



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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 onkogennymi typami wirusa
brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w
wieku 14 lat**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-12/2013

Data ukończenia: 8 sierpnia 2013 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** 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. 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: (GSK Services 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.

Wykaz skrótów

AE – ang. *adverse event* – zdarzenie niepożądane

AEFI – ang. *adverse events following immunisation* – zdarzenia niepożądane występujące po immunizacji

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AIS – łac. *adenocarcinoma in situ* – nieinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy

AKL – analiza efektywności klinicznej

b/d – brak danych

CDC – ang. *Center for Disease Control* – Centrum ds. Kontroli Chorób

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – ang. *Confidence Interval* – przedział ufności

CIN – ang. *cervical intraepithelial neoplasia* – śród nabłonkową/wewnątrz nabłonkową neoplazja szyjki macicy: CIN1 – dysplazja małego stopnia; CIN2 – dysplazja średniego stopnia; CIN3 – dysplazja dużego stopnia

CIS – łac. *carcinoma in situ*

CTR – grupa kontrolna

ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*

EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków

FDA – ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

GIS – Główny Inspektorat Sanitarny

GMT – Średnia geometryczna miana

HIV – ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności

HPV – ang. *human papilloma virus* – wirus brodawczaka ludzkiego

2vHPV – szczepionka dwuwalentna

4vHPV – szczepionka czterowalentna

ICO – Institut Català d'Oncologia

ITT – ang. *intention to treat* – populacja zgodna z intencją leczenia

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – 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.)

MD – ang. *Mean Difference* – średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities

MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

mies. –miesiące

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/d – nie dotyczy

NFZ – Narodowy fundusz Zdrowia

NNT/NNH – (ang. – *Number Needed to Treat/Harm*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

PLC – placebo

PP – *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania

PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

PTP – Polskie Towarzystwo Pediatryczne

r.ż. – rok życia

RB – ang. *Relative Benefit* – korzyść względna

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

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

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

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.)

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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
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
3. Ocena analizy klinicznej	18
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	31
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	31
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	39
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	39
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	57
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	57
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	58
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	73
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	77
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	79
4. Ocena analizy ekonomicznej	82
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	82
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	85
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	91
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	92
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	93
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	93
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	95
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	96
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	102
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	103
5. Ocena analizy wpływu na budżet	104
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	104
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	105

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	108
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	108
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	110
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	112
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	113
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	113
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	113
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	115
9.1. Rekomendacje kliniczne	115
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	115
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	117
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	118
11. Opinie ekspertów.....	123
12. Kluczowe informacje i wnioski	124
13. Źródła.....	132
14. Załączniki	137

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-460-16979-4/KK/13 z dnia
29.05.2013 r.

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: Cervarix 20 µg/20 µg zawiesina do wstrzykiwań, domięśniowa, ampułko-strzykawka 0,5 ml

Wnioskowane wskazanie: 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

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)

Lek wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością 30%

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:*

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Grunwaldzka 189

60-322 Poznań

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart,

Belgia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Merck Sharp & Dohme Ltd (Silgard).

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego **Cervarix, 20 µg/20 µg** zawiesina do wstrzykiwań, domięśniowa, ampułko-strzykawka 0,5 ml, kod EAN: 5909990064748, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, został przekazany do AOTM pismem z dnia 29 maja 2013 r. znak: MZ-PLA-460-16979-4/KK/13 (data wpłynięcia do AOTM 31 maja 2013 r.) 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 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:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego Cervarix w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy; wersja 1.00, Kraków, październik 2012 r.
- [REDAKTOWANE] Analiza Kliniczna – Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego Cervarix w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy – przegląd systematyczny; wersja 1.00, Kraków, grudzień 2012
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna. Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego Cervarix w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy; wersja 1.00 (marzec 2013 r.)
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego Cervarix w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy; wersja 1.00 (marzec 2013 r.)
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna. Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego Cervarix w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy; wersja 1.00 (marzec 2013 r.)

Pismem z dnia 4 lipca 2013 r. znak: AOTM-OT-4350-12(6)/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 8 lipca 2013 r. znak: MZ-PLR-460-16089-16/MS/13 Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego firmy GSK Services Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności, tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

W dniach 24 lipca 2013 r (pismo znak: MZ-PLR-460-14713-13/MS/13) oraz 29 lipca 2013 r. (pismo znak: MZ-PLA-460-16979-6/KK/13), MZ przekazał uzupełnienia złożone przez wnioskodawcę.

Złożone uzupełnienia uznano za wystarczające.

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. Wszystkie opiniowane programy zdrowotne wymienione zostały w raporcie wnioskodawcy w części dotyczącej analizy problemu decyzyjnego.

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>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Rada Konsultacyjna wydała dotychczas jedno stanowisko w przedmiotowym wskazaniu, które dotyczyło obydwu leków Cervarix oraz Silgard. Zostało ono omówione w tabeli znajdującej się w poprzednim podrozdziale (Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia).

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. Rak 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 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: APD Pracowania HTA, Krzakowski 2009, <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/cervical>

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 obciążone 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://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.¹

Tabela 2. 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

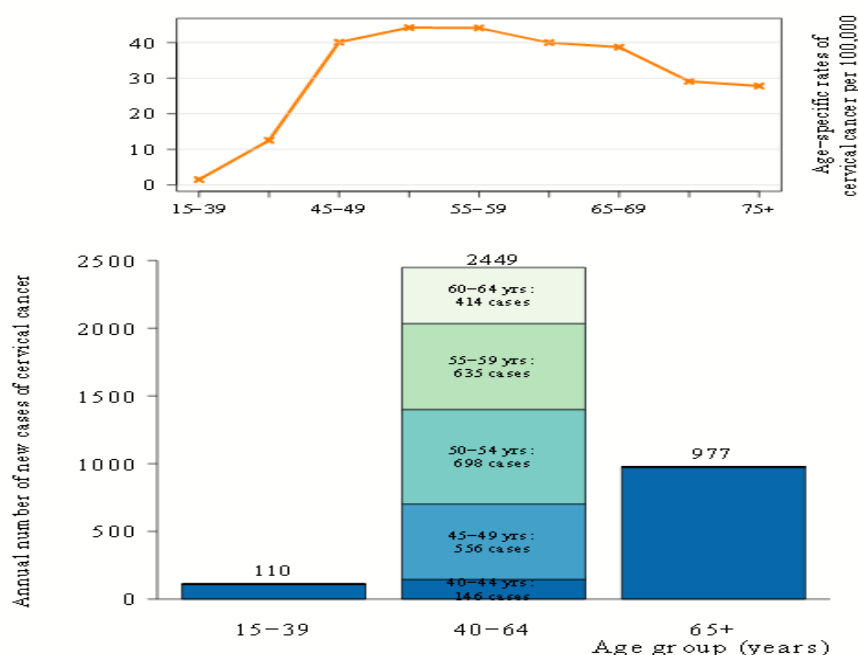
*dla nowotworu, wyrażone jako procentowa liczba nowonarodzonych, u której oczekuje się rozwinięcia danej jednostki chorobowej przed 75 r.ż., jeśli dane statystyczne pozostaną takie same

Tabela 3. 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

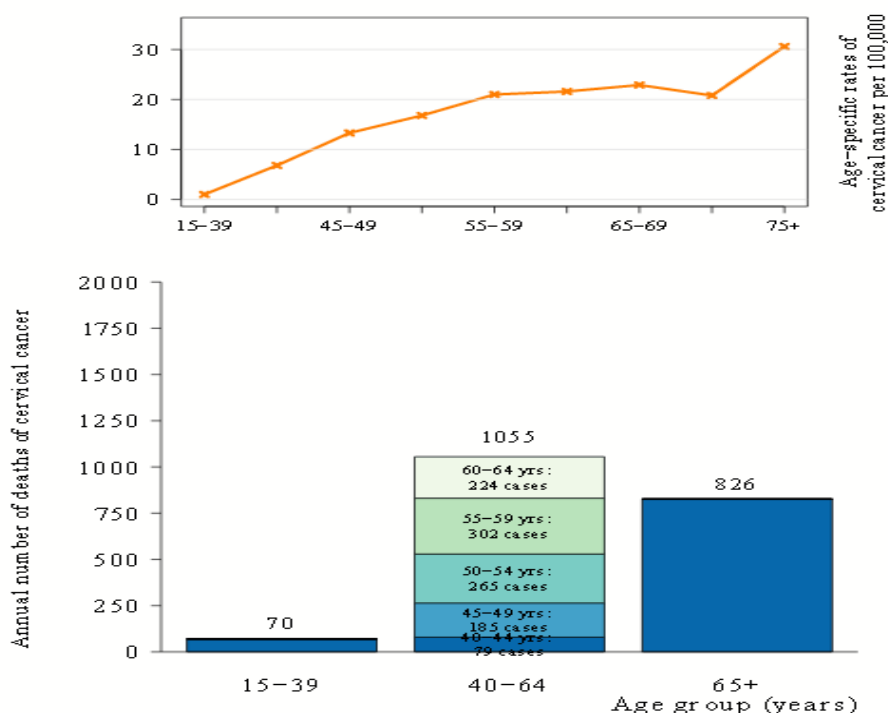
*na 100 000 mieszkańców

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

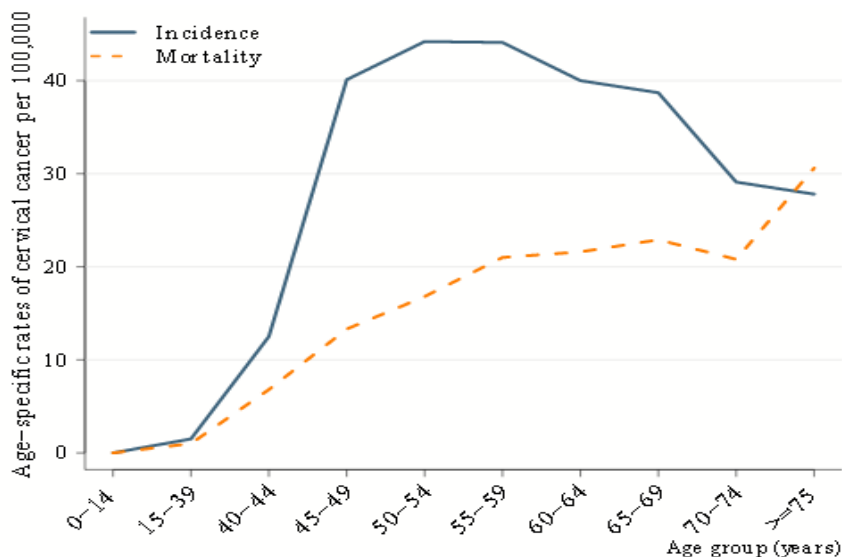


¹ <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/POL.pdf>

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

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

¹ – standaryzacja względem wieku; estymacja w oparciu o zachorowalność w latach 1988-1992;

² – całkowite rozpowszechnienie na dzień 31.12.1992, standaryzowane względem wieku;

³ – przeżywalność względna, standaryzowana względem wieku; źródło: EUROPREVAL, estymacja na podst. danych z EUROCARE-2

⁴ - przeżywalność względna, standaryzowana względem wieku; źródło: Eurocare-4

Źródło: EUROPREVAL, EUROCARE-4.

Etiologia i patogenez

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 naczyń limfatycznych 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 miesiące.
- **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 <u>nienowotworowe</u>		Zmiany				Rak inwazyjny
	I	II	IIIa	IIIb	IV	V	
PAPA (wg Papanicolau)							
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

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 ≤ 5 mm i średnica zmiany ≤ 7 mm
IA1	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 3 mm i średnica zmiany ≤ 7 mm
IA2	Głębokość naciekania podścieliska > 3 mm i nie więcej niż 5 mm, średnica zmiany ≤ 7 mm
Stopień IB	Zmiany widoczne klinicznie ograniczone do szyjki macicy lub raki w stadium przedklinicznym ale większe od IA*
IB1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 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 przymacicz
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm
IIA2	Klinicznie widoczna zmiana > 4 cm
Stopień IIB	Nacieki przymacicz, niedochodzące do kości miednicy (bez lub z naciekiem pochwy)
Stopień III	Rak dochodzi do ścian miednicy i/lub naciek 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) śluzowki pęcherza moczowego lub odbytnicy
IVA	Naciekanie narządów sąsiednich
IVB	Odległe przerzuty

Źródło:

http://www.ptgo.org.pl/uploads/media/nowe_zasady_okreslania_stopnia_zaaawansowania_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 skryning 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

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, Poradnik samorządowy 2008, <http://www.profilaktykarakaszykimacicy.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 onkogenego wiąże się ściśle z rozwojem zmian CIN, VIN, VaIN, a także raka sromu, prącia i odbytu. Około 90% kłykcin 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 onkogenym 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 wysokoonkogenymi.

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>

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Cervarix - 20 µg / 20 µg - Zawiesina do wstrzykiwań - Domięśniowa - ampułko-strzykawka (ze szkła) 0,5 ml - 1 ampułko-strzykawka Kod EAN: 5909990064748
Substancja czynna	Białko L1* wirusa brodawczaka ludzkiego typu 16, 20 µg Białko L2* wirusa brodawczaka ludzkiego typu 18, 20 µg
Droga podania	i.m. / domięśniowo w górną część mięśnia naramiennego
Mechanizm działania	Cervarix jest niezakaźną, rekombinowaną szczepionką z adiuwantem, sporządzoną z wysoce oczyszczonych cząstek wirusopodobnych (ang. <i>virus-like particles</i> - VLP) głównego białka L1 kapsydu onkogennych typów 16 i 18 wirusa HPV. Ponieważ cząstki VLP nie zawierają wirusowego DNA, nie mogą zakażać komórek, namnażać się ani wywoływać choroby. W badaniach na zwierzętach wykazano, że skuteczność szczepionek opartych na cząstkach VLP białka L1 w znacznej mierze związana jest z rozwojem humoralnej odpowiedzi immunologicznej. Szacuje się, że wirusy HPV-16 i HPV-18 są odpowiedzialne za około 70% przypadków raka szyjki macicy oraz 70% przypadków śródniabłonkowych neoplazji sromu i pochwy wysokiego stopnia, związanych z obecnością tych typów HPV. Inne onkogenne typy HPV mogą również powodować raka szyjki macicy (około 30%). Wśród nich HPV 45, 31, 33 to trzy najczęściej występujące typy HPV, nie zawarte w szczepionce, które zostały zidentyfikowane w raku płaskonabłonkowym (12,1%) oraz gruczolakoraku (8,5%) szyjki macicy.

*z adiuwantem AS04 zawierającym 3-O-deacylo-4'-monofosforylolid A (MPL)³ – 50 µg; adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH)₃) - ogółem 0,5 mg Al³⁺; białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych (VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem owadzych komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z *Trichoplusiani*

Źródło: ChPL_Cervarix, dokumentacja wniosku

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	EMA – 20.09.2007 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie szczepionki Cervarix do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. FDA – 16.10.2009 r. zatwierdziło szczepionkę Cervarix w prewencji raka szyjki macicy u kobiet w wieku 9-25 lat.
Wnioskowane wskazanie	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
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecany schemat szczepienia jest schemat 0, 1, 6 miesięcy. Jeżeli konieczne jest prowadzenie elastycznego schematu szczepienia, druga dawka może zostać podana w okresie między od 1 do 2,5 miesiąca od momentu podania pierwszej dawki. Trzecią dawkę należy podać w okresie między od 5 do 12 miesięcy od podania pierwszej dawki. Konieczność podania dawki przypominającej nie została ustalona. Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix u dziewcząt poniżej 9 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i immunogenności u pacjentek z tej grupy wiekowej. Cervarix jest przeznaczony do wstrzykiwań domięśniowych w okolicę mięśnia naramiennego.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Cervarix jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9 roku życia przeznaczoną do profilaktyki zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Podanie szczepionki Cervarix należy odroczyć u osób będących w okresie ostrych, ciężkich chorób gorączkowych. Jednak obecność łagodnej infekcji, takiej jak przeziębienie, nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia.
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

Źródło: ChPL_Cervarix,

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM186981.pdf>

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Poziom odpłatności	Lek wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością 30%
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]

Źródło: dokumentacja wniosku, BIA

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 12.07.2013 r.) zamieszczonych na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono stanowiska 16 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	Program Szczepień Ochronnych 2012 Źródło finansowania – nd.	<ul style="list-style-type: none"> 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>”. Decyzję taką podjęto na podstawie konsultacji z Pediatricznym Zespołem Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia oraz Konsultantami Krajowymi w dziedzinie ginekologii onkologicznej, onkologii klinicznej, pediatrii oraz Polskim Towarzystwem Ginekologicznym.
Polska	Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy 2012 Polskie Towarzystwo Ginekologiczne PTG, Polskie Towarzystwo Pediatriczne PTP 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"> szczepienia powinny objąć dziewczęta w wieku 11-12 lat oraz 13-18 lat, jeżeli nie zostały zaszczepione wcześniej (szczepienia nadrabiające), kwalifikacja dziewcząt do szczepienia nie wymaga badania ginekologicznego, o ile nie przeszły one inicjacji seksualnej, każda aktywna seksualnie kobieta przed rozpoczęciem szczepienia musi mieć wykonany wymaz cytologiczny w celu wykluczenia istniejących zmian CIN lub raka szyjki macicy, 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, szczepionki Silgard i Cervarix mogą być podawane z innymi szczepionkami, ale iniekcja powinna być przeprowadzona w innych miejscach, szczepionki mają działanie profilaktyczne, a nie lecznicze, szczepionki chronią wyłącznie przed częścią onkogennych typów wirusa HPV, dlatego regularne badania cytologiczne pozostają konieczne, test na obecność HPV przed szczepieniem nie jest rekomendowany, ponieważ stosowana obecnie metoda nie pozwala na ocenę wcześniejszej ekspozycji na HPV, nie zaleca się obecnie szczepień przeciw HPV u mężczyzn i chłopców, ale mogą być zalecane w przyszłości. <p>Ponadto PTG zaleca:</p> <ul style="list-style-type: none"> preferowany program profilaktyki to schemat: matka – skrining cytologiczny, córka – szczepienie przeciwko HPV i skrining cytologiczny; szczepienie kobiet w wieku od 19-26 lat oraz kobiet starszych do 55 r.ż. zależy od wspólnej decyzji lekarza prowadzącego oraz osoby zainteresowanej; kobiety HPV DNA pozytywne mogą zostać zaszczepione, ale szczepienie nie zmienia przebiegu infekcji nabytej; najlepiej jest szczepić dziewczęta przed rozpoczęciem przez nie aktywności seksualnej.

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	<p>PTPZ 2008</p> <p>Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń</p> <p>Brak danych nt. Źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się rutynowe podawanie szczepionek przeciw HPV dziewczętom w wieku 12-15 lat. • 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). • 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. • 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. • Szczepieniom 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 kłykcinny 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. • 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. • 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. • 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. • Immunogenność szczepionki może być niższa u osób z obniżoną odpornością niż u kobiet bez deficytów odpornościowych. Szczepionka może być jednak podawana w takiej sytuacji. • 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. • Kobiety poddane szczepieniom nie mogą zrezygnować z badań przesiewowych opartych na cytologii i/lub kolposkopii a bo badaniach molekularnych DNA HPV.

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Świat	<p>WHO 2012/ 2009/ 2006</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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 populację docelową stanowią dziewczynki w wieku od 9-10 do 13 lat. • 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, prącia, 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. • 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. • Wprowadzenie szczepień przeciw HPV nie powinno zmniejszyć znaczenia, czy też spowodować zmniejszenie nakładów na efektywny program badań przesiewowych dla raka szyjki macicy. • 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 kłykciami kończystych narządów płciowych i odbytu. Ocena wpływu szczepień przeciw HPV na zmiany przednowotworowe oraz na raka szyjki macicy będą wymagały długotrwałego (trwającego dekady) monitorowania. • 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. • 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. • 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.

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Świat	<p>CDC 2012/2010 CDC's Advisory Committee Center for Disease Control</p> <p>Źródło finansowania: United States Government</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • Jedynie szczepionka czterowalentna Gardasil zapobiega przed rozwojem brodawek narządów płciowych spowodowanych przez wirus HPV typu 6 i 11. • Rekomenduje się rutynowe szczepienie dziewcząt w wieku 11-12 lat szczepionką czterowalentną LUB dwuwalentną, przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. • Rekomenduje się szczepienie kobiet w wieku od 13-26 lat jeśli dotychczas nie zostały one zaszczepione. • 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. • 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). • Szczepionki nie zapewniają ochrony przed istniejącymi już infekcjami/zakażeniami. Zaleca się, aby kobiety kontynuowały regularne wykonywanie badania cytologicznych. • 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. • 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. • 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 kłykcinami 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.

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	<p>ECDC 2012 European Center for Disease Control</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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. • 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. • 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). • 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. • 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. • 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. • 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. • 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. • 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), strategię szczepień oraz akceptacja szczepień przez grupę docelową i jej opiekunów. • 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.
Anglia	<p>PHE 2013 Public Health England</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cervarix oraz Gardasil można stosować u dziewcząt powyżej 9 r.ż. (w grupie 9-12 lat szczepionka nie jest finansowana z budżetu państwa); • Rutynowe szczepienia należy przeprowadzać u wszystkich dziewcząt w wieku 12-13 lat (dotyczy także Szkocji i Północnej Irlandii); • Program <i>catch-up</i> przewidziany jest dla dziewcząt w wieku 13-18 lat; • U starszych dziewcząt >18 r.ż. szczepionka nie jest finansowana, jednak zalecane jest podanie szczepienia; • Szczepionki nie są finansowane u chłopców.

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Francja	<p>Prescire 2012/2007</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacja dotyczy szczepionki czterowalentnej przeciwko wirusowi HPV typu 6, 11, 16 i 18. Produkt ten zarekomendowano jako „a real advance” (prawdziwy postęp). • 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. • Działania niepożądane uznano za niewielkie, włączając ryzyko anafilaksji oraz reakcji wazowagalnych. • Zaleca się długoterminowe obserwacje zaszczepionej populacji w celu określenia prewencyjnego wpływu szczepionki na występowanie raka szyjki macicy. • U mężczyzn zamiast szczepień zaleca się używanie prezerwatywy oraz edukację nt. ryzykownych zachowań seksualnych • Badania nie wykazują jakoby szczepionka miała działanie teratogenne. • 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. • Zaleca się podawanie szczepionek u dziewcząt powyżej 9 r.ż. ze względu na potwierdzoną skuteczność leku oraz korzystny profil działań niepożądanych.
USA	<p>ACS 2013/2007</p> <p>American Cancer Society</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Obie szczepionki (dwuwalentna Cervarix oraz czterowalentna Silgard) są uznane za bezpieczne. • 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. • Chłopcy/mężczyźni w wieku 9-26 lat mogą zostać zaszczepieni w celu ochrony przed rozwojem raka odbytu i powstaniem brodawek narządów płciowych. • Rekomendowane jest rutynowe szczepienie przeciwko HPV dziewcząt w wieku 11-12 lat. Szczepionkę można podawać dziewczętom począwszy od 9 roku życia. • 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. • 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. • Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciwko HPV u mężczyzn. • Skrining cytologiczny powinien być kontynuowany zarówno w zaszczepionej jak i niezaszczepionej grupie kobiet.
USA	<p>NYDH 2010/2007</p> <p>New York Department of Health</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Szczepionka czterowalentna zapobiega czterem typom wirusa i zalecana jest do stosowania u kobiet w wieku 9-26 lat. • Klinicyści rekomendują szczepienie dziewcząt w wieku 11-12 lat, przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. • 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. • Wykonywanie testów DNA HPV przed podaniem szczepionki nie jest rekomendowane. • Rekomenduje się wykonywanie regularnych cytologicznych badań przesiewowych.

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	<p>ACIP 2011, 2010, 2007 Advisory Committee on Immunization Practices</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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. 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. 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. Szczepienia są rekomendowane również dla dziewcząt w wieku 13 do 26 lat, które nie były wcześniej szczepione albo 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. 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 tylko 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. 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. Rekomendowane jest rutynowe szczepienie szczepionką czterowalentną wszystkich mężczyzn mających kontakty seksualne z innymi mężczyznami. Szczepionki należy podawać w schemacie trzech dawek, poszczególne okresy między dawkami to: 0, 1-2, 6 miesięcy. 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. Rekomendacje dotyczące skriningu cytologicznego nie różnią się dla kobiet zaszczepionych i niezaszczepionych. Szczepionka czterowalentna nie jest dopuszczona do użytku u dziewcząt poniżej 9 r.ż. oraz kobiet powyżej 26 r.ż. 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. Kobiety karmiące mogą otrzymywać szczepionkę przeciwko HPV. 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. 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. 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. 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 (ampułkostrzykawkę szczepionki dwuwalentnej zawierają lateksowy korek zabezpieczający, sama szczepionka nie zawiera lateksu). W związku z zarejestrowanymi przypadkami reakcji wazowagalnej po szczepieniu zaleca się 15 minutową obserwację każdego pacjenta po iniekcji.

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada	<p>ACS-NACI 2012 An Advisory Committee Statement National Advisory Committee on Immunization</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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). 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. W kwietniu 2011 r. zalecane użycie szczepionki Gardasil objęło kobiety w wieku do 45 lat. 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. Obecnie Kanadyjski Komitet do spraw Szczepień rekomenduje: <ul style="list-style-type: none"> - szczepienie przeciwko HPV szczepionką Gardasil lub Cervarix dziewcząt/kobiet w wieku od 9 do maksymalnie 45 lat, - 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) Nie zaleca się szczepienia dziewcząt poniżej 9 r.ż. 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. Szczepionka Gardasil jest rekomendowana dla chłopców/mężczyzn powyżej 9 r.ż. mających kontakty seksualne z innymi mężczyznami. Szczepionka Cervarix nie jest zalecana do stosowania u mężczyzn. Brak jest wystarczających dowodów na to by zarekomendować szczepienie dwiema dawkami szczepionki Cervarix dziewcząt w wieku 9-13 lat. 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. Szczepionki nie są rekomendowane dla kobiet w ciąży Dopuszczone jest podawanie szczepionek przeciwko HPV wraz z innymi szczepionkami podawanymi w okresie młodzieńczym.
Kanada	<p>COGC-GOC-SCC 2011/ 2007 Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus</p> <p>Brak danych nt. źródła finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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 kłucie zmian nie gwarantuje tego, że pacjent już nie zakaża. (II-2B) Cięcie cesarskie nie chroni przed zakażeniem HPV noworodka i powinno być zarezerwowane dla kobiet ze wskazaniami położniczymi dla jego wykonania. (II-2B) 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) Zaprzestanie palenia powinno być silnie rekomendowane kobietom zakażonym HPV, w którymkolwiek ze stadiów związanej z tym choroby. (IA) Agencje rządowe powinny ocenić efektywność kosztową oraz stosunek kosztów do użyteczności jaką przedstawiają szczepionki przeciwko HPV. (IIIA) 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) 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) Należy zapewnić dostęp do szczepień przeciw wirusowi HPV wszystkim dziewczętom od 9 r.ż. w krajach rozwijających się.



Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada	CIC 2007 Canadian Immunization Committee Brak danych nt. źródła finansowania	<ul style="list-style-type: none"> • 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"> • zaszczepienie 80% dziewcząt w wieku szkolnym, w klasie 4, 5, 6,7 lub 8 w ciągu dwóch lat od wprowadzenia programu; • zaszczepienie 90% dziewcząt w wieku szkolnym, w klasie 4, 5, 6,7 lub 8 w ciągu pięciu lat od wprowadzenia programu. • Komitet zarekomendował również wprowadzenie programu <i>catch-up</i> dla dodatkowych grup kobiet tam gdzie to możliwe. • Zgodnie z zaleceniami producentów, zarekomendował schemat szczepienia 0, 2 i 6 miesięcy. • Komitet zwrócił uwagę na konieczność prowadzenia programu szczepień równoległe z programem skriningowym. Szczepienia powinny stanowić część szerszego programu prewencji raka szyjki macicy. • Komitet zalecił uwzględnienie w ewaluacji programu takich czynników jak: <ul style="list-style-type: none"> - poziom wszczepialności; - chorobowość i zapadalność na raka szyjki macicy i choroby związane z wirusem HPV; - skuteczność i długość okresu odporności jaki zapewniają szczepienia; - psychosocjologiczne oddziaływanie szczepionek; - optymalne strategie programu skriningowego.
Kanada	CPS 2007 Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee, Adolescent Health Committee Brak danych nt. źródła finansowania	<ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczoną szczepionką do obrotu na terenie Kanady jest szczepionka czterowalentna Gardasil • 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. • Szczepionka powinna być podana wszystkim niezaszczepionym kobietom w wieku lat 13 lub starszym, dla których szczepionka jest zarejestrowana jako program <i>catch-up</i>. • 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. • Lekarze zajmujący się dziećmi i młodzieżą muszą informować zaszczepione dziewczęta o konieczności późniejszego uczestnictwa w cytologicznych badaniach przesiewowych. • 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). • Istnieje kilka obszarów działań związanych ze szczepionką HPV, które powinny zostać pilnie przeprowadzone. Są to między innymi: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Podniesienie poziomu wiedzy o infekcji wirusem HPV oraz chorób z nią związanych zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn; ▪ Badania efektywności szczepienia mężczyzn; ▪ Badania bezpieczeństwa i efektywności stosowania szczepień u osób z upośledzoną odpornością; ▪ Badania długoterminowych skutków szczepienia przeciwko HPV ▪ Niezależne od przemysłu badania efektywności kosztowej szczepionek ▪ Optymalne i alternatywne scenariusze szczepienia. • Lekarze zajmujący się młodymi dziewczętami powinni doradzać im szczepienia przeciwko HPV, nawet jeśli w danym regionie nie istnieje program szczepień finansowanych ze środków publicznych. • Lekarze zajmujący się dziećmi powinni popierać działania mające na celu finansowanie i implementację programów powszechnych szczepień przeciwko HPV we wszystkich regionach.

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Australia	NHMRC 2008 The National Health and Medical Research Council The Australian Immunization Handbook Brak danych nt. Źródła finansowania	<ul style="list-style-type: none"> • Obie szczepionki 2- oraz 4-walentna zalecane są w profilaktyce zakażeń onkogennymi typami wirusa HPV. • 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; • 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. • Brak jest rekomendacji odnośnie szczepienia chłopców/mężczyzn, ze względu na niewystarczające dowody naukowe.

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.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu profilaktyka zakażeń HPV w opinii ankietowanych 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
 	<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 skiningowego 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>	<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>	<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>	<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> <ul style="list-style-type: none"> <i>U nie zakażonych HPV w profilaktyce CIN2 – skuteczność Cervarix 72%, (Silgard 43%).</i> <i>Bez względu na stan wyjściowy w profilaktyce CIN2 – skuteczność Cervarix 30%, (Silgard 19%).</i> <i>U niezakażonych HPV w profilaktyce CIN3 – skuteczność Cervarix 93,2%, (Silgard 45,5%).</i> <i>Bez względu na stan wyjściowy w profilaktyce CIN3 – skuteczność Cervarix 46,6%, (silgard 19%).</i> 	<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>
Prof. dr hab. n med. Anna Dobrzańska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii	<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>	<i>Zmniejsza się liczba kobiet zachorowujących na raka szyjki macicy. Zmniejszy się liczba kobiet ze zmianami przednowotworowymi sromu i pochwy.</i>	<i>Najtańsza zawsze będzie profilaktyka – immunoprofilaktyka – tj. profilaktyka pierwotna.</i>	<i>Profilaktyka pierwotna – szczepienia.</i>	<i>Rekomendujemy szczepienie dziewcząt w wieku 14 lat.</i>

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 finansowanie 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 Cervarix w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy, w analizie wnioskodawcy wskazano szczepionkę czterowalentną Silgard (Gardasil) oraz placebo albo szczepionkę inną niż przeciwko HPV. 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 wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Komparator 1 Szczepionka Silgard/Gardasil	<p>„Szczepienia przeciwko HPV, jeśli zostaną wprowadzone do programu profilaktyki, będą funkcjonować (...) równoległe do skринingu cytologicznego i nie powinny go zastąpić, a tylko uzupełnić, dlatego skринig cytologiczny nie stanowi komparatora dla szczepień przeciwko HPV”</p> <p>„W obecnej chwili żadna z dostępnych na rynku szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego nie jest finansowana ze środków publicznych” w Polsce „dlatego brak refundowanej technologii opcjonalnej, z którą można byłoby porównać szczepionkę Cervarix</p> <p>„Jedyną technologią opcjonalną, czyli procedurą medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jest szczepionka Silgard (...). Do analizy zostaną włączone również badania dla szczepionki Gardasil - inna nazwa handlowa, obok Silgard, szczepionki czterowalentnej przeciwko HPV”.</p>	Technologia nier refundowana ze środków publicznych w Polsce. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie za alternatywną technologię medyczną można uznać inną szczepionkę anty HPV, a mianowicie Silgard.
Komparator 2 Placebo niezawierające aktywnej substancji lub zawierające wyłącznie adiuwant szczepionki HPV bez białka L1 HPV oraz szczepionkę inną niż przeciwko HPV np. szczepionkę przeciwko WZW A	„Dodatkowo obydwie szczepionki (Cervarix i Silgard) zostaną ocenione względem placebo”	Biorąc pod uwagę definicję komparatora zawartą w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych należy uznać że szczepionki, które wykorzystano do porównania skuteczności leku Cervarix tj. szczepionki przeciwko WZW A, B, AB nie spełniają kryteriów definicyjnych dla komparatora.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie i selekcję badań wtórnych. Przeszukano bazy: *Cochrane*, *CRD*, *CADTH*, *NICE*, *NETSCC*, *Medline* oraz *EMBASE*, jak również rejestr badań klinicznych i strony wybranych agencji zrzeszonych w *INAHTA*. Kryteria włączenia przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności były zgodne ze schematem *PICO*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 22 przeglądy systematyczne i/lub raporty HTA (opisane w 24 doniesieniach naukowych) oraz dodatkowo 1 protokół przeglądu systematycznego *The Cochrane Collaboration*:

- 4 z odnalezionych przeglądów dotyczyły oceny bezpieczeństwa *Agorastos 2009*, *Forinash 2011*, *Prescrire 2012*, *Verstraeten 2008*,
- 3 z odnalezionych przeglądów dotyczyły skuteczności *La Torre 2010 / La Torre 2007*, *Malagon 2012*, *Miksis 2008*,
- natomiast celem pozostałych 15 opracowań była ocena zarówno skuteczności, jak również profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV *Bornstein 2009*, *Bosch 2008*, *DACEHTA 2007*, *Julius 2011*, *Lu 2011*, *McCormack 2010*, *McIntosh 2008*, *McKeage 2011*, *Medeiros 2009*, *Pomfret 2011*, *Prescrire 2007*, *Rambout 2007*, *Rey-Ares 2012*, *Szarewski 2010/ Szarewski 2012*, *Schmiedeskamp 2006*.

Dodatkowe informacje:

- W 6 spośród 22 opracowań wyniki włączonych badań klinicznych poddano kumulacji ilościowej (metaanaliza). Trzy prace dotyczyły wyłącznie szczepionki Cervarix, 2 - szczepionki Silgard/Gardasil, w 13 przeglądach oceniano obie szczepionki, natomiast w 4 opracowaniach, oprócz szczepionek Cervarix i Silgard/Gardasil, oceniano również szczepionkę monowalentną.
- 3 prace zostały ocenione jako przeglądy systematyczne na podstawie danych zawartych w abstraktach (*Bosch 2008, McIntosh 2008, Prescire 2007*).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, 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 wieku 14 lat, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w latach 2011-2013, w języku polskim lub angielskim.

W wyniku przeglądu piśmiennictwa wykonanego przez AOTM nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych na dzień złożenia wniosku. Odnaleziono dodatkowo jedno opracowanie wtórne dotyczące bezpieczeństwa Macartney 2013 opublikowane po dacie złożenia wniosku, które zostało włączone do analizy i opisane w tabeli poniżej.

W poniższej tabeli przedstawiono najbardziej aktualne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania szczepionek przeciwko HPV (opis wszystkich opracowań wtórnych – patrz AKL Wnioskodawcy, Tabela 145).

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
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek			
<p>Rey-Ares 2012 Badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> z udziałem agencji publicznych, organizacji pozarządowych, organizacji z sektora ubezpieczeń zdrowotnych oraz prywatnych firm z branży ubezpieczeń zdrowotnych</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV w zapobieganiu CIN2+ oraz nieinwazyjnego i inwazyjnego raka szyjki macicy Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do VII 2011 r. Przeszukane bazy: bazy bibliograficzne takie jak: <i>MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR), DARE, NHS EED, LILACS, EMBASE.</i></p>	<p>Kryteria włączenia: 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>Włączone badania: 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. Kluczowe wyniki: 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). Bezpieczeństwo: 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). W żadnym z badań nie wykazano różnic w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych. Wnioski autorów przeglądu: 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
Ocena skuteczności			
<p>Malagon 2012 Badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> GlaxoSmithKline oraz Merck, Sharp and Dohme</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności szczepionki Cervarix oraz Silgard/Gardasil odnośnie do reakcji krzyżowej względem typów HPV nieobjętych szczepieniem</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do stycznia 2012 r.</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, Embase, abstrakty konferencyjne, strony producentów</p>	<p>Kryteria włączenia: 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>Włączone badania: 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>Kluczowe wyniki: 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>Wnioski autorów przeglądu: szczepionka dwuwalentna wydaje się być bardziej skuteczna przeciwko HPV 31, 33 oraz 45 w porównaniu do szczepionki czterowalentnej, jednakże różnice nie było istotne we wszystkich przypadkach.</p>
Ocena bezpieczeństwa			
<p>Forinash 2011 Badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: ocena bezpieczeństwa szczepionki Cervarix i Silgard/Gardasil w populacji kobiet ciężarnych</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa, nie zaznaczono, że był to przegląd systematyczny</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1966 do VIII 2010 r.</p> <p>Przeszukane bazy: Pubmed</p>	<p>Kryteria włączenia: wszystkie badania opublikowane w języku angielskim dotyczące szczepionek przeciwko HPV u kobiet w ciąży</p>	<p>Włączone badania: nie odnaleziono żadnego badania prospektywnego, w którym oceniano celowe podawanie kobietom ciężarnym szczepionki HPV. Odnaleziono 2 analizy siedmiu badań fazy III retrospektywnie oceniające wpływ szczepionki Cervarix (analiza złożona z 2 badań) oraz szczepionki Silgard/Gardasil (analiza złożona z 5 badań) na ciążę. Wykorzystano także dane z rejestru dotyczącego bezpieczeństwa stosowania szczepionki Silgard/Gardasil w ciąży, obejmującego okres 2 lat od dopuszczenia szczepionki do obrotu. Oceniano bezpieczeństwo stosowania szczepionki dwuwalentnej u 1786 osób oraz czterowalentnej u 2085 osób.</p> <p>Kluczowe wyniki: szczepionka dwuwalentna - częstość występowania spontanicznych poronień nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Brak istotnych różnic obserwowano także po uwzględnieniu wieku matki, liczby dawek szczepionki i wieku ciąży w momencie poronienia. Częstość wystąpienia poronień była zbliżona do częstości w populacji ogólnej. Nie zidentyfikowano także istotnych statystycznie różnic w częstości spontanicznych poronień w przypadku ciąż poczętych w ciągu 3 mies. od szczepienia.</p> <p>Analiza dotycząca szczepionki Silgard/Gardasil obejmowała 3 620 ciężarnych kobiet, z których 1 796 otrzymało badaną interwencję, a pozostałe PLC. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie do częstości występowania wad wrodzonych w populacji kobiet, które otrzymały szczepionkę w ciągu 30 dni od poczęcia. Brak istotnych różnic między grupami odnośnie do częstości wad wrodzonych, spontanicznych poronień i innych powikłań obserwowano także w populacji kobiet, które zaszły w ciążę w ciągu 4 lat od szczepienia. W grupie badanej odnotowano jednak istotną statystycznie większą częstość cięć cesarskich. Według danych zawartych w rejestrze 90 kobiet otrzymało szczepionkę w ciągu 30 dni poprzedzających ostatnią miesiączkę. W grupie tej odnotowano 84 żywe urodzenia, 3 poronienia spontaniczne, 2 aborcje i 1 obumarcie płodu.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Prescrire 2012 Badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> <i>brak danych</i></p>	<p>Cel: ocena profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV w okresie porejestacyjnym Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do końca 2011 r. Przeszukane bazy: strony agencji rejestacyjnych</p>	<p>Kryteria włączenia: komunikaty bezpieczeństwa</p>	<p>Do czerwca 2010 roku wydanych zostało ponad 61 mln dawek szczepionki Silgard/Gardasil. W publikacji zebrano doniesienia dotyczące bezpieczeństwa wydanych przez agencje rejestacyjne.</p> <p>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).</p> <p>Większość zgłaszanych przez agencje rejestacyjne 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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Wnioski: ogólnosiłatowe dane wskazują, iż poważne działania niepożądane są rzadkie i dowody wiążące je z podaniem szczepionki są bardzo słabe.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Macartney 2013</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>Cel: 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>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: przeszukano OVID Medline (1946-maj 2012) i OVID EMBASE (1980-maj 2012), przeglądano bibliografię, internet (frazą „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, etc).</p> <p>W wyszukiwaniu nie wprowadzono ograniczeń związanych z językiem publikacji natomiast w analizie weryfikowano i uwzględniono tylko teksty anglojęzyczne.</p>	<p>Podsumowanie badań dla szczepionki 2vHPV (Cervarix)</p> <p>Do analizy włączono 11 badań obejmujących populację ok. 30 000 kobiet ≥ 10 lat, które wykazały zwiększoną częstość występowania przypadków ISR (ból, zaczerwienienie, obrzęk) w grupie przyjmującej szczepionkę 2vHPV względem grupy kontrolnej (szczepionka wirusowego zapalenia wątroby typu A lub szczepionka zawierająca aluminium).</p> <p>Ból był najczęstszym objawem (ok. 80% do 97% w grupie dorastających dziewcząt) we wszystkich grupach wiekowych. Silny ból zgłaszano u 7,5% osób w wieku 15-25 lat; ciężką postać ISR (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 zgonów (1 w grupie 2vHPV i 4 w kontrolnej), których przyczyny nie miały związku z podaniem szczepionki.</p> <p>W dłuższym follow-up (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>Wnioski z metaanaliz</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 nie związanych 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>Porównanie szczepionek 4vHPV (Gardasil) vs 2vHPV (Cervarix)</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 RCT wskazują na dobry profil bezpieczeństwa obu szczepionek. Wysoki procent zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia jest typowy dla szczepionek.</p> <p>Bierny nadzór</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>Dane z przypadków, serii przypadków (wybrane tylko dla 2vHPV)</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>Bierny i aktywny nadzór</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>Epidemiologiczny nadzór</p> <p>UK/Irlandia - niska częstość występowania anafilaksji - szacuje się na 1,4 przypadków / mln dawek</p> <p>Wnioski</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>

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 CIN 2+). 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 w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziło:

- przeszukanie następujących baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, INAHTA i wybrane instytucje zrzeszone w INAHTA, ISRCTN oraz stronę rejestru badań klinicznych – *ClinicalTrials.gov*;
- przeszukanie odniesień bibliograficznych zawartych w odnalezionych publikacjach;
- przeprowadzenie konsultacji z ekspertami klinicznymi.

Selekcja badań pierwotnych i wtórnych była dokonywana niezależnie przez co najmniej 2 analityków. Strategia wyszukiwania została zbudowana poprawnie. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a. Wyszukiwanie przeprowadzono 27-28 sierpnia 2012 roku, aktualizację wyszukiwania przeprowadzono 4 marca 2013 roku.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań (data wyszukiwania 1-2.07.2013 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leku Cervarix, w języku polskim lub angielskim, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library z datą odcięcia od stycznia 2012 r. (data odcięcia najbardziej aktualnych opublikowanych opracowań wtórnych).

W wyniku własnego wyszukiwania Agencji odnaleziono jedną publikację *Yoshikawa 2013* opublikowaną przed datą złożenia wniosku – publikacja spełnia kryteria włączenia i nie została opisana w analizie wnioskodawcy. W uzupełnieniu do wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił opis publikacji. Badanie zostało opisane w dalszej części niniejszej analizy klinicznej.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

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

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	kobiety bez żadnych ograniczeń odnośnie do wieku oraz niezależnie od narażenia na zakażenie HPV, status serologiczny lub obecność DNA HPV przed szczepieniem	<ul style="list-style-type: none"> • populacja mężczyzn, • szczególne grupy tj. osoby z niedoborem odporności immunologicznej, np. zakażone wirusem HIV 	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 została przedstawiona pod tabelą.
Interwencja	szczepionka dwuwalentna przeciwko HPV – Cervarix, stosowana zgodnie z zalecanym schematem dawkowania opisanym w ChPL	badania, w których oceniano efektywność szczepionek przeciwko HPV w schematach podania innych niż te opisane w ChPL	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • szczepionka czterowalentna Silgard (stosowana zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL) (do analizy włączono również badania dla szczepionki Gardasil - inna nazwa handlowa, obok Silgard, szczepionki czterowalentnej przeciwko HPV), • placebo niezawierające aktywnej substancji lub zawierające wyłącznie adiuwant szczepionki przeciwko HPV bez białka L1 HPV albo szczepionka inna niż przeciwko HPV np. szczepionka przeciwko WZW A. 	-	brak uwag
Punkty końcowe	<p>skuteczność: potwierdzone histologicznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> •śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej małego stopnia (CIN1+), •śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej średniego stopnia (CIN2+), •śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej dużego stopnia (CIN3+), •przedinwazyjny (<i>in situ</i>) rak szyjki macicy, •inwazyjny rak szyjki macicy; <p>a także: infekcje HPV i przetrwałe zakażenie HPV, seropozytywność względem HPV-16 i HPV-18, poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 w surowicy;</p> <p>bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> •utrata z badania z powodu działań niepożądanych, •zgon, •działania niepożądane ogółem, w tym działania niepożądane występujące bezpośrednio po szczepieniu lub w krótkim czasie (4 tygodnie) po szczepieniu oraz działania niepożądane odległe (występujące >4 tygodni po szczepieniu), •ciężkie działania niepożądane, •istotne medycznie działania niepożądane, •działania niepożądane związane ze szczepieniem, •miejscowe i systemowe działania niepożądane, •poszczególne działania niepożądane, •wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych, w tym na występowanie wad wrodzonych u niemowląt. <p>Cervarix vs. Silgard:</p> <ul style="list-style-type: none"> •protekcja krzyżowa – typy HPV-31, HPV-45 (seropozytywność i poziom przeciwciał w surowicy przeciwko HPV-31 i HPV-45), •poziom przeciwciał przeciwko HPV – pomiar w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, •odpowiedź limfocytów T względem HPV-16, 18, 31, 45, •odpowiedź limfocytów B względem HPV-16, 18, 31, 45. 	-	brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne, • raporty HTA i przeglądy systematyczne (przeglądy spełniające kryteria systematyczności opisane przez Cook 1997 • wyłącznie prace opublikowane w postaci pełnego tekstu 	wykluczano badania kliniczne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	brak uwag
Inne kryteria	-	badania oceniające efektywność szczepionek przeciwko HPV w leczeniu raka szyjki macicy lub śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy	brak uwag

Argumentacja wnioskodawcy odnośnie uwagi AOTM dotyczącej uwzględnienia w AKL populacji szerszej niż wnioskowana: „w żadnym z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej nie analizowano wyników w podgrupach dla poszczególnych roczników kobiet, w tym tylko dla dziewcząt w wieku 14 lat. Analizę kliniczną przeprowadzono dla populacji kobiet bez ograniczeń co do wieku. Za takim podejściem przemawiają wyniki dostępnych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów systematycznych, gdzie we wnioskowaniu odnośnie do skuteczności szczepień przeciwko HPV nie uwzględniano wieku jako czynnika mogącego mieć wpływ na efektywność kliniczną szczepień przeciwko HPV. (...) W przypadku zawężenia analizy klinicznej do populacji dziewcząt w wieku 14 lat wnioskowanie o efektywności klinicznej

szczepień przeciwko HPV musiałoby zostać oparte wyłącznie na wynikach dotyczących oceny drugorzędowych punktów końcowych – odpowiedzi immunologicznej (poziomy przeciwciał przeciwko HPV), jak również niemożliwe byłoby przeprowadzenie zarówno porównania bezpośredniego (do badania HPV-010 porównującego bezpośrednio obie szczepionki włączono kobiety od 18 roku życia), jak i pośredniego obu szczepionek. Istotnym jest, iż do badań klinicznych uwzględnionych w analizie włączano najczęściej kobiety od 15 roku życia, a nawet 18 roku życia, często ze względów etycznych. (...)

Kohorta ITT-naive w badaniach klinicznych odpowiada kohorcie dziewcząt przed inicjacją seksualną (osoby seronegatywne i DNA negatywne). W największym odnalezionym badaniu klinicznym dla szczepionki Cervarix (PATRICIA), wykazano, że w populacji osób seronegatywnych i DNA negatywnych przed szczepieniem (analiza ITT-naive), wiek zaszczepionych osób nie ma większego znaczenia, uzyskując zbliżone wyniki w podgrupach wiekowych w odniesieniu do CIN1+, CIN2+, CIN3+ oraz AIS związanych z HPV-16/18. (...) Stąd należy uznać, iż w podgrupie dziewcząt w wieku 14 lat (bardzo niskie prawdopodobieństwo inicjacji seksualnej, co potwierdzają wyniki reprezentatywnego badania „Badanie Zbigniewa Izdebskiego i Polpharmy Seksualność Polaków 2011” - <http://www.termedia.pl/badanie-zbigniewa-izdebskiego-i-polpharmy-seksualnosc-polakow-2011-,5152.html>), wyniki dotyczące skuteczności będą podobne do tych uzyskanych w kohorcie kobiet seronegatywnych i DNA negatywnych przed szczepieniem. (...)

W analizie efektywności klinicznej nie odniesiono się wprost do populacji docelowej wskazanej we wniosku tj. dziewczęta w wieku 14 lat, jednak wykazano, iż skuteczność szczepień nie zależy od wieku kobiet poddanych interwencji. Decyzja w odniesieniu do wieku kobiet, które będą uczestniczyć w programie szczepień, zależy od uwarunkowań danego kraju i jest to decyzja czysto organizacyjna/finansowa. Od tego jak szerokiej grupie kobiet udostępni się szczepienie przeciwko HPV finansowane lub współfinansowane ze środków publicznych, zależą wydatki na to szczepienie. W polskich warunkach najwłaściwszym wydaje się udostępnienie szczepień przeciwko HPV jednemu rocznikowi kobiet. (...) „W obowiązującym w Polsce Programie Szczepień Ochronnych na rok 2013 u dziewcząt w wieku 11-18 lat obowiązkowe jest tylko szczepienie przeciwko błonicy i tężcowi przeprowadzane w 14 roku życia (dawka przypominająca). Ze względu na to ocenia się, iż szczepienie przeciwko HPV, by osiągnąć wystarczający poziom wyszczepialności docelowej populacji, powinno być również proponowane dziewczętom w tym wieku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego szczepionka Cervarix może być podawana jednocześnie z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki zawierającej antygeny błonicy, tężca i krztuśca (bezkomórkowej) z lub bez antygenów poliomyelitis (szczepionka inaktywowana) (szczepionki dTpa i dTpa-IPV). Jednoczesne podanie tych szczepionek nie powoduje żadnego klinicznie istotnego zaburzenia odpowiedzi immunologicznej na którykolwiek z antygenów zawartych w szczepionkach.”

Źródło: uzupełnienia do wymagań minimalnych

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 21 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 62 publikacjach oraz 3 badania trwające odnalezione w rejestrach badań klinicznych.

Wśród odnalezionych 21 randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy znajduje się:

- 1 badanie kliniczne porównujące Cervarix vs. Silgard: HPV-010, w badaniu tym skupiono się jedynie na ocenie immunogenności oraz profilu bezpieczeństwa.
- 7 badań porównujących Cervarix z innymi szczepionkami:
 - 5 badań, w których interwencję kontrolną dla leku Cervarix stanowiła szczepionka WZW A (HPV-009, HPV-013, HPV-032, HPV-033, PATRICIA)
 - 1 badanie, w którym interwencję kontrolną dla leku Cervarix stanowiła szczepionka WZW B (HPV-030)
 - 1 badanie, w których interwencję kontrolną dla leku Cervarix stanowiła szczepionka WZW AB (HPV-029)
- 5 badań w których interwencję kontrolną stanowiło Al(OH)₃ (HPV-031, HPV-035, HPV-038, Sow 2012, HPV-001/007/023)
- 1 badanie w którym porównywano Cervarix z brakiem interwencji *Khatun 2012*.

Mając na uwadze fakt, że 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 $Al(OH)_3$ i brakiem interwencji.

- 7 prac porównujących szczepionkę Silgard vs. placebo: *FUTURE I*, *FUTURE II*, *FUTURE III*, *Kang 2008*, *Li 2012*, *Reisinger 2007* oraz *V501-007*. We wszystkich badaniach szczepionka czterowalentna (Gardasil/Silgard) była porównywana z placebo. W 6 pracach placebo zawierało adiuwant szczepionki czterowalentnej/związki aluminium, natomiast w jednym badaniu (*Reisinger 2007*) placebo zawierało te same składniki co szczepionka czterowalentna z wyjątkiem antygenów HPV i adiuwanta zawierającego aluminium.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił opis badania *Yoshikawa 2013* dotyczącego porównania szczepionki Silgard/Gardasil względem PLC.

Szczepionka Cervarix we wszystkich badaniach klinicznych podawana była zgodnie ze schematem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (podanie domięśniowe w 0, 1 i 6 miesiącu).

W poniższej tabeli znajduje się charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>HPV-010 (podtyp IIA)</p> <p>(Einstein 2011a, Einstein 2011 b, Einstein 2009)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- 40 ośrodków; USA</p> <p>- randomizacja – brak opisu</p> <p>- podwójne zaślepienie próby</p> <p>- okres obserwacji 24 miesiące,</p> <p>- badanie <i>non-inferiority</i>,</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cervarix podawany domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. • Gardasil podawany domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.zdrowe kobiety w wieku 18-45 lat 2.nieuszkodzona szyjka macicy 3.negatywny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki szczepionki 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 <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 grup:</u></p> <p>2vHPV: 553 (ITT), 370 (PP)</p> <p>4vHPV: 553 (ITT), 364 (PP)</p>	<p>Seropozytywność względem HPV-16, 18, 31 i 45; poziom przeciwciał przeciwko HPV-16, 18, 31 i 45 w surowicy oraz w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, odpowiedź limfocytów B pamięci względem HPV-16, 18, 31 i 45, odpowiedź limfocytów T CD4+ względem HPV-16, 18, 31 i 45, zgony, AE ogółem, medycznie istotne AE, SAE, SAE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, poszczególne AE (miejscowe i systemowe), NOCD, w tym NOAD, utrata z badania z powodu AE, ciąży (ogółem, prawidłowa i powikłana)</p>
<p>HPV-001/007/023 (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>- 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 27 miesięcy</p>	<p>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p> <p>- CTR ([AI(OH)3]) podawane w schemacie 0, 1, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat 2.seronegatywny wyn k względem HPV-16 i 18 oraz DNA negatywny względem HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68 na 3 mies. przed włączeniem do badania 3.nie więcej niż 6 partnerów seksualnych w wywiadzie <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.nieprawidłowości cytologiczne w wywiadzie oraz obecny wynik nieprawidłowy 2.zabiegi ablacyjne lub chirurgiczne w obrębie szyjki macicy trwające leczenie brodawek zewnętrznych narządów płciowych <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>2vHPV: 560 (ITT), 366 (PP skut.)</p> <p>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, poszczególne AE, utrata z badania z powodu AE i SAE</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>HPV-009 (Costa Rica Vaccine Trial) (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>	<p>- randomizacja centralna, komputerowa</p> <p>- badanie <i>superiority</i></p> <p>- potrójne zaślepienie próby</p> <p>- wielośrodkowe (7 ośrodków); Kostaryka</p>	<p>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p> <p>- CTR (szczepionka przeciwko WZW A) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe kobiety w wieku 18-25 lat 2. planowane pozostanie w miejscu prowadzenia badania przez co najmniej 6 mies. od włączenia do badania 3. znajomość języka hiszpańskiego <p>zobowiązanie się do stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. choroby przewlekłe lub o podłożu immunologicznym wymagające leczenia 2. reakcje alergiczne po wcześniejszych szczepieniach, alergia na składniki szczepionki badanej lub lateks 3. szczepienie przeciwko WZW A w wywiadzie 4. infekcja WZW A w wywiadzie 5. długotrwałe stosowanie immunosupresantów lub immunomodulatorów w okresie 6 mies. przed badaniem 6. ciąża lub karmienie piersią (≥3 miesiące po porodzie) 7. przebyta histerektomia 8. stosowanie leków będących w fazie badań w ciągu 30 dni przed badaniem <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>2vHPV: 3727</p> <p>CTR: 3739</p>	<p>Przetwała infekcja HPV-16 lub 18, infekcja HPV niezależnie od typu HPV i infekcja różnymi typami HPV.</p>
<p>HPV-013 (podtyp IIA)</p> <p>(Rivera 2010; Schwarz 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals/brak danych, Merck Sharpe and Dohme lub Sanofi Pasteur</p>	<p>- badanie <i>superiority</i>,</p> <p>- randomizacja,</p> <p>- podwójne zaślepienie próby</p> <p>- wielośrodkowe (57 ośrodków); międzynarodowe (12 krajów: Australia, Kolumbia, Czechy, Francja, Niemcy, Honduras, Korea, Norwegia, Panama, Hiszpania, Szwecja, Tajwan)</p>	<p>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p> <p>- CTR (szczepionka przeciwko WZW A; GlaxoSmithKline Biologicals) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe dziewczęta w wieku 10-14 lat</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. niedobór odporności immunologicznej 2. choroby alergiczne w wywiadzie mogące ulec zaostrzeniu po szczepieniu 3. istotne klinicznie ostre lub przewlekłe zaburzenia neurologiczne, zaburzenia czynności wątroby lub nerek 4. choroby przewlekłe wymagające leczenia 5. stan ostry w czasie rekrutacji <p>(status HPV, wyniki wcześniejszych badań cytologicznych i dotychczasowa aktywność seksualna nie były czynnikami wykluczającymi)</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>2vHPV: 1 035 (ITT), 1 014 (mITT), 675 (PP)</p> <p>CTR: 1 032 (ITT), 1 009 (mITT), 666 (PP)</p>	<p>Poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18 w surowicy, seropozytywność względem HPV-16 i 18, AE ogółem, istotne klinicznie AE, SAE, SAE związane ze szczepieniem, poszczególne AE (miejscowe i ogólne), NOCD, utrata z powodu AE, powikłania ciąży</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>HPV-029 (podtyp IIA)</p> <p>(Pedersen 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals/brak danych</p>	<p>- randomizacja za pomocą systemu komputerowego</p> <p>- brak zaślepienia osób szczepionych</p> <p>- wieloośrodkowe (21 ośrodków); międzynarodowe (Kanada, Dania, Węgry, Szwecja)</p>	<p>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p> <p>- CTR (szczepionka przeciwko WZW AB Twinrix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p> <p>- 2vHPV + CTR (Cervarix i Twinrix) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe dziewczęta w wieku 9-15 lat 2. negatywny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki szczepionki <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"> 1. infekcja WZW A lub B w wywiadzie 2. narażenie na WZW A lub B w okresie 6 tyg. przed szczepieniem <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)</p> <p>CTR: 271 (mITT) 263 (PP)</p> <p>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>HPV-030 (podtyp IIA)</p> <p>(Schmeink 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</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></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe dziewczęta w wieku 9-15 lat 2. negatywny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki szczepionki <p>zgoda na abstynencję seksualną lub stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcyjnej</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. przebyta infekcja WZW B lub narażenie na nią w ciągu 6 tyg. przed szczepieniem 2. wcześniejsze szczepienie przeciwko HPV lub WZW B <p>planowane szczepienie przeciwko HPV lub WZW B poza protokołem badania</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>2vHPV: 247 (mITT) 222 (PP)</p> <p>CTR: 247 (mITT) 229 (PP)</p> <p>2vHPV + CTR: 247 (mITT) 225 (PP)</p>	<p>Seropozytywność względem WZW B, HPV-16 i HPV-18 oraz seroprotekcja względem WZW B, poziomy 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>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>HPV-031 (podtyp IIA)</p> <p>(<i>Bhatla 2010</i>)</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie <i>superiority</i> - randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego - podwójne zaślepienie próby (brak opisu metody zaślepienia) - wieloośrodkowe (4 ośrodki); Indie - okres obserwacji 7 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> - 2vHPV (Cervarix) podawana w schemacie 0, 1, 6 mies. - CTR ([Al(OH)₃]) podawane w schemacie 0, 1, 6 mies. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe kobiety w wieku 18-35 lat 2. zobowiązanie do abstynencji seksualnej lub stosowanie skutecznej metody antykoncepcji <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stosowanie produktów leczniczych będących w fazie badań klinicznych lub steroidów 2. ciąża lub jej planowanie (test ciążowy był wykonywany przed podaniem każdej dawki szczepionki) <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>2vHPV: 176 (ITT), 167 (mITT) 153 (PP) 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>HPV-032 (podtyp IIA)</p> <p>(<i>Konno 2009, Konno 2010a, Konno 2010b, Konno 2011</i>)</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline Biologicals, GlaxoSmithKline K.K.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - randomizacja (brak opisu metody randomizacji) - podwójne zaślepienie próby (<i>double-blind, observer-blind</i>; brak opisu metody zaślepienia) - wieloośrodkowe (13 ośrodków); Japonia, - badanie <i>superiority</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. - CTR (szczepionka przeciwko WZW A Aim mugen) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe kobiety pochodzenia japońskiego w wieku 20-25 lat 2. negatywny wynik testu ciążowego 3. zobowiązanie do stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji 4. nienaruszona szyjka macicy <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. wcześniejsze szczepienia przeciw HPV lub WZW A 2. przyjmowanie preparatów zawierających monofosforylowany lipid A 3. infekcja WZW A lub inne istotne klinicznie choroby 4. wcześniejsze badanie kolposkopowe w celu weryfikacji nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego 5. ciąża lub karmienie piersią (status serologiczny i HPV DNA oraz wyniki badania cytologicznego nie były czynnikiem wykluczającym) <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>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>HPV-033 (podtyp IIA)</p> <p>(Kim 2010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie <i>superiority</i>, - randomizacja komputerowa za pomocą systemu internetowego, - zaślepienie obserwatora, - wieloośrodkowe (8 ośrodków); Korea, - okres obserwacji – 7 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> - 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><u>Kryteria włączenia:</u> 1.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> 1.stosowanie leków immunomodulujących lub jakichkolwiek leków będących w fazie badań klinicznych 2.ciąża lub jej planowanie (testy ciążowe były przeprowadzane przed podaniem każdej dawki) 3.karmienie piersią 4.szczepienie przeciw HPV w wywiadzie</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 2vHPV: 160 (ITT), 120 (PP) CTR: 161 (ITT), 128 (PP)</p>	<p>Seropozytywność i poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18, utrata z badania z powodu AE, poszczególne AE (miejscowe i ogólne), SAE, SAE i AE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, istotne medycznie AE, NOCD, powikłania ciąży</p>
<p>HPV-035 (podtyp IIA)</p> <p>(Ngan 2010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<ul style="list-style-type: none"> - randomizacja centralna ze stratyfikacją ze względu na wiek - podwójne zaślepienie próby - jednoośrodkowe; Hong Kong - okres obserwacji: 7 miesięcy - badanie <i>superiority</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. - CTR ([Al(OH)₃]) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdrowe kobiety (Chinki z Hong Kongu) w wieku 18-35 lat</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1.przyjmowanie interwencji będącej w fazie badań klinicznych lub niezarejestrowanej 2.przyjmowanie szczepionki przeciw HPV lub jakiegokolwiek preparatu zawierającego adiuwant AS04 w wywiadzie 3.choroba przewlekła (np. choroba nowotworowa lub autoimmunologiczna) 4.ciąża lub jej planowanie, karmienie piersią</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 2vHPV: 150 (ITT) 106 (PP) 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>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>HPV-038 (podtyp IIA)</p> <p>(Kim 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>- badanie <i>superiority</i>, - randomizacja centralna komputerowa, (randomizacja blokowa, metoda minimalizacji), - podwójne zaślepienie próby (brak opisu metody zaślepienia), - wieloośrodkowe (6 ośrodków); Korea; - okres obserwacji: 7 miesięcy</p>	<p>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies., - CTR ([Al(OH)₃]) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1.zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat 2.negatywny wynik testu ciążyowego przed podaniem każdej dawki 3.zgoda na zastosowanie odpowiedniej antykoncepcji podczas badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1.przyjmowanie jakiegokolwiek leku lub szczepionki będących w fazie badań klinicznych lub niezarejestrowanych 2.przyjęcie szczepionki przeciwko HPV, jakiegokolwiek preparatu zawierającego adiuwant AS04 lub monofosforylolipid A 3.choroba przewlekła tj. choroba autoimmunologiczna lub nowotwór 4.cięża lub jej planowanie, karmienie piersią</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 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>
<p>Khatun 2012 (podtyp IIA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Grameenphone Ltd, Bangladesz</p>	<p>- badanie <i>superiority</i>, - randomizacja (brak opisu metody randomizacji), - brak danych o zaślepieniu próby, - wieloośrodkowe (3 ośrodki); Bangladesz, - okres obserwacji: 7 miesięcy</p>	<p>- 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. - CTR (brak szczepienia)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1.zdrowe, niezamężne dziewczęta w wieku 9-13 lat przed inicjacją seksualną 2.zgoda na brak aktywności seksualnej w czasie trwania badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1.choroby przebiegające z gorączką w momencie szczepienia 2.udział w innym badaniu klinicznym 3.wcześniejsze reakcje alergiczne na składniki szczepionek (w tym na aluminium i drożdże) 4.trombocytopenia 5.jakiegokolwiek szczepienie w okresie 14 dni przed włączeniem do badania (21 dni w przypadku szczepionki żywej) 6.transfuzja krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu 6 mies. przed szczepieniem 7.stosowanie immunosupresantów 8.biegunka, wymioty lub zaburzenia krzepliwości krwi</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 2vHPV: 50 ITT (40 PP) CTR: 17 ITT (15 PP)</p>	<p>Seropozytywność względem HPV-16 i 18, AE ogółem i poszczególne AE po każdej dawce szczepionki, SAE związane ze szczepieniem (wyniki dot. bezpieczeństwa podano tylko dla grupy 2vHPV)</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Sow 2012 (podtyp IIA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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, 	<ul style="list-style-type: none"> - 2vHPV (Cervarix) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. - CTR (500 µg [Al(OH)₃]) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.zdrowe kobiety w wieku 10-25 lat 2.seronegatywny wyn k względem HIV 3.negatywny wynik testu ciążyowego 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><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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><u>Liczebność grup:</u></p> <p>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, NOAD, powikłania ciąży</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>PATRICIA (podtyp IIA)</p> <p>(Frederick 2008, Lehtinen 2012, Paavonen 2007, Paavonen 2009, Palmroth 2012, 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 (31 ośrodków); międzynarodowe (14 krajów: Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Finlandia, Niemcy, Włochy, Meksyk, Filipiny, Hiszpania, Taiwan, 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>Przetwała 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, zgonu, NOCD, w tym NOAD, AE istotne medycznie, poszczególne AE, powikłania ciąży</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>FUTURE I (podtyp IIA)</p> <p>(Garland 2007a, Garland 2007b)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck</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), - okres obserwacji: 48 miesięcy</p>	<p>- Gardasil podawany w schemacie 0, 2, 6 mies. - PLC zawierające aluminium podawane w schemacie 0, 2, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1.zdrowe kobiety w wieku 16-24 lat 2.zgoda na stosowanie skutecznej antykoncepcji przez okres szczepień (od 1 dnia do końca 7 miesiąca)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1.nieprawidłowy wynik badania cytologicznego w wywiadzie 2.brodawki narządów płciowych w wywiadzie 3.>4 partnerów seksualnych w ciągu dotychczasowego życia 4.cięża</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 4vHPV: 2723 PLC: 2732</p>	<p>Kłykciny kończyste, śródnałtkowa neoplazja (VIN 1-3) lub rak sromu lub pochwy związany z zakażeniem wirusem HPV-6, 11, 16 lub 18, śródnałtkowa 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>
<p>FUTURE II (podtyp IIA)</p> <p>(Sigurdsson 2009, Villa 2007, Woodhall 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck</p>	<p>- badanie <i>superiority</i>, - randomizacja za pomocą systemu komputerowego z zastosowaniem permutowanych bloków - podwójne zaślepienie próby (placebo i szczepionki wyglądały identycznie) - wieloośrodkowe (90 ośrodków w 13 krajach) - okres obserwacji: 48 miesięcy</p>	<p>- Gardasil podawany w schemacie 0, 2, 6 mies. - PLC zawierające aluminium podawane w schemacie 0, 2, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1.zdrowe kobiety w wieku 15-26 lat 2.zgoda na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w okresie szczepienia (od 1 dnia do 7 mies. od podania pierwszej dawki)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1.nieprawidłowy wynik badania cytologicznego w wywiadzie 2.>4 partnerów seksualnych w ciągu dotychczasowego życia 3.cięża</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, cięża i jej powikłania</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>FUTURE III (podtyp IIA)</p> <p>(Block 2009, Castellsague 2011, Matys 2012, Munoz 2009)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie <i>superiority</i>, - randomizacja za pomocą systemu komputerowego z zastosowaniem permutowanych bloków - podwójne zaślepienie próby (placebo i szczepionki wyglądały identycznie) - wieloośrodkowe (90 ośrodków w 13 krajach) - okres obserwacji: 48 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> - Gardasil podawany w schemacie 0, 2, 6 mies. - PLC zawierające aluminium podawane w schemacie 0, 2, 6 mies. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. kobiety w wieku 24-45 lat 2. wywiad w kierunku histerektomii ujemny 3. zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji przez 7 mies. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. brodawki narządów płciowych w wywiadzie 2. stany chorobowe szyjki macicy obecnie lub w wywiadzie 3. zabieg chirurgiczny w obrębie szyjki macicy 4. biopsja szyjki macicy w ciągu ostatnich 5 lat 5. HIV lub inna choroba przebiegająca z niedoborem odporności 6. ciąża (test ciążowy był wykonywany przed podaniem każdej dawki) <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>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>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kang 2008 (podtyp IIA)</p> <p>(Kang 2008)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck & Company Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie <i>superiority</i>, - randomizacja blokowa, - podwójne zaślepienie próby (szczepionka i placebo identyczne wizualnie), - wieloośrodkowe (10 ośrodków); Korea Południowa - okres obserwacji: 7 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> - Gardasil podawany w schemacie 0, 2, 6 mies. - PLC zawierające adiuwant szczepionki Gardasil podawane w schemacie 0, 2, 6 mies. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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 wstrzemięźliwość seksualną przez okres badania 4.<4 partnerów seksualnych (dla osób w wieku 16-23 lat) oraz zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.gorączka >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><u>Liczebność grup:</u></p> <p>4vHPV: 117</p> <p>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
<p>Li 2012 (podtyp IIA)</p> <p>(Li 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck & Company Inc.</p>	<p>- badanie <i>superiority</i>, - randomizacja (brak opisu metody randomizacji), - podwójne zaślepienie próby (szczepionka i placebo były wizualnie identyczne), - okres obserwacji: 7 miesięcy</p>	<p>- Gardasil podawany domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. - PLC zawierające adiuwant szczepionki Gardasil podawane domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1.zdrowe dziewczęta i kobiety w wieku 9-45 lat (populacja chińska) 2.negatywny wynik testu ciążowego (wykonywano go przed każdą dawką szczepienia) 3.zgoda na zastosowanie odpowiedniej antykoncepcji przez okres badania 4.≤4 partnerów seksualnych w wywiadzie</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1.nieprawidłowości w teście Papanicolaou w wywiadzie 2.obecność zmiany CIN1+ potwierdzonej przez biopsję 3.przebyta ciężka reakcja alergiczna 4.reakcje alergiczne na składniki szczepionek 5.stosowanie immunoglobulin lub innych krwiopochodnych produktów w ciągu 6 mies. przed badaniem lub planowanie stosowania ich w trakcie badania 6.splenektomia w wywiadzie 7.stosowanie immunosupresantów lub zaburzenia odporności 8.zakażenie wirusem HIV 9.trombocytopenia lub inne zaburzenia krzepliwości</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 4vHPV: 251 (302) PLC: 249 (298)</p>	<p>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</p>
<p>Reisinger 2007 (podtyp IIA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck and Company Inc. / brak danych</p>	<p>- badanie <i>superiority</i>, - randomizacja blokowa za pomocą systemu komputerowego, - podwójne zaślepienie próby i sponsora, - wieloośrodkowe (47 ośrodków); międzynarodowe (Ameryka, Europa, Azja), - okres obserwacji: 18 miesięcy</p>	<p>- Gardasil podawany domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. - PLC zawierające te same składniki co Gardasil z wyjątkiem antygenów HPV i adiuwanta zawierającego aluminium, podawane domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1.zdrowe dziewczynki w wieku 9-15 lat 2.brak wcześniejszych kontaktów seksualnych</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Przed każdą iniekcją wykonywany był test ciążowy oraz pomiar temperatury ciała. Jeśli na 24 godz. przed iniekcją temperatura ciała przekraczała 37,8 C°, iniekcja była odkładana w czasie.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 4vHPV: 617 PLC: 322</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>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie V501-007 (podtyp IIA)</p> <p>(Olsson 2007, Villa 2006a, Villa 2006b, Villa 2005a, Villa 2005b)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Research Laboratories</p>	<p>- badanie <i>superiority</i>,</p> <p>- randomizacja za pomocą systemu komputerowego (metoda blokowa),</p> <p>- podwójne zaślepienie próby (szczepionka i PLC były wizualnie identyczne),</p> <p>- wielośrodkowe; Brazylia, USA, Europa,</p> <p>- okres obserwacji: faza podstawowa 36 miesięcy, faza przedłużona do 60 miesięcy</p>	<p>- Gardasil podawany domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies.</p> <p>- PLC zawierające adiuwant szczepionki Gardasil, w tym związki aluminium (225 µg tak jak w Gardasil lub 450 µg), podawane domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe kobiety w wieku 16-23 lat 2. negatywny test ciąży 3. brak nieprawidłowości w badaniu cytologicznym 4. ≤4 partnerów seksualnych (mężczyzn) w wywiadzie 5. zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcyjnej <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> status serologiczny oraz DNA HPV (wcześniejsza lub obecna infekcja HPV) nie były kryterium wykluczenia</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>4vHPV: 277 PLC: 275</p>	<p>Przetwarta 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>

Dodatkowo w uzupełnieniu wymagań minimalnych, uznając zasadność uwagi AOTM, wnioskodawca przedstawił informację odnośnie badania *Yoshikawa 2013*.

Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Silgard/Gardasil (która jest komparatorem dla ocenianej w analizie szczepionki Cervarix) względem placebo w populacji kobiet w wieku 18-26 lat w Japonii.

W złożonych przez wnioskodawcę uzupełnieniach względem wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, podmiot odpowiedzialny podał, iż badanie to spełnia kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wyłącznie dla oceny bezpieczeństwa. W odniesieniu do skuteczności leku Silgard/Gardasil w pracy *Yoshikawa 2013* oceniano wyłącznie złożony punkt końcowy (występowanie przetrwałych infekcji HPV typ 6, 11, 16 lub 18 i chorób szyjki macicy oraz zewnętrznych narządów płciowych) oraz odpowiedź immunologiczną. Oceny skuteczności szczepionki Cervarix nie przeprowadzono w odniesieniu do ww. złożonego punktu końcowego, w związku z czym nie można było wykorzystać tych danych do porównania pośredniego leków.

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:

- 1 badanie kliniczne porównujące Cervarix vs. Silgard: HPV-010 (4 pkt),
- 13 badań klinicznych porównujących Cervarix vs. grupa kontrolna (CTR): HPV-001/007/023 (5 pkt); HPV-009 (5 pkt); HPV-013 (4 pkt); HPV-029 (3 pkt); HPV-030 (3 pkt); HPV-031 (4 pkt); HPV-032 (3 pkt); HPV-033 (3 pkt); HPV-035 (4 pkt); HPV-038 (4 pkt); Khatun 2012 (1 pkt); Sow 2012 (4 pkt) oraz PATRICIA (5 pkt).
- 7 prac porównujących szczepionkę Silgard vs. placebo: FUTURE I (5 pkt), FUTURE II (5 pkt), FUTURE III (5 pkt), Kang 2008 (5 pkt), Li 2012 (4 pkt), Reisinger 2007 (5 pkt), V501-007 (5 pkt).

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 przeprowadzono metaanalizę wyników randomizowanych badań klinicznych dla porównania Cervarix vs. CTR oraz Silgard vs. placebo.

Przy opracowaniu wyników wykorzystano z programu StatsDirect oraz MS Excel 2010.

Do analizy wnioskodawcy włączono jedno badanie bezpośrednio porównujące Cervarix vs. Silgard - w badaniu tym uwzględniono jedynie punkty końcowe dotyczące immunogenności oraz profilu bezpieczeństwa.

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. Powód odstąpienia opisano w przedstawionych poniżej ograniczeniach wskazanych przez wnioskodawcę.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność szczepionki Cervarix z efektywnością szczepionki Silgard w odniesieniu do takich punktów końcowych jak śródnamionkowa neoplazja szyjki macicy, nieinwazyjny rak szyjki macicy oraz infekcje i przetrwałe infekcje wirusowe. Odnaleziono jedno badanie kliniczne, w którym przeprowadzono porównanie bezpośrednio obu szczepionek, jednak dotyczyło ono jedynie oceny odpowiedzi immunologicznej oraz profilu bezpieczeństwa. Wobec tego koniecznym było przeprowadzenie porównania pośredniego szczepionek poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo). Porównanie takie samo w sobie obciążone jest dużą niepewnością, co stanowi najpoważniejsze ograniczenie niniejszej analizy. Należy jednak mieć na uwadze, że otrzymane wyniki stanowią aktualnie najlepsze źródło informacji na temat różnic w skuteczności obydwu szczepionek.*
- *W przypadku badań klinicznych dla porównania szczepionki Cervarix z placebo w części prac jako komparator zastosowano szczepionkę przeciwko WZW typu A i/lub typu B, zaś w pozostałych badaniach zastosowano placebo zawierające związki glinu, natomiast dla porównania szczepionki Silgard z placebo w większości prac jako komparator zastosowano związki glinu. Wydaje się, że w ocenie bezpieczeństwa zastosowanie szczepionki przeciwko WZW jako komparatora mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki i mogło również wpływać na heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań. W niektórych badaniach autorzy podkreślali, że działania niepożądane ocenione jako związane z podaniem szczepionki przeciw WZW nie były brane pod uwagę w analizie, wydaje się jednak, że w niektórych przypadkach mogło to być trudne do określenia. Ze względu na istnienie badania klinicznego bezpośrednio porównującego profil bezpieczeństwa obu szczepionek, a także ze względu na znaczne różnice badań klinicznych kontrolowanych placebo dla szczepionki Cervarix i szczepionki Silgard odnośnie do komparatora, a także definicji punktów końcowych oraz okresu*

obserwacji, w którym raportowane były poszczególne działania niepożądane, odstąpiono od porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa obu szczepionek.

- Brak badań klinicznych oceniających skuteczność szczepionek przeciwko HPV w długim horyzoncie czasowym, umożliwiającym ocenę wpływu na częstość występowania raka szyjki macicy. Należy jednak podkreślić, że w przypadku szczepionki Cervarix uzyskano dane odnośnie skuteczności (CIN, infekcje wirusowe i przetrwałe infekcje wirusowe) dla okresu obserwacji wynoszącego do 8,4 lat (dane nieopublikowane potwierdzają jej skuteczność w okresie do 9,4 lat). Ze względu na fakt, iż od zakażenia do rozwoju zmian inwazyjnych mija zazwyczaj długi okres czasu, niezbędne stało się zdefiniowanie zastępczych punktów końcowych na tyle jednoznacznych, by ich uniknięcie można było uznać za tożsame z ochroną przed rakiem szyjki macicy. Dodatkowo rak szyjki macicy ze względu na etyczne nie może stanowić punktu końcowego badań klinicznych. Niedopuszczalne etycznie jest przeprowadzanie badań prospektywnych z zaślepioną próbą z intencją stwierdzenia obecności nowotworu o często szybkim i śmiertelnym przebiegu. Osoby uczestniczące w badaniach są często kontrolowane (w przypadku podejrzenia zmian chorobowych kierowane są na kolposkopię), a zmiany śród nabłonkowe lub rak przedinwazyjny, które zostają wykryte, są adekwatnie leczone zgodnie z algorytmem opisanym w protokołach poszczególnych badań klinicznych. Ustalono, iż w przypadku szczepionek przeciwko HPV, odpowiednim surogatem są zmiany przedrakowe średniego i dużego stopnia (CIN2 i CIN3). Światowa Organizacja Zdrowia określiła, iż zmniejszenie częstości występowania zmian chorobowych CIN2+ oraz raka in-situ jest akceptowalnym surogatem dla zmniejszenia częstości występowania inwazyjnego raka szyjki macicy. FDA również akceptuje CIN2+ (z potwierdzeniem obecności HPV-16 lub HPV-18) jako punkt końcowy służący do oceny skuteczności szczepionek przeciw HPV.
- W większości badań klinicznych wiek kobiet odbiega od tego zakładanego w programie szczepień populacyjnych (tj. wiek przed inicjacją seksualną), ale spełnia wskazania rejestracyjne. W niniejszej pracy przeprowadzono analizy w podgrupach wiekowych oraz podzielonych ze względu na status serologiczny przed szczepieniem.
- W przypadku badania FUTURE I/II, konieczne było przeprowadzenie własnych obliczeń w odniesieniu do częstości występowania zmian CIN1+, CIN2+ oraz CIN3+, które wobec braku dostępu do indywidualnych danych kobiet uczestniczących w badaniu obarczone są dużą niepewnością przeszacowania wyników na korzyść szczepionki Silgard w porównaniu do placebo. Obliczenia te były niezbędne ze względu na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego obu szczepionek przeciwko HPV.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Wyniki bezpośredniego porównania Cervarix vs Silgard

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno RCT (badanie HPV-010), w którym porównywano Cervarix vs. Silgard. W pracy oceniano wyłącznie odpowiedź immunologiczną, w tym stopień ochrony krzyżowej oraz profil bezpieczeństwa obydwu szczepionek. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy skuteczności.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania Cervarix vs Silgard na podstawie badania HPV-010

Grupa	Okres obserwacji	Cervarix		Silgard		RB/RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		n/N	%	n/N	%			
Seropozytywność względem HPV-16 i HPV-18*								
HPV-16	7 mies.	370/370	100	364/364	100	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
	24 mies	340/340	100	325/329	98,8	1,01 [0,997; 1,03]	0,01 [0,001; 0,03]	82,2 [32,41; 1 111,11]
HPV-18	7 mies.	370/370	100	362/364	99,5	1,01 [0,99; 1,02]	0,01 [0,01; 0,02]	NS
	24 mies	339/340	99,7	266/329	80,9	1,23 [1,18; 1,31]	0,19 [0,15; 0,23]	5,30 [4,26; 6,71]
Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciw HPV-16 i HPV-18 w wydzielinie szyjkowo-pochwowej (test ELISA)								
HPV-16	24 mies.	35/45	77,8	24/43	55,8	1,39 [1,04; 1,95]	0,22 [0,02; 0,40]	4,55 [2,48; 44,87]
HPV-18	24 mies.	31/45	68,9	17/43	39,5	1,74 [1,17; 2,71]	0,29 [0,08; 0,48]	3,41 [2,09; 11,77]
Odpowiedź limfocytów T CD4+ względem HPV-16 i HPV-18 (wynik pozytywny wzgl. HPV)**								
HPV-16	24 mies.	30/33	90,9	12/20	60,0	1,52 [1,11; 2,37]	0,31 [0,08; 0,54]	3,24 [1,85; 12,34]

Grupa	Okres obserwacji	Cervarix		Silgard		RB/RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		n/N	%	n/N	%			
HPV-18	24 mies.	26/35	74,3	10/25	40,0	1,86 [1,17; 3,26]	0,34 [0,09; 0,56]	2,92 [1,79; 11,20]
Odpowiedź limfocytów pamięci B względem HPV-16 i HPV-18 (wynik pozytywny wzgl. HPV)***								
HPV-16	24 mies.	30/36	83,3	16/24	66,7	1,25 [0,93; 1,82]	0,17 [-0,05; 0,39]	NS
HPV-18	24 mies.	29/38	76,3	18/34	52,9	1,44 [1,02; 2,14]	0,23 [0,01; 0,44]	4,28 [2,28; 83,51]
Seropozytywność wobec HPV-31 i HPV-45 (test PBNA)*								
HPV-31 ogółem	24 mies.	16/57	28,1	18/63	28,6	0,98 [0,56; 1,72]	-0,01 [-0,17; 0,16]	NS
HPV-45 ogółem	24 mies.	10/66	15,2	2/65	3,1	4,92 [1,28; 19,56]	0,12 [0,02; 0,23]	8,28 [4,32; 40,09]
Specyficzna odpowiedź komórek T CD4+ dla HPV-31 i HPV-45 (wynik pozytywny wzgl. HPV)**								
HPV-31 ogółem	24 mies.	26/30	86,7	13/30	43,3	2,00 [1,35; 3,22]	0,43 [0,20; 0,63]	2,31 [1,60; 5,04]
HPV-45 ogółem	24 mies.	20/32	62,5	12/32	37,5	1,67 [1,01; 2,88]	0,25 [0,003; 0,47]	4,00 [2,14; 325,84]
Specyficzna odpowiedź immunologiczna limfocytów B dla HPV-31 i HPV-45 (wynik pozytywny wzgl. HPV)***								
HPV-31 ogółem	24 mies.	21/33	63,6	22/35	62,9	1,01 [0,69; 1,47]	0,01 [-0,22; 0,23]	NS
HPV-45 ogółem	24 mies.	19/37	51,4	19/38	50,0	1,03 [0,65; 1,62]	0,01 [-0,21; 0,23]	NS

*Seropozytywność definiowano jako poziom przeciwciał neutralizujących ≥ 40 ED50, gdzie ED50 to dawka efektywna wywołująca 50% odpowiedzi. Poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 oznaczano przy użyciu testu neutralizacji pseudowirionów PBNA. Analizę przeprowadzono u osób, które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepionki oraz dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem) bez względu na status serologiczny i DNA HPV na początku badania.

** Odpowiedź limfocytów T CD4+ mierzono u osób seronegatywnych i DNA negatywnych (z liczbą specyficznych dla HPV komórek CD4+ na poziomie < 500 komórek/1mln komórek) przed szczepieniem.

*** Odpowiedź limfocytów pamięci B mierzono u osób seronegatywnych i DNA negatywnych z nieznaczalnym poziomem limfocytów B specyficznych dla HPV przed szczepieniem.

Istotną statystycznie przewagę preparatu Cervarix nad preparatem Silgard wykazano dla następujących punktów końcowych:

- seropozytywność względem HPV-16 po 24 miesiącach (RD=0,01 [0,001;0,03], NNT=82,2 [32,41; 1 111,11]),
- seropozytywność względem HPV-18 po 24 miesiącach (RB=1,23 [1,18; 1,31], RD=0,19 [0,15; 0,23], NNT=5,30 [4,26; 6,71]),
- odpowiedź limfocytów T CD4+ względem HPV-16 i HPV-18 (odpowiednio RB=1,52 [1,11; 2,37], RD=0,31 [0,08; 0,54], NNT=3,24 [1,85; 12,34] dla HPV-16 oraz RB=1,86 [1,17; 3,26], RD=0,34 [0,09; 0,56], NNT=2,92 [1,79; 11,20] dla HPV-18),
- pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 w wydzielinie szyjkowo-pochwowej (odpowiednio RB=1,39 [1,04; 1,95], RD=0,22 [0,02; 0,40], NNT=4,55 [2,48; 44,87] dla HPV-16 oraz RB=1,74 [1,17; 2,71], RD=0,29 [0,08; 0,48], NNT=3,41 [2,09; 11,77] dla HPV-18),
- odpowiedź limfocytów pamięci B względem HPV-18 (RB=1,44 [1,02; 2,14], RD=0,23 [0,01; 0,44], NNT=4,28 [2,28; 83,51]),
- seropozytywność względem HPV-45 (RB=4,92 [1,28; 19,56], RD=0,12 [0,02; 0,23], NNT= 8,28 [4,32; 40,09]),
- odpowiedź limfocytów T względem HPV-31 i HPV-45 (odpowiednio RB=2,00 [1,35; 3,22], RD=0,43 [0,20; 0,63], NNT= 2,31 [1,60; 5,04] dla HPV-31 oraz RB=1,67 [1,01; 2,88], RD=0,25 [0,003; 0,47], NNT= 4,00 [2,14; 325,84] dla HPV-45).

Brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami otrzymującymi Cervarix i Silgard wykazano dla następujących punktów końcowych: seropozytywność względem HPV-16 i HPV-18 (wył. po 7 miesiącach), odpowiedź limfocytów pamięci B względem HPV-16, odpowiedź limfocytów B względem HPV-31 i HPV-45, seropozytywność względem HPV-31.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla GMT (średniej geometrycznej miana) przeciwciał przeciwko HPV-16, 18, 31 i 45.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania Cervarix vs Silgard na podstawie badania HPV-010

Grupa	Okres obserwacji	Cervarix		Silgard		MD (95% CI)
		N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	
Średnie geometryczne miana (GMT*) przeciwciał przeciwko HPV-16 w surowicy						
18-26 lat	24 mies.	122	5060 [4080; 6274]	116	1135 [870; 1481]	3 925 [2 761; 5 088]
27-35 lat		109	2852 [2243; 3626]	105	968 [705; 1327]	1 884 [1 116; 2 652]
36-45 lat		109	2865 [2207; 3719]	108	1347 [990; 1833]	1 518 [650; 2 386]
Średnie geometryczne miana (GMT*) przeciwciał przeciwko HPV-18 w surowicy						
18-26 lat	24 mies.	122	1710 [1368; 2137]	116	196 [149; 259]	1 514 [1 115; 1 912]
27-35 lat		109	1128 [878; 1449]	105	158 [115; 217]	970 [675; 1 265]
36-45 lat		109	1116 [856; 1455]	108	222 [158; 311]	894 [584; 1 204]
Średnie geometryczne miana (GMT#) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 oznaczanych w wydzielinie szyjkowo-pochwowej						
IgG przeciw HPV-16	24 mies.	45	85,0 [57,9; 124,8]	43	45,1 [27,0; 75,2]	39,90 [-0,03; 79,83]
IgG przeciw HPV-18		45	43,9 [28,1; 68,8]	43	21,5 [10,5; 44,3]	22,40 [-3,15; 47,95]
GMT przeciwciał przeciwko HPV-31 i HPV-45 w surowicy – w badaniu nie podano, czy zaobserwowane różnice były istotne statystycznie, a przedstawione dane uniemożliwiały obliczenie średniej różnicy pomiędzy grupami. Podano jedynie GMT w poszczególnych podgrupach wiekowych i w większości wyników poziom przeciwciał w grupie Cervarix utrzymywał się na wyższym poziomie niż w przypadku osób zaszczepionych preparatem Silgard.						

*Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał oznaczano w surowicy przy użyciu testu neutralizacji pseudowirionów PBNA.

Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał oznaczano w surowicy przy użyciu testu ELISA.

W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę szczepionki Cervarix nad szczepionką Silgard we wszystkich podgrupach wiekowych (oraz niezależnie od statusu serologicznego i DNA HPV na początku badania – wyniki przedstawione w analizie wnioskodawcy bez podania istotności statystycznej) odnośnie GMT przeciwciał przeciwko HPV – 16 i 18 po 24 miesiącach po podaniu pierwszej dawki szczepionki.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GMT przeciwciał przeciwko HPV-16, jak i HPV-18 w wydzielinie szyjkowo-pochwowej po 24 miesiącach po podaniu pierwszej dawki szczepionki.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania Cervarix vs Silgard na podstawie badania HPV-010

Grupa	Okres obserwacji	Cervarix		Silgard		Wartość p
		N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	
Średni geometryczny poziom limfocytów T CD4+ specyficznych dla HPV-16 i HPV-18*						
HPV-16	24 mies.	33	1070 [bd]	20	441 [bd]	<0,0001
HPV-18		35	694 [bd]	25	294 [bd]	0,0025
Średni geometryczny poziom limfocytów T CD4+ specyficznych dla HPV-31 i HPV-45*						
HPV-31	24 mies.	30	813 [bd]	30	409 [bd]	0,0002
HPV-45		32	668 [bd]	32	257 [bd]	0,0092
Średni geometryczny poziom limfocytów B specyficznych dla HPV-16 i HPV-18#						
HPV-16	24 mies.	30	312 [bd]	16	233 [bd]	0,4174
HPV-18		29	258 [bd]	18	102 [bd]	0,0071
Średni geometryczny poziom limfocytów B specyficznych dla HPV-31 i HPV-45*						
HPV-31	24 mies.	21	93 [bd]	22	135 [bd]	0,1438
HPV-45		19	112 [bd]	19	118 [bd]	0,8426

* wyniki dla osób dla osób seronegatywnych i DNA negatywnych z poziomem limfocytów T specyficznych dla HPV <500 komórek/1 mln komórek przed szczepieniem

wyniki dla osób dla osób seronegatywnych i DNA negatywnych z nieoznaczalnym poziomem limfocytów B pamięci specyficznych dla HPV przed szczepieniem

Istotny statystycznie wyższy poziom limfocytów T po 24 miesiącach w przypadku szczepionki Cervarix nad szczepionką Silgard wykazano zarówno dla HPV 16 i 18, jak również dla HPV- 31 i 45. Istotny statystycznie wyższy poziom limfocytów pamięci B wykazano jedynie względem HPV-18.

Wyniki bezpośredniego porównania Cervarix vs grupa kontrolna (CTR)

W wyniku przeglądu odnaleziono 13 badań klinicznych porównujących Cervarix względem grupy kontrolnej: HPV-001/007/023; HPV-009; HPV-013; HPV-029; HPV-030; HPV-031; HPV-032; HPV-033; HPV-035; HPV-

038; *Khatun 2012*; *Sow 2012* oraz *PATRICIA*. W 5 pracach w grupie kontrolnej osoby otrzymywały szczepionkę przeciwko WZW A, w jednej pracy szczepionkę przeciwko WZW B oraz w jednej szczepionkę przeciwko WZW AB. W pozostałych 5 badaniach w grupie kontrolnej podawano wyłącznie Al(OH)₃ lub nie stosowano interwencji - jedna praca).

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

- *ITT-naive*: wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki), które miały prawidłowy wynik badania cytologicznego, były HPV DNA negatywne wobec 14 onkogennych typów HPV oraz seronegatywne wobec HPV 16 i HPV-18 na początku badania,
- *ITT*: wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki), bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania,
- *PP*: osoby, które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepionki oraz były DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA-negatywne w miesiącu 6 wobec typu HPV uwzględnianego w analizie.

Tabela 18. Wyniki bezpośredniego porównania Cervarix vs placebo

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Cervarix		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
			n/N	%	n/N	%				RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix vs CTR (ITT-naive)												
CIN1+	PATRICIA	43,7 mies.	5/5466	0,1	141/5452	2,6	0,04 [0,01; 0,08]	-0,02 [-0,03; -0,02]	40,08 [33,83; 47,73]	-	-	-
CIN2+			1/5466	<0,1	97/5452	1,8	0,01 [0,002; 0,06]	-0,02 [-0,02; -0,01]	56,79 [46,54; 69,46]	-	-	-
CIN3+			0/5466	0,0	27/5452	0,5	0,02 [0,002; 0,18]	-0,01 [-0,01; -0,004]	201,94 [134,90; 281,21]	-	-	-
Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix vs CTR (ITT)												
CIN1+	PATRICIA	43,7 mies.	121/8694	1,4	324/8708	3,7	0,37 [0,30; 0,46]	-0,02 [-0,03; -0,02]	42,94 [35,63; 53,52]	0,35 [0,29; 0,43]	-0,02 [-0,03; -0,02]	43,10 [36,30; 53,02]
	HPV-001/007/023	7,9 lat	0/219	0,0	7/212	3,3	0,06 [0,01; 0,64]	-0,03 [-0,07; -0,02]	30,29 [13,75; 52,00]			
		5,9 lat	0/481	0,0	15/470	3,2	0,03 [0,00; 0,31]	-0,03 [-0,05; -0,02]	31,34 [18,32; 47,49]			
		47,7 mies.	0/481	0,0	8/470	1,7	0,06 [0,01; 0,57]	-0,02 [-0,03; -0,01]	58,73 [30,09; 115,65]			
	HPV-032	24 mies.	0/422	0,0	5/427	1,2	0,09 [0,01; 0,94]	-0,01 [-0,03; -0,01]	85,60 [33,05; 203,05]			
CIN2+	PATRICIA	43,7 mies.	90/8694	1,0	228/8708	2,6	0,40 [0,31; 0,50]	-0,02 [-0,02; -0,01]	63,17 [50,23; 83,85]	0,38 [0,30; 0,48]	-0,02 [-0,02; -0,01]	64,51 [52,15; 84,55]
	HPV-001/007/023	7,9 lat	0/219	0,0	3/212	1,4	0,14 [0,01; 1,47]	-0,01 [-0,05; -0,002]	70,46 [21,03; 665,78]			
		5,9 lat	0/481	0,0	9/470	1,9	0,05 [0,01; 0,51]	-0,02 [-0,04; -0,01]	52,21 [25,82; 86,25]			
		47,7 mies.	0/481	0,0	5/470	1,1	0,09 [0,01; 0,91]	-0,01 [-0,03; -0,01]	93,89 [36,26; 208,33]			
	HPV-032	24 mies.	0/422	0,0	2/427	0,5	0,20 [0,02; 2,24]	-0,01 [-0,02; 0,004]	NS			
CIN3+	PATRICIA	43,7 mies.	51/8694	0,6	94/8708	1,1	0,54 [0,39; 0,76]	-0,01	202,88 [129,52; 442,87]	-	-	-

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Cervarix		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
			n/N	%	n/N	%				RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
								[-0,01; -0,002]				
Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix vs CTR (PP)												
CIN1+	HPV-032	24 mies.	0/408	0,0	3/407	0,7	0,14 [0,01; 1,52]	-0,01 [-0,02; 0,001]	135,78 [40,08; 2 386,63]	-		-
CIN2+	PATRICIA	43,7 mies.	5/7338	0,1	97/7305	1,3	0,05 [0,02; 0,12]	-0,01 [-0,02; -0,01]	79,38 [64,36; 98,86]	0,06 [0,02; 0,13]	-0,01 [-0,01; -0,01]	82,90 [68,32; 105,41]
	HPV-032	24 mies.	0/408	0,0	1/407	0,2	0,33 [0,03; 4,03]	-0,002 [-0,02; 0,004]	NS			
CIN3+	PATRICIA	43,7 mies.	2/7338	<0,1	24/7305	0,3	0,08 [0,02; 0,32]	0,00 [-0,01; -0,002]	331,90 [215,56; 553,40]	-	-	-
Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Cervarix vs CTR (ITT-naive)												
CIN1+	PATRICIA	43,7 mies.	174/5466	3,2	346/5452	6,3	0,50 [0,42; 0,60]	-0,03 [-0,04; -0,02]	31,62 [25,18; 42,15]	-	-	-
CIN2+			61/5466	1,1	172/5452	3,2	0,35 [0,27; 0,47]	-0,02 [-0,03; -0,02]	49,05 [38,49; 66,26]	-	-	-
CIN3+			3/5466	0,1	44/5452	0,8	0,07 [0,02; 0,21]	-0,01 [-0,01; -0,01]	132,94 [96,95; 188,04]	-	-	-
Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Cervarix vs CTR (ITT)												
CIN1+	PATRICIA	43,7 mies.	579/8694	6,7	798/8708	9,2	0,73 [0,66; 0,81]	-0,03 [-0,03; -0,02]	39,93 [30,23; 58,67]	0,72 [0,65; 0,79]	-0,03 [-0,03; -0,02]	38,93 [29,92; 55,72]
	HPV-001/007	47,7 mies.	12/505	2,4	24/497	4,8	0,49 [0,25; 0,96]	-0,025 [-0,050; -0,002]	40,77 [20,18; 650,20]			
		5,9 lat	20/505	4,0	38/497	7,6	0,52 [0,31; 0,87]	-0,04 [-0,07; -0,01]	27,13 [14,86; 122,90]			
CIN1+ (jakiegokolwiek onkogenny typ HPV)	HPV-001/007/023	47,7 mies.	8/481	1,7	19/470	4,0	0,41 [0,19; 0,91]	-0,024 [-0,047; -0,003]	42,03 [21,08; 351,37]	0,38 [0,22; 0,66]	-0,03 [-0,05; -0,01]	34,12 [22,03; 75,67]
		7 lat	6/219	2,7	18/212	8,5	0,32 [0,13; 0,77]	-0,06 [-0,11; -0,02]	17,39 [9,43; 66,01]			
	HPV-032	24 mies.	9/460	2,0	25/458	5,5	0,36 [0,17; 0,75]	-0,04 [-0,06; -0,01]	28,56 [16,17; 89,58]			
CIN2+	PATRICIA	43,7 mies.	287/8694	3,3	428/8708	4,9	0,67 [0,58; 0,78]	-0,02 [-0,02; -0,01]	61,96 [45,29; 97,39]	0,51 [0,24; 1,11]	-0,02 [-0,02; -0,01]	59,12 [44,40; 88,40]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Cervarix		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
			n/N	%	n/N	%				RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
	HPV-001/007	47,7 mies.	3/505	0,6	11/497	2,2	0,27 [0,08; 0,89]	-0,016 [-0,034; -0,002]	61,76 [29,46; 526,59]			
		5,9 lat	5/505	1,0	17/497	3,4	0,29 [0,11; 0,75]	-0,02 [-0,05; -0,01]	41,15 [22,08; 149,10]			
CIN2+ (jakiegokolwiek onkogenny typ HPV)	HPV-001/007/023	47,7 mies.	3/481	0,6	9/470	1,9	0,33 [0,10; 1,10]	-0,013 [-0,030; 0,002]	NS	0,33 [0,14; 0,77]	-0,015 [-0,026; -0,004]	65,93 [38,18; 241,37]
		7 lat	5/219	2,3	8/212	3,8	0,61 [0,21; 1,73]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS			
	HPV-032	24 mies.	4/460	0,9	12/458	2,6	0,33 [0,11; 0,97]	-0,018 [-0,038; -0,001]	57,13 [26,63; 1 567,40]			
CIN3+	PATRICIA	43,7 mies.	86/8694	1,0	158/8708	1,8	0,55 [0,42; 0,71]	-0,01 [-0,01; -0,005]	121,18 [84,55; 208,51]	-	-	-
Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Cervarix vs CTR (PP)												
CIN1+	HPV-032	24 mies.	6/446	1,3	17/438	3,9	0,35 [0,14; 0,84]	-0,03 [-0,05; -0,005]	39,43 [20,28; 211,91]	-		-
CIN2+	PATRICIA	34,9 mies.	54/7863	0,7	142/7853	1,8	0,38 [0,28; 0,52]	-0,01 [-0,01; -0,01]	89,17 [67,52; 127,84]	0,37 [0,27; 0,51]		88,10 [67,95; 125,22]
	HPV-032	24 mies.	2/446	0,4	8/438	1,8	0,25 [0,06; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,002]	NS			
Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Cervarix vs CTR (ITT-naive)												
CIN2+	PATRICIA	43,7 mies.	60/5466	1,1	75/5452	1,4	0,80 [0,57; 1,12]	0,00 [-0,01; 0,001]	NS	-		-
CIN3+			3/5466	0,1	17/5452	0,3	0,18 [0,06; 0,56]	0,00 [-0,004; -0,001]	389,26 [222,32; 925,93]	-		-
Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Cervarix vs CTR (ITT)												
CIN2+	PATRICIA	43,7 mies.	197/8694	2,3	200/8708	2,3	0,99 [0,81; 1,20]	0,00 [-0,005; 0,004]	NS	-		-
CIN3+			35/8694	0,4	64/8708	0,7	0,55 [0,36; 0,82]	0,00 [-0,01; -0,001]	300,84 [176,77; 900,09]	-		-
Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Cervarix vs CTR (PP)												
CIN2+	PATRICIA	34,9 mies.	50/7863	0,6	109/7853	1,4	0,46 [0,33; 0,64]	-0,01 [-0,01; -0,004]	132,96 [92,89; 224,92]	-		-

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Cervarix		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
			n/N	%	n/N	%				RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Nieinwazyjny (in situ) gruczolakorak szyjki macicy												
związany z zakażeniem HPV-16/18	PATRICIA (ITT-naive)	43,7 mies.	0/5466	0,0	6/5452	0,1	0,08 [0,01; 0,78]	0,00 [-0,002; -0,0004]	908,27 [416,84; 2 512,56]	-		-
	PATRICIA (ITT)		3/8694	<0,1	10/8708	0,1	0,30 [0,09; 1,01]	0,00 [-0,002; 0,00001]	NS	-		-
	PATRICIA (PP)		0/7338	0,0	5/7305	0,1	0,09 [0,01; 0,93]	0,00 [-0,002; -0,0003]	1 459,85 [558,35; 3 355,70]	-		-
związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa	PATRICIA*	43,7 mies.	0/5466	0,0	7/5452	0,1	0,07 [0,01; 0,67]	0,00 [-0,003; -0,001]	778,82 [345,66; 1 344,09]	-		-
	PATRICIA**		3/8694	<0,1	13/8708	0,1	0,23 [0,07; 0,76]	0,00 [-0,002; -0,0003]	871,08 [445,24; 3 533,57]	-		-
Infekcje wirusowe związane z zakażeniem HPV												
HPV-16/18 (PP)	HPV-001/007/023	7,9 lat	3/193	1,6	46/175	26,3	0,06 [0,02; 0,17]	-0,25 [-0,32; -0,18]	4,04 [3,14; 5,44]	0,10 [0,03; 0,34]		7,83 [4,39; 36,26]
		5,9 lat	4/401	1,0	70/372	18,8	0,05 [0,02; 0,14]	-0,18 [-0,22; -0,14]	5,61 [4,51; 7,15]			
		47,7 mies.	3/414	0,7	51/385	13,2	0,05 [0,02; 0,16]	-0,13 [-0,16; -0,09]	7,99 [6,12; 10,72]			
	HPV-032	24 mies.	7/408	1,7	39/406	9,6	0,18 [0,08; 0,39]	-0,08 [-0,11; -0,05]	12,67 [8,84; 20,30]			
HPV-16/18 (ITT)	HPV-001/007	47,7 mies.	9/481	1,9	73/470	15,5	0,12 [0,06; 0,23]	-0,14 [-0,17; -0,10]	7,32 [5,76; 9,67]	0,15 [0,09; 0,24]		8,78 [7,26; 11,10]
	HPV-032	24 mies.	9/432	2,1	49/445	11,0	0,19 [0,10; 0,37]	-0,09 [-0,12; -0,06]	11,20 [8,08; 17,07]			
Jakikolwiek typ HPV (PP)	HPV-001/007/023	7 lat	80/179	44,7	86/158	54,4	0,82 [0,66; 1,02]	-0,10 [-0,20; 0,01]	NS	0,76 [0,65; 0,89]		11,07 [7,07; 25,57]
	HPV-032	24 mies.	98/446	22,0	134/436	30,7	0,71 [0,57; 0,89]	-0,09 [-0,15; -0,03]	11,41 [6,88; 33,85]			
Jakikolwiek typ HPV (ITT)	HPV-032	24 mies.	139/470	29,6	168/478	35,1	0,84 [0,70; 1,01]	-0,06 [-0,12; 0,004]	NS	-		-
Przetrwale infekcje wirusowe związane z zakażeniem HPV-16 i 18												
6-miesięczne	PATRICIA	43,7	35/5427	0,6	521/5399	9,6	0,07	-0,09	11,10	-		-

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Cervarix		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
			n/N	%	n/N	%				RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
(ITT-naive)		mies.					[0,05; 0,09]	[-0,10; -0,08]	[10,16; 12,18]			
12-miesięczne (ITT-naive)			25/5362	0,5	318/5329	6,0	0,08 [0,05; 0,12]	-0,06 [-0,06; -0,05]	18,18 [16,15; 20,56]	-		-
6-miesięczne (ITT)	PATRICIA	43,7 mies.	504/8863	5,7	1227/8870	13,8	0,41 [0,37; 0,45]	-0,08 [-0,09; -0,07]	12,28 [11,09; 13,73]	0,39 [0,29; 0,53]		14,65 [12,11; 18,53]
	HPV-001/007	47,7 mies.	2/481	0,4	34/470	7,2	0,06 [0,02; 0,21]	-0,07 [-0,10; -0,05]	14,67 [10,45; 21,45]			
	HPV-009	50,4 mies.	231/3727	6,2	486/3739	13,0	0,48 [0,41; 0,55]	-0,07 [-0,08; -0,05]	14,71 [12,29; 18,25]			
	HPV-032	24 mies.	0/418	0,0	20/418	4,8	0,02 [0,00; 0,24]	-0,05 [-0,07; -0,03]	20,92 [13,74; 32,08]			
12-miesięczne (ITT)	PATRICIA	43,7 mies.	335/8648	3,9	767/8671	8,8	0,44 [0,39; 0,50]	-0,05 [-0,06; -0,04]	20,11 [17,54; 23,51]	0,45 [0,34; 0,58]		27,09 [20,06; 41,68]
	HPV-001/007	47,7 mies.	1/481	0,2	16/470	3,4	0,06 [0,01; 0,36]	-0,03 [-0,05; -0,02]	31,29 [18,96; 57,49]			
	HPV-009	50,4 mies.	153/3727	4,1	301/3739	8,1	0,51 [0,42; 0,62]	-0,04 [-0,05; -0,03]	25,35 [19,84; 34,80]			
	HPV-032	24 mies.	0/406	0,0	9/411	2,2	0,05 [0,01; 0,53]	-0,02 [-0,04; -0,01]	45,75 [22,67; 75,57]			
6-miesięczne (PP)	HPV-001/007/023	7,9 lat	0/193	0,0	17/175	9,7	0,03 [0,00; 0,25]	-0,10 [-0,16; -0,07]	10,30 [6,41; 15,24]	0,05 [0,03; 0,10]		18,76 [16,33; 22,02]
		5,9 lat	0/401	0,0	34/372	9,1	0,01 [0,00; 0,13]	-0,09 [-0,13; -0,07]	10,94 [8,00; 15,12]			
		47,7 mies.	1/414	0,2	23/385	6,0	0,04 [0,01; 0,23]	-0,06 [-0,09; -0,04]	17,44 [11,64; 27,37]			
	HPV-009	50,4 mies.	9/2635	0,3	143/2677	5,3	0,06 [0,03; 0,12]	-0,05 [-0,06; -0,04]	20,00 [16,84; 23,98]			
	HPV-032	24 mies.	0/387	0,0	15/392	3,8	0,03 [0,00; 0,32]	-0,04 [-0,07; -0,03]	26,18 [15,32; 39,57]			
12-miesięczne (PP)	HPV-001/007/023	7,9 lat	0/193	0,0	9/175	5,1	0,05 [0,00; 0,47]	-0,05 [-0,10; -0,03]	19,40 [9,85; 32,13]	0,08 [0,04; 0,15]		31,87 [26,53; 39,91]
		5,9 lat	0/401	0,0	20/372	5,4	0,02 [0,00; 0,22]	-0,05 [-0,08; -0,04]	18,59 [12,25; 28,52]			

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Cervarix		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
			n/N	%	n/N	%				RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		47,7 mies.	0/414	0,0	9/385	2,3	0,05 [0,00; 0,49]	-0,02 [-0,05; -0,01]	42,67 [21,26; 70,79]			
	HPV-009	50,4 mies.	8/2635	0,3	89/2677	3,3	0,09 [0,05; 0,18]	-0,03 [-0,04; -0,02]	33,10 [26,37; 42,41]			
	HPV-032	24 mies.	0/365	0,0	6/369	1,6	0,08 [0,01; 0,79]	-0,02 [-0,03; -0,01]	61,64 [28,62; 174,46]			
Przetrwale infekcje wirusowe związane z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem HPV												
6-miesięczne (ITT)	HPV-009	50,4 mies.	1173/3727	31,5	1295/3739	34,6	0,91 [0,85; 0,97]	-0,03 [-0,05; -0,01]	31,63 [18,89; 97,29]	0,80 [0,59; 1,10]		26,02 [16,00; 69,60]
	HPV-032	24 mies.	52/455	11,4	78/448	17,4	0,66 [0,47; 0,91]	-0,06 [-0,11; -0,01]	16,72 [9,42; 70,82]			
12-miesięczne (ITT)	HPV-009	50,4 mies.	764/3727	20,5	864/3739	23,1	0,89 [0,81; 0,97]	-0,03 [-0,04; -0,01]	38,33 [22,31; 135,91]	0,72 [0,43; 1,22]		33,46 [21,71; 72,85]
	HPV-032	24 mies.	19/443	4,3	37/441	8,4	0,51 [0,30; 0,87]	-0,04 [-0,07; -0,01]	24,38 [13,39; 109,43]			
6-miesięczne (PP)	PATRICIA	34,9 mies.	1233/7665	16,1	1607/7640	21,0	0,76 [0,72; 0,82]	-0,05 [-0,06; -0,04]	20,21 [16,19; 26,89]	0,78 [0,73; 0,82]		22,23 [18,15; 28,70]
	HPV-001/007/023	7 lat	47/179	26,3	49/158	31,0	0,85 [0,60; 1,19]	-0,05 [-0,14; 0,05]	NS			
	HPV-009	50,4 mies.	400/2643	15,1	487/2697	18,1	0,84 [0,74; 0,95]	-0,03 [-0,05; -0,01]	34,21 [20,33; 107,79]			
	HPV-032	24 mies.	27/424	6,4	53/422	12,6	0,51 [0,33; 0,79]	-0,06 [-0,10; -0,02]	16,15 [9,76; 43,70]			
12-miesięczne (PP)	PATRICIA	34,9 mies.	549/7509	7,3	760/7488	10,1	0,72 [0,65; 0,80]	-0,03 [-0,04; -0,02]	35,23 [26,71; 51,62]	0,76 [0,70; 0,83]		40,58 [30,92; 59,01]
	HPV-001/007/023	7 lat	27/179	15,1	29/158	18,4	0,82 [0,51; 1,32]	-0,03 [-0,11; 0,05]	NS			
	HPV-009	50,4 mies.	267/2643	10,1	311/2697	11,5	0,88 [0,75; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,002]	NS			
	HPV-032	24 mies.	8/400	2,0	16/398	4,0	0,50 [0,22; 1,12]	-0,02 [-0,05; 0,004]	NS			
Przetrwale infekcje wirusowe związane z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 - wyniki przedstawione w analizie wnioskodawcy wskazują, iż szczepionka Cervarix w porównaniu z grupą kontrolną istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko przetrwałych 6 miesięcznych i 12 miesięcznych infekcji wirusowych związanych z innymi niż HPV-16/18 typami wirusa (wyniki w AKL wnioskodawcy).												

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Cervarix		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
			n/N	%	n/N	%				RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Seropozytywność względem HPV-16 i HPV-18												
HPV-16 (PP)	PATRICIA	48 mies.	891/891	100	bd	bd	-	-	-	12,42 [8,13; 18,98]		1,08 [1,05; 1,12]
	HPV-001/007/023	7,9 lat	bd	100	bd	17,9	-	-	-			
	HPV-001/007	5,9 lat	bd	100	bd	11,4	-	-	-			
	HPV-013 ^a	48 mies.	bd	100	bd	bd	-	-	-			
	HPV-029 ^a	7 mies.	233/233	100	bd	bd	-	-	-			
	HPV-030 ^a	7 mies.	200/200	100	bd	bd	-	-	-			
	Sow 2012 ^a	12 mies.	312/312	100	bd	bd	-	-	-			
	HPV-001	18 mies.	348/348	100	10/310	3,2	29,58 [17,11; 56,69]	0,97 [0,94; 0,98]	1,03 [1,02; 1,06]			
	HPV-031 ^a	7 mies.	124/124	100	16/139	11,5	8,45 [5,57; 13,81]	0,88 [0,82; 0,93]	1,13 [1,08; 1,22]			
	HPV-032 ^a	12 mies.	317/317	100	15/298	5,0	19,26 [12,27; 32,48]	0,95 [0,92; 0,97]	1,05 [1,03; 1,09]			
	HPV-033	7 mies.	119/119	100	14/128	10,9	8,86 [5,68; 15,03]	0,89 [0,82; 0,93]	1,12 [1,07; 1,21]			
	HPV-035	7 mies.	105/105	100	11/100	11,0	8,74 [5,34; 15,92]	0,89 [0,81; 0,94]	1,12 [1,07; 1,23]			
HPV-038	7 mies.	136/136	100	7/67	10,4	9,03 [4,97; 19,33]	0,90 [0,80; 0,95]	1,12 [1,05; 1,25]				
Khatun 2012	7 mies.	39/40	97,5	0/15	0,0	30,23 [3,95; 288,88]	0,94 [0,80; 1,00]	1,06 [1,00; 1,24]				
HPV-18 (PP)	PATRICIA	48 mies.	890/892	99,8	bd	bd	-	-	-	15,57 [8,53; 28,44]		1,07 [1,00; 1,16]
	HPV-001/007/023	7,9 lat	bd	100	bd	16,1	-	-	-			
	HPV-001/007	5,9 lat	bd	100	bd	14,3	-	-	-			
	HPV-013 ^a	48 mies.	bd	100	bd	bd	-	-	-			

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Cervarix		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
			n/N	%	n/N	%				RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
	HPV-029 ^a	7 mies.	241/241	100	bd	bd	-	-	-			
	HPV-030 ^a	7 mies.	202/202	100	bd	bd	-	-	-			
	Sow 2012 ^a	12 mies.	330/331	99,7	bd	bd	-	-	-			
	HPV-001	18 mies.	348/348	100	1/308	0,3	205,70 [54,99; 1 741,60]	1,00 [0,98; 1,00]	1,00 [1,00; 1,02]			
	HPV-031 ^a	7 mies.	117/117	100	4/124	3,2	27,66 [12,44; 78,94]	0,97 [0,92; 0,99]	1,03 [1,01; 1,09]			
	HPV-032 ^a	12 mies.	318/318	100	20/290	6,9	14,17 [9,59; 22,15]	0,93 [0,90; 0,95]	1,07 [1,05; 1,12]			
	HPV-033	7 mies.	120/120	100	15/128	11,7	8,29 [5,40; 13,77]	0,88 [0,82; 0,93]	1,13 [1,08; 1,23]			
	HPV-035	7 mies.	104/104	100	9/97	9,3	10,27 [5,96; 20,07]	0,91 [0,83; 0,95]	1,10 [1,05; 1,20]			
	HPV-038	7 mies.	135/135	100	8/66	12,1	7,85 [4,50; 15,89]	0,88 [0,78; 0,94]	1,14 [1,07; 1,28]			
	Khatun 2012	7 mies.	39/40	97,5	0/15	0,0	30,23 [3,95; 288,88]	0,94 [0,80; 1,00]	1,06 [1,00; 1,24]			
<p>Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 (pomiar w surowicy) dla porównania Cervarix vs CTR (PP) – poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 oraz HPV-18 w surowicy był wielokrotnie (tysiącrotnie a nawet więcej w 7 miesiącu obserwacji) wyższy w grupie Cervarix niż w grupie kontrolnej. Wysoki poziom przeciwciał utrzymywał się do 18 miesięcy od podania pierwszej dawki szczepionki. Wnioskodawca zaznaczył, iż do tej pory nie określono minimalnego poziomu przeciwciał koniecznego do zapewnienia ochrony przed CIN2+ lub CIN3+ lub przed przetrwałymi zakażeniami.</p>												

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

- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+, CIN3+) związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 dla populacji:
 - **ITT-naive** - wyniki na podstawie jednego badania (**CIN1+**: RR=0,04 [0,01; 0,08], NNT=40,08 [33,83; 47,73]; **CIN2+**: RR=0,01 [0,002; 0,06], NNT=56,79 [46,54; 69,46]; **CIN3+**: RR=0,02 [0,002; 0,18], NNT=201,94 [134,90; 281,21]);
 - **ITT - CIN 1+** (3 badania): RR=0,35 [0,29; 0,43], NNT=43,10 [36,30; 53,02]; **CIN2+** (3 badania): RR=0,38 [0,30; 0,48], NNT=64,51 [52,15; 84,55], **CIN3+** (1 badanie): RR=0,54 [0,39; 0,76]), NNT=202,88 [129,52; 442,87];
 - **PP - CIN2+** (2 badania): RR=0,06 [0,02; 0,13]), NNT=82,90 [68,32; 105,41], **CIN3+** (1 badanie): RR=0,08 [0,02; 0,32]), NNT=331,90 [215,56; 553,40];
- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla populacji:
 - **ITT-naive** (1 badanie) - **CIN1+**: RR=0,50 [0,42; 0,60], NNT= 31,62 [25,18;42,15] oraz **CIN2+**: RR=0,35 [0,27;0,47], NNT=49,05 [38,49; 66,26]; jak również **CIN3+**: RR=0,07 [0,02; 0,21], NNT=132,94 [96,95; 188,04].
 - **ITT - CIN1+** (2 badania): RR=0,72 [0,65; 0,79]), NNT=38,93 [29,92; 55,72], **CIN3+** (1 badanie): RR=0,51 [0,24; 1,11], NNT=59,12 [44,40; 88,40];
- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa (HPV -16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68) dla populacji:
 - **ITT - CIN1+** (2 badania): RR=0,38 [0,22; 0,66], NNT=34,12 [22,03; 75,67]; **CIN2+** (2 badania): RR=0,33 [0,14; 0,77]), NNT=65,93 [38,18; 241,37];
 - **PP - CIN1+** (1 badanie): RR=0,35 [0,14; 0,84], NNT=39,43 [20,28; 211,91]; **CIN2+** (2 badania): RR=0,37 [0,27; 0,51], NNT=88,10 [67,95; 125,22];
- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż typ HPV-16/18 dla populacji:
 - **ITT-naive - CIN3+** (1 badanie): RR=0,18 [0,06; 0,56], NNT=389,26 [222,32; 925,93];
 - **ITT - CIN3+** (1 badanie): RR=0,55 [0,36; 0,82], NNT=300,84 [176,77; 900,09];
 - **PP - CIN2+** (1 badanie): RR=0,46 [0,33; 0,64], NNT=132,96 [92,89; 224,92];
- nieinwazyjnego (in situ) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji **ITT-naive** – (1 badanie, RR=0,08 [0,01; 0,78], NNT=908,27 [416,84; 2 512,56]) oraz populacji **PP** – (1 badanie, RR=0,09 [0,01; 0,93], NNT=1 459,85 [558,35; 3 355,70];
- nieinwazyjnego (in situ) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla populacji **ITT-naive** (1 badanie, RR=0,07 [0,01; 0,67], NNT=778,82 [345,66; 1 344,09]) oraz populacji **ITT** (1 badanie, RR=0,23 [0,07; 0,76], NNT=871,08 [445,24; 3 533,57]);
- infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji **PP** (2 badania, RR=0,10 [0,03; 0,34], NNT=7,83 [4,39; 36,26]) oraz **ITT** (2 badania, RR=0,15 [0,09; 0,24], NNT=8,78 [7,26; 11,10]),
- infekcji wirusowych związanych z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa HPV dla populacji **PP** (2 badania, RR=0,76 [0,65; 0,89], NNT=11,07 [7,07; 25,57]);
- przetrwałych 6-miesięcznych i 12-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji:
 - **ITT-naive (1 badanie)**: 6-mies: RR=0,07 [0,05; 0,09], NNT=11,10 [10,16; 12,18], 12 mies: RR=0,08 [0,05; 0,12], NNT=18,18 [16,15; 20,56],
 - **ITT (4 badania)**: 6-mies: RR=0,39 [0,29; 0,53], NNT=14,65 [12,11; 18,53], 12 mies: RR=0,45 [0,34; 0,58], NNT=27,09 [20,06; 41,68],
 - **PP(3 badania)**: 6-mies: RR=0,05 [0,03; 0,10], NNT=18,76 [16,33; 22,02], 12 mies: RR=0,08 [0,04; 0,15], NNT=31,87 [26,53; 39,91],
- przetrwałych 6-miesięcznych i 12-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa HPV dla populacji:
 - **ITT (2 badania)** – jedynie dla parametrów bezwzględnych 6-mies: RD=-0,04 [-0,06;-0,01], NNT=26,02 [16,00; 69,60], 12 mies: RD=-0,03 [-0,05;-0,01], NNT=33,46 [21,71; 72,85],
 - **PP (4 badania)** - 6-mies: RR=0,78 [0,73; 0,82], NNT=22,23 [18,15; 28,70], 12 mies: RR=0,76 [0,70; 0,83], NNT=40,58 [30,92; 59,01],
- przetrwałych 6-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem innymi niż HPV-16/18/31/33/45 typami wirusa.

Wykazano także istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Cervarix w porównaniu z grupą kontrolną w odniesieniu do odsetka osób seropozytywnych względem HPV-16 (7 badań,

RR=12,42 [8,13; 18,98], NNT=1,08 [1,05; 1,12]) i HPV-18 (7 badań, RR=15,57 [8,53; 28,44], NNT=1,07 [1,00; 1,16]) w okresie obserwacji od 7 do 18 miesiąca.

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

- śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+) związanej z zakażeniem HPV-16/18, dla populacji PP (wyniki na podstawie jednego badania),
- śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż typ HPV-16/18 dla populacji ITT,
- nieinwazyjnego (in situ) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji ITT,
- infekcji wirusowych związanych z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa HPV dla populacji ITT,
- 6-miesięcznych i 12-miesięcznych przetrwałych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem innym typem onkogennym wirusa niż HPV-16/18/31/33/45 dla populacji PP oraz ITT,
- przetrwałych 12-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-31/33/45.

Bezpośrednie porównanie Silgard vs placebo

W analizie wnioskodawcy przedstawiono szczegółowe wyniki bezpośredniego porównania Silgard vs placebo. W wyniku przeglądu wnioskodawcy odnaleziono 7 prac porównujących szczepionkę Silgard vs. placebo: *FUTURE I*, *FUTURE II*, *FUTURE III*, *Kang 2008*, *Li 2012*, *Reisinger 2007* oraz *V501-007*. We wszystkich badaniach szczepionka czterowalentna (Gardasil/Silgard) była porównywana z placebo. W 6 pracach placebo zawierało adiuwant szczepionki czterowalentnej/związki aluminium, natomiast w jednym badaniu (*Reisinger 2007*) placebo zawierało te same składniki co szczepionka czterowalentna z wyjątkiem antygenów HPV i adiuwanta zawierającego aluminium.

W uzupełnieniu do wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił także wyniki dla dodatkowego badania *Yoshikawa 2013*, jednakże nie zmieniają one wnioskowania dotyczącego profilu bezpieczeństwa szczepionki Silgard).

Wyniki pośredniego porównania Cervarix vs Silgard

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 13 prac dotyczących szczepionki Cervarix oraz 7 prac dotyczących szczepionki Silgard, 1 porównujące head-to-head 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: śródnamionkowa 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 19. 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]
Wyniki w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem HPV-16/18					
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]

Punkt końcowy	Cervarix		Silgard		Cervarix vs Silgard
	Ryzyko wyjściowe (%)	RR [95% CI]	Ryzyko wyjściowe (%)	RR [95% CI]	RR [95% CI]
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]
Wyniki w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa					
CIN1+ (ITT-naive)	6,3	0,50 [0,42; 0,60]	8,3	0,71 [0,61; 0,82]	0,70 [0,56; 0,89]
CIN2+ (ITT-naive)	3,2	0,35 [0,27; 0,47]	2,9	0,57 [0,44; 0,76]	0,61 [0,42; 0,91]
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]	0,81 [0,67; 0,98]
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]
Wyniki w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58					
CIN2+ (ITT-naive)	0,9	0,32 [0,18; 0,56]	1,4	0,68 [0,46; 0,99]	0,47 [0,24; 0,93]
CIN2+ (ITT)	1,6	0,68 [0,53; 0,89]	2,9	0,86 [0,72; 1,03]	0,79 [0,58; 1,08]
Wyniki w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem HPV-31/33/35/52/58					
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 Cervarix vs Silgard - badanie HPV-010

W trakcie trwania okresu obserwacji (24 miesiące) w badaniu odnotowano jeden zgon z powodu przerzutowego raka nerki – zgon nie był związany z podaniem szczepionki. Wyniki dotyczące porównania Cervarix vs Silgard dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania Cervarix vs Silgard - badanie HPV-010

Definicja punktu końcowego	Okres obserw.	Cervarix		Silgard		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		n/N	%	n/N	%			
Utrata z badania z powodu AE	7 mies	5/553	0,9	4/553	0,7	1,25 [0,37; 4,28]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS
Spodziewane miejscowe lub systemowe AE	7 dni	500/526	95,1	448/526	85,1	1,12 [1,07; 1,17]	0,10 [0,06; 0,14]	10,12 [7,37; 15,65]
Niespodziewane AE	30 dni	235/553	42,5	202/553	36,5	1,16 [1,01; 1,35]	0,06 [0,002; 0,12]	16,76 [8,55; 493,58]
Medycznie istotne AE	7 mies.	164/553	29,7	148/553	26,8	1,11 [0,92; 1,34]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS
	24 mies.	221/553	40,0	192/553	34,7	1,15 [0,99; 1,34]	0,05 [-0,005; 0,11]	NS
SAE prawdopodobnie związane ze szczepieniem	7 mies.	1/553	0,2	1/553	0,2	1,00 [0,10; 9,56]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
SAE	7 mies.	6/553	1,1	7/553	1,3	0,86 [0,30; 2,42]	0,00 [-0,02; 0,01]	NS
	24 mies.	23/553	4,2	22/553	4,0	1,05 [0,59; 1,84]	0,002 [-0,02; 0,03]	NS
NOCD (<i>New Onset of Chronic Disease</i>)	24 mies.	20/553	3,6	21/553	3,8	0,95 [0,53; 1,72]	0,00 [-0,03; 0,02]	NS
NOAD (<i>New Onset of Autoimmune Disease</i>)	24 mies.	6/553	1,1	10/553	1,8	0,60 [0,23; 1,58]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS
Spodziewane miejscowe działania niepożądane dla porównania Cervarix vs Silgard								
Ból	7 dni	487/524	92,9	375/524	71,6	1,30 [1,23; 1,38]	0,21 [0,17; 0,26]	4,68 [3,87; 5,90]
Ból 3 stopnia (uniemożliwiający codzienną aktywność)	7 dni	91/524	17,4	18/524	3,4	5,06 [3,12; 8,24]	0,14 [0,10; 0,18]	7,18 [5,66; 9,58]
Rumień	7 dni	232/524	44,3	134/524	25,6	1,73 [1,46; 2,06]	0,19 [0,13; 0,24]	5,35 [4,11; 7,70]
Rumień 3 stopnia (>50 mm)	7 dni	3/524	0,6	0/524	0,0	7,00 [0,66; 74,74]	0,01 [0,00; 0,02]	174,83 [51,36; 3 115,26]
Obrzęk	7 dni	191/524	36,5	114/524	21,8	1,68 [1,38; 2,04]	0,15 [0,09; 0,20]	6,81 [4,98; 10,83]
Obrzęk 3 stopnia (>50 mm)	7 dni	5/524	1,0	3/524	0,6	1,67 [0,44; 6,28]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS
Spodziewane systemowe działania niepożądane dla porównania Cervarix vs Silgard								
Ból stawów	7 dni	114/526	21,7	81/526	15,4	1,41 [1,09; 1,82]	0,06 [0,02; 0,11]	15,94 [9,11; 63,14]
Ból stawów 3 stopnia*	7 dni	13/526	2,5	3/526	0,6	4,33 [1,33; 14,12]	0,02 [0,005; 0,04]	52,60 [27,19; 208,16]
Zmęczenie	7 dni	262/526	49,8	209/526	39,8	1,25 [1,10; 1,44]	0,10 [0,04; 0,16]	9,92 [6,25; 24,58]

Definicja punktu końcowego	Okres obserw.	Cervarix		Silgard		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		n/N	%	n/N	%			
Zmęczenie 3 stopnia*	7 dni	30/526	5,7	12/526	2,3	2,50 [1,31; 4,78]	0,03 [0,01; 0,06]	29,22 [16,74; 90,76]
Gorączka ($\geq 37,5$ °C)	7 dni	76/526	14,4	58/526	11,0	1,31 [0,95; 1,80]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS
Gorączka 3 stopnia ($\geq 39,0$ °C)	7 dni	2/526	0,4	0/526	0,0	5,00 [0,45; 55,60]	0,00 [-0,003; 0,01]	NS
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7 dni	172/526	32,7	139/ 526	26,5	1,24 [1,03; 1,49]	0,06 [0,01; 0,12]	15,94 [8,50; 132,01]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 stopnia*	7 dni	10/526	1,9	12/526	2,3	0,83 [0,37; 1,87]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS
Ból głowy	7 dni	250/526	47,5	220/526	41,9	1,14 [0,99; 1,30]	0,06 [-0,003; 0,12]	NS
Ból głowy 3 stopnia*	7 dni	19/526	3,6	20/526	3,8	0,95 [0,52; 1,74]	0,00 [-0,03; 0,02]	NS
Ból mięśni	7 dni	145/526	27,6	103/526	19,6	1,41 [1,13; 1,76]	0,08 [0,03; 0,13]	12,52 [7,64; 34,92]
Ból mięśni 3 stopnia*	7 dni	10/526	1,9	8/526	1,5	1,25 [0,51; 3,05]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS
Wysypka	7 dni	25/526	4,8	18/526	3,4	1,39 [0,77; 2,50]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS
Wysypka 3 stopnia*	7 dni	0/526	0,0	1/526	0,2	0,33 [0,03; 4,05]	0,00 [-0,01; 0,003]	NS
Pokrzywka	7 dni	26/526	4,9	21/526	4,0	1,24 [0,71; 2,16]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS
Pokrzywka 3 stopnia (obejmująca ≥ 4 obszary ciała)	7 dni	1/526	0,2	2/526	0,4	0,50 [0,07; 3,81]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
Wpływ szczepienia na przebieg ciąży dla porównania Cervarix vs Silgard								
Liczba powikłanych ciąż ogółem	24 mies.	14/38	39,5	11/39	35,9	1,31 [0,69; 2,51]	0,04 [-0,18; 0,25]	NS
Poród przedwczesny	24 mies.	2/38	5,3	2/39	5,1	1,03 [0,19; 5,61]	0,00 [-0,13; 0,13]	NS
Noworodki z wadą wrodzoną	24 mies.	0/38	0,0	2/39	5,1	0,21 [0,02; 2,19]	-0,05 [-0,17; 0,05]	NS
Ciąża ektopowa	24 mies.	1/38	2,6	0/39	0,0	3,08 [0,26; 37,00]	0,03 [-0,04; 0,17]	NS
Aborcja z wyboru	24 mies.	5/38	13,2	1/39	2,6	5,13 [0,85; 32,42]	0,11 [-0,02; 0,25]	NS
Poronienie samoistne	24 mies.	6/38	15,8	6/39	15,4	1,03 [0,38; 2,79]	0,00 [-0,17; 0,18]	NS

W badaniu wykazano, że zastosowanie szczepionki Cervarix w porównaniu do szczepionki Silgard istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia:

- spodziewanych miejscowych działań niepożądanych (ból, ból 3 stopnia, rumień i obrzęk w miejscu podania) lub spodziewanych systemowych działań niepożądanych (ból stawów, ból stawów 3 stopnia, zmęczenie, zmęczenie 3 stopnia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból mięśni): ogółem RR= 1,12 [1,07; 1,17], RD=0,10 [0,06; 0,14]; NNH=10,12 [7,37; 15,65];
- niespodziewanych (raportowanych spontanicznie) działań niepożądanych: RR= 1,16 [1,01; 1,35], RD=0,06 [0,002; 0,12]; NNH=16,76 [8,55; 493,58];

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka utraty z badania z powodu działań niepożądanych, a także ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych ze szczepieniem oraz medycznie istotnych działań niepożądanych. Brak istotnych statystycznie różnic między szczepionkami stwierdzono także w przypadku ryzyka systemowych działań niepożądanych, takich jak gorączka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe

3 st., ból głowy i ból głowy 3 st., ból mięśni 3 st., wysypka, wysypka 3 st., pokrzywka i pokrzywka 3 st., ryzyka wystąpienia nowo rozpoznanych chorób przewlekłych oraz nowo zdiagnozowanych chorób autoimmunologicznych, jak również w odniesieniu do wpływu na przebieg ciąży.

Wyniki bezpośredniego porównania Cervarix vs grupa kontrolna

Zgony i utrata z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

W 7 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Cervarix z CTR podano informację o liczbie zgonów. Tylko w największym badaniu PATRICIA odnotowano jakiegokolwiek zgony (10 zgonów w grupie Cervarix oraz 13 zgonów w grupie CTR). Żadnego z przypadków nie oceniono jako związanego ze szczepieniem. W pozostałych 6 pracach nie odnotowano zgonu ani w grupie badanej ani w grupie kontrolnej w okresie obserwacji wynoszącym od 7 miesięcy do 5,9 lat.

W 10 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Cervarix z CTR podano informację dotyczącą liczby osób utraconych z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W żadnej z prac nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego albo nie odnotowano utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji od 7 do 43,7 miesięcy. W wyniku metaanalizy nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pomiędzy Cervarix a CTR.

Pozostałe punkty końcowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania Cervarix vs grupa kontrolna– wyniki badań i metaanalizy

Punkt końcowy	Liczba badań	Okres obserwacji	Cervarix		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			n/N	%	n/N	%			
Działania niepożądane ogółem	1	5,9 lat	110/393	28,0	126/383	32,9	0,85 [0,69; 1,05]	-0,05 [-0,11; 0,02]	NS
Medycznie istotne działania niepożądane	11	1-43,7 mies.	4026/12698	31,7	3962/12400	32,0	0,98 [0,87; 1,10]	0,00 [-0,03; 0,02]	NS
Ciężkie działania niepożądane	11	7 mies.-5,9 lat	921/12598	7,3	922/12299	7,5	0,99 [0,90; 1,08]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
Ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem	12	12-43,7 mies.	11/10873	0,1	6/10878	0,1	1,72 [0,68; 4,35]	0,00 [-0,0003; 0,001]	NS
Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe	11	7 mies.-5,9 lat	362/12598	2,9	381/12299	3,1	0,92 [0,80; 1,06]	0,00 [-0,01; 0,002]	NS
Nowo zdiagnozowane choroby autoimmunologiczne	4	12-43,7 mies.	101/9769	1,0	97/9551	1,0	1,03 [0,78; 1,36]	0,00 [-0,003; 0,003]	NS
Spodziewane miejscowe działania niepożądane									
Ogółem	1	30 dni	499/531	94,0	472/538	87,7	1,07 [1,03; 1,11]	0,06 [0,03; 0,10]	16,02 [10,23; 35,34]
Ból	4	7 dni	3927/4291	91,5	3190/4302	74,2	1,40 [1,12; 1,75]	0,24 [0,03; 0,45]	4,17 [2,22; 33,92]
Obrzęk	4	7 dni	1944/4291	45,3	922/4302	21,4	2,06 [1,78; 2,40]	0,25 [0,13; 0,38]	3,92 [2,62; 7,84]
Rumień	4	7 dni	2048/4291	47,7	1293/4302	30,1	1,59 [1,50; 1,67]	0,18 [0,16; 0,20]	5,67 [5,11; 6,38]
Ból 3 stopnia	2	7 dni	537/3248	16,5	143/3254	4,4	3,76 [3,15; 4,50]	0,12 [0,11; 0,14]	8,24 [7,35; 9,36]
Obrzęk 3 stopnia	2	7 dni	79/3248	2,4	18/3254	0,6	4,40 [2,64; 7,33]	0,02 [0,01; 0,02]	53,20 [40,53; 77,39]

Punkt końcowy	Licz-ba ba-dań	Okres obserw acji	Cervarix		Kontrola		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			n/N	%	n/N	%			
Rumień 3 stopnia	2	7 dni	38/3248	1,2	4/3254	0,1	9,53 [3,40; 26,70]	0,01 [0,01; 0,01]	95,51 [69,65;151,93]
Spodziewane systemowe działania niepożądane									
Ogółem	1	30 dni	458/531	86,3	462/538	85,9	1,00 [0,96; 1,05]	0,00 [-0,04; 0,05]	NS
Ogółem prawdopodobnie związane ze szczepieniem	1	7 dni	65/171	38,0	61/174	35,1	1,08 [0,82; 1,43]	0,03 [-0,07; 0,13]	NS
Ogółem 3 stopnia	1	7 dni	11/171	6,4	10/174	5,7	1,12 [0,50; 2,51]	0,01 [-0,05; 0,06]	NS
Zmęczenie	4	7 dni	2420/ 4119	58,8	2240/ 4128	54,3	1,08 [1,04; 1,12]	0,04 [0,02; 0,07]	22,30 [15,11; 42,58]
Zaburzenia żołądkowo- jelitowe	4	7 dni	1200/ 4119	29,1	1180/ 4128	28,6	1,02 [0,95; 1,09]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Ból głowy	4	7 dni	2246/ 4119	54,5	2129/ 4128	51,6	1,06 [1,02; 1,10]	0,03 [0,01; 0,05]	33,66 [19,54; 121,26]
Wysypka	4	7 dni	405/ 4119	9,8	336/ 4128	8,1	1,21 [1,05; 1,39]	0,02 [0,01; 0,03]	58,90 [34,13; 214,96]
Gorączka/podwyżs zona temperatura	4	7 dni	510/ 4119	12,4	438/ 4128	10,6	1,17 [1,04; 1,32]	0,02 [0,004; 0,03]	56,19 [31,72; 246,06]
Ból mięśni	3	7 dni	1868/ 3588	52,1	1510/ 3590	42,1	1,53 [0,88; 2,66]	0,17 [-0,02; 0,35]	NS
Ból stawów	3	7 dni	756/ 3588	21,1	612/ 3590	17,0	1,50 [0,87; 2,58]	0,07 [-0,02; 0,16]	NS
Pokrzywka	4	7 dni	444/ 4119	10,8	373/ 4128	9,0	1,20 [1,05; 1,36]	0,02 [0,01; 0,03]	56,61 [32,93; 201,33]
Niespodziewane systemowe działania niepożądane									
Ogółem	4	1-47,7 mies.	1814/ 4768	38,0	1923/ 4768	40,3	0,90 [0,79; 1,01]	-0,03 [-0,06;-0,01]	30,47 [16,42; 210,39]
Związane ze szczepieniem	2	30 dni	57/1211	4,7	51/1210	4,2	1,12 [0,77; 1,61]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
3 stopnia ciężkości	1	30 dni	46/1035	4,4	53/1032	5,1	0,87 [0,59; 1,27]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych									
Wady rozwojowe	1	43,7 mies.	26/2257	1,2	22/2257	1,0	1,18 [0,68; 2,06]	0,00 [-0,004;0,01]	NS
Poronienia	4	7-43,7 mies.	210/ 2306	9,1	199/ 2297	8,7	1,05 [0,87; 1,26]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS
Aborcje	5	7-43,7 mies.	228 /2305	9,9	247/ 2299	10,7	0,93 [0,78; 1,11]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS

W wyniku metaanalizy wykazano, iż zastosowanie szczepionki Cervarix w porównaniu do CTR istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia:

- spodziewanych miejscowych działań niepożądanych ogółem RR= 1,07 [1,03; 1,11], RD=0,06 [0,03; 0,10]; NNH=16,02 [10,23;35,34] oraz poszczególnych spodziewanych działań niepożądanych (ból, obrzęk, rumień, ból 3 stopnia, obrzęk 3 stopnia, rumień 3 stopnia);

- niektórych spodziewanych systemowych działań niepożądanych: zmęczenie (RR= 1,08 [1,04; 1,12], RD=0,04 [0,02; 0,07]; NNH=22,30 [15,11; 42,58]); ból głowy (RR=1,06 [1,02; 1,10], RD=0,03 [0,01; 0,05]; NNH=33,66 [19,54; 121,26]); wysypka (RR=1,21 [1,05; 1,39], RD=0,02 [0,01; 0,03]; NNH=58,90 [34,13; 214,96]); gorączka (RR=1,17 [1,04; 1,32], RD=0,02 [0,004; 0,03]; NNH=56,19 [31,72; 246,06]); pokrzywka (RR=1,20 [1,05; 1,36], RD=0,02 [0,01; 0,03]; NNH=56,61 [32,93; 201,33]);
- niespodziewanych systemowych działań niepożądanych ogółem RR= 0,90 [0,79; 1,01], RD=-0,03 [-0,06;-0,01]; NNH=30,47 [16,42; 210,39].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Cervarix w porównaniu do CTR w odniesieniu do ryzyka zgonów, utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, a także ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych związanych ze szczepieniem oraz medycznie istotnych działań niepożądanych. Brak istotnych statystycznie różnic między grupami stwierdzono także w przypadku ryzyka wystąpienia nowo zdiagnozowanych chorób przewlekłych oraz nowo zdiagnozowanych chorób autoimmunologicznych, jak również w odniesieniu do wpływu na przebieg ciąży czy wady rozwojowe u noworodków.

Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do spodziewanych systemowych działań niepożądanych ogółem, oraz takich jak ogółem prawdopodobnie związanych ze szczepieniem, ogółem 3 stopnia, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, bólu mięśni, bólu stawów. Dodatkowo w odniesieniu do niespodziewanych systemowych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem oraz 3 stopnia ciężkości.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL

Wśród bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) szczepionki Cervarix na podstawie ChPL można wymienić: ból głowy, bóle mięśniowe oraz reakcje w miejscu podania w tym ból, zaczerwienienie, obrzęk, zmęczenie. Do częstych działań niepożądanych (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha, swędzenie/świąd, wysypka, pokrzywka, bóle stawowe oraz gorączką (≥ 38 stopni C).

FDA, EMA, URPL

W wyniku przeszukania stron URPL. EMA oraz FDA nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa wydanych przez agencje rejestracyjne dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Cervarix.

Odnaleziono listę zmian porejestacyjnych EMA II/0013 (23 XI 2009)

W toku monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu preparatu Cervarix do obrotu zostały zgłoszone i uwzględnione w ChPL oraz ulotce dla pacjenta następujące działania niepożądane: reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, obrzęk naczynioruchowy, limfadenopatia, utrata przytomności lub wazowagalna odpowiedź na szczepienia, której mogą towarzyszyć ruchy toniczno-kloniczne. W drukach informacyjnych zostało zamieszczone ostrzeżenie dla personelu medycznego mające na celu minimalizację potencjalnych uszkodzeń ciała będących wynikiem upadku po utracie przytomności.

Opracowanie wtórne Descamps 2009

W analizie wnioskodawcy opisano także niesystematyczny przegląd Descamps 2009, w którym zebrano wyniki 11 badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo szczepionki Cervarix. Zaznaczono, że wyniki przeglądu są spójne z wynikami AKL wnioskodawcy.

MHRA

Zgodnie z informacjami zawartymi w raporcie MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency²) program szczepień z użyciem szczepionki Cervarix w Wielkiej Brytanii rozpoczął się w 2008 r. W trakcie jego trwania wydano ponad 6 mln dawek leku Cervarix.

W okresie od kwietnia 2008 r. do 31 lipca 2012 r. w ramach programu szczepień MHRA otrzymała 6 213 raportów opisujących 14 300 działań niepożądanych (ADRs) związanych ze szczepionką Cervarix (w tym są również te, dla których nazwa szczepionki anty HPV nie została określona). Ogólny wskaźnik raportowania

² Rządowa agencja odpowiedzialna za regulacje dotyczące leków i wyrobów medycznych w Wielkiej Brytanii.

dla wszystkich zdarzeń niepożądanych, szacuje się na około 1 zdarzenie niepożądane na 1000 podanych dawek szczepionki. Zgodnie z raportem nie jest to niespodziewana częstotliwość dla nowo wprowadzanej do obrotu szczepionki stosowanej w ramach nowego programu szczepień krajowych w okresie czterech lat.

Ponad 55% zgłoszonych 14 300 reakcji uznano za zdarzenia niepożądane, które są wymienione w informacji o produkcie, takie jak zawroty głowy (1 385 przypadków), ból głowy (1 128 przypadków), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (652 przypadków), zmęczenie (378 przypadków), złe samopoczucie (499 przypadki), gorączka (319 przypadki) / uczucie gorąca (147 przypadków), nudności (1078 przypadków), wymioty (487 przypadków), ból brzucha (240 przypadków), ból (128 przypadków) i reakcje alergiczne (63 przypadków). W zgłoszonych zdarzeniach znalazły się także reakcje "psychogenne", związane z obawami przed wstrzyknięciem, które nie są efektem ubocznym szczepionki (głównie omdlenia i "ataki paniki").

Zgłoszone zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją MedDRA³ zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 22 Zdarzenia niepożądane zgłoszone w trakcie programu szczepień w Wielkiej Brytanii

Klasyfikacja MedDRA	Liczba ADRs	Odsetek
Zaburzenia układu nerwowego	4 263	29,81%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 940	20,56%
Zaburzenia żołądka i jelit	2 100	14,69%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 455	10,17%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 301	9,10%
Zaburzenia naczyniowe	436	3,05%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej, śródpiersia	370	2,59%
Zaburzenia oka	281	1,97%
Zaburzenia psychiczne	232	1,62%
Badania diagnostyczne	185	1,29%
Zaburzenia układu immunologicznego	123	0,86%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	118	0,83%
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	95	0,66%
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	72	0,50%
Zaburzenia serca	68	0,48%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	59	0,41%
Zaburzenia ucha i błędnika	57	0,40%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	36	0,25%
Wady wrodzone, choroby rodzinne, genetyczne	33	0,23%
Ciąża połóg i okres okołoporodowy	31	0,22%
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	16	0,11%
Procedury medyczne i chirurgiczne	11	0,08%
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9	0,06%
Zaburzenia endokrynologiczne	5	0,03%
Uwarunkowania społeczne	3	0,02%
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1	0,01%

Źródło: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con213228.pdf>

MHRA PUBLIC ASSESSMENT REPORT Cervarix HPV vaccine: update on UK safety experience at end of 4 years use in the HPV routine immunisation programme. December 2012

WHO

Zgodnie z raportem *Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 12-13 June 2013* w ciągu 4 lat po ostatnim przeglądzie bezpieczeństwa szczepionki HPV (2009) i dystrybucji powyżej 175

³ MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities

milionów dawek szczepionek na całym świecie, Komitet WHO nadal potwierdza dobry profil bezpieczeństwa dostępnych produktów. W stosunku do wcześniej zidentyfikowanych zdarzeń takich jak anafilaksja i omdlenia wprowadzono zmiany w informacjach dotyczących produktów. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone jako potencjalnie mające związek ze szczepieniem (zespół Guillain-Barré, drgawki, udar mózgu, zakrzepica żylna, anafilaksja i inne reakcje alergiczne) zostały zbadane w sposób bardziej szczegółowy. Wśród kobiet przypadkowo zaszczepionych w czasie ciąży nie wykazano żadnych negatywnych zdarzeń niepożądanych.

Źródło: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Jun_2013/en/

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 niezbędnego bezpieczeństwa.

W analizie wnioskodawcy, jako komparatory dla szczepionki Cervarix w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy u kobiet wskazano szczepionkę czterowalentną Silgard (Gardasil) oraz placebo albo szczepionkę inną niż przeciwko HPV.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono następujące porównania i włączono następujące badania kliniczne:

- 1 badanie kliniczne porównujące Cervarix vs. Silgard: HPV-010,
- 7 badań porównujących Cervarix z innymi szczepionkami:
 - 5 badań, w których interwencję kontrolną dla leku Cervarix stanowiła szczepionka WZW A (HPV-009, HPV-013, HPV-032, HPV-033, PATRICIA)
 - 1 badanie, w którym interwencję kontrolną dla leku Cervarix stanowiła szczepionka WZW B (HPV-030)
 - 1 badanie, w których interwencję kontrolną dla leku Cervarix stanowiła szczepionka WZW AB (HPV-029)
- 5 badań w których interwencję kontrolną stanowiło Al(OH)₃ (HPV-031, HPV-035, HPV-038, Sow 2012, HPV-001/007/023)
- 1 badanie w którym porównywano Cervarix z brakiem interwencji *Khatun 2012*,
- 7 prac porównujących szczepionkę Silgard vs. placebo: *FUTURE I, FUTURE II, FUTURE III, Kang 2008, Li 2012, Reisinger 2007* oraz *V501-007*.
- Przeprowadzono także pośrednie porównanie Cervarix vs. Silgard.

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

Głównymi ograniczeniami analizy wskazanymi przez wnioskodawcę były:

- brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność szczepionki Cervarix z efektywnością szczepionki Silgard w odniesieniu do takich punktów końcowych jak śródnamłonkowa neoplazja szyjki macicy, nieinwazyjny rak szyjki macicy oraz infekcje i przetrwałe infekcje wirusowe,
- zastosowanie szczepionki przeciwko WZW typu A i/lub typu B jako komparatora w przypadku badań klinicznych dla porównania Cervarix vs. PLC,
- w większości badań klinicznych wiek kobiet odbiega od zakładanego w programie szczepień populacyjnych,
- w przypadku badania FUTURE I/II, konieczne było przeprowadzenie własnych obliczeń w odniesieniu do częstości występowania zmian CIN1+, CIN2+ oraz CIN3+, które wobec braku dostępu do indywidualnych danych kobiet uczestniczących w badaniu obarczone są dużą niepewnością przeszacowania wyników na korzyść szczepionki Silgard w porównaniu do placebo.

Wyniki bezpośredniego porównania Cervarix vs Silgard

Istotną statystycznie przewagę preparatu Cervarix nad preparatem Silgard wykazano dla następujących punktów końcowych:

- seropozytywność względem HPV-16 po 24 miesiącach (RD=0,01 [0,001;0,03], NNT=82,2 [32,41; 1 111,11]),
- seropozytywność względem HPV-18 po 24 miesiącach (RB=1,23 [1,18; 1,31], RD=0,19 [0,15; 0,23], NNT=5,30 [4,26; 6,71]),
- odpowiedź limfocytów T CD4+ względem HPV-16 i HPV-18 (odpowiednio RB=1,52 [1,11; 2,37], RD=0,31 [0,08; 0,54], NNT=3,24 [1,85; 12,34] dla HPV-16 oraz RB=1,86 [1,17; 3,26], RD=0,34 [0,09; 0,56], NNT=2,92 [1,79; 11,20] dla HPV-18),
- pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 w wydzielinie szyjkowo-pochwowej (odpowiednio RB=1,39 [1,04; 1,95], RD=0,22 [0,02; 0,40], NNT=4,55 [2,48; 44,87] dla HPV-16 oraz RB=1,74 [1,17; 2,71], RD=0,29 [0,08; 0,48], NNT=3,41 [2,09; 11,77] dla HPV-18),
- odpowiedź limfocytów pamięci B względem HPV-18 (RB=1,44 [1,02; 2,14], RD=0,23 [0,01; 0,44], NNT=4,28 [2,28; 83,51]),
- seropozytywność względem HPV-45 (RB=4,92 [1,28; 19,56], RD=0,12 [0,02; 0,23], NNT= 8,28 [4,32; 40,09]),
- odpowiedź limfocytów T względem HPV-31 i HPV-45 (odpowiednio RB=2,00 [1,35; 3,22]), RD=0,43 [0,20; 0,63], NNT= 2,31 [1,60; 5,04] dla HPV-31 oraz RB=1,67 [1,01; 2,88], RD=0,25 [0,003; 0,47], NNT= 4,00 [2,14; 325,84] dla HPV-45).

Nieistotną statystycznie przewagę preparatu Cervarix nad preparatem Silgard wykazano dla następujących punktów końcowych: seropozytywność względem HPV-16 i HPV-18 (wył. po 7 miesiącach), odpowiedź limfocytów pamięci B względem HPV-16, odpowiedź limfocytów B względem HPV-31 i HPV-45. Nie wykazano przewagi preparatu Cervarix nad preparatem Silgard dla seropozytywność względem HPV-31.

Wyniki bezpośredniego porównania Cervarix vs grupa kontrolna

Wykazano istotną statystycznie różnicę w zmniejszeniu ryzyka po zastosowaniu szczepionki Cervarix nad grupą kontrolną dla następujących punktów końcowych:

- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+, CIN3+) związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 dla populacji:
 - **ITT-naive** - wyniki na podstawie jednego badania (**CIN1+**: RR=0,04 [0,01; 0,08], NNT=40,08 [33,83; 47,73]; **CIN2+**: RR=0,01 [0,002; 0,06], NNT=56,79 [46,54; 69,46]; **CIN3+**: RR=0,02 [0,002; 0,18]), NNT=201,94 [134,90; 281,21];
 - **ITT - CIN 1+** (3 badania): RR=0,35 [0,29; 0,43], NNT=43,10 [36,30; 53,02]; **CIN2+** (3 badania): RR=0,38 [0,30; 0,48], NNT=64,51 [52,15; 84,55], **CIN3+** (1 badanie): RR=0,54 [0,39; 0,76]), NNT=202,88 [129,52; 442,87];
 - **PP - CIN2+** (2 badania): RR=0,06 [0,02; 0,13]), NNT=82,90 [68,32; 105,41], **CIN3+** (1 badanie): RR=0,08 [0,02; 0,32]), NNT=331,90 [215,56; 553,40];

- śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla populacji:
 - **ITT-naive** (1 badanie) - **CIN1+**: RR=0,50 [0,42; 0,60], NNT= 31,62 [25,18;42,15] oraz **CIN2+**: RR=0,35 [0,27;0,47], NNT=49,05 [38,49; 66,26]; jak również **CIN3+**: RR=0,07 [0,02; 0,21], NNT=132,94 [96,95; 188,04].
 - **ITT - CIN1+** (2 badania): RR=0,72 [0,65; 0,79]), NNT=38,93 [29,92; 55,72], **CIN3+** (1 badanie): RR=0,51 [0,24; 1,11], NNT=59,12 [44,40; 88,40];
- śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa (HPV -16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68) dla populacji:
 - **ITT - CIN1+** (2 badania): RR=0,38 [0,22; 0,66], NNT=34,12 [22,03; 75,67]; **CIN2+** (2 badania): RR=0,33 [0,14; 0,77]), NNT=65,93 [38,18; 241,37];
 - **PP - CIN1+** (1 badanie): RR=0,35 [0,14; 0,84], NNT=39,43 [20,28; 211,91]; **CIN2+** (2 badania): RR=0,37 [0,27; 0,51], NNT=88,10 [67,95; 125,22];
- śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż typ HPV-16/18 dla populacji:
 - **ITT-naive – CIN3+** (1 badanie): RR=0,18 [0,06; 0,56], NNT=389,26 [222,32; 925,93];
 - **ITT - CIN3+** (1 badanie): RR=0,55 [0,36; 0,82], NNT=300,84 [176,77; 900,09];
 - **PP - CIN2+** (1 badanie): RR=0,46 [0,33; 0,64], NNT=132,96 [92,89; 224,92];
- nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji **ITT-naive** – (1 badanie, RR=0,08 [0,01; 0,78], NNT=908,27 [416,84; 2 512,56]) oraz populacji **PP** – (1 badanie, RR=0,09 [0,01; 0,93], NNT=1 459,85 [558,35; 3 355,70];
- nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla populacji **ITT-naive** (1 badanie, RR=0,07 [0,01; 0,67], NNT=778,82 [345,66; 1 344,09]) oraz populacji **ITT** (1 badanie, RR=0,23 [0,07; 0,76], NNT=871,08 [445,24; 3 533,57]);
- infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji **PP** (2 badania, RR=0,10 [0,03; 0,34], NNT=7,83 [4,39; 36,26]) oraz **ITT** (2 badania, RR=0,15 [0,09; 0,24], NNT=8,78 [7,26; 11,10]),
- infekcji wirusowych związanych z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa HPV dla populacji **PP** (2 badania, RR=0,76 [0,65; 0,89], NNT=11,07 [7,07; 25,57]);
- przetrwałych 6-miesięcznych i 12-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji:
 - **ITT-naive (1 badanie)**: 6-mies: RR=0,07 [0,05; 0,09], NNT=11,10 [10,16; 12,18], 12 mies: RR=0,08 [0,05; 0,12], NNT=18,18 [16,15; 20,56],
 - **ITT (4 badania)**: 6-mies: RR=0,39 [0,29; 0,53], NNT=14,65 [12,11; 18,53], 12 mies: RR=0,45 [0,34; 0,58], NNT=27,09 [20,06; 41,68],
 - **PP(3 badania)**: 6-mies: RR=0,05 [0,03; 0,10], NNT=18,76 [16,33; 22,02], 12 mies: RR=0,08 [0,04; 0,15], NNT=31,87 [26,53; 39,91],
- przetrwałych 6-miesięcznych i 12-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa HPV dla populacji:
 - **ITT (2 badania)** – jedynie dla parametrów bezwzględnych 6-mies: RD=-0,04 [-0,06;-0,01], NNT=26,02 [16,00; 69,60], 12 mies: RD=-0,03 [-0,05;-0,01], NNT=33,46 [21,71; 72,85],
 - **PP (4 badania)** - 6-mies: RR=0,78 [0,73; 0,82], NNT=22,23 [18,15; 28,70], 12 mies: RR=0,76 [0,70; 0,83], NNT=40,58 [30,92; 59,01],
- przetrwałych 6-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem innymi niż HPV-16/18/31/33/45 typami wirusa.

Wykazano także istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Cervarix w porównaniu z grupą kontrolną w odniesieniu do odsetka osób seropozytywnych względem HPV-16 (7 badań, RR=12,42 [8,13; 18,98], NNT=1,08 [1,05; 1,12]) i HPV-18 (7 badań, RR=15,57 [8,53; 28,44], NNT=1,07 [1,00; 1,16]) w okresie obserwacji od 7 do 18 miesiąca.

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

- śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+) związanej z zakażeniem HPV-16/18, dla populacji PP (wyniki na podstawie jednego badania),
- śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż typ HPV-16/18 dla populacji ITT,
- nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji ITT,
- infekcji wirusowych związanych z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa HPV dla populacji ITT,
- 6-miesięcznych i 12-miesięcznych przetrwałych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem innym typem onkogennym wirusa niż HPV-16/18/31/33/45 dla populacji PP oraz ITT,

- przetrwałych 12-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-31/33/45.

Wyniki pośredniego porównania Cervarix vs Silgard

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).

Bezpieczeństwo

Na podstawie ChPL Cervarix, odnalezionych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów literatury przedstawionych przez wnioskodawcę do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: ból głowy, bóle mięśniowe oraz reakcje w miejscu podania w tym ból, zaczerwienienie, obrzęk, zmęczenie. Do częstych działań niepożądanych (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha, swędzenie/świąd, wysypka, pokrzywka, bóle stawowe oraz gorączką (≥ 38 stopni C).

Wyniki bezpośredniego porównania Cervarix vs Silgard - badanie HPV-010

W badaniu wykazano, że zastosowanie szczepionki Cervarix w porównaniu do szczepionki Silgard istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia:

- spodziewanych miejscowych działań niepożądanych (ból, ból 3 stopnia, rumień i obrzęk w miejscu podania) lub spodziewanych systemowych działań niepożądanych (ból stawów, ból stawów 3 stopnia, zmęczenie, zmęczenie 3 stopnia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból mięśni): ogółem RR= 1,12 [1,07; 1,17], RD=0,10 [0,06; 0,14]; NNH=10,12 [7,37; 15,65];
- niespodziewanych (raportowanych spontanicznie) działań niepożądanych: RR= 1,16 [1,01; 1,35], RD=0,06 [0,002; 0,12]; NNH=16,76 [8,55; 493,58];

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka utraty z badania z powodu działań niepożądanych, a także ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych ze szczepieniem oraz medycznie istotnych działań niepożądanych. Brak istotnych statystycznie różnic między szczepionkami stwierdzono także w przypadku ryzyka systemowych działań niepożądanych, takich jak gorączka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 st., ból głowy i ból głowy 3 st., ból mięśni 3 st., wysypka, wysypka 3 st., pokrzywka i pokrzywka 3 st., ryzyka wystąpienia nowo rozpoznanych chorób przewlekłych oraz nowo zdiagnozowanych chorób autoimmunologicznych, jak również w odniesieniu do wpływu na przebieg ciąży.

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 Cervarix względem leku Silgard 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. Szczegółowy opis odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Opublikowane analizy ekonomiczne (badania wtórne i przeglądy systematyczne)

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Barnabas 2007	W większości kraje wysoko-rozwinięte W większości populacja żeńska od 12 roku życia (niektóre analizy obejmowały także populację męską)	Szczepienia przeciw HPV, brak szczepienia	Technika analityczna: Różne typy analiz Perspektywa: b/d Horizont czasowy: b/d Dyskontowanie: W większości efekty 3%, koszty 3%	Wyniki: Do przeglądu włączono 12 analiz. Wyniki podawane były w różnej postaci. Wykorzystywane modele znacznie różniły się strukturą i założeniami. Wnioski: Mimo wskazanych różnic można wysnuć następujące wnioski: szczepienie dziewcząt przed inicjacją seksualną przy założeniu dużego zasięgu szczepień może być kosztowo-efektywną strategią prewencji raka szyjki macicy. Koszt-efektywność zależy przede wszystkim od kosztu szczepionki oraz od częstości przeprowadzania lub wieku rozpoczęcia skriningu cytologicznego. Konieczna jest także ocena wpływu szczepienia chłopców, ocena znaczenia szczepień w prewencji innych raków oraz określenie długości trwania odporności.
Brisson 2009	Kraje rozwinięte Dziewczęta, chłopcy oraz kobiety	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Technika analityczna: Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny Perspektywa: b/d Horizont czasowy: b/d Dyskontowanie: W większości efekty 3%, koszty 3%	Wyniki: - Wnioski: 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.
de Peuter 2010	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	Technika analityczna: We włączonych analizach stosowano analizę kosztów użyteczności, model decyzyjny Perspektywa: b/d Horizont czasowy: 70 do 100 lat Dyskontowanie: Efekty 3-3,5%, koszty 3-3,5%	Wyniki: - Wnioski: Za wyjątkiem jednej analizy wyniki włączonych badań wskazują na efektywność kosztową szczepień nadrabiających w grupie wiekowej 12-18 lat. W grupie wiekowej 12-26 lat obserwowano różne wyniki dotyczące efektywności kosztowej.
Koleva 2011	Kraje europejskie Populacja żeńska	Szczepienia przeciw HPV, brak szczepień	Technika analityczna: Przegląd obejmujący opracowania o różnych technikach analitycznych Perspektywa: Przegląd obejmujący opracowania uwzględniające różne perspektywy Horizont czasowy: Przegląd obejmuje opracowania o różnych horyzontach czasowych Dyskontowanie: Przegląd obejmujący opracowania o różnych poziomach dyskontowania	Wyniki: Współczynnik 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. Wnioski: Wyniki większości odnalezionych analiz wskazywały na opłacalność stosowania szczepień.

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Marra 2009	Różne kraje Populacja żeńska i męska	Szczepienie przeciw HPV	Technika analityczna: Różnego rodzaju modele i analizy ekonomiczne Perspektywa: Włączone analizy wykorzystywały różne perspektywy Horyzont czasowy: Włączone analizy wykorzystywały różne horyzonty czasowe Dyskontowanie: Różne w zależności od analizy	Wyniki: Odnaleziono 22 modele, w których poddano ocenie efektywność kliniczną i ekonomiczną szczepionek przeciwko HPV (w tym 13 analiz ekonomicznych). Wnioski: 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 skринingiem cytologicznym. Uwzględnienie dodatkowo mężczyzn w grupie szczepionych nie jest efektywne kosztowo.
Mennini 2009	Włochy W większości włączonych analiz populacja żeńska powyżej 12 roku życia	Szczepionka 2vHPV, szczepionka 4vHPV, brak szczepienia	Technika analityczna: Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny Perspektywa: b/d Horyzont czasowy: W większości włączonych analiz długość życia Dyskontowanie: W większości włączonych analiz: koszty 3%, efekty 3%	Wyniki: 2vHPV ICER €26 361 / QALY 4vHPV ICER €9 569 / QALY Wnioski: Wyniki przeglądu wskazują, że koszt wprowadzenia obu szczepionek jest niższy od progu opłacalności. Jednak szczepionka 4vHPV wydaje się być opcją bardziej kosztowo efektywną.
Puig-Junoy 2009	Różne kraje Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Technika analityczna: Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny Perspektywa: Włączone analizy wykorzystywały różne perspektywy Horyzont czasowy: Włączone analizy wykorzystywały różne horyzonty czasowe Dyskontowanie: Efekty 1,5-5%, koszty 3-5%	Wyniki: 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. Wnioski: Różnice w wynikach badań ekonomicznych wynikają z kilku kluczowych czynników, które są źródłem niepewności. Zadaniem analiz ekonomicznych powinno być także identyfikowanie obszarów niepewności oraz działania zmierzające do jej redukcji.
SBU 2008	Szwecja Populacja żeńska od 12 roku życia	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Technika analityczna: Analiza kosztów efektywności Perspektywa: b/d Horyzont czasowy: b/d Dyskontowanie: b/d	Wyniki: W różnych badaniach ICER od SEK 100 000 do SEK 450 000 Wnioski: Dane dotyczące efektywności kosztowej szczepień przeciw HPV są niewystarczające
Tchakehaki 2008	Różne kraje Populacja żeńska	Szczepienie przeciw HPV, brak szczepienia	Technika analityczna: Włączone analizy oparte były na technice kosztów efektywności lub użyteczności, model decyzyjny Perspektywa: Różna (płatnik publiczny lub społeczeństwo) Horyzont czasowy: b/d Dyskontowanie: Różne w zależności od lokalnych wytycznych	Wyniki: ICER w granicach od \$16 600 do \$27 231 / QALY Wnioski: 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

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych szczepionki Cervarix stosowanej u dziewcząt w wieku 14 lat w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).

Technika analityczna

Profilaktykę rozwoju raka szyjki macicy za pomocą szczepienia przeciwko HPV z zastosowaniem produktu Cervarix w analizie wnioskodawcy porównywano względem szczepienia produktem Silgard oraz względem aktualnej praktyki stosowanej w Polsce, tj. skriningiem (badaniem przesiewowym). Zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w której wynikiem był koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (koszt uzyskania 1 QALYG) w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie analizy (inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR). Przeprowadzono również zestawienie kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

- Cervarix + Skrining vs Skrining;
- Silgard + Skrining vs Skrining
- Cervarix + Skrining vs Silgard + Skrining

W związku z tym, iż porównanie Silgard+Skrining vs Skrining, przeprowadzone w analizie wnioskodawcy nie stanowi przedmiotu wniosku refundacyjnego, wyniki tego porównania nie będą omawiane.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (w modelu przyjęto okres 96 lat).

Perspektywa

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ);
- perspektywa wspólna: NFZ+pacjent.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały koszty bezpośrednio medyczne, związane z finansowaniem badań przesiewowych, leczeniem zmian CIN1 i CIN23, brodawek płciowych oraz raka szyjki macicy.

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt szczepienia, tj. koszt produktów leczniczych Cervarix i Silgard;
- koszt badań przesiewowych (badanie cytologiczne oraz diagnostyka pogłębiona);
- koszt leczenia w stanie CIN1 (ang. *Cervical Intraepithelial Neoplasia* – śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy) oraz kontroli w kolejnych latach po leczeniu (1 badanie cytologiczne na rok);
- koszt leczenia w stanie CIN23 oraz kontroli w kolejnych latach po leczeniu (2 badania cytologiczne na rok);
- koszt leczenia raka szyjki macicy;
- koszt leczenia brodawek płciowych;

Powyższe kategorie kosztowe ponoszone są przez płatnika lub płatnika i pacjenta (tj. koszt szczepionek i farmakoterapii leczenia brodawek płciowych).

Efektywność kliniczna

W analizie uwzględniono następujące parametry efektywności klinicznej:

- skuteczność ogólna szczepień przeciwko HPV z zastosowaniem produktu Silgard i Cervarix;
- skuteczność w zapobieganiu CIN, raka szyjki macicy i brodawek płciowych;
- ochrona krzyżowa względem zakażeń innym typem wirusa niż zawarty w szczepionce;
- jakość życia w poszczególnych stanach zdrowia.

Uwzględniono również: śmiertelność ogólną populacji (określoną w oparciu o tablice trwania życia dla populacji generalnej w Polsce), śmiertelność z powodu raka szyjki macicy, rozpowszechnienie zakażeń HPV i brodawek płciowych, rozkład poszczególnych typów HPV w Polsce oraz odsetek kobiet poddawanych regularnie skriningowi.

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.

Model

W analizie zastosowano kohortowy model Markowa Global Cervarix Model opracowany na zlecenie GSK przez Demarteau i.in, a następnie zaadoptowany do warunków polskich. Model wnioskodawcy, dostarczony do Agencji sporządzony został w formie skoroszytu kalkulacyjnego (Microsoft Office Excel z wykorzystaniem makr).

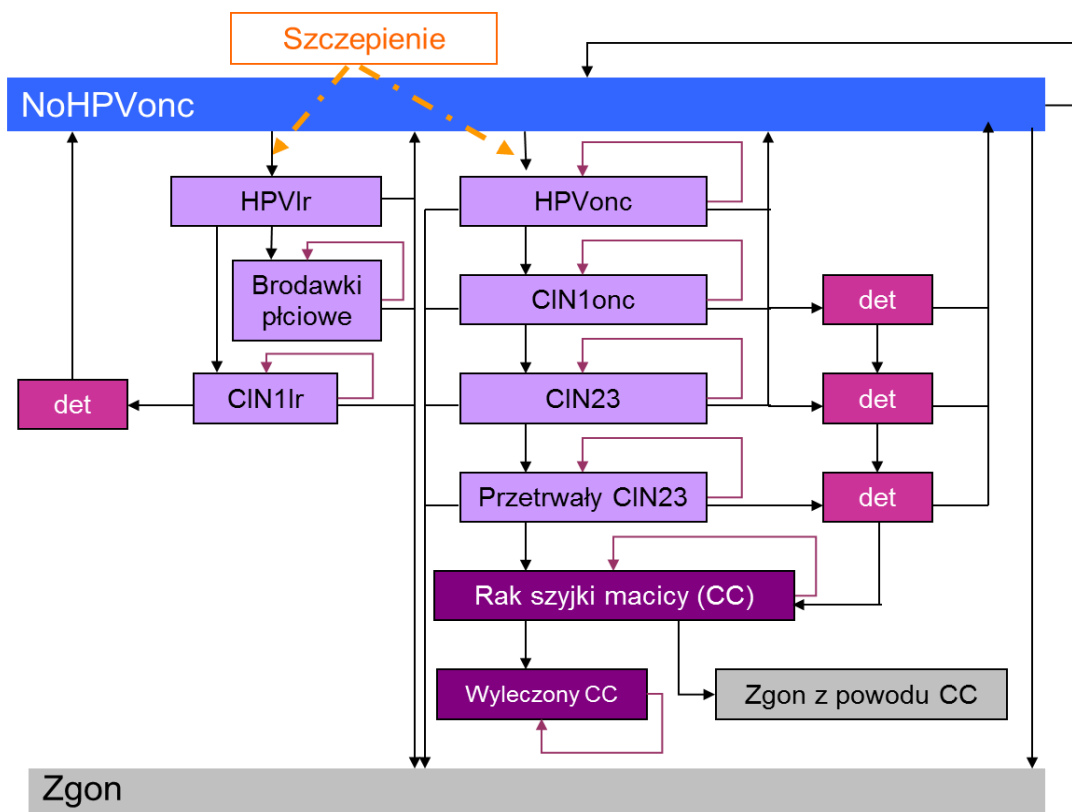
W ramach analizy podstawowej przeprowadzono modelowanie deterministyczne, a w wielokierunkowej analizie wrażliwości wykorzystano modelowanie probabilistyczne. Dożywotni horyzont czasowy analizy podzielony został na 1-roczone cykle.

Model ten zawiera 3 moduły: naturalny przebieg choroby, skrining i szczepienie, w których rozważane są następujące stany zdrowia:

- brak HPV;
- onkogenny HPV;
- CIN1;
- CIN23;
- przetrwały CIN23;
- rak szyjki macicy;
- wyleczony rak szyjki macicy;
- wykryty/zdiagnozowany CIN1 (w module skrining);
- wykryty/zdiagnozowany CIN23 (w module skrining);
- zgon z powodu szyjki macicy;
- zgon z innych powodów

Schematyczna struktura modelu wnioskodawcy przedstawiona została na poniższym rysunku.

Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy



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

Szczegółowe dane wejściowe do modelu, uwzględnione w podstawowym wariancie analizy wnioskodawcy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

3. *Analizowany model nie uwzględnia szczepienia populacji chłopców ani przenoszenia się wirusa pomiędzy kohortami w różnym wieku i różnej płci oraz zmniejszenia liczby kobiet zakażonych wirusami HPV w społeczeństwie wskutek szczepienia kolejnych roczników. W tym celu wykorzystuje się modele dynamiczne, które uwzględniają zmienny poziom podatności na zakażenia w czasie, uwzględniając również inne, niż wirusy, czynniki wpływające na ochronę immunologiczną. Modele te wskazują, że dodatkowe szczepienie chłopców nie poprawia efektywności kosztowej wyników w przypadku, gdy wyszczepialność w populacji dziewcząt jest niska.*
 4. *Model analizuje wszystkie typy HPV onkogenne i HPV niskiego ryzyka onkogenego zbiorczo, przez co nie uwzględnia zróżnicowania progresji lub regresji zakażenia każdym z typów HPV, które mogą być różne.*
 5. *Stosunkowo niska wiarygodność dostępnych w Polsce danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości i zapadalności na onkogenne i nieonkogenne typy wirusa brodawczaka ludzkiego. Dostępne publikacje w zestawieniu z wiarygodnymi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów prawdopodobnie przedstawiają dane zaniżone. Przyjęcie niskich wartości zapadalności na określone typy HPV może prowadzić do zaniżenia opłacalności szczepień przeciwko HPV.*
-
-
8. *W analizie przyjęto założenie o dożywotniej trwałości ochrony szczepień przeciwko HPV. Założenie jest to z pewnością założeniem optymistycznym, jednak jak wykazano w niniejszej analizie przyjęcie krótszego czasu utrzymywania się ochrony szczepień nie wpływa istotnie na uzyskiwane wyniki.*

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	n/d
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	n/d
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	n/d
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Uwzględniono populację 14-latek podawanych szczepieniu przeciw HPV.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	n/d
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	Szczepionkę Cervarix porównano z aktualną praktyką kliniczną tj. z brakiem szczepienia (wykonywany jest skrining) oraz dodatkowo, z alternatywną technologią nier refundowaną aktualnie w Polsce – szczepionką Silgard.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	Analiza kosztów-użyteczności
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	Płatnika publicznego i wspólna
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	n/d
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	n/d

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	Uwzględniono dożywny horyzont czasowy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	n/d
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	Nie pominięto
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	n/d
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	n/d
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	?	Szczegółowe uwagi opisano w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

* - 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 oraz błędów w przyjętej metodyce obliczeń.

Poziom odpłatności

W analizie przyjęto, iż lek przy zaproponowanej cenie zbytu netto będzie kwalifikował się do 30% poziomu odpłatności dla pacjenta. Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji założenie to jest poprawne jedynie w przypadku uwzględnienia, iż czas stosowania wnioskowanej technologii przekracza 30 dni. Zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 4 i w nawiązaniu do art. 14 ust 1 pkt 2 a Ustawy o refundacji kwalifikacja do poziomu odpłatności 30% zachodzi, gdy lek nie został zakwalifikowany do innych kategorii odpłatności, tj. odpłatności ryczałtowej, którą stosuje się gdy lek wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę.

Nie mniej jednak, warto zwrócić uwagę, że zapisy Ustawy o refundacji nie precyzują pojęcia czasu „stosowania” leku, a interpretacja tego zapisu może dotyczyć zarówno efektywnej długości podawania leku (tj. wymagane 3 dawki leku stosowane raz dziennie, czyli 3 dni terapii) jak i całkowitego okresu stosowania (tj. podania 3 dawek zgodnie ze schematem w czasie 6 miesięcy). Tym samym w pierwszej z rozpatrywanych interpretacji lek kwalifikowałby się do odpłatności dla pacjenta na poziomie 50% (jako lek, którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania nie przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę), a w przypadku drugiej do 30% (jako lek, którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę).

Mając na uwadze niepewną interpretację powyższych przepisów ustawowych, a w związku z tym możliwość zakwalifikowania leku do odpłatności zarówno na poziomie 30% jak i 50%, Agencja przeprowadziła obliczenia własne, w których przedstawiono wyniki dla obu rozwiązań.

Metodyka wyznaczania cen progowych

W obliczeniach progowych cen zbytu leku w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono zmiany odpłatności za lek, która zachodzić będzie w przypadku przekroczenia wartości granicznej. Należy bowiem zauważyć, że zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji poziom odpłatności dla świadczeniobiorcy (a zatem również wysokość refundacji NFZ) zależy bezpośrednio od ceny leku. Tym samym, wykazanie w analizowanym przypadku wyższej wartości ceny progowej zbytu netto niż [] poziom odpłatności pacjenta ulegnie zmianie z 30% na odpłatność ryczałtową (zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 2 a Ustawy o refundacji miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę).

Warto również zwrócić uwagę, że w wariancie podstawowym poziom odpłatności za lek istotny jest jedynie w perspektywie płatnika publicznego, gdyż w perspektywie wspólnej pod uwagę brana jest cena detaliczna leku, której wysokość nie zależy od poziomu odpłatności.

Agencja poprawiła zatem metodykę wyznaczania cen progowych leku, tak aby uwzględniała ewentualną zmianę odpłatności pacjenta oraz płatnika.

Wyszczepialność populacji

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyszczepialność analizowanej kohorty pacjentów na poziomie 24%. Wartość ta określona została na podstawie założenia, iż w przypadku refundacji leku w Polsce z odpłatnością 30% dla pacjenta odsetek zaszczepionych osób będzie na zbliżonym poziomie jak we Francji, gdzie poziom refundacji leku jest porównywalny tj. odpłatność pacjenta 35%. Warto zwrócić uwagę, iż dane te pochodzą z 2008 r., a szczepionka została zarejestrowana w Unii Europejskiej przez EMA 20.09.2007 r. Można więc przypuszczać, że przedstawione wartości mogą być zaniżone ze względu na zbyt krótki okres czasu potrzebny na wysycenie lekiem rynku.

Ponadto, warto jest zwrócić uwagę, iż uwzględniona 24% wyszczepialność jest niższa niż zakładana przez Polską Koalicję na Rzecz walki z Rakiem Szyjki Macicy. Wg oszacowań Polskiej Koalicji, przy założeniu odpłatności ryczałtowej za lek wyszczepialność w Polsce powinna wynieść ok 75%.

W związku z powyższym uwzględniony odsetek pacjentów, którzy poddani zostaną szczepieniu wnioskowanym lekiem może być zaniżony. Nie mniej jednak, wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wrażliwości, w której wykazano, iż parametr ten ma znikomy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej dla leku Cervarix. W związku z powyższym Agencja nie korygowała przyjętych założeń dotyczących wyszczepialności wnioskowanym lekiem.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach (Tabela 26, Tabela 27) zestawiono wyniki analizy kosztów-konsekwencji przedstawione w analizie wnioskodawcy w dożywotnim horyzoncie czasowym dla porównania szczepionki:

- Cervarix+Skrining vs Skrining
- Cervarix+Skrining vs Silgard+Skrining.

Wyniki w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej różnią się ze względu na współfinansowanie szczepienia oraz farmakoterapii brodawek płciowych.

Tabela 26. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym

Tabela 27. Zestawienie kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym (PLN)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 28. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

*wartości niezdykontowane dla kohorty 182 tys. kobiet z populacji docelowej

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy progowej w analizie wnioskodawcy

Analizując powyższe wyniki trzeba mieć na uwadze, że w obliczeniach wnioskodawcy przyjęto stałą wysokość poziomu odpłatności dla pacjenta za lek, równą 30%. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji wysokość poziomu odpłatności dla pacjenta zależy bezpośrednio od ceny leku, w związku z czym, w analizowanej sytuacji w przypadku wzrostu ceny leku poziom odpłatności będzie mógł przyjąć wartość ryczałtową.

Powyższa sytuacja istotna jest jedynie w perspektywie płatnika publicznego, gdyż zmiana poziomu odpłatności za lek nie wpływa na wysokość ceny detalicznej, uwzględnionej w perspektywie wspólnej.

W związku z powyższym w obliczeniach wnioskodawcy poprawiono wysokość cen progowych leku określonych w perspektywie płatnika publicznego, tak aby uwzględniały one zmieniającą się odpłatność pacjenta oraz płatnika. Wyniki przedstawiono w rozdziale 4.5.4 Obliczenia własne Agencji.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej 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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

Nazwa	Lp	Wzrost				Ciężar ciała			
		Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost

		Cervarix	Zmiany przednowotworowe szyjki macicy				Rak szyjki macicy			
			Wzrost	Waga	CIężar ciała	CIężar ciała	Wzrost	Waga	CIężar ciała	CIężar ciała
Cervarix	14 lat	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	1	1	1	1	1	1	1	1
	15 lat	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	1	1	1	1	1	1	1	1
	16 lat	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	1	1	1	1	1	1	1	1
	17 lat	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	1	1	1	1	1	1	1	1
	18 lat	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	1	1	1	1	1	1	1	1

[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]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze opisane w powyższym rozdziale niepewności dotyczące metodyki przeprowadzonych obliczeń w analizie wnioskodawcy Agencja zdecydowała o przeprowadzeniu obliczeń własnych. W analizie obliczono wyniki ICUR oraz ceny progowe leku z uwzględnieniem 50% poziomu odpłatności, a także skorygowano obliczenia cen progowych leku z uwzględnieniem 30% poziomu odpłatności. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

[Redacted]

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

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych szczepionki Cervarix stosowanej u dziewcząt w wieku 14 lat w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z finansowaniem leku Cervarix ze środków publicznych w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).

Populacja i wielkość sprzedaży

Jako populację docelową przyjęto dziewczęta w wieku 14 lat, niezależnie od narażenia na zakażenie HPV, status serologiczny lub obecność DNA HPV przed szczepieniem.

Wielkość populacji oszacowano z wykorzystaniem danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) w Polsce oraz danych o poziomie wyszczepialności w innych krajach EU.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

2 lata (2014 – 2015)

Kluczowe założenia





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	Korzystano z danych GUS oraz danych o poziomie wyszczepialności populacji w innych krajach europejskich.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag.
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	Nie dotyczy – brak obecnie refundowanych leków w analizowanym wskazaniu.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Nie dotyczy – brak danych NFZ.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	?	Przyjęto założenie, że Cervarix finansowany będzie z odpłatnością pacjenta na poziomie 30% ceny. Nie mniej jednak założenie to nie zostało w pełni uzasadnione (jak opisano wcześniej w części raportu dotyczącej analizy ekonomicznej). W opinii Agencji uzasadnione jest także

		przyjęcie założenia o 50% poziomie odpłatności leku (tj. lek stosowany poniżej 30 dni). Wyniki analizy z uwzględnieniem 50% odpłatności za lek przedstawiono w rozdziale 5.3.2 Obliczenia własne Agencji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęto, że lek finansowany będzie w ramach nowej grupy limitowej.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie dotyczy –
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

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

Wiek populacji docelowej

W analizie przyjęto, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, iż populację docelową stanowią będą 14-letnie dziewczęta. Warto jest jednak zwrócić uwagę, iż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego szczepionka Cervarix zarejestrowana została do stosowania u osób od ukończenia 9 r.ż., bez wskazania górnej granicy wieku. Przyjęte w analizie wnioskodawcy rozwiązanie o ograniczeniu populacji docelowej do jednej grupy wiekowej uzasadnione zostało wyłącznie względami ekonomicznymi, a wybór grupy 14-latek podyktowany został względami organizacyjnymi. Aby osiągnąć wystarczający poziom wyszczepialności populacji docelowej, przyjęto, że szczepionka Cervarix powinna być podawana razem z dawką przypominającą szczepionki przeciwko błonicy i tężcowi, wpisanej w kalendarz szczepień obowiązkowych w wieku 14 lat. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wnioskowany lek podawany jest 3-krotnie w schemacie 0, 1, 6 miesięcy lub 0, 2, 6 miesięcy, w związku z czym łączne podanie obu szczepionek (tj. wnioskowanej oraz przeciwko błonicy i tężcowi) dotyczy będzie wyłącznie 1 dawki leku.

Jednocześnie zgodnie z wynikami badania Izdebski 2011, średnia wieku inicjacji seksualnej w Polsce to 18,8 lat (18,7 w przypadku mężczyzn i 18,8 w przypadku kobiet), a odsetek osób rozpoczynających życie seksualne w Polsce poniżej 16 r.ż. wynosi ok 9,6% ogółem (11,4% w przypadku mężczyzn i 7,9% w przypadku kobiet). W związku z powyższym prawdopodobieństwo inicjacji seksualnej w grupie 14-latek jest dość niskie, a zatem również infekcja wirusem HPV w tej grupie docelowej.

Z drugiej strony warto podkreślić, iż efektywność kliniczna szczepionki Cervarix oceniana była w badaniu rejestracyjnym PATRICIA w populacji w wieku 15-25 lat, którego wyniki ekstrapolowano na młodszą grupę wiekową w oparciu o tzw. *immunobridging*. Wnioskowanie na temat porównywanej skuteczności w grupie młodszych dziewcząt potwierdzono wysoką immunogennością w badaniach typu *bridging studies*.

Kolejnym z argumentów przemawiających za uwzględnieniem starszej populacji docelowej jest nieznaną czas utrzymywania się ochrony dla szczepionki. W odnalezionych badaniach klinicznych odsetek seropozytywnych kobiet w grupie Cervarix w najdłuższym okresie obserwacji wynoszącym 8,4 lat (średnio 7,9 lat) równy był 100%. Brak jest jednak wieloletnich badań obserwacyjnych, które potwierdziłyby czas utrzymywania się ochrony dla szczepionki oraz zakładanych długoterminowych efektów zdrowotnych. Mając na uwadze powyższe oraz średni wiek inicjacji seksualnej w Polsce wskazana populacja docelowa wydaje się być odpowiednia do rozpoczęcia szczepień lekiem Cervarix.

Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji określono zgodnie z prognozą GUS w latach 2014-2015 oraz poziomem wyszczepialności, określonym w oparciu o dane z innych krajów europejskich o zbliżonym poziomie odpłatności za lek tj. 24% wyszczepialności dla Francji przy odpłatności pacjenta na poziomie 35%. Warto jest zwrócić uwagę, iż poziom ten jest niższy niż zakładany przez Polską Koalicję na Rzecz walki z Rakiem Szyjki Macicy, który wskazywał na 75% wyszczepialność w Polsce przy założeniu odpłatności ryczałtowej za lek (3,20 PLN). Co więcej uwzględnione w analizie dane o poziomie wyszczepialności we Francji pochodzą z 2008 r. (szczepionka została zarejestrowana w Unii Europejskiej przez EMA 20.09.2007 r.), w związku z czym można przypuszczać, iż dane te mogą być zaniżone ze względu na zbyt krótki okres czasu potrzebny na wysycenie rynku lekiem.

Co więcej, analizowane w raporcie wnioskodawcy dane dotyczące poziomu wyszczepialności w innych krajach europejskich w zależności od poziomu dopłaty pacjenta pochodzą z 2010 r. Należy zwrócić uwagę, iż dane te są częściowo nieaktualne w odniesieniu do poziomu refundacji, przedstawionego we wniosku refundacyjnym dla leku Cervarix z 2013 r.

Co więcej, mając na uwadze opisane poniżej uwagi dotyczące uwzględnionego poziomu odpłatności za lek (30% vs 50%) przyjęte założenie o wyszczepialności populacji docelowej w analizie wnioskodawcy może być obciążone znacznym błędem.

Poziom odpłatności

W analizie przyjęto, iż lek przy zaproponowanej cenie zbytu netto będzie kwalifikował się do 30% poziomu odpłatności dla pacjenta, przyjmując tym samym w obliczeniach (jak opisano to wcześniej w AE) założenie, że czas terapii wynosi ponad 30 dni (za art. 14 ust 1 pkt 4 w nawiązaniu do art. 14 ust 1 pkt 2 a *Ustawy o refundacji*). Nie mniej jednak, warto zwrócić uwagę, że zapisy *Ustawy* nie precyzują pojęcia czasu „stosowania” leku, a interpretacja tego zapisu może dotyczyć zarówno efektywnej długości podawania leku (tj. wymagane 3 dawki leku stosowane raz dziennie, czyli 3 dni terapii) jak i całkowitego okresu stosowania (tj. podania 3 dawek zgodnie ze schematem w czasie 6 miesięcy). Tym samym w pierwszej z rozpatrywanych interpretacji lek kwalifikował by się do odpłatności dla pacjenta na poziomie 50% (jako lek, którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania nie przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę), a w przypadku drugiej do 30% (jako lek, którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę).

Mając na uwadze niepewną interpretację powyższych przepisów prawnych, a w związku z tym zakwalifikowanie leku do odpłatności zarówno na poziomie 30% jak i 50% Agencja przeprowadziła obliczenia własne z podziałem na oba warianty rozwiązań.

Badania skringowe

W analizie wnioskodawcy pominięte zostały koszty skringu, wykonywanego w ramach profilaktyki zmian nowotworowych szyjki macicy w Polsce, ze względu, iż nie są to koszty różniące obu scenariuszy (pomimo szczepień należy w dalszym ciągu przeprowadzać kontrolne badania cytologiczne). Warto zwrócić uwagę, że badania te w ramach Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy wykonywane są raz na 3 lata w grupie wiekowej 25-59 r.ż., podczas gdy populację docelową niniejszej analizy stanowią 14-letnie dziewczęta. Tym samym w przyjętym 2-letnim horyzoncie czasowym koszty

badań przesiewowych nie wystąpią. Nie mniej jednak, przy odpowiednio długim horyzoncie czasowym inkrementalne wydatki płatnika mogą się różnić od obliczonych w analizie wnioskodawcy, ze względu m.in. na wystąpienie efektów terapeutycznych (odległych w czasie) ocenianej interwencji.

Kategorie kosztów

W analizie przyjęto, że aktualnie nie występują żadne koszty związane ze szczepieniem przeciw HPV w Polsce w związku z czym wydatki w scenariuszu istniejącym równe są 0 PLN, a wydatki scenariusza nowego są tożsame z wartościami inkrementalnymi. Podejście to stanowi uproszczenie modelu, gdyż w rzeczywistości szczepienia są wykonywane aktualnie w Polsce w ramach programów samorządowych. Jednocześnie, założenie o sprzedaży nier refundowanego leku Silgard jedynie w scenariuszu nowym nie zostało również odpowiednio uzasadnione.

Nie mniej jednak, przyjęte uproszczenia nie wpływają na obliczone inkrementalne wydatki płatnika publicznego, a jedynie mogą zawyżać koszty inkrementalne ponoszone w perspektywie wspólnej. Tym samym można uznać to za podejście konserwatywne niniejszej analizy.

Dawkowanie

W analizie wnioskodawcy założono 100% *compliance* dla szczepionej populacji docelowej (tj. każda z pacjentek otrzyma zakładane 3 dawki leku). Jest to podejście konserwatywne, zawyżające wyniki analizy, które w odniesieniu do niepewności związanych z przewidywaną liczebnością populacji docelowej można uznać za poprawne rozwiązanie.

Jednocześnie, w odnalezionych rekomendacjach klinicznych (ECDC 2012) zwrócono uwagę na brak różnic pomiędzy efektywnością szczepionki dwuwalentnej gdy podane zostały dwie a trzy dawki szczepienia, oraz że szczepienia są równie efektywne gdy zalecany schemat był stosowany inaczej niż było to rekomendowane. Ponadto wskazano, iż 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, u kobiet w wieku odpowiednio 9-13 lat oraz poniżej 15 r.ż.

Mając na uwadze powyższe, Agencja przeprowadziła obliczenia własne w wariancie dodatkowym, w którym uwzględniono refundację 2 dawek leku w populacji docelowej.

Udział szczepionek refundowanych

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	populacja kobiet >9 r.ż.
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 182 586 Rok 2: 175 982
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) oraz płatnika publicznego i pacjenta decyzji związanej z finansowaniem leku Cervarix ze środków publicznych w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

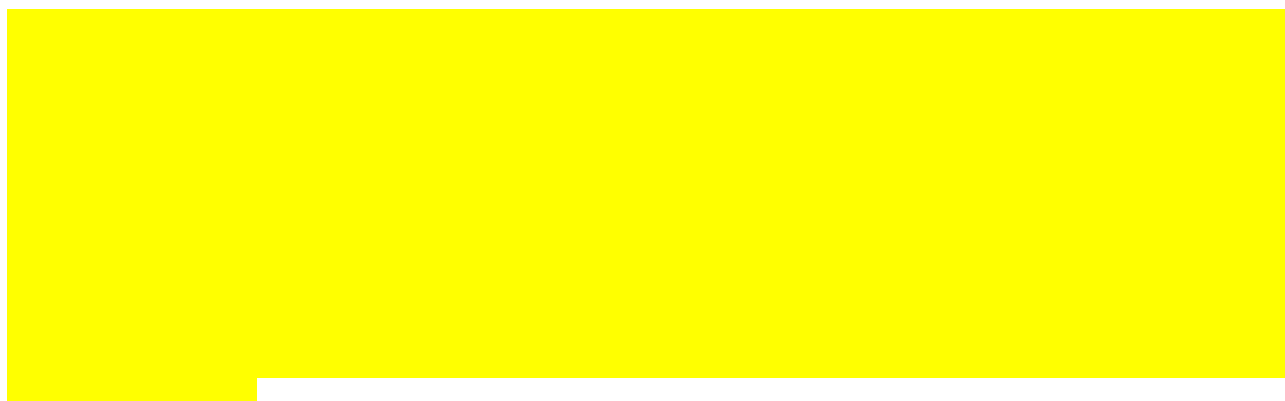
Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 40. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



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 Cervarix u nastoletnich dziewcząt w wieku ok 12 lat oraz wprowadzenia 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 41. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS 2013/2008 Francja	Cervarix	Zalecenia z 2008 r.: Umieszczenie szczepionki na liście refundacyjnej: 65 % dla dziewcząt w wieku 14 lat. Dodatkowo zaleca się szczepić kobiety w wieku 15 - 23 lat, które nie rozpoczęły współżycia lub nie minął rok od pierwszego kontaktu. Aktualizacja z 2013 r.: Umieszczenie szczepionki na liście refundacyjnej 65% dla dziewcząt w wieku 11 – 14 lat. Dodatkowo zaleca się szczepić kobiety przed ukończeniem 20 r.ż. (tj. do 19 lat), które nie rozpoczęły współżycia.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p>HCN 2008, Health Council of the Netherlands, Holandia</p>	<p>Cervarix + Gardasil</p>	<p><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.</p> <p>Ministerstwo Zdrowia przyjęło rekomendację:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania wskazują, że połączenie programu szczepień z programem badań przesiewowych w znaczący sposób obniży zachorowalność oraz śmiertelność z powodu raka szyjki macicy połączenie obu programów skutkuje osiągnięciem wyniku 21 000 – 30 000 euro za QALY, większą efektywność kosztową można uzyskać przy obniżeniu ceny szczepionek.
<p>HIQA 2010/2008, Health Information and Quality Authority, Irlandia</p> <p>Rekomendacja przyjęta przez Ministerstwo Zdrowia w maju 2010 r.</p>	<p>Cervarix + Gardasil</p>	<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"> 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. 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. 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. 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.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC 2007, Australia	Cervarix	<u>Zalecenia:</u> Wprowadzenie szczepionki do Narodowego Programu Szczepień dla dziewcząt w wieku 12-13 lat oraz 2-letniego programu <i>catch-up</i> dla dziewcząt i kobiet w wieku 13-26 lat. Producent szczepionki zapewni taki sam wkład w populacyjny program wczesnego wykrywania raka szyjki macicy jak producent szczepionki czterowalentnej oraz utrzyma rejestr osób zaszczepionych. Zasady podziału ryzyka powinny być takie same w stosunku do producentów obu szczepionek. <u>Uzasadnienie:</u> - potrzeba dostępu do więcej niż jednej szczepionki; - akceptowalny współczynnik efektywności kosztów dla nowo zaproponowanej ceny; - brak możliwości decyzyjnej pacjent w sprawie wyboru rodzaju szczepionki; - akceptacja większości założeń przedłożonej do oceny nowej analizy ekonomicznej (Ponieważ jedną z głównych przyczyn poprzedniego odrzucenia wniosku była wartość utraty zdrowia związana z brakiem ochrony przed brodawkami płciowymi w przypadku gdy stosowany byłby Cervarix a nie Gardasil, w nowym wniosku zaproponowano nową, niższą cenę. To poskutkowało osiągnięciem wyniku 45 000 AU\$ – 75 000 AU\$ za QALY).
GHCS & FJC 2007 The German Health Care System and the Federal Joint Committee Der Gemeinsam Bundesausschus Niemcy	Nie określono	<u>Zalecenia:</u> Szczepienie przeciwko HPV wpisane do kalendarza szczepień, dla 12-17 letnich dziewcząt. Zalecenie podania 3 dawek szczepionki.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

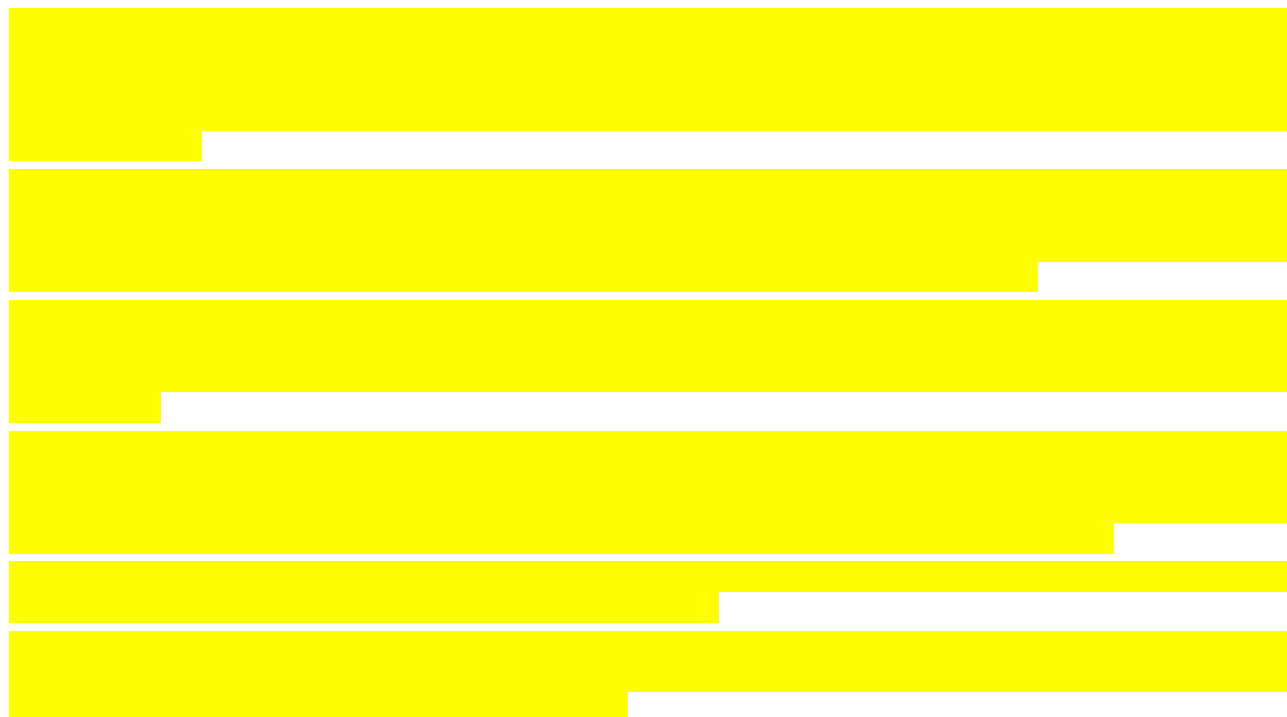
Tabela 42. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące szczepionki Cervarix w zapobieganiu zakażeniom HPV – podsumowanie

	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 Walki 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)
	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)

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
	USA	ACIP 2011	+			U dziewcząt 11-12 lat, <i>catch-up</i> w grupie 13-26 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	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 2007	+			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

*w tabeli nie uwzględniono 2 rekomendacji: NYDH 2013 USA, CPS 2007 Kanada, gdyż w dokumenty te odnosiły się do leku Gardasil.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach



⁴ 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.

Lp.	Imię i nazwisko		Adres		Data urodzenia		Data badania		Wynik badania
	Imię	Nazwisko	Ulica	Kod pocztowy	DD	MM	RR	RR	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





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 udzieliło 3 ekspertów, w tym prof. dr hab. n med. Stanisław Radowicki - Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii. Pan prof. przekazał informację o konieczności odroczenia wykonania opinia dla AOTM ze względu na „*stanowisko Rządu Japonii, który wycofał swoje rządowe rekomendacje stosowania szczepionki przeciw HPV. Przyczyną tego jest stwierdzenie bardzo wysokiego odsetka działań niepożądanych po podaniu szczepionki (...).*”

W trakcie weryfikacji analizy bezpieczeństwa odnaleziono informację WHO komentującą stanowisko Japonii w sprawie refundacji szczepień anty HPV. Przypadki zespołu algodystroficznego (CPRS ang. *complex regional pain syndrome*) były zgłaszane w Japonii, gdzie dystrybucja szczepionek anty HPV przekroczyła 8 milionów dawek. Zgodnie z informacją na stronie WHO (*Global Advisory Committee on Vaccine Safety, raport of meeting held 12-13 June 2013*) zgłoszenia te zwróciły uwagę mediów w Japonii, a liczba zgłoszonych przypadków wzrosła do 24 ale tylko 7 z nich zostało zgłoszone za pośrednictwem zwykłych kanałów nadzoru postmarketingowego. W wielu przypadkach weryfikacja przez komitet ekspertów nie mogła ustalić związku przyczynowo-skutkowego ze szczepieniem.

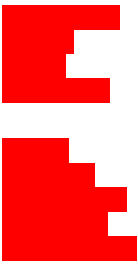
Japonia nadal zapewnia szczepionki przeciw HPV w swoim programie krajowym, ale aktywnie nie zaleca jej użycia.

Źródło: pismo Prof. Radowickiego

http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Jun_2013/en/

Opinie pozostałych ekspertów klinicznych, którzy przekazali stanowiska przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Cervarix 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
	<p>Według ostatnich polskich danych epidemiologicznych z roku 2012, rak szyjki macicy zajmuje 6-te miejsce zarówno w zachorowalności jak i umieralności na nowotwory złośliwe u kobiet. W tymże roku zachorowało 3050 kobiet a zmarło 1720 kobiet, co stanowi 4% wszystkich zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet. W tej liczbie nie są ujęte stany przedrakowe szyjki macicy (CIN2 i CIN3). Przyczyną rozwoju stanów przedrakowych i raków inwazyjnych szyjki macicy jest przetrwała infekcja HPV; w 90% przypadków raka szyjki macicy wykrywane są HPV.</p> <p>Szczepienia przeciwko HPV rekomendowane są przez WHO, CDC, AAP i ECDC.</p> <p>Szczepionka Cervarix wykazuje efektywność przeciw HPV 16 i 18 oraz krzyżową przeciw HPV 31, 33, 45 i 51.</p> <p>Średni wiek inicjacji seksualnej dziewcząt w Polsce według Izdebskiego to 18,7 lat, a więc wiek 14 lat to odpowiedni, aby dziewczęta nie były jeszcze zakażone HPV.</p> <p>Szczepionka powinna być finansowana ze środków publicznych, podobnie jak to jest w większości krajów Unii Europejskiej – (www.ecdc.europa.eu). Z ekonomicznego rachunku wynika, że droższe jest leczenie stanów przedrakowych i raka szyjki macicy niż szczepienie.</p>	<p>Nie ma argumentów przeciw stosowaniu szczepionki Cervarix.</p>	<p>Mam wątpliwości co do bezpłatnego stosowania trzech dawek szczepionki (zgodnie z wnioskiem lek miałby być dostępny dla pacjenta za odpłatnością w wysokości 30%, przyp. analityka). Badania efektywności szczepionki w grupie kobiet z Costa Rica po 4 latach od szczepienia wykazały, że u szczepionych 3-ma dawkami wydajność przeciw przetrwałej infekcji wyniosła 80,9%, 84% dla dwóch dawek i 100% dla jednej dawki.</p>
<p>Prof. dr hab. n med. Anna Dobrzańska</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii</p>	<p>Polski Program Szczepień Ochronnych umieszcza szczepionkę przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego w grupie „Zalecane” chociaż są uzasadnienia merytoryczne dla szczepień populacyjnych, nieodpłatnych.</p>	<p>Ekspert nie wskazał argumentów przeciw finansowaniu.</p>	<p>Próba działań profilaktycznych, a właściwie ich poprawa poprzez częściowe finansowanie szczepień zmniejszających liczbę zachorowań na raka szyjki macicy jest uzasadniona.</p>

Źródło: , stanowisko prof. Dobrzańskiej

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac nad analizą niw 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: **Cervarix, 20 µg/20 µg** zawiesina do wstrzykiwań, domięśniowa, ampułko-strzykawka 0,5 ml, kod EAN: 5909990064748, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę 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.

Produkt miałby być finansowany w ramach nowej grupy limitowej z 30% odpłatnością pacjenta.

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 gruczolowy (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 technologię medyczną można uznać inną szczepionkę anty HPV, a mianowicie Silgard.

Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy, jako komparatory dla szczepionki Cervarix w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy u kobiet wskazano szczepionkę czterowalentną Silgard (Gardasil) oraz placebo albo szczepionkę inną niż przeciwko HPV.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono następujące porównania i włączono następujące badania kliniczne:

- 1 badanie kliniczne porównujące Cervarix vs. Silgard: HPV-010,
- 7 badań porównujących Cervarix z innymi szczepionkami:
 - 5 badań, w których interwencję kontrolną dla leku Cervarix stanowiła szczepionka WZW A (HPV-009, HPV-013, HPV-032, HPV-033, PATRICIA)
 - 1 badanie, w którym interwencję kontrolną dla leku Cervarix stanowiła szczepionka WZW B (HPV-030)
 - 1 badanie, w których interwencję kontrolną dla leku Cervarix stanowiła szczepionka WZW AB (HPV-029)
- 5 badań w których interwencję kontrolną stanowiło Al(OH)₃ (HPV-031, HPV-035, HPV-038, Sow 2012, HPV-001/007/023)
- 1 badanie w którym porównywano Cervarix z brakiem interwencji Khatun 2012,
- 7 prac porównujących szczepionkę Silgard vs. placebo: FUTURE I, FUTURE II, FUTURE III, Kang 2008, Li 2012, Reisinger 2007 oraz V501-007.
- Przeprowadzono także pośrednie porównanie Cervarix vs. Silgard.

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

Głównymi ograniczeniami analizy wskazanymi przez wnioskodawcę były:

- brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność szczepionki Cervarix z efektywnością szczepionki Silgard w odniesieniu do takich punktów końcowych jak śródnowotworowa neoplazja szyjki macicy, nieinwazyjny rak szyjki macicy oraz infekcje i przetrwałe infekcje wirusowe,
- zastosowanie szczepionki przeciwko WZW typu A i/lub typu B jako komparatora w przypadku badań klinicznych dla porównania Cervarix vs. PLC,
- w większości badań klinicznych wiek kobiet odbiega od zakładanego w programie szczepień populacyjnych,

- w przypadku badania FUTURE I/II, konieczne było przeprowadzenie własnych obliczeń w odniesieniu do częstości występowania zmian CIN1+, CIN2+ oraz CIN3+, które wobec braku dostępu do indywidualnych danych kobiet uczestniczących w badaniu obarczone są dużą niepewnością przeszacowania wyników na korzyść szczepionki Silgard w porównaniu do placebo.

Wyniki bezpośredniego porównania Cervarix vs Silgard:

Istotną statystycznie przewagę preparatu Cervarix nad preparatem Silgard wykazano dla następujących punktów końcowych:

- seropozytywność względem HPV-16 po 24 miesiącach (RD=0,01 [0,001;0,03], NNT=82,2 [32,41; 1 111,11]),
- seropozytywność względem HPV-18 po 24 miesiącach (RB=1,23 [1,18; 1,31], RD=0,19 [0,15; 0,23], NNT=5,30 [4,26; 6,71]),
- odpowiedź limfocytów T CD4+ względem HPV-16 i HPV-18 (odpowiednio RB=1,52 [1,11; 2,37], RD=0,31 [0,08; 0,54], NNT=3,24 [1,85; 12,34] dla HPV-16 oraz RB=1,86 [1,17; 3,26], RD=0,34 [0,09; 0,56], NNT=2,92 [1,79; 11,20] dla HPV-18),
- pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 w wydzielinie szyjkowo-pochwowej (odpowiednio RB=1,39 [1,04; 1,95], RD=0,22 [0,02; 0,40], NNT=4,55 [2,48; 44,87] dla HPV-16 oraz RB=1,74 [1,17; 2,71], RD=0,29 [0,08; 0,48], NNT=3,41 [2,09; 11,77] dla HPV-18),
- odpowiedź limfocytów pamięci B względem HPV-18 (RB=1,44 [1,02; 2,14], RD=0,23 [0,01; 0,44], NNT=4,28 [2,28; 83,51]),
- seropozytywność względem HPV-45 (RB=4,92 [1,28; 19,56], RD=0,12 [0,02; 0,23], NNT= 8,28 [4,32; 40,09]),
- odpowiedź limfocytów T względem HPV-31 i HPV-45 (odpowiednio RB=2,00 [1,35; 3,22]), RD=0,43 [0,20; 0,63], NNT= 2,31 [1,60; 5,04] dla HPV-31 oraz RB=1,67 [1,01; 2,88], RD=0,25 [0,003; 0,47], NNT= 4,00 [2,14; 325,84] dla HPV-45).

Nieistotną statystycznie przewagę preparatu Cervarix nad preparatem Silgard wykazano dla następujących punktów końcowych: seropozytywność względem HPV-16 i HPV-18 (wył. po 7 miesiącach), odpowiedź limfocytów pamięci B względem HPV-16, odpowiedź limfocytów B względem HPV-31 i HPV-45. Nie wykazano przewagi preparatu Cervarix nad preparatem Silgard dla seropozytywność względem HPV-31.

Wyniki bezpośredniego porównania Cervarix vs grupa kontrolna:

Wykazano istotną statystycznie różnicę w zmniejszeniu ryzyka po zastosowaniu szczepionki Cervarix nad grupą kontrolną dla następujących punktów końcowych:

- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+, CIN3+) związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 dla populacji:
 - **ITT-naive** - wyniki na podstawie jednego badania (**CIN1+**: RR=0,04 [0,01; 0,08], NNT=40,08 [33,83; 47,73]; **CIN2+**: RR=0,01 [0,002; 0,06], NNT=56,79 [46,54; 69,46]; **CIN3+**: RR=0,02 [0,002; 0,18]), NNT=201,94 [134,90; 281,21];
 - **ITT - CIN 1+** (3 badania): RR=0,35 [0,29; 0,43], NNT=43,10 [36,30; 53,02]; **CIN2+** (3 badania): RR=0,38 [0,30; 0,48], NNT=64,51 [52,15; 84,55], **CIN3+** (1 badanie): RR=0,54 [0,39; 0,76]), NNT=202,88 [129,52; 442,87];
 - **PP - CIN2+** (2 badania): RR=0,06 [0,02; 0,13]), NNT=82,90 [68,32; 105,41], **CIN3+** (1 badanie): RR=0,08 [0,02; 0,32]), NNT=331,90 [215,56; 553,40];
- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla populacji:
 - **ITT-naive** (1 badanie) - **CIN1+**: RR=0,50 [0,42; 0,60], NNT= 31,62 [25,18;42,15] oraz **CIN2+**: RR=0,35 [0,27;0,47], NNT=49,05 [38,49; 66,26]; jak również **CIN3+**: RR=0,07 [0,02; 0,21], NNT=132,94 [96,95; 188,04].
 - **ITT - CIN1+** (2 badania): RR=0,72 [0,65; 0,79]), NNT=38,93 [29,92; 55,72], **CIN3+** (1 badanie): RR=0,51 [0,24; 1,11], NNT=59,12 [44,40; 88,40];
- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa (HPV -16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68) dla populacji:
 - **ITT - CIN1+** (2 badania): RR=0,38 [0,22; 0,66], NNT=34,12 [22,03; 75,67]; **CIN2+** (2 badania): RR=0,33 [0,14; 0,77]), NNT=65,93 [38,18; 241,37];
 - **PP - CIN1+** (1 badanie): RR=0,35 [0,14; 0,84], NNT=39,43 [20,28; 211,91]; **CIN2+** (2 badania): RR=0,37 [0,27; 0,51], NNT=88,10 [67,95; 125,22];

- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż typ HPV-16/18 dla populacji:
 - **ITT-naive – CIN3+** (1 badanie): RR=0,18 [0,06; 0,56], NNT=389,26 [222,32; 925,93];
 - **ITT - CIN3+** (1 badanie): RR=0,55 [0,36; 0,82], NNT=300,84 [176,77; 900,09];
 - **PP - CIN2+** (1 badanie): RR=0,46 [0,33; 0,64], NNT=132,96 [92,89; 224,92];
- nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji **ITT-naive** – (1 badanie, RR=0,08 [0,01; 0,78], NNT=908,27 [416,84; 2 512,56]) oraz populacji **PP** – (1 badanie, RR=0,09 [0,01; 0,93], NNT=1 459,85 [558,35; 3 355,70]);
- nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla populacji **ITT-naive** (1 badanie, RR=0,07 [0,01; 0,67], NNT=778,82 [345,66; 1 344,09]) oraz populacji **ITT** (1 badanie, RR=0,23 [0,07; 0,76], NNT=871,08 [445,24; 3 533,57]);
- infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji **PP** (2 badania, RR=0,10 [0,03; 0,34], NNT=7,83 [4,39; 36,26]) oraz **ITT** (2 badania, RR=0,15 [0,09; 0,24], NNT=8,78 [7,26; 11,10]),
- infekcji wirusowych związanych z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa HPV dla populacji **PP** (2 badania, RR=0,76 [0,65; 0,89], NNT=11,07 [7,07; 25,57]);
- przetrwałych 6-miesięcznych i 12-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji:
 - **ITT-naive (1 badanie)**: 6-mies: RR=0,07 [0,05; 0,09], NNT=11,10 [10,16; 12,18], 12 mies: RR=0,08 [0,05; 0,12], NNT=18,18 [16,15; 20,56],
 - **ITT (4 badania)**: 6-mies: RR=0,39 [0,29; 0,53], NNT=14,65 [12,11; 18,53], 12 mies: RR=0,45 [0,34; 0,58], NNT=27,09 [20,06; 41,68],
 - **PP(3 badania)**: 6-mies: RR=0,05 [0,03; 0,10], NNT=18,76 [16,33; 22,02], 12 mies: RR=0,08 [0,04; 0,15], NNT=31,87 [26,53; 39,91],
- przetrwałych 6-miesięcznych i 12-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa HPV dla populacji:
 - **ITT (2 badania)** – jedynie dla parametrów bezwzględnych 6-mies: RD=-0,04 [-0,06;-0,01], NNT=26,02 [16,00; 69,60], 12 mies: RD=-0,03 [-0,05;-0,01], NNT=33,46 [21,71; 72,85],
 - **PP (4 badania)** - 6-mies: RR=0,78 [0,73; 0,82], NNT=22,23 [18,15; 28,70], 12 mies: RR=0,76 [0,70; 0,83], NNT=40,58 [30,92; 59,01],
- przetrwałych 6-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem innymi niż HPV-16/18/31/33/45 typami wirusa.

Wykazano także istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Cervarix w porównaniu z grupą kontrolną w odniesieniu do odsetka osób seropozytywnych względem HPV-16 (7 badań, RR=12,42 [8,13; 18,98], NNT=1,08 [1,05; 1,12]) i HPV-18 (7 badań, RR=15,57 [8,53; 28,44], NNT=1,07 [1,00; 1,16]) w okresie obserwacji od 7 do 18 miesiąca.

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

- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+) związanej z zakażeniem HPV-16/18, dla populacji PP (wyniki na podstawie jednego badania),
- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż typ HPV-16/18 dla populacji ITT,
- nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji ITT,
- infekcji wirusowych związanych z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa HPV dla populacji ITT,
- 6-miesięcznych i 12-miesięcznych przetrwałych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem innym typem onkogennym wirusa niż HPV-16/18/31/33/45 dla populacji PP oraz ITT,
- przetrwałych 12-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-31/33/45.

Wyniki pośredniego porównania Cervarix vs Silgard:

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).

Skuteczność praktyczna

Nie oceniano.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie ChPL Cervarix, odnalezionych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów literatury przedstawionych przez wnioskodawcę do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: ból głowy, bóle mięśniowe oraz reakcje w miejscu podania w tym ból, zaczerwienienie, obrzęk, zmęczenie. Do częstych działań niepożądanych (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha, swędzenie/świąd, wysypka, pokrzywka, bóle stawowe oraz gorączką (≥ 38 stopni C).

Wyniki bezpośredniego porównania Cervarix vs Silgard - badanie HPV-010

W badaniu wykazano, że zastosowanie szczepionki Cervarix w porównaniu do szczepionki Silgard istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia:

- spodziewanych miejscowych działań niepożądanych (ból, ból 3 stopnia, rumień i obrzęk w miejscu podania) lub spodziewanych systemowych działań niepożądanych (ból stawów, ból stawów 3 stopnia, zmęczenie, zmęczenie 3 stopnia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból mięśni): ogółem RR= 1,12 [1,07; 1,17], RD=0,10 [0,06; 0,14]; NNH=10,12 [7,37; 15,65];
- niespodziewanych (raportowanych spontanicznie) działań niepożądanych: RR= 1,16 [1,01; 1,35], RD=0,06 [0,002; 0,12]; NNH=16,76 [8,55; 493,58];

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka utraty z badania z powodu działań niepożądanych, a także ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych ze szczepieniem oraz medycznie istotnych działań niepożądanych. Brak istotnych statystycznie różnic między szczepionkami stwierdzono także w przypadku ryzyka systemowych działań niepożądanych, takich jak gorączka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 st., ból głowy i ból głowy 3 st., ból mięśni 3 st., wysypka, wysypka 3 st., pokrzywka i pokrzywka 3 st., ryzyka wystąpienia nowo rozpoznanych chorób przewlekłych oraz nowo zdiagnozowanych chorób autoimmunologicznych, jak również w odniesieniu do wpływu na przebieg ciąży.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

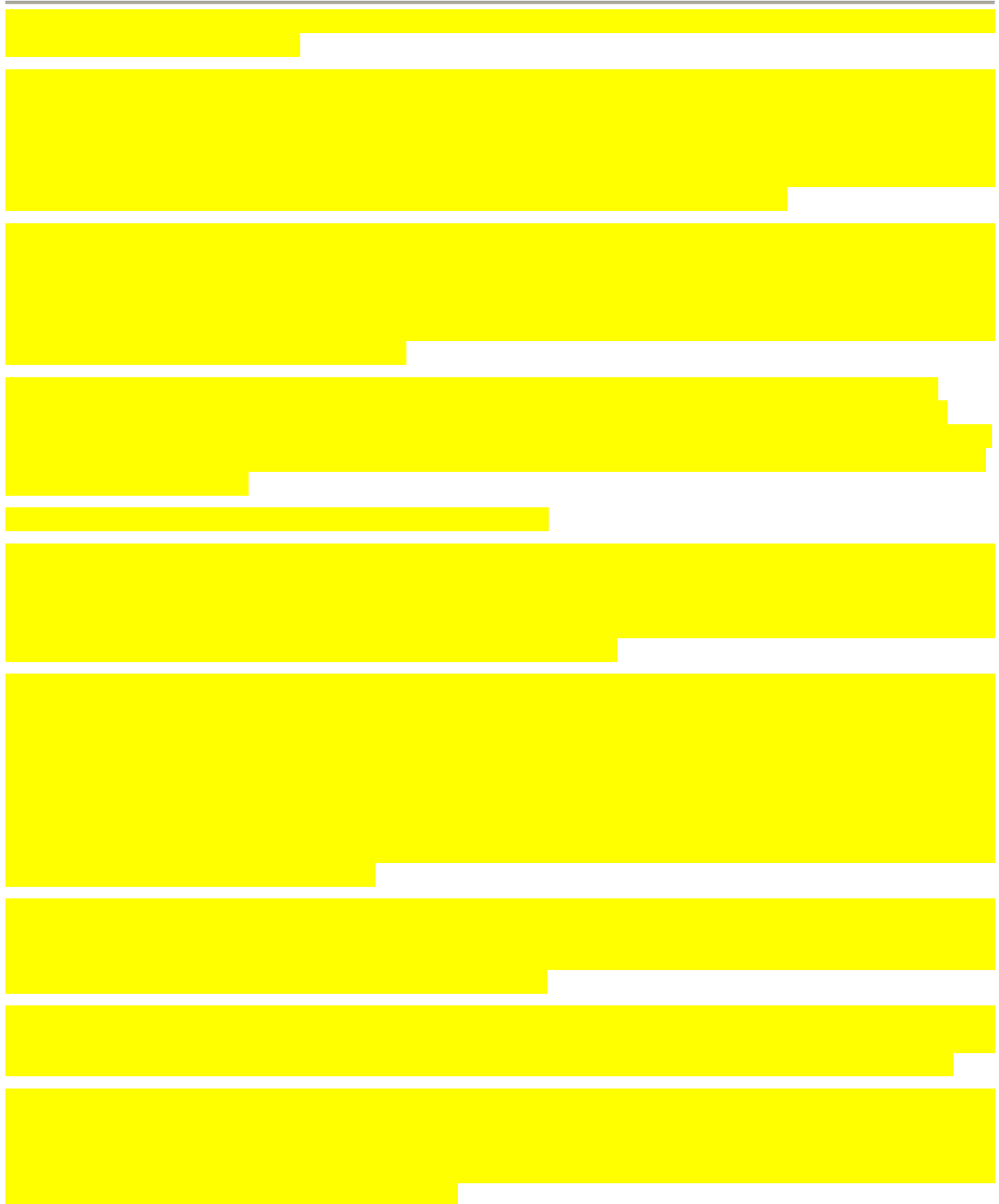
Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych szczepionki Cervarix stosowanej u dziewcząt w wieku 14 lat w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogenymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).



Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) oraz płatnika publicznego i pacjenta decyzji związanej z finansowaniem leku Cervarix ze środków publicznych w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).



**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W trakcie prac nad analizą odnaleziono 14 rekomendacji klinicznych i 5 rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania szczepionki Cervarix 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

W analizie przyjęto, iż lek przy zaproponowanej cenie zbytu netto będzie kwalifikował się do 30% poziomu odpłatności dla pacjenta. Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji założenie to jest poprawne jedynie w przypadku uwzględnienia, iż czas stosowania wnioskowanej technologii przekracza 30 dni. Zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 4 i w nawiązaniu do art. 14 ust 1 pkt 2 a Ustawy o refundacji kwalifikacja do poziomu odpłatności 30% zachodzi, gdy lek nie został zakwalifikowany do innych kategorii odpłatności, tj. odpłatności ryczałtowej, którą stosuje się gdy lek wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę.

Nie mniej jednak, warto zwrócić uwagę, że zapisy Ustawy o refundacji nie precyzują pojęcia czasu „stosowania” leku, a interpretacja tego zapisu może dotyczyć zarówno efektywnej długości podawania leku (tj. wymagane 3 dawki leku stosowane raz dziennie, czyli 3 dni terapii) jak i całkowitego okresu stosowania (tj. podania 3 dawek zgodnie ze schematem w czasie 6 miesięcy). Tym samym w pierwszej z rozpatrywanych interpretacji lek kwalifikowałby się do odpłatności dla pacjenta na poziomie 50% (jako lek, którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania nie przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę), a w przypadku drugiej do 30% (jako lek, którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę).

13. Źródła

Piśmiennictwo

ACIP 2011, 2010, 2007	Advisory Committee on Immunization Practices http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hpv.html#recs 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
ACS 2013/ 2007	<i>American Cancer Society Recommendations for Human Papilloma Virus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Pre-cancers</i> http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/infectiousagents/hpv/acs-recommendations-for-hpv-vaccine-use 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.
ACS-NACI 2012	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
Agorastos 2009	Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton JM, Garland SM. Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. <i>Vaccine</i> . 2009 Dec 9;27(52):7270-81
Arbyn 2011	Arbyn M, Bryant A, Beutels P, Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, Van Hoof E, Steben M, Qiao Y, Zhao FH, Schneider A, Kaufmann A, Dillner J, Markowitz L, Hildesheim A. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2011, Issue 4. Art.No.: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069
Ault 2011	Ault K.A, Joura E.A, Kjaer S.K. et al. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. <i>International Journal of Cancer</i> (2011) 128:6 (1344-1353)
Bhatla 2010	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)
Block 2009	Block J.P. Quadrivalent HPV vaccine moderately efficacious in preventing HPV infection and related disease in women aged 24 to 45 year. <i>Journal of Clinical Outcomes Management</i> (2009) 16:8 (354-356)
Bornstein 2009	Bornstein J. The HPV vaccines--which to prefer? <i>Obstet Gynecol Surv</i> . 2009 May;64(5):345-50
Bosch 2008	Bosch F.X., Castellsagué X. and de Sanjosé S. Prophylactic human papillomavirus vaccines. <i>Cancer and Chemotherapy Reviews</i> 2008 3:1 (23-34)
Brown 2009	Brown D.R, Kjaer S.K, Sigurdsson K. et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. <i>Journal of Infectious Diseases</i> (2009) 199:7 (926-935)
Castellsague 2011	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)
CDC 2012/ 2010	Center for Disease Control, Vaccines and Preventable Diseases: <i>HPV Vaccine - Questions & Answers</i> http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/vac-faqs.htm Guideline Summary: Human papillomavirus (HPV) infection. In: <i>Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010</i> , Morbidity and Mortality Weekly Report December 17, 2010 / Vol. 59 / No. RR-12
CIC 2007	Canadian Immunization Committee, <i>Recommendations On A Human Papillomavirus Immunization Program</i> , December 2007 http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2008/papillomavirus-papillome/pdf/CIC-HPV_Recommendations_Final.pdf
CPS 2007	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> , <i>Paediatrics & Child Health</i> 2007;12(7):599-603 http://www.cps.ca/en/documents/position/hpv-vaccine
DACEHTA 2007	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 http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination_en.pdf [dostęp: 04.03.2013]
De Carvalho 2010	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)
Descamps 2009	Descamps D, Hardt K, Spiessens B. et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: A pooled analysis of 11 clinical trials <i>Human Vaccines</i> (2009) 5:5 (332-340)
ECDC 2012	European Centre for Disease Prevention and Control. <i>Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update</i> . Stockholm: ECDC; 2012 http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI_HPV_vaccine_update.pdf
Einstein 2009	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. Human Vaccines (2009) 5:10 (705-719).
Einstein 2011a	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. Human Vaccines (2011) 7:12 (1343-1358).
Einstein 2011b	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. Human Vaccines (2011) 7:12 (1359-1373).
EUROCARE-4	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> Lancet Oncol. 2007 Sep;8(9):784-96. Erratum in: Lancet Oncol. 2008 May;9(5):416
European guidelines 2008	M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan, i.in., <i>European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening</i> , L. von Karsa, 2008
EUROPREVAL	Micheli A, Mugno E, Krogh V, i.in.; <i>EUROPREVAL Working Group. Cancer prevalence in European registry areas.</i> Ann Oncol. 2002 Jun;13(6):840-65
Forinash 2011	Forinash AB, Yancey AM, Pitlick JM, Myles TD. Safety of the HPV Bivalent and Quadrivalent Vaccines During Pregnancy. Ann Pharmacother. 2011 Feb 1. [Epub ahead of print]
Frederick 2008	Frederick P.J. Huh W.K. Evaluation of the interim analysis from the PATRICIA study group: Efficacy of a vaccine against HPV 16 and 18. Expert Review of Anticancer Therapy (2008) 8:5 (701-705)
FUTURE 2010	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. BMJ (Clinical research ed.) (2010) 341 (c3493)
Garland 2007a	Garland S.M. Hernandez-Avila M. Wheeler C.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. New England Journal of Medicine (2007) 356:19 (1928-1943)
Garland 2007b	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. Clinical and Vaccine Immunology (2007) 14:6 (792-795)
GHCS & FJC 2007	Der Gemeinsam Bundesausschuss, The German Health Care System and the Federal Joint Committee, 2007 Nr. 224: S. 8 154
Harper 2004	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. Lancet (2004) 364:9447 (1757-1765)
Harper 2006	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. Lancet (2006) 367:9518 (1247-1255)
HAS 2013/ 2008	Commission De La Transparence <i>Avis 20 mars 2013 CERVARIX suspension injectable, vaccin Papillomavirus Humain [types 16, 18] (recombinant, avec adjuvant, adsorbé) – seringue préremplie 0,5 ml + aiguille</i> http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12755_CERVARIX_Modif%20population%20cble_Avis2_CT%2012755.pdf Transparency Committee <i>Opinion 5 March 2008 CERVARIX suspension for injection, Human Papillomavirus vaccine [types 16, 18] (recombinant, adjuvanted, adsorbed) – pre-filled 0.5 mL syringe + needle (B/1) (CIP: 381 642-3)</i> http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657243/fr/cervarix?xtmc=&xtcr=4
Haupt 2011	Haupt R.M. Wheeler C.M. Brown D.R. et al. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. International Journal of Cancer (2011) 129:11 (2632-2642)
HCN 2008	Health Council of the Netherlands, Vaccination against cervical cancer http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200808E_0.pdf
Herrero 2008	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. Vaccine (2008) 26:37 (4795-4808)
Herrero 2011	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. Cancer Discov. 2011 Oct;1(5):408-19
Hildesheim 2007	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. Journal of the American Medical Association (2007) 298:7 (743-753)
HIQA 2010/ 2008	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 http://www.hiqa.ie/system/files/HiQA_HTA_HP_V_Full_report.pdf http://www.hiqa.ie/healthcare/health-technology-assessment/assessments/role-hpv-vaccination
Joura 2008	Joura E.A. Kjaer S.K. Wheeler C.M. et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. Vaccine (2008) 26:52 (6844-6851)
Joura 2012	Joura E.A. Garland S.M. Paavonen J. et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: Retrospective pooled analysis of trial data. BMJ (Online; Clinical research ed.) (2012) 344:7851 Article Number: e1401

Julius 2011	Julius JM, Ramondeta L, Tipton KA, Lal LS, Schneider K, Smith JA. Clinical perspectives on the role of the human papillomavirus vaccine in the prevention of cancer. <i>Pharmacotherapy</i> . 2011 Mar;31(3):280-97.
Kang 2008	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)
Khatun 2012	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)
Kim 2010	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)
Kim 2011	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)
Konno 2009	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)
Konno 2010a	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)
Konno 2010b	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)
Konno 2011	Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25years old enrolled in a clinical study. <i>Cancer Science</i> (2011) 102:4 (877-882)
Kreimer 2011a	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)
Kreimer 2011b	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)
Krzakowski 2009	Krzakowski M. (red.), <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych; Ginekologia onkologiczna</i> - Krzysztof Urbański, Jan Kornafel, Mariusz Bidziński et al.; Polska Unia Onkologii 2009
La Torre 2007	La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i> . 2007 Dec 5;25(50):8352-8.
La Torre 2010	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.
Lazcano-Ponce 2009	Lazcano-Ponce E, Perez G, Cruz-Valdez A. et al. Impact of a Quadrivalent HPV6/11/16/18 Vaccine in Mexican Women: Public Health Implications for the Region. <i>Archives of Medical Research</i> (2009) 40:6 (514-524)
Lehtinen 2012	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)
Li 2012	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)
Lu 2011	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.
Macartney 2013	Macartney K K et al. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: A Review. June 2013, Volume 36, Issue 6, pp 393-412 ja dałam skrót
Malagón 2012	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.
Matys 2012	Matys K, Mallary S, Bautista O. et al. Mother-infant transfer of anti-human papillomavirus (HPV) antibodies following vaccination with the quadrivalent HPV (type 6/11/16/18) virus-like particle vaccine. <i>Clinical and Vaccine Immunology</i> (2012) 19:6 (881-885)
McCormack 2010	McCormack PL, Joura EA. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): a review of its use in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer and genital warts in women. <i>Drugs</i> . 2010 Dec 24;70(18):2449-74.
McIntosh 2003	McIntosh J, Sturpe DA, Khanna N. Human papillomavirus vaccine and cervical cancer prevention: practice and policy implications for pharmacists. <i>J Am Pharm Assoc</i> (2003). 2008 Jan-Feb;48(1):e1-13; quiz e14-7.
McKeage 2011	McKeage K, Romanowski B. AS04-adjuvanted human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 vaccine (Cervarix®): a review of its use in the prevention of premalignant cervical lesions and cervical cancer causally related to certain oncogenic HPV types. <i>Drugs</i> . 2011 Mar 5;71(4):465-88.
Medeiros 2009	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.

MHRA	MHRA PUBLIC ASSESSMENT REPORT Cervarix HPV vaccine: update on UK safety experience at end of 4 years use in the HPV routine immunisation programme. December 2012 (http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con213228.pdf , data dostępu 08.08.2013 r.)
Miksis 2008	M ksis S., A Review of the Evidence Comparing the Human Papillomavirus Vaccine Versus Condoms in the Prevention of Human Papillomavirus Infections. JOGNN, 37, 329 - 337 ; 2008
Munoz 2009	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. The Lancet (2009) 373:9679 (1949-1957)
Munoz 2010	Munoz N. Kjaer S.K. Sigurdsson K. et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. Journal of the National Cancer Institute (2010) 102:5 (325-339)
Ngan 2010	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. Hong Kong Medical Journal (2010) 16:3 (171-179)
NHMRC 2008	Australian Technical Advisory Group on Immunisation. <i>The Australian Immunisation Handbook 9th Edition 2008. Human papillomavirus</i> - http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/0B1753C9FD001E6ACA2574E2000F99F1/\$File/3.7%20Human%20papillomavirus.pdf
NYDH 2013/2010/ 2007	New York State Department of Health AIDS Institute, Human papillomaviruses (HPV), Updated May 2013 http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/2013/07/human-papillomavirus-hpv-06-27-2013.pdf http://www.health.ny.gov/diseases/communicable/human_papillomavirus/fact_sheet.htm New York State Department of Health. Human papillomavirus (HPV). New York (NY): New York State Department of Health; 2007 Oct. 11 p.
Olsson 2007	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. Vaccine (2007) 25:26 (4931-4939)
Paavonen 2007	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. Lancet (2007) 369:9580 (2161-2170)
Paavonen 2009	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. The Lancet (2009) 374:9686 (301-314)
Palmroth 2012	Palmroth J. Merikukka M. Paavonen J. et al. Occurrence of vaccine and non-vaccine human papillomavirus types in adolescent Finnish females 4 years post-vaccination. Int. J. Cancer: 131, 2832–2838 (2012)
PBAC 2007	Public Summary Document, Product: Human Papillomavirus (Types 16 and 18) recombinant, AS04 adjuvanted vaccine, injection, 0.5 ml vial and pre-filled syringe, Cervarix, Sponsor: GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd, Date of PBAC Consideration: November 2007
Pedersen 2012	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. Journal of Adolescent Health (2012) 50:1 (38-46)
PHE 2013	Public Health England, <i>Human papillomavirus (HPV): the green book, chapter 18a</i> , Updated: 19 April 2013 https://www.gov.uk/government/publications/human-papillomavirus-hpv-the-green-book-chapter-18a
Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy 2012	Rekomendacje kompleksowych zmian w obszarze profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce, Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy, Warszawa 2012
Pomfret 2011	Pomfret TC, Gagnon JM Jr, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoconomics. J Clin Pharm Ther. 2011 Feb;36(1):1-9.
Poradnik samorządowy 2008	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 http://www.profilaktykarakaszzykimacicy.pl/samorzady/PoradnikSZMPprofilaktykaRSM.pdf
Prescrire 2007	Human papillomavirus vaccine for genotypes 6, 11, 16 and 18: new drug. Cervical cancer prevention: high hopes.... Prescrire Int. 2007 Jun;16(89):91-4.
Prescrire 2011	Prescrire International. Adverse effects of human papillomavirus vaccines: data available in 2011. Prescrire International 2012 ; 21 (128) : 156-157
Prescrire 2012/2008/ 2007	HPV vaccines and pregnancy: the situation in early 2012, Prescrire International 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, Prescrire International 2008 ; 17 (95) : 103-104 Prescrire International, 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, Prescrire International June 2007; 16 (89):91-94
Program Szczepień Ochronnych 2012	<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, http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/78/akt.pdf
PTG 2006	<i>Diagnostyka, profilaktyka i wczesne wykrywanie raka szyjki macicy</i> - rekomendacje Polskiego Towarzystwa

	Ginekologicznego http://www.test-hpv.pl/files/dla-lekarzy/rekomendacje_PTG.pdf
PTPZ 2008	Majewski S, Sikorski M. <i>Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Zakażeń HPV (PTPZ-HPV) dotyczące stosowania profilaktycznych szczepionek przeciw HPV</i> . Przew Lek 2008; 1: 222-227
Rambout 2007	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. CMAJ 2007;177(5):469-79
Reisinger 2007	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 Pediatric Infectious Disease Journal (2007) 26:3 (201-209)
Rey-Ares 2012	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. Arch Argent Pediatr. 2012 Dec;110(6):483-9.
Rivera 2010	Rivera Medina D.M. Valencia A. de Velasquez A. Huang L.-M. et al. Safety and Immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: A Randomized, Controlled Trial in Adolescent Girls. Journal of Adolescent Health (2010) 46:5 (414-421)
Romanowski 2009	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. The Lancet (2009) 374:9706 (1975-1985)
Roteli-Martins 2012	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. Human Vaccines and Immunotherapeutics (2012) 8:3 (390-397)
Schmeink 2011	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. Vaccine (2011) 29:49 (9276-9283)
Schmiedeskamp 2006	Schmiedeskamp MR, Kockler DR. Human papillomavirus vaccines. Ann Pharmacother 2006 Jul-Aug;40(7-8):1344-52.
Schwarz 2012	Schwarz T.F. Huang L.-M. Medina D.M.R. et al. Four-year follow-up of the immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine when administered to adolescent girls aged 10-14 years. Journal of Adolescent Health (2012) 50:2 (187-194)
Sigurdsson 2009	Sigurdsson K. Sigvaldason H. Gudmundsdottir T et al. The efficacy of HPV 16/18 vaccines on sexually active 18-23 year old women and the impact of HPV vaccination on organized cervical cancer screening. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica (2009) 88:1 (27-35)
SOGC-GOC-SCC 2011/ 2007	<i>Cervical Cancer Prevention in Low-Resource Settings – Policy Statement</i> , No. 255, March 2011 http://sogc.org/guidelines/cervical-cancer-prevention-in-low-resource-settings-policy-statement-march-2011/ <i>Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus</i> , Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, Volume 29, Number 8, Supplement 3, August 2007 www.hpvinfo.ca/hpvinfo/pdf/hpv-guideline-full_e.pdf ; www.sogc.org/guidelines/documents/gui196CPG0708revised.pdf
Sow 2012	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. J Infect Dis. 2012 Dec 13.
Szarewski 2010	Szarewski A. HPV vaccine: Cervarix. Expert Opin Biol Ther. 2010 Mar;10(3):477-87
Szarewski 2012a	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. International Journal of Cancer (2012) 131:1 (106-116)
Szarewski 2012b	Szarewski A. Cervarix®: a bivalent vaccine against HPV types 16 and 18, with cross-protection against other high-risk HPV types. Expert Rev Vaccines. 2012 Jun;11(6):645-57.
Verstraeten 2008	Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, Dubin G, Breuer T. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. Vaccine. 2008 Dec 2;26(51):6630-8.
Villa 2005a	Villa L.L. Costa R.L.R. Petta C.A. et al. A quadrivalent vaccine prevented persistent infection and disease associated with HPV types 6, 11, 16, and 18. Evidence-based Obstetrics and Gynecology (2005) 7:3 (160-161)
Villa 2005b	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. Lancet Oncology (2005) 6:5 (271-278)
Villa 2006a	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. Vaccine (2006) 24:27-28 (5571-5583)
Villa 2006b	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. British Journal of Cancer (2006) 95:11 (1459-1466)
Villa 2007a	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. Journal of Infectious Diseases (2007) 196:10 (1438-1446)
Villa 2007b	Villa L.L. Perez G. Kjaer S.K. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. New England Journal of Medicine (2007) 356:19 (1915-1927)
Wheeler 2008	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. Vaccine (2008) 26:5 (686-696)

