborn child, June 2012 Papillomavirus vaccine types 16 and 18, Cervical cancer: just another vaccine, <i>Prescrire International</i> 2008 ; 17 (95) : 103-104 <i>Prescrire International</i> , HPV 6,11,16,18 vaccine: pharmacovigilance reports in 2007, 2008 ; 17 (95) : 103-104 Human Papillomavirus Vaccine for genotypes 6, 11, 16 and 18, <i>Prescrire International</i> June 2007; 16 (89):91-94
<b>Prescrire 2012/2007</b>	<i>Prescrire International</i> . Adverse effects of human papillomavirus vaccines: data available in 2011. <i>Prescrire International</i> 2012 ; 21 (128) : 156-157 Human papillomavirus vaccine for genotypes 6, 11, 16 and 18: new drug. Cervical cancer prevention: high hopes.... <i>Prescrire Int</i> . 2007 Jun;16(89):91-4.
<b>Program Szczepień Ochronnych 2012</b>	<i>Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 29 października 2012 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013</i> , DZIENNIK URZĘDOWY MINISTRA ZDROWIA, Warszawa, dnia 30 października 2012 r. Poz. 78, <a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/78/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/78/akt.pdf</a>
<b>PTG 2006</b>	<i>Diagnostyka, profilaktyka i wczesne wykrywanie raka szyjki macicy - rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego</i> <a href="http://www.test-hpv.pl/files/dla-lekarzy/rekomendacje_PTG.pdf">http://www.test-hpv.pl/files/dla-lekarzy/rekomendacje_PTG.pdf</a>
<b>PTPZ 2008</b>	Majewski S, Sikorski M. <i>Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Zakażeń HPV (PTPZ-HPV) dotyczące stosowania profilaktycznych szczepionek przeciw HPV</i> . <i>Przew Lek</i> 2008; 1: 222-227
<b>Rambout 2007</b>	Rambout L., Hopkins L., Hutton B., Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. <i>CMAJ</i> 2007;177(5):469-79
<b>Raport AOTM-OT-4350-12/2013</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Cervarix 20 µg/20 µg zwiesina do wstrzykiwań, domięśniowa kod EAN 5909990064748 we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogenymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 14 lat, Analiza weryfikacyjna, Data ukończenia: 8 sierpnia 2013 r. <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlc-124-2013/124-2013-awa">http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlc-124-2013/124-2013-awa</a>
<b>Reisinger 2007</b>	Reisinger K.S, Block S.L, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: A randomized controlled trial <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> (2007) 26:3 (201-209)
<b>Rey-Ares 2012</b>	Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A. Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: systematic review and meta-analysis. <i>Arch Argent Pediatr</i> . 2012 Dec;110(6):483-9.
<b>Romanowski 2009</b>	Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. <i>The Lancet</i> (2009) 374:9706 (1975-1985)
<b>Roteli-Martins 2012</b>	Roteli-Martins C.M, Naud P, De Borja P, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Up to 8.4 years of follow-up. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> (2012) 8:3 (390-397)
<b>SBU 2008</b>	<a href="http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/General_Childhood_Vaccination_HP16_18_Preventing_Cervical_Cancer_200801.pdf">http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/General_Childhood_Vaccination_HP16_18_Preventing_Cervical_Cancer_200801.pdf</a> [dostęp 13.12.2011]
<b>Schmeink 2011</b>	Schmeink C.E, Bekkers R.L.M, Josefsson A, et al. Co-administration of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine with hepatitis B vaccine: Randomized study in healthy girls. <i>Vaccine</i> (2011) 29:49 (9276-9283)
<b>Smith 2007</b>	Smith JF, Brownlow M, Brown M, et al. Ant bodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. <i>Hum Vaccin</i> . 2007 Jul-Aug;3(4):109-15



<b>Sow 2012</b>	Sow PS, Watson-Jones D, Kiviat N et al. Safety and Immunogenicity of Human Papillomavirus-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: A Randomized Trial in 10-25-Year-Old HIV-Seronegative African Girls and Young Women. <i>J Infect Dis.</i> 2012 Dec 13.
	Stanowisko eksperckie [redacted]
<b>Szarewski 2012a</b>	Szarewski A, Poppe W.A.J, Skinner S.R. et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. <i>International Journal of Cancer</i> (2012) 131:1 (106-116)
<b>Szarewski 2012b</b>	Szarewski A. Cervarix®: a bivalent vaccine against HPV types 16 and 18, with cross-protection against other high-risk HPV types. <i>Expert Rev Vaccines.</i> 2012 Jun;11(6):645-57.
<b>Villa 2005b</b>	Villa L.L, Costa R.L.R, Petta C.A. et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: A randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. <i>Lancet Oncology</i> (2005) 6:5 (271-278)
<b>Villa 2006a</b>	Villa L.L, Ault K.A, Giuliano A.R. et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. <i>Vaccine</i> (2006) 24:27-28 (5571-5583)
<b>Villa 2006b</b>	Villa L.L, Costa R.L.R, Petta C.A. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. <i>British Journal of Cancer</i> (2006) 95:11 (1459-1466)
<b>Villa 2007a</b>	Villa L.L, Perez G, Kjaer S.K. et al. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV Infection. <i>Journal of Infectious Diseases</i> (2007) 196:10 (1438-1446)
<b>Villa 2007b</b>	Villa L.L, Perez G, Kjaer S.K. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. <i>New England Journal of Medicine</i> (2007) 356:19 (1915-1927)
<b>Wheeler 2008</b>	Wheeler C.M, Bautista O.M, Tomassini J.E. et al. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. <i>Vaccine</i> (2008) 26:5 (686-696)
<b>Wheeler 2012</b>	Wheeler C.M, Castellsague X, Garland S.M. 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. <i>The Lancet Oncology</i> (2012) 13:1 (100-110)
<b>WHO 2012/ 2009/ 2006</b>	<i>Report on the HPV Vaccine Delivery Meeting Identifying Needs for Implementation &amp; Research</i> Geneva, 17-19 April 2012 <a href="http://www.who.int/immunization/hpv/plan/report_of_the_hpv_vaccine_who_ivb_2012.pdf">http://www.who.int/immunization/hpv/plan/report_of_the_hpv_vaccine_who_ivb_2012.pdf</a> <i>Human papillomavirus vaccines WHO position paper. Weekly Epidemiological Record (WER)</i> 10 APRIL 2009, vol. 84, 15 No. 15, 2009, 84, 117–132 <a href="http://www.who.int/wer/2009/wer8415/en/index.html">http://www.who.int/wer/2009/wer8415/en/index.html</a> World Health Organization, <i>Preparing for the introduction of HPV vaccines: Policy and programme guidance for countries</i> , 2006
<b>Woodhall 2011</b>	Woodhall S, Eriksson T, Nyknen A.-M. et al. Impact of HPV vaccination on young women's quality of life A five year follow-up study. <i>European Journal of Contraception and Reproductive Health Care</i> (2011) 16:1 (3-8)
<b>Yoshikawa 2013</b>	Yoshikawa H.E. (2013): <i>Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years.</i> <i>Cancer Science</i> , 104:465-472

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [redacted] Szczepionka Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, Analiza Problemu Decyzyjnego, Warszawa lipiec 2013;
- Zal. 2. [redacted], Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, Analiza kliniczna, [redacted] Warszawa lipiec 2013;
- Zal. 3. [redacted] Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, Analiza ekonomiczna, [redacted] Warszawa listopad 2013;
- Zal. 4. [redacted] Szczepionka Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, Analiza wpływu na budżet, Warszawa listopad 2013;
- Zal. 5. [redacted] Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, Analiza racjonalizacyjna, [redacted] Warszawa lipiec 2013