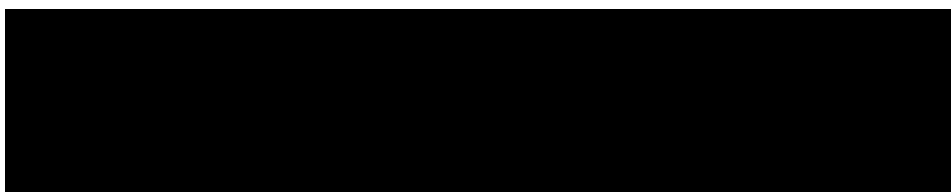


# **Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV**

## **Analiza kliniczna**



lipiec 2013



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## STRESZCZENIE

### Tło kliniczne

W Polsce w latach 1999-2010 roczna zachorowalność na raka szyjki macicy wyniosła średnio 3 393 kobiet, zaś roczna liczba zgonów średnio 1 827. Zgodnie z danymi OECD dla roku 2010 odsetek zgonów z powodu raka szyjki macicy w Polsce wyniósł 7,1/100 000 a w Europie średnio 4,0/100 000. Przedstawiony powyżej odsetek zgonów dla Polski jest kilkukrotnie wyższy niż odsetki wyznaczone dla poszczególnych krajów Europy Zachodniej.

Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój zmian nowotworowych jest zakażenie onkogennymi typami wirusa HPV. Wirusy HPV typu 16 i 18 odpowiedzialne są za około 70% dysplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3) i raka gruczołowego in situ (AIS) oraz około 70% dysplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3) u młodych kobiet przed menopauzą. CIN 3 jest bezpośrednim prekursorem inwazyjnego raka szyjki macicy, a VIN 3 jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka sromu. Z kolei HPV typu 6 i 11, których białko zawarte jest w szczepionce, odpowiedzialne są za około 90% przypadków kłykcin kończystych.

Podstawową metodą zapobiegania rozwojowi zaawansowanych stadiów nowotworów szyjki macicy są regularne badania cytologiczne rozmazów pobranych z części pochwowej szyjki macicy. Do czynników mogących istotnie ograniczyć liczbę nowych przypadków nowotworów szyjki macicy należy zmniejszenie rozpowszechnienia zakażeń wirusami HPV. Podobnie jak w przypadku innych chorób zakaźnych jedną z najbardziej skutecznych metod zapobiegania zakażeniom są szczepienia. W chwili obecnej dostępne są dwie szczepionki przeciw głównym onkogennym typom wirusa HPV (Silgard® i Cervarix®). Silgard® jest niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysoko oczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek głównego białka L1, kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18.

### Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko HPV6/11/16/18 (Silgard®) w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV, w porównaniu do szczepionki przeciwko HPV16/18 (Cervarix®) oraz placebo.

### Metody

Niniejszy raport jest aktualizacją raportu [REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym, do przeglądu systematycznego włączono populację zdefiniowaną szerzej (zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym) niż docelową, w której technologia wnioskowana miałaby być refundowana (14-letnie dziewczęta). Niemniej jednak wykonano także zestawienie dla populacji najbardziej zbliżonej do do-

---

celowej. Należy zauważyć, że włączenie do przeglądu szerzej zdefiniowanej populacji pozwala na bardziej dokładną analizę bezpieczeństwa.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Przeszukiwanie prowadzono w bazach: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

### **Wyniki przeglądu badań wtórnych**

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 7 przeglądów oraz 5 raportów HTA. Analizy wskazują, że dla populacji kobiet w wieku do 25 lat, które wcześniej nie zostały zakażone wirusami HPV zawartymi w szczepionce, profilaktyczne szczepienia badanymi szczepionkami wydają się mieć wysoką skuteczność w prewencji zakażeń HPV i zmian przedrakowych szyjki macicy. Autorzy analiz konkludują, że konieczne są dalsze obserwacje w dłuższej perspektywie czasowej w celu oceny skuteczności badanych szczepionek w zapobieganiu rakowi szyjki macicy oraz śmiertelności związanej z tym nowotworem.

### **Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

Do dnia 01.07.2013 roku zidentyfikowano 27 badań pierwotnych opisanych w 46 publikacjach oraz 6 badań dostępnych na stronie clinicaltrials.gov. Były to randomizowane, kontrolowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek przeciw HPV – Silgard® (HPV6/11/16/18) i Cervarix® (HPV16/18). Spośród zidentyfikowanych badań 11 dotyczyło szczepionki Silgard® (porównanie z placebo), a 19 szczepionki Cervarix® (porównanie z placebo lub inną szczepionką nieskierowaną przeciw wirusom z grupy HPV – szczepionki przeciw WZW typu A i B: HAV, HBV). Trzy badania porównywały bezpośrednio bezpieczeństwo (i immunogenność) szczepionki Silgard® ze szczepionką Cervarix®.

Skuteczność szczepionki Silgard® (w populacji *per-protocol*) w zapobieganiu zakażeniom HPV6/11/16/18 wyniosła ok. 95% i tyle samo wyniosła skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu przewlekłym zakażeniom HPV16/18. Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN2+ lub gorszym z potwierdzeniem obecności HPV16 lub 18 (zgodnie z zaleceniami FDA jest to punkt końcowy przyjmowany jako surrogat raka szyjki macicy) wyniosła 95% w populacji, która otrzymała pełny cykl szczepienia (analiza *per-protocol*). W przypadku szczepionki Cervarix® dostępne dane dla analizy *PP* wskazują także na wysoką skuteczność (na poziomie 92%) w zapobieganiu zmianom CIN2+ lub gorszym z potwierdzeniem obecności HPV16 lub 18. Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL, w tym kłykcin, zmian VIN+, VaIN+ związanych z zakażeniem HPV6/11/16/18, była wysoka i wynosiła 98% w populacji

*per-protocol*. Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom EGL nie została ustalona. Skuteczność obu szczepionek w zapobieganiu nowotworom szyjki macicy związanym z zakażeniem HPV16/18 nie została ustalona – w dotychczas przeprowadzonych badaniach nie odnotowano zachorowania na ten nowotwór zarówno w grupach otrzymujących szczepienia, jak i grupach kontrolnych. Analiza wykazała 38% skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN2+ związanym z zakażeniami dowolnym typem HPV (zmodyfikowana *ITT*). Analiza wykazała również brak skuteczności obu badanych szczepionek w populacji kobiet z aktywną infekcją HPV w momencie rozpoczęcia cyklu szczepień.

Wyniki analizy skuteczności szczepionki Silgard® w populacji mężczyzn wskazują na skuteczność szczepienia w zapobieganiu EGL związanym z zakażeniem szczepem szczepionkowym (VE=90; 95%CI: 68; 97) oraz kłykcin kończystych (VE=89; 95%CI: 65; 97). Różnica pomiędzy badanymi grupami nie była istotna statystycznie dla śródnabłonkowej neoplazji oraz raka prącia, odbytu lub krocza.

Z dostępnych danych na temat bezpieczeństwa wynika, że Silgard® i Cervarix® są szczepionkami dobrze tolerowanymi w badaniach klinicznych. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: ból, rumień i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami pod względem ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych i wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.


## **Wnioski**

Szczepionka Silgard® jest skuteczna w odniesieniu do dysplazji szyjki macicy dowolnego stopnia związanej z zakażeniem HPV6/11/16/18, stanowiącej w badaniach klinicznych marker zastępczy raka szyjki macicy.

Dodatkowym atutem szczepionki Silgard® jest udowodniona stosunkowo wysoka skuteczność w zapobieganiu zmianom dysplastycznym sromu lub pochwy, stanowiącym stany przedrakowe (VIN 2/3, VaIN 2/3) oraz istotna statystycznie skuteczność w zapobieganiu powstawania kłykcin kończystych oraz zmian VIN1 i VaIN1 spowodowanych zakażeniem HPV typu 6, 11, 16 lub 18.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że potencjalnie największe korzyści zdrowotne mogą przynieść szczepienia w populacji kobiet, które jeszcze nie miały kontaktu z wirusem HPV, czyli nie rozpoczęły współżycia płciowego. Taką grupą wydaje się być populacja docelowa w niniejszej analizie (14-letnie dziewczęta), gdyż średni wiek inicjacji seksualnej kobiet w Polsce w 2011 roku wyniósł ok. 18,7 lat, a zatem można przyjąć, że z dużym prawdopodobieństwem ta grupa nie była narażona na kontakt z wirusem.

Nie odnaleziono bezpośrednich dowodów na skuteczność szczepionki Silgard® (i Cervarix®) w redukcji częstości występowania raka szyjki macicy, raka sromu i raka pochwy związanych z infekcjami onkogennymi typami HPV, co wynika ze zbyt małej liczby obserwowanych przypadków nowotworów w tej młodej grupie wiekowej. Niemniej jednak zgodnie z zaleceniami FDA, pierwszorzędowy punkt końcowy: CIN2+ i potwierdzona



---

obecności HPV16 lub 18 w pobranym materiale jest surogatem w badaniach oceniających skuteczność szczepionek w zapobieganiu nowotworom szyjki macicy. W zidentyfikowanych badaniach oceniane szczepionki cechowały się wysoką skutecznością w zapobieganiu zmianom CIN2+.

Silgard® jest szczepionką dobrze tolerowaną w badaniach klinicznych. Do najczęstszych działań niepożądanych należą ból, rumień i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.



## **SPIS TREŚCI**

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>5</b>
<b>SPIS TREŚCI.....</b>	<b>9</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY .....</b>	<b>12</b>
<b>1 TŁO KLINICZNE.....</b>	<b>14</b>
<b>2 CEL RAPORTU.....</b>	<b>15</b>
<b>3 METODYKA .....</b>	<b>16</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	16
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	17
3.3 Kryteria wykluczenia badań.....	19
3.4 Strategia ekstrakcji danych.....	19
3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	19
3.6 Metody syntezy danych .....	20
3.6.1 Metoda porównania pośredniego.....	21
<b>4 WYNIKI.....</b>	<b>23</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	23
4.1.1 Rambout 2007.....	23
4.1.2 Medeiros 2009 .....	25
4.1.3 Lu 2011 .....	25
4.1.4 La Torre 2010.....	27
4.1.5 Malagon 2012.....	27
4.1.6 Rey – Ares 2012.....	28
4.1.7 Maccartney 2013.....	29
4.1.8 Dokumenty agencji oceny technologii medycznych.....	29
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	31
4.2.1 Metodologia badań włączonych do opracowania .....	31
4.2.2 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.....	45
4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	45
4.2.4 Opis populacji.....	52
4.2.5 Opis punktów końcowych .....	64



---

4.2.6	Populacje w których analizowano wyniki.....	66
4.2.7	Skuteczność szczepienia w populacji kobiet.....	69
4.2.8	Skuteczność szczepienia w populacji mężczyzn.....	172
4.2.9	Skuteczność szczepienia szczepionką Silgard® w populacji dziewcząt w wieku 14 lat 175	
4.2.10	Bezpieczeństwo szczepienia.....	176
<b>5</b>	<b>OGRANICZENIA ANALIZY .....</b>	<b>316</b>
<b>6</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>318</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	318
6.2	Wyniki .....	319
6.3	Wyniki innych analiz .....	321
<b>7</b>	<b>PODSUMOWANIE WYNIKÓW.....</b>	<b>322</b>
<b>8</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>324</b>
<b>9</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>326</b>
9.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących szczepionki Silgard® w bazie MEDLINE (PubMed) od 01.06.2011 r. do 01.07.2013 r.....	326
9.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących szczepionki Silgard® w bazie MEDLINE (PubMed) od 2009 r. do 02.11.2011 r. ....	327
9.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących szczepionki Silgard® w bazie MEDLINE (PubMed), do 16.03.2009 r .....	328
9.4	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących szczepionki Silgard® w bazie EMBASE (Elsevier), od 01.06.2011 r. do 01.07.2013 r. ....	329
9.5	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności szczepionki Silgard® w bazie EMBASE (Elsevier), od 2009 r. do 02.11.2011 r. ....	330
9.6	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących szczepionki Silgard® w bazie EMBASE (Elsevier), do 16.03.2009 r.....	331
9.7	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących szczepionki Silgard® w bazie Cochrane, na dzień 01.07.2013 r. ....	332
9.8	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących szczepionki Silgard® w bazie Cochrane, na dzień 02.11.2011 r. ....	333
9.9	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących szczepionki Silgard® w bazie Cochrane, do 16.03.2009 r. ....	334

9.10	Strategia wyszukiwania publikacji wtórnych dotyczących szczepionki Silgard® w bazie MEDLINE (PubMed), od 01.07.2008 r. do 01.07.2013 r. ....	335
10	Strategia wyszukiwania publikacji wtórnych dotyczących szczepionki Silgard® w bazie Cochrane, od 2008 r. do 01.07.2013 r. ....	336
10.1	Strategia wyszukiwania publikacji wtórnych dotyczących szczepionki Silgard® w bazie Embase, od 2008 r. do 01.07.2013 r. ....	337
10.2	Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki Silgard® (diagram QUOROM). Wyszukiwanie w okresie do 02.11.2011 r. ....	338
10.3	Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki Silgard® (diagram QUOROM). Wyszukiwanie w okresie do 16.03.2009 r. ....	339
10.4	Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki Silgard® (diagram QUOROM). Wyszukiwanie w okresie od 2008 roku do 01.07.2013 r. ....	340
10.5	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp. ....	341
10.6	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 342	
10.7	Lista randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego. ....	344
10.8	Lista opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz – włączonych do raportu. ....	350
10.9	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia (badania od 02.11.2011 do 01.07.2013) ....	351
10.10	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia (badania od 2009 do 02.11.2011) ....	354
10.11	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia (badania do 16.03.2009 roku) ....	359
10.12	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia ....	369
10.13	Założenia metody porównania pośredniego opracowanej przez Buchera i wsp. <sup>7</sup>	372
<b>SPIS TABEL</b>	.....	<b>374</b>
<b>SPIS RYCIN</b>	.....	<b>378</b>
<b>PIŚMIENNICTWO</b>	.....	<b>388</b>

---

## SKRÓTY I AKRONIMY

AAHS	amorficzny hydroksyfosforanosiarczan glinu (ang. <i>amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate</i> )
AIS	nieinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy (łac. <i>adenocarcinoma in situ</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCUS	atypowe komórki nabłonka płaskiego szyjki macicy o nieokreślonym znaczeniu (ang. <i>atypical squamous cells of undetermined significance</i> )
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CIN	śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia</i> )
CIN1	śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 1, inaczej dysplazja małego stopnia
CIN2	śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 2, inaczej dysplazja średniego stopnia
CIN3	śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 3, inaczej dysplazja dużego stopnia
CIS	rak przedinwazyjny (łac. <i>carcinoma in situ</i> )
EBM	medycyna oparta na dowodach (ang. <i>evidence-based medicine</i> )
EGL	zmiany zewnętrznych narządów płciowych (ang. <i>external genital lesions</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
GMT	średnia geometryczna miana (ang. <i>geometric mean titers</i> )
HAV	szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A
HBV	szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human papillomavirus</i> )
HSIL	zmiana śród płaskonabłonkowa wysokiego stopnia (ang. <i>high grade SIL</i> )
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )

L1	główne białko kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18
LSIL	zmiana śródplaskonabłonkowa niskiego stopnia (ang. <i>low grade SIL</i> )
MITT	zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>modified intention-to-treat</i> )
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
p	współczynnik istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i> )
PIN	śródnabłonkowa neoplazja prącia, odbytu lub krocza
PP	zgodnie z protokołem (ang. <i>per-protocol</i> )
qHPV	czterowalentna szczepionka przeciwko HPV (ang. <i>quadrivalent human papillomavirus</i> )
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SIL	zmiana śródplaskonabłonkowa (ang. <i>squamous intraepithelial lesion</i> )
TVC	(ang. <i>total vaccinated cohort</i> ) populacja w badaniach szczepionki Cervarix® odpowiadająca populacji ITT
VaIN	śródnabłonkowa neoplazja pochwy (ang. <i>vaginal intraepithelial neoplasia</i> )
VE	skuteczność szczepionki (ang. <i>vaccine efficacy</i> )
VIN	śródnabłonkowa neoplazja sromu (ang. <i>vulvar intraepithelial neoplasia</i> )

---

## 1 TŁO KLINICZNE

W Polsce, zgodnie z danymi Centrum Onkologii (rozpoznanie C53), w 2010 roku na raka szyjki macicy zachorowało 3 078 kobiet (15,5/100 000), a zmarło 1 735 (8,7/100 000). W latach 1999-2010 roczna zachorowalność wyniosła średnio 3 393 kobiet, zaś roczna liczba zgonów średnio 1 827. Zgodnie z danymi OECD dla roku 2010 odsetek zgonów z powodu raka szyjki macicy w Polsce wyniósł 7,1/100 000 a w Europie średnio 4,0/100 000<sup>1</sup>. Przedstawiony powyżej odsetek zgonów dla Polski jest kilkukrotnie wyższy niż odsetki wyznaczone dla poszczególnych krajów Europy Zachodniej.

Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój zmian nowotworowych jest zakażenie onkogennymi typami wirusa HPV. Wirusy HPV typu 16 i 18 odpowiedzialne są za około 70% dysplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3) i raka gruczołowego in situ (AIS) oraz około 70% dysplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3) u młodych kobiet przed menopauzą. CIN 3 jest bezpośrednim prekursorem inwazyjnego raka szyjki macicy, a VIN 3 jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka sromu. Z kolei HPV typu 6 i 11, których białko zawarte jest w szczepionce odpowiedzialne są za około 90% przypadków kłykcin kończystych. Podstawową metodą zapobiegania rozwojowi zaawansowanych stadiów nowotworów szyjki macicy są regularne badania cytologiczne rozmazów pobranych z części pochwowej szyjki macicy. Do czynników mogących istotnie ograniczyć liczbę nowych przypadków nowotworów szyjki macicy należy zmniejszenie rozpowszechnienia zakażeń wirusami HPV. Podobnie jak w przypadku innych chorób zakaźnych jedną z najbardziej skutecznych metod zapobiegania zakażeniom są szczepienia.

W chwili obecnej dostępne są dwie szczepionki przeciw głównym onkogennym typom wirusa HPV – Silgard® i Cervarix®. Obie szczepionki nie są obecnie refundowane w Polsce. Silgard® jest niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysoko oczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. *virus-like particles*, VLP) głównego białka L1, kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18.

## 2 CEL RAPORTU

Celem raportu jest analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko HPV (Silgard®) w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV.<sup>2</sup>

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy klinicznej przedstawiony według akronimu PICO.

**Tab. 1**  
**Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Populacja</b>	Kobiety lub mężczyźni w wieku powyżej 9 roku życia*
<b>Interwencja</b>	Czterowalentna szczepionka przeciwko HPV (Silgard®)
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dwuwalentna szczepionka przeciwko HPV (Cervarix®)</li><li>• placebo</li></ul>
<b>Wyniki zdrowotne</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• skuteczność szczepionki pod kątem ograniczenia:<ul style="list-style-type: none"><li>○ śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy: małego (CIN 1), średniego (CIN 2) i dużego stopnia (CIN 3),</li><li>○ nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy (AIS),</li><li>○ raka szyjki macicy,</li><li>○ kłykcin kończystych,</li><li>○ zmian dysplastycznych sromu (VIN), wszystkich stopni,</li><li>○ raka sromu,</li><li>○ zmian dysplastycznych pochwy (VaIN), wszystkich stopni,</li><li>○ raka pochwy,</li><li>○ przewlekłych zakażeń narządów płciowych HPV</li></ul></li><li>• bezpieczeństwo szczepień (działania niepożądane)</li></ul>



---

## 3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Silgard®.

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących szczepionki Silgard®:

- MEDLINE (PubMed): od 01.06.2011 do 01.07.2013,
- EMBASE (Elsevier): od 2011 do 01.07.2013,
- The Cochrane Library: od 2011 do 01.07.2013.

Wyniki wyszukiwania były uzupełnione o badania odnalezione w wyniku wyszukiwania, obejmującego okres do 02.11.2011, przeprowadzonego w przeglądzie systematycznym skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Silgard®<sup>3</sup>. W aneksie zamieszczono strategię wyszukiwania do 16.03.2009 roku (Aneks: 9.3, 9.6, 9.9) oraz do 02.11.2011 (Aneks: 9.2, 9.5, 9.8) a także diagramy QUOROM (Aneks: 10.2, 10.3).

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
  - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
  - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),



- NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
- DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
- FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w punkcie 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie: aneks 9.1, 9.4, 9.7. Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów dla aktualizacji przeglądu prowadzone były przez trzy osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. W drugim etapie kwalifikacji wzięły udział trzy osoby [REDACTED]. Dyskusję prowadzono do momentu pełnej zgodności.

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

*Metoda badania:* prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych (w przypadku grup skrzyżowanych analizowano dane z pierwszego okresu badania, tj. do momentu skrzyżowania)

*Populacja:* kobiety (dziewczęta) lub mężczyźni (chłopcy) w wieku powyżej 9 lat ze względu na zarejestrowane wskazania dla obu ocenianych szczepionek (ChPL)

<i>Rodzaj interwencji:</i>	Silgard® – szczepienie 3 dawkami zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego
<i>Porównanie:</i>	Cervarix® – szczepienie 3 dawkami zgodnie z charakterystyką produktu placebo inne komparatory aktywne (schemat dawkowania zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego)
<i>Punkty końcowe</i>	[co najmniej jedno kryterium obligatoryjne]: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo leczenia (działania niepożądane)</li> <li>• Skuteczność szczepionki (ang. <i>vaccine efficacy</i>, VE)<sup>†</sup> obliczana według wzoru: <math display="block">VE = 100\% * \left( 1 - \frac{\text{ryzyko\_zdarzenia\_w\_grupie\_ze\_szczepionką}}{\text{ryzyko\_zdarzenia\_w\_grupie\_placebo}} \right)</math> </li> </ul> <p>pod kątem ograniczania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy: małego (CIN 1), średniego (CIN 2) i dużego stopnia (CIN 3),</li> <li>▪ nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy (AIS),</li> <li>▪ raka szyjki macicy,</li> <li>▪ kłykcin kończystych,</li> <li>▪ śródnabłonkowej neoplazji sromu (VIN), wszystkich stopni,</li> <li>▪ raka sromu,</li> <li>▪ śródnabłonkowej neoplazji pochwy (VaIN), wszystkich stopni,</li> <li>▪ raka pochwy,</li> <li>▪ infekcji HPV.</li> </ul>
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub z dostępnymi wynikami w formie umożliwiającej wykonanie analizy
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

---

<sup>†</sup> Należy zauważyć, że VE jest w EBM i HTA definiowane jako względna redukcja ryzyka (ang. relative risk reduction, RRR) i można ją wyznaczyć jako różnica jedności i RR (ang. relative risk, RR).

### 3.3 Kryteria wykluczenia badań

<i>Metodyka badania:</i>	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i pogładowe, listy do redakcji,
<i>Punkty końcowe:</i>	doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia,
<i>Stan publikacji</i>	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) <sup>‡</sup> , protokoły z badań klinicznych, badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.

Ponieważ minimalny poziom przeciwciał anty-HPV zapewniający ochronę przed zakażeniem HPV nie jest znany, analiza immunogenności szczepienia nie była przedmiotem analizy w tym opracowaniu.

### 3.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane z odnalezionych badań (w aktualizacji niniejszego raportu) były ekstrahowane z doniesień klinicznych przez trzech autorów opracowania [REDAKCYJA] a następnie wzajemnie wyrywkowo sprawdzane przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – aneks 10.6. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 10.5).<sup>4</sup> Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,

---

<sup>‡</sup> W obecnym raporcie przeprowadzono wyszukiwanie badań wtórnych od 2008 roku. Niemniej jednak pozostawiono badania wtórne opisane w poprzednich wersjach raportu.

- 
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
  - czasu obserwacji,
  - odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
  - populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, PP*),
  - udziału sponsora,
  - hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku (porównaj Tab. 2).

### 3.6 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, przedziały ufności, wartości średnie, odchylenie standardowe, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych, który tylko rozstrzyga o istnieniu różnicy, nie bazując na żadnych założeniach<sup>§</sup>. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego. Jako poziom istotności statystycznej przyjęto 0,05.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym (dla odpowiedniej populacji), przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM.<sup>5</sup> Wykorzystywano program RevMan wersja 5.2.5.<sup>6</sup> Warunkiem przeprowadzenia metaanalizy było podanie w publikacji wyniku w postaci odsetka pacjentów lub średniej z odchyleniem standardowym lub w formie umożliwiającej wyliczenie tych wartości.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa i skuteczności wyniki prezentowano jako ryzyko względne oraz różnicę ryzyka (RD, ang. *risk difference*), a dodatkowo w analizie skuteczności przedstawiano skuteczność szczepionki. Należy podkreślić, że zgodnie z metodyką zalecaną przez The Cochrane Collaboration, jeżeli w jednej z grup liczba zdarzeń wyniosła zero, podczas wyznaczania RR dodawano 0,5 do liczby zdarzeń w obu grupach. A zatem punktowe oszacowanie RR nigdy nie wynosi 0, w związku z czym VE nie może przyjąć wartości 100%, która to wartość podawana jest w analogicznych sytuacjach w publikacjach.

---

<sup>§</sup> Ze względów obliczeniowych, jeżeli różnica liczebności jednej z grup i liczby zdarzeń w tej grupie przekraczała 1000, wówczas zamiast testu Fishera stosowano test chi-kwadrat.

Z założenia stosowano model efektów stałych (ang. *fixed effects model*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model efektów losowych (ang. *random effects model*).

### 3.6.1 Metoda porównania pośredniego

Jednym z prostszych i częściej używanych sposobów przeprowadzania porównania pośredniego jest tworzenie wspólnej puli wyników z aktywnych ramion pierwotnych badań kontrolowanych. Takie podejście nie ma przewagi nad porównaniem danych z badań obserwacyjnych, jest podatne na błędy i nieuzasadnione metodologicznie.<sup>7</sup> Rozwiązaniem problemu jest posłużenie się metodą, w której ocenia się różnice pomiędzy alternatywami i wspólną kontrolą, w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób pierwotną randomizację.<sup>8,9</sup>

Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Bucher i wsp. (*J. Clin. Epidemiol* 1997; patrz Aneks 10.13).<sup>7</sup> Pierwotnie została ona zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego (*relative risk, RR*) i ilorazu szans (*odds ratio, OR*).

Porównanie pośrednie wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (2007). Porównanie wykonano poprzez tzw. wspólną referencję, którą stanowiła grupa placebo.<sup>10</sup>

**Tab. 2**

**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych przy-  
prowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

## 4 WYNIKI

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 7 przeglądów oraz 55 raportów HTA. W pierwszej kolejności zostaną przedstawione wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych.

#### 4.1.1 Rambout 2007<sup>11</sup>

Systematyczny przegląd piśmiennictwa kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciw wirusowi HPV. Przegląd objął 5 elektronicznych baz bibliograficznych (MEDLINE, MEDLINE in process, EMBASE, Cochrane Library i Cochrane Central Registry of Controlled Trials), rejestry badań klinicznych, bibliografie prac włączonych do analizy oraz prac przeglądowych, a także abstrakty z wybranych konferencji oraz dane uzyskane od producentów szczepionek (MSD i GSK). Proces przeszukiwania baz danych został zakończony w czerwcu 2007 roku.

Metodyka zbierania i analizy danych została szczegółowo opisana i należy ją ocenić wysoko – przegląd cechuje wysoka wiarygodność prezentowanych danych.

Przegląd objął 456 raportów, z których 9 zostało włączonych do analizy. Artykuły opisywały 6 badań klinicznych, zidentyfikowanych w niniejszym opracowaniu jako: P007, P013, P015, Harper2004, PATRICIA oraz praca P005, która nie została włączona do analizy w niniejszym przeglądzie (praca dotyczyła monowalentnej szczepionki, będącej obecnie składnikiem szczepionki Silgard).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w opisywanym przeglądzie systematycznym była ocena skuteczności szczepienia w stosunku do zmian CIN2+ lub zmian śródplaskonabłonkowych wysokiego stopnia (ang. *high grade* SIL, HSIL). Innymi ważnymi punktami końcowymi była skuteczność szczepionek w stosunku do zmian CIN1 lub zmian śródplaskonabłonkowych niskiego stopnia (ang. *low grade* SIL, LSIL) skuteczność w stosunku do przewlekłych infekcji HPV, skuteczność w stosunku do EGL oraz bezpieczeństwo szczepienia (działania niepożądane i zgony).

Analitycy ocenili 6 prac włączonych do przeglądu na 5 punktów w skali Jadad.

Wyniki dotyczące skuteczności szczepienia oraz bezpieczeństwa przedstawiono w Tab. 3.

Autorzy przeglądu wyciągnęli wnioski, że dla populacji kobiet w wieku 15-25 lat, które wcześniej nie zostały zakażone wirusami HPV zawartymi w szczepionce, profilaktyczne szczepienia badanymi szczepionkami wydają się mieć wysoką skuteczność w prewencji zakażeń HPV i zmian przedrakowych szyjki macicy. Autorzy konkludują, że konieczne są

dalsze obserwacje w dłuższej perspektywie czasowej w celu oceny skuteczności badanych szczepionek w zapobieganiu rakowi szyki macicy oraz śmiertelności związanej z tym nowotworem.

**Tab. 3**  
**Wyniki metaanalizy danych z badań włączonych do przeglądu Rambout2007.**

Badany punkt końcowy	Badania włączone do analizy	Wynik metaanalizy - Peto odds ratio (95% CI)
<b>Skuteczność szczepienia - analiza per-protocol</b>		
Zmiany CIN2+ i gorsze	P005, P013, P015	0,14 (0,09-0,21)
Zmiany CIN+	P005, P007, P013	0,13 (0,09-0,20)
Infekcja HPV przewlekła (w 12-m-cu)	Harper2004	0,12 (0,03-0,46)
Infekcja HPV przewlekła (w 6-m-cu)	Harper2004, P005, P007	0,14 (0,10-0,19)
EGL	P007, P013	0,13 (0,08-0,22)
<b>Skuteczność szczepienia - analiza MITT</b>		
Zmiany CIN2+ i gorsze	P005, P013, P015, Harper2004, PATRICIA	0,52 (0,43-0,63)
Zmiany CIN+	P005, P007, P015, Harper2004, PATRICIA	0,36 (0,29-0,45)
Infekcja HPV przewlekła (12-m-cy)	Harper2004, PATRICIA	0,26 (0,16-0,41)
Infekcja HPV przewlekła (6-m-cy)	P007, Harper2004, PATRICIA	0,22 (0,18-0,27)
EGL	P007, P013	0,30 (0,22-0,43)
<b>Bezpieczeństwo leczenia</b>		
Co najmniej 1 poważny epizod działań niepożądanych	P005, P007, P013, P015, Harper2004, PATRICIA	1,00 (0,87-1,14)
Zgon	P013, P015, Harper2004, PATRICIA	0,91 (0,39-2,14)



#### **4.1.2 Medeiros 2009<sup>12</sup>**

W wyniku wyszukiwania obejmującego bazy MEDLINE, EMBASE, LILACS, CANCELIT i Cochrane odnaleziono 6 badań (N=47 236) spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Do przeglądu włączano: 2 badania szczepionki Silgard® (P013, P015), 3 badania szczepionki Cervarix® (PATRICIA, Harper 2004, Costa Rica Vaccine Trial), 1 badanie szczepionki monowalentnej.

Wyniki analizy wskazują na skuteczność szczepienia przeciwko HPV w przeciwdziałaniu infekcji HPV u kobiet między 9. a 26. rokiem życia, które nie były wcześniej zainfekowane HPV16 lub HPV18. Zaobserwowano skuteczność szczepienia pod względem zapobiegania wystąpieniu zmian w obrębie szyjki macicy lub narządów płciowych na poziomie:

- 93% (95%CI: 87; 96) dla szczepionki dwuwalentnej;
- 62% (95%CI: 27; 70) dla szczepionki czterowalentnej.

Porównywanie skuteczności obu szczepionek na podstawie opisanych wyników nie jest właściwe, z uwagi na rozbieżności pomiędzy założeniami metaanalizy dla ocenianych szczepionek. Skuteczność szczepionki Cervarix® oceniono pod względem zapobiegania zmianom śródplaskonabłonkowym niskiego stopnia oraz dużego stopnia, natomiast metaanaliza dla szczepionki Silgard® dotyczyła dodatkowo kłykcii kończystych, śródnabłonkowej neoplazji sromu, śródnabłonkowej neoplazji pochwy i AIS.

Nie oceniono bezpieczeństwa szczepionki Silgard®. Analiza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko zdarzeń niepożądanych (OR=1,35; 95%CI: 1,05; 1,73).

Autorzy przeglądu wskazują na konieczność oceny skuteczności w dłuższym okresie czasu, a także na małą liczbę badań oraz heterogeniczność populacji tych badań.

#### **4.1.3 Lu 2011<sup>13</sup>**

Przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko HPV w populacji kobiet.

Wyszukiwanie dotyczyło bazy MEDLINE, Cochrane Central Registry of Controlled Trials, abstraktów konferencyjnych a także obejmowało przegląd referencji zidentyfikowanych badań.

Do przeglądu włączono 7 badań (N=44 142), w tym:

- 4 dotyczące szczepionki czterowalentnej, tj. P007, P013, P015, P019;
- 2 dotyczące szczepionki dwuwalentnej, tj. badanie Harper 2004 i PATRICIA;
- 1 dotyczące szczepionki monowalentnej przeciwko HPV16.

Wyniki metaanaliz dla zmian CIN1+, CIN2+ oraz infekcji HPV dla szczepów szczepionkowych oraz szczepów onkogennych zamieszczono w Tab. 4.

Zaszczepienie przeciwko HPV skutkowało zmniejszeniem ryzyka wszystkich punktów końcowych opisanych w Tab. 4. Wyższą skuteczność szczepionki obserwowano w populacji seronegatywnej względem wirusa szczepionkowego – analiza PP (*per-protocol*).

Oceniono również bezpieczeństwo szczepienia przeciwko HPV. Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból w miejscu iniekcji (u 83-93,4% zaszczepionych przeciwko HPV i u 75,4-87,2% kobiet z grupy kontrolnej). Do najczęstszych systemowych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem należy ból głowy oraz zmęczenie (u 50-60% szczepionych). Metaanaliza wykazała brak istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka ciężkiego zdarzenia niepożądanego w wyniku szczepienia – RR=1 (95%CI: 0,91; 1,09) [7 badań] a także ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego ze szczepieniem – RR=1,82 (95%CI: 0,79; 4,2) [7 badań].

Autorzy przeglądu określają szczepienie profilaktyczne przeciwko HPV jako bezpieczne i dobrze tolerowane. Podkreślają również dużą skuteczność szczepionki pod względem zapobiegania wystąpieniu przewlekłej infekcji oraz zmian w obrębie szyjki macicy związanych z zakażeniem szczepionkowym szczepem HPV.

**Tab. 4**  
**Wyniki metaanaliz zamieszczonych w przeglądzie systematycznym Lu 2011.**

Punkt końcowy	Badania uwzględnione w metaanalizie	Wynik metaanalizy (N)
<b>Analiza ITT</b>		
CIN2+ związany z HPV16	P015, Harper 2004, Mao 2006 <sup>14</sup> , PATRICIA	RR=0,47 (95%CI: 0,36; 0,61); I <sup>2</sup> =87%
CIN2+ związany z HPV18	P015, Harper 2004, PATRICIA	RR=0,16 (95%CI: 0,08; 0,34); I <sup>2</sup> =9%
CIN1+ związany z HPV16	P013, Harper 2004, Mao 2006, PATRICIA	RR=0,43 (95%CI: 0,33; 0,58); I <sup>2</sup> =76%
CIN1+ związany z HPV18	P013, Harper 2004, PATRICIA	RR=0,22 (95%CI: 0,1; 0,44); I <sup>2</sup> =0%
infekcja HPV16 ≥6 miesięcy	Harper 2004, PATRICIA	RR=0,15 (95%CI: 0,1; 0,23); I <sup>2</sup> =23%
infekcja HPV18 ≥6 miesięcy	Harper 2004, PATRICIA	RR=0,24 (95%CI: 0,14; 0,42); I <sup>2</sup> =0%
CIN2+ związany z HPV31/33/45/52/58	P013, P015, PATRICIA	RR=0,79 (95%CI: 0,67; 0,92); I <sup>2</sup> =74%
infekcja HPV31/33/45/52/58 ≥6 miesięcy	P013, P015, PATRICIA	RR=0,77 (95%CI: 0,72; 0,83); I <sup>2</sup> =66%
<b>Analiza PP</b>		
CIN2+ związany z HPV16	P015, Mao 2006, PATRICIA	RR=0,04 (95%CI: 0,01; 0,11); I <sup>2</sup> =0%
CIN2+ związany z HPV18	P015, PATRICIA	RR=0,1 (95%CI: 0,03; 0,38); I <sup>2</sup> =0%
CIN1+ związany z HPV16	P013, Mao 2006	RR=0,02 (95%CI: 0,00; 0,11); I <sup>2</sup> =0%
CIN1+ związany z HPV18	P013	RR=0,03 (95%CI: 0,00; 0,51)
infekcja HPV16 ≥6 miesięcy	Harper 2004, Mao 2006, PATRICIA	RR=0,06 (95%CI: 0,04; 0,09); I <sup>2</sup> =0%

Punkt końcowy	Badania uwzględnione w metaanalizie	Wynik metaanalizy (N)
infekcja HPV18 ≥6 miesięcy	Harper 2004, PATRICIA	RR=0,05 (95%CI: 0,03; 0,09); I <sup>2</sup> =0%
CIN2+ z HPV31/33/45/52/58	P013, P015, PATRICIA	RR=0,58 (95%CI: 0,43; 0,77); I <sup>2</sup> =36%
infekcja HPV31/33/45/52/58 ≥6 miesięcy	P013, P015, PATRICIA	RR=0,72 (95%CI: 0,65; 0,79); I <sup>2</sup> =0%

#### 4.1.4 La Torre 2010<sup>15</sup>

Publikacja La Torre zawiera raport HTA.

Skuteczność kliniczna szczepienia została oceniona poprzez wykonanie systematycznego przeglądu literatury. Wyszukiwanie badań obejmowało bazy MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library.

Oceniono skuteczność szczepienia w zapobieganiu wystąpienia przewlekłej infekcji zarejestrowanej po 3 dawce szczepienia i stwierdzanej na minimum dwóch kolejnych wizytach.

Do przeglądu włączono:

- dwa badania dotyczące szczepionki monowalentnej – Brown 2004<sup>16</sup>, Mao 2006;
- dwa badania dotyczące szczepionki dwuwalentnej – Harper 2004 i PATRICIA;
- jedno badanie dotyczące szczepionki czterowalentnej – P007.

Tab. 5 zawiera wyniki metaanaliz z publikacji La Torre 2010.

**Tab. 5**  
**Wyniki metaanalizy skuteczności zamieszczone w publikacji La Torre 2010.**

Punkt końcowy	Badania uwzględnione w metaanalizie	Wynik metaanalizy
przewlekła infekcja HPV16	Harper 2004, P007, PATRICIA	RR=0,13 (95%CI: 0,09; 0,2); I <sup>2</sup> =41,5%
przewlekła infekcja HPV18	Harper 2004, P007, PATRICIA	RR=0,22 (95%CI: 0,13; 0,38); I <sup>2</sup> =0%

#### 4.1.5 Malagon 2012

Ocena skuteczności czterowalentnej i dwuwalentnej szczepionki na typy HPV inne niż zawarte w szczepionce (typ 31, 33, 45, 52 i 58).

Skuteczność szczepień została oceniona poprzez wykonanie systematycznego przeglądu literatury. Wyszukiwanie badań objęło bazy: MEDLINE i Embase.

Do przeglądu włączono dwa badania opisując skuteczność szczepionki dwuwalentnej i cztery badania opisujące skuteczność szczepionki czterowalentnej. Oceniano skuteczność szczepionek w zakresie zapobiegania przewlekłej infekcji (trwającej ≥6 miesięcy) i neoplazji szyjki macicy spowodowanych wirusami HPV innymi niż zawarte w szczepionce (typ 31, 33, 45, 52 i 58).

---

Analiza najbardziej porównywalnej populacji (badania FUTURE I/II vs PATRICIA) sugerują wyższą skuteczność szczepionki dwuwalentnej w porównaniu do skuteczności szczepionki czterowalentnej, w zakresie ochrony przed wirusami typu 31, 33 i 45.

Skuteczność szczepionki w zakresie przewlekłej infekcji wywołanej wirusem HPV typu 31 była wyższa w przypadku szczepionki dwuwalentnej niż szczepionki czterowalentnej (77,1% [95% CI 67,2; 84,4] dla szczepionki dwuwalentnej vs 46,2% [15,3; 66,4] dla szczepionki czterowalentnej,  $p=0,003$ ).

Skuteczność szczepionki dwuwalentnej była wyższa w porównaniu do skuteczności szczepionki czterowalentnej w zakresie przewlekłej infekcji wywołanej wirusem HPV typu 45 (79,0% [61,3; 89,4] vs 7,8% [-67,0 to 49,3];  $p=0,0003$ ).

Skuteczność szczepionki dwuwalentnej była wyższa w porównaniu do skuteczności szczepionki czterowalentnej w zakresie neoplazji szyjki macicy co najmniej 2 stopnia wywołanej wirusem typu 33 (82,3% [53,4; 94,7] vs 24,0% [-71,2; 67,2];  $p=0,02$ ) i typu 45 (100% [41,7; 100] vs -51,9% [-1717,8; 82,6];  $p=0,04$ ).

Podsumowując: szczepionka dwuwalentna wydaje się być bardziej skuteczna od szczepionki czterowalentnej w zakresie wirusa HPV typu 31,33 i 45, jednak różnice nie zawsze były istotne statystycznie i mogą wynikać z różnic w metodykach badań. W przypadku przewlekłych infekcji związanych z HPV typu 31 i 45, skuteczność szczepionki dwuwalentnej wydaje się zmniejszać z upływem czasu, co sugeruje zanikanie ochrony.

#### **4.1.6 Rey – Ares 2012**

Przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko HPV w zakresie zapobiegania rakowi szyjki macicy.

Skuteczność i bezpieczeństwo szczepień została oceniona poprzez wykonanie systematycznego przeglądu literatury. Wyszukiwanie badań objęło bazy: MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR), DARE, NHS EED. Drugie wyszukiwanie objęło bazy MEDLINE, LILACS, EMBASE i DARE i dotyczyło głównie ekonomicznych aspektów szczepienia przeciwko HPV w Ameryce Łacińskiej i na Karaibach.

Do przeglądu włączono 4 publikacje dotyczące 3 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych: Harper 2006 i PATRICIA – dotyczące szczepionki dwuwalentnej i FUTURE I&II opisujące skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki czterowalentnej.

Metaanaliza wyników, obejmująca 31 955 pacjentów, wykazała, że szczepionka przeciwko HPV wiąże się ze statystycznie istotnie niższym, porównaniu do komparatora, ryzykiem względnym wystąpienia CIN2+ wywołanego wirusem HPV typu 16 lub 18, RR odpowiednio, 0,45 (95%CI: 0,38; 0,54),  $p<0,0001$  i 0,15 (95%CI: 0,08; 0,25),  $p<0,0001$ .

Metaanaliza wykazała, że szczepionka przeciwko HPV wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia CIN2+ wywołanego wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52 lub 58,

RR=0,79 (95%CI: 0,68; 0,93), p=0,004. Wszystkie badania prezentowały akceptowalny poziom bezpieczeństwa.

#### 4.1.7 Maccartney 2013

Przegląd systematyczny bezpieczeństwa dwuwalentnej i czterowalentnej szczepionki przeciwko HPV. Bezpieczeństwo szczepień zostało ocenione poprzez wykonanie systematycznego przeglądu piśmiennictwa. Wyszukiwanie objęło bazy EMBASE i MEDLINE. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych, metaanaliz i danych z badań porejestacyjnych.

Obie szczepionki charakteryzują się wysokim ryzykiem wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji, głównie bólu. Systemowe działania niepożądane były z reguły łagodne. Zanotowano omdlenia występujące zaraz po szczepieniu, których jednak można uniknąć. Poważne działania niepożądane, związane ze szczepieniem, takie jak anafilaksja są rzadkością. Stosowanie szczepionek w czasie ciąży nie jest zalecane, jednak ciążowe działania niepożądane wydają się nie być związane ze szczepieniem. Nie wykazano związku pomiędzy szczepieniami przeciwko HPV a występowaniem nowych przypadków chorób przewlekłych, w tym autoimmunologicznych. Autorzy przeglądu podkreślają konieczność dalszej analizy bezpieczeństwa, zwłaszcza w szerszych niż dotychczas populacjach, np. chłopców.

#### 4.1.8 Dokumenty agencji oceny technologii medycznych

Skuteczność i bezpieczeństwo szczepienia przeciwko HPV została oceniona przez następujące agencje oceny technologii medycznych:

- niemiecką - *Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA)*;<sup>17</sup>
- szwedzką - *Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU)*;<sup>18</sup>
- duńską - *Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA)*;<sup>19</sup>
- norweską - *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC)*;<sup>20</sup>
- kanadyjską - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*.<sup>21</sup>

#### Tab. 6

##### Wnioski z odnalezionych dokumentów dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko HPV przez agencje oceny technologii medycznych.

*Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) – z roku 2009*

Do przeglądu zakwalifikowano 6 badań (N=39 866 kobiet między 15. a 25. rokiem życia) w tym:

- jedno dotyczące szczepionki monowalentnej;
- dwa dotyczące szczepionki dwuwalentnej;
- trzy dotyczące szczepionki czterowalentnej.

Autorzy wskazują, że skuteczność zapobiegania zmianom CIN2 lub gorszym w wyniku szczepienia przeciwko HPV waha się w granicach od 98% do 100%. Analiza dotyczyła kobiet, które otrzymały 3 dawki

szczepionki oraz nie były nigdy zainfekowane HPV16 i HPV18.

Autorzy wymieniają działania w miejscu wstrzyknięcia takie jak rumień, ból, opuchlizna, jako główne działania niepożądane szczepionki przeciwko HPV.

Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego po szczepieniu przeciwko HPV.

Autorzy podkreślają brak danych dotyczących długofalowej skuteczności szczepienia a także ograniczenie danych z badań klinicznych odnośnie ryzyka rzadko występujących działań niepożądanych.

#### *Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) – z roku 2008*

Skuteczność szczepienia pod względem zapobiegania zmianom CIN spowodowanym przez HPV16 lub HPV18 u młodych kobiet bez oznak przeszłej lub trwającej infekcji HPV16 lub HPV18 wynosi ponad 90% (Grade 1).

Dzieci zaszczepione szczepionką przeciwko HPV miały taką samą lub większą odpowiedź immunologiczną jak obserwowana u młodych kobiet (Grade 2).

Grade 1 – wniosek oparty na przynajmniej dwóch niezależnych, badaniach wysokiej jakości lub na przeglądzie systematycznym dobrej jakości.

Grade 2 – wniosek oparty na jednym badaniu wysokiej jakości oraz przynajmniej dwóch badaniach umiarkowanej jakości.

Autorzy podkreślają brak danych dotyczących długofalowej skuteczności szczepienia.

#### *Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA) – z roku 2007*

Stwierdzono, że szczepionki przeciwko HPV wykazują skuteczność zapobiegania zmianom CIN2/3 z obecnością HPV16 lub HPV18 na poziomie 100%. Badanie z najdłuższym okresem obserwacyjnym trwało 5 lat.

Skuteczność zapobiegania przewlekłej infekcji w analizie ITT wyniosła 95% (Cervarix®) i 88% (Silgard®).

Dodatkowo szczepionka czterowalentna wykazała 100% skuteczność względem brodawek, zmian w obrębie sromu, pochwy i krocza związanych z występowaniem szczepów szczepionkowych.

Uznano, że szczepionka przeciwko HPV jest dobrze tolerowana. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból, rumień, opuchlizna w miejscu iniekcji. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupą zaszczepioną a grupą kontrolną pod względem ryzyka wystąpienia systemowych zdarzeń niepożądanych. W ocenionych badaniach nie zarejestrowano zgonów i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem.

Autorzy podkreślają brak danych dotyczących długofalowej skuteczności szczepienia.

#### *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC) – z roku 2007*

Do analizy włączono 10 badań w tym 2 opisujące przedłużenie badania.

Skuteczność zapobiegania przewlekłej infekcji HPV16 lub HPV18 wyniosła 95,1-100% (Cervarix®) i 72-96% (Silgard®) w populacji ITT.

W grupie zaszczepionej szczepionką Cervarix® a także w grupie zaszczepionej szczepionką Silgard® nie stwierdzono przypadków CIN2/3 podczas gdy w grupie kontrolnej 5 (badania szczepionki Cervarix®) i 3

(badania szczepionki Silgard®).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia w miejscu iniekcji, tj. ból, rumień, opuchlizna. Większość zdarzeń niepożądanych oceniono jako łagodne lub o umiarkowanym nasileniu. Nie zarejestrowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem.

Autorzy podkreślają brak danych dotyczących długofalowej skuteczności szczepienia.

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – z roku 2007*

Do analizy włączono 6 badań w tym 3 dotyczące szczepionki Silgard®.

Z analizy wynika, że na jeden przypadek zmiany CIN2 lub gorszej w grupie zaszczepionej przypada na 86 zdarzeń w grupie kontrolnej.

Najczęstszymi rejestrowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia w miejscu iniekcji: ból, rumień i opuchlizna. Spośród systemowych zdarzeń najczęściej występował ból głowy, zmęczenie, dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna w porównywanych grupach. Nie stwierdzono zgonów związanych ze szczepieniem.

Analiza drugorzędowych punktów końcowych, tj. CIN, przewlekła infekcja HPV wykazała skuteczność szczepienia.

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem przeglądu. Wykluczano publikacje bez dostępnych abstraktów oraz napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 27 badań pierwotnych opisanych w 46 publikacjach oraz 6 badań dostępnych na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Autorzy przeglądu byli zgodni odnośnie do listy zakwalifikowanych badań.


### 4.2.1 Metodologia badań włączonych do opracowania

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano:

- 11 badań porównujących szczepionkę Silgard® z placebo;
- 3 badania porównujące szczepionkę Silgard® ze szczepionką Cervarix®;
- 19 badań dotyczących szczepionki Cervarix®.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 1 badanie porównujące Silgard® z placebo oraz 5 badań szczepionki Cervarix® z wynikami na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Wszystkie włączone badania były badaniami randomizowanymi z grupami równoległymi. 24 badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, w 6 badaniach zaślepiono dane udostępniane obserwatorowi badania, 2 badania zostały przeprowadzone bez zaślepienia, natomiast 1 badanie opisano jako częściowo zaślepione. Wszystkie ba-



---

danía, podczas których porównywano szczepionkę Silgard® z placebo były przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

Część prezentowanych badań to badania wielośrodkowe (do 178 ośrodków), jednak wiele badań przeprowadzono w jednym kraju: Kang 2008 (Korea), Petaja 2008 (Finlandia), Einstein 2009 (USA), Konno 2009 (Japonia), Bhatla 2010 (Indie), Kim 2010 (Korea), Levin 2010 (USA), Li 2012 (Chiny), Ngan 2010 (Hongkong), Kim 2011 (Korea), Leroux-Roels 2011 (Belgia), Draper 2013 (Anglia), Nelson 2013 (Hongkong), Yoshikawa 2013 (Japonia), NCT00345878 (Malezja), NCT00411749 (Japonia), NCT00456807 (Holandia), NCT00586339 (RPA), NCT00779766 (Chiny), NCT00996125 (Chiny). Również badanie CVT zostało przeprowadzone w jednym kraju (Kostaryka), niemniej ze względu na populacyjny charakter tego badania liczebność próby była stosunkowo wysoka (7 466 pacjentek).

Maksymalny czas obserwacji dla dostępnych obecnie badań wyniósł 5 lat w przypadku szczepionki Silgard® oraz 8,4 roku w przypadku szczepionki Cervarix. W przypadku szczepionki Cervarix® 8,4 letnia obserwacja dotyczyła tylko populacji z ośrodków brazylijskich a 6,4 letnia obserwacja dotyczyła stosunkowo nielicznej populacji, tj. 1 113 osób, w tym 560 otrzymujących szczepienie przeciwko HPV.

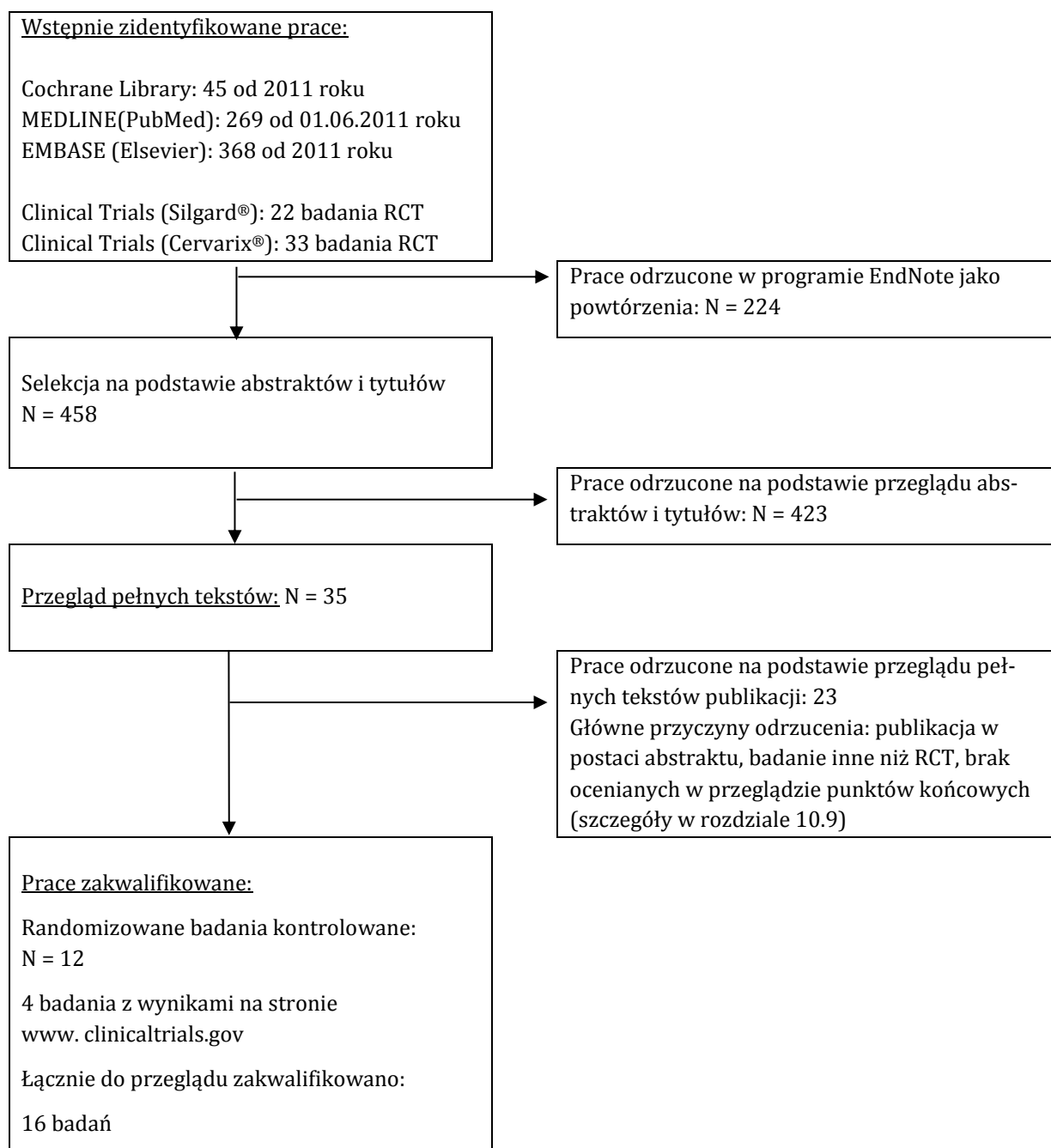
Liczebność populacji w badaniach szczepionki Silgard® była zróżnicowana: od 107 do 12 167 pacjentów. W badaniach szczepionki Cervarix® brało udział od 100 do 18 644 pacjentów.

Dokładną charakterystykę badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w Tab. 7.



**Ryc. 1**

**Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki Silgard® (diagram QUOROM). Wyszukiwanie w dniu 01.07.2013.**



**Tab. 7**  
**Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
RCT szczepionki Silgard®									
P007 <sup>22,23,24,25,26</sup>	23, Brazylia, Finlandia, Szwecja, Norwegia, USA	552	5 lat	kobiety w wieku 16-23 lat	szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=276)	placebo (adiuwant aluminiowy) – 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=275)	porównywalne	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
P013 <sup>27,28,29</sup>	62, Austria, Australia, Brazylia, Kanada, Kolumbia, Czechy, Niemcy, Hongkong, Włochy, Meksyk, Nowa Zelandia, Rosja, Tajlandia, Wielka Brytania, USA, Puerto Rico	5455, (1877 kobiet protokół 011 i 3882 kobiet protokół 012)	4 lata	kobiety w wieku 16-23 lat	szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=2723)	placebo (adiuwant aluminiowy) – 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=2732)  Dodatkowo w protokole 011 podawano w grupie kontrolnej szczepionkę HBV w skojarzeniu z HPV (N=468) lub placebo (N=467).  W protokole 012 podawano w grupie kontrolnej szczepienie HPV16 (składnik szczepionki Silgard) – N=304	porównywalne	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe

Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
P015 <sup>30,31</sup>	90 14 krajów (Europy, Ameryki Północnej, Ameryki Łacińskiej oraz regionu Azji i Pacyfiku)	12 167	4 lata	kobiety w wieku 16-23	szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=6087)	placebo (adiuwant aluminiowy) – 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=6080)	porównywalne	wiełosrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
P018 <sup>32</sup>	4, USA, Kolumbia, Meksyk, Wielka Brytania, Portugalia, Norwegia, Dania, Hiszpania, Tajlandia, Tajwan	1781	18 miesięcy	dzieci obojga płci w wieku 9-15 lat	szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=1184)	placebo – 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=597)	porównywalne	wiełosrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
P019 <sup>33,34</sup>	38, Kolumbia, Francja, Niemcy, Filipiny, Hiszpania, Tajlandia, USA	3 819	mediana 4 lata	kobiety między 24. a 45. rż.	szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=1911)	placebo (adiuwant: AAHS) – 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=1908)	porównywalne	wiełosrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
P020 <sup>35,36,37</sup>	18 państw	4 065	mediana 2,9 lat	chłopcy lub mężczyźni w wieku 16-26 lat	szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=2032)	placebo (adiuwant: AAHS) – 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=2033)	porównywalne	wiełosrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
Yoshikawa 2013 <sup>38</sup>	14, Japonia	1021	30 miesięcy	kobiety w wieku 18-26 lat	szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=509)	placebo (adjuwant) – 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=512)	porównywalne	wieloośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
Li 2012 <sup>39</sup>	Chiny	600	7 miesięcy	kobiety w wieku 9-45 lat i mężczyźni w wieku 9-15 lat	szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=302)	Placebo (adjuwant) – 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=298)	porównywalne	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
Levin 2010 <sup>40</sup>	bd, USA	126	obserwacja do 4 tygodnia od ostatniej dawki szczepionki, bezpieczeństwo oceniane w okresie 14 dni od dawki szczepionki	dzieci zakażone HIV w wieku 7-12 lat	szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=96)	placebo (adjuwant: AAHS) – 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=30)	porównywalne	wieloośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe

Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
Kang 2008 <sup>41</sup>	10, Korea Pd.	176	7 miesięcy	dziewczynki lub kobiety w wieku 9-23 lat	szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=117)	placebo (adiuwant aluminiowy) – 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=59)	porównywalne	wieośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
NCT00411749 <sup>42</sup>	8, Japonia	107	24 miesiące	kobiety w wieku 9-17 lat	szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=82)	placebo – 3 dawki w 0, 2, 6 m-cu (N=25)	porównywalne	wieośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
RCT porównujące Silgard® ze szczepionką Cervarix®									
Draper 2013 <sup>43</sup>	2, Anglia	198	12 miesięcy	dziewczynki w wieku 12-15 lat	szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami w 0, 1 i 6 m-cu (N=102)	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) 3 dawkami w 0, 1, 6 m-cu (N=96)	brak danych	dwuośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
Nelson 2013 <sup>44</sup>	1, Hongkong	42	ok. 7 miesięcy	kobiety w wieku 18-26 lat	<p>szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami w 0, 2 i 6 m-cu podawana domięśniowo (N=6)</p> <p>szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami w 0, 2 i 6 m-cu podawana domięśniowo, 20% dawki (N=5)</p> <p>szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami w 0, 2 i 6 m-cu podawana podskórnie (za pomocą strzykawki lub igły), 20% dawki (N=5)</p> <p>szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami w 0, 2 i 6 m-cu podawana podskórnie (za pomocą PharmaJet), 20% dawki (N=6)</p>	<p>szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) 3 dawkami w 0, 2, 6 m-cu podawana domięśniowo (N=5)</p> <p>szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) 3 dawkami w 0, 2, 6 m-cu podawana domięśniowo, 20% dawki (N=5)</p> <p>szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) 3 dawkami w 0, 2, 6 m-cu podawana podskórnie (za pomocą strzykawki lub igły), 20% dawki (N=5)</p> <p>szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) 3 dawkami w 0, 2, 6 m-cu podawana podskórnie (za pomocą PharmaJet), 20% dawki (N=5)</p>	brak danych	randomizowane badanie pilotażowe, częściowo zaślepione	równoległe

Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
Einstein 2009 <sup>45,46</sup>	40, USA	1 106	24 miesiące	kobiety między 18. a 45. rż.	szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) 3 dawkami: 1. dzień, 2. miesiąc, 6. miesiąc (N=553)	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) 3 dawkami: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=553)	porównywalne	wieośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby	równoległe
RCT szczepionki Cervarix®									
Costa Rica Vaccine Trial <sup>47,48,49,50</sup>	7, Kostaryka	7466	4 lata	kobiety w wieku 18-25 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=3726)	szczepienie przeciwko HAV (Havrix®) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=3736)	porównywalne	wieośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
PATRICIA <sup>51,52,53,54,55</sup>	178, Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Finlandia, Niemcy, Włochy, Meksyk, Filipiny, Hiszpania, Tajwan, Tajlandia, Wielka Brytania, USA	18644	4 lata	kobiety w wieku 15-25 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=9319)	szczepienie przeciwko HAV (Havrix®) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=9325)	porównywalne	wieośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
Sow 2013 <sup>56</sup>	2, Senegal, Tanzania	676	12 miesięcy	kobiety w wieku 10-25 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=450)	placebo (adjuwant) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=226)	porównywalne	wieośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
Pedersen 2012 <sup>57</sup>	21, Kanada, Dania, Węgry, Szwecja (follow-up: Dania, Estonia, Finlandia)	813	12 miesięcy	dziewczynki w wieku 9-15 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=270)	szczepienie przeciwko HAV i HBV w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=271) szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) i HBV oraz HAV (Twirinx®) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=272)	porównywalne	wieośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby	równoległe
Kim 2011 <sup>58</sup>	6, Korea	225	7 miesięcy	kobiety w wieku 15-25 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) 3 dawki: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=149) adjuwant: AS04	placebo (adjuwant aluminiowy) – 3 dawki w 0,1, 6 m-cu (N=76)	brak danych	wieośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe



*Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna*

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
Leroux-Roels 2011 <sup>59</sup>	2, Belgia	152	7 miesięcy	kobiety w wieku 20-25 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) i HBV w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=72)	szczepienie przeciwko HBV w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=76)	porównywalne	dwuośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	równoległe
Schmeink 2011 <sup>60</sup>	7, Holandia, Szwecja	744	12 miesięcy	dziewczynki w wieku 9-15 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) 3 dawki: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=247)	szczepienie przeciwko HBV (N=247) szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®), HBV (N=247) szczepionki w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc	porównywalne	wieloośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	równoległe
Bhatla 2010 <sup>61</sup>	4, Indie	354	7 miesięcy	kobiety w wieku 18-35 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) 3 dawki: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=176) adiuwant: AS04	placebo (adiuwant aluminiowy) – 3 dawki w 0,1, 6 m-cu (N=178)	brak danych	wieloośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
Kim 2010 <sup>62</sup>	8, Korea	321	7 miesięcy	dziewczynki w wieku 10-14 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) 3 dawki: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=160)	szczepienie przeciwko HAV (HAV-Havrix®) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=161)	brak danych	wieloośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby	równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
Ngan 2010 <sup>63</sup>	1, Hongkong	300	12 miesięcy	kobiety w wieku 18-35 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) 3 dawki: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=150) adiuwant: AS04	placebo (adiuwant aluminiowy) – 3 dawki w 0,1, 6 m-cu (N=150)	brak danych	jednoośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
Medina 2010 <sup>64</sup>	57, Australia, Kolumbia, Czechy, Francja, Niemcy, Honduras, Korea, Norwegia, Panama, Hiszpania, Szwecja, Tajwan	2067	12 miesięcy	dziewczynki w wieku 10-14 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=1035)	szczepienie przeciwko HAV w 3 dawkach: 1. dzień, 1 miesiąc, 6. miesiąc (N=1032)	porównywalne	wieloośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby	równoległe
Konno 2009 <sup>65,66,67</sup>	13, Japonia	1040	2 lata (follow-up*: 12 miesięcy)	kobiety w wieku 20-25 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) 3 dawki: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=519)	szczepienie przeciwko HAV w 3 dawkach: 1. dzień, 1 miesiąc, 6. miesiąc (N=521)	porównywalne	wieloośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby	równoległe
Petaja 2009 <sup>68</sup>	7, Finlandia	270	4 lata	mężczyźni w wieku 15-25 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=181)	szczepienie przeciwko HBV (Engerix®) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=89)	porównywalne	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby	równoległe

Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
Harper 2004 <sup>69,70,71,72,73</sup>	32, Brazylia, Kanada, Stany Zjednoczone	1113	6,4 roku (dodatkowo follow-up 8,4 roku dla populacji z ośrodków z Brazylii)	kobiety w wieku 15-25 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=560)	placebo (adiuwant aluminiowy) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=553)	porównywalne	wiełośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
NCT00456807 <sup>42</sup>	2, Holandia	100	7 miesięcy	kobiety powyżej 26. Roku życia	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=53)	placebo w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=47)	porównywalne	dwuśrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
NCT00345878 <sup>42</sup>	2, Malezja	271	7 miesięcy	kobiety w wieku 18-35 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=135)	placebo w 3 dawkach: 1. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc (N=136)	porównywalne	dwuśrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
NCT00586 339 <sup>42</sup>	RPA	150	12 miesięcy	kobiety w wieku od 18 do 25 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) w 3 dawkach: 0. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc, populacja HIV+ (N=61)	placebo (adjuwant aluminiowy) w 3 dawkach: 0. dzień, 1. miesiąc, 6. miesiąc, populacja HIV+ (N=59)	porównywalne	randomizowane**, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
NCT00779 766 <sup>42</sup>	Chiny	6051	48 miesięcy	kobiety w wieku od 18 do 25 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) w 3 dawkach: 0, 1 i 6 m-cu (N=3026)	placebo w 3 dawkach: 0, 1 i 6 m-cu (N=3025)	porównywalne	wieloośrodkowe, randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
NCT00996 125 <sup>42</sup>	Chiny	750	12 miesięcy	dziewczynki w wieku od 9 do 17 lat	szczepienie przeciwko HPV (Cervarix®) w 3 dawkach: 0, 1 i 6 m-cu (N=374)	placebo w 3 dawkach: 0, 1 i 6 m-cu (N=376)	porównywalne	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
* follow-up badania Konno 2009 rozpoczął się po 36 miesiącach od pierwszego szczepienia;									
** randomizacja dotyczyła pacjentów z wirusem HIV; wszyscy pacjenci z negatywnym wynikiem testu na obecność HIV otrzymali szczepionkę Cervarix®									

#### 4.2.2 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego

Badania pierwotne wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w aneksie (10.9, 10.10, 10.11).

#### 4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań


Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.<sup>4</sup> Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

27 zidentyfikowanych badań jest dostępnych w postaci pełnych raportów. Dodatkowe dane uzyskano z dokumentów dostępnych na stronie FDA. Włączono również 6 RCT opisanych na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Tylko w trzech badaniach opublikowanych w formie pełnotekstowej przeprowadzonych podwójnie ślepią próbą nie zamieszczono dokładnego opisu metody zaślepienia. We wszystkich pozostałych badaniach pełnotekstowych metoda przeprowadzenia zaślepienia została opisana i była prawidłowa. W 6 badaniach zastosowano metodę pojedynczej ślepej próby poprzez zaślepienie danych dostępnych dla obserwatorów badania, 2 badania przeprowadzono bez zaślepienia, natomiast 1 badanie opisano jako częściowo zaślepienie. Nie opisano dokładnie metody randomizacji i metody zaślepienia dla badań odnalezionych na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

We wszystkich badaniach zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup i we wszystkich badaniach proces randomizacji był skuteczny – badane grupy nie różniły się wyjściową charakterystyką demograficzną i kliniczną. W publikacjach z 12 badań nie zamieszczono opisu procesu randomizacji, w tym w 6 zamieszczonych na stronach [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). W badaniu Nelson 2013 randomizacja przeprowadzona została z wykorzystaniem zamkniętych kopert zawierających losowy numer. Z uwagi na brak bardziej szczegółowych informacji nie było możliwości oceny poprawności zastosowanej metody randomizacji. W pozostałych badaniach opisana metoda randomizacji była prawidłowa.

We wszystkich badaniach z wyjątkiem badania Konno 2009 opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania (liczbę pacjentów wraz z przyczynami nieukończenia badania). Analizę wyników prowadzono w badaniach w oparciu o analizę *per-protocol* oraz zmodyfikowaną analizę zgodną z zaplanowanym leczeniem (MITT ang. *modified intention-to-treat*). Ze względu na charakter ocenianej interwencji (pełen schemat leczenia zakładał podanie 3 dawek szczepionki) we wszystkich badaniach podstawową analizą była analiza *per-protocol*.



---

Podsumowując, badania szczepionki Silgard® włączone do analizy były dobrej jakości, tj. średnia ocena w skali Jadad 4,7.\*\* Badania szczepionki Cervarix® były gorszej jakości, tj. średnia ocena w skali Jadad 3,57.\*\* Badania porównujące szczepionkę Silgard® oraz Cervarix® były średniej jakości, tj. średnia ocena w skali Jadad 3,00. Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało z braku metody podwójnie ślepej próby lub braku opisu metody randomizacji. W 6 z 9 badań przeprowadzonych bez metody podwójnej ślepej próby wykonano pojedyncze zaślepienie obserwatora badania. Istotnym ograniczeniem jakościowym prezentowanych badań jest stosunkowo krótki czas obserwacji w odniesieniu do podstawowego ocenianego w przeglądzie punktu końcowego, tj. oceny wpływu szczepionek na redukcję ryzyka rozwoju zmian nowotworowych związanych z infekcją onkogennymi szczepami HPV.

---

\*\* Bez badań odnalezionych na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (nie opublikowanych w postaci pełnych raportów) dla każdej z ocenianych szczepionek. Badania wyłączone z uwagi na ograniczoną ilość informacji dotyczących protokołu badania co wpływa na wiarygodność oceny w skali Jadad. Dodatkowe badania włączone do analizy bezpieczeństwa tylko dla punktów końcowych: ciężkie zdarzenia niepożądane.

**Tab. 8**

**Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.**

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
RCT szczepionki Silgard®										
P007	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	6,3	IIA	superiority	ITT, PP	Merck Research Laboratories
P013	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	<5	IIA	superiority	PP, ITT	Merck Research Laboratories
P015	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	<1	IIA	superiority	ITT, PP	Merck Research Laboratories
P018	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	6,5	IIA	superiority	PP	Merck Research Laboratories
P019	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	3,2	IIA	superiority	ITT, PP	Merck Research Laboratories
P020	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	0	4	-	IIA	superiority	ITT, PP	Merck Research Laboratories
Yoshikawa 2013	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	15,8	IIA	superiority	PP	Merck Research Laboratories

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem n (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Li 2012	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	1	4	2	IIA	superiority	ITT	Merck Research Laboratories
Levin 2010	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	1	4	0	IIA	superiority	ITT	bd
Kang 2008	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	0,6	IIA	superiority	PP	Merck Research Laboratories
NCT00411749	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	0	IIA	superiority	ITT	Merck Research Laboratories
RCT porównujące Silgard® ze szczepionką Cervarix®										
Draper 2013	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	5,1	IIA	brak danych	PP	bd
Nelson 2013	randomizowane badanie pilotażowe, częściowo zaślepione	1*	0	1	2	4,8	IIA	brak danych	PP	Department of Pediatrics i Mikrobiologii, Chiński Uniwersytet Hongkongu
Einstein 2009	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby	1	0	1	2	27,8	IIA	non-inferiority	PP	GlaxoSmithKline Biologicals
RCT szczepionki Cervarix®										



Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
CVT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	28,9	IIA	superiority	PP	National Cancer Institute (grant N01-CP-11005),
PATRICIA	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	16,3	IIA	superiority	ITT, PP	GlaxoSmithKline Biologicals
Sow 2013	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	7,8	IIA	superiority	PP	GlaxoSmithKline Biologicals
Pedersen 2012	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby	2	0	1	3	1,4	IIA	brak danych	PP	GlaxoSmithKline Biologicals
Kim 2011	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	7,6	IIA	superiority	ITT, PP	GlaxoSmithKline Biologicals
Leroux-Roels 2011	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	1	0	1	2	2,6	IIA	brak danych	ITT, PP	GlaxoSmithKline Biologicals
Schmeink 2011	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	2	0	1	3	1,8	IIA	non-inferiority	ITT, PP	GlaxoSmithKline Biologicals
Bhatla 2010	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	6,8	IIA	superiority	ITT, PP	GlaxoSmithKline Biologicals
Kim 2010	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby	2	0	1	3	0,6	IIA	brak danych	ITT, PP	GlaxoSmithKline Biologicals
Medina 2010	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby	1	0	1	2	1,9	IIA	brak danych	ITT	GlaxoSmithKline Biologicals

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem n (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Ngan 2010	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	2	IIA	superiority	ITT, PP	GlaxoS-mithKline Biologicals
Konno 2009	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby	1	0	0	1	bd (follow-up: 6,1)	IIA	superiority	ITT, PP	GlaxoS-mithKline Biologicals
Petaja 2009	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby	2	0	1	3	3	IIA	superiority	PP	GlaxoS-mithKline Biologicals
Harper 2004	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	30,3 (13,8 dla pop. brazylijskiej)	IIA	superiority	ITT, PP	GlaxoS-mithKline Biologicals
NCT00456807	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	1	IIA	superiority	PP	GlaxoS-mithKline Biologicals
NCT00345878	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	1,8	IIA	superiority	PP	GlaxoS-mithKline Biologicals
NCT00586339	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	13,3	IIA	superiority	ITT	GlaxoS-mithKline Biologicals
NCT00779766	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	6,7	IIA	superiority	ITT, PP	GlaxoS-mithKline Biologicals
NCT00996125	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	2,1	IIA	superiority	ITT, PP	GlaxoS-mithKline Biologicals

*Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna*

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem n (%)	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
* randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem zamkniętych kopert zawierających losowy numer; z uwagi na brak bardziej szczegółowych informacji nie było możliwości oceny poprawności zastosowanej metody randomizacji										

---

#### 4.2.4 Opis populacji

W Tab. 9 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do przeglądu systematycznego.

W badaniu CVT nie przedstawiono kryterium włączenia do badania, a w dwóch badaniach (NCT00411749 oraz Einstein 2009) nie przedstawiono kryteriów wykluczenia z badania. We wszystkich pozostałych badaniach autorzy przedstawili kryteria włączenia i wykluczenia z badania. Badania różniły się między sobą głównie kryterium wiekowym. Wśród badań włączonych do analizy populacje pacjentów włączonych do 7 badań (badanie P018, P020, Li 2012, Levin 2010 dla szczepionki Silgard®, badanie Draper 2013 dla porównania szczepionki Silgard® i Cervarix® oraz CVT i Petaja 2009 dla szczepionki Cervarix®) różniły się istotnie w stosunku do pozostałych.

W przypadku badania P018 protokół zakładał włączenie do badania pacjentów obojga płci, a w badaniu P020 tylko pacjentów płci męskiej, podczas gdy w pozostałych badaniach oceniano Silgard® jedynie u kobiet. Również przedział wiekowy w badaniu P018 był odmienny (protokół zakładał górną granicę na poziomie 15 lat) od przedziału wiekowego dla innych badań dla szczepionki Silgard® (dolna granica wieku na poziomie 15 lat). Do badania Levin 2010 włączano dzieci zakażone wirusem HIV. Ponadto w badaniu P019 włączano kobiety po 24. roku życia, podczas gdy w większości badań szczepionki Silgard® włączano do badania kobiety do ok. 25. r.ż. Do badania Li 2012 włączano pacjentów obojga płci w wieku od 9 do 45 lat. Do badania Draper 2013 włączano dziewczynki w wieku 12-15 lat, podczas gdy do pozostałych dwóch badań porównujących szczepionkę Silgard® oraz Cervarix® włączano kobiety po 18. roku życia. W przypadku badania Petaja 2009 do badania włączono pacjentów jedynie płci męskiej.

W związku z powyższym wyniki badań P018, P020 i Petaja 2009 nie zostały włączone do syntezy ilościowej (metaanalizy) skuteczności szczepienia.

Badania szczepionki Cervarix® różniły się kryterium wiekowym włączania pacjentów. Do analizy bezpieczeństwa włączono badania: Schmeink 2011, Medina 2010, Kim 2010, w których brały udział dziewczynki poniżej 15. roku życia.

Charakterystykę populacji włączonych badań zawarto w Tab. 10.

W badaniu Leroux-Roels 2011 nie zamieszczono charakterystyki badanych grup. W badaniu średnia wieku wynosiła 22,2 lata. Spośród pacjentek biorących udział w badaniu 96,7% było rasy białej. Badane grupy zostały opisane jako porównywalne pod względem charakterystyki demograficznej. W badaniu Draper 2013 nie zamieszczono charakterystyki badanych grup. Mediana wieku w badaniu wynosiła 12 lat (zakres od 12 do 15 lat) i była porównywalna w obu badanych grupach. Szczegółowej charakterystyki badanych grup nie przedstawiono także w badaniu Nelson 2013, do którego włączano kobiety w wieku od 18 do 26 lat.

Również w badaniu Ngan 2010, Bhatla 2010, Kim 2010 nie zamieszczono szczegółowej charakterystyki badanych grup. W badaniu Ngan 2010 brały udział Chinki, w badaniu Bhatla 2010 Hinduski a w badaniu Kim 2010 Koreanki. Średnia wieku w ogólnej populacji badania Ngan 2010 wyniosła ok. 26 (SD=4) lat, w badaniu Bhatla 2010 28,4 (SD=4,91) lat, w badaniu Kim 2010 11,9 (SD=1,41) lat. W badaniu Kim 2010 zamieszczono informacje o porównywalnej charakterystyce demograficznej badanych grup.

**Tab. 9**

**Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.**

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
RCT szczepionki Silgard®		
007	zdrowe kobiety w wieku 16-23 lata; brak zmian chorobowych macicy; brak ewidentnych cech klinicznych ropnego zapalenia szyjki macicy; skuteczna antykoncepcja do 7 miesięcy badania i 2 tygodnie przed podaniem 1 dawki szczepienia; nie więcej niż 4 partnerów w ciągu całego życia; temperatura <37,8°C 24 godz. przed podaniem szczepienia	udział w innych badania klinicznych lub badaniach związanych z pobieraniem rozmazów z szyjki macicy; wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; szczepienie szczepionką inaktywowaną 14 dni przed włączeniem do badania; szczepienie szczepionką żywą 21 dni przed włączeniem do badania; stwierdzone wcześniej zmiany SIL lub CIN; zmiany brodawkowate narządów rozrodczych lub przebyte leczenie zmian brodawkowatych narządów rozrodczych w wywiadzie; silne reakcje alergiczne w wywiadzie; alergię na którykolwiek ze składników szczepionki; leczenie immunoglobulinami lub innymi preparatami krwiopochodnymi 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub planowane leczenie tymi preparatami w trakcie badania; splenektomia lub znane schorzenia układu odpornościowego; leczenie immunosupresyjne w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania; trombocytopenia lub inne choroby uniemożliwiające wykonanie iniekcji domięśniowych
013	zdrowe kobiety w wieku 16-23 lata; brak zmian chorobowych macicy; brak ewidentnych cech klinicznych ropnego zapalenia szyjki macicy; skuteczna antykoncepcja do 7 miesięcy badania i 2 tygodnie przed podaniem 1 dawki szczepienia; negatywny test ciąży w dniu podania pierwszej dawki szczepionki; nie więcej niż 4 partnerów w ciągu całego życia; temperatura <37,8°C 24 godz. przed podaniem szczepienia, oraz dodatkowo dla pacjentów włączonych do protokołu 011: negatywny wynik oznaczenia przeciwciał przeciw WZW typu B 30 dni przed podaniem 1 dawki szczepienia	udział w innych badania klinicznych lub badaniach związanych z pobieraniem rozmazów z szyjki macicy; wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; szczepienie szczepionką inaktywowaną 14 dni przed włączeniem do badania; szczepienie szczepionką żywą 21 dni przed włączeniem do badania; stwierdzone wcześniej zmiany SIL lub CIN; zmiany brodawkowate narządów rozrodczych lub przebyte leczenie zmian brodawkowatych narządów rozrodczych w wywiadzie; silne reakcje alergiczne w wywiadzie; alergię na którykolwiek ze składników szczepionki; leczenie immunoglobulinami lub innymi preparatami krwiopochodnymi 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub planowane leczenie tymi preparatami w trakcie badania; splenektomia lub znane schorzenia układu odpornościowego; leczenie immunosupresyjne w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania; trombocytopenia lub inne choroby uniemożliwiające wykonanie iniekcji domięśniowych oraz dodatkowo dla pacjentów włączonych do protokołu 011: wcześniejsze szczepienie przeciw HBV; wcześniejsza infekcja HBV; podanie immunoglobulin przeciw HBV w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania; przeciwwskazania do podania szczepienia HBV

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
015	zdrowe kobiety w wieku 16-23 lata (Singapur 16-26 lat); brak zmian chorobowych macicy; brak ewidentnych cech klinicznych ropnego zapalenia szyjki macicy; skuteczna antykoncepcja do 7 miesiąca badania i 2 tygodnie przed podaniem 1 dawki szczepienia; negatywny test ciąży w dniu podania pierwszej dawki szczepionki; nie więcej niż 4 partnerów w ciągu całego życia; temperatura <37,8°C 24 godz. przed podaniem szczepienia	udział w innych badania klinicznych lub badaniach związanych z pobieraniem rozmazów z szyjki macicy; wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; szczepienie szczepionką inaktywowaną 14 dni przed włączeniem do badania; szczepienie szczepionką żywą 21 dni przed włączeniem do badania; stwierdzone wcześniej zmiany SIL lub CIN; zmiany brodawkowate narządów rozrodczych lub przebyte leczenie zmian brodawkowatych narządów rozrodczych w wywiadzie; silne reakcje alergiczne w wywiadzie; alergia na którykolwiek ze składników szczepionki; leczenie immunoglobulinami lub innymi preparatami krwiopochodnymi 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub planowane leczenie tymi preparatami w trakcie badania; splenektomia lub znane schorzenia układu odpornościowego; leczenie immunosupresyjne w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania; trombocytopenia lub inne choroby uniemożliwiające wykonanie iniekcji domięśniowych
018	zdrowe dzieci obojga płci w wieku 9-15 lat; brak inicjacji seksualnej; brak planów rozpoczęcia aktywności seksualnej w trakcie trwania badania; skuteczna antykoncepcja do 7 miesiąca badania i 2 tygodnie przed podaniem 1 dawki szczepienia; negatywny test ciąży w dniu podania pierwszej dawki szczepionki; temperatura <37,8°C 24 godz. przed podaniem szczepienia	udział w innych badania klinicznych lub badaniach związanych z pobieraniem rozmazów z szyjki macicy; wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; szczepienie szczepionką inaktywowaną 14 dni przed włączeniem do badania; szczepienie szczepionką żywą 21 dni przed włączeniem do badania; silne reakcje alergiczne w wywiadzie; alergia na którykolwiek ze składników szczepionki; leczenie immunoglobulinami lub innymi preparatami krwiopochodnymi 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub planowane leczenie tymi preparatami w trakcie badania; splenektomia lub znane schorzenia układu odpornościowego( w tym infekcja HIV); leczenie immunosupresyjne w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania; uzależnienie od alkoholu lub leków/narkotyków; trombocytopenia lub inne choroby uniemożliwiające wykonanie iniekcji domięśniowych
019	kobiety między 24. a 45. rokiem życia	ciąża; histerektomia w wywiadzie; brodawki lub neoplazja szyjki macicy lub rak szyjki macicy w wywiadzie; inwazyjne procedury leczenia zmian szyjki macicy lub biopsja szyjki macicy w okresie do 5 lat przed kwalifikacją do badania; zarażenie HIV lub stan obniżonej odporności immunologicznej
020	chłopcy i mężczyźni między 16. a 26. rokiem życia; do pięciu partnerów (partnerów) seksualnych.	Klinicznie wykrywalne brodawki w okolicy narządów płciowych lub zmiany sugerujące zakażenie chorobami przenoszonymi drogą płciową, ale nie spowodowane przez HPV; występowanie zmian sugerujących chorobę przenoszoną drogą płciową w wywiadzie.
Yoshikawa 2013	zdrowe kobiety między 18. a 26. rokiem życia; 0-4 partnerów seksualnych	ciąża; nieprawidłowy wynik cytologii w przeszłości
Li 2012	zdrowe kobiety między 9. a 45. rokiem życia lub mężczyźni między 9. a 15. rokiem życia; 0-4 partnerów seksualnych w ciągu całego życia	ciąża; menopauza; nieprawidłowy wynik cytologii w przeszłości; biopsja stwierdzająca zmiany CIN lub gorsze; silne reakcje alergiczne w wywiadzie; alergia na którykolwiek ze składników szczepionki; leczenie immunoglobulinami lub innymi preparatami krwiopochodnymi 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub planowane leczenie tymi preparatami w trakcie badania; splenektomia lub znane schorzenia układu odpornościowego (w tym infekcja HIV); trombocytopenia lub inne choroby uniemożliwiające wykonanie iniekcji domięśniowych



Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Levin 2010	dzieci między 7. a 12. rokiem życia; CD4% $\geq$ 15; stabilna terapia przeciwwirusowa HAART przez minimum 3 miesiące jeśli CD4% $<$ 25.	choroby lub leki zmniejszające odporność immunologiczną; w wywiadzie inne ostre lub przewlekłe choroby, które wystąpiły 2-3 tygodnie przed lub po szczepieniu.
Kang 2008	zdrowe kobiety w wieku 9-23 lata; dla populacji w wieku 9-15 lat: brak inicjacji seksualnej, brak planów rozpoczęcia aktywności seksualnej w trakcie trwania badania; skuteczna antykoncepcja w trakcie badania (dla populacji 16-23 lat); negatywny test ciąży w dniu podania pierwszej dawki szczepionki; nie więcej niż 4 partnerów w ciągu całego życia (dla populacji 16-23 lat); temperatura $<37,8^{\circ}\text{C}$ 24 godz. przed podaniem szczepienia	udział w innych badaniach klinicznych; wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; szczepienie szczepionką inaktywowaną 14 dni przed włączeniem do badania; szczepienie szczepionką żywą 21 dni przed włączeniem do badania; stwierdzone wcześniej zmiany SIL lub CIN (dla populacji 16-23 lat); alergia na którykolwiek ze składników szczepionki; leczenie preparatami krwiopochodnymi 6 miesięcy przed włączeniem do badania; leczenie immunosupresyjne; trombocytopenia
NCT00411749	zdrowe kobiety między 8. a 17. rokiem życia	bd
RCT porównujące Silgard <sup>®</sup> ze szczepionką Cervarix <sup>®</sup>		
Draper 2013	dziewczyny w wieku 12-15 lat, pisemna zgoda rodzica lub opiekuna	wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; ciąża; karmienie piersią; uczulenie na któryś ze składników szczepionki
Nelson 2013	zdrowe kobiety w wieku 18-26 lat; bieżący rejestr objawów po każdym szczepieniu; brak inicjacji seksualnej	stosunek titrantu co najmniej 1:80 dla HPV16 lub HPV18 przeciwciał neutralizujących w surowicy; uczulenie na któryś ze składników szczepionki; leczenie preparatami krwiopochodnymi 6 miesięcy przed włączeniem do badania; rozpoznane zaburzenia krzepnięcia lub odporności; otrzymanie inaktywowanej szczepionki w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania lub 21 dni w przypadku szczepionki żywej
Einstein 2009	zdrowe kobiety między 18. a 45. rokiem życia	bd
RCT szczepionki Cervarix <sup>®</sup>		
Costa Rica Vaccine Trial	Brak przedziału wiekowego Brak kryteriów włączenia do badania	przewlekłe choroby; udział w innych badaniach klinicznych do 30 dni przed rozpoczęciem badania; wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; stan po histerektomii; alergia na którykolwiek ze składników szczepionki; alergia na lateks; szczepienie szczepionką na WZW A lub przebycie zakażenia WZW A; znane schorzenia układu odpornościowego; leczenie immunosupresyjne



Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
PATRICIA	zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat; 0-6 partnerów seksualnych przed włączeniem do badania (w niektórych krajach kryterium to nie było uwzględniane dla nieletnich); skuteczna antykoncepcja w trakcie badania (metody mechaniczne w połączeniu z środkiem plemnikobójczym lub antykoncepcja hormonalna); nienaruszona szyjka macicy	historia kolposkopii; ciąża; okres karmienia piersią; przewlekła lub autoimmunologiczna choroba lub niedobory odporności
Sow 2013	zdrowe HIV seronegatywne kobiety w wieku od 10 do 25 lat; pierwsze szczepienie przeciw HPV; negatywny wynik testu ciążyowego; 0-6 partnerów seksualnych; w przypadku dojrzałości płciowej stosowanie antykoncepcji przez 30 dni przed szczepieniem i w okresie do 2 miesięcy po zakończeniu serii szczepień	szczepienie przeciwko HPV; wywiad nowotworu lub choroby autoimmunologicznej; podejrzenie lub potwierdzony stan immunosupresji lub obniżonej odporności; ostra choroba w momencie włączenia do badania (zdefiniowana jako umiarkowana lub ciężka choroba z gorączką; biegunka lub lekkie zakażenie górnych dróg oddechowych z niewielką gorączką lub bez); klinicznie istotne zaburzenia funkcjonowania płuc, układu krążenia, wątroby lub nerek; historia jakichkolwiek zaburzeń neurologicznych lub drgawki
Pedersen 2012	zdrowe dziewczynki w wieku 9-15 lat	ciąża i okres karmienia piersią; stosowanie niezarejestrowanych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badania; udział w innym badaniu klinicznym; chroniczne leczenie immunosupresantami lub innymi lekami modulującymi system immunologiczny w okresie do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; konieczność zastosowania w czasie badania innej szczepionki niż planowana protokołem RCT; wcześniejsze szczepienie przeciwko HPV, HAV, HBV; zakażenie wątroby typu B lub A w wywiadzie; znane narażenie na zakażenie HAV, HBV w okresie 6 tygodni przed badaniem; znana przewlekła lub ostra klinicznie istotna choroba neurologiczna, choroba dotycząca wątroby lub nerek; nowotwór lub choroba autoimmunologiczna; podejrzenie możliwości wystąpienia reakcji alergicznej na którykolwiek składnik szczepionki; ostra choroba podczas włączania do badania; transfuzja krwi lub preparatu krwiopochodnego w okresie do 3 miesięcy przed badaniem
Kim 2011	zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat	ciąża; brak właściwej antykoncepcji w okresie trwania badania; stosowanie innego leku lub szczepionek będących w fazie badań; karmienie piersią
Leroux-Roels 2011	zdrowe kobiety w wieku 20-25 lat	stosowanie leków immunosupresyjnych lub innych modyfikujących działanie system immunologicznego, zapalenie wątroby typu B w wywiadzie, wcześniejsze szczepienie szczepionkami przeciwko HBV lub HPV, narażenie na HBV w okresie 6 tygodni przed badaniem, choroba autoimmunologiczna, rak, choroba alergiczna, nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki, przewlekłe lub ostre schorzenia neurologiczne, choroby wątroby, nerek, ciąża, karmienie piersią
Schmeink 2011	zdrowe dziewczynki w wieku 9-15 lat	zapalenie wątroby typu B w wywiadzie, narażenie na zakażenie wirusem HBV w okresie do 6 tygodni od rozpoczęcia badania
Bhatla 2010	zdrowe kobiety 18-35 lat	ciąża lub planowana ciąża; brak właściwej antykoncepcji; konieczność leczenia steroidami; stosowanie innych leków lub szczepionek będących w fazie badań



Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Kim 2010	zdrowe dziewczynki w wieku 10-14 lat	ciąża; karmienie piersią; stosowanie innego leku będącego w fazie badań; stosowanie leku wpływającego na układ immunologiczny; brak wcześniejszych szczepień przeciwko HPV; brak właściwej antykoncepcji w okresie trwania badania
Medina 2010	zdrowe dziewczynki w wieku 10-14 lat	niedobór odporności, nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki, przewlekłe lub ostre schorzenia neurologiczne, ze strony wątroby, nerek
Ngan 2010	zdrowe kobiety w wieku 18-35 lat	ciąża; karmienie piersią; stosowanie innego leku lub szczepionek będących w fazie badań; przewlekła choroba, np. rak, choroba autoimmunologiczna
Konno 2009	kobiety w wieku 20-25 lat; szyjka macicy bez zmian chorobowych	ciąża; brak antykoncepcji w okresie szczepienia; wcześniejsze szczepienie przeciwko HPV lub HAV; infekcja HAV w wywiadzie; klinicznie znacząca choroba; wcześniejsze badanie kolposkopowe zmiany w obrębie szyjki macicy; okres karmienia piersią
Petaja 2009	zdrowi mężczyźni w wieku 10-18 lat	wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; szczepienie szczepionką na WZW B lub przebycie zakażenia WZW B; znane schorzenia układu odpornościowego; nowotwór
Harper 2004	zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat; brak zmian chorobowych macicy; skuteczna antykoncepcja do 2 miesięcy po skończeniu cyklu szczepienia (do 8 miesiąca badania) i 30 dni przed podaniem 1 dawki szczepienia; negatywny test ciąży w dniu podania pierwszej dawki szczepionki; nie więcej niż 6 partnerów w ciągu całego życia; seronegatywny wynik badania w kierunku HPV16 i 18	udział w innych badaniach klinicznych; wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko HPV; szczepienie szczepionką niezakazaną przez protokół 30 dni przed i 30 dni po podaniu badanych szczepionek (z wyjątkiem szczepień rutynowych, w których okienko wynosiło 8 dni); stwierdzone wcześniej zmiany SIL lub CIN; zmiany brodawkowe narządów rozrodczych lub przebyte leczenie zmian brodawkowatych narządów rozrodczych w wywiadzie; alergia na którykolwiek ze składników szczepionki; leczenie immunoglobulinami lub innymi preparatami krwiopochodnymi 90 dni przed włączeniem do badania lub planowane leczenie tymi preparatami w trakcie badania; znane schorzenia układu odpornościowego; uzależnienie od leków dożylnych lub alkoholowe w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania; leczenie immunosupresyjne w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; hepatomegalia; temperatura >38°C (mierzona w odbycie) w dniu szczepienia
NCT00456807	kobiety powyżej 26. roku życia; kobiety z badania NCT00294047, które otrzymały 3 dawki szczepionki	ciąża; wcześniejsze szczepienie przeciwko HPV; udział w innym badaniu klinicznym; chroniczne leczenie immunosupresantami lub lekami modulującymi system immunologiczny przed zakwalifikowaniem do badania; transfuzja krwi lub preparatów krwiopochodnych w okresie do 3 miesięcy przed kwalifikacją do badania
NCT00345878	zdrowe kobiety w wieku 18-35 lat	ciąża; stosowanie niezarejestrowanych leków; leczenie immunosupresantami lub innymi lekami immunomodulującymi przez minimum 14 dni w okresie do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; wcześniejszy udział w badaniach komponentów szczepionki Cervarix®; choroba o ostрым przebiegu w okresie włączania do badania; podejrzenie możliwości wystąpienia reakcji alergicznej na którykolwiek ze składników szczepionki; chroniczna choroba neurologiczna, płucna, sercowo-naczyniowa, dotycząca wątroby lub nerek; transfuzja krwi i/lub innego produktu krwiopochodnego w okresie do 3 miesięcy przed pierwszą dawką szczepionki; wcześniejsze szczepienie przeciwko HPV; uczulenie na lateks

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
NCT00586339	kobiety w wieku 18-25 lat; 0-6 partnerów seksualnych przed włączeniem do badania; w przypadku dojrzałości płciowej stosowanie antykoncepcji przez 30 dni przed szczepieniem i w okresie do 2 miesięcy po zakończeniu serii szczepień; poddanie się badaniu na obecność wirusa HIV i chęć poznania wyniku	czynna gruźlica; profilaktyka lub terapia gruźlicy; anemii; zwiększone stężenie kreatyniny; zwiększony poziom enzymów wątrobowych (ALT); stosowanie niezarejestrowanych leków lub szczepionek w okresie 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki bądź planowane stosowanie ww produktów w okresie trwania badania (do 12 miesięcy); leczenie immunosupresantami lub innymi lekami wpływającymi na system w okresie do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; szczepienie szczepionką niezakazaną przez protokół w ciągu 30 dni przed i 30 dni po podaniu badanych szczepionek; wcześniejsze szczepienie przeciwko HPV; choroba nowotworowa lub autoimmunologiczna; uczulenie na lateks; choroba przewlekła; klinicznie istotne zaburzenia funkcjonowania płuc, układu krążenia, wątroby lub nerek; historia jakichkolwiek zaburzeń neurologicznych lub drgawki; udział w innych badaniach klinicznych; ciąża; okres karmienia piersią; podejrzenie lub rozpoznanie stanu obniżonej odporności immunologicznej (inne niż HIV u pacjentów z serpozytywnym wynikiem HIV); planowanie przyjmowania w trakcie trwania badania lub przyjmowanie w okresie 3 miesięcy poprzedzających pierwsze szczepienie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych; nadużywanie alkoholu lub narkotyków; planowanie ciąży, prawdopodobieństwo zajścia w ciążę (określone przez badacza) lub planowanie przerwania stosowania antykoncepcji w czasie trwania badania i w okresie dwóch miesięcy po ostatnim szczepieniu
NCT00779766	zdrowe kobiety w wieku od 18 do 25 lat; w przypadku dojrzałości płciowej stosowanie antykoncepcji przez 30 dni przed szczepieniem i w okresie do 2 miesięcy po zakończeniu serii szczepień; nienaruszona szyjka macicy	stosowanie niezarejestrowanych leków lub szczepionek w okresie 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki bądź planowane stosowanie ww produktów w okresie trwania badania; leczenie immunosupresantami lub innymi lekami immunomodulującymi w okresie do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; szczepienie szczepionką niezakazaną przez protokół w ciągu 30 dni przed i 30 dni po podaniu badanych szczepionek; udział w innych badaniach klinicznych; planowanie ciąży, prawdopodobieństwo zajścia w ciążę (określone przez badacza) lub planowanie przerwania stosowania antykoncepcji w czasie trwania badania i w okresie dwóch miesięcy po ostatnim szczepieniu; ciąża; okres karmienia piersią; wcześniejsze szczepienie przeciw HPV; wywiad przewlekłej choroby wymagającej leczenia, np. nowotworowej lub autoimmunologicznej; uczulenie na którykolwiek ze składników szczepionki; uczulenie na lateks; podejrzenie lub rozpoznanie stanu obniżonej odporności immunologicznej; choroba przewlekła; planowanie przyjmowania w trakcie trwania badania lub przyjmowanie w okresie 3 miesięcy poprzedzających pierwsze szczepienie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych; kolposkopia w wywiadzie lub planowana kolposkopia



Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
NCT00996125	zdrowe dziewczynki w wieku 9-17 lat; w przypadku dojrzałości płciowej stosowanie antykoncepcji przez 30 dni przed szczepieniem i w okresie do 2 miesięcy po zakończeniu serii szczepień; nienaruszona szyjka macicy	stosowanie niezarejestrowanych leków lub szczepionek w okresie 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki bądź planowane stosowanie ww produktów w okresie trwania badania; leczenie immunosupresantami lub innymi lekami wpływającymi na system w okresie do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; szczepienie szczepionką niezakazaną przez protokół w ciągu 30 dni przed i 30 dni po podaniu badanych szczepionek; udział w innych badaniach klinicznych; udział w innym badaniu klinicznym; planowanie ciąży, prawdopodobieństwo zajścia w ciążę (określone przez badacza) lub planowanie przerwania stosowania antykoncepcji w czasie trwania badania i w okresie dwóch miesięcy po ostatnim szczepieniu; ciąża; okres karmienia piersią; wcześniejsze szczepienie przeciw HPV; historia przewlekłej choroby wymagającej leczenia, np. choroba nowotworowa lub autoimmunologiczna; uczulenie na którykolwiek ze składników szczepionki; uczulenie na lateks; podejrzenie lub rozpoznanie stanu obniżonej odporności immunologicznej; choroba przewlekła; planowanie przyjmowania w trakcie trwania badania lub przyjmowanie w okresie 3 miesięcy poprzedzających pierwsze szczepienie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych;

**Tab. 10**  
**Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Grupa	N	Wiek (lata)	Płeć żeńska (%)	Rasa kaukaska (%)	Odsetek seronegatywnych i DNA negatywnych (%)		Odsetek seropozytywnych i DNA negatywnych (%)		Odsetek seropozytywnych i DNA pozytywnych (%)		Odsetek DNA negatywnych względem szczepów szczepionkowych (%)	Odsetek seronegatywnych względem szczepów szczepionkowych (%)
						HPV16	HPV18	HPV16	HPV18	HPV16	HPV18		
P007	Silgard	277	20,2 (16-23)	100	78	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	275	20,0 (16-23)	100	78	-	-	-	-	-	-	-	-
P013	Silgard	2723	20,2 (15-24)	100	-	8,9†	3,2†	-	-	-	-	-	-
	Placebo	2732	20,3 (15-24)	100	-	8,4†	3,1†	-	-	-	-	-	-
P015	Silgard	6087	20,0 (15-26)	100	75	9,1†	3†	-	-	-	-	-	-
	Placebo	6080	19,9 (15-26)	100	75	9,1†	4†	-	-	-	-	-	-
P018	Silgard	1184	11,9 (9-16)	52,1	61	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	597	11,8 (9-15)	53,9	62	-	-	-	-	-	-	-	-
P019	Silgard®	1911	34,3±6,3	100	20,3	-	-	-	-	4,9	2	66,8	-
	Placebo	1908	34,3±6,3	100	20,8	-	-	-	-	4	2,1	67,7	-
P020	Silgard®	2032	20,6±2	0	35,4	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	2033	20,5±2	0	35	-	-	-	-	-	-	-	-
Yoshikawa 2013	Silgard®	509	22,7±2,1	100	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	512	22,9±2,1	100	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Li 2012	Silgard®	302	24,5±10,9	83,1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	298	24,8±11	83,6	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Levin 2010	Silgard®	96	10 (9,7-10,3)	55	4	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	30	9,9 (9,4-10,4)	60	7	-	-	-	-	-	-	-	-
NCT00411749	Silgard®	82	12,8±2,4	100	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	25	12,6±2,6	100	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Einstein 2009	Silgard®	364	30,2±7,67	100	84,6	74,5	88,7	19,2	9,3	3	1,4	76,6	-
	Cervarix®	370	30,7±8,02	100	84,3	78,4	89,2	14,1	7,6	3,5	0,5	74,9	-
Costa Rica Vaccine Trial	Cervarix	3726	(18-25)	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kontrola	3736	(18-25)	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PATRICIA	Cervarix	9319	20,0 (15-25)	100	55	5†	2†	-	-	-	-	-	-
	Kontrola	9325	20,0 (15-25)	100	55	5†	2†	-	-	-	-	-	-
Sow 2013	Cervarix®	450	16,8±4,16	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	226	16,9±4,36	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pedersen 2012	Cervarix®	270	11,2±2,02	100	85,2	-	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	Grupa	N	Wiek (lata)	Płeć żeńska (%)	Rasa kaukaska (%)	Odsetek seronegatywnych i DNA negatywnych (%)		Odsetek seropozytywnych i DNA negatywnych (%)		Odsetek seropozytywnych i DNA pozytywnych (%)		Odsetek DNA negatywnych względem szczepów szczepionkowych (%)	Odsetek seronegatywnych względem szczepów szczepionkowych (%)
						HPV16	HPV18	HPV16	HPV18	HPV16	HPV18		
	Twinrix® (HBV, HAV)	271	11,2±1,99	100	83,4	-	-	-	-	-	-	-	-
Kim 2011	Cervarix®	149	(15-25)	100	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	76	(15-25)	100	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Schmeink 2011	Cervarix®	247	11,3±2,14	100	93,9	-	-	-	-	7,3*	6*	-	85,3
	HBV	247	11,4±2,17	100	93,1	-	-	-	-	-	-	-	-
Bhatla 2010	Cervarix®	176	(18-35)	100	0	-	-	-	-	-	-	-	70,8
	Placebo	178	(18-35)	100	0	-	-	-	-	-	-	-	74,2
Kim 2010	Cervarix®	160	(10-14)	100	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	HAV	161	(10-14)	100	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Medina 2010	Cervarix®	1035	12,1±1,4	100	55,2	-	-	-	-	-	-	-	-
	HAV	1032	12,1±1,4	100	54,7	-	-	-	-	-	-	-	-
Ngan 2010	Cervarix®	150	(18-35)	100	0	-	-	-	-	-	-	-	76
	Placebo	150	(18-35)	100	0	-	-	-	-	-	-	-	84
Konno 2009	Cervarix®	519	22,4±1,7	100	0	-	-	-	-	18,7*	17,1*	-	70,2
	HAV	521	22,5±1,6	100	0	-	-	-	-	15,9*	14,4*	-	75,7
Petaja 2009	Cervarix	181	14,4 (10-18)	0	98	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kontrola	89	14,4 (10-18)	0	99	-	-	-	-	-	-	-	-
Kang 2008	Silgard	117	(9-23)	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	59	(9-23)	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Harper2004	Cervarix	560	20,4 (15-25)	100	70	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kontrola	553	20,5 (15-25)	100	70	-	-	-	-	-	-	-	-
NCT00456807	Cervarix®	53	40,9±8,44	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	47	40,3±8,83	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NCT00345878	Cervarix®	135	24,8±3,91	100	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	136	25±4,14	100	0	-	-	-	-	-	-	-	-
NCT00586339	Cervarix®	61	21,6±2,21	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Cervarix®	30	21,3±1,65	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	59	22,7±1,70	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NCT00779766	Cervarix®	3026	23,0±1,70	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	3025	23,0±1,75	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NCT00996125	Cervarix®	374	13,1±2,44	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna*

Badanie	Grupa	N	Wiek (lata)	Płeć żeńska (%)	Rasa kaukaska (%)	Odsetek seronegatywnych i DNA negatywnych (%)		Odsetek seropozytywnych i DNA negatywnych (%)		Odsetek seropozytywnych i DNA pozytywnych (%)		Odsetek DNA negatywnych względem szczepów szczepionkowych (%)	Odsetek seronegatywnych względem szczepów szczepionkowych (%)
						HPV16	HPV18	HPV16	HPV18	HPV16	HPV18		
	Plecebo	376	13,1±2,42	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
* brak informacji o obecności DNA wirusa													
† odsetek DNA negatywnych, brak informacji o statusie serologicznym													

#### 4.2.5 Opis punktów końcowych

W Tab. 11 zostały wymienione pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe przyjęte w poszczególnych badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

**Tab. 11**  
**Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
RCT szczepionki Silgard®		
P007	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przewlekła infekcja HPV (typ 6, 11, 16 lub 18)</li> <li>- zmiany chorobowe szyjki macicy lub zewnętrznych narządów rozrodczych</li> <li>- immunogenność</li> <li>- działania niepożądane</li> </ul>	
P013	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena tolerancji szczepienia (3 dawek)</li> <li>- częstość zmian CIN, AIS lub raka szyjki macicy w populacji, która otrzymała 3 dawki szczepionki</li> <li>- częstość zmian brodawkowatych narządów płciowych w populacji, która otrzymała 3 dawki szczepionki</li> <li>- immunogenność</li> </ul>	
P015	<ul style="list-style-type: none"> <li>- częstość zmian CIN 2+, AIS lub raka szyjki macicy związanych z infekcją HPV-16 lub HPV-18 w populacji, która otrzymała 3 dawki szczepionki</li> <li>- immunogenność</li> <li>- działania niepożądane</li> </ul>	
P018	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena immunogenności</li> <li>- działania niepożądane</li> </ul>	
P019	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HPV-6, 11, 16, 18-zależna przewlekła infekcja (≥6 miesięcy) dotycząca szyjki macicy i zewnętrznych narządów płciowych (w tym śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy, VIN, VaIN, AIS, rak szyjki macicy lub sromu, brodawki narządów płciowych)</li> <li>- HPV-16 lub HPV-18-zależna przewlekła infekcja dotycząca szyjki macicy lub zewnętrznych narządów płciowych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HPV-6 lub HPV-11-zależna przewlekła infekcja dotycząca szyjki macicy lub zewnętrznych narządów płciowych</li> </ul>
P020	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HPV-6, 11, 16 lub 18- zależna zmiana klasyfikowana jako kłykciny kończyste; śródnabłonkowa neoplazja prącia, odbytu lub krocza (PIN); rak prącia, krocza lub odbytu</li> <li>- (PIN: stopień 1 lub stopień 2-3, lub nowotwór potwierdzano za pomocą biopsji i detekcji obecności DNA HPV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przewlekła infekcja</li> </ul>
Kang 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>- immunogenność</li> <li>- działania niepożądane</li> </ul>	
Levin 2010	odpowiedź immunologiczna 4 tygodnie po 3 dawce szczepionki	bezpieczeństwo



Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Li 2012	- immunogenność - działania niepożądane	
Yoshikawa 2013	- zmiany EGL związane z zakażeniem wirusem HPV6/11/16/18 - zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja - działania niepożądane	
NCT00411749	- immunogenność - działania niepożądane	
RCT porównujące Silgard® ze szczepionką Cervarix®		
Draper 2013	- działania niepożądane	
Einstein 2009	- działania niepożądane	
Nelson 2013	- działania niepożądane	
RCT szczepionki Cervarix®		
Bhatla 2010	- działania niepożądane - immunogenność	
Kim 2010	immunogenność	działania niepożądane
Kim 2011	- działania niepożądane - immunogenność	
Konno 2009	- przewlekła infekcja HPV-16 i/lub HPV-18 u kobiet, które były seronegatywne i nie stwierdzono u nich DNA wirusa w dniu 1 szczepienia oraz w miesiącu ostatniego szczepienia	- immunogenność szczepienia, działania niepożądane, - infekcja HPV-16 i/lub HPV-18 - zmiany w obrębie szyjki macicy wynikające z infekcji HPV-16/18 lub innych onkogennych szczepów HPV
Leroux-Roels 2011	immunogenność względem HBV	immunogenność względem HPV, działania niepożądane
Ngan 2010	- działania niepożądane - immunogenność	
Costa Rica Trial	- częstość zmian na szyjce macicy związanych z infekcją HPV-16 lub HPV-18 w populacji, która otrzymała 3 dawki szczepionki - wpływ szczepionki na toczącą się infekcję HPV (analiza subpopulacji) - działania niepożądane - immunogenność (dla subpopulacji pacjentek)	
PATRICIA	- częstość zmian CIN 2+, związanych z infekcją HPV-16 lub HPV-18 w populacji, która otrzymała 3 dawki szczepionki - immunogenność - działania niepożądane	
Harper 2004	- zapobiegania infekcji HPV16 i 18 - częstość zmian na szyjce macicy związanych z infekcją HPV-16 lub HPV-18 w populacji, która otrzymała 3 dawki szczepionki	
Petaja 2009	- immunogenność - działania niepożądane	
Medina 2010	- SAE - działania niepożądane	
Schmeink 2011	- immunogenność - działania niepożądane	
Pedersen 2012	- działania niepożądane	



Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Sow 2013	- działania niepożądane	
NCT00456807	- immunogenność - działania niepożądane	
NCT00345878	- immunogenność - działania niepożądane	
NCT00586339	- działania niepożądane	
NCT00779766	- zapobieganie zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem HPV16 i/lub 18 - zapobieganie zmianom CIN+ lub gorszym, ASCUS+ i LISL+ związanym z zakażeniem onkogennymi HPV - zapobieganie zakażeniom wirusami HPV16/18 - działania niepożądane	
NCT00996125	- działania niepożądane	
Przewlekła infekcja definiowana jako stwierdzenie obecności DNA tego samego typu HPV podczas min. dwóch kolejnych wizyt (wizyty odsunięte w czasie minimum o 6 miesięcy).		

#### 4.2.6 Populacje w których analizowano wyniki

W Tab. 12 zamieszczono definicje populacji, które wyodrębniono we włączonych badaniach szczepionki Silgard® w celu analizy skuteczności szczepionki, natomiast w Tab. 13 porównano populacje występujące w badaniach szczepionek Silgard® i Cervarix®.

**Tab. 12**  
**Opis protokołów obserwacji skuteczności szczepionki Silgard®.**

Protokół obserwacji	Opis pacjentów włączonych do obserwacji
<b>per-protocol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymali wszystkie 3 dawki szczepionki</li> <li>seronegatywni w stosunku do istotnych typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień</li> <li>brak DNA istotnych typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień i przez 7 kolejnych miesięcy od rozpoczęcia szczepienia (badania przy użyciu PCR)</li> <li>nie naruszyli protokołu badania</li> <li>obserwacja punktów końcowych rozpoczęta w 30 dni po zakończeniu całego cyklu szczepienia</li> </ul>
<b>MITT-1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymali wszystkie 3 dawki szczepionki</li> <li>seronegatywni w stosunku do istotnych typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień</li> <li>brak DNA istotnych typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień i przez 7 kolejnych miesięcy od rozpoczęcia szczepienia (badania przy użyciu PCR)</li> <li>obserwacja punktów końcowych rozpoczęta w 30 dni po zakończeniu całego cyklu szczepienia</li> </ul>
<b>MITT-2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepionki</li> <li>seronegatywni w stosunku do odpowiednich (tj. badanych) typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień</li> <li>brak DNA odpowiednich (tj. badanych) typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień (badania przy użyciu PCR)</li> <li>obserwacja punktów końcowych rozpoczęta w 30 dni po 1. dawce szczepienia</li> <li>co najmniej 1 kontrolna wizyta po miesiącu od podania pierwszej dawki szczepienia</li> </ul>

<b>MITT-3</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepionki</li><li>• dowolny status serologiczny w stosunku do HPV</li><li>• dowolny status w badaniu DNA HPV (badania PCR)</li><li>• obserwacja punktów końcowych rozpoczęta w 30 dni po 1. dawce szczepienia</li><li>• co najmniej 1 kontrolna wizyta po miesiącu od podania pierwszej dawki szczepienia</li></ul>
<b>Restricted MITT-2 (R- MITT-2)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• seronegatywni w stosunku do wszystkich typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień</li><li>• brak DNA wszystkich typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień (badania przy użyciu PCR)</li><li>• brak zmian w badaniu cytologicznym w dniu rozpoczęcia szczepienia (test Papanicolaou)</li><li>• obserwacja punktów końcowych rozpoczęta w 30 dni po 1. dawce szczepienia</li></ul>

**Tab. 13**  
**Porównanie protokołów obserwacji w badaniach szczepionek.**

Szczepionka	ITT	PPE
Silgard®	<p>MITT-3</p> <p>Modyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT) obejmowała kobiety niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV w 1. dniu, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki i u których brano pod uwagę przypadki począwszy od 1. miesiąca po podaniu 1. dawki.</p> <p>Populacja ta, w momencie wyjściowym, odpowiada w przybliżeniu ogólnej populacji kobiet, z punktu widzenia częstości występowania zakażeń HPV lub wywoływanych przez wirus chorób.</p>	<p>PPE</p> <p>Podstawowe analizy skuteczności w odniesieniu do typów HPV zawartych w szczepionce (HPV 6, 11, 16 i 18), przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (PPE) (tj. wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1. roku od momentu włączenia do badania, brak większych odstępstw od protokołu i brak obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed przyjęciem 1. dawki ani w ciągu 1. miesiąca po podaniu 3. dawki (miesiąc 7.). Pomiar skuteczności rozpoczęto po wizycie w 7. miesiącu. Łącznie, w momencie włączenia do badania, u 73% kobiet nie wykryto obecności żadnego z 4 typów HPV (ujemny wynik badania PCR i seronegatywność).</p>
Cervarix®	<p>TVC</p> <p>Pełna kohorta zaszczepionych (ang.: Total Vaccinated Cohort - TVC) obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na ich status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania. Kohorta ta obejmowała kobiety z lub bez aktualnej i/lub wcześniejszej infekcji HPV. Liczenie przypadków w kohorcie TVC rozpoczęto w 1 dniu po podaniu pierwszej dawki.</p> <p>Szacowana skuteczność szczepionki jest niższa dla kohorty TVC, gdyż zawiera ona kobiety z istniejącymi wcześniej infekcjami/zmianami chorobowymi, na które szczepionka Cervarix nie wpływa.</p> <p>Kohorta TVC jest zbliżona do ogólnej populacji kobiet w wieku od 15-25 lat.</p>	<p>ATP</p> <p>Wstępne analizy skuteczności objęły kohortę zgodną z protokołem, ang.: ATP-According to Protocol (kohorta ATP: obejmująca kobiety, które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz były DNA-negatywne i seronegatywne w miesiącu 0 oraz DNA-negatywne w miesiącu 6 wobec typu HPV uwzględnianego w analizie). Kohorta obejmowała kobiety z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego lub ze zmianami śród nabłonkowymi niskiego stopnia na początku badania, wykluczono zaś tylko kobiety ze zmianami śród nabłonkowymi wysokiego stopnia w badaniu cytologicznym (0,5% całkowitej populacji). Zliczanie przypadków dla kohorty ATP rozpoczęto w pierwszym dniu po podaniu trzeciej dawki szczepionki.</p>

## 4.2.7 Skuteczność szczepienia w populacji kobiet

### 4.2.7.1 Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16/18

#### 4.2.7.1.1 Silgard®

W trzech publikacjach zamieszczono informację o zmianach CIN 1 lub gorszych związanych z zakażeniem HPV16 i/lub 18.

Nie wykonano metaanaliz dla punktu końcowego rak szyjki macicy z uwagi na brak zdarzeń we wszystkich włączonych badaniach.

#### **Wyniki analizy w populacji per protocol**

Dane dla analizy w populacji *per-protocol* zamieszczono w Tab. 14.

We wszystkich badaniach stwierdzono istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentek ze zmianą CIN+ lub gorszą w grupie zaszczepionej w porównaniu z kontrolą. Metaanaliza badań wykazała 93% skuteczność szczepionki względem zmian CIN+ lub gorszych spowodowanych przez HPV16 lub HPV18 (Ryc. 2).

Zaobserwowano istotnie mniejszy odsetek pacjentów z: CIN1, CIN2, CIN3 związanych z HPV16 lub HPV18 w grupie zaszczepionej przeciwko HPV. W badaniu P019 (populacja kobiet w wieku 24 – 45 lat) różnica pomiędzy badanymi grupami nie osiągnęła istotności statystycznej dla punktu końcowego: CIN2+, AIS, rak. (Tab. 14)

Metaanaliza badań wykazała skuteczność szczepionki przeciwko HPV względem zmian związanych z zakażeniem HPV16 i/lub HPV18: CIN2+ lub gorszej (VE=95%), CIN2+ (VE=94%), CIN1 (VE=97%), CIN2 (VE=97%), CIN3 (VE=96%) (Tab. 14).

Wykazano również skuteczność szczepienia pod względem zapobiegania zmianom spowodowanym tylko HPV16 lub tylko HPV18 dla:

- zmian CIN+, AIS, rak (VE=91%) oraz zmian CIN2+, AIS, rak (VE=97%) związany z zakażeniem HPV16 (Tab. 14);
- zmian CIN+, AIS, rak (VE=95%) oraz zmian CIN2+, AIS, rak (VE=94%) związany z zakażeniem HPV18 (Tab. 14).

Metaanaliza badań dla punktu końcowego AIS wykazała bliską istotności statystycznej różnicę ryzyka zdarzenia na korzyść stosowania szczepionki pomiędzy badanymi grupami (Ryc. 2). Wynik nie był statystycznie istotny ( $p=0,07$ ) ze względu na małą liczbę obserwowanych przypadków AIS ( $n=6$ , wszystkie w grupie placebo). Charakterystyka Produktu Leczniczego Silgard® potwierdza skuteczność szczepionki czterowalentnej względem AIS (VE=100,0%, 95%CI: 14,8%; 100,0% po dwóch latach; VE=100,0%, 95%CI: 30,6%; 100% na końcu badania).<sup>74</sup>

#### **Wyniki analizy w populacji MITT-2**

Stwierdzono istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentek z: CIN, CIN2, CIN3 związanymi z zakażeniem HPV16 lub HPV18 w grupie zaszczepionej przeciwko HPV. Zaob-

---

serwowano istotnie mniejszą liczbę pacjentów ze zmianą CIN2+ lub gorszą wśród zaszczepionych pacjentek w jednym z dwóch badań oceniających ten punkt końcowy. Różnica pomiędzy badanymi grupami nie była istotna statystycznie dla zdarzenia: AIS. Stwierdzono również istotnie mniejszy odsetek pacjentek ze zmianą CIN2+ lub gorszą związaną z zakażeniem HPV16 a także dla zmian tego samego typu związanych z zakażeniem HPV18. Dane zamieszczono w (Tab. 15).

Nie wykonano metaanalizy dwóch badań oceniającej ryzyko względne dla punktu końcowego: CIN2+, AIS, raka związanych z zakażeniem HPV16 i/lub HPV18 z uwagi na dużą heterogeniczność danych –  $I^2=82\%$ . Badanie P015 wskazuje na skuteczność szczepienia na poziomie 97%, podczas gdy w badaniu P019 nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia zdarzenia. Wydaje się, że u źródła heterogeniczności wyników leży heterogeniczność populacji – do badania P015 kwalifikowano kobiety w wieku od 16 do 23 lat, zaś do badania P019 kobiety w wieku od 24 do 45 lat. Pierwsza z wymienionych populacji jest zdecydowanie bliższa proponowanej populacji docelowej.

Obserwowano skuteczność szczepienia względem zmian związanych z zakażeniem HPV16 i/lub HPV18:

- CIN (VE=86%);
- CIN2 (VE=96%);
- CIN3 (VE=98%) (Tab. 15).

Skuteczność szczepienia względem HPV wyniosła:

- 96% względem zmian CIN2+ lub gorszych związanych z zakażeniem HPV16;
- 96% względem zmian CIN2+ lub gorszych związanych z zakażeniem HPV18 (Tab. 15).

### ***Wyniki analizy w populacji MITT-3***

W grupie zaszczepionej zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentek ze zmianami związanymi z zakażeniem HPV16 i/lub HPV18 takich jak: CIN2+ lub gorsze (w badaniu P015), CIN, CIN2, CIN3, a także AIS. Stwierdzono również istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentek ze zmianami CIN+ lub gorszymi oraz CIN2+ lub gorszymi związanymi z zakażeniem HPV16 a także związanymi z zakażeniem HPV18 w grupie zaszczepionej. Różnica pomiędzy badanymi grupami była nieistotna statystycznie dla zdarzenia: AIS oraz dla punktu końcowego: CIN2+, AIS, rak w badaniu P019 (Tab. 16).

Metaanaliza badań wykazała:

- 36% skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom CIN2+ lub gorszym związanym z zakażeniem HPV16/18;
- 38% skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem HPV16;

- 70% skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem HPV18;
- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia AIS związanego z zakażeniem HPV16/18 . Dane zamieszczono w Tab. 16.

Skuteczność szczepienia wynosiła względem zmian związanych z zakażeniem HPV16/18:

- 46% dla CIN+, AIS, rak;
- 42% dla CIN;
- 51% dla CIN2;
- 44% dla CIN3.

Obserwowano skuteczność szczepienia względem zmian CIN2+ lub gorszych w analizie uwzględniającej tylko zmiany związane z określonym szczepem HPV, tj. tylko HPV16 oraz tylko HPV18 (Tab. 16).

**Tab. 14**

**Skuteczność szczepionki Silgard®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (analiza populacji *per-protocol*).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
Związane z zakażeniem HPV16/18											
P013	CIN+, AIS, rak	0	2200	0,0	28	2222	1,3	<b>&lt;0,0001</b>	0,07 (0,03; 0,17) p<0,0001 Ryc. 2	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,0002 Ryc. 4	93 (83; 97)
P015	CIN+, AIS, rak	4	5301	0,1	33	5258	0,6	<b>&lt;0,0001</b>			
P019	CIN+, AIS, rak	1	1601	0,1	13	1579	0,8	<b>0,0009</b>			
P015	CIN2+, AIS, rak	0	5301	0,0	21	5258	0,4	<b>&lt;0,0001</b>	0,05 (0,01; 0,28) p=0,0005 Ryc. 2	-0,00 (-0,01; -0,00) p<0,0001 Ryc. 5	95 (72; 99)
P019	CIN2+, AIS, rak	1	1601	0,1	6	1579	0,4	0,0682			
P013	CIN2+	0	2200	0,0	19	2222	0,9	<0,0001	0,06 (0,01; 0,31) p=0,0008 Ryc. 2	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,04 Ryc. 4	94 (69; 99)
P019	CIN2+, AIS, rak	1	1601	0,1	6	1579	0,4	0,0682			
P013	CIN1	0	2200	0,0	17	2222	0,8	<b>&lt;0,0001</b>	0,03 (0,00; 0,48) p=0,01	-0,01 (-0,01; -0,00) p<0,0001	97 (52; 100)
P013	CIN2	0	2200	0,0	13	2222	0,6	0,0002			
P015	CIN2	0	5301	0,0	15	5258	0,3	<0,0001	0,03 (0,00; 0,25) p=0,0009 Ryc. 2	-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,009 Ryc. 4	97 (75; 100)
P013	CIN3	0	2200	0,0	8	2222	0,4	<b>0,0078</b>			
P015	CIN3	0	5301	0,0	15	5258	0,3	<b>&lt;0,0001</b>	0,04 (0,01; 0,31) p=0,002 Ryc. 2	-0,00 (-0,00; -0,00) Ryc. 5	96 (69; 99)
P013	AIS	0	2200	0,0	5	2222	0,2	0,0624			
P015	AIS	0	5301	0,0	1	5258	0	0,4980	0,14 (0,02; 1,17) p=0,07 Ryc. 2	-0,00 (-0,00; -0,00) p=0,46 Ryc. 4	86 (-17; 98)
P019	AIS	0	1823	0	0	1803	0	-			
P013	Rak szyjki macicy	0	2200	0	0	2222	0	-	-	-	-
P015	Rak szyjki macicy	0	5301	0	0	5258	0	-	-	-	-
P019	Rak szyjki macicy	0	1823	0	0	1803	0	-	-	-	-
Związane z zakażeniem HPV16											
P013	CIN+, AIS, rak	0	1887	0	22	1847	1,2	<b>&lt;0,0001</b>	0,09 (0,03; 0,24) p<0,00001 Ryc. 3	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,03 Ryc. 4	91 (76; 97)
P015	CIN+, AIS, rak	4	4552	0,1	25	4405	0,6	<b>&lt;0,0001</b>			



*Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna*

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P015	CIN2+, AIS, rak	0	4552	0	16	4405	0,4	<b>&lt;0,0001</b>	0,03 (0,00; 0,49) p=0,01	-0,00 (-0,01; -0,00) p<0,0001	97 (51; 100)
Związane z zakażeniem HPV18											
P013	CIN+, AIS, rak	0	2101	0	8	2120	0,4	<b>0,0078</b>	0,05 (0,01; 0,37) p=0,003 Ryc. 3	-0,00 (-0,00; -0,00) p<0,0001 Ryc. 5	95 (63; 99)
P015	CIN+, AIS, rak	0	5051	0	11	4968	0,2	<b>0,0004</b>			
P015	CIN2+, AIS, rak	0	5051	0	8	4968	0,2	<b>0,0036</b>	0,06 (0,00; 1,00) p=0,05	-0,00 (-0,00; -0,00) p=0,008	94 (0; 100)
* brak AIS i raka w populacji PPE CIN+=CIN1, CIN2, CIN3											

Tab. 15

**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV16 i/lub 18 (analiza populacji MITT-2).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		N	n	%	N	N	%				
P019	CIN2+, AIS, rak	3	1823	0,2	8	1803	0,4	0,1433	0,37 (0,10; 1,40)	-0,00 (-0,01; -0,00)	97 (80; 100)
P015	CIN2+, AIS, rak	1	5736	<0,1	36	5766	0,6	<0,0001	0,03 (0,00; 0,20)		63 (-40; 90)
P019	CIN	3	1823	0,2	21	1803	1,2	<b>0,0001</b>	0,14 (0,04; 0,47) p=0,001	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,0002	86 (53; 96)
P015	CIN2	1	5736	<0,1	27	5766	0,5	<0,0001	0,04 (0,01; 0,27) p=0,001	-0,00 (-0,01; -0,00) p<0,0001	96 (73; 99)
P015	CIN3	0	5736	0	24	5766	0,4	<0,0001	0,02 (0,00; 0,34) p=0,007	-0,00 (-0,01; -0,00) p<0,0001	98 (66; 100)
P015	AIS	0	5736	0	4	5766	0,1	0,1249	0,11 (0,01; 2,07) p=0,14	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,07	89 (-107; 99)
P015	Rak szyjki macicy	0	5736	0	0	5766	0,0	-	-	-	-
P015	CIN2+, AIS, rak (związane z zakaże- niem HPV16)	1	4944	<0,1	28	4957	0,6	<0,0001	0,04 (0,00; 0,26) p=0,001	-0,01 (-0,01; -0,00) p<0,0001	96 (74; 100)
P015	CIN2+, AIS, rak (związane z zakaże- niem HPV18)	0	5477	0	11	5508	0,2	<b>0,001</b>	0,04 (0,00; 0,74) p=0,03	-0,00 (-0,00; -0,00) p=0,001	96 (26; 100)

Tab. 16

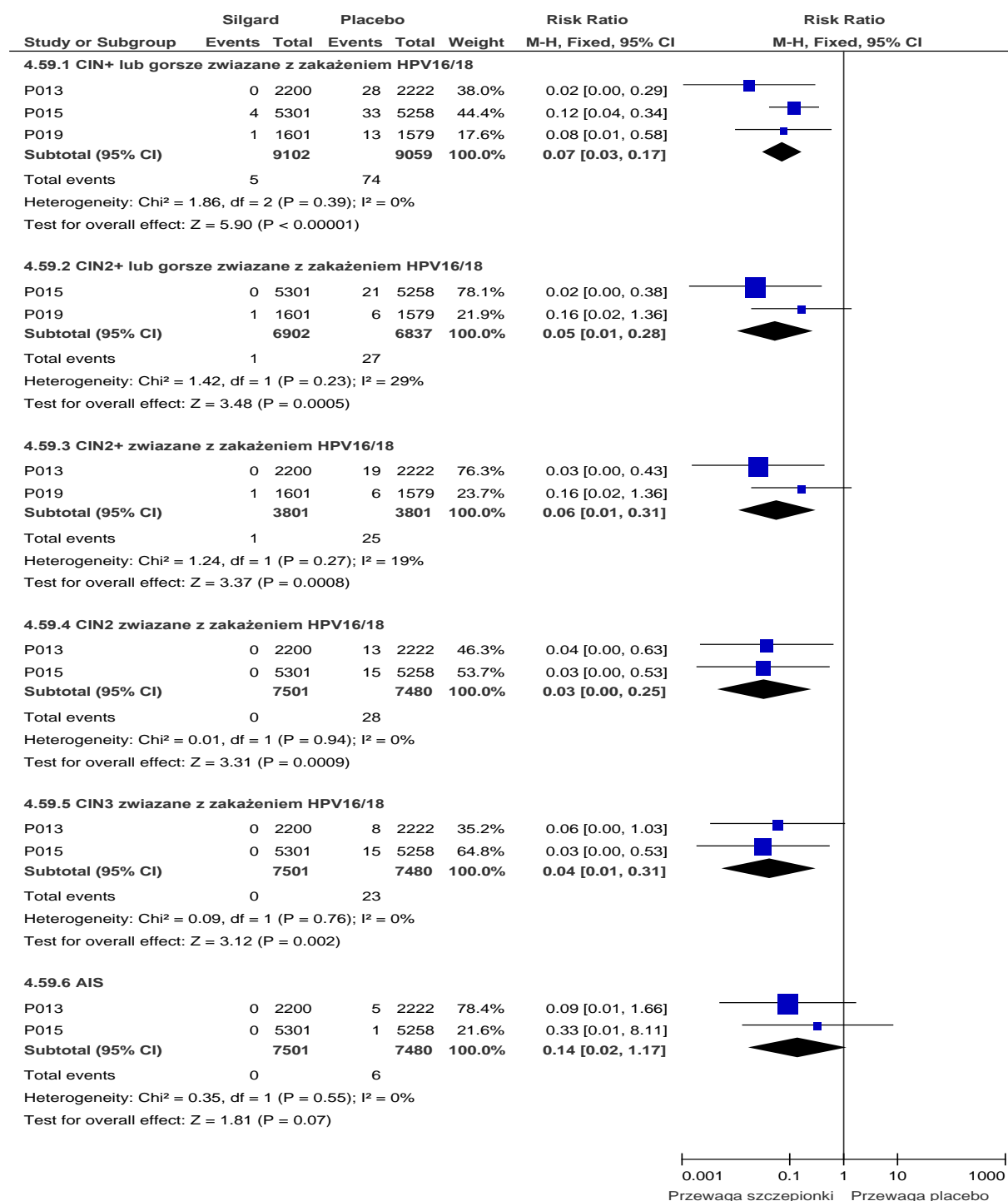
**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV16 i/lub 18 (analiza populacji MITT-3).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		N	n	%	N	N	%				
Związane z zakażeniem HPV16/18											
P015	CIN+, AIS, rak	93	5947	1,6	174	5973	2,9	<b>&lt;0,0001</b>	0,54 (0,42; 0,69) p<0,0001	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,0001	46 (31; 58)
P015	CIN2+, AIS, rak	67	5947	1,1	111	5973	1,9	<b>0,001</b>	0,64 (0,49; 0,83) p=0,001 Ryc. 6	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,0009 Ryc. 7	36 (17; 51)
P019	CIN2+, AIS, rak	21	1886	1,1	27	1883	1,4	0,3804			
P019	CIN	28	1886	1,5	48	1883	2,5	<b>0,0201</b>	0,58 (0,37; 0,92) p=0,02	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,02	42 (8; 63)
P015	CIN2	36	5947	0,6	74	5973	1,2	<b>0,0003</b>	0,49 (0,33; 0,73) p=0,0004	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,003	51 (27; 67)
P015	CIN3	45	5947	0,8	80	5973	1,3	<b>0,0018</b>	0,56 (0,39; 0,81) p=0,002	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,002	44 (19; 61)
P015	AIS	4	5947	0,1	6	5973	0,1	0,7538	0,60 (0,19; 1,94) p=0,39 Ryc. 6	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,39 Ryc. 7	40 (-94; 81)
P019	AIS	0	1886	0	1	1883	<0,1	0,4996			
P015	Rak szyjki macicy	0	5947	0	0	5973	0	-	-	-	-
P019	Rak szyjki macicy	0	1886	0	0	1883	0	-	-	-	-
Związane z zakażeniem HPV16											
P015	CIN2+, AIS, rak	62	5947	1	99	5973	1,7	<b>0,0036</b>	0,63 (0,46; 0,86) p=0,002	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,004	37 (14; 54)
P015	CIN+, AIS, rak	86	5947	1	149	5973	2,5	<b>&lt;0,0001</b>	0,62 (0,50; 0,76) p<0,00001 Ryc. 6	-0,01 (-0,01; -0,01) p<0,00001 Ryc. 7	38 (24; 50)
P013	CIN+, AIS, rak	54	2607	2,1	79	2611	3	<b>0,0287</b>			
Związane z zakażeniem HPV18											
P015	CIN2+, AIS, rak	5	5947	0,1	22	5973	0,4	<b>0,0015</b>	0,23 (0,09; 0,60) p=0,003	-0,00 (-0,00; -0,00) p=0,001	77 (40; 91)



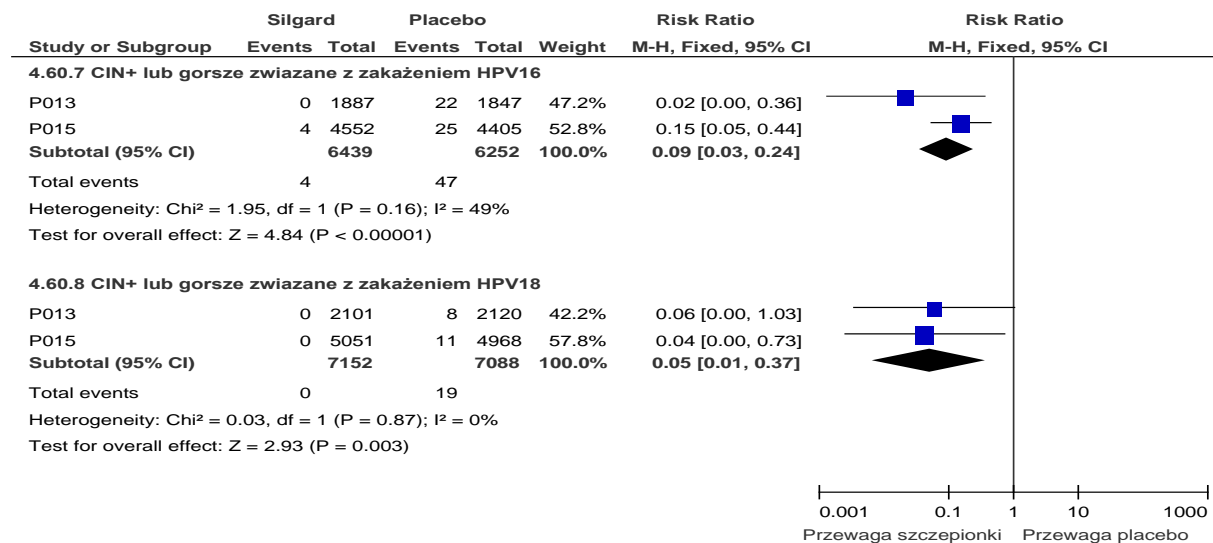
Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		N	n	%	N	N	%				
P015	CIN+, AIS, rak	10	5947	0,2	39	5973	0,7	<b>&lt;0,0001</b>	0,30 (0,18; 0,50)	-0,01 (-0,01; -0,00)	70 (50; 82)
P013	CIN+, AIS, rak	8	2607	0,3	22	2611	0,8	<b>0,0105</b>	p<0,00001 Ryc. 6	p<0,00001 Ryc. 7	

**Ryc. 2**  
**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.**

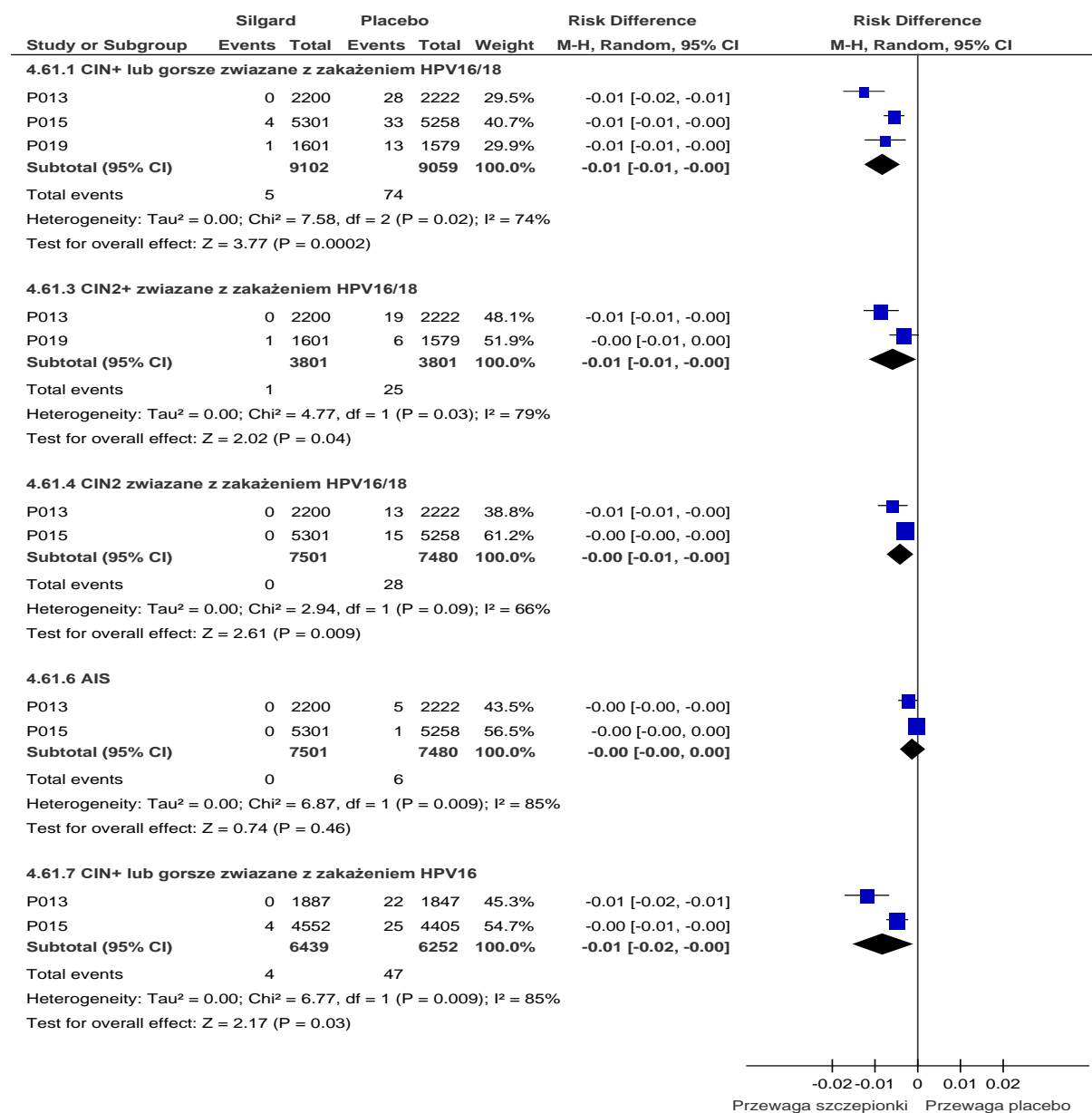


**Ryc. 3**  
**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+ lub**

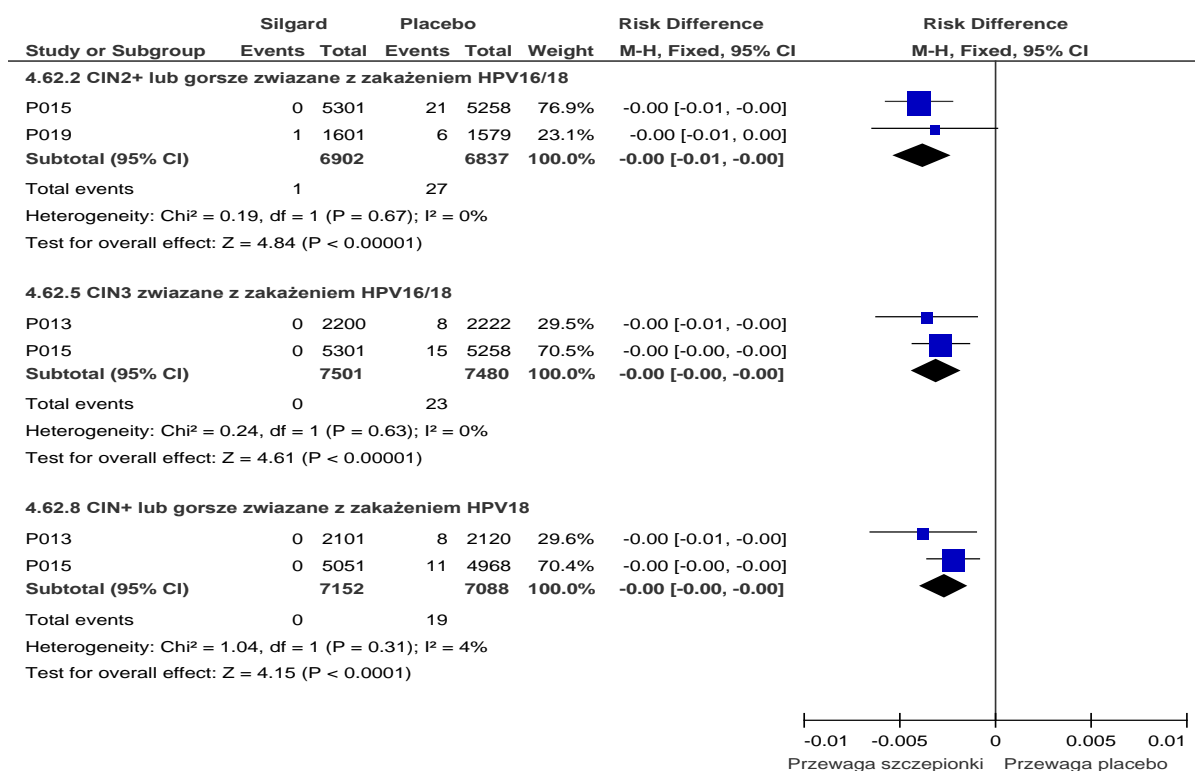
**gorsze związane z zakażeniem HPV16 lub 18 (analiza populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.**



**Ryc. 4**  
**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiana CIN+ lub gorsza związana z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**

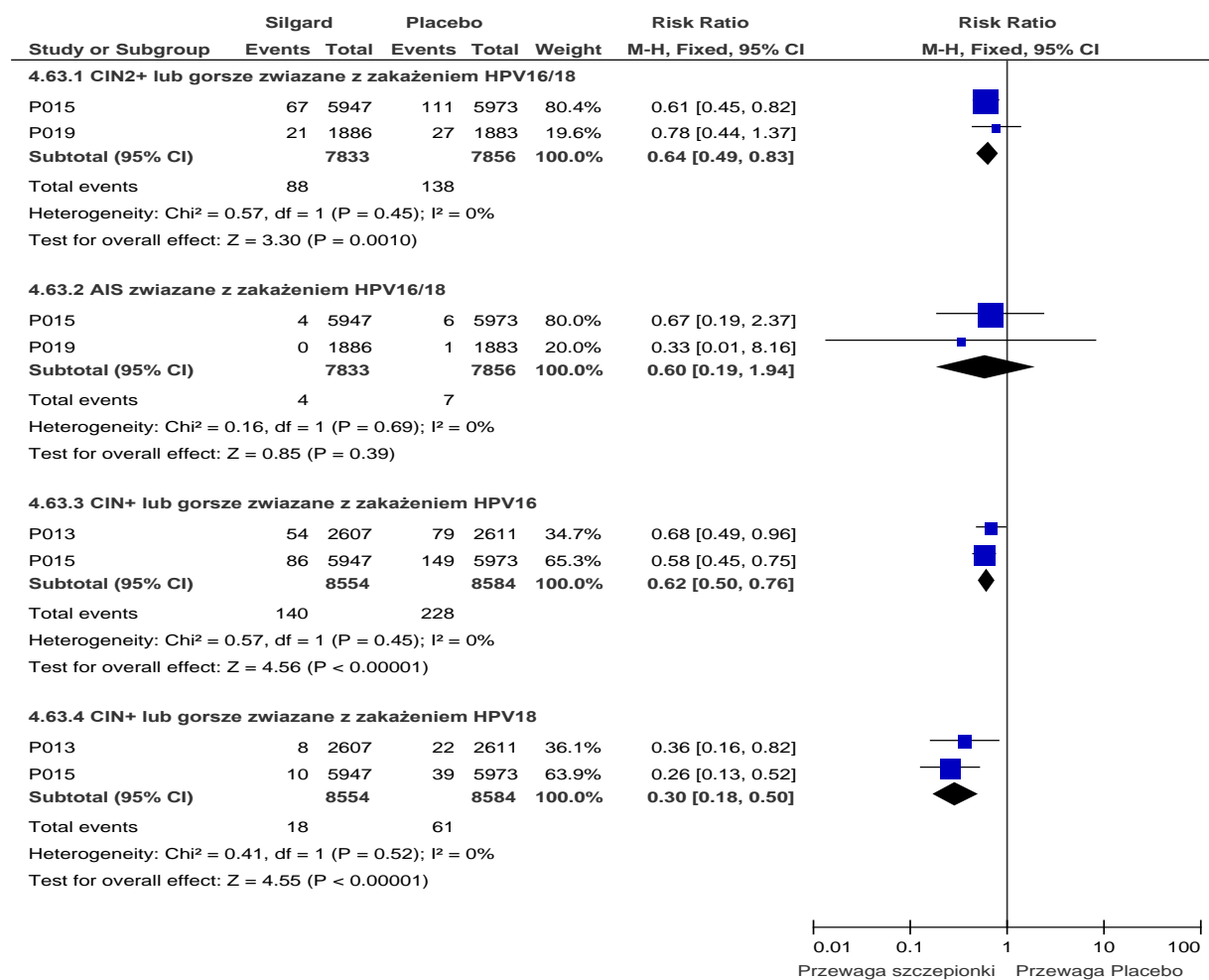


**Ryc. 5**  
**Metaanaliza badań szczepionki Silgard®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka.**



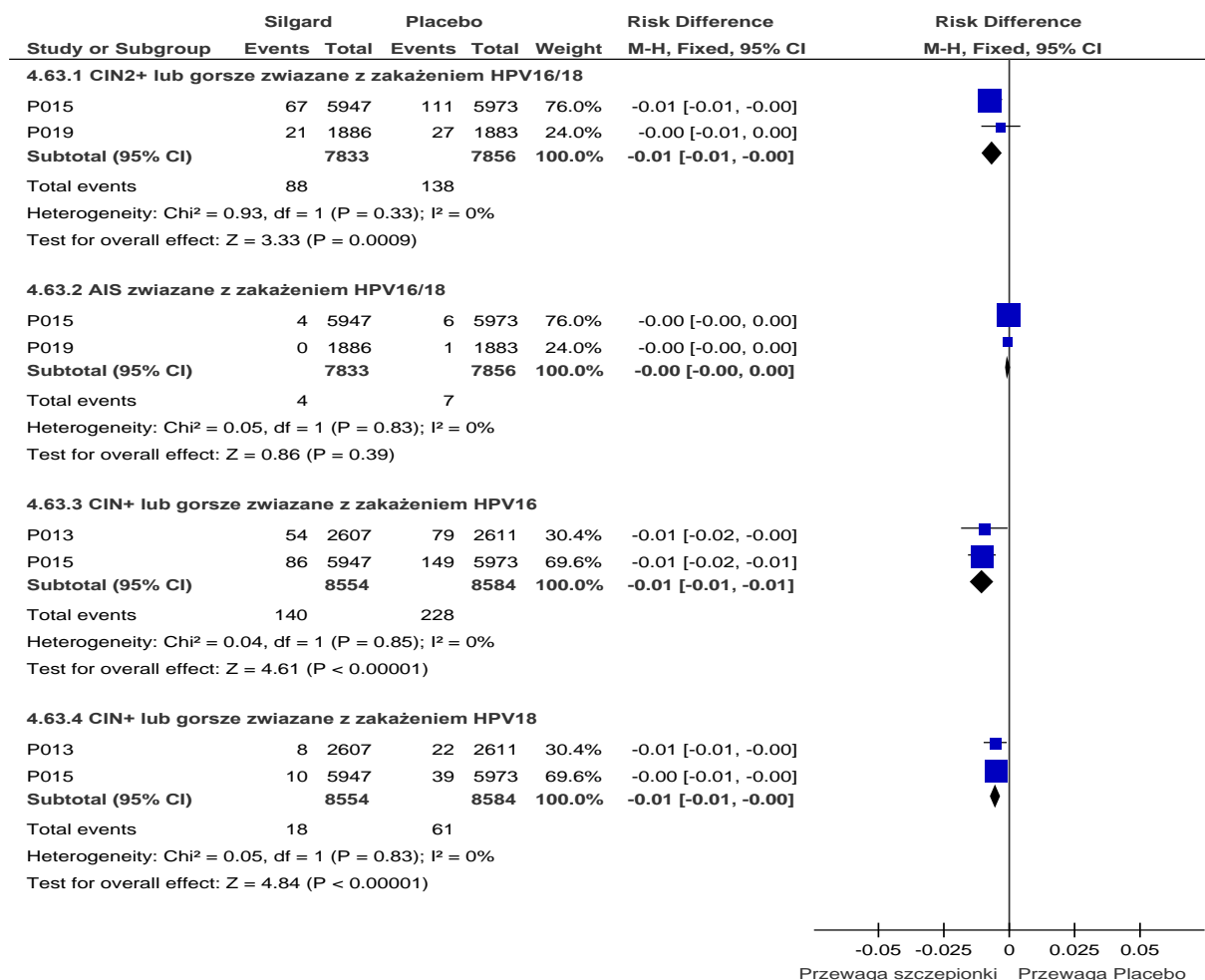


**Ryc. 6**  
**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiana CIN+ lub gorsza związana z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (analiza populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne.**



## Ryc. 7

### Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiana CIN+ lub gorsza związana z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (analiza populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka.



#### 4.2.7.1.2 Cervarix®

Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym (rak szyjki macicy) związanym z zakażeniem wirusami HPV16 i/lub 18 była przedmiotem analizy badania Harper2004 (dostępne wyniki dla analizy *ITT*), NCT00779766 (dostępne wyniki dla analizy *PP*) oraz PATRICIA i Konno 2009 (dostępne wyniki dla analiz *ITT*, *PP*).

Metaanaliza przeprowadzona w obrębie populacji *PP* wykazała 89% skuteczność szczepienia w zapobieganiu zmianom CIN1+ i gorszym związanymi z zakażeniem HPV16 i/lub 18, 92% w zapobieganiu zmianom CIN2+ i gorszym związanymi z zakażeniem HPV16 i/lub 18 oraz 80% skuteczność w zapobieganiu zmianom CIN3+ i gorszym związanymi z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (wyniki jednego badania). Wysoką skuteczność szczepionki odnotowano także dla takich punktów końcowych związanych z zakażeniem HPV16 i/lub 18 jak: zmiany cytologiczne i ASCUS+. Równie wysoką skuteczność zaob-

serwowano w analizie oddzielnie dla każdego ze szczepów szczepionkowych, należy jednak nadmienić, że dla większości punktów końcowych wyniki były nieistotne statystycznie (Tab. 17).

Metaanaliza przeprowadzona w obrębie populacji *ITT* wykazała 92% skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom CIN+ i gorszym związanym z zakażeniami HPV16 i/lub 18 (Tab. 18), 94% w zapobieganiu zmianom CIN2+ i gorszym związanymi z zakażeniem HPV16 i/lub 18 oraz 46-92% skuteczność w zapobieganiu zmianom CIN3+ i gorszym związanymi z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (wyniki badań PATRICIA). Wysoką skuteczność szczepionki odnotowano także dla takich punktów końcowych związanych z zakażeniem HPV16 i/lub 18 jak: zmiany cytologiczne, LISL+ i ASCUS+. Wyniki dla punktu końcowego AIS z badania PATRICIA dla populacji brazylijskiej nie były istotne statystycznie. Równie wysoką skuteczność zaobserwowano w analizie punktów końcowych związanych z zakażeniem HPV16. W przypadku punktów końcowych wywołanych zakażeniem HPV18 wyniki dla LISL+ oraz CIN3+ nie były istotne statystycznie, a ponadto w dwóch pojedynczych badaniach nie wystąpiły zdarzenia w żadnej z grup dla punktów końcowych CIN+ oraz CIN3+, co uniemożliwiło wyznaczenie skuteczności szczepionki.

Wszystkie wyniki przedstawiono w Tab. 17 i Tab. 18, metaanalizy zaś na Ryc. 8, Ryc. 9, Ryc. 10, Ryc. 11, Ryc. 12, Ryc. 13, Ryc. 14 oraz Ryc. 15.

**Tab. 17**

**Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (analiza per protocol).**

Badanie	Punkt końcowy	Cervarix®			p			RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)	
		n	N	%	n	N	%				
Związane z HPV16/18											
Konno 2009	CIN1+	0	408	0,0	3	407	0,7	0,1241	0,11 (0,01; 0,87) p=0,04 Ryc. 8	-0,00 (-0,00; -0,00) p=0,01 Ryc. 9	89 (13; 99)
NCT00779766	CIN1+	0	2775	0,0	5	2764	0,2	<b>0,0250</b>			
Konno 2009*	CIN1+	0	332	0,0	5	335	1,5	0,0616	0,09 (0,01; 1,65) p=0,1053	-0,015 (-0,028; -0,002) p=0,0243	91 (-65; 99)
Konno 2009	CIN2+	0	408	0,0	1	407	0,2	0,4994	0,08 (0,03; 0,20) p<0,00001 Ryc. 10	-0,00 (-0,01; 0,00) p=0,17 Ryc. 11	92 (80; 97)
PATRICIA	CIN2+	4	7344	0,1	56	7312	0,8	<b>&lt;0,0001</b>			
NCT00779766	CIN2+	0	2677	0,0	4	2672	0,1	<b>0,0452</b>			
PATRICIA	CIN3+	2	7344	0,0	10	7312	0,1	<b>0,0205</b>	0,20 (0,04; 0,91) p=0,0372	-0,001 (-0,002; 0,000) p=0,0206	80 (9; 96)
Konno 2009	zmiany cytologiczne	1	408	0,2	12	406	3,0	<b>0,0017</b>	0,08 (0,01; 0,63) p=0,0165	-0,027 (-0,044; -0,010) p=0,0020	92 (37; 99)
Konno 2009*	ASCUS+	3	332	0,9	11	335	3,3	0,0549	0,28 (0,08; 0,98) p=0,0460	-0,024 (-0,045; -0,002) p=0,0310	72 (2; 92)
NCT00779766	ASCUS+	1	2494	0,0	16	2502	0,6	<b>0,0003</b>	0,06 (0,01; 0,47) p=0,0072	-0,006 (-0,009; -0,003) p=0,0003	94 (53; 99)
Związane z HPV16											
Konno 2009*	CIN1+	0	286	0,0	5	289	1,7	0,0614	0,09 (0,01; 1,65) p=0,1055	-0,017 (-0,032; -0,002) p=0,0241	91 (-65; 99)

Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna

NCT00779766	CIN1+	0	2677	0,0	5	2672	0,2	<b>0,0251</b>	0,09 (0,01; 1,64) p=0,1042	-0,002 (-0,004; 0,000) p=0,0252	91 (-64; 99)
PATRICIA	CIN2+	2	6303	0,0	46	6165	0,7	<b>&lt;0,0001</b>	0,05 (0,01; 0,17) p<0,00001 Ryc. 10	-0,00 (-0,01; 0,00) p=0,22 Ryc. 11	95 (83; 99)
NCT00779766	CIN2+	0	2677	0,0	4	2672	0,1	<b>0,0452</b>			
PATRICIA	CIN3+	2	6303	0,0	6	6165	0,1	0,1482	0,33 (0,07; 1,61) p=0,1698	-0,001 (-0,002; 0,000) p=0,1504	67 (-61; 93)
Konno 2009*	ASCUS+	2	286	0,7	10	289	3,5	<b>0,0367</b>	0,20 (0,04; 0,91) p=0,0379	-0,028 (-0,051; -0,004) p=0,0196	80 (9; 96)
NCT00779766	ASCUS+	1	1935	0,1	12	1884	0,6	<b>0,0019</b>	0,08 (0,01; 0,62) p=0,0158	-0,006 (-0,010; -0,002) p=0,0021	92 (38; 99)
Związane HPV18											
Konno 2009*	CIN1+	0	294	0,0	0	291	0,0	-	-	-	-
NCT00779766	CIN1+	0	2738	0,0	0	2731	0,0	-	-	-	-
PATRICIA	CIN2+	2	6794	0,0	15	6746	0,2	<b>0,0015</b>	0,13 (0,03; 0,58) p<0,00001 Ryc. 10	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,49 Ryc. 11	87 (42; 97)
NCT00779766	CIN2+	0	2677	0,0	0	2672	0,0	-			
PATRICIA	CIN3+	0	6794	0,0	5	6746	0,1	<b>0,0248</b>	0,09 (0,00; 1,63) p=0,1035	-0,001 (-0,001; 0,000) p=0,0253	91 (-63; 100)
Konno 2009*	ASCUS+	1	294	0,3	2	291	0,7	0,6224	0,49 (0,05; 5,43) p=0,5649	-0,003 (-0,015; 0,008) p=0,5573	51 (-443; 95)
NCT00779766	ASCUS+	0	2318	0,0	5	2314	0,2	<b>0,0251</b>	0,09 (0,01; 1,64) p=0,1042	-0,002 (-0,004; 0,000) p=0,0252	91 (-64; 99)
* wyniki rocznego follow-up po zakończeniu 3-letniego badania											
CIN1+ zdefiniowany jako: CIN1, 2, 3 lub AIS lub rak; CIN2+ zdefiniowany jako: CIN2, 3 lub AIS lub rak; CIN3+ zdefiniowany jako: CIN3 lub AIS lub rak											

**Tab. 18**

**Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (analiza populacji ITT).**

Badanie	Punkt końcowy	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
Związane z HPV16/18											
Harper2004	CIN1+	0	481	0,0	15	470	3,2	<b>&lt;0,0001</b>	0,08 (0,03; 0,23) p<0,00001 Ryc. 12	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,10 Ryc. 13	92 (77; 97)
PATRICIA	CIN1+	3	7788	0,0	28	7838	0,4	<b>&lt;0,0001</b>			
Konno 2009	CIN1+	0	422	0,0	5	427	1,2	0,0618			
Harper 2004 (wyniki po 8,4 latach)*	CIN1+	0	219	0,0	7	212	3,3	<b>0,0066</b>	0,06 (0,00; 1,12) p=0,0601	-0,033 (-0,057; -0,009) p=0,0071	94 (-12; 100)
PATRICIA ‡	CIN1+	121	8694	1,4	324	8708	3,7	<b>&lt;0,0001</b>	0,37 (0,30; 0,46) p<0,0001	-0,023 (-0,028; -0,019) p<0,0001	63 (54; 70)
Harper2004	CIN2+	0	481	0,0	9	470	1,9	<b>0,0017</b>	0,06 (0,03; 0,13) p<0,00001 Ryc. 14	-0,01 (-0,01; -0,01) p<0,00001 Ryc. 15	94 (87; 97)
PATRICIA	CIN2+	5	8040	0,1	91	8080	1,1	<b>&lt;0,0001</b>			
Konno 2009	CIN2+	0	422	0,0	2	427	0,5	0,4994			
PATRICIA ‡	CIN2+	90	8694	1,0	228	8708	2,6	<b>&lt;0,0001</b>	0,40 (0,31; 0,50) p<0,0001	-0,016 (-0,020; -0,012) p<0,0001	60 (50; 69)
Harper 2004 (wyniki po 8,4 latach)*	CIN2+	0	219	0,0	3	212	1,4	0,1182	0,14 (0,01; 2,66) p=0,1898	-0,014 (-0,030; 0,002) p=0,0811	86 (-166; 99)
PATRICIA	CIN3+	2	8040	0,0	22	8080	0,3	<b>0,0001</b>	0,09 (0,02; 0,39) p=0,0012	-0,002 (-0,004; -0,001) p<0,0001	92 (61; 98)
PATRICIA ‡	CIN3+	51	8694	0,6	94	8708	1,1	<b>0,0004</b>	0,54 (0,39; 0,76) p=0,0004	-0,005 (-0,008; -0,002) p=0,0003	46 (24; 61)

Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna

PATRICIA †	AIS	3	8694	0,0	10,0	8708	0,1	0,0525	0,30 (0,08; 1,09) p=0,0677	-0,001 (-0,002; 0,000) p=0,0523	70 (-9; 92)
Harper2004	ASCUS+	2	505	0,4	54	497	10,9	<0,0001	0,04 (0,01; 0,15) p<0,0001	-0,105 (-0,133; -0,077) p<0,0001	96 (85; 99)
Harper2004 (wyniki po 8,4 latach)*	ASCUS+	1	224	0,4	28	219	12,8	<0,0001	0,03 (0,00; 0,25) p=0,0009	-0,123 (-0,168; -0,078) p<0,0001	97 (75; 100)
Harper2004	LISL+	2	505	0,4	34	497	6,8	<0,0001	0,06 (0,01; 0,24) p=0,0001	-0,064 (-0,087; -0,042) p<0,0001	94 (57; 99)
Harper2004 (wyniki po 8,4 latach)*	LISL+	1	224	0,4	17	219	7,8	<0,0001	0,06 (0,01; 0,43) p=0,0053	-0,073 (-0,110; -0,037) p=0,0001	94 (57; 99)
Konno 2009	zmiany cytologiczne	1	422	0,2	15	427	3,5	0,0005	0,07 (0,01; 0,51) p=0,0089	-0,033 (-0,051; -0,015) p=0,0004	93 (49; 99)
Związane z HPV16											
Harper2004	CIN1+	0	481	0,0	8	470	1,7	0,0035	0,09 (0,03; 0,34) p=0,0003 Ryc. 12	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,29 Ryc. 13	91 (66; 97)
PATRICIA	CIN1+	2	6701	0,0	18	6717	0,3	0,0004			
Harper2004	CIN2+	0	481	0,0	5	470	1,1	0,0292	0,04 (0,02; 0,13) p<0,00001 Ryc. 14	-0,01 (-0,01; -0,01) p<0,00001 Ryc. 15	96 (87; 98)
PATRICIA	CIN2+	3	6921	0,0	73	6923	1,1	<0,0001			
PATRICIA	CIN3+	2	6921	0,0	16	6923	0,2	0,0001	0,13 (0,03; 0,54) p=0,0056	-0,002 (-0,003; -0,001) p=0,0010	87 (46; 97)
Harper2004	ASCUS+	1	505	0,2	32	497	6,4	<0,0001	0,03 (0,00; 0,22) p=0,0006	-0,062 (-0,084; -0,040) p<0,0001	97 (78; 100)
Harper2004	LISL+	1	505	0,2	22	497	4,4	<0,0001	0,04 (0,01; 0,33) p=0,0023	-0,042 (-0,061; -0,024) p<0,0001	96 (67; 99)



Związane z HPV18											
Harper2004	CIN1+	0	481	0,0	0	470	0,0	-	-	-	-
PATRICIA	CIN1+	1	7221	0,0	11	7258	0,2	<b>0,0040</b>	0,09 (0,01; 0,71) p=0,0220	-0,001 (-0,002; 0,000) p=0,0039	91 (29; 99)
Harper2004	CIN2+	0	481	0,0	0	470	0,0	-	-	-	-
PATRICIA	CIN2+	2	7455	0,0	24	7480	0,3	<b>&lt;0,0001</b>	0,08 (0,02; 0,35) p=0,0007	-0,003 (-0,004; - 0,002) p<0,0001	92 (65; 98)
PATRICIA	CIN3+	0	7455	0,0	7	7480	0,1	<b>0,0082</b>	0,07 (0,00; 1,17) p=0,0640	-0,001 (-0,002; 0,000) p=0,0081	93 (-17; 100)
Harper2004	ASCUS+	1	505	0,2	17	497	3,4	<b>0,0001</b>	0,06 (0,01; 0,43) p=0,0055	-0,032 (-0,049; - 0,016) p=0,0001	94 (57; 99)
Harper2004	LISL+	1	505	0,2	6	497	1,2	0,0674	0,16 (0,02; 1,36) p=0,0936	-0,010 (-0,020; 0,000) p=0,0561	84 (-36; 98)
CIN1+ zdefiniowany jako: CIN1, 2, 3 lub AIS lub rak; CIN2+ zdefiniowany jako: CIN2, 3 lub AIS lub rak; CIN3+ zdefiniowany jako: CIN3 lub AIS lub rak											
‡ wyniki 4-letniego badania PATRICIA mające charakter uzupełniający											
* wyniki pacjentek z ośrodków z Brazylii											



**Ryc. 8**

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN1+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16/18 (analiza w populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.**

Forest plot showing relative risk for CIN1+ or worse.

**Total (95% CI)**

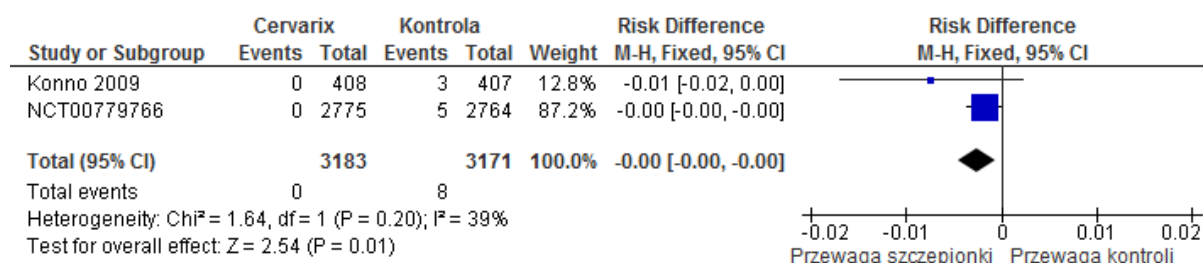
Total events

Heterogeneity: Chi<sup>2</sup>

Test for overall effect

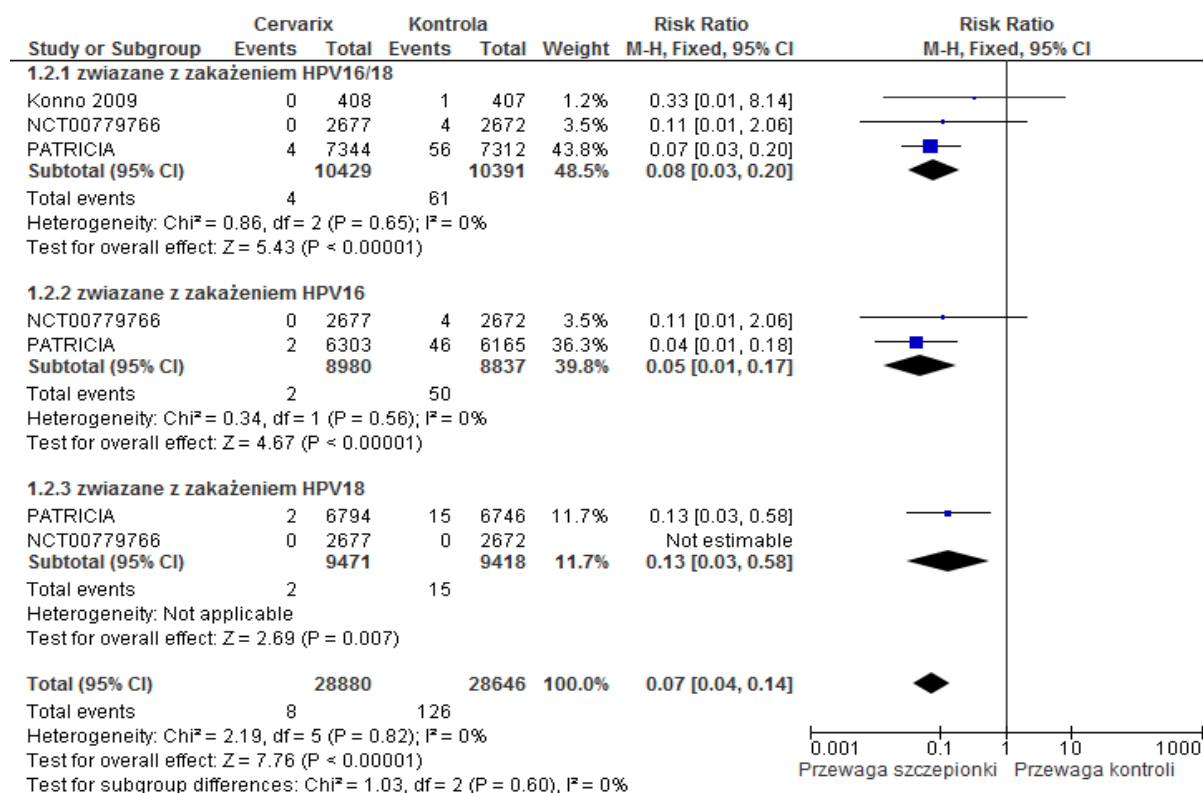
**Ryc. 9**

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN1+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16/18 (analiza w populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka.**



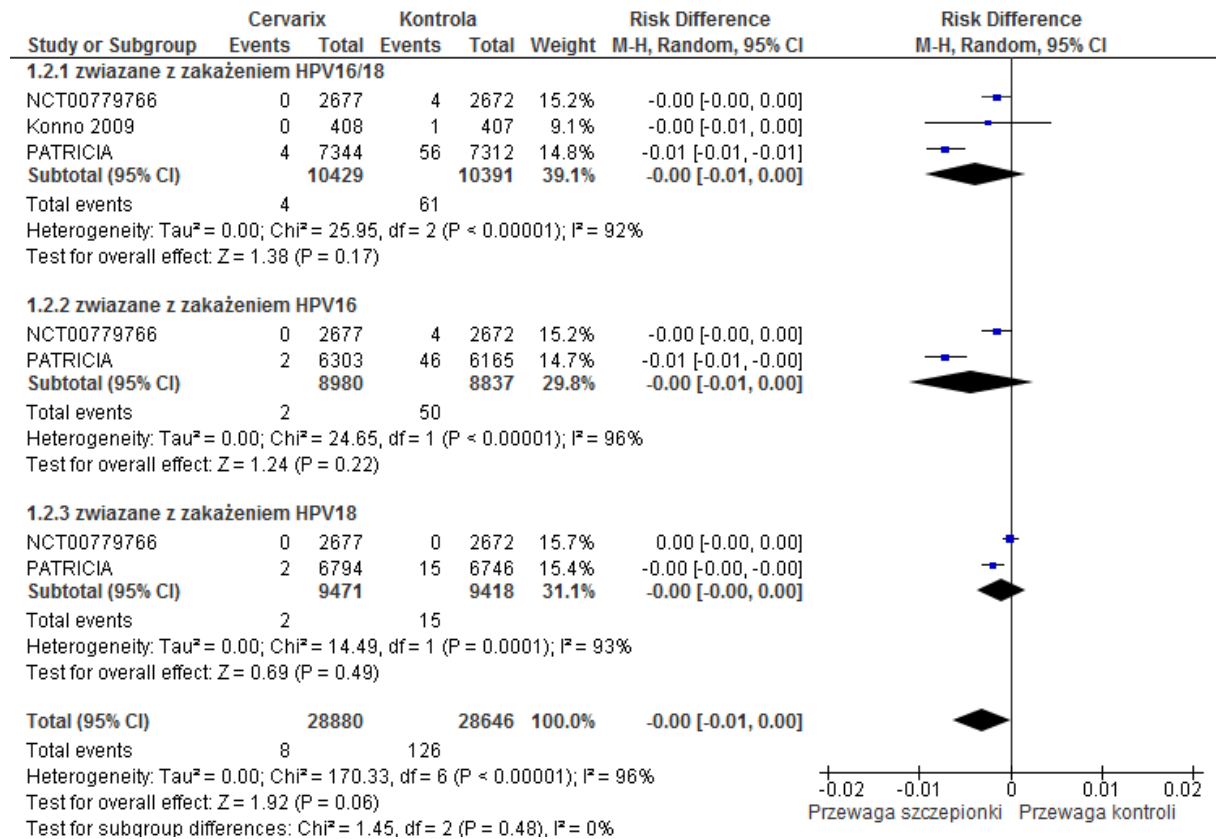
**Ryc. 10**

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN2+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16/18 (analiza w populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.**



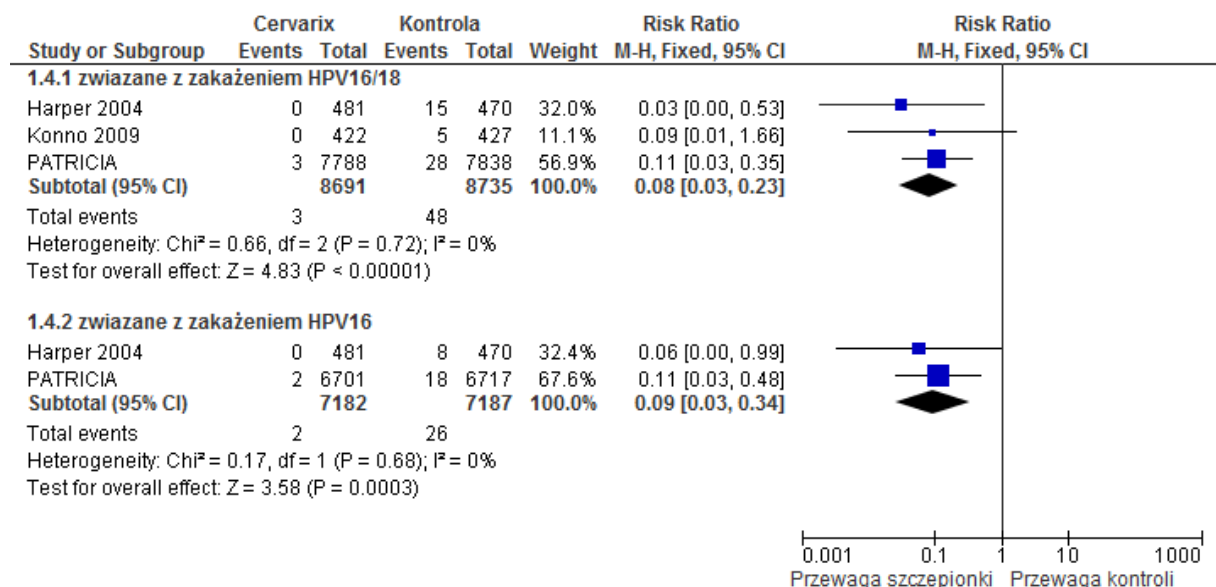
### Ryc. 11

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN2+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16/18 (analiza w populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**



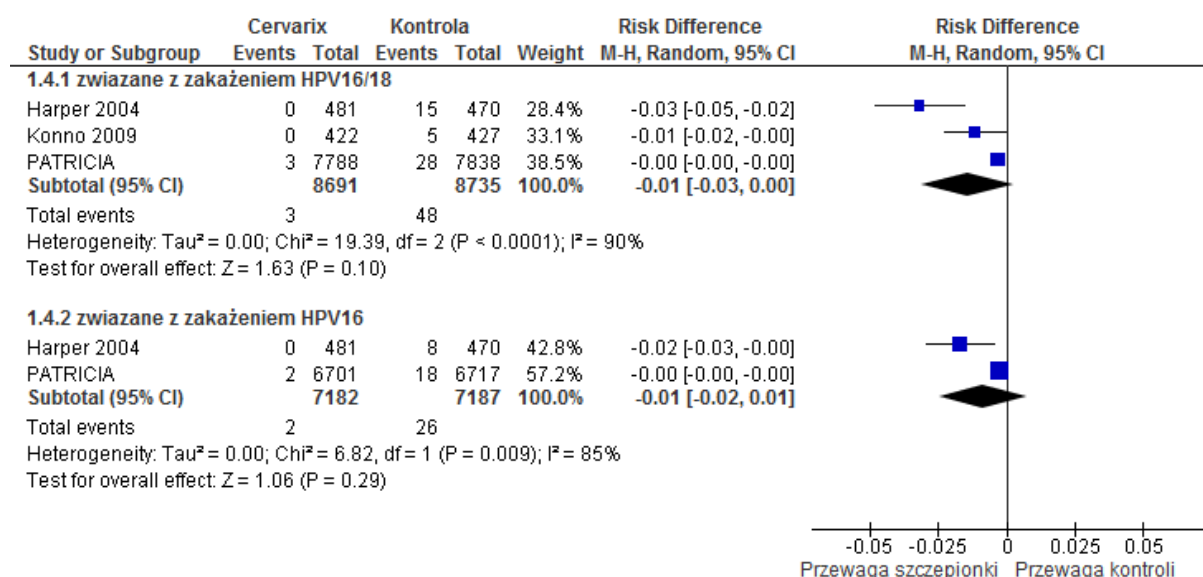
### Ryc. 12

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN1+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16 i/lub HPV18 (analiza w populacji ITT). Miara wyników: ryzyko względne.**



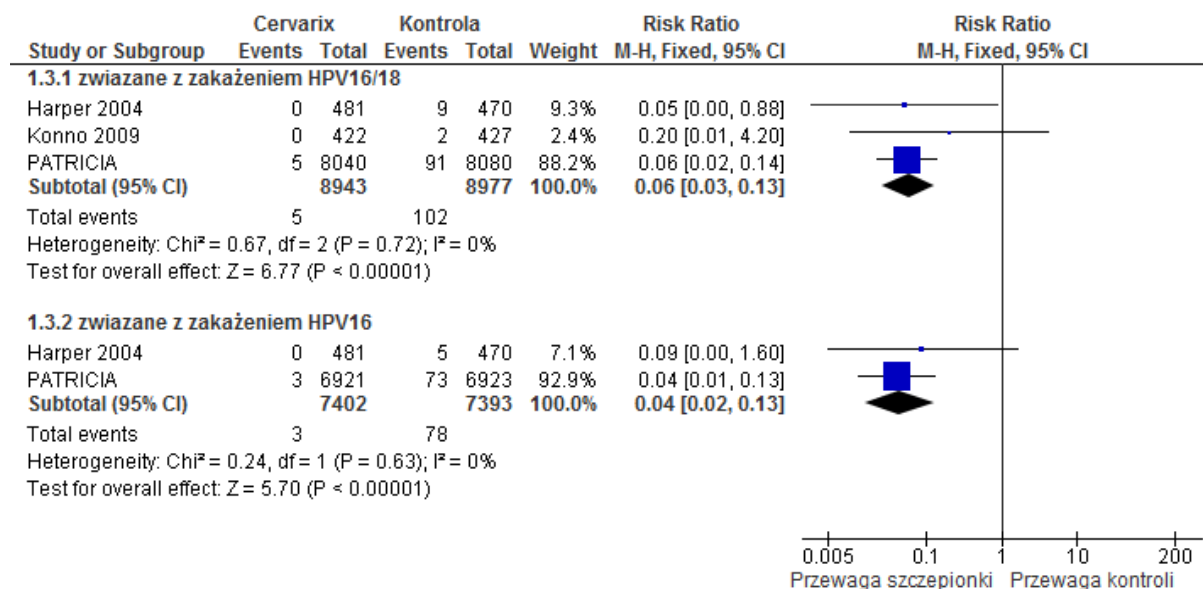
Ryc. 13

Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN1+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16 i/lub HPV18 (analiza w populacji ITT). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



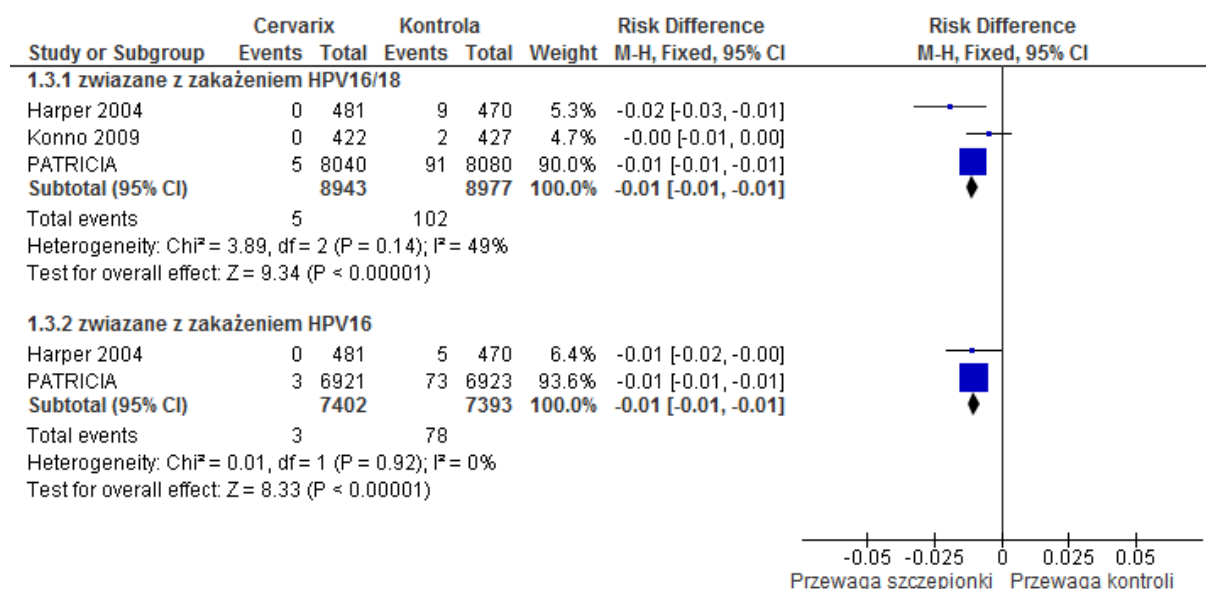
Ryc. 14

Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN2+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16 i/lub HPV18 (analiza w populacji ITT). Miara wyników: ryzyko względne.



## Ryc. 15

### Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN2+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16 i/lub HPV18 (analiza w populacji ITT). Miara wyników: różnica ryzyka.



#### 4.2.7.2 Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV6/11/16/18

##### 4.2.7.2.1 Silgard

Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 raportowano w trzech badaniach.

##### Analiza w populacji per-protocol

W grupie zaszczepionych zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentek ze zdarzeniem dla punktów końcowych wymienionych w Tab. 19 z wyjątkiem zdarzenia:

- AIS;
- CIN2+ lub gorszego związanego z zakażeniem HPV6/11/16/18;
- CIN+ lub gorszego związanego z zakażeniem HPV11.

Metaanaliza badań wykazała, że szczepionka zapobiegała zmianom związanym z zakażeniem HPV6/11/16/18:

- z 94% skutecznością dla zmian CIN+ lub gorszych;
- z 92% skutecznością dla zmian CIN1,
- z 96% skutecznością dla zmian CIN2+,
- z 97% skutecznością dla zmian CIN2,
- z 96% skutecznością dla zmian CIN3 (Tab. 19).

Wynik metaanalizy badań dla punktu końcowego AIS wskazuje na skuteczność szczepionki bliską istotności statystycznej (Ryc. 16). W badaniu P019 zaobserwowano 94%

skuteczność szczepienia pod względem zapobiegania zmianom CIN (Tab. 19). Skuteczność szczepienia z zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym obserwowano również dla zdarzeń związanych z zakażeniem HPV6 (VE=95%; Tab. 19).

#### *Analiza w populacji MITT-3*

W grupie zaszczepionych zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentek ze zmianami związanymi z zakażeniem HPV6/11/16/18: CIN, CIN+ lub gorszymi, CIN1, CIN2+ (jedno z dwóch badań), CIN2 (jedno z dwóch badań), CIN3 a także ze zmianami CIN+ lub gorszymi związanymi z zakażeniem HPV6 oraz zmianami CIN+ lub gorszymi związanymi z zakażeniem HPV11 (jedno z dwóch badań; przy czym za zmiany typu CIN odpowiedzialne są głównie typy 16 i 18, zmian typu CIN wywołane typami 6 i 11 były mało liczne, również w grupie kontrolnej, co odpowiada za brak istotności statystycznej wyniku).

Metaanaliza badań wykazała, że szczepionka zapobiegała zmianom związanym z zakażeniem HPV6/11/16/18:

- z 45% skutecznością dla zmian CIN+ lub gorszych,
- z 54% skutecznością dla zmian CIN1,
- z 35% skutecznością dla zmian CIN2+ (Tab. 20).

Metaanaliza badań wykazała również skuteczność szczepienia przeciwko HPV pod względem zapobiegania zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem HPV6 (Ryc. 20). W badaniu P019 stwierdzono 47% skuteczność szczepionki pod względem zapobiegania wystąpieniu zmiany CIN związanej z zakażeniem HPV6/11/16/18 (Tab. 19). W badaniu P015 zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zmiany CIN3 związanej z zakażeniem HPV6/11/16/18 w grupie zaszczepionych (Tab. 19).

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia zmiany CIN+ lub gorszej związanej z zakażeniem HPV11 (Ryc. 21).

Nie stwierdzono skuteczności szczepionki względem pozostałych punktów końcowych wymienionych w Tab. 19, w tym AIS oraz raka szyjki macicy, co było spowodowane małą liczbą obserwowanych zdarzeń chorobowych tego typu.

#### *Analiza w populacji R-MITT-2*

Metaanaliza wykazała 95% skuteczność szczepienia pod względem zapobiegania zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem HPV6/11/16/18.

W badaniu P019 zaobserwowano 89% skuteczność szczepienia w zapobieganiu wystąpieniu zmian CIN, natomiast nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia zmiany CIN2+ lub gorszej (Tab. 21).

Tab. 19

**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (analiza populacji *per-protocol*).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
Związane z zakażeniem HPV6/11/16/18											
P015	CIN+, AIS, rak	4	5383	0,1	43	5370	0,8	<0,0001	0,06 (0,02; 0,14)	-0,01 (-0,02; -0,00)	94 (86; 98)
P013	CIN+, AIS, rak	0	2240	0	37	2258	1,6	<0,0001	p<0,00001 Ryc. 16	p=0,02 Ryc. 17	
P019	CIN	1	1615	0,1	17	1607	1,1	<0,0001	0,06 (0,01; 0,44) p=0,006	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,0001	94 (56; 99)
P015	CIN1	4	5383	0,1	31	5370	0,6	<0,0001	0,08 (0,03; 0,21) p<0,00001 Ryc. 16	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,01 Ryc. 17	92 (79; 97)
P013	CIN1	0	2240	0	25	2258	1,1	<0,0001			
P015	CIN2+	0	5383	0	22	5370	0,4	<0,0001	0,04 (0,01; 0,17) p<0,00001 Ryc. 16	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,0008 Ryc. 17	96 (83; 99)
P013	CIN2+	0	2240	0	20	2258	0,9	<0,0001			
P019	CIN2+, AIS, rak (brak AIS i raka)	1	1615	0,1	6	1607	0,4	0,0694			
P015	CIN2	0	5383	0	16	5370	0,3	<0,0001	0,03 (0,00; 0,24) p=0,0007 Ryc. 16	-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,01 Ryc. 17	97 (76; 100)
P013	CIN2	0	2240	0	14	2258	0,6	0,0001			
P015	CIN3	0	5383	0	15	5370	0,3	<0,0001	0,04 (0,01; 0,31) p=0,002 Ryc. 16	-0,00 (-0,00; -0,00) p<0,00001 Ryc. 18	96 (69; 99)
P013	CIN3	0	2240	0	8	2258	0,4	0,0078			
P015	AIS	0	5383	0	1	5370	0	0,4994	0,14 (0,02; 1,17) p=0,07 Ryc. 16	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,46 Ryc. 17	86 (-17; 98)
P013	AIS	0	2240	0	5	2258	0,2	0,0624			
P019	AIS	0	1615	0	0	1607	0	-	-	-	-
P015	Rak szyjki macicy	0	5383	0	0	5370	0	-	-	-	-
P013	Rak szyjki macicy	0	2240	0	0	2258	0	-	-	-	-
P019	Rak szyjki macicy	0	1615	0	0	1607	0	-	-	-	-
Związane z zakażeniem HPV6											
P015	CIN+, AIS, rak	0	4723	0	11	4643	0,2	0,0004	0,05 (0,01; 0,39)	-0,00 (-0,00; -0,00)	95 (61; 99)

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P013	CIN+, AIS, rak	0	1960	0	7	1975	0,4	<b>0,0156</b>	p=0,004 Ryc. 19	p<0,00001 Ryc. 18	
Związane z zakażeniem HPV11											
P015	CIN+, AIS, rak	0	4723	0	2	4643	0,0	0,2457	0,17 (0,02; 1,38)	-0,00 (-0,00; 0,00)	83 (-38; 98)
P013	CIN+, AIS, rak	0	1960	0	3	1975	0,2	0,2498	p=0,1 Ryc. 19	p=0,06 Ryc. 18	

Tab. 20

**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (analiza populacji MITT-3).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
Związane z zakażeniem HPV6/11/16/18											
P019	CIN2+, AIS, rak	21	1886	1,1	27	1883	1,4	0,3804	0,78 (0,44; 1,37) p=0,38	-0,00 (-0,01; 0,00) p=0,38	22 (-37; 56)
P015	CIN+, AIS, rak	102	5947	1,7	192	5973	3,2	<b>&lt;0,0001</b>	0,55 (0,46; 0,66)	-0,02 (-0,02; -0,01)	45 (34; 54)
P013	CIN+, AIS, rak	65	2607	2,5	113	2611	4,3	<b>0,0003</b>	p<0,00001 Ryc. 20	p<0,00001 Ryc. 22	
P019	CIN	29	1886	1,5	55	1883	2,9	<b>0,004</b>	0,53 (0,34; 0,82) p=0,005	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,004	47 (18; 66)
P015	CIN1	55	5947	0,9	125	5973	2,1	<b>&lt;0,0001</b>	0,46 (0,36; 0,59)	-0,01 (-0,02; -0,01)	54 (41; 64)
P013	CIN1	41	2607	1,6	83	2611	3,2	<b>0,0001</b>	p<0,00001 Ryc. 20	p<0,00001 Ryc. 22	
P015	CIN2+	68	5947	1,1	116	5973	1,9	<b>0,0004</b>	0,65 (0,52; 0,82)	-0,01 (-0,01; -0,00)	35 (18; 48)
P013	CIN2+	48	2607	1,8	62	2611	2,4	0,1799	p=0,0003 Ryc. 20	p=0,0003 Ryc. 22	
P015	CIN2	37	5947	0,6	77	5973	1,3	<b>0,0002</b>	0,64 (0,36; 1,15)	-0,01 (-0,01; -0,00)	36 (-15; 64)
P013	CIN2	35	2607	1,3	40	2611	1,5	0,5654	p=0,14 Ryc. 21	p<0,0001 Ryc. 22	
P015	CIN3	45	5947	0,8	83	5973	1,4	<b>0,0008</b>	0,54 (0,38; 0,78) p=0,001	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,0008	46 (22; 62)

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P013	CIN3, AIS	35	2607	1,3	35	2611	1,3	0,9949	1,00 (0,63; 1,60) p=0,99	0,00(-0,01; 0,01) p=0,9948	0 (-60; 37)
P015	AIS	4	5947	0,1	6	5973	0,1	0,7538	0,67 (0,19; 2,37) p=0,53	0,00(0,00; 0,00) p=0,5312	33 (-137; 81)
P015	Rak szyjki macicy	0	5947	0	0	5973	0	-	-	-	-
P013	Rak szyjki macicy	0	2607	0	0	2611	0	-	-	-	-
Związane z zakażeniem HPV6											
P015	CIN+, AIS, rak	8	5947	0,1	25	5973	0,4	<b>0,0031</b>	0,28 (0,15; 0,53) p<0,00001 Ryc. 20	-0,00 (-0,01; -0,00) p<0,00001 Ryc. 22	72 (47; 85)
P013	CIN+, AIS, rak	4	2607	0,2	18	2611	0,7	<b>0,0043</b>			
Związane z zakażeniem HPV11											
P015	CIN+, AIS, rak	4	5947	0,1	7	5973	0,1	0,5487	0,24 (0,02; 2,74) p=0,25 Ryc. 21	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,369	76 (-174; 98)
P013	CIN+, AIS, rak	0	2607	0	9	2611	0,3	<b>0,0039</b>		-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,0027	

**Tab. 21**

**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (analiza populacji R-MITT-2).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P019	CIN	3	1841	0,2	27	1833	1,5	<b>&lt;0,0001</b>	0,11 (0,03; 0,36) p=0,0003	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,0001	89 (64; 97)

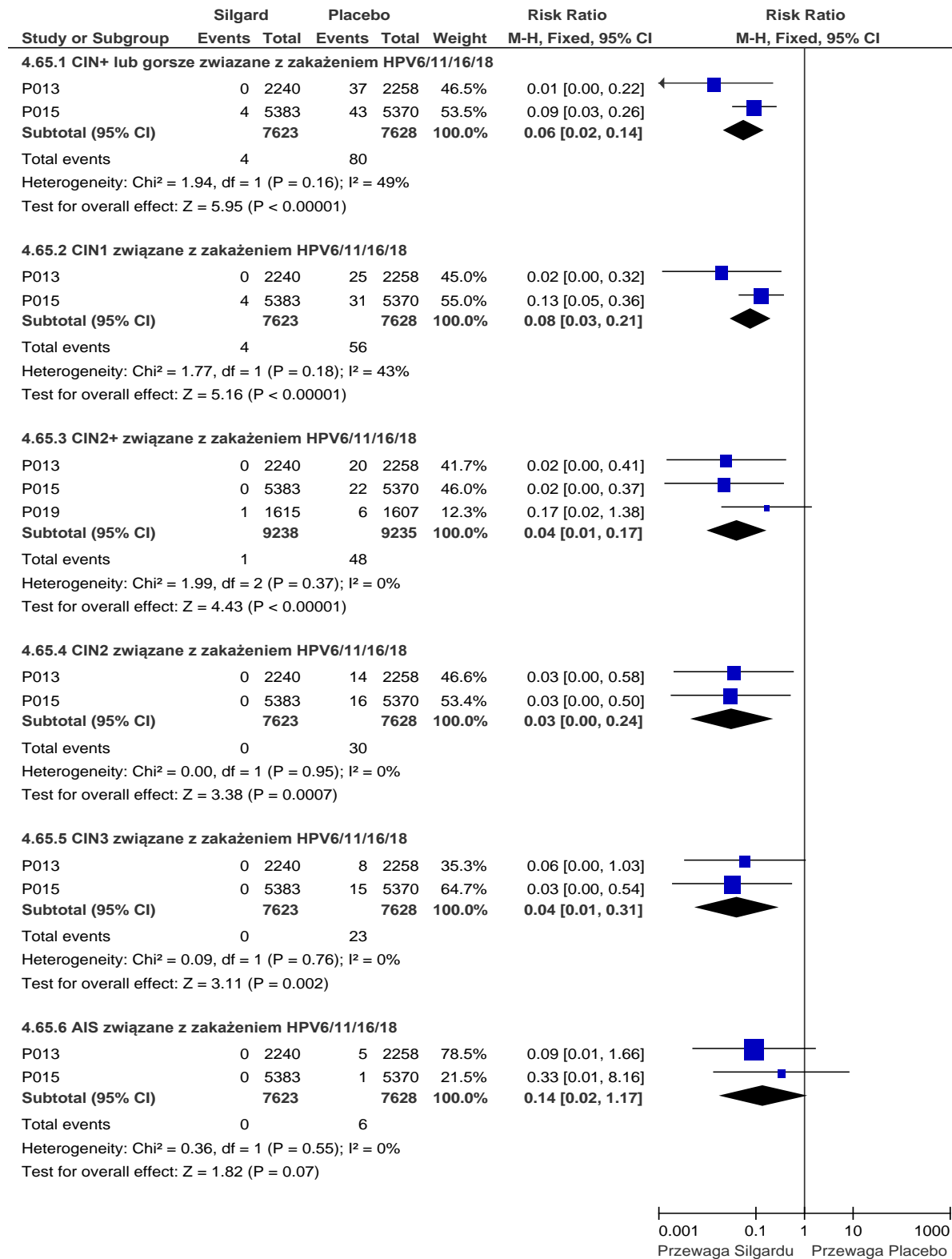


*Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna*

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P019	CIN2+, AIS, rak	3	1841	0,2	8	1833	0,4	0,1446	0,37 (0,10; 1,41) p=0,15	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,1295	63 (-41; 90)
P015	CIN+, AIS, rak	4	3789	0,1	48	3826	1,3	<b>&lt;0,0001</b>	0,05 (0,02; 0,13) p<0,00001 Ryc. 23	-0,02 (-0,03; -0,01) p=0,004 Ryc. 24	95 (87; 98)
P013	CIN+, AIS, rak	0	1683	0,0	39	1697	2,3	<b>&lt;0,0001</b>			

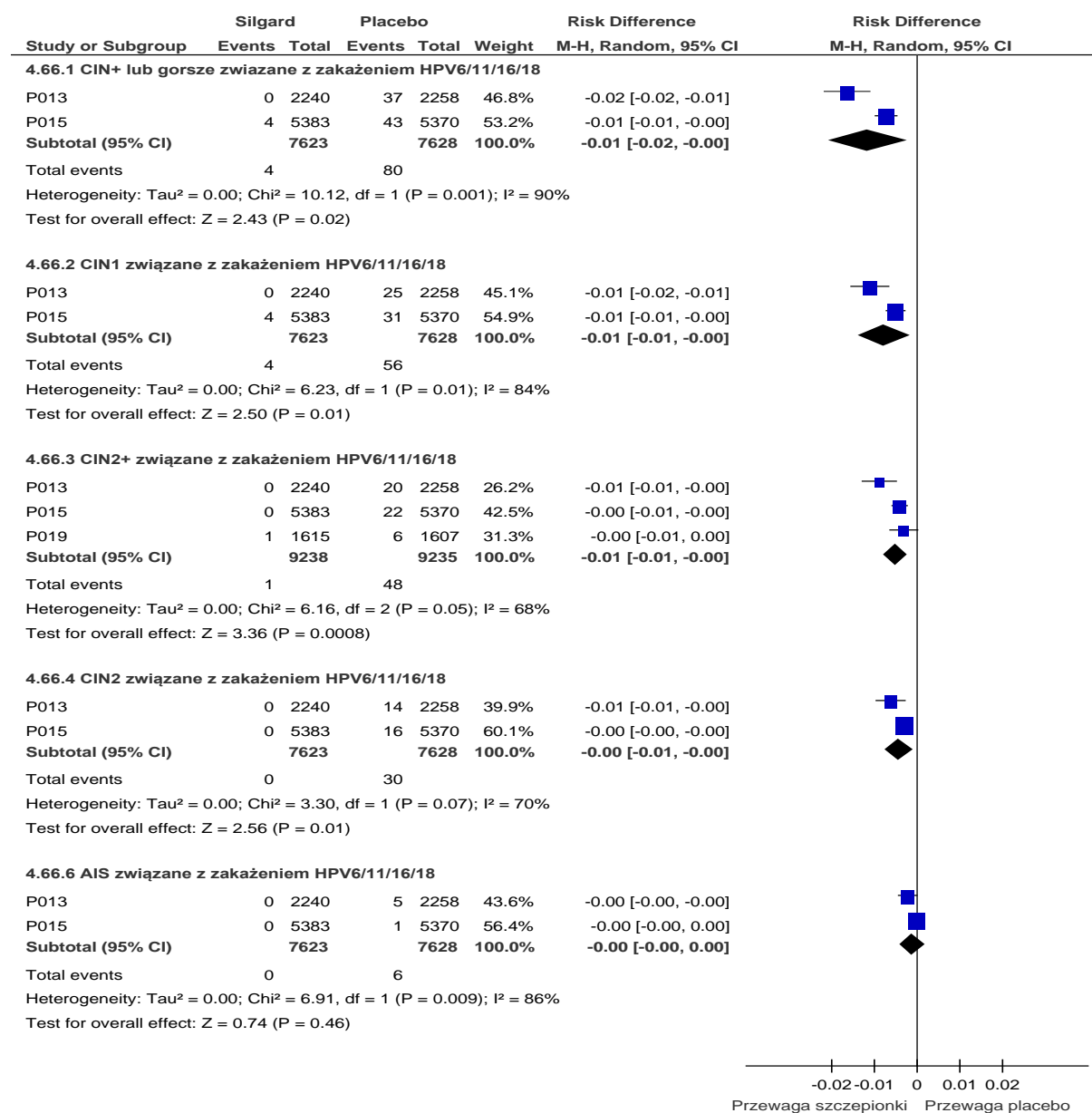
Ryc. 16

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+, AIS, rak związany z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.**



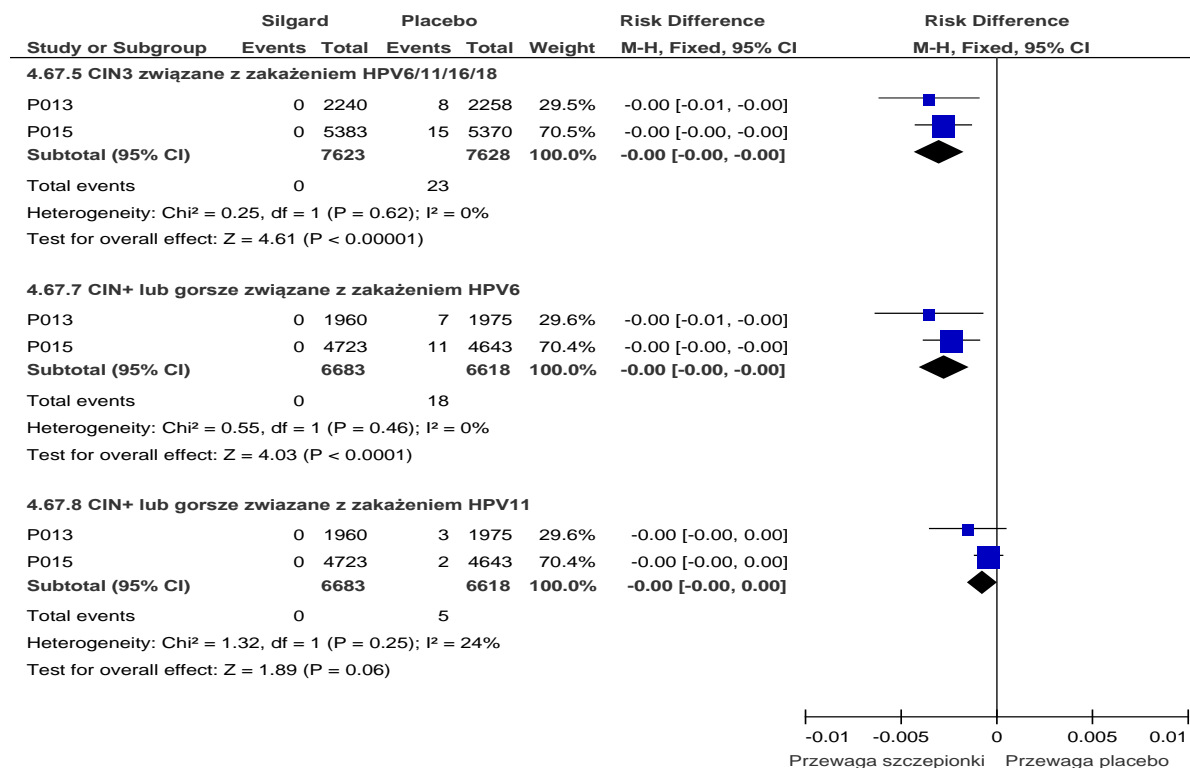
Ryc. 17

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+lub gorsze związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**



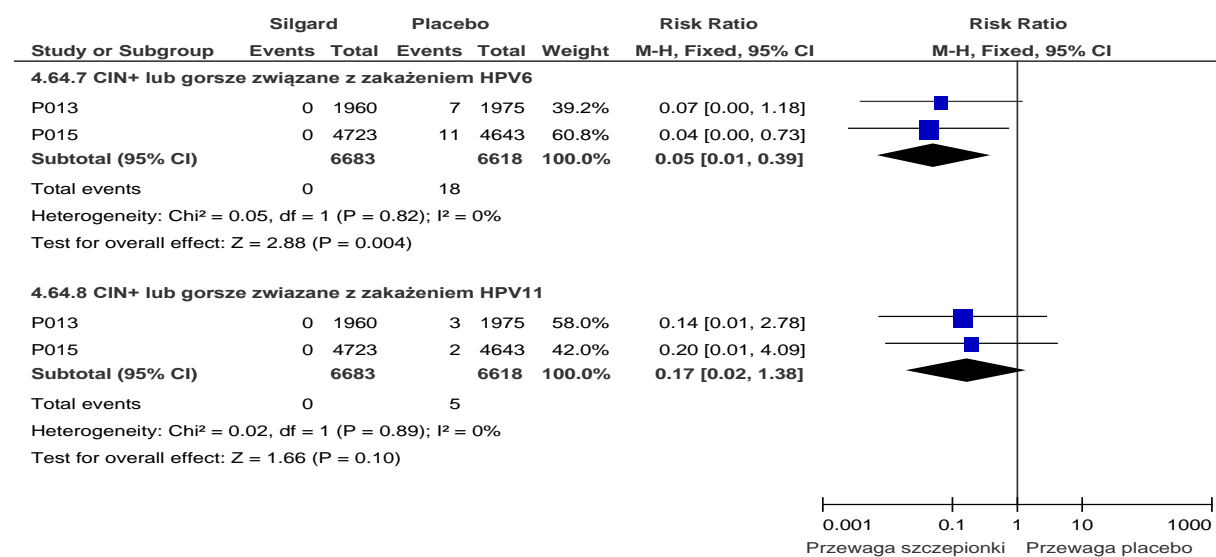
## Ryc. 18

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka.



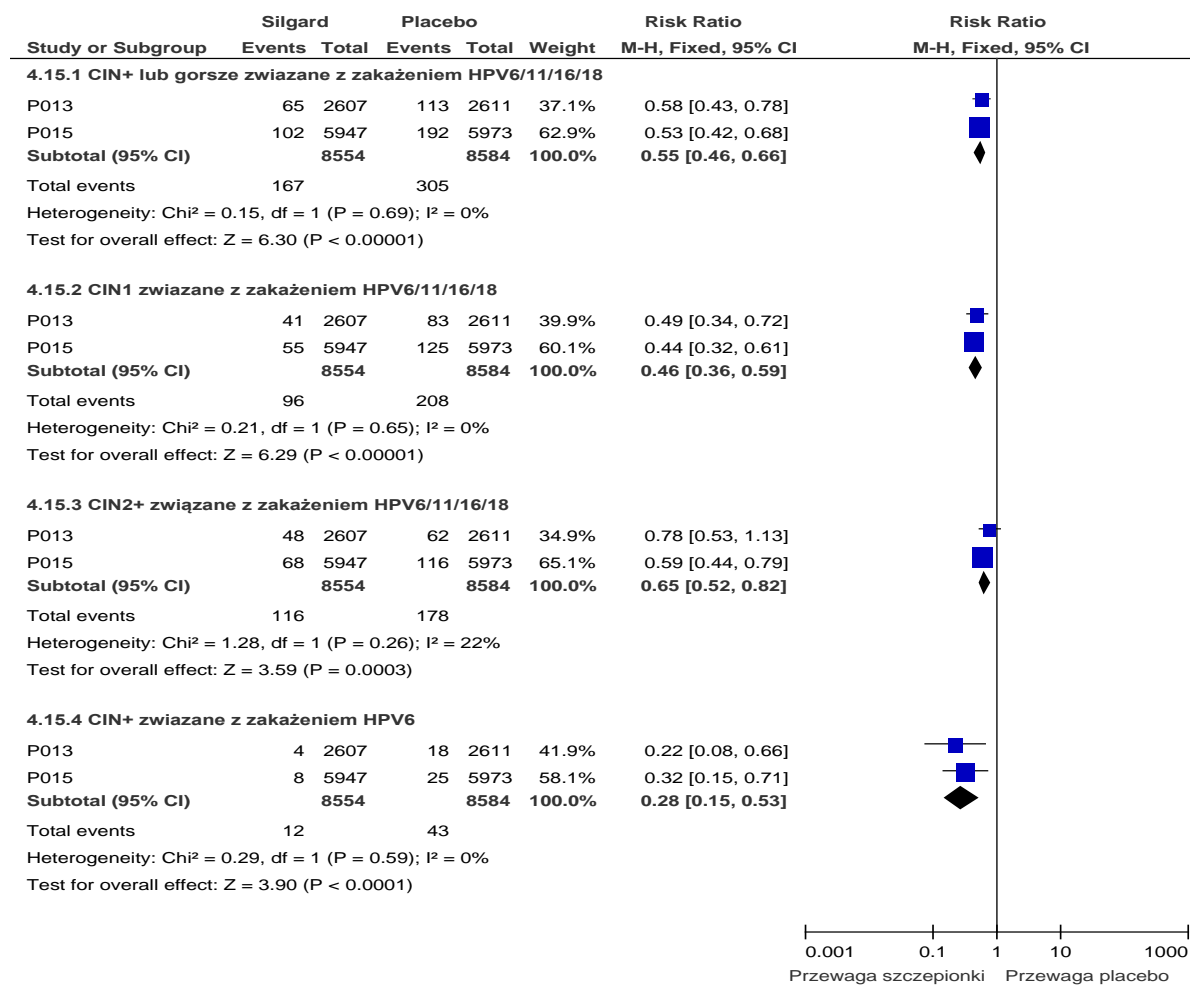
## Ryc. 19

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11 (analiza populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.



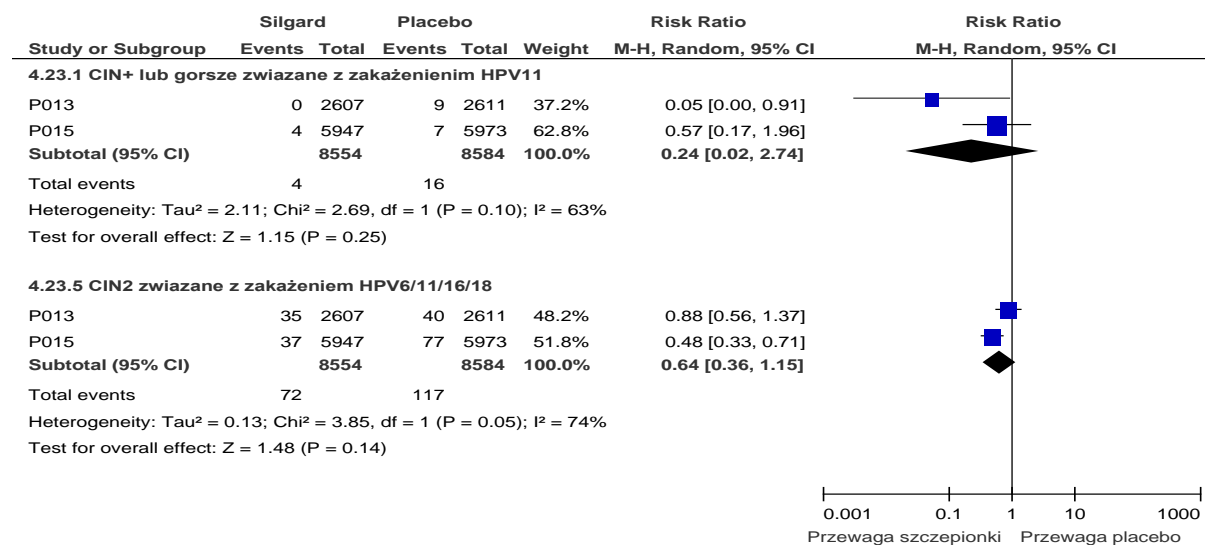
Ryc. 20

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne.



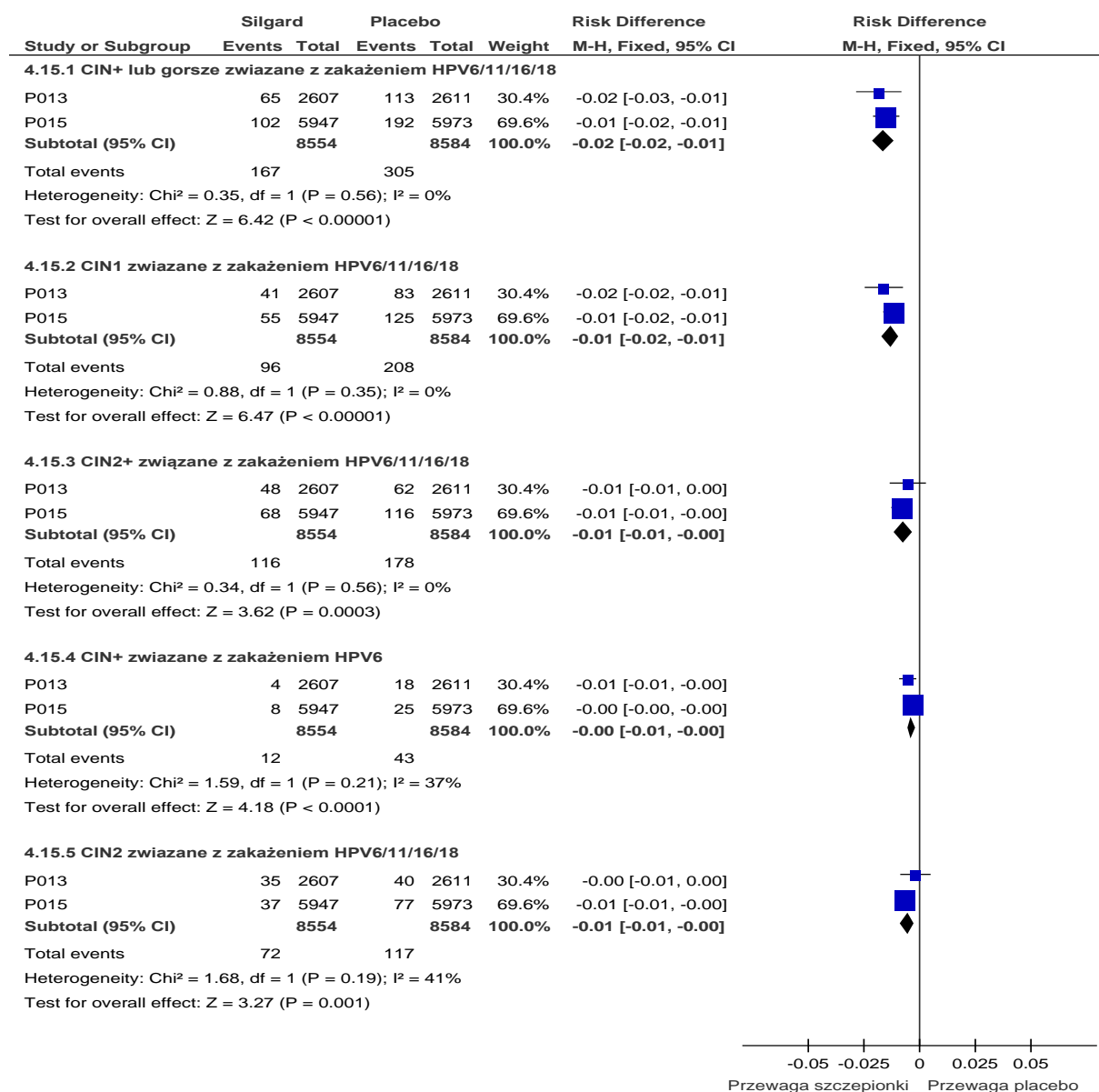
## Ryc. 21

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 lub HPV11 (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.**



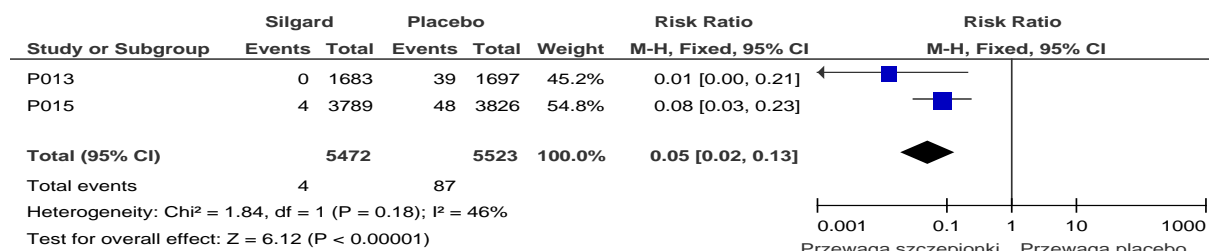
Ryc. 22

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka.**



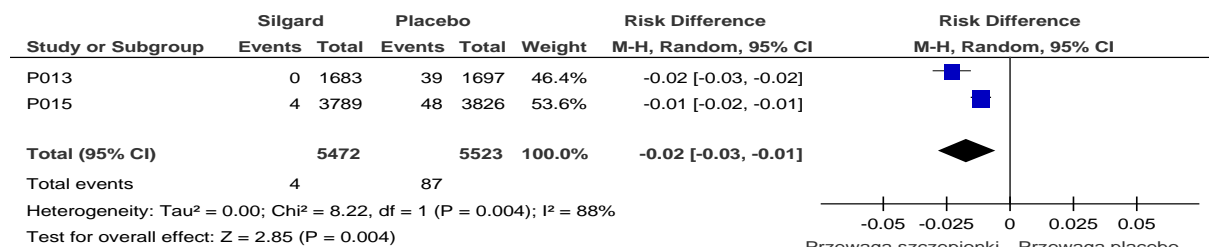
### Ryc. 23

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+, AIS, rak związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji R-MITT-2). Miara wyników: ryzyko względne.**



### Ryc. 24

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+, AIS, rak związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji R-MITT-2). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**



#### 4.2.7.2.2 Cervarix

Nie zidentyfikowano danych pozwalających na ocenę skuteczności szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym (AIS, rak szyjki macicy) związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18. Dostępne dane dotyczyły tylko zmian chorobowych związanych z zakażeniem wirusami HPV16/18.

#### 4.2.7.3 Zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV

##### 4.2.7.3.1 Silgard

Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym (AIS, rak szyjki macicy) związanym z zakażeniem dowolnymi wirusami HPV była przedmiotem analizy w dwóch badaniach: P013 i P015 (dla obu badań dostępne są wyniki dla analiz R-MITT-2 i MITT-3).

##### Analiza w populacji R-MITT-2

Dla populacji R-MITT-2 analiza wykazała 22% skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ i gorszym związanym z zakażeniami dowolnym szczepem HPV (Tab. 22). Poziom skuteczności był istotny w stosunku do zmian typu CIN1, CIN2 i CIN3 oraz nieistotny statystycznie w stosunku do zmian typu AIS - patrz Tab. 22. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu rakowi szyjki macicy związanemu z zakażeniem



dowolnym typem HPV nie została ustalona (nie odnotowano żadnego przypadku raka szyjki macicy zarówno w grupie, która otrzymała szczepionkę Silgard, jak i grupie placebo) – patrz Tab. 22.

Ryc. 25 przedstawia wyniki analizy ryzyka względnego wystąpienia zmian CIN+ i gorszych związanych z zakażeniem dowolnym typem HPV – analiza poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniach P013 i P015 dla populacji R-MITT-2.

Analiza wykazała, że dla populacji R-MITT-2 ryzyko wystąpienia zmian CIN1, CIN2 i CIN3 jest istotnie niższe w grupie otrzymującej szczepionkę Silgard® (Ryc. 25). Ryzyko wystąpienia zmian AIS w populacji jest porównywalne w obu badanych grupach.

#### *Analiza w populacji MITT-3*

Dla populacji MITT-3 analiza wykazała 13% skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ i gorszym związanym z zakażeniami dowolnym szczepem HPV (Tab. 23). Poziom skuteczności był istotny jedynie w stosunku do zmian typu CIN1 – patrz Tab. 23. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu rakowi szyjki macicy związanemu z zakażeniem dowolnym typem HPV nie została ustalona (nie odnotowano żadnego przypadku raka szyjki macicy zarówno w grupie, która otrzymała szczepionkę Silgard, jak i grupie placebo) – patrz Tab. 23.

Ryc. 27 i Ryc. 28 przedstawiają wyniki analizy ryzyka względnego wystąpienia zmian CIN+ i gorszych związanych z zakażeniem dowolnym typem HPV – analiza poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniach P013 i P015 dla populacji MITT-3. W populacji MITT-3 ryzyko wystąpienia zmian CIN1 jest istotnie niższe w grupie otrzymującej szczepionkę Silgard® (Ryc. 27). Ryzyko wystąpienia zmian CIN2+ i AIS w populacji MITT-3 jest porównywalne w obu badanych grupach. Ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy nie zostało oszacowane w żadnej z analizowanych populacji.

**Tab. 22**

**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem dowolnym typem wirusa HPV (analiza populacji R-MITT-2).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P015	CIN+, AIS, rak	112	3789	3	141	3826	3,7	0,0758	0,78 (0,66; 0,93) p=0,006 Ryc. 25	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,006 Ryc. 26	22 (7; 34)
P013	CIN+, AIS, rak	102	1683	6,1	135	1697	8,0	<b>0,0310</b>			
P015	CIN1	99	3789	2,6	122	3826	3,2	0,1344	0,80 (0,66; 0,96) p=0,02 Ryc. 25	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,02 Ryc. 26	20 (4; 34)
P013	CIN1	90	1683	5,3	117	1697	6,9	0,0607			
P015	CIN2+	32	3789	0,8	51	3826	1,3	<b>0,0401</b>	0,62 (0,45; 0,86) p=0,004 Ryc. 25	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,004 Ryc. 26	38 (14; 55)
P013	CIN2+	26	1683	1,5	43	1697	2,5	<b>0,0421</b>			
P015	CIN2	22	3789	0,6	41	3826	1,1	<b>0,0180</b>	0,57 (0,39; 0,84) p=0,004 Ryc. 25	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,004 Ryc. 26	43 (16; 61)
P013	CIN2	19	1683	1,1	31	1697	1,8	0,0929			
P015	CIN3	18	3789	0,5	29	3826	0,8	0,1150	0,57 (0,36; 0,90)	-0,00 (-0,01; -0,00)	43 (10; 64)

Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P013	CIN3	10	1683	0,6	21	1697	1,2	<b>0,0498</b>	p=0,02 Ryc. 25	p=0,01  Ryc. 26	
P015	AIS	0	3789	0	2	3826	0,1	0,5000	0,17 (0,02; 1,40) p=0,1 Ryc. 25	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,06  Ryc. 26	83 (-40; 98)
P013	AIS	0	1683	0	3	1697	0,2	0,2498			
P015	Rak szyjki macicy	0	3789	0	0	3826	0	-	-	-	-
P013	Rak szyjki macicy	0	1683	0	0	1697	0	-	-	-	-

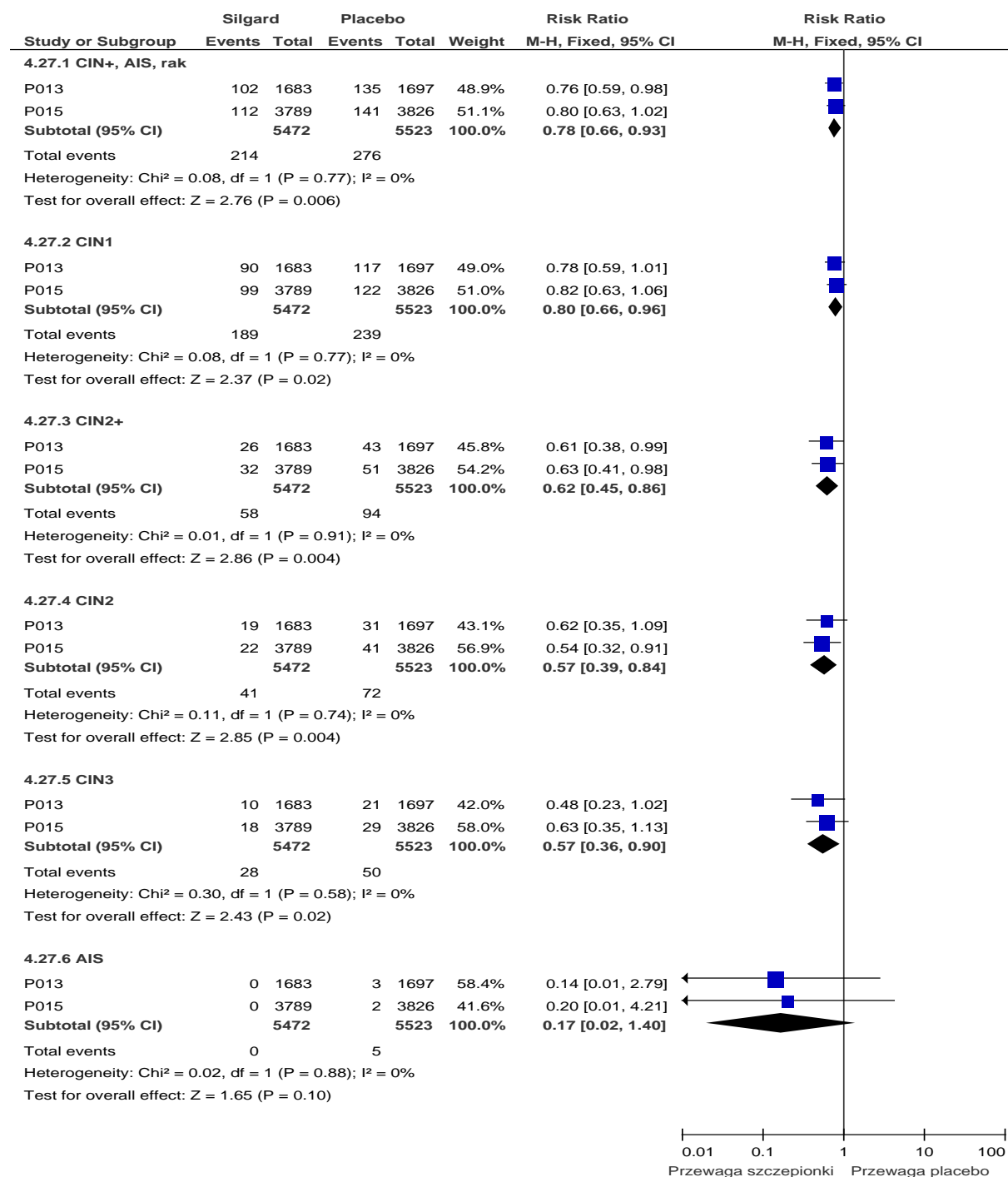
**Tab. 23**

**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem dowolnym typem wirusa HPV (analiza populacji MITT-3).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P015	CIN+, AIS, rak	382	5937	6,4	432	5973	7,2	0,0843	0,87 (0,79; 0,96) p=0,007 Ryc. 27	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,007 Ryc. 29	13 (4; 21)
P013	CIN+, AIS, rak	278	2607	10,7	328	2611	12,6	<b>0,0323</b>			
P015	CIN1	296	5937	5,0	339	5973	5,7	0,0938	0,84 (0,75; 0,94) p=0,002 Ryc. 27	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,09 Ryc. 30	16 (6; 25)
P013	CIN1	223	2607	8,6	282	2611	10,8	<b>0,0061</b>			
P015	CIN2+	167	5937	2,8	199	5973	3,3	0,1010	0,90 (0,77; 1,05) p=0,17 Ryc. 27	-0,00 (-0,01; 0,00) p=0,17 Ryc. 29	10 (-5; 23)
P013	CIN2+	116	2607	4,4	118	2611	4,5	0,9031			
P015	CIN2	111	5937	1,9	143	5973	2,4	<b>0,0476</b>	0,85 (0,70; 1,02) p=0,09 Ryc. 27	-0,00 (-0,01; 0,00) p=0,09 Ryc. 29	15 (-2; 30)
P013	CIN2	85	2607	3,3	89	2611	3,4	0,7656			
P015	CIN3	98	5937	1,7	123	5973	2,1	0,0985	0,95 (0,66; 1,36) p=0,77 Ryc. 28	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,4050	5 (-36; 34)
P013	CIN3	65	2607	2,5	56	2611	2,1	0,4030			
P015	AIS	4	5937	0,1	7	5973	0,1	0,5487	0,42 (0,15; 1,19) p=0,1 Ryc. 27	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,009 Ryc. 29	58 (-19; 85)
P013	AIS	1	2607	0	5	2611	0,2	0,2185			
P015	Rak szyjki macicy	0	5937	0	0	5973	0	-	-	-	-
P013	Rak szyjki macicy	0	2607	0	0	2611	0	-	-	-	-

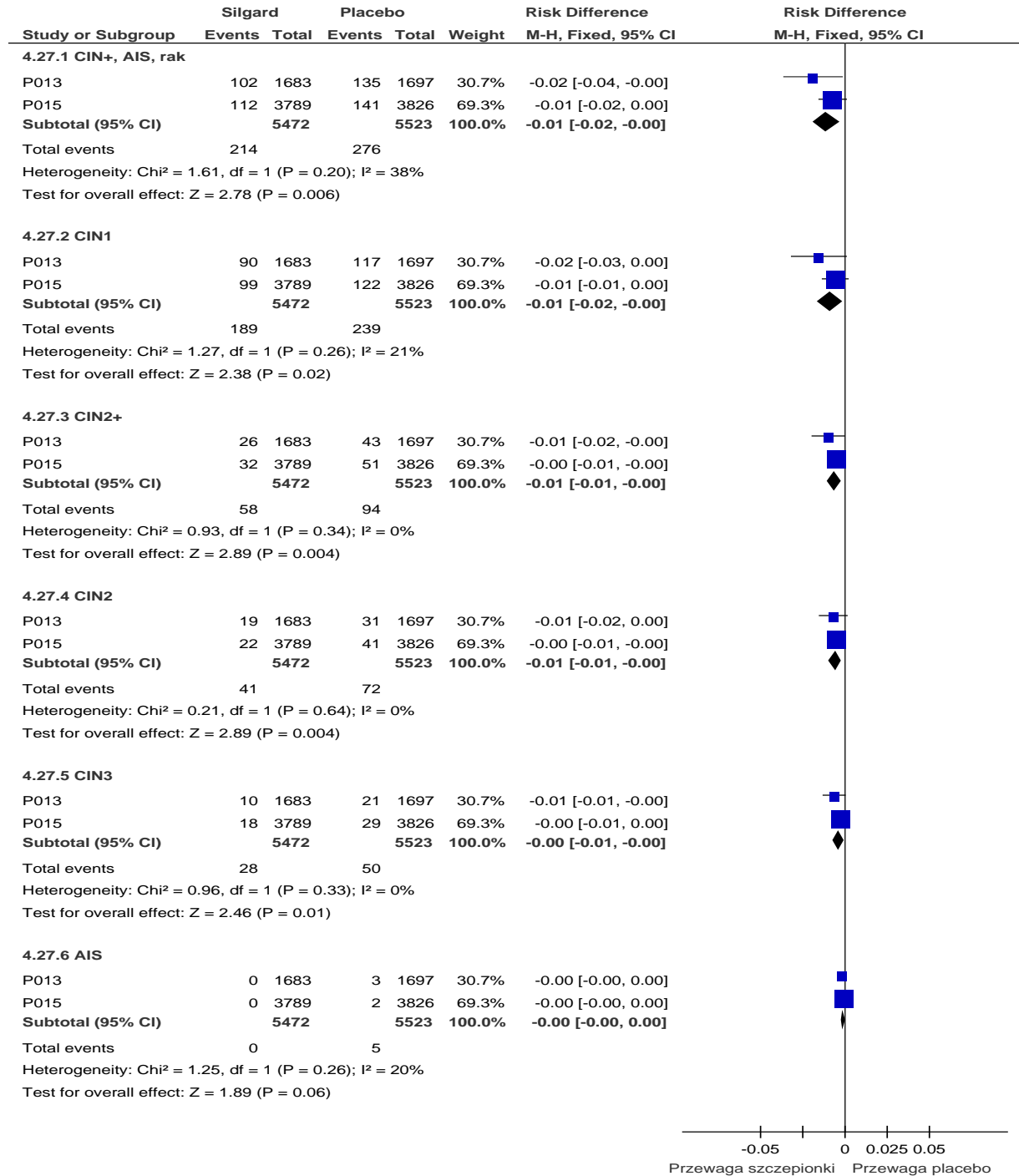
Ryc. 25

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji R-MITT-2). Miara wyników ryzyko względne.



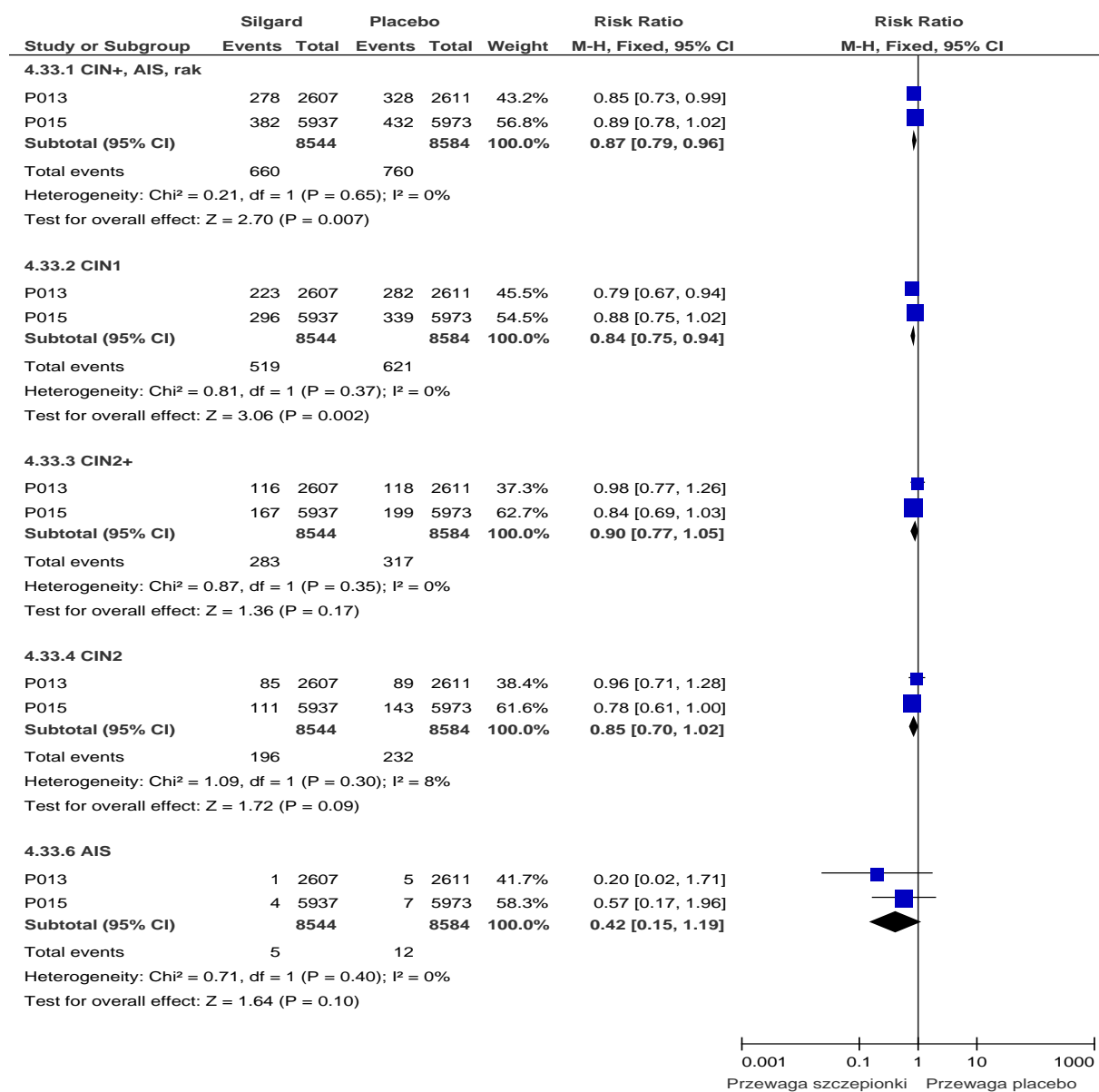
## Ryc. 26

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN+, AIS, rak związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji R-MITT-2). Miara wyników: różnica ryzyka.



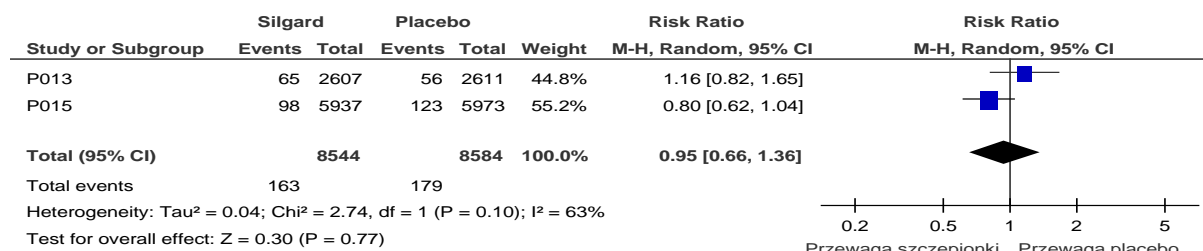
Ryc. 27

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne.



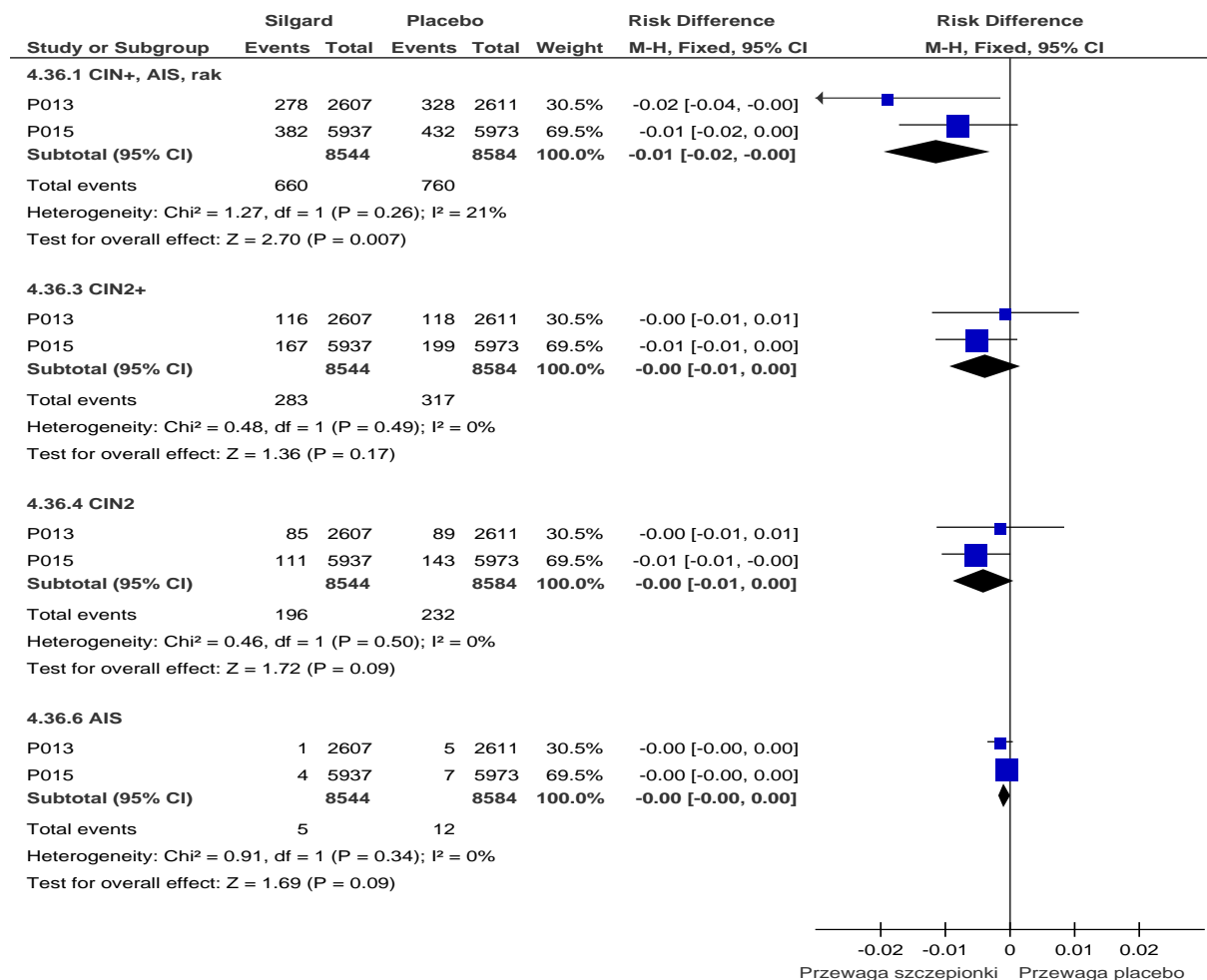
## Ryc. 28

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN3 związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.



## Ryc. 29

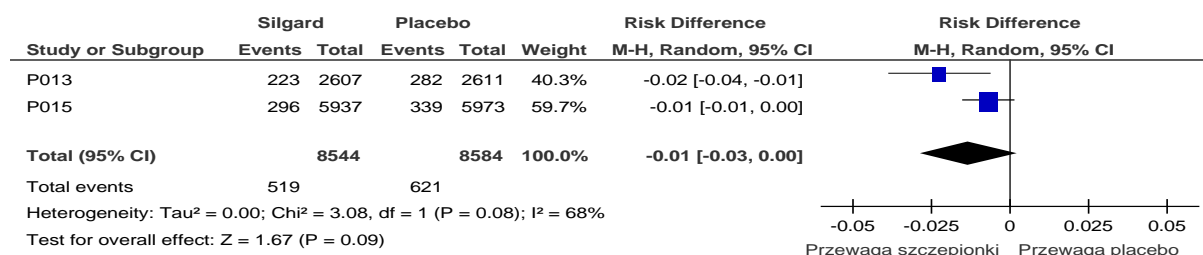
Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka.





**Ryc. 30**

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN1 związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**



4.2.7.3.2 Cervarix

Skuteczność szczepienia przeciwko HPV względem zmian CIN+ lub gorszych związanych z zakażeniem wirusami onkogennymi w analizie w obrębie populacji PP oceniano w badaniu Konno 2009 oraz NCT00779766. Szczepionka skutecznie chroniła przed wystąpieniem zmian CIN+ lub gorszych (VE=63%-65%; brak możliwości metaanalizy – patrz: Tab. 24) oraz zmian wykrywanych podczas cytologii (VE=44%-64%). Ryzyko zmian CIN2+ lub gorszych oraz ASC-US+ (w badaniu follow-up Konno 2009) nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami (Tab. 24).

Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym (rak szyjki macicy), ASCUS+ i LISL+ związanym z zakażeniem wirusami HPV dowolnego typu była przedmiotem analizy badania Harper2004 (dostępne wyniki dla analizy ITT). Analiza dotyczyła dwóch typów wirusów – HPV o wysokiej onkogenności (typy: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68), oraz wszystkich typów HPV niezależnie od ich onkogenności. Również w publikacji z badania Konno 2009 przedstawiono wyniki dla zmian CIN+ lub gorszych związanych z onkogennymi szczepami HPV dla populacji ITT. W badaniu PATRICIA oceniono zmiany CIN+ lub gorsze bez względu na szczep HPV.

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji ITT wykazała około 36-67% skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom CIN+, CIN2+, ASCUS+ i LISL+ związanym z zakażeniami onkogennymi HPV oraz istotną skuteczność w zapobieganiu zmianom CIN+ CIN2+, CIN3+, AIS+, ASCUS+, LISL+ związanym z zakażeniami dowolnym szczepem HPV (Tab. 25). Ryc. 31, Ryc. 32, Ryc. 33, Ryc. 34 przedstawiają szczegółowo wyniki przeprowadzonych metaanaliz.

Tab. 24

Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym, ASCUS+ i LISL+ związanym z zakażeniem onkogennymi HPV\* (analiza populacji PP).

Badanie	Punkt końcowy	Cervarix®			Kontrola			p	RR	RD	VE
		n	N	%	n	N	%		(95%CI)	(95%CI)	(95%CI)
Konno 2009	CIN1+	6	446	1,3	17	438	3,9	<b>0,0200</b>	0,35 (0,14; 0,87) p=0,0242	-0,025 (-0,046; -0,004) p=0,0180	65 (13; 86)
NCT00779766&	CIN1+	3	2779	0,1	8	2774	0,3	0,1305	0,37 (0,10; 1,41) p=0,1463	-0,002 (-0,004; 0,001) p=0,1306	63 (-41; 90)
Konno 2009**	CIN1+	8	363	2,2	22	359	6,1	<b>0,0088</b>	0,36 (0,16; 0,80) p=0,0118	-0,039 (-0,068; -0,010) p=0,0081	64 (20; 84)
Konno 2009	CIN2+	2	446	0,4	8	438	1,8	0,0618	0,25 (0,05; 1,15) p=0,0746	-0,014 (-0,028; 0,000) p=0,0535	75 (-15; 95)
NCT00779766&	CIN2+	1	2779	0,0	5	2774	0,2	0,1018	0,20 (0,02; 1,71) p=0,1412	-0,001 (-0,003; 0,000) p=0,1019	80 (-71; 98)
Konno 2009	zmiany cytologiczne	24	446	5,4	42	436	9,6	<b>0,0207</b>	0,56 (0,34; 0,91) p=0,0183	-0,043 (-0,077; -0,008) p=0,0164	44 (9; 66)
Konno 2009**	ASC-US+	33	363	9,1	45	359	12,5	0,1508	0,73 (0,47; 1,11) p=0,1383	-0,034 (-0,080; 0,011) p=0,1358	27 (-11; 53)
NCT00779766&	nieprawidłowa cytologia, w tym ASC-US+	15	2776	0,5	42	2773	1,5	<b>0,0030</b>	0,36 (0,20; 0,64) p=0,0006	-0,010 (-0,015; -0,004) p=0,0003	64 (36; 80)
** wyniki rocznego follow-up po zakończeniu 3-letniego badania											
* HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68											
& - HPV-16/18/31/33/45											

Tab. 25

Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym, ASCUS+ i LISL+ związanym z zakażeniem wirusami HPV (analiza populacji ITT).

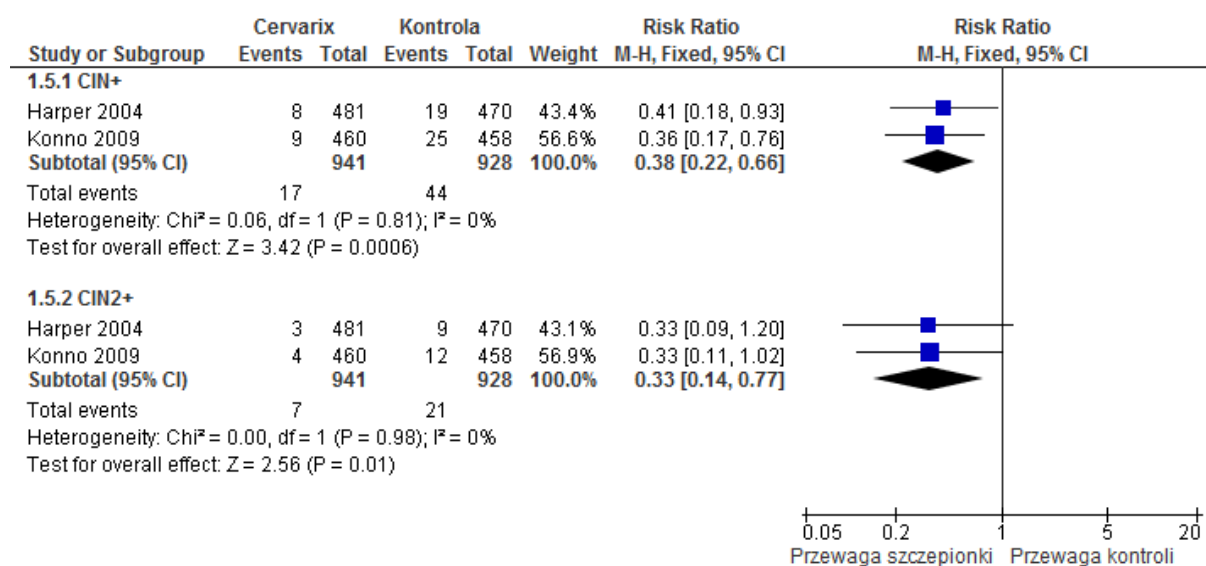
Badanie	Punkt końcowy	Cervarix			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
Konno 2009	CIN+ + oncoHPV*	9	460	2,0	25	458	5,5	<b>0,0051</b>	0,38 (0,22; 0,66) p=0,0006 Ryc. 31	-0,03 (-0,05; -0,01) p=0,0004 Ryc. 32	62 (34; 78)
Harper2004	CIN+ + oncoHPV*	8	481	1,7	19	470	4,0	<b>0,0315</b>			
Harper2004	CIN+ + HPV	20	505	4,0	38	497	7,6	<b>0,0145</b>	0,52 (0,31; 0,88) p=0,0144	-0,037 (-0,066; -0,008) p=0,0124	48 (12; 69)
PATRICIA ‡	CIN+ +HPV	579	8694	6,7	798	8708	9,2	<b>&lt;0,0001</b>	0,73 (0,66; 0,81) p<0,0001	-0,025 (-0,033; -0,017) p<0,0001	27 (19; 34)
Harper2004	CIN2+ + HPV	5	505	1,0	17	497	3,4	<b>0,0093</b>	0,52 (0,23; 1,15) p=0,11 Ryc. 33	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,00001 Ryc. 34	48 (-15; 77)
PATRICIA	CIN2+ +HPV	204	8610	2,4	296	8630	3,4	<b>&lt;0,0001</b>			
Harper2004	CIN2+ +onco HPV*	3	481	0,6	9	470	1,9	0,0869	0,33 (0,14; 0,77) p=0,01 Ryc. 31	-0,02 (-0,03; -0,00) p=0,007 Ryc. 32	67 (23; 86)
Konno 2009	CIN2+ + oncoHPV*	4	460	0,9	12	458	2,6	<b>0,0468</b>			
PATRICIA ‡	CIN2+ +HPV	287	8694	3,3	428	8708	4,9	<b>&lt;0,0001</b>	0,67 (0,58; 0,78) p=0,0000	-0,016 (-0,022; -0,010) p=0,0000	33 (22; 42)
PATRICIA	CIN3+ +HPV	64	8610	0,7	103	8630	1,2	<b>0,0026</b>	0,62 (0,46; 0,85) p=0,0028	-0,005 (-0,007; -0,002) p=0,0025	38 (15; 54)
PATRICIA ‡	CIN3+ +HPV	86	8694	1,0	158	8708	1,8	<b>&lt;0,0001</b>	0,55 (0,42; 0,71) p<0,0001	-0,008 (-0,012; -0,005) p<0,0001	45 (29; 58)
PATRICIA ‡	AIS + HPV	3	8694	0,0	13	8708	0,1	<b>0,0125</b>	0,23 (0,07; 0,81) p=0,0222	-0,001 (-0,002; 0,000) p=0,0124	77 (19; 93)
Harper2004	ASCUS+ + HPV	118	505	23,4	162	497	32,6	<b>0,0011</b>	0,72 (0,59; 0,88) p=0,0013	-0,092 (-0,148; -0,037) p=0,0011	28 (12; 41)
Harper2004	LISL+ + HPV	62	505	12,3	93	497	18,7	<b>0,0049</b>	0,66 (0,49; 0,88) p=0,0053	-0,064 (-0,109; -0,020) p=0,0047	34 (12; 51)



Konno 2009	zmiany cytologiczne +oncoHPV*	38	460	8,3	59	458	12,9	<b>0,0243</b>	0,64 (0,44; 0,94) p=0,0243	-0,046 (-0,086; -0,007) p=0,0224	36 (6; 56)
‡ wyniki 4-letniego badania PATRICIA mające charakter uzupełniający											
* HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68											

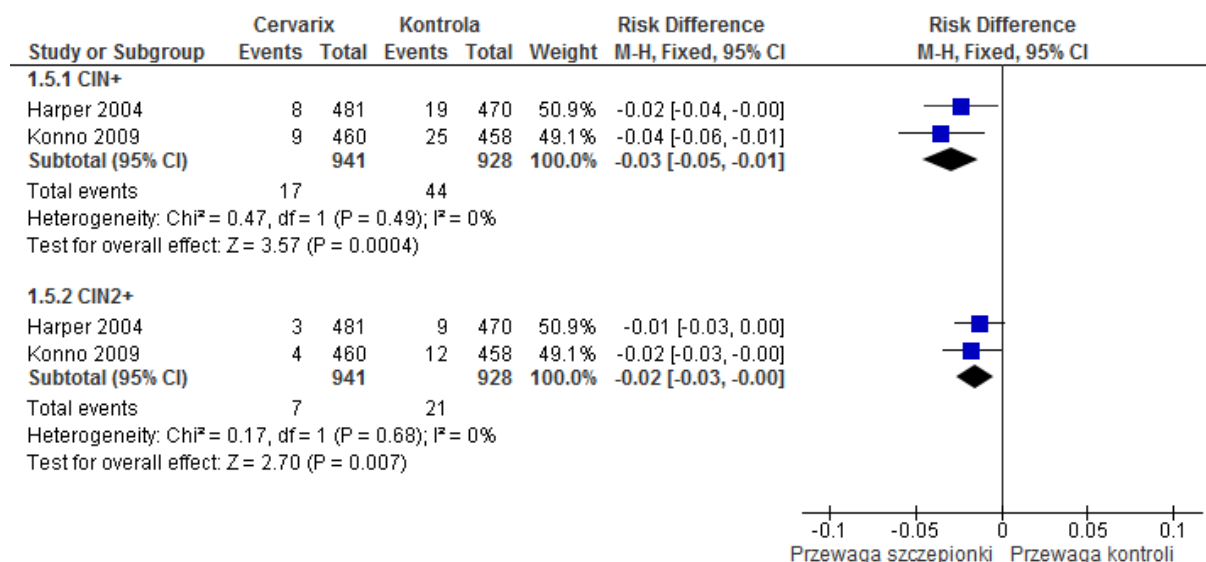
Ryc. 31

Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem onkogennym szczepem HPV (analiza w populacji ITT). Miara wyników: ryzyko względne.



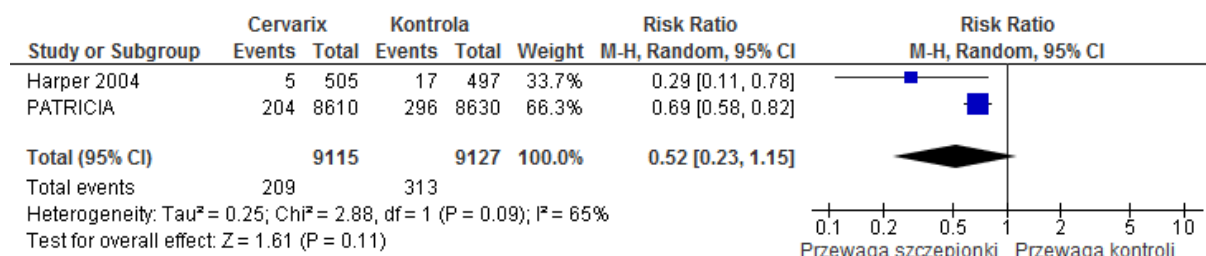
Ryc. 32

Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem onkogennym szczepem HPV (analiza w populacji ITT). Miara wyników: różnica ryzyka.



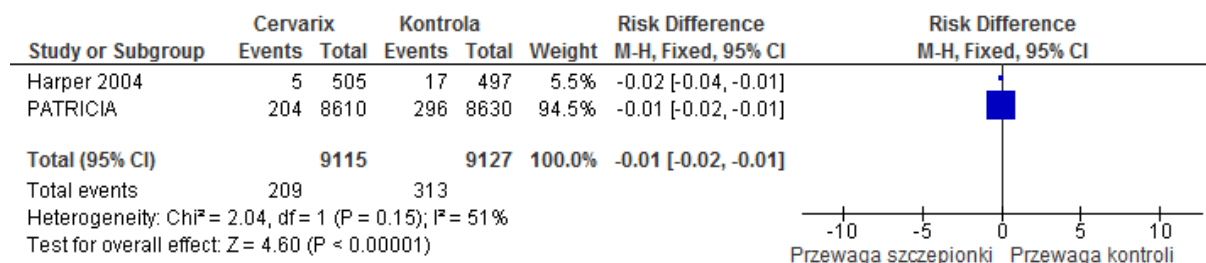
### Ryc. 33

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji ITT). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.**



### Ryc. 34

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji ITT). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**



## 4.2.7.4 Zmiany CIN+ lub gorsze niezwiązane z zakażeniem HPV6/11/16/18

### 4.2.7.4.1 Silgard

Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym (AIS, rak szyjki macicy) związanym z zakażeniem wirusami HPV innych typów niż HPV6/11/16/18 była przedmiotem analizy w badaniu P013 (dostępne są wyniki dla populacji *MITT-3*). Również w publikacji z badania P019 zamieszczono informację o odsetku pacjentek ze zmianą CIN2+ lub gorszą w populacji *MITT-3*.

Analiza wykazała brak skuteczności szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ i gorszym, a także CIN2+ i gorszym związanym z zakażeniami HPV innym niż HPV6/11/16/18 (Tab. 26). Skuteczność szczepionki w zapobieganiu rakowi szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV innym niż HPV6/11/16/18 nie została ustalona (nie odnotowano żadnego przypadku raka szyjki macicy zarówno w grupie, która otrzymała szczepionkę Silgard® jak i grupie placebo) – patrz Tab. 26.

W Tab. 26 zamieszczono wyniki analizy ryzyka względnego wystąpienia zmian CIN+ i gorszych związanych z zakażeniem HPV innym niż HPV6/11/16/18 - analiza poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu P013 dla populacji *MITT-3*. Analiza wykazała, że dla populacji *MITT-3* ryzyko wystąpienia zmian CIN+ i gorszych jest po-

równywalne w obu badanych grupach. Ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy nie zostało oszacowane.

W publikacji z badania P019 zamieszczono informację o odsetku pacjentek ze zmianą CIN2+ w populacji *R-MITT-2*. Stwierdzono mniejsze ryzyko wystąpienia zmiany CIN2+ w grupie zaszczepionych (Tab. 26).

W ChPL zamieszczono informację o 23% skuteczności szczepionki Silgard® pod względem zapobiegania zmianom CIN2/3 lub AIS związanym z występowaniem 10 typów HPV niezawartych w szczepionce (tj. HPV31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59).<sup>75</sup>

**Tab. 26**

**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem HPV innym niż HPV6/11/16/18.**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
<i>Analiza populacji MITT-3</i>											
P019	CIN2+, AIS, rak	40	1886	2,1	25	1883	1,3	0,0614	1,60 (0,97; 2,62) p=0,06	0,01 (-0,00; 0,02) p=0,06	-60 (-162; 3)
P013	CIN+ AIS, rak	225	2607	8,6	241	2611	9,2	0,4477	0,94 (0,79; 1,11) p=0,45	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,45	6 (-11; 21)
P013	CIN1	188	2607	7,2	216	2611	8,3	0,1515	0,87 (0,72; 1,05) p=0,15	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,15	13 (-5; 28)
P013	CIN2+	71	2607	2,7	58	2611	2,2	0,2429	1,23 (0,87; 1,73) p=0,24	0,01 (0,00; 0,01) p=0,24	-23 (-73; 13)
P013	CIN2	50	2607	1,9	48	2611	1,8	0,8324	1,04 (0,70; 1,54) p=0,83	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,83	-4 (-122; 21)
P013	CIN3/AIS	33	2607	1,3	25	2611	1,0	0,2881	1,32 (0,79; 2,22) p=0,29	0,00 (0,00; 0,01) p=0,29	-32 (-122; 21)
P013	Rak szyjki macicy	0	2607	0,0	0	2611	0,0	-	-	-	-
<i>Analiza populacji R-MITT-2</i>											
P019	CIN2+	13	1841	0,7	4	1833	0,2	<b>0,0485</b>	3,24 (1,06; 9,91) p=0,04	0,00 (0,00; 0,01) p=0,03	-224 (-891; -6)



#### 4.2.7.4.2 Cervarix

Odnaleziono jedno badanie (PATRICIA) raportujące (w populacji *PP* oraz *ITT*) skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN2+ związanym z zakażeniem wirusami HPV innych typów niż HPV16/18. Wynika z niego, że dwuwalentna szczepionka jest skuteczna przeciwko ww. zmianom związanym z HPV31/33/35/52/58 (Tab. 27). Dla pozostałych punktów wynik był nieistotny statystycznie. Ponadto zgodnie z wynikami analizy w populacji *PP* zamieszczonej w ChPL szczepionka Cervarix® wykazuje skuteczność w zapobieganiu zmianom CIN2+:

- 87,5% związanym z HPV31;
- 68,3% związana z HPV33;
- 74,9% związana z HPV39;
- 81,9% związana z HPV45;
- 56,4% związana z HPV51.<sup>76</sup>

**Tab. 27**

**Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN2+ związanym z zakażeniem HPV innym niż HPV16/18.**

Badanie	Punkt końcowy	Cervarix			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
<b>Populacja PP</b>											
PATRICIA	CIN2+ HPV31/33/35/52/58	55	7854	0,70	78	7846	0,99	<b>0,045</b>	0,70 (0,50; 0,99) p=0,0457	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,04	30 (1; 50)
PATRICIA	CIN2+ HPV39/45/59/68	16	7855	0,20	23	7846	0,29	0,260	0,69 (0,37; 1,31) p=0,2629	0,00 (0,00; 0,00) p=0,26	31 (-31; 63)
PATRICIA	CIN2+ HPV51	19	7356	0,26	22	7341	0,30	0,634	0,86 (0,47; 1,59) p=0,6346	0,00 (0,00; 0,00) p=0,63	14 (-59; 53)
PATRICIA	CIN2+ HPV56	6	7638	0,08	10	7631	0,13	0,316	0,60 (0,22; 1,65) p=0,3215	0,00 (0,00; 0,00) p=0,32	40 (-65; 78)
PATRICIA	CIN2+ HPV66	7	7583	0,09	11	7559	0,15	0,342	0,63 (0,25; 1,64) p=0,3462	0,00 (0,00; 0,00) p=0,34	37 (-64; 75)
<b>Populacja ITT</b>											
PATRICIA	CIN2+ HPV31/33/35/52/58	112	8694	1,29	115	8708	1,32	0,851	0,98 (0,75; 1,26) p=0,8507	0,00 (0,00; 0,00) p=0,85	2 (-26; 25)
PATRICIA	CIN2+ HPV39/45/59/68	28	8694	0,32	34	8708	0,39	0,449	0,82 (0,50; 1,36) p=0,4497	0,00 (0,00; 0,00) p=0,45	18 (-36; 50)
PATRICIA	CIN2+ HPV51	30	8694	0,35	34	8708	0,39	0,621	0,88 (0,54; 1,44) p=0,6212	0,00 (0,00; 0,00) p=0,62	12 (-44; 46)
PATRICIA	CIN2+ HPV56	7	8694	0,08	7	8708	0,08	0,998	1,00 (0,35; 2,85) p=0,9976	0,00 (0,00; 0,00) p=1,00	0 (-185; 65)
PATRICIA	CIN2+ HPV66	8	8694	0,09	16	8708	0,18	0,103	0,50 (0,21; 1,17) p=0,1100	0,00 (0,00; 0,00) p=0,10	50 (-17; 79)

#### 4.2.7.5 Zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18

##### 4.2.7.5.1 Silgard

Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL (kłykciny kończyste, VIN, VaIN oraz raka pochwy lub sromu) związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 była przedmiotem analizy w czterech badaniach: P013, P015, P019 (dla wszystkich badań dostępne są wyniki analizy *per-protocol*, MITT-3) oraz Yoshikawa 2013 (analiza *per-protocol*).

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji *per-protocol* wykazała 98% skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom EGL związanych z zakażeniami HPV6/11/16/18 (Tab. 28), a także: 98 % skuteczności szczepionki w zapobieganiu zmianom EGL związanych z zakażeniem HPV6, 95% z zakażeniem HPV11, 95% z HPV16 oraz 87% z zakażeniem HPV18. Poziom skuteczności był istotny statystycznie. Wysoki poziom skuteczności szczepionki (w zdecydowanej większości istotny statystycznie) zaobserwowano także w zapobieganiu poszczególnych typów EGL. Jedynie w przypadku zapobiegania rakowi pochwy lub sromu skuteczność szczepionki nie została ustalona, ponieważ w czasie badań nie odnotowano żadnego przypadku tych chorób w grupie, która otrzymała szczepionkę Silgard, jak i grupie placebo. W przypadku punktów końcowych: kłykciny kończyste, EGL związane z zakażeniem HPV6/11 oraz HPV16/18 nie przeprowadzono metaanalizy (punkty te rejestrowane były w pojedynczych badaniach), a wyniki dla pojedynczych badań były nieistotne statystycznie (Tab. 28).

W populacji MITT-3 metaanaliza dla zmian EGL związanych z zakażeniem HPV6/11/16/18 (ze względu na wysoką heterogeniczność wykonano model efektów losowych) wykazała skuteczność szczepionki na poziomie 61% (Tab. 29). Poziom skuteczności był istotny w stosunku do zmian wszystkich typów EGL (kłykciny, VIN i VaIN) z wyjątkiem raka pochwy lub sromu – w tym ostatnim przypadku skuteczność szczepionki nie została ustalona (nie odnotowano żadnego przypadku raka pochwy lub sromu zarówno w grupie, która otrzymała szczepionkę Silgard, jak i grupie placebo) – patrz Tab. 29.

Analiza wykazała, że niezależnie od badanej populacji ryzyko wystąpienia zmian EGL jest istotnie niższe w grupie otrzymującej szczepionkę Silgard® (z wyjątkiem badania P019, którego wyniki wskazują na brak skuteczności względem EGL). Ryzyko wystąpienia raka pochwy lub sromu nie zostało oszacowane.

**Tab. 28**  
**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (analiza populacji per-protocol).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P019	EGL	0	1615	0,0	7	1607	0,4	<b>0,0079</b>	0,02 (0,01; 0,07) p<0,00001	0,01 (-0,01; -0,01) p=0,0009	98 (93; 99)
P015	EGL	1	5401	0,0	70	5387	1,3	<b>&lt;0,0001</b>			
P013	EGL	0	2261	0,0	40	2279	1,8	<b>&lt;0,0001</b>			
Yoshikawa 2013	EGL	0	419	0,0	5	422	1,2	0,0618	Ryc. 35	Ryc. 36	
P015	Kłykcina, VIN1, VaIN1	1	5401	0,0	65	5387	1,2	<b>&lt;0,0001</b>	0,02 (0,00; 0,08) p<0,00001	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,00001	98 (92; 100)
P013	Kłykcina, VIN1, VaIN1	0	2261	0,0	34	2279	1,5	<b>&lt;0,0001</b>	Ryc. 35	Ryc. 37	
P019	kłykciny kończyste	0	1615	0,0	7	1607	0,4	<b>0,0079</b>	0,07 (0,00; 1,16) p=0,06	-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,01	93 (-16; 100)
P019	VIN 2/3 lub VaIN 2/3	0	1615	0,0	0	1607	0,0	-	0,07 (0,01; 0,54) p=0,01	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,15	-
P015	VIN2/3, VaIN2/3	0	5401	0,0	6	5387	0,1	0,0142			
P013	VIN2/3, VaIN2/3	0	2261	0,0	7	2279	0,3	<b>0,0084</b>	Ryc. 35	Ryc. 36	
P015	Rak pochwy lub sromu	0	5401	0,0	0	5387	0,0	-	-	-	-
P013	Rak pochwy lub sromu	0	2261	0,0	0	2279	0,0	-	-	-	-
P015	EGL + (związane z zakażeniem HPV6)	1	4738	0,0	56	4656	1,2	<b>&lt;0,0001</b>	0,02 (0,01; 0,10) p<0,00001	-0,01 (-0,01; -0,00) p<0,0001	98 (90; 99)
P013	EGL + (związane z zakażeniem HPV6)	0	1978	0,0	23	1991	1,2	<b>&lt;0,0001</b>			
Yoshikawa 2013	EGL (związane z zakażeniem HPV6)	0	400	0,0	1	376	0,3	0,4845			
P015	EGL + (związane z zakażeniem HPV11)	0	4738	0,0	9	4656	0,2	<b>0,0025</b>	0,05 (0,01; 0,37) p=0,003	-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,05	95 (63; 99)
P013	EGL + (związane z zakażeniem HPV11)	0	1978	0,0	10	1991	0,5	<b>0,0016</b>			

Yoshikawa 2013	EGL (związane z zakażeniem HPV11)	0	400	0,0	0	376	0,0	-	Ryc. 35	Ryc. 36	
P015	EGL + (związane z zakażeniem HPV16)	0	4558	0,0	15	4410	0,3	<b>0,0001</b>	0,05 (0,01; 0,26) p=0,0003	-0,00 (-0,01; -0,00) p<0,00001	95 (74; 99)
P013	EGL + (związane z zakażeniem HPV16)	0	1890	0,0	10	1855	0,5	<b>0,0014</b>			
Yoshikawa 2013	EGL (związane z zakażeniem HPV16)	0	371	0,0	3	378	0,8	0,2491	Ryc. 35	Ryc. 37	
P015	EGL + (związane z zakażeniem HPV18)	0	5067	0,0	6	4980	0,1	<b>0,0135</b>	0,13 (0,02; 0,71) p=0,02	-0,00 (-0,00; -0,00) p=0,005	87 (29; 98)
P013	EGL + (związane z zakażeniem HPV18)	0	2120	0,0	3	2136	0,1	0,0843			
Yoshikawa 2013	EGL (związane z zakażeniem HPV18)	0	403	0,0	1	396	0,3	0,4956	Ryc. 35	Ryc. 37	
Yoshikawa 2013	EGL (związane z zakażeniem HPV6/11)	0	400	0,0	1	376	0,3	0,4845	0,31 (0,01; 7,67) p=0,4769	-0,003 (-0,008; 0,003) p=0,3167	69 (-676; 99)
Yoshikawa 2013	EGL (związane z zakażeniem HPV16/18)	0	415	0,0	4	417	1,0	0,1241	0,11 (0,01; 2,07) p=0,1409	-0,010 (-0,019; 0,000) p=0,0445	89 (-107; 99)

**Tab. 29**

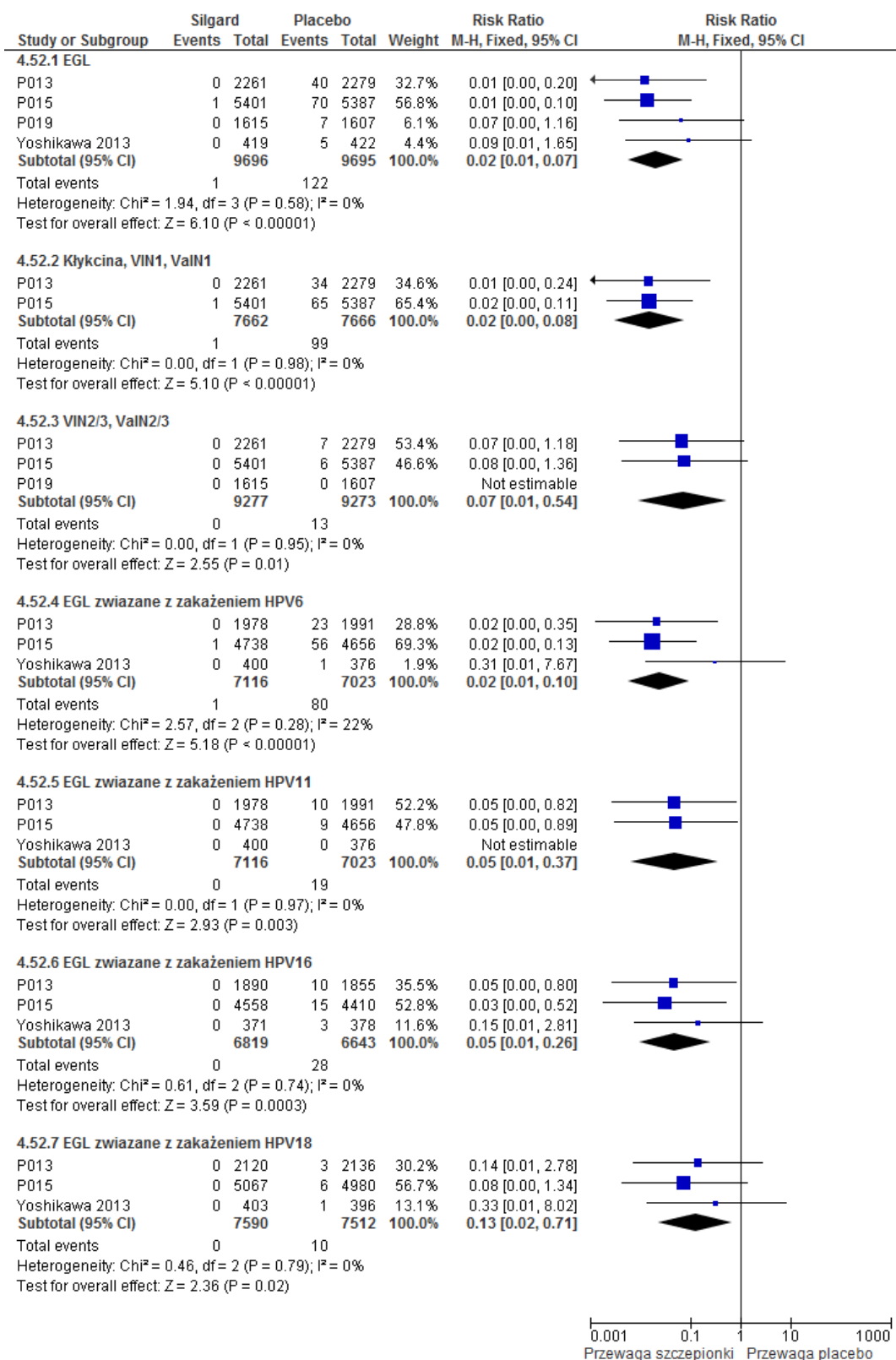
**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (analiza populacji MITT-3).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P019	EGL	11	1886	0,6	12	1883	0,6	0,8313	0,39 (0,23; 0,65) p=0,0004 Ryc. 39	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,06 Ryc. 40	61 (35; 77)
P015	EGL	42	6016	0,7	145	6027	2,4	<0,0001			
P013	EGL	26	2671	1,0	80	2668	3,0	<0,0001			
P015	Kłykcina, VIN1, Va-IN1	40	6016	0,7	132	6027	2,2	<0,0001	0,30 (0,23; 0,40) p<0,00001 Ryc. 38	-0,02 (-0,02; -0,01) p<0,00001 Ryc. 41	70 (60; 77)
P013	Kłykcina, VIN1, Va-IN1	22	2671	0,8	72	2668	2,7	<0,0001			

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P019	kłykciny kończyste	7	1886	0,4	12	1883	0,6	0,2487	0,58 (0,23; 1,48) p=0,25	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,25	42 (-48; 77)
P019	VIN 2/3 lub VaIN 2/3	2	1886	0,1	0	1883	0	0,4999	0,36 (0,18; 0,72) p=0,004 Ryc. 38	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,36 Ryc. 40	64 (28; 82)
P015	VIN2/3, VaIN2/3	4	6016	0,1	18	6027	0,3	<b>0,0043</b>			
P013	VIN2/3, VaIN2/3	4	2671	0,1	11	2668	0,4	0,0763			
P015	Rak pochwy lub sromu	0	6016	0	0	6027	0	-	-	-	-
P013	Rak pochwy lub sromu	0	2671	0	0	2668	0	-	-	-	-
P015	EGL + (związane z zakażeniem HPV6)	36	6016	0,6	114	6027	1,9	<b>&lt;0,0001</b>	0,33 (0,25; 0,45) p<0,00001 Ryc. 38	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,00001 Ryc. 41	67 (55; 75)
P013	EGL + (związane z zakażeniem HPV6)	19	2671	0,7	51	2668	1,9	<b>0,0001</b>			
P015	EGL + (związane z zakażeniem HPV11)	2	6016	0,0	18	6027	0,3	<b>0,0004</b>	0,12 (0,04; 0,33) p<0,0001 Ryc. 38	-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,006 Ryc. 40	88 (67; 96)
P013	EGL + (związane z zakażeniem HPV11)	2	2671	0,1	16	2668	0,6	<b>0,0007</b>			
P015	EGL + (związane z zakażeniem HPV16)	6	6016	0,1	34	6027	0,6	<b>&lt;0,0001</b>	0,21 (0,11; 0,40) p<0,00001 Ryc. 38	-0,00 (-0,01; -0,00) p<0,00001 Ryc. 41	79 (60; 89)
P013	EGL + (związane z zakażeniem HPV16)	5	2671	0,2	19	2668	0,7	<b>0,0040</b>			
P015	EGL + (związane z zakażeniem HPV18)	1	6016	0	12	6027	0,2	<b>0,0034</b>	0,10 (0,01; 0,77) p=0,03 Ryc. 38	-0,00 (-0,00; -0,00) p=0,007 Ryc. 41	90 (23; 99)
P013	EGL + (związane z zakażeniem HPV18)	1	2671	0	8	2668	0,3	<b>0,0213</b>			

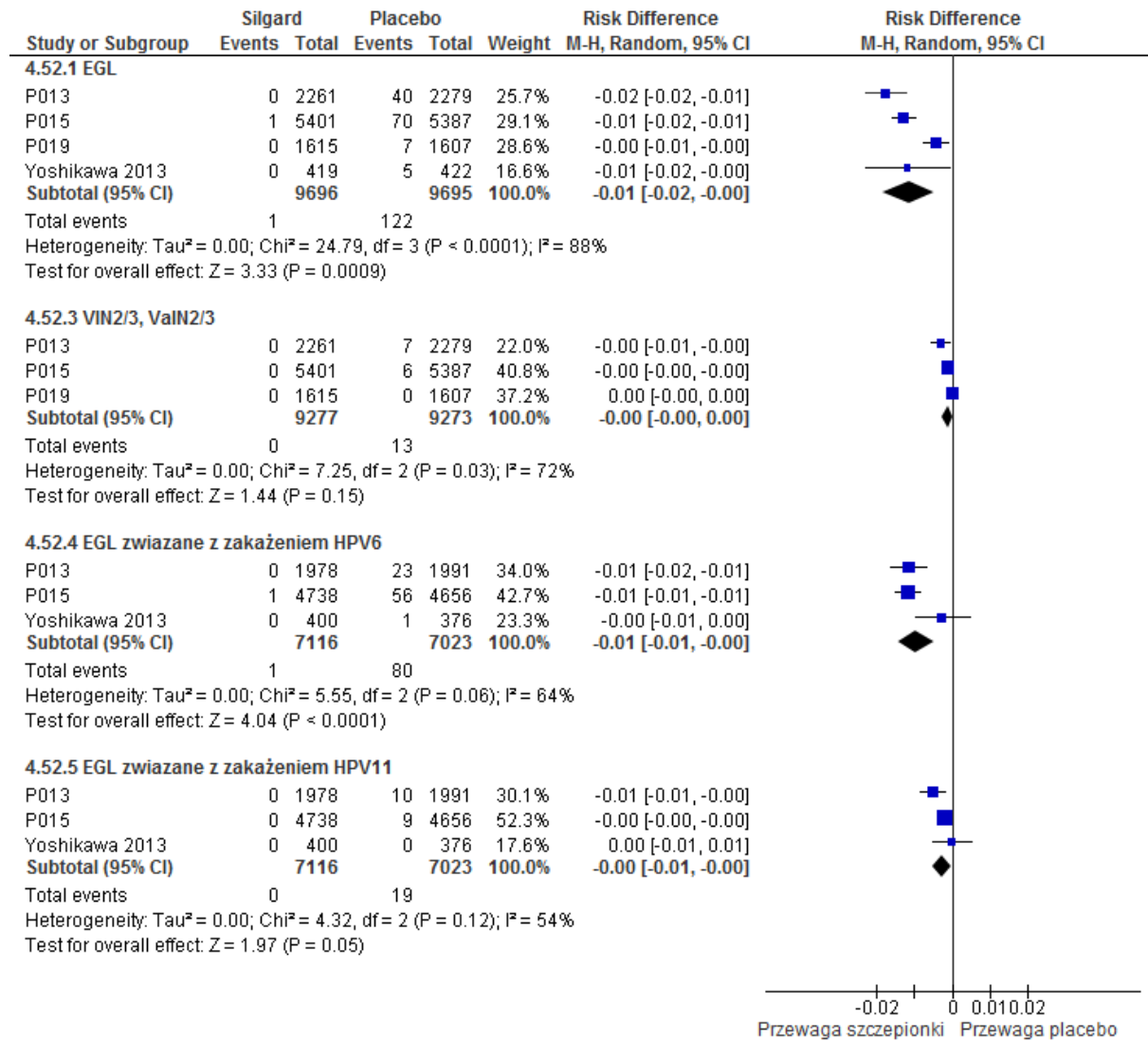
Ryc. 35

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.**



Ryc. 36

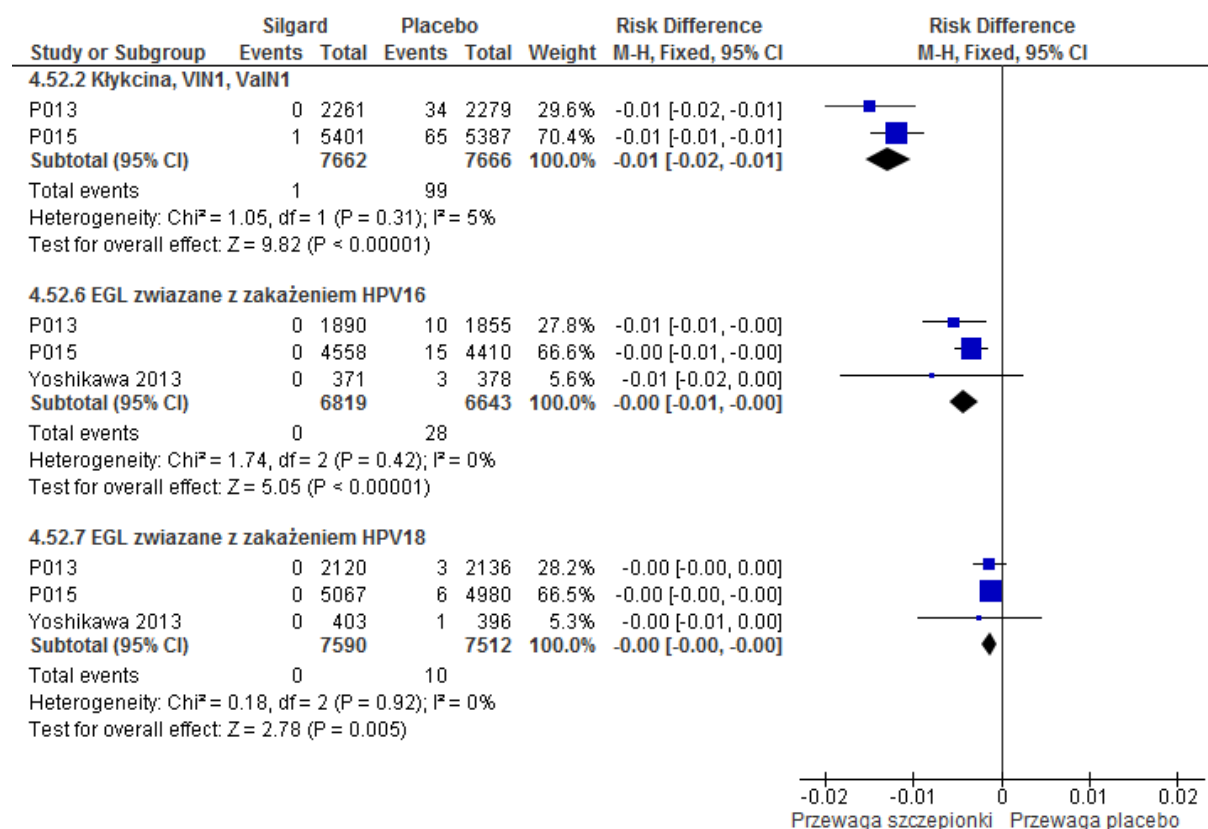
**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**





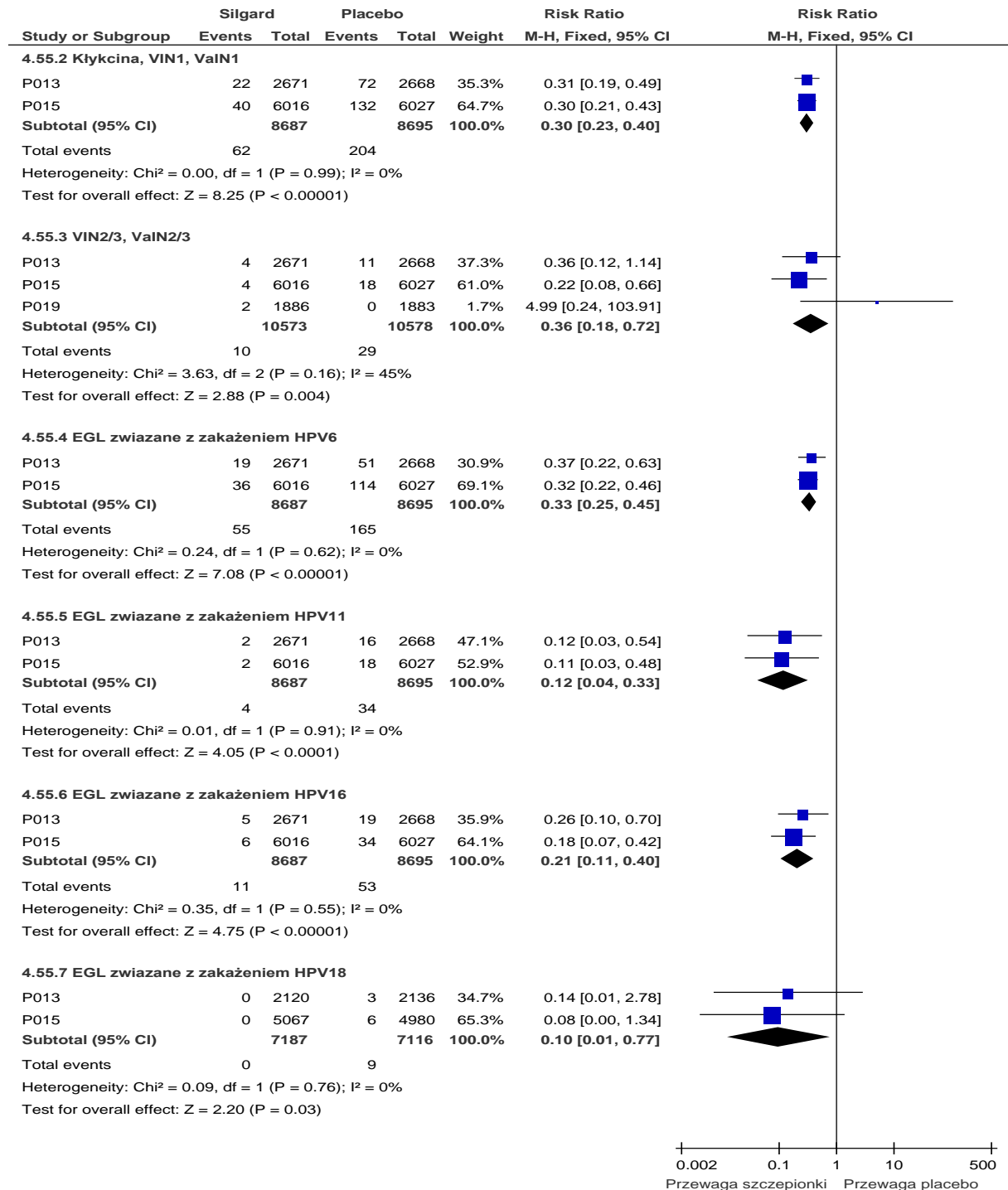
Ryc. 37

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka.



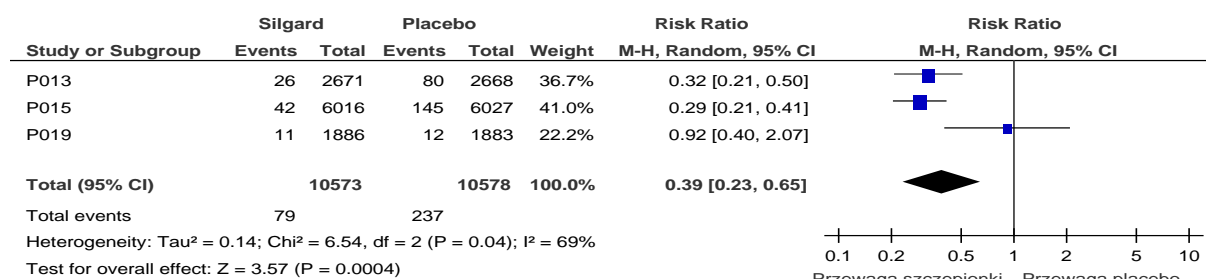
### Ryc. 38

## Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne.



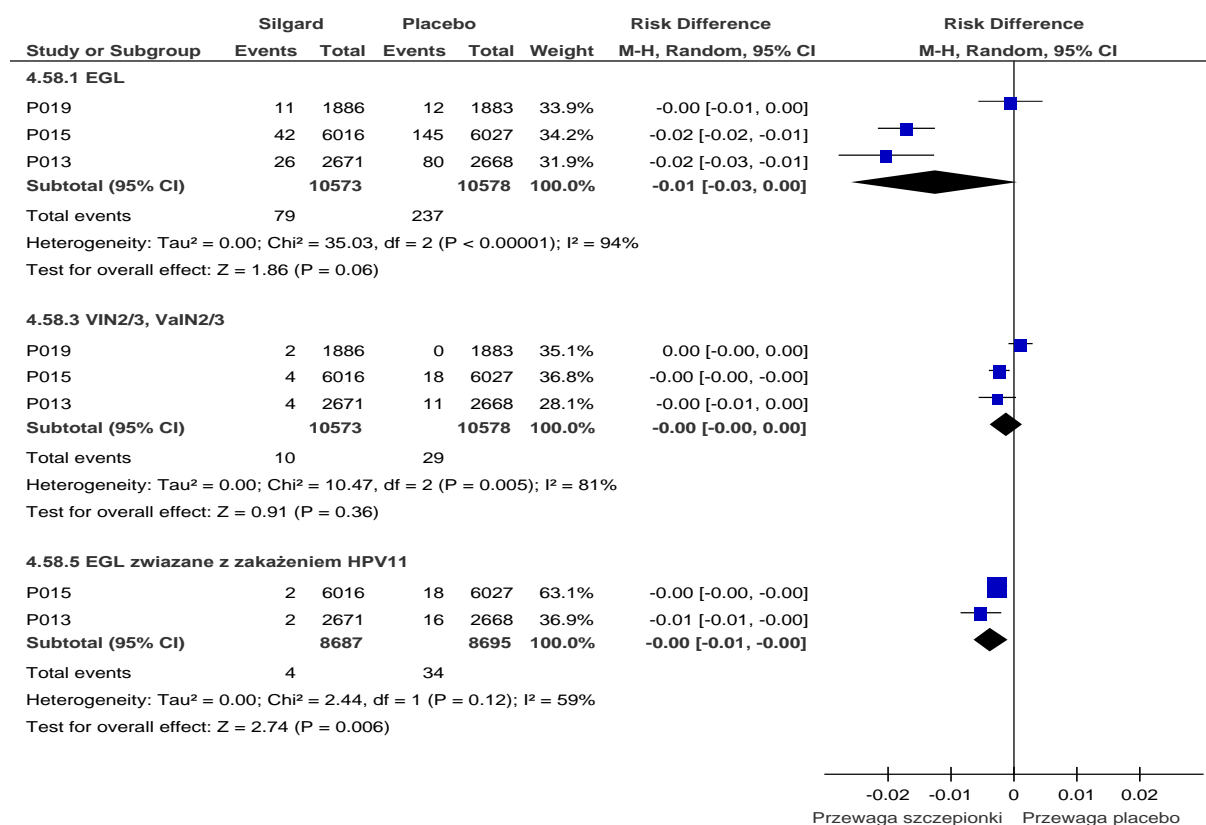
Ryc. 39

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.



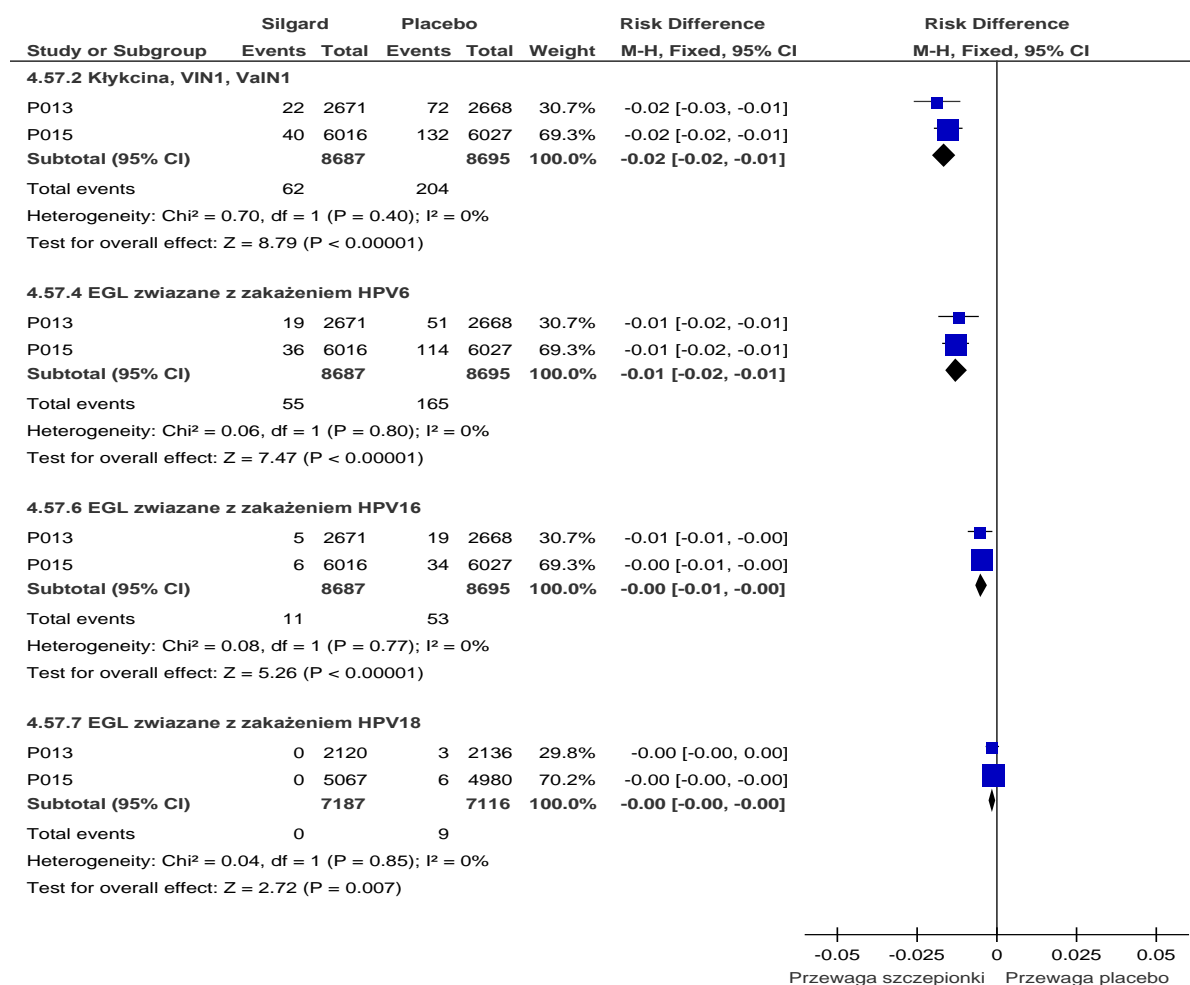
Ryc. 40

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



## Ryc. 41

### Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka.



#### 4.2.7.5.2 Cervarix

Nie zidentyfikowano danych pozwalających na ocenę skuteczności szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom EGL (kłykcin kończystych, VIN, VaIN oraz raka pochwy lub sromu) związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18.

#### 4.2.7.6 Zmiany EGL związane z zakażeniem dowolnym typem HPV

##### 4.2.7.6.1 Silgard

Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL (kłykcin kończystych, VIN, VaIN oraz raka pochwy lub sromu) związanym z zakażeniem dowolnym typem HPV była przedmiotem analizy w dwóch badaniach: P013 (dostępne są wyniki analizy dla populacji *per-protocol*, *R-MITT-2*, *MITT-3*) oraz P015 (dostępne są wyniki analizy dla populacji *R-MITT-2* i *MITT-3*).

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji *per-protocol* wykazała 62% skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom EGL związanym z zakażeniami dowolnym typem HPV (Tab. 30). Poziom skuteczności był istotny w stosunku do zmian wszystkich typów EGL (kłykciny, VIN i VaIN), z wyjątkiem raka pochwy lub sromu – w tym ostatnim przypadku skuteczność szczepionki nie została ustalona (nie odnotowano żadnego przypadku raka pochwy lub sromu zarówno w grupie, która placebo oraz 1 przypadek w grupie, która otrzymała szczepionkę Silgard) – patrz Tab. 30.

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji *R-MITT-2* wykazała skuteczność szczepienia na poziomie od 48% (badanie P013) do 78% (badanie P015) w zapobieganiu zmianom EGL związanym z zakażeniami dowolnym typem HPV (Ryc. 42). Poziom skuteczności był istotny w stosunku do zmian wszystkich typów EGL (kłykciny, VIN i VaIN) z wyjątkiem raka pochwy lub sromu. W tym ostatnim przypadku skuteczność szczepionki nie została ustalona (nie odnotowano żadnego przypadku raka pochwy lub sromu zarówno w grupie, która placebo oraz 1 przypadek w grupie, która otrzymała szczepionkę Silgard) – patrz Tab. 31, Ryc. 42, Ryc. 43.

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji *MITT-3* wykazała 40% skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom EGL związanym z zakażeniami dowolnym typem HPV (Ryc. 45). Poziom skuteczności był istotny w stosunku do zmian wszystkich typów EGL (kłykciny, VIN i VaIN), z wyjątkiem raka pochwy lub sromu. W tym ostatnim przypadku skuteczność szczepionki nie została ustalona (nie odnotowano żadnego przypadku raka pochwy lub sromu zarówno w grupie, która placebo oraz 1 przypadek w grupie, która otrzymała szczepionkę Silgard) – patrz Tab. 32, Ryc. 45.

Analiza wykazała, że niezależnie od badanej populacji ryzyko wystąpienia zmian EGL, z wyjątkiem raka sromu lub pochwy jest istotnie niższe w grupie otrzymującej szczepionkę Silgard. Ryzyko wystąpienia raka pochwy lub sromu jest porównywalne w badanych grupach.

**Tab. 30**  
**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL związanym z zakażeniem dowolnymi wirusami HPV (analiza populacji per-protocol).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P013	EGL	25	2380	1,1	66	2390	2,8	<b>&lt;0,0001</b>	0,38 (0,24; 0,60) p=<0,0001	-0,02 (-0,02; -0,01) p=<0,0001	62 (40; 76)
P013	Kłykcina, VIN1, VaIN1	23	2380	1	60	2390	2,5	<b>&lt;0,0001</b>	0,38 (0,24; 0,62) p=<0,0001	-0,02 (-0,02; -0,01) p=<0,0001	62 (38; 76)
P013	VIN2/3, VaIN2/3	2	2380	0,1	11	2390	0,5	<b>0,0223</b>	0,18 (0,04; 0,82) p=0,03	-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,01	82 (18; 96)
P013	Rak pochwy lub sromu	1	2380	0	0	2390	0	0,4990	3,01 (0,12; 73,91) p=0,5	0,00 (0,00; 0,00) p=0,32	-201 (-7291; 88)

**Tab. 31**  
**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL związanym z zakażeniem dowolnymi wirusami HPV (analiza populacji R-MITT-2).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P013	EGL	35	1726	2	68	1733	3,9	<b>0,001</b>	0,34 (0,15; 0,79) p=0,01 Ryc. 42	-0,02 (-0,02; -0,01) p<0,00001 Ryc. 44	48 (23; 65)
P015	EGL	21	3837	0,5	95	3856	2,5	<b>&lt;0,0001</b>			78 (64; 86)
P013	Kłykcina, VIN1, VaIN1	31	1726	1,8	64	1733	3,7	<b>0,0006</b>	0,34 (0,17; 0,69) p=0,003 Ryc. 42	-0,02 (-0,02; -0,01) p<0,00001 Ryc. 44	51 (26; 68)
P015	Kłykcina, VIN1, VaIN1	20	3837	0,5	84	3856	2,2	<b>&lt;0,0001</b>			76 (61; 85)
P013	VIN2/3, VaIN2/3	3	1726	0,2	10	1733	0,6	0,0917	0,15 (0,05; 0,44) p=0,0005 Ryc. 43	-0,00 (-0,01; -0,00) p<0,0001 Ryc. 44	85 (56; 95)
P015	VIN2/3, VaIN2/3	1	3837	0	16	3856	0,4	<b>0,0003</b>			
P013	Rak pochwy lub sromu	1	1726	0,1	0	1733	0	0,4990	3,01 (0,12; 73,89) p=0,5	0,00 (0,00; 0,00) p=0,32	-201 (-7289; 88)

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P015	Rak pochwy lub sromu	0	3837	0	0	3856	0	-	-	-	-

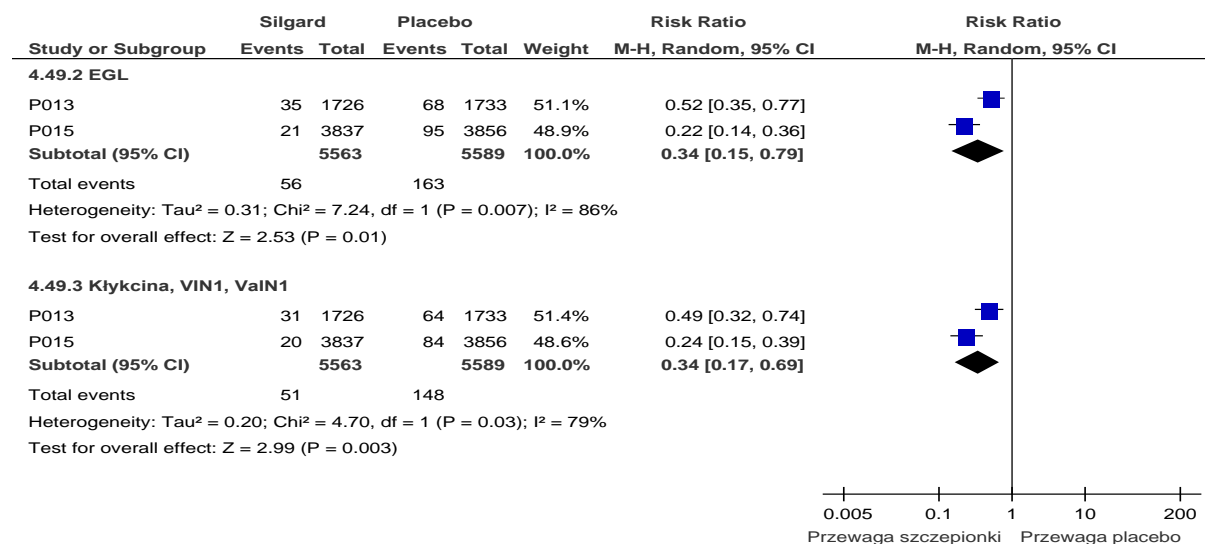
**Tab. 32**

**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL związanym z zakażeniem dowolnymi wirusami HPV (analiza populacji MITT-3).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P013	EGL	87	2671	3,3	126	2668	4,7	<b>0,0062</b>	0,60 (0,50; 0,72) p<0,00001	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,00001	40 (28; 50)
P015	EGL	96	6016	1,6	177	6027	2,9	<b>&lt;0,0001</b>	Ryc. 45	Ryc. 46	
P013	Kłykcina, VIN1, VaIN1	77	2671	2,9	118	2668	4,4	<b>0,0027</b>	0,59 (0,49; 0,72) p<0,00001	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,00001	41 (28; 51)
P015	Kłykcina, VIN1, VaIN1	90	6016	1,5	163	6027	2,7	<b>&lt;0,0001</b>	Ryc. 45	Ryc. 46	
P013	VIN2/3, VaIN2/3	12	2671	0,4	18	2668	0,7	0,2706	0,50 (0,30; 0,84) p=0,009	-0,00 (-0,00; -0,00) p=0,008	50 (16; 70)
P015	VIN2/3, VaIN2/3	9	6016	0,1	24	6027	0,4	<b>0,0091</b>	Ryc. 45	Ryc. 46	
P013	Rak pochwy lub sromu	1	2671	0	0	2668	0	1,0000	3,00 (0,12; 73,53) p=0,5	0,00 (0,00; 0,00) p=0,32	-200 (-7253; 88)
P015	Rak pochwy lub sromu	0	6016	0	0	6027	0	-	-	-	-

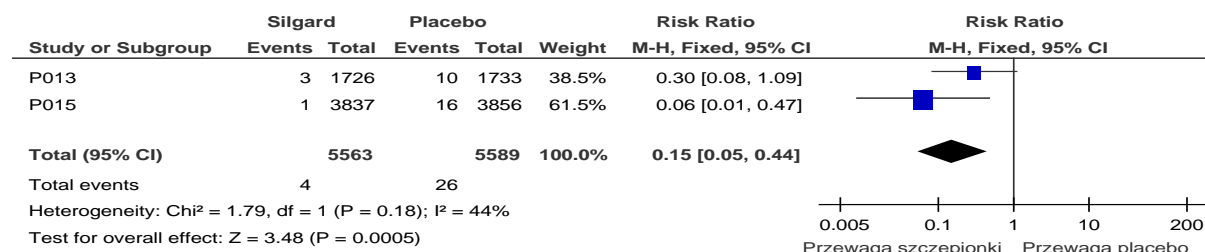
### Ryc. 42

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem dowolnym HPV (analiza w populacji *MITT-2*). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.



### Ryc. 43

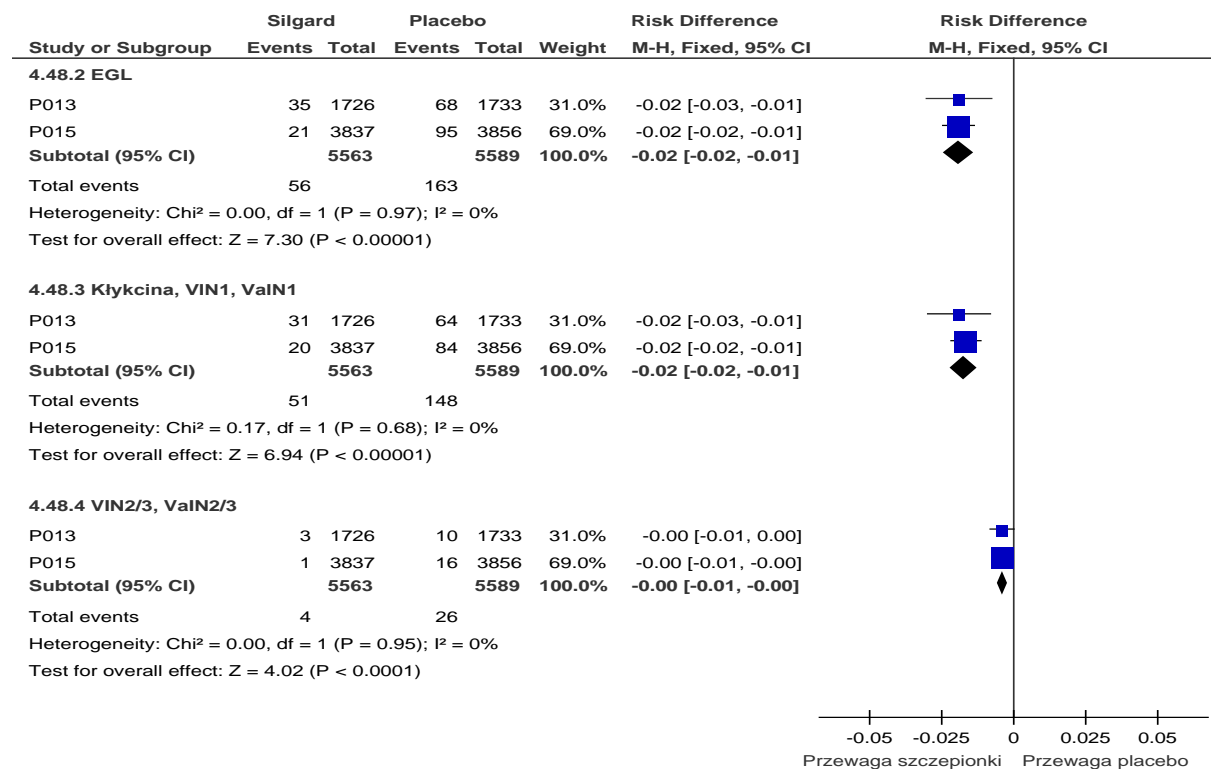
Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany VIN2/3, VaIN2/3 związane z zakażeniem dowolnym HPV (analiza w populacji *MITT-2*). Miara wyników: ryzyko względne.





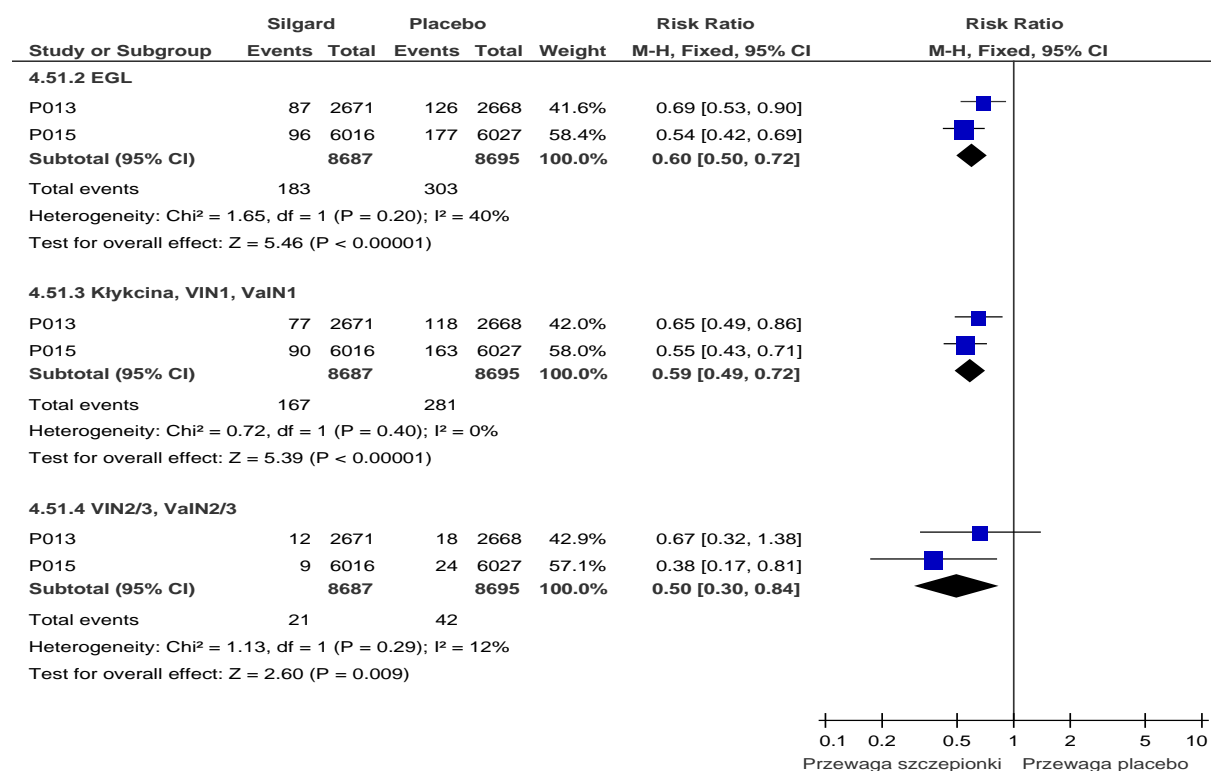
**Ryc. 44**

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem do-  
wolnym HPV (analiza w populacji MITT-2). Miara wyników: różnica ryzyka.**



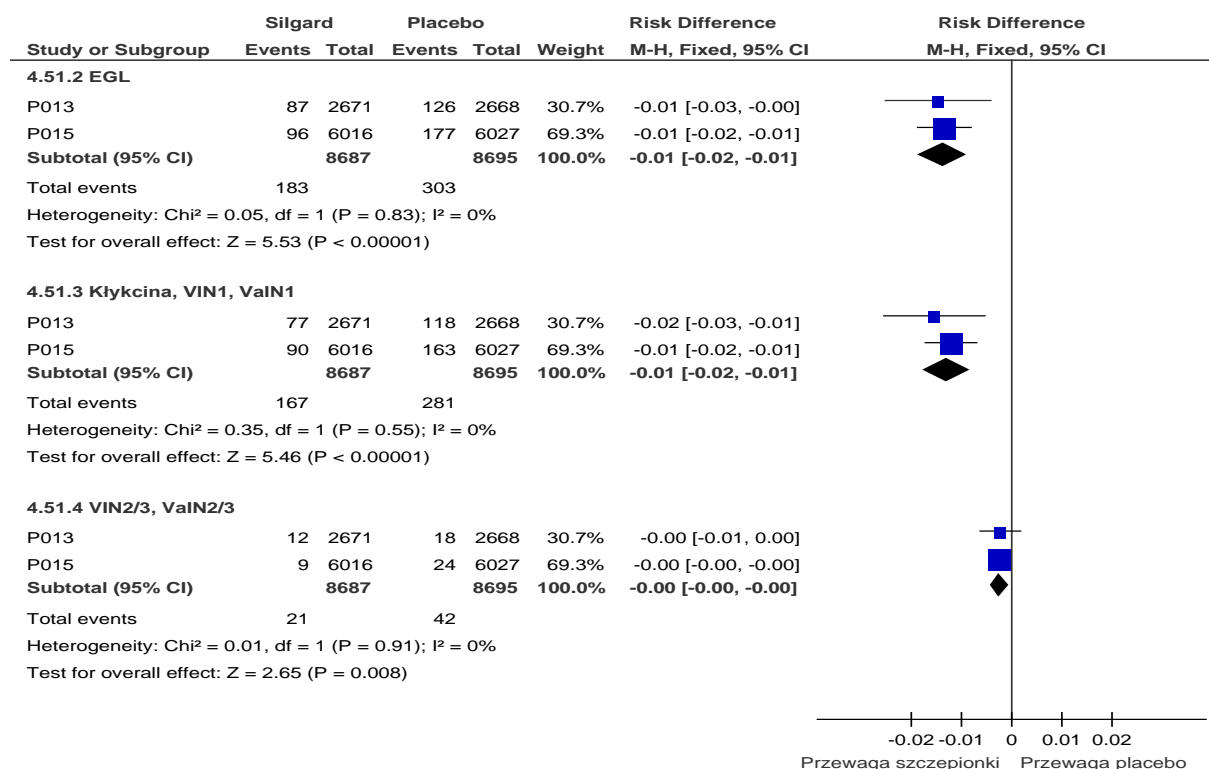
## Ryc. 45

### Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem do- wolnym HPV (analiza w populacji *MITT-3*). Miara wyników: ryzyko względne.



**Ryc. 46**

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem dowolnym HPV (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka.**



4.2.7.6.2 Cervarix

Nie zidentyfikowano danych pozwalających na ocenę skuteczności szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom EGL (kłykcin kończystych, VIN, VaIN oraz raka pochwy lub sromu) związanym z zakażeniem dowolnym typem HPV.


**4.2.7.7 Zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV6/11/16/18**

4.2.7.7.1 Silgard

Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL (kłykcin kończystych, VIN, VaIN oraz raka pochwy lub sromu) i/lub zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 była przedmiotem analizy w trzech badaniach: P007 (dostępne są wyniki dla populacji *per-protocol*, MITT-3), P013 (dostępne są wyniki analizy dla populacji *per-protocol*, MITT-3) oraz P015 (dostępne są wyniki analizy dla populacji *R-MITT-2*).

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji *per-protocol* wykazała 99% skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom EGL i/lub zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (Ryc. 47).

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji MITT-3 wykazała 52% skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom EGL i/lub zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (Ryc. 49).



---

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji *R-MITT-2* wykazała 93% skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom EGL i/lub zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (Tab. 35).

Ryc. 47, Ryc. 49 przedstawiają wyniki analizy ryzyka względnego wystąpienia zmian EGL i/lub zmian CIN+ lub gorszych związanych z zakażeniem HPV6/11/16/18. Analiza wykazała, że niezależnie od badanej populacji ryzyko wystąpienia zmian EGL i/lub zmian CIN+ lub gorszych jest istotnie niższe w grupie otrzymującej szczepionkę Silgard®.

**Tab. 33**

**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL i/lub CIN+ związanym z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji per-protocol).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			P	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		N	N	%	N	n	%				
P013	EGL/CIN+ (związane z HPV6/11/16/18)	0	2263	0	70	2279	3,1	<b>&lt;0,0001</b>	0,01 (0,00; 0,09) p<0,0001 Ryc. 47	-0,03 (-0,04; -0,02) p<0,00001 Ryc. 48	99 (91; 100)
P007	EGL/CIN+ (związane z HPV6/11/16/18)	0	235	0	6	233	2,6	<b>0,0147</b>			
P013	EGL/CIN+ (z HPV6)	0	1980	0	26	1991	1,3	<b>&lt;0,0001</b>	0,02 (0,00; 0,31) p=0,005	-0,01 (-0,02; -0,01) p=<0,0001	98 (69; 100)
P013	EGL/CIN+ (z HPV11)	0	1980	0	12	1991	0,6	<b>0,0005</b>	0,04 (0,00; 0,68) p=0,03	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,0008	96 (32; 100)
P013	EGL/CIN+(z HPV16)	0	1892	0	30	1855	1,6	<b>&lt;0,0001</b>	0,02 (0,00; 0,26) p=0,004	-0,02 (-0,02; -0,01) p=<0,0001	98 (74; 100)
P013	EGL/CIN+(z HPV18)	0	2121	0	10	2136	0,5	<b>0,0019</b>	0,05 (0,00; 0,82) p=0,04	-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,003	95 (18; 100)

**Tab. 34**

**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL i/lub CIN+ związanym z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji MITT-3).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P013	EGL/CIN+ (związane z HPV6/11/16/18)	87	2673	3,3	173	2672	6,5	<b>&lt;0,0001</b>	0,48 (0,38; 0,62) p<0,00001 Ryc. 49	-0,03 (-0,04; -0,02) p<0,00001 Ryc. 50	52 (38; 62)
P007	EGL/CIN+ (związane z HPV6/11/16/18)	3	268	1,1	14	269	5,2	<b>0,0114</b>			
P013	EGL/CIN+ (związane z HPV6)	22	2673	0,8	62	2672	2,3	<b>&lt;0,0001</b>	0,35 (0,22; 0,58) p<0,0001	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,0001	65 (42; 78)
P013	EGL/CIN+ (związane z HPV11)	2	2673	0,1	21	2672	0,8	<b>&lt;0,0001</b>	0,10 (0,02; 0,41) p=0,001	-0,01 (-0,01; -0,00) p<0,0001	90 (59; 98)
P013	EGL/CIN+ (związane z HPV16)	58	2673	2,2	91	2672	3,4	<b>0,0061</b>	0,64 (0,46; 0,88) p=0,007	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,006	36 (12; 54)
P013	EGL/CIN+ (związane z HPV18)	9	2673	0,3	28	2672	1	<b>0,0016</b>	0,32 (0,15; 0,68) p=0,003	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,002	68 (32; 85)

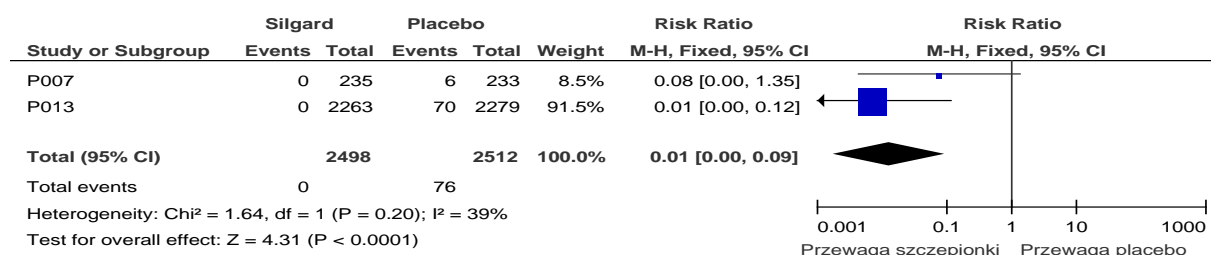
**Tab. 35**

**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL i/lub CIN+ związanym z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji R-MITT-2).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P015	EGL/CIN+ (związane z HPV6/11/16/18)	8	3839	0,2	119	3856	3,1	<b>&lt;0,0001</b>	0,07 (0,03; 0,14) p<0,0001	-0,03 (-0,03; -0,02) p<0,0001	93 (86; 97)

Ryc. 47

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL i/lub CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.



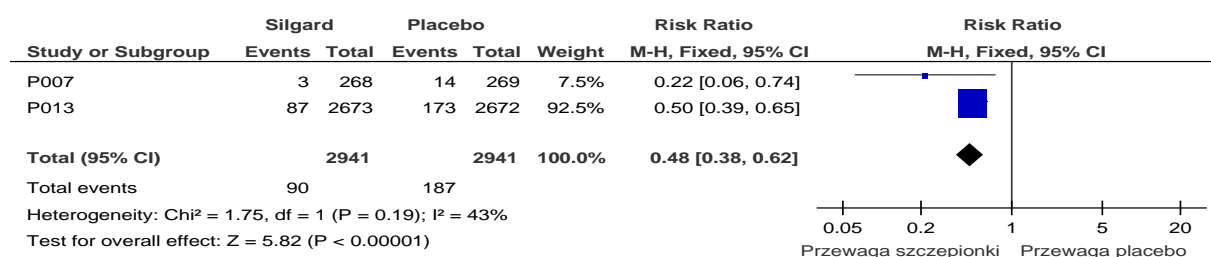
Ryc. 48

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL i/lub CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 49

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL i/lub CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne.



Ryc. 50

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL i/lub CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka.



---

#### 4.2.7.7.2 Cervarix

Nie zidentyfikowano danych pozwalających na ocenę skuteczności szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom EGL (kłykcin kończystych, VIN, VaIN oraz raka pochwy lub sromu) i/lub zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18.

#### **4.2.7.8 Zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem dowolnym typem HPV lub innym niż HPV6/11/16/18**

##### 4.2.7.8.1 Silgard

Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL (kłykcin kończystych, VIN, VaIN oraz raka pochwy lub sromu) i/lub zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami innymi niż HPV6/11/16/18 lub dowolnym typem HPV była przedmiotem analizy badania P015 (dostępne są wyniki dla populacji *R-MITT-2* i *MITT-3*).

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji *R-MITT-2* wykazała brak skuteczności szczepionki w zapobieganiu zmianom EGL i/lub zmianom CIN+ lub gorszym niezwiązanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (Tab. 36).

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji *R-MITT-2* wykazała umiarkowanie niską, ale istotną statystycznie (około 40%) skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom EGL i/lub zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (Tab. 37).

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji *MITT-3* wykazała niską, ale istotną statystycznie (około 20%) skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom EGL i/lub zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (Tab. 38).

Analiza wykazała, że niezależnie od badanej populacji ryzyko wystąpienia zmian EGL i/lub zmian CIN+ lub gorszych związanych z zakażeniem dowolnym typem HPV jest istotnie niższe w grupie otrzymującej szczepionkę Silgard. Analiza wykazała również, że ryzyko wystąpienia zmian EGL i/lub zmian CIN+ lub gorszych związanych z zakażeniem dowolnym HPV innym niż 6/11/16/18 jest porównywalne w grupie otrzymującej szczepionkę Silgard® i w grupie placebo.



**Tab. 36**

**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL i/lub CIN+ związanym z zakażeniem HPV innym niż 6/11/16/18 (analiza populacji R-MITT-2).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P015	EGL/CIN+	121	3839	3,2	116	3858	3,0	0,7125	1,05 (0,82; 1,35) p=0,71	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,71	-5 (-35; 18)

**Tab. 37**


**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL i/lub CIN+ związanym z zakażeniem dowolnym typem HPV (analiza populacji R-MITT-2).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P015	EGL/CIN+	125	3839	3,3	213	3858	5,5	<0,0001	0,59 (0,48; 0,73) p<0,0001	-0,02 (-0,03; -0,01) p<0,0001	41 (26; 52)

**Tab. 38**

**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL i/lub CIN+ związanym z zakażeniem dowolnym typem HPV (analiza populacji MITT-3).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P015	EGL/CIN+	452	6021	7,5	567	6029	9,4	0,0001	0,80 (0,71; 0,90) p=0,0002	-0,02 (-0,03; -0,01) p=0,0002	20 (10; 29)



---

#### 4.2.7.8.2 Cervarix®

Nie zidentyfikowano danych pozwalających na ocenę skuteczności szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom EGL (kłykcin kończystych, VIN, VaIN oraz raka pochwy lub sromu) i/lub zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami innymi niż HPV16/18 lub dowolnym typem HPV.

#### **4.2.7.9 Zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV6/11/16/18.**

Złożony punkt końcowy: zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja był rejestrowany w badaniach P019 (populacja *PP* oraz *MITT-2*) oraz Yoshikawa 2013 (populacja *PP*).

Przeprowadzona metaanaliza dla tego punktu końcowego związanego z zakażeniem HPV6/11/16/18 oraz HPV16/18 w populacji *PP* wykazała wysoką skuteczność szczepionki na poziomie 87-88% (wyniki istotne statystycznie; Ryc. 51, Ryc. 52). Ponadto wyniki badania P019 w populacji *MITT-2* i *MITT-3* wykazały istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentek, u których wystąpił analizowany punkt końcowy, w grupie zaszczepionej preparatem Silgard®.

**Tab. 39**

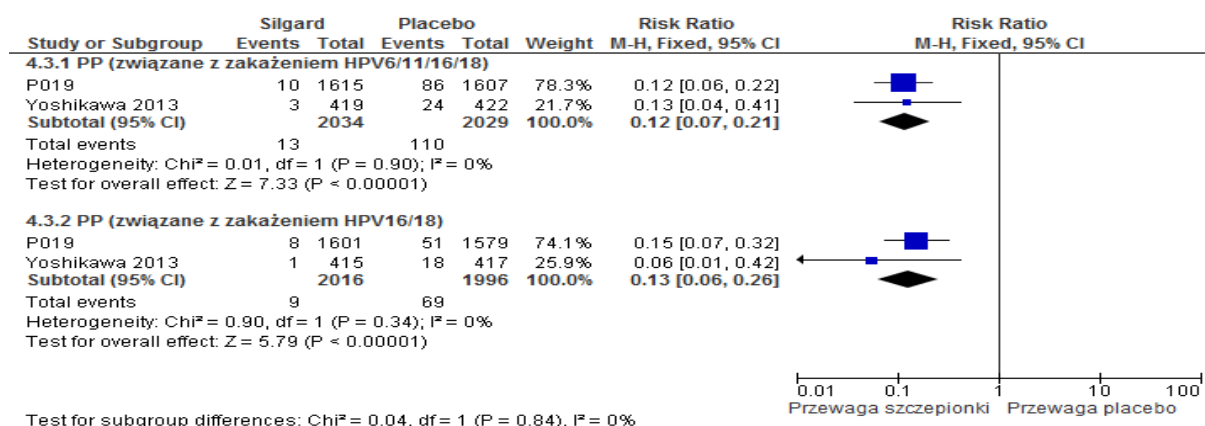
**Skuteczność szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja.**

Badanie	Analiza	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P019	PP (związane z zakażeniem HPV6/11/16/18)	10	1615	0,6	86	1607	5,4	<b>&lt;0,0001</b>	0,12 (0,07; 0,21)	-0,05 (-0,06; -0,04)	88 (79; 93)
Yoshikawa 2013	PP (związane z zakażeniem HPV6/11/16/18)	3	419	0,7	24	422	5,7	<b>&lt;0,0001</b>	p<0,00001 Ryc. 51	p<0,00001 Ryc. 52	
P019	PP (HPV16, 18)	8	1601	0,5	51	1579	3,2	<b>&lt;0,0001</b>	0,13 (0,06; 0,26)	-0,03 (-0,04; -0,02)	87 (74; 94)
Yoshikawa 2013	PP (związane z zakażeniem HPV16/18)	1	415	0,2	18	417	4,3	<b>0,0001</b>	p<0,00001 Ryc. 51	p<0,00001 Ryc. 52	
P019	MITT-2 (związane z zakażeniem HPV6/11/16/18)	27	1841	1,5	130	1833	7,1	<b>&lt;0,0001</b>	0,21 (0,14; 0,31) p<0,0001	-0,056 (-0,069; -0,043) p<0,0001	79 (69; 86)
P019	MITT-2 (HPV16, 18)	19	1823	1,0	85	1803	4,7	<b>&lt;0,0001</b>	0,22 (0,14; 0,36) p<0,0001	-0,037 (-0,048; -0,026) p<0,0001	78 (64; 86)
P019	MITT-3 (związane z zakażeniem HPV6/11/16/18)	116	1886	6,2	214	1883	11,4	<b>&lt;0,0001</b>	0,54 (0,44; 0,67) p<0,0001	-0,052 (-0,070; -0,034) p<0,0001	46 (33; 56)
P019	MITT-3 (HPV16, 18)	95	1886	5,0	160	1883	8,5	<b>&lt;0,0001</b>	0,59 (0,46; 0,76) p<0,0001	-0,035 (-0,051; -0,019) p<0,0001	41 (24; 54)
Yoshikawa 2013	PP (związane z zakażeniem HPV6/11)	2	400	0,5	7	376	1,9	0,098	0,27 (0,06; 1,28) p=0,0997	-0,014 (-0,029; 0,002) p=0,0813	73 (-28; 94)
Yoshikawa 2013	PP (związane z zakażeniem HPV6)	2	400	0,5	7	376	1,9	0,098	0,27 (0,06; 1,28) p=0,0997	-0,014 (-0,029; 0,002) p=0,0813	73 (-28; 94)
Yoshikawa 2013	PP (związane z zakażeniem HPV11)	0	400	0,0	0	376	0,0	-	-	-	-
Yoshikawa 2013	PP (związane z zakażeniem HPV16)	0	371	0,0	11	378	2,9	<b>0,0009</b>	0,04 (0,00; 0,75) p=0,0307	-0,029 (-0,046; -0,012) p=0,0008	96 (25; 100)

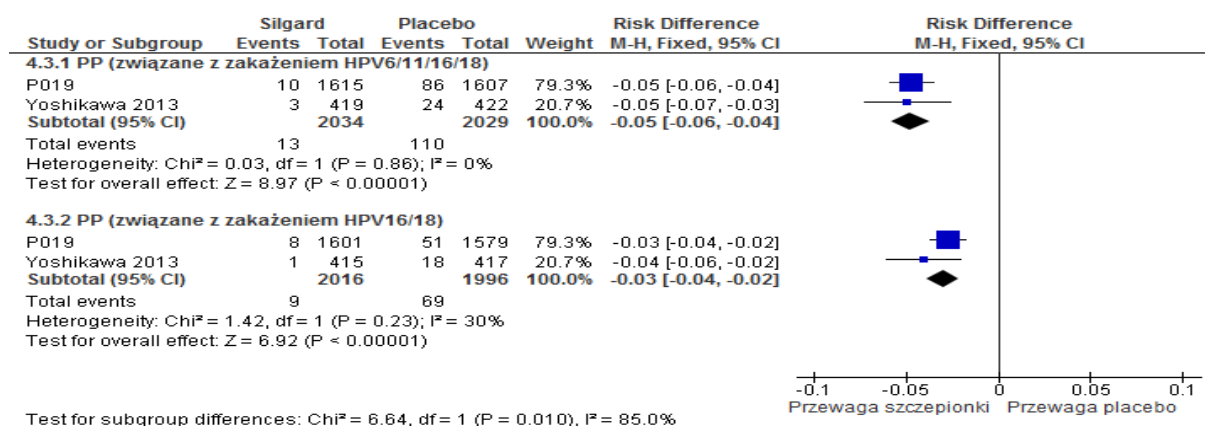


Yoshikawa 2013	PP (związane z zakażeniem HPV18)	1	403	0,2	7	396	1,8	<b>0,0367</b>	0,14 (0,02; 1,14) p=0,0657	-0,015 (- 0,029; -0,001) p=0,0316	86 (-14; 98)
----------------	----------------------------------	---	-----	-----	---	-----	-----	---------------	----------------------------------	---	--------------

**Ryc. 51. Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.**



**Ryc. 52. Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka.**



---

## 4.2.7.10 Zakażenia HPV narządów płciowych

### 4.2.7.10.1 Silgard®

Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zakażeniom wirusami HPV6/11/16/18 była przedmiotem analizy w badaniach: P007, P013, P019 (dostępne są wyniki dla analiz *per-protocol* i *MITT-3*).

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji *per-protocol* wykazała od 89% skuteczność szczepionki w zapobieganiu przewlekłej infekcji<sup>††</sup> szczepami szczepionkowymi HPV (badanie P019). Stwierdzono 98% skuteczności szczepionki w zapobieganiu zakażeniom HPV6/11/16/18 (Tab. 40).

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji *MITT-3* wykazała 48% skuteczność szczepienia szczepionką Silgard® w zapobieganiu przewlekłej infekcji szczepami szczepionkowymi (badanie P019) oraz 85% skuteczność szczepionki w zapobieganiu zakażeniom HPV6/11/16/18 (Tab. 41), przy czym skuteczność w stosunku do szczepu HPV6 nie osiągnęła poziomu istotnego statystycznie.

Ryc. 53, Ryc. 56, Ryc. 57 przedstawiają wyniki analizy ryzyka względnego wystąpienia zakażenia HPV6/11/16/18 – analiza poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniach P007 i P013 dla populacji *per-protocol* (Ryc. 53) oraz *MITT-3* (Ryc. 56 i Ryc. 57). Analiza wykazała, że niezależnie od badanej populacji oraz typu wirusa ryzyko wystąpienia zakażenia jest istotnie niższe w grupie otrzymującej szczepionkę Silgard.

---

<sup>††</sup> Przewlekła infekcja zdefiniowana jako występowanie wirusa na minimum 2 kolejnych wizytach oddalonych w czasie o minimum 6 miesięcy.

**Tab. 40**  
**Skuteczność szczepionki Silgard®: infekcja HPV6/11/16/18 (analiza w populacji PP).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P019	Przewlekła infekcja HPV6/11/16/18	9	1615	0,6	85	1607	5,3	<b>&lt;0,0001</b>	0,11 (0,05; 0,21) p<0,0001	-0,05 (-0,06; -0,04) p<0,0001	89 (79; 95)
P013	Infekcja HPV6/11/16/18	0	2261	0	60	2258	2,7	<b>&lt;0,0001</b>	0,02 (0,01; 0,08)	-0,10 (-0,29; -0,08)	98 (92; 99)
P007	Infekcja HPV6/11/16/18	2	235	0,9	45	233	19,3	<b>&lt;0,0001</b>	p<0,00001 Ryc. 53	p=0,26 Ryc. 54	
P013	Infekcja HPV6	0	1978	0	41	1991	2,1	<b>&lt;0,0001</b>	0,02 (0,00; 0,12) p<0,0001 Ryc. 53	-0,05 (-0,11; 0,02) p=0,14 Ryc. 54	98 (88; 100)
P007	Infekcja HPV6	0	214	0	17	209	8,1	<b>&lt;0,0001</b>	0,06 (0,01; 0,47) p=0,007 Ryc. 53	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,0003 Ryc. 55	94 (53; 99)
P013	Infekcja HPV11	0	1978	0	12	1991	0,6	<b>0,0005</b>	0,04 (0,01; 0,19) p<0,0001 Ryc. 53	-0,07 (-0,27; 0,13) p=0,48 Ryc. 54	96 (81; 99)
P007	Infekcja HPV11	0	214	0	3	209	1,4	0,1197	0,10 (0,02; 0,55) p=0,008 Ryc. 53	-0,02 (-0,10; 0,05) p=0,57 Ryc. 54	96 (81; 99)
P013	Infekcja HPV16	0	1890	0	12	1855	0,6	<b>0,0002</b>			
P007	Infekcja HPV16	1	199	0,5	28	198	14,1	<b>&lt;0,0001</b>			
P013	Infekcja HPV18	0	2120	0	3	2136	0,1	0,2498			
P007	Infekcja HPV18	1	224	0,4	11	224	4,9	<b>0,0057</b>			

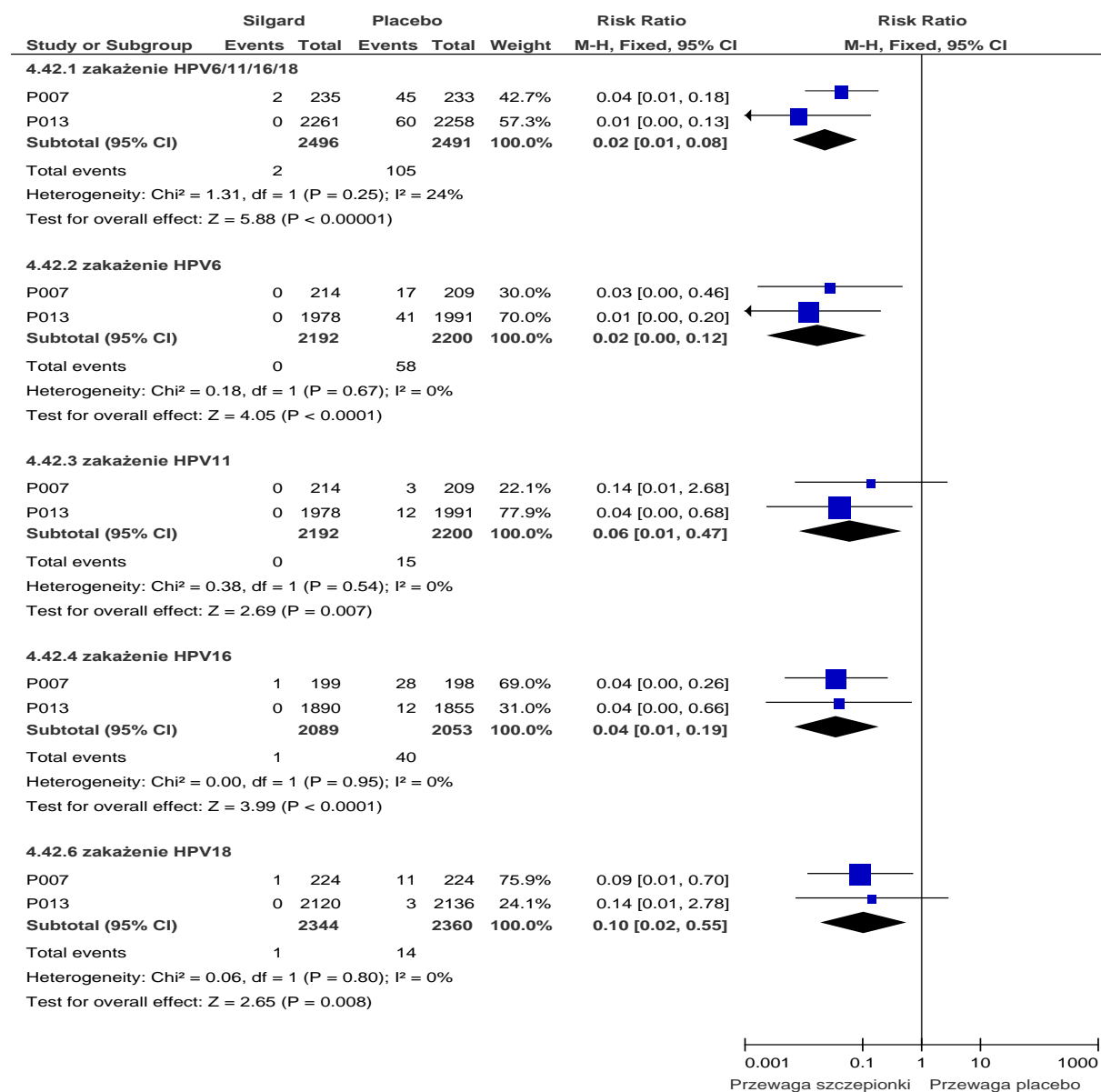
**Tab. 41**  
**Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zakażeniom wirusami HPV6/11/16/18 (analiza populacji MITT-3).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P019	Przewlekła infekcja HPV6/11/16/18	110	1886	5,8	211	1883	11,2	<b>&lt;0,0001</b>	0,52 (0,42; 0,65) p<0,0001	-0,05 (-0,07; -0,04) p<0,0001	48 (35; 58)
P013	Infekcja HPV6/11/16/18	28	2723	1,0	102	2732	3,7	<b>&lt;0,0001</b>	0,15 (0,04; 0,59) p=0,007 Ryc. 56	-0,12 (-0,32; 0,08) p=0,24 Ryc. 58	85 (41; 96)
P007	Infekcja HPV6/11/16/18	4	256	1,6	58	254	22,8	<b>&lt;0,0001</b>			
P013	Infekcja HPV6	20	2723	0,7	70	2732	2,6	<b>&lt;0,0001</b>	0,11 (0,01; 1,51) p=0,1 Ryc. 56	-0,05 (-0,13; 0,02) p=0,16 Ryc. 58	89 (-51; 99)
P007	Infekcja HPV6	0	242	0,0	22	242	9,1	<b>&lt;0,0001</b>			
P013	Infekcja HPV11	2	2723	0,1	19	2732	0,7	0,1235	0,11 (0,03; 0,39) p=0,0008 Ryc. 57	-0,01 (-0,01; -0,00) p<0,0001 Ryc. 59	89 (61; 97)
P007	Infekcja HPV11	0	242	0,0	4	242	1,7	<b>0,0025</b>			
P013	Infekcja HPV16	6	2723	0,2	22	2732	0,8	<b>0,0036</b>	0,17 (0,06; 0,50) p=0,001 Ryc. 56	-0,07 (-0,24; 0,10) p=0,43 Ryc. 58	83 (50; 94)
P007	Infekcja HPV16	3	225	1,3	34	229	14,8	<b>&lt;0,0001</b>			
P013	Infekcja HPV18	1	2723	0,0	9	2732	0,3	<b>0,0214</b>	0,10 (0,02; 0,41) p=0,001 Ryc. 57	-0,02 (-0,08; 0,03) p=0,43 Ryc. 58	90 (59; 98)
P007	Infekcja HPV18	1	253	0,4	12	253	4,7	<b>0,0031</b>			



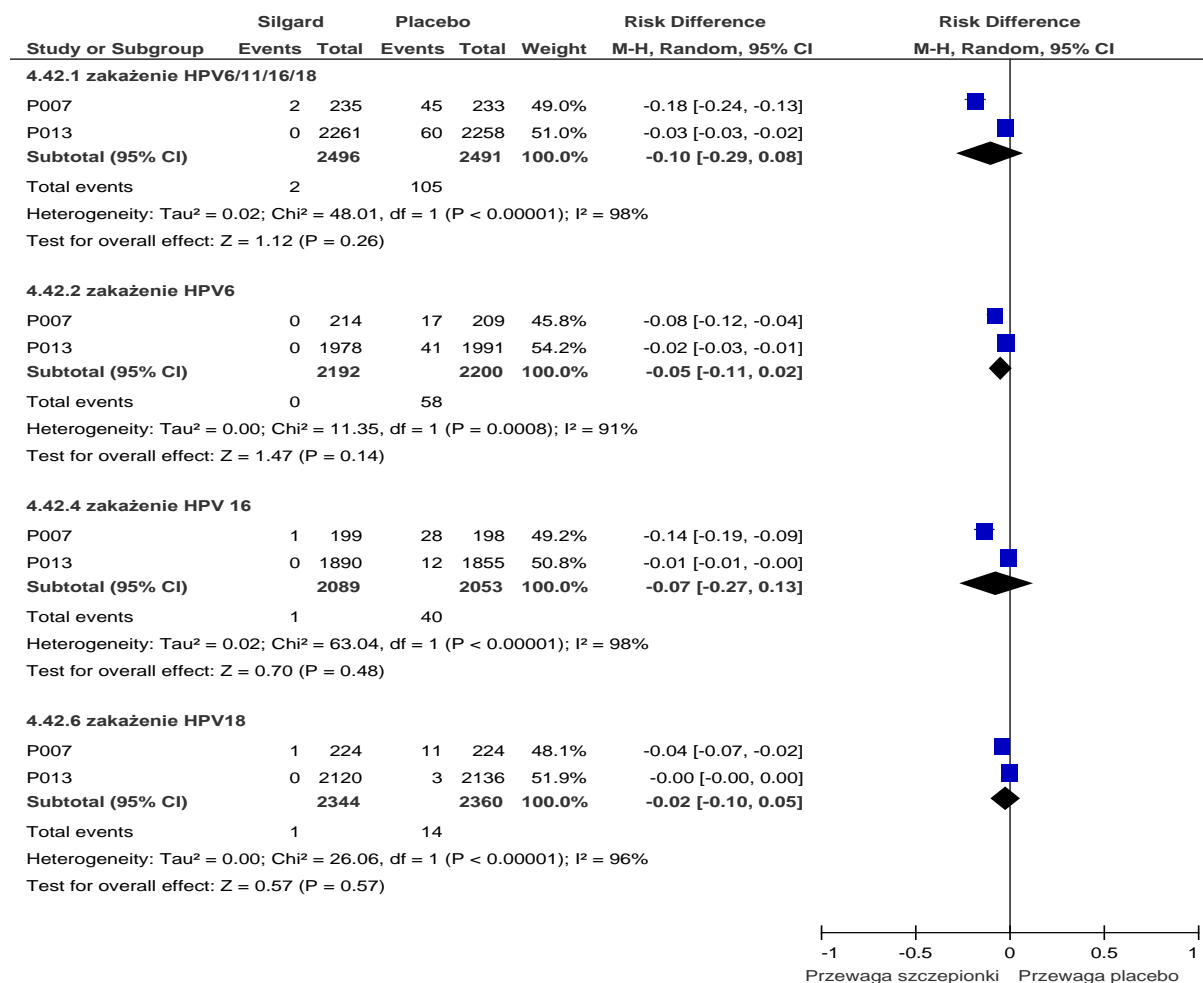
Ryc. 53

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: przewlekłe zakażenie poszczególnymi szczepionkowymi szczepami HPV (analiza populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.**



### Ryc. 54

## Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zakażenie HPV typu szczepionkowego (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



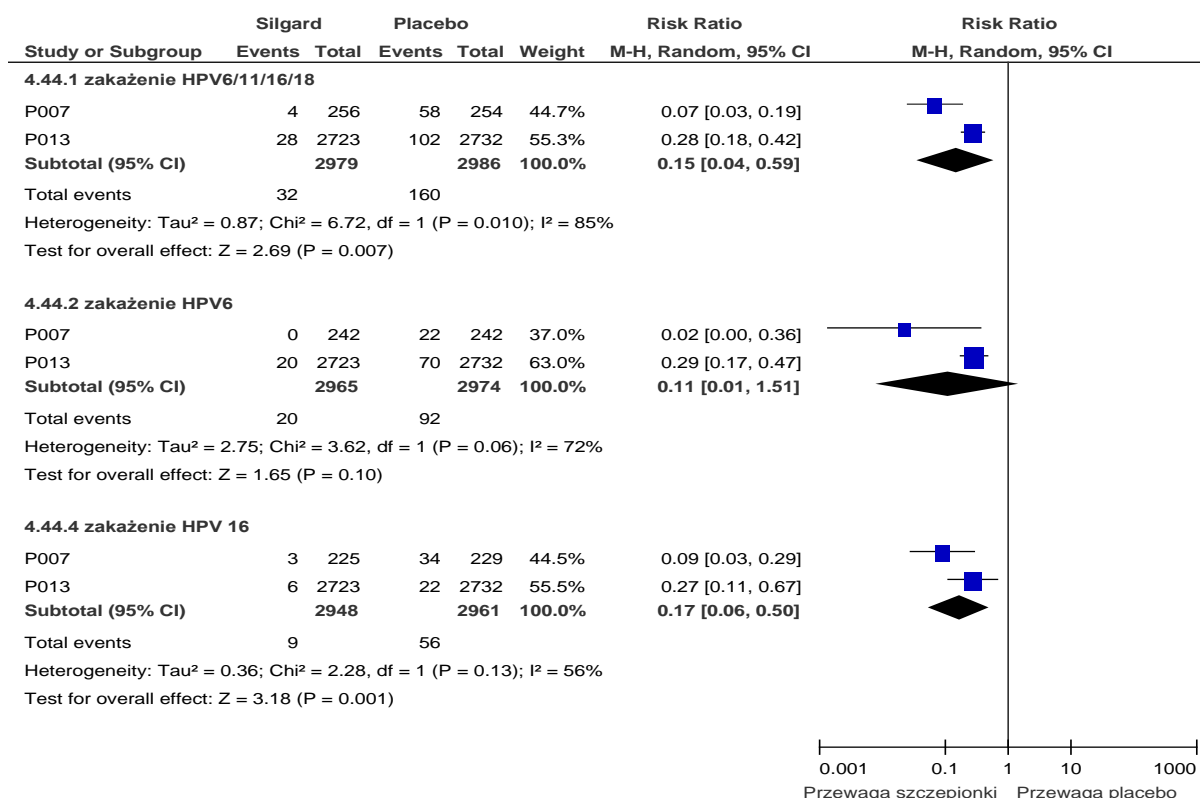
### Ryc. 55

## Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zakażenie HPV11 (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka.



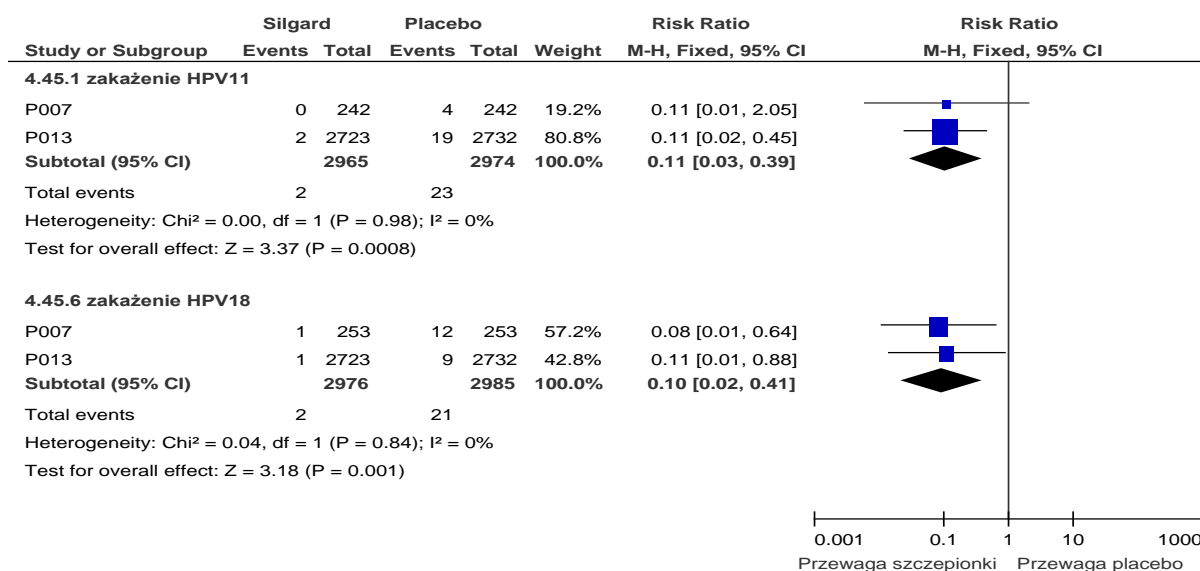
Ryc. 56

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zakażenie HPV typu szczepionkowego (analiza populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.



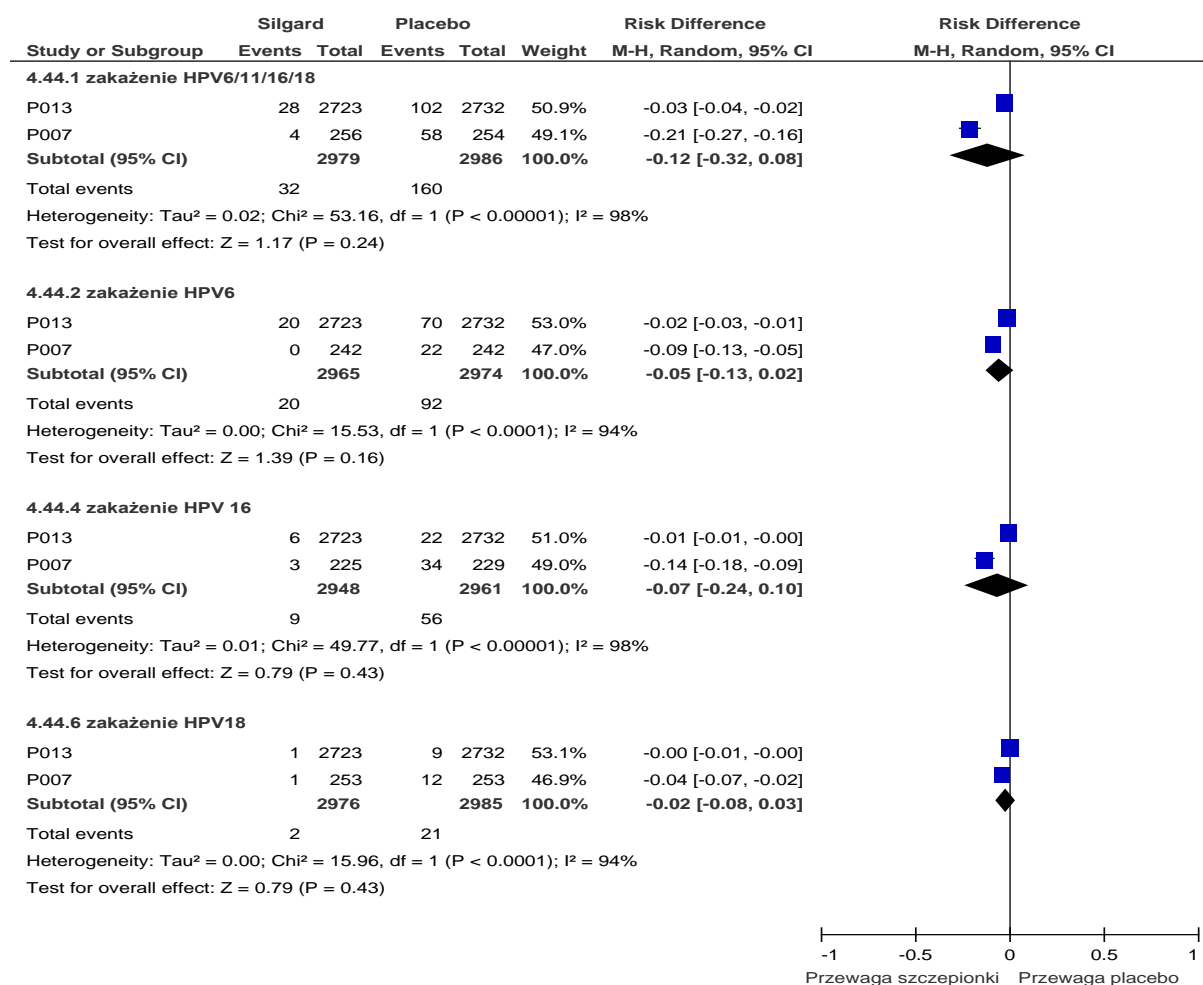
Ryc. 57

Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zakażenie HPV typu szczepionkowego (analiza populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne.



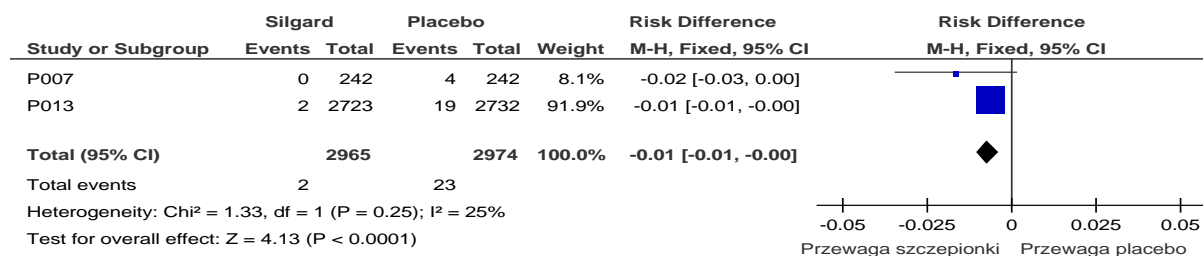
## Ryc. 58

### Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zakażenie HPV typu szczepionkowego (analiza populacji *MITT-3*). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



## Ryc. 59

### Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zakażenie HPV11 (analiza populacji *MITT-3*). Miara wyników: różnica ryzyka.



#### 4.2.7.10.2 Cervarix®

Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zakażeniem wirusami HPV16/18 była przedmiotem analizy w badaniach: Harper2004, Konno 2009, PATRICIA, CVT (do-

stępne są wyniki dla analiz *PP* i *ITT*) i NCT00779766 (dostępne są tylko wyniki dla analiz *PP*).

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji *per-protocol* wykazała 94% skuteczność szczepionki w zapobieganiu przewlekłym zakażeniom HPV16/18, zdefiniowanym jako pozytywna identyfikacja HPV16/18 w ciągu 6-miesięcy (Tab. 42).

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji *per-protocol* wykazała 91% skuteczności szczepionki w zapobieganiu przewlekłej infekcji związanej z zakażeniem HPV16/18, zdefiniowaną jako pozytywna identyfikacja HPV16/18 w ciągu 12-miesięcy (Tab. 42).

Analiza przeprowadzona w obrębie populacji *ITT* wykazała około 90% skuteczność szczepionki w zapobieganiu przewlekłej infekcji HPV16/18, zdefiniowanej jako pozytywna identyfikacja HPV16/18 w ciągu 6 miesięcy (Tab. 43), natomiast skuteczność w stosunku do typów HPV16/18 dla 12-miesięcznego zakażenia 91%.

Analiza wykazała, że niezależnie od badanej populacji oraz typu wirusa ryzyko wystąpienia zakażenia jest istotnie niższe w grupie otrzymującej szczepionkę Cervarix®.

**Tab. 42**

**Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zakażeniom wirusami HPV16/18 (analiza populacji *per-protocol*).**

Badanie	Punkt końcowy	Cervarix			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
Harper2004	Infekcja HPV 16/18 6 m-cy	1	414	0,2	23	385	6,0	<b>&lt;0,0001</b>	0,06 (0,04; 0,09) p<0,00001 Ryc. 60	-0,04 (-0,09; 0,01) p=0,14 Ryc. 61	94 (91; 96)
Konno 2009		0	387	0,0	15	392	3,8	<b>0,0001</b>			
PATRICIA		29	7177	0,4	448	7122	6,3	<b>&lt;0,0001</b>			
NCT00779766		1	2332	0,0	15	2326	0,6	<b>0,0005</b>			
Harper 2004 (wyniki po 8,4 latach)*		0	193	0,0	17	175	9,7	<b>&lt;0,0001</b>	0,03 (0,00; 0,43) p=0,0107	-0,097 (-0,141; -0,053) p<0,0001	97 (57; 100)
Harper2004	Infekcja HPV16/18 12 m-cy	0	414	0,0	9	385	2,3	<b>0,0013</b>	0,09 (0,06; 0,13) p<0,00001 Ryc. 60	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,07 Ryc. 61	91 (87; 94)
Konno 2009		0	365	0,0	6	369	1,6	<b>0,0306</b>			
PATRICIA		20	7035	0,3	227	6984	3,3	<b>&lt;0,0001</b>			
NCT00779766		0	1111	0,0	2	1091	0,2	0,1534			
CVT		8	2635	0,3	89	2677	3,3	<b>&lt;0,0001</b>			
Konno 2009**		0	257	0,0	9	241	3,7	<b>0,0013</b>			
Harper 2004 (wyniki po 8,4 latach)*		0	193	0,0	9	175	5,1	<b>0,0011</b>	0,05 (0,00; 0,81) p=0,0356	-0,051 (-0,084; -0,019) p=0,0021	95 (19; 100)
Harper2004	Infekcja HPV16 6 m-cy	1	414	0,2	19	385	4,9	<b>&lt;0,0001</b>	0,07 (0,05; 0,10) p<0,00001 Ryc. 60	-0,03 (-0,07; 0,00) p=0,06 Ryc. 61	93 (90; 95)
Konno 2009		0	332	0,0	11	340	3,2	<b>0,0009</b>			
PATRICIA		22	6163	0,4	337	6642	5,1	<b>&lt;0,0001</b>			
NCT00779766		1	1810	0,1	13,0	1747	0,7	<b>0,0010</b>			
PATRICIA	Infekcja HPV16 12 m-cy	17	6052	0,3	171	5903	2,9	<b>&lt;0,0001</b>	0,10 (0,06; 0,16)	-0,02 (-0,04; 0,01)	90 (84; 94)
Harper2004		0	414	0,0	7	385	1,8	<b>0,0059</b>			

Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna

NCT00779766		0	799	0,0	2	768	0,3	0,2400	p<0,00001 Ryc. 60	p=0,18 Ryc. 61	
Konno 2009**		0	225	0,0	6	206	2,9	<b>0,0115</b>	0,07 (0,00; 1,24) p=0,0701	-0,029 (-0,052; -0,006) p=0,0129	93 (-24; 100)
Harper2004	Infekcja HPV18 6 m-cy	0	414	0,0	5	385	1,3	<b>0,0256</b>	0,04 (0,02; 0,08) p<0,00001 Ryc. 60	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,36 Ryc. 61	96 (92; 98)
Konno 2009		0	346	0,0	5	343	1,5	<b>0,0301</b>			
PATRICIA		7	6642	0,1	184	6567	2,8	<b>&lt;0,0001</b>			
NCT00779766		0	2168	0,0	3	2154	0,1	0,0822			
PATRICIA	Infekcja HPV18 12 m-cy	3	6508	0,0	66	6440	1,0	<b>&lt;0,0001</b>	0,05 (0,02; 0,15) p<0,00001 Ryc. 60	-0,00 (-0,02; 0,01) p=0,37 Ryc. 61	95 (85; 98)
Harper2004		0	414	0,0	2	385	0,5	0,2319			
NCT00779766		0	1034	0,0	0	1014	0,0	-			
Konno 2009**		0	227	0,0	4	209	1,9	0,0520			

\* wyniki pacjentek z ośrodków z Brazylii

\*\*wyniki rocznego follow-up po zakończeniu 3-letniego badania

**Tab. 43**

**Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zakażeniom wirusami HPV16/18 (analiza populacji ITT).**

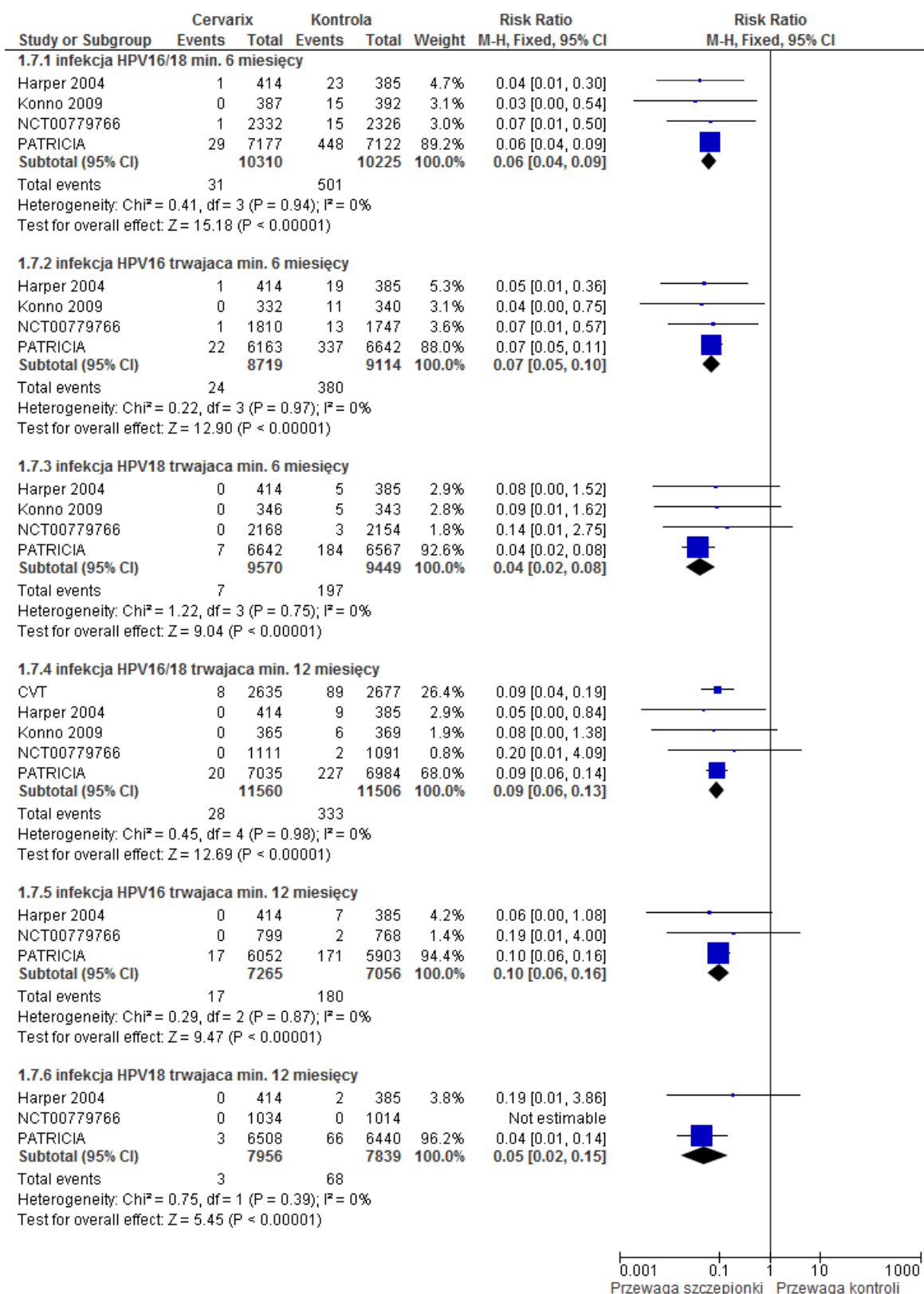
Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
Harper2004	Infekcja HPV16/18 6 m-cy	2	481	0,4	34	470	7,2	<b>&lt;0,0001</b>	0,10 (0,03; 0,33) p=0,0002 Ryc. 62	-0,04 (-0,07; -0,02) p=0,002 Ryc. 64	90 (67; 97)
Konno 2009		0	418	0	20	418	4,8	<b>&lt;0,0001</b>			
PATRICIA		38	6344	0,6	193	6402	3	<b>&lt;0,0001</b>			
Harper2004	Infekcja HPV16/18 12 m-cy	1	481	0,2	16	470	3,4	<b>0,0001</b>	0,09 (0,06; 0,13) p<0,00001 Ryc. 62	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,07 Ryc. 64	91 (87; 94)
Konno 2009		0	406	0	9	411	2,2	<b>0,0037</b>			
PATRICIA		11	3386	0,3	46	3447	1,3	<b>&lt;0,0001</b>			
CVT		153	3727	4,1	301	3739	8,1	<b>&lt;0,0001</b>			

Harper2004	Infekcja HPV16 6 m-cy	2	481	0,4	29	470	6,2	<b>&lt;0,0001</b>	0,14 (0,09; 0,21) p<0,00001 Ryc. 63	-0,04 (-0,06; -0,02) p=0,0008 Ryc. 64	86 (79; 91)
Konno 2009		0	359	0	13	365	3,6	<b>0,0002</b>			
PATRICIA		23	5493	0,4	144	5520	2,6	<b>&lt;0,0001</b>			
Harper2004	Infekcja HPV16 12 m-cy	1	481	0,2	13	470	2,8	<b>0,0008</b>	0,17 (0,08; 0,35) p<0,00001 Ryc. 63	-0,02 (-0,03; 0,00) p=0,05 Ryc. 64	83 (65; 92)
PATRICIA		7	2945	0,2	35	2972	1,2	<b>&lt;0,0001</b>			
Harper2004	Infekcja HPV18 6 m-cy	0	481	0	8	470	1,7	<b>0,0035</b>	0,21 (0,13; 0,37) p<0,00001 Ryc. 63	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,007 Ryc. 64	79 (63; 87)
Konno 2009		0	368	0	8	371	2,2	<b>0,0075</b>			
PATRICIA		15	5896	0,3	58	5939	1	<b>&lt;0,0001</b>			
Harper2004	Infekcja HPV18 12 m-cy	0	481	0	3	470	0,6	0,1203	0,29 (0,10; 0,83) p=0,02 Ryc. 63	-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,01 Ryc. 64	71 (17; 90)
PATRICIA		4	3143	0,1	12	3190	0,4	<b>0,0485</b>			



Ryc. 60

Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: infekcja HPV16 lub 18 trwająca powyżej 6 lub 12 miesięcy (analiza w populacji PP). Miara wniosków: ryzyko względne.

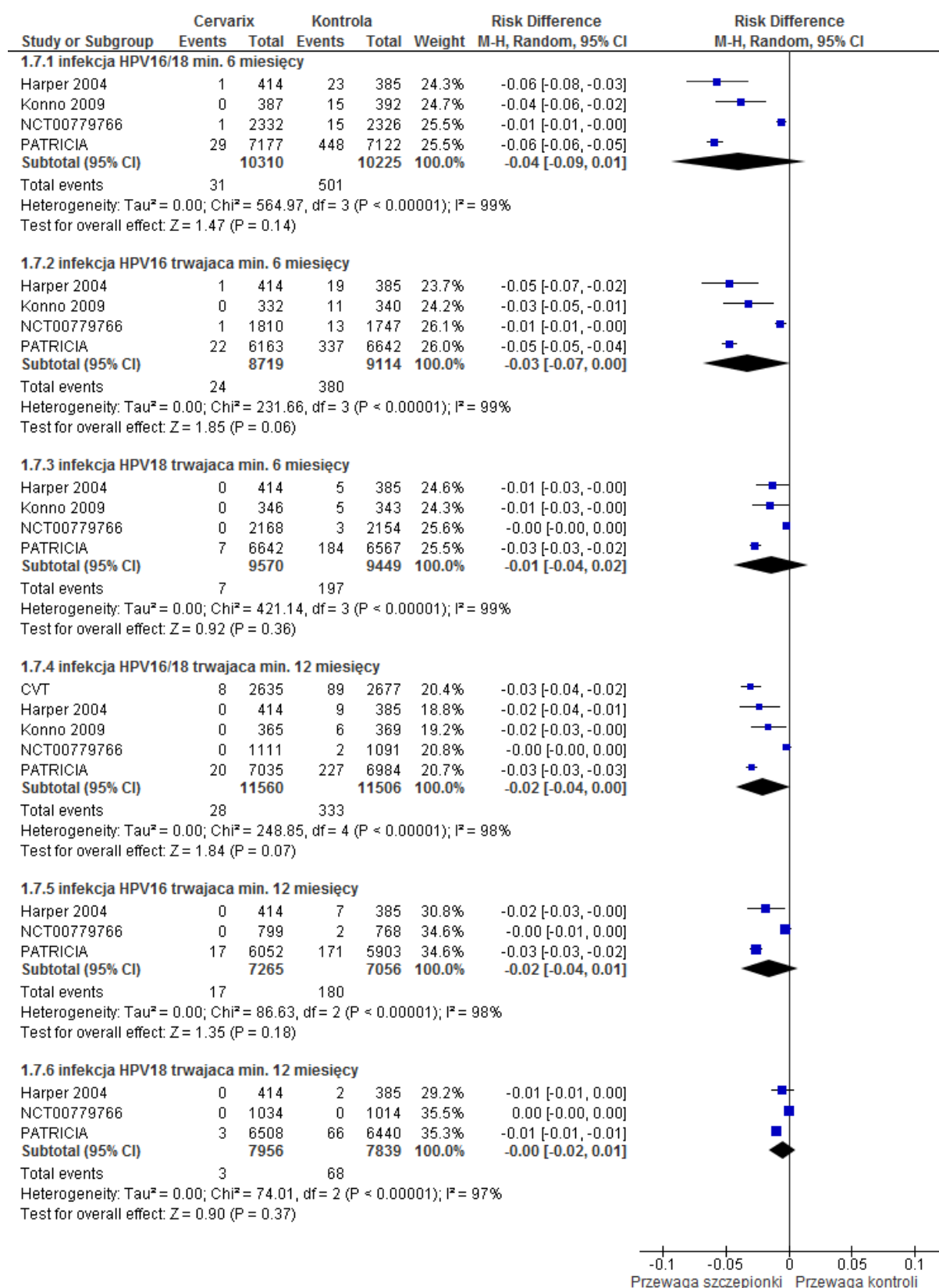




---

**Ryc. 61**

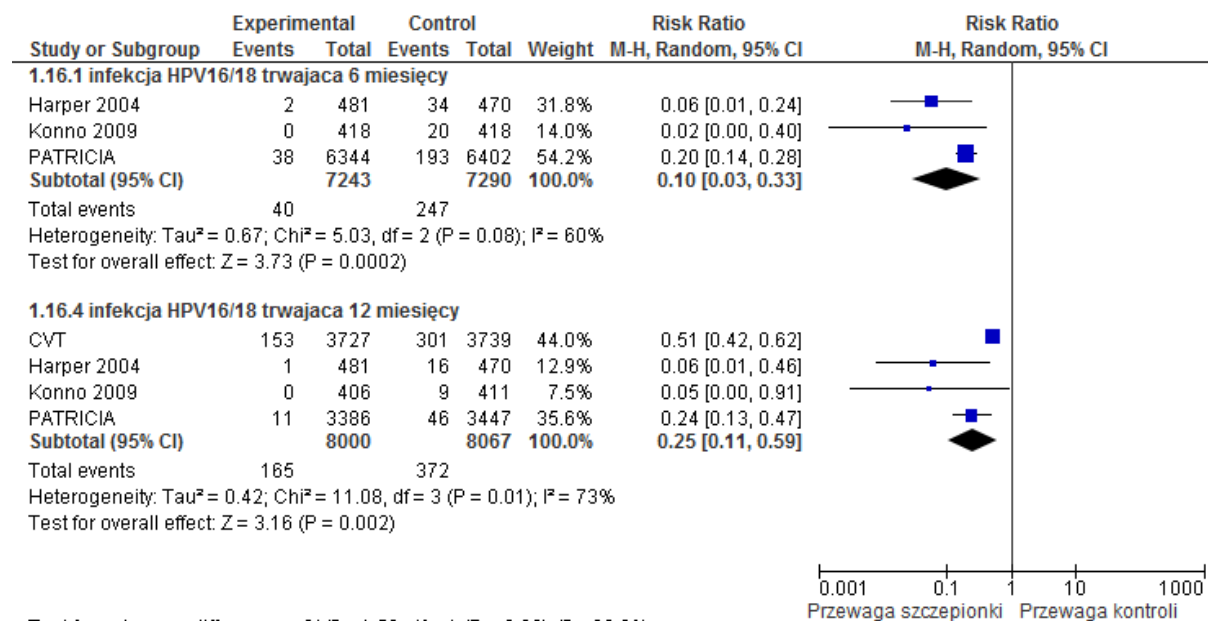
**Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: infekcja HPV16 i/lub 18 trwająca powyżej 6 lub 12 miesięcy (analiza w populacji *PP*). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**



Ryc. 62

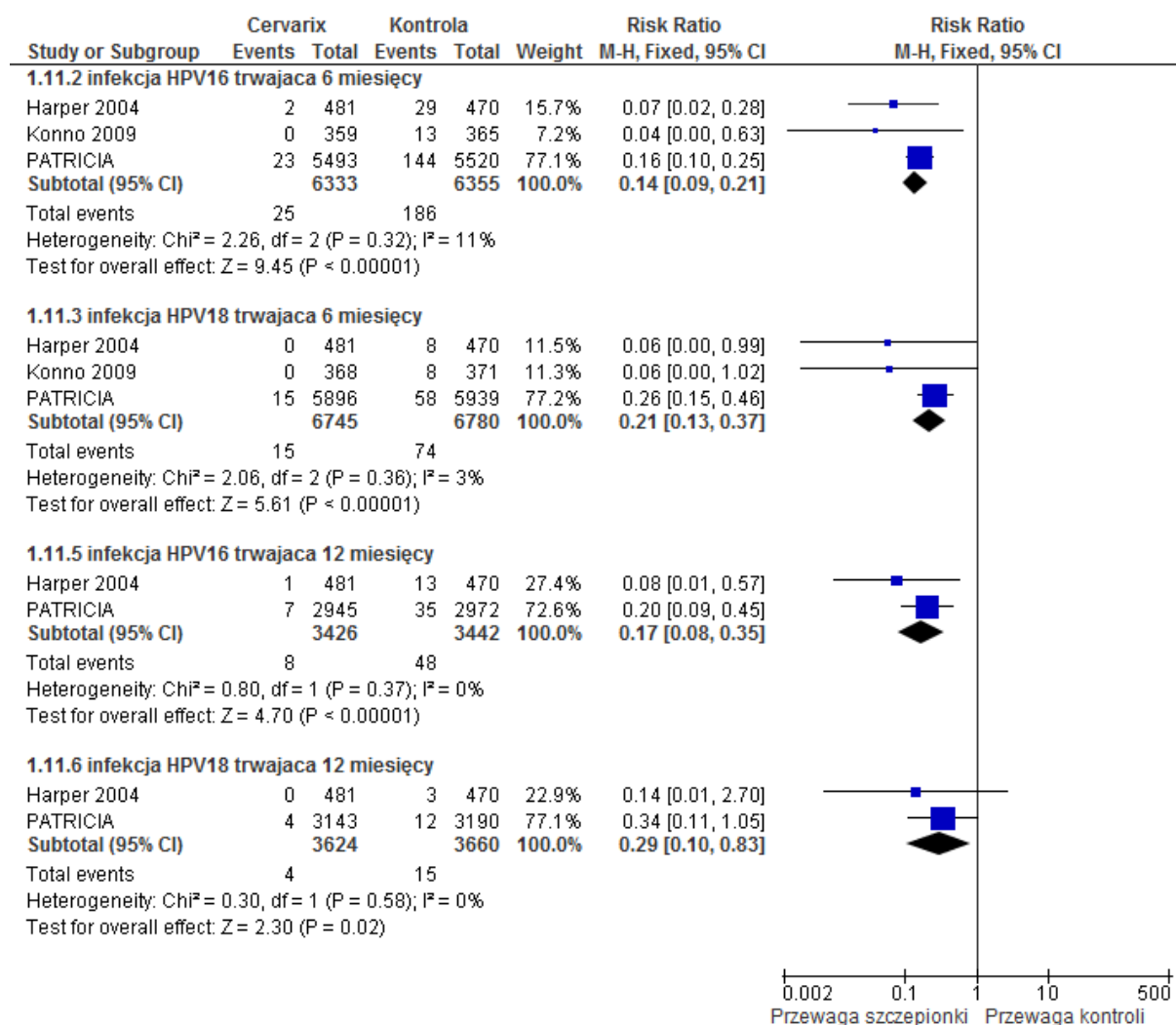
Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: infekcja HPV16 i 18 trwająca powyżej 6 i

**12 miesięcy (analiza w populacji ITT). Miara wniosków: ryzyko względne. Model efektów losowych.**



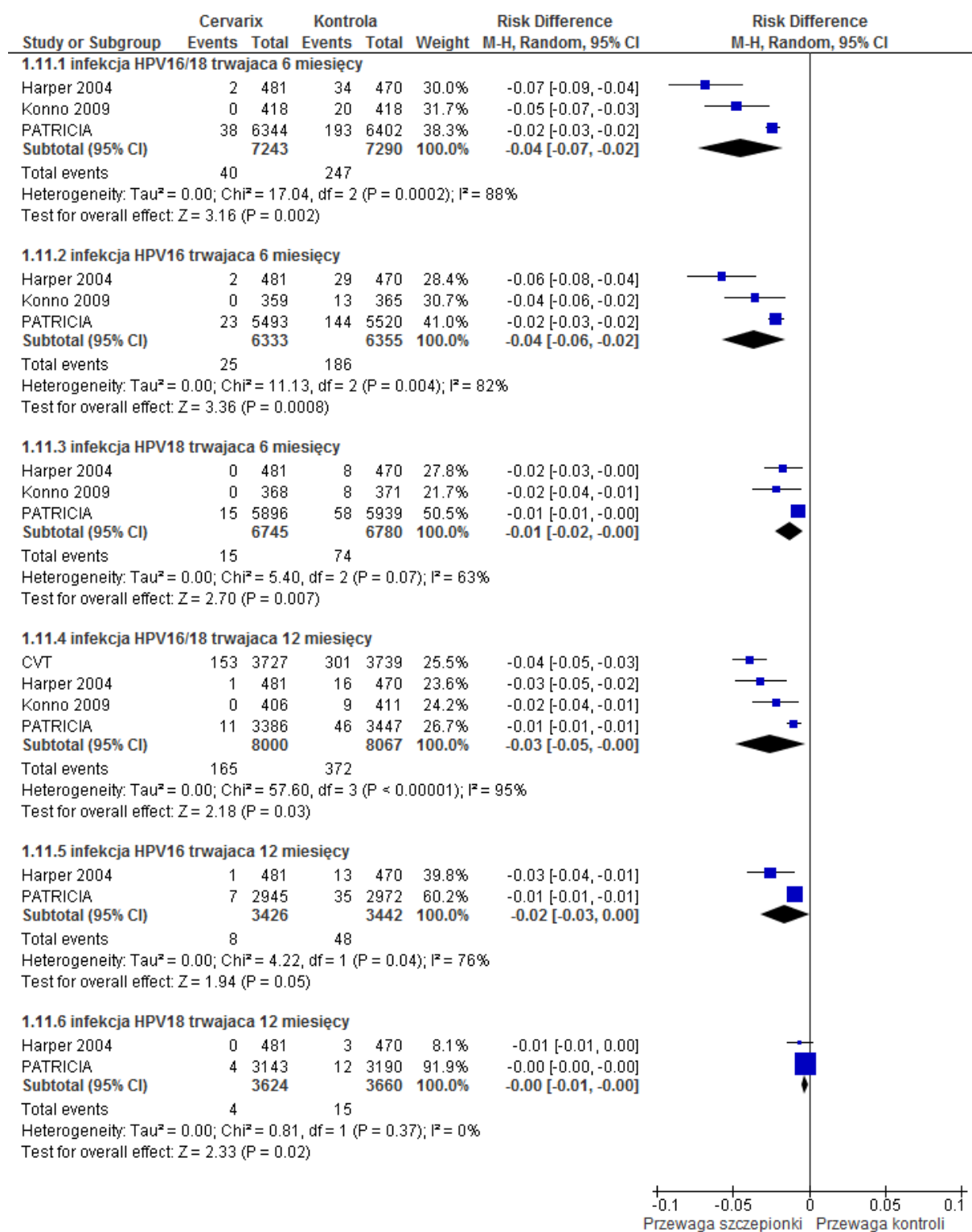
Ryc. 63

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: infekcja HPV16 albo 18 trwająca powyżej 6 lub 12 miesięcy (analiza w populacji ITT). Miara wniosków: ryzyko względne.**



## Ryc. 64

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: infekcja HPV16 i/lub 18 trwająca powyżej 6 lub 12 miesięcy (analiza w populacji ITT). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**



#### 4.2.7.11 Zakażenia odbytu HPV

Występowanie zakażeń odbytu HPV oceniono u pacjentek z badania Costa Rica Vaccine Trial, które wyraziły zgodę na pobieranie wymazów z odbytu podczas wizyt kontrolnych. Porównywane grupy pacjentek były podobne pod względem: wieku, statusu serologicznego względem HPV16 i 18, występowania DNA HPV16, 18 w materiale pobranym podczas wymazu, wyniku cytologii wykonanej na początku badania.

Wyniki badania wskazują na skuteczność szczepionki Cervarix® pod względem zapobiegania wystąpieniu zakażeniu odbytu HPV (Tab. 44).

**Tab. 44**  
**Skuteczność szczepionki Cervarix®: zakażenia odbytu HPV.**

Analiza	Cervarix®			HAV			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
	n	N	%	n	N	%				
ITT	47	2103	2,2	124	2107	5,9	<0,0001	0,38 (0,27; 0,53) p=<0,0001	-0,04 (-0,05; -0,02) p=<0,0001	62 (47; 73)
PP	8	1003	0,8	48	986	4,9	<0,0001	0,16 (0,08; 0,34) p=<0,0001	-0,04 (-0,06; -0,03) p=<0,0001	84 (66; 92)

ITT=wszystkie pacjentki, które wyraziły zgodę na pobieranie wymazów z odbytu podczas wizyt kontrolnych  
PP=pacjenci, którzy otrzymali 3 dawki szczepionki, brak oznak infekcji HPV16, 18 lub brak we krwi przeciwciał przeciw antygenom HPV16 i 18

#### 4.2.7.12 Zmiany CIN+ lub gorsze w populacji wyjściowo zakażonej HPV6/11/16/18

Wyniki oceny skuteczności szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ w populacji z zakażeniem HPV6/11/16/18 w chwili rozpoczęcia szczepienia (obecność DNA HPV w badaniu PCR) była przedmiotem analizy w 2 badaniach – P013 i P015.

Analiza wykazała brak skuteczności szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ i gorszym w populacji z zakażeniem HPV6/11/16/18 obecnym w chwili rozpoczęcia cyklu szczepienia – Tab. 45, Ryc. 65, Ryc. 66.

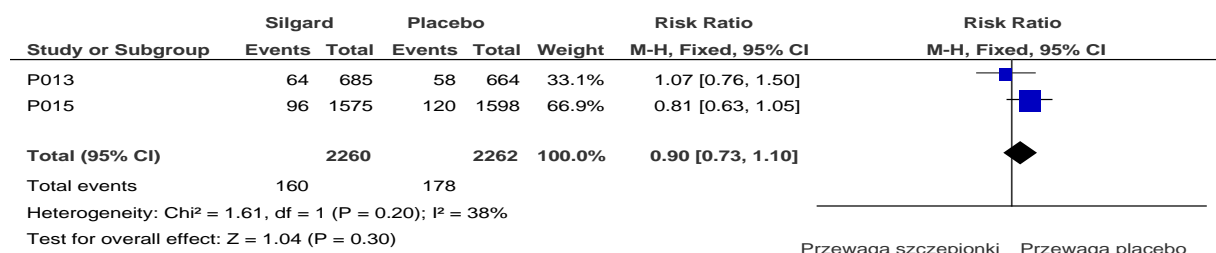
**Tab. 45**  
**Skuteczność szczepionki Silgard®: zmiany CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P015	CIN+	96	1575	6,1	120	1598	7,5	0,1138	0,90 (0,73; 1,10) p=0,3 Ryc. 65	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,30	10 (-10; 27)
P013	CIN+	64	685	9,3	58	664	8,7	0,6970			
P015	CIN2+	67	1575	4,3	83	1598	5,2	0,2122	1,02 (0,64;	0,00	-2 (-64;

P013	CIN2+	48	685	7,0	35	664	5,3	0,1846	1,64 p=0,93 Ryc. 66	(-0,02; 0,03) p=0,89	36)
------	-------	----	-----	-----	----	-----	-----	--------	---------------------------	-------------------------	-----

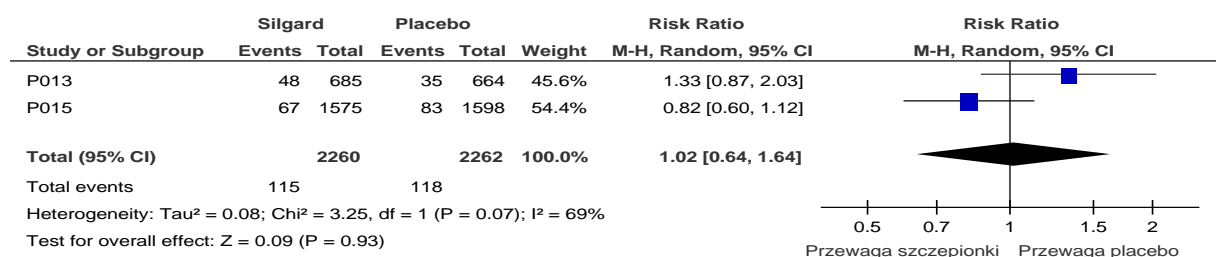
### Ryc. 65

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej).  
Miara wyników: ryzyko względne.**



### Ryc. 66

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN2+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej).  
Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.**



Nie zidentyfikowano danych pozwalających na ocenę skuteczności szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN+ w populacji z zakażeniem HPV16/18 w chwili rozpoczęcia szczepienia.

#### 4.2.7.13 Zmiany EGL w populacji zakażonej HPV6/11/16/18

Wyniki oceny skuteczności szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL w populacji z zakażeniem HPV6/11/16/18 w chwili rozpoczęcia szczepienia (obecność DNA HPV w badaniu PCR) była przedmiotem analizy w badaniach P013 i P015.

Analiza wykazała brak skuteczności szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL w populacji z zakażeniem HPV6/11/16/18 obecnym w chwili rozpoczęcia cyklu szczepienia – patrz Ryc. 67, Ryc. 68.



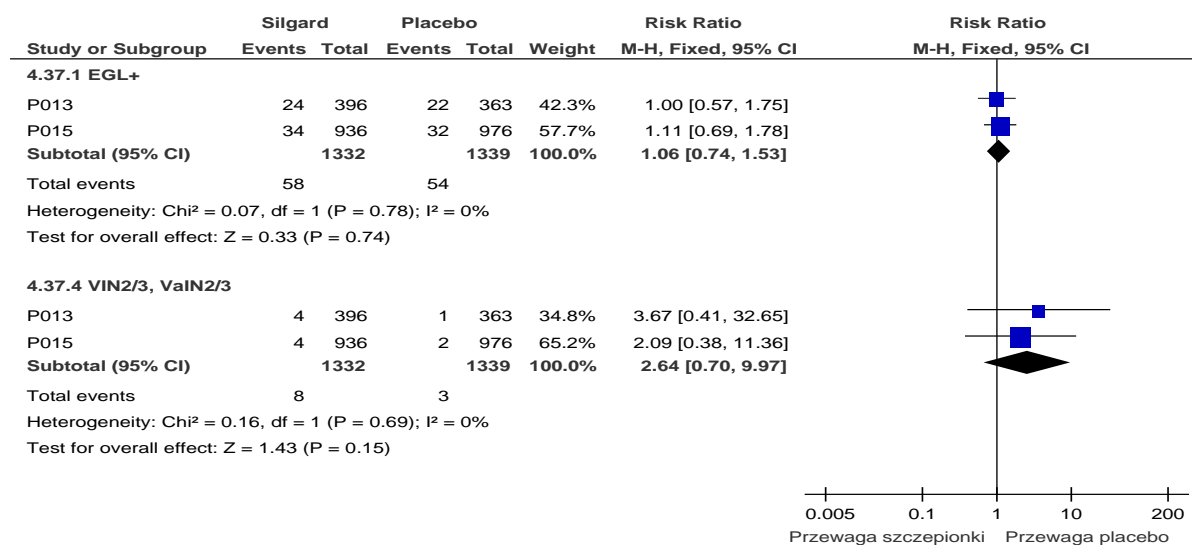
Tab. 46

**Skuteczność szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej).**

Badanie	Punkt końcowy	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
P015	EGL	34	936	3,6	32	976	3,3	0,6719	1,06 (0,74; 1,53) p=0,74 Ryc. 67	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,74 Ryc. 69	-6 (-53; 26)
P013	EGL	24	396	6,1	22	363	6,1	1,0000			
P015	Kłykcina, VIN1, VaIN1	32	936	3,4	31	976	3,2	0,7664	1,56 (0,66; 3,71) p=0,31 Ryc. 68	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,29 Ryc. 70	-56 (-271; 34)
P013	Kłykcina, VIN1, VaIN1	20	396	5,1	7	363	1,9	<b>0,0204</b>			
P015	VIN2/3, VaIN2/3	4	936	0,4	2	976	0,2	0,4432	2,64 (0,70; 9,97) p=0,15 Ryc. 67	0,00 (-0,00; 0,01) p=0,13 Ryc. 69	-164 (-897; 30)
P013	VIN2/3, VaIN2/3	4	396	1,0	1	363	0,3	0,3757			

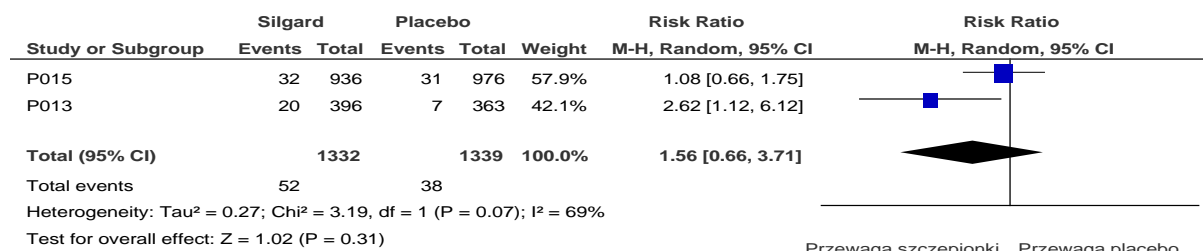
Ryc. 67

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej). Miara wyników: ryzyko względne.**



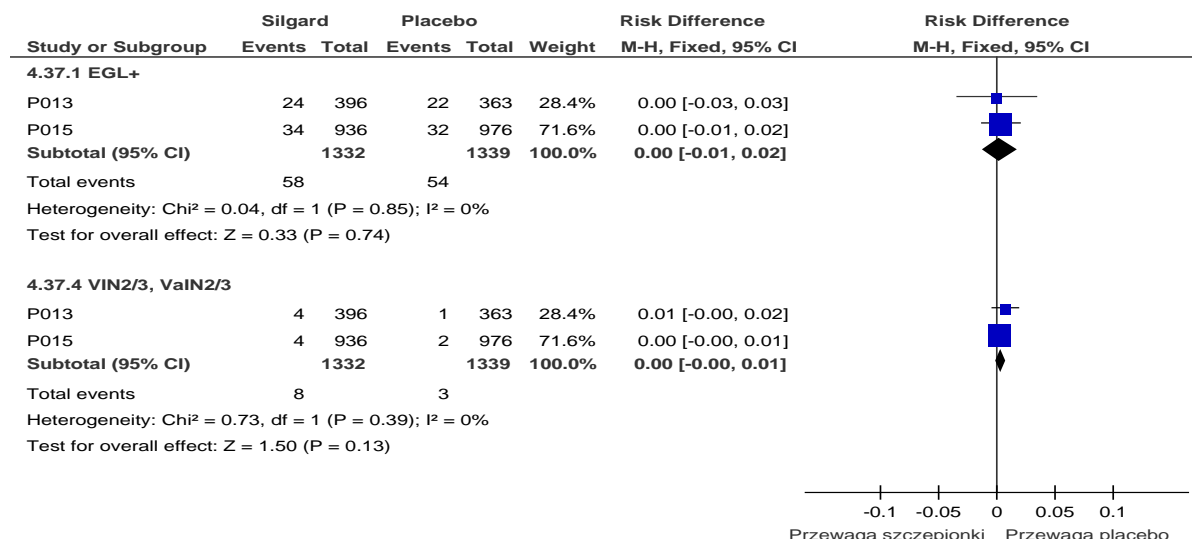
### Ryc. 68

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: Kłykcina, VIN1, VaIN1 związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.**



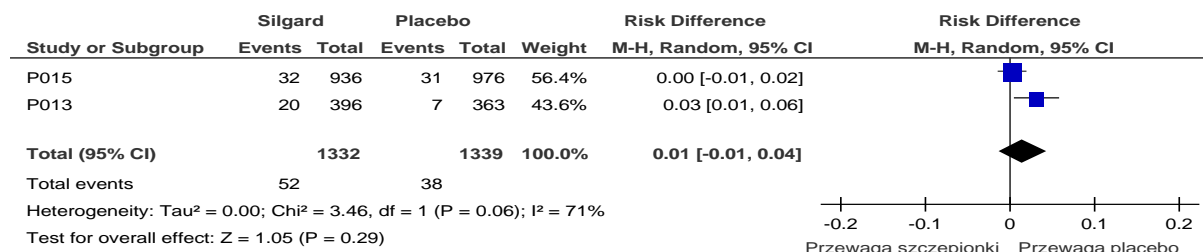
### Ryc. 69

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej). Miara wyników: różnica ryzyka.**



### Ryc. 70

**Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: kłykciny, VIN1, VaIN1 związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**



#### 4.2.7.14 Skuteczność eliminacji zakażenia HPV za pomocą szczepionki Cervarix® w populacji zakażonej HPV16/18

Randomizowane badanie populacyjne przeprowadzone wśród populacji kobiet w wieku 18-25 lat w dwóch prowincjach Kostaryki. Pacjentki randomizowane były do dwóch grup – grupy otrzymującej 3 dawki szczepionki Cervarix® lub grupy kontrolnej, która otrzymywała 3 dawki szczepionki HAV (Havrix®). Prezentowane dane pochodzą z subpopulacji 2189 kobiet, które w momencie włączenia do badania miały dodatni test (badanie PCR) na obecność DNA wirusów z grupy HPV. Celem analizy tej subpopulacji pacjentów była ocena wpływu szczepionki Cervarix® na tempo eliminacji wirusów HPV, które oceniano w 6. i 12. miesiącu od pierwszej dawki szczepienia (po 2. i 3. dawce szczepionki).

Analiza wykazała, że tempo eliminacji DNA wirusów HPV było porównywalne w grupie otrzymującej Cervarix® i w grupie kontrolnej zarówno w 6., jak i w 12. miesiącu obserwacji. Odsetek pacjentów z infekcją HPV16/18 w dniu włączenia do badania, u których w 6. miesiącu stwierdzono brak DNA HPV16/18 wyniósł 33,4% w grupie otrzymującej Cervarix® i 31,6% w grupie kontrolnej (RR). W 12. miesiącu badania odsetek ten wyniósł odpowiednio 48,8% i 49,8% (RR). Nie odnotowano skuteczności szczepionki Cervarix® w eliminacji pozostałych typów (onkogennych i nieonkogennych) HPV – patrz Tab. 47.

**Tab. 47**  
**Skuteczność szczepionki Cervarix® w eliminacji HPV – badanie CVT.**

Typ HPV	Czas obserwacji (miesiące)	Cervarix			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
HPV-16	6	47	172	27,3	61	222	27,5	0,973	0,99 (0,72; 1,38) p=0,97	0,00 (-0,09; 0,09) p=0,97	1 (-38; 28)
	12	54	123	43,9	73	159	45,9	0,737	0,96 (0,74; 1,24) p=0,74	-0,02 (-0,14; 0,10) p=0,74	4 (-24; 26)
HPV-18	6	35	76	46,1	34	76	44,7	0,871	1,03 (0,73; 1,46) p=0,87	0,01 (-0,15; 0,17) p=0,87	-3 (-46; 27)
	12	32	54	59,3	37	61	60,7	0,879	0,98 (0,72; 1,32) p=0,88	-0,01 (-0,19; 0,17) p=0,88	2 (-32; 28)
HPV-16/18	6	82	248	33,4	95	298	31,6	0,768	1,04 (0,81; 1,32) p=0,77	0,01 (-0,07; 0,09) p=0,77	-4 (-32; 19)
	12	86	177	48,8	110	220	49,8	0,78	0,97 (0,79; 1,19) p=0,78	-0,01 (-0,11; 0,08) p=0,78	3 (-19; 21)

Typ HPV	Czas obser- ser- wacji (mie- siące)	Cervarix			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
HPV- 16/18*	6	81	24 1	33 ,8	93	28 8	32 ,0	0,74 8	1,04 (0,82; 1,33) p=0,75	0,01 (-0,07; 0,09) p=0,75	-4 (-33; 18)
	12	69	14 9	46 ,5	98	19 6	50 ,0	0,49 7	0,93 (0,74; 1,16) p=0,5	-0,04 (-0,14; 0,07) p=0,50	7 (-16; 26)
Grupa A07† bez HPV-18	6	11 5	24 3	47 ,0	13 1	25 8	50 ,8	0,44	0,93 (0,78; 1,11) p=0,44	-0,03 (-0,12; 0,05) p=0,44	7 (-11; 22)
	12	11 9	17 8	67 ,0	13 3	20 9	63 ,9	0,50 8	1,05 (0,91; 1,22) p=0,51	0,03 (-0,06; 0,13) p=0,51	-5 (-22; 9)
Grupa A09‡ bez HPV-16	6	20 8	42 5	48 ,8	19 4	42 7	44 ,6	0,30 5	1,08 (0,93; 1,24) p=0,31	0,04 (-0,03; 0,10) p=0,30	-8 (-24; 7)
	12	18 1	32 5	55 ,7	19 9	33 5	59 ,2	0,33 5	0,94 (0,82; 1,07) p=0,34	-0,04 (-0,11; 0,04) p=0,33	6 (-7; 18)
Inne onko- genne HPV	6	22 4	41 1	54 ,5	19 5	38 3	50 ,9	0,31 2	1,07 (0,94; 1,22) p=0,31	0,04 (-0,03; 0,11) p=0,31	-7 (-22; 6)
	12	23 6	32 2	73 ,2	21 6	29 9	72 ,2	0,76 9	1,01 (0,92; 1,12) p=0,77	0,01 (-0,06; 0,08) p=0,77	-1 (-12; 8)
Nieon- kogenne HPV	6	24 0	40 3	59 ,4	22 8	37 1	61 ,1	0,58 9	0,97 (0,86; 1,09) p=0,59	-0,02 (-0,09; 0,05) p=0,59	3 (-9; 14)
	12	26 4	32 7	80 ,8	25 4	32 6	78 ,1	0,37 4	1,04 (0,96; 1,12) p=0,37	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,37	-4 (-12; 4)

#### 4.2.8 Skuteczność szczepienia w populacji mężczyzn

##### 4.2.8.1 Silgard®

Skuteczność szczepionki Silgard® w populacji mężczyzn została oceniona na podstawie wyników jednego badania: P020.

W badaniu oceniono punkty końcowe:

- w populacji ITT:
  - pacjenci, którzy otrzymali minimum 1 dawkę szczepionki i powrócili na wizytę kontrolną w okresie obserwacyjnym;
- w populacji PP:
  - pacjenci, którzy otrzymali 3 dawki szczepionki w okresie roku i powrócili na minimum 1 wizytę kontrolną w okresie ob-

- zdarzenia zliczane od 1. dnia badania.
- serwacyjnym;
- seronegatywni względem szczepów szczepionkowych przed podaniem pierwszej dawki szczepionki ;
- brak DNA wirusa HPV typu szczepionkowego w pierwszym dniu szczepienia do 7 miesiąca od 1 dawki;
- brak zakłócenia protokołu badania;
- zdarzenia zliczane od 7. miesiąca badania.

Szczepienie przyczyniło się do istotnego statystycznie zmniejszenia liczby zdarzeń EGL związanych z występowaniem szczepu szczepionkowego [VE<sub>PP</sub>=90 (95%CI: 68; 97); VE<sub>ITT</sub>=65 (95%CI: 46; 77)], jak również bez względu na szczep HPV związany ze zmianą [VE<sub>PP</sub>=83% (95%CI: 61; 93); VE<sub>ITT</sub>=60 (95%CI: 41; 72)], dla związanych ze szczepem HPV6 [VE<sub>PP</sub>=84 (95%CI: 47; 95); VE<sub>ITT</sub>=59 (95%CI: 32;75)] oraz dla związanych ze szczepem HPV11 [VE<sub>PP</sub>=91 (95%CI: 30; 99); VE<sub>ITT</sub>=76 (95%CI: 42; 90)]. W grupie zaszczonej przeciwko HPV z populacji PP nie stwierdzono występowania zdarzeń EGL związanych z HPV16 i HPV18, natomiast w analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem prawdopodobieństwo wystąpienia tych zdarzeń nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Spośród zdarzeń EGL tylko w przypadku kłykcin kończystych zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w grupie mężczyzn zaszczonej przeciwko HPV. Dane zamieszczono dla analizy PP w Tab. 48 a dla analizy ITT w Tab. 49.

**Tab. 48**  
**Skuteczność szczepionki Silgard® w populacji mężczyzn (wyniki analizy per protocol).**

Punkt końcowy	Silgard®			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
	n	N	%	n	N	%				
zdarzenia EGL bez względu na typ HPV	6	1275	0,5	36	1270	2,8	<b>&lt;0,0001</b>	0,17 (0,07; 0,39) p<0,0001	-0,02 (-0,03; -0,01) p<0,0001	83 (61; 93)
zdarzenia EGL związane z HPV6,11,16,18	3	1397	0,2	31	1408	2,2	<b>&lt;0,0001</b>	0,10 (0,03; 0,32) p=0,0001	-0,02 (-0,03; -0,01) p=<0,0001	90 (68; 97)
zdarzenia EGL związane z HPV6	3	1245	0,2	19	1244	1,5	<b>0,0005</b>	0,16 (0,05; 0,53) p=0,003	-0,01 (-0,02; -0,01) p=0,0006	84 (47; 95)
zdarzenia EGL związane z HPV11	1	1245	0,1	11	1244	0,9	<b>0,0033</b>	0,09 (0,01; 0,70) p=0,02	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,004	91 (30; 99)



Punkt końcowy	Silgard®			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
	n	N	%	n	N	%				
zdarzenia EGL związane z HPV16	0	1295	0	2	1271	0,2	0,2453	0,20 (0,01; 4,08) p=0,29	0,00 (0,00; 0,00) p=0,16	80 (- 308; 99)
zdarzenia EGL związane z HPV18	0	1335	0	1	1354	0,1	1,0000	0,34 (0,01; 8,29) p=0,51	0,00 (0,00; 0,00) p=0,32	66 (- 729; 99)
kłykciny kończyste	3	1397	0,2	28	1408	2	<b>&lt;0,0001</b>	0,11 (0,03; 0,35) p=0,0002	-0,02 (-0,03; -0,01) p<0,0001	89 (65; 97)
PIN+	0	1397	0	3	1408	0,2	0,2497	0,14 (0,01; 2,78) p=0,2	0,00 (0,00; 0,00) p=0,08	86 (- 178; 99)
PIN1	0	1397	0	2	1408	0,1	0,4998	0,20 (0,01; 4,19) p=0,3	0,00 (0,00; 0,00) p=0,16	80 (- 319; 99)
PIN2/3	0	1397	0	1	1408	0,1	1,0000	0,34 (0,01; 8,24) p=0,5	0,00 (0,00; 0,00) p=0,32	66 (- 724; 99)
rak prącia, odbytu, krocza	0	1397	0	0	1408	0	-	-	-	-

EGL= zmiany dotyczące zewnętrznych narządów rozrodczych w tym kłykciny kończyste, PIN, rak prącia, odbytu lub krocza  
PIN= śródnapłonkowa neoplazja prącia, odbytu lub krocza

**Tab. 49**  
**Skuteczność szczepionki Silgard® w populacji mężczyzn (wyniki analizy ITT).**

Punkt końcowy	Silgard®			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
	n	N†	%	n	N†	%				
zdarzenia EGL bez względu na typ HPV	36	1817	2	89	1815	4,9	<b>&lt;0,0001</b>	0,40 (0,28; 0,59) p<0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02) p<0,0001	60 (41; 72)
zdarzenia EGL związane z HPV6,11,16,18	27	1817	1,5	77	1815	4,2	<b>&lt;0,0001</b>	0,35 (0,23; 0,54) p<0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02) p<0,0001	65 (46; 77)
zdarzenia EGL związane z HPV6	21	1817	1,2	51	1815	2,8	<b>0,0004</b>	0,41 (0,25; 0,68) p=0,0006	-0,02 (-0,03; -0,01) p=0,0003	59 (32; 75)

Punkt końcowy	Silgard®			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)	VE (95%CI)
	n	N†	%	n	N†	%				
zdarzenia EGL związane z HPV11	6	1817	0,3	25	1815	1,4	<b>0,0006</b>	0,24 (0,10; 0,58) p=0,002	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,0006	76 (42; 90)
zdarzenia EGL związane z HPV16	3	1817	0,2	10	1815	0,6	0,0568	0,30 (0,08; 1,09) p=0,07	-0,00 (-0,01; 0,00) p=0,05	70 (-9; 92)
zdarzenia EGL związane z HPV18	2	1817	0,1	3	1815	0,2	0,6872	0,67 (0,11; 3,98) p=0,66	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,02	33 (-298; 89)
kłykciny kończyste	24	1817	1,3	72	1815	4	<b>&lt;0,0001</b>	0,33 (0,21; 0,53) p<0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02) p<0,0001	67 (47; 79)
PIN+	6	1817	0,3	5	1815	0,3	1,0000	1,20 (0,37; 3,92) p=0,76	0,00 (0,00; 0,00) p=0,76	-20 (-292; 63)
PIN1	3	1817	0,2	4	1815	0,2	0,7262	0,75 (0,17; 3,34) p=0,71	0,00 (0,00; 0,00) p=0,70	25 (-234; 83)
PIN2/3	3	1817	0,2	2	1815	0,1	1,0000	1,50 (0,25; 8,96) p=0,66	0,00 (0,00; 0,00) p=0,66	-50 (-796; 75)
rak prącia, odbytu, krocza	0	1817	0	0	1815	0	-	-	-	-

† liczebność przyjęta za danymi zamieszczonymi w publikacji Munoz 2009<sup>77</sup>  
 EGL= zmiany dotyczące zewnętrznych narządów rozrodczych w tym kłykciny kończyste, PIN, rak prącia, odbytu lub krocza  
 PIN= śródnapłonkowa neoplazja prącia, odbytu lub krocza

#### 4.2.8.2 Cervarix®

W badaniu Petaja 2009 nie oceniono skuteczności szczepionki Cervarix® względem klinicznie istotnych zmian w obrębie narządów rozrodczych związanych z zakażeniem HPV u mężczyzn.

#### 4.2.9 Skuteczność szczepienia szczepionką Silgard® w populacji dziewcząt w wieku 14 lat

Przeprowadzony przegląd systematyczny wykazał, że brak jest badań dla populacji identycznej z docelową (tj. dziewczynek 14-letnich). Skuteczność szczepionki Silgard® badana była w pięciu badaniach, tj. P007, P013, P015, P019 oraz Yoshikawa 2013. W badaniach tych średnia wieku kobiet włączonych do grupy przyjmującej Silgard® wahała się od 20,2 lat do 34,3 lat (patrz: 4.2.4). Ponieważ nie jest możliwe na podstawie odnalezionych badań wyróżnić takie, których uczestniczki byłyby w wieku zbliżonym od

---

populacji docelowej, zasadne wydaje się przyjęcie, że najbardziej zbliżone są populacje *per-protocol* oraz *MITT-1* z wszystkich wyżej wymienionych badań, a zatem te, w których uczestniczki były seronegatywne względem istotnych typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień oraz nie wykryto u nich DNA istotnych typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień i przez 7 kolejnych miesięcy od rozpoczęcia szczepienia. Założenie, że wyniki w tych dwóch populacjach są najbardziej zbliżone, opiera się na tym, że 14-letnie dziewczęta z dużym prawdopodobieństwem nie rozpoczęły jeszcze współżycia seksualnego (średni wiek inicjacji seksualnej kobiet w Polsce w 2011 roku wg raportu „Seksualność Polaków” Z. Izdebskiego wyniósł ok. 18,7 lat), a zatem nie były narażone na kontakt z wirusem.

#### **4.2.10 Bezpieczeństwo szczepienia**

##### **4.2.10.1 Bezpośrednie porównanie: Silgard® vs Cervarix®**

Bezpośrednie porównanie szczepionek Silgard i Cervarix pod względem bezpieczeństwa było przedmiotem badań: Einstein 2009 (raportowano w wyniki w 24 miesiącu od pierwszej dawki szczepionki, w okresie do 30 po dawce szczepionki, w okresie do 7 dni od dawki szczepionki), Draper 2013 (raportowano w wyniki w okresie do 7 dni od dawki szczepionki) oraz Nelson 2010 (raportowano wyniki w okresie 14 dni po szczepieniu). Wyniki badań Draper 2013 oraz Einstein 2009 w okresie do 7 dni od dawki szczepionki zostały zmetaanalizowane. Wszystkie wyniki przedstawiono w Tab. 50 oraz na Ryc. 71, Ryc. 72, Ryc. 73, Ryc. 74.

W badaniu Nelson 2010, Einstein 2009 (w okresie 24. miesiąca po otrzymaniu pierwszej dawki oraz do 30 dni po dawce szczepionki) wszystkie wyniki były nieistotne statystycznie.

W badaniu Einstein 2009 zaobserwowano istotnie większe ryzyko wystąpienia: jakiegokolwiek niespodziewanego AE w okresie 30 dni od dawki szczepionki, jakiegokolwiek spodziewanego AE, bólu w miejscu iniekcji (w tym o stopniu nasilenia 3), bólu stawów (w tym o stopniu nasilenia 3), zmęczenia (w tym o stopniu nasilenia 3), dolegliwości żołądkowo-jelitowych, bólu mięśni w grupie zaszczepionych szczepionką Cervarix®. W badaniu Draper 2013 w okresie 30 dni od dawki szczepionki odnotowano istotną statystycznie przewagę szczepionki Silgard® nad szczepionką Cervarix® w redukcji ryzyka umiarkowanego/ciężkiego bólu w miejscu iniekcji. Metaanaliza obu badań wykazała istotną statystycznie przewagę szczepionki Silgard® w redukcji ryzyka zmęczenia (Tab. 50).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń wymienionych w Tab. 50, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych. Spośród SAE jedno zostało uznane za związane ze szczepieniem, tj. samoistne poronienie w grupie szczepionej szczepionką Silgard®.



**Tab. 50**  
**Bezpieczeństwo szczepionki Silgard® vs Cervarix®: porównanie bezpośrednie.**

Badanie	Zdarzenie	Silgard®			Cervarix®			p	RR	RD
		n	N	%	n	N	%		(95% CI)	(95% CI)
W 24 miesiącu po otrzymaniu pierwszej dawki										
Einstein 2009	medycznie znaczący stan kliniczny	192	553	34,7	221	553	40,0	0,0714	0,87 (0,75; 1,01) p=0,0721	-0,052 (-0,109; 0,004) p=0,0710
	wystąpienie choroby przewlekłej	21	553	3,8	20	553	3,6	1,0000	1,05 (0,58; 1,92) p=0,8736	0,002 (-0,020; 0,024) p=0,8735
	wystąpienie choroby autoimmunologicznej	10	553	1,8	6	553	1,1	0,4512	1,67 (0,61; 4,55) p=0,3193	0,007 (-0,007; 0,021) p=0,3136
	SAE	22	553	4,0	23	553	4,2	1,0000	0,96 (0,54; 1,70) p=0,8790	-0,002 (-0,025; 0,021) p=0,8790
W okresie do 30 dni po dawce szczepionki										
Einstein 2009	jakikolwiek niespodziewane AE	202	553	36,5	235	553	42,5	<b>0,0424</b>	0,86 (0,74; 1,00) p=0,0430	-0,060 (-0,117; -0,002) p=0,0420
W okresie do 7 dni od dawki szczepionki										
Einstein 2009	ból w miejscu iniekcji	375	524	71,6	487	524	92,9	<b>&lt;0,0001</b>	0,84 (0,70; 1,00) p=0,06 Ryc. 73	-0,15 (-0,29; -0,01) p=0,03 Ryc. 74
Draper 2013		88	102	86,3	90	96	93,8	0,1002		
Einstein 2009	zaczerwienienie w miejscu iniekcji	134	524	25,6	232	524	44,3	<b>&lt;0,0001</b>	0,71 (0,45; 1,12) p=0,14 Ryc. 73	-0,12 (-0,27; 0,02) p=0,10 Ryc. 74
Draper 2013		39	102	38,2	40	96	41,7	0,6645		
Einstein 2009	zaczerwienienie w miejscu iniekcji, >50 mm	0	524	0,0	3	524	0,6	0,2493	0,49 (0,09; 2,69) p=0,41 Ryc. 71	-0,00 (-0,01; 0,00) p=0,40 Ryc. 72
Draper 2013		1	102	1,0	0	96	0,0	1,0000		
Einstein 2009	opuchlizna w miejscu iniekcji	114	524	21,8	191	524	36,5	<b>&lt;0,0001</b>	0,73 (0,45; 1,17) p=0,19 Ryc. 73	-0,09 (-0,22; 0,05) p=0,22 Ryc. 74
Draper 2013		25	102	24,5	24	96	25,0	1,0000		
Einstein 2009	opuchlizna w miejscu iniekcji, >50 mm	0	524	0,0	5	524	1,0	0,0619	0,28 (0,07; 1,16) p=0,08 Ryc. 71	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,06 Ryc. 72
Draper 2013		2	102	2,0	3	96	3,1	0,6751		
Einstein 2009	zmęczenie	209	526	39,7	262	526	49,8	<b>0,0010</b>	0,81 (0,72; 0,90)	-0,10 (-0,15; -0,04)

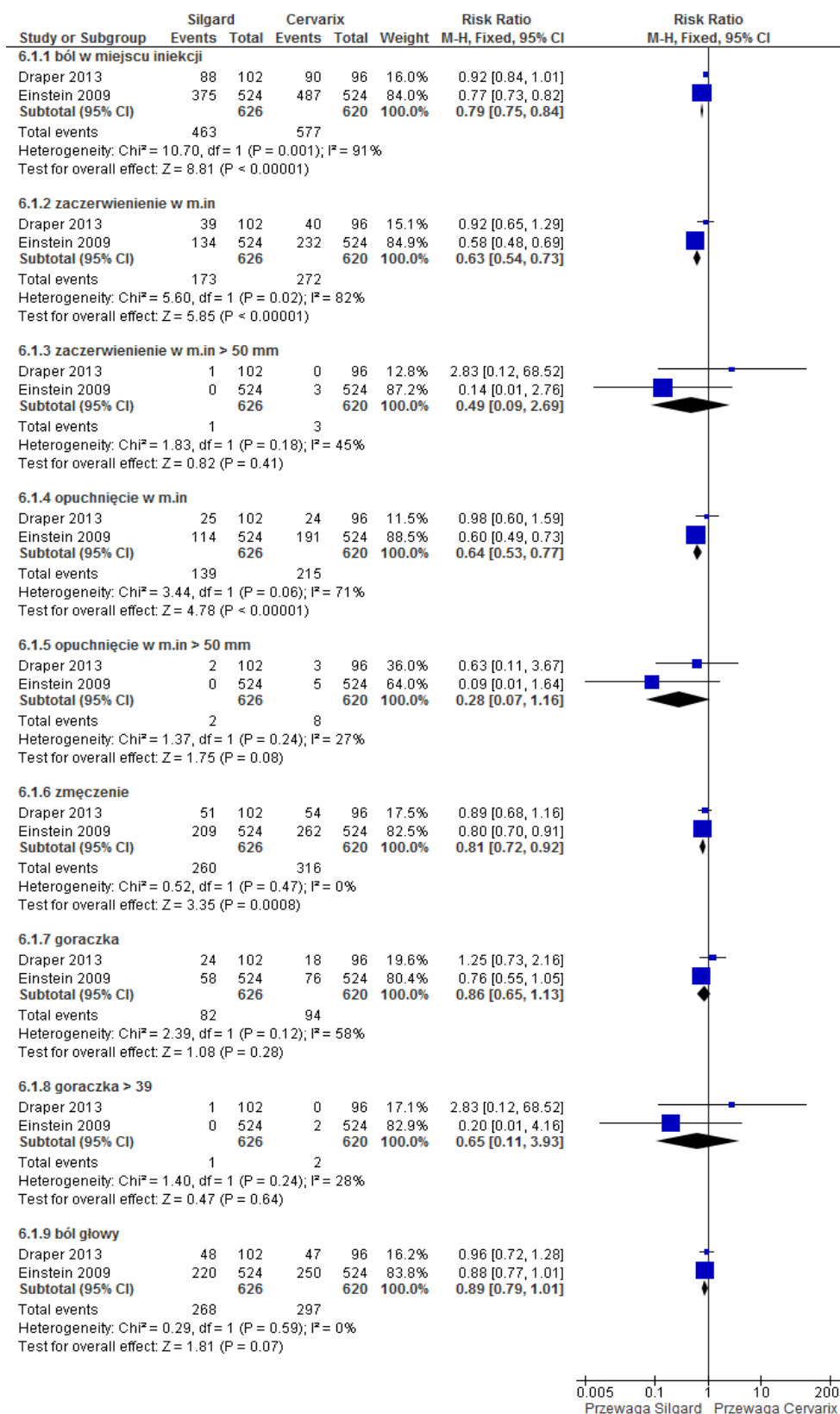
Draper 2013		51	102	50,0	54	96	56,3	0,3960	0,92) p=0,0008 Ryc. 71	p=0,0007 Ryc. 72
Einstein 2009	gorączka	58	526	11,0	76	526	14,4	0,0960	0,93 (0,58; 1,50)	-0,02 (-0,06; 0,02)
Draper 2013		24	102	23,5	18	96	18,8	0,4875	p=0,77 Ryc. 73	p=0,28 Ryc. 74
Einstein 2009	gorączka ≥39°C	0	526	0,0	2	526	0,4	0,4995	0,65 (0,11; 3,93)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Draper 2013		1	102	1,0	0	96	0,0	1,0000	p=0,64 Ryc. 71	p=0,64 Ryc. 72
Einstein 2009	ból głowy	220	526	41,8	250	526	47,5	0,0628	0,89 (0,79; 1,01)	-0,05 (-0,11; 0,00)
Draper 2013		48	102	47,1	47	96	49,0	0,8869	p=0,07 Ryc. 71	p=0,07 Ryc. 72
Einstein 2009	jakiegokolwiek spodziewane AE	427	524	81,5	498	524	95,0	<b>&lt;0,0001</b>	0,86 (0,82; 0,90) p=0,0000	-0,135 (-0,174; - 0,097) p=0,0000
Einstein 2009	ból w miejscu iniekcji, stopień nasilenia 3*	18	524	3,4	91	524	17,4	<b>&lt;0,0001</b>	0,20 (0,12; 0,32) p=0,0000	-0,139 (- 0,175; - 0,103) p=0,0000
Draper 2013	ból w miejscu iniekcji, umiarkowa- ny/ciężki	7	102	6,9	23	96	24,0	<b>0,0012</b>	0,29 (0,13; 0,64) p=0,0022	-0,171 (-0,269; - 0,072) p=0,0007
Einstein 2009	ból stawów	81	526	15,4	114	526	21,7	<b>0,0088</b>	0,71 (0,55; 0,92) p=0,0094	-0,063 (-0,110; - 0,016) p=0,0086
Einstein 2009	ból stawów, stopień nasile- nia: 3	3	526	0,6	13	526	2,5	<b>0,0203</b>	0,23 (0,07; 0,81) p=0,0214	-0,019 (-0,034; - 0,004) p=0,0115
Einstein 2009	zmęczenie, stopień nasile- nia: 3	12	526	2,3	30	526	5,7	<b>0,0067</b>	0,40 (0,21; 0,77) p=0,0064	-0,034 (-0,058; - 0,011) p=0,0044
Draper 2013	zmęczenie, umiarkowa- ny/ciężki	14	102	13,7	19	96	19,8	0,2605	0,69 (0,37; 1,30) p=0,2560	-0,061 (-0,165; 0,043) p=0,2529
Einstein 2009	dolegliwości żołądkowo- jelitowe	139	526	26,4	172	526	32,7	<b>0,0258</b>	0,81 (0,67; 0,98) p=0,0264	-0,063 (-0,118; - 0,008) p=0,0254
Einstein 2009	dolegliwości żołądkowo- jelitowe, stopień nasilenia: 3	12	526	2,3	10	526	1,9	0,8300	1,20 (0,52; 2,75) p=0,6670	0,004 (-0,013; 0,021) p=0,6665
Einstein	ból głowy,	20	526	3,8	19	526	3,6	1,0000	1,05	0,002

2009	stopień nasilenia: 3								(0,57; 1,95) p=0,8704	(-0,021; 0,025) p=0,8704
Draper 2013	ból głowy, umiarkowany/ciężki	12	102	11,8	20	96	20,8	0,1214	0,56 (0,29; 1,09) p=0,0893	-0,091 (-0,193; 0,012) p=0,0829
Einstein 2009	bóle mięśni	103	526	19,6	145	526	27,6	<b>0,0023</b>	0,71 (0,57; 0,89) p=0,0025	-0,080 (-0,131; -0,029) p=0,0022
Einstein 2009	bóle mięśni, stopień nasilenia: 3	8	526	1,5	10	526	1,9	0,8129	0,80 (0,32; 2,01) p=0,6352	-0,004 (-0,019; 0,012) p=0,6344
Einstein 2009	wysypka	18	526	3,4	25	526	4,8	0,3503	0,72 (0,40; 1,30) p=0,2781	-0,013 (-0,037; 0,011) p=0,2754
Einstein 2009	wysypka, stopień nasilenia: 3	1	526	0,2	0	526	0,0	1,0000	3,00 (0,12; 73,48) p=0,5008	0,002 (-0,002; 0,006) p=0,3169
Einstein 2009	pokrzywka	21	526	4,0	26	526	4,9	0,5510	0,81 (0,46; 1,42) p=0,4565	-0,010 (-0,034; 0,015) p=0,4554
Einstein 2009	pokrzywka, stopień nasilenia: 3	2	526	0,4	0	526	0,0	0,4995	5,00 (0,24; 103,90) p=0,2985	0,004 (-0,001; 0,009) p=0,1565
Draper 2013	utrata apetytu	35	102	34,3	34	96	35,4	0,8825	0,97 (0,66; 1,42) p=0,8707	-0,011 (-0,144; 0,122) p=0,8707
Draper 2013	utrata apetytu, umiarkowany/ciężki	9	102	8,8	8	96	8,3	1,0000	1,06 (0,43; 2,63) p=0,9021	0,005 (-0,073; 0,083) p=0,9020
W okresie 14 dni po szczepieniu										
Nelson 2010	ciemnienie skóry	0	6	0,0	1	5	20,0	0,4545	0,29 (0,01; 5,79) p=0,4145	-0,200 (-0,551; 0,151) p=0,2636
	twardość	0	6	0,0	0	5	0,0	-	-	-
	ból	4	6	66,7	4	5	80,0	1,0000	0,83 (0,41; 1,70) p=0,6176	-0,133 (-0,648; 0,382) p=0,6118
	swędzenie	0	6	0,0	0	5	0,0	-	-	-
	zaczerwienienie w miejscu iniekcji	1	6	16,7	0	5	0,0	1,0000	2,57 (0,13; 52,13) p=0,5384	0,167 (-0,132; 0,465) p=0,2733
	łuszczenie się skóry	0	6	0,0	0	5	0,0	-	-	-



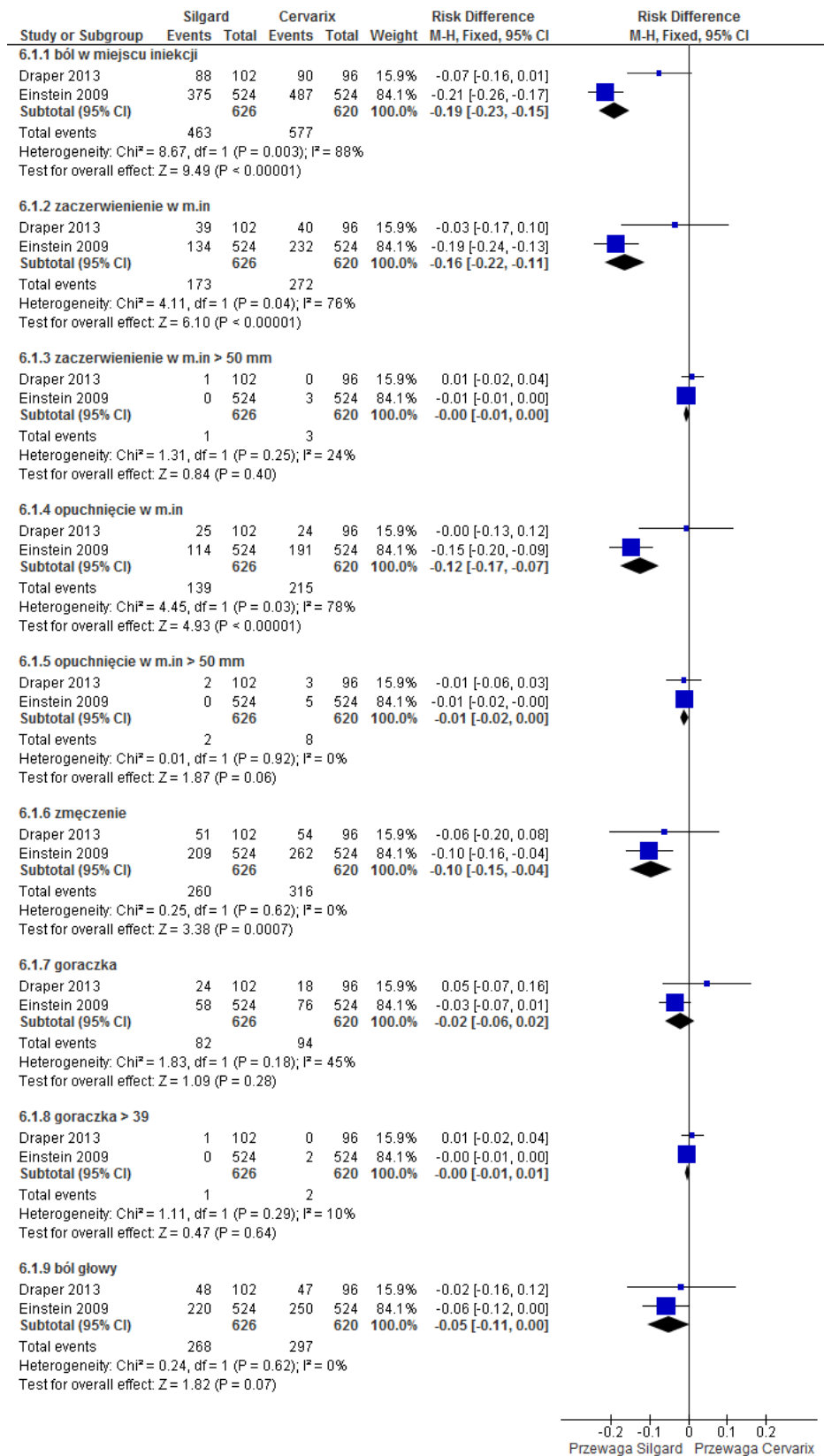
	opuchlizna w miejscu iniekcji	0	6	0,0	0	5	0,0	-	-	-
	tkliwość	3	6	50,0	4	5	80,0	0,5490	0,63 (0,25; 1,56) p=0,3126	-0,300 (-0,832; 0,232) p=0,2690

**Ryc. 71**  
**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs Cervarix®: Miara wyników: ryzyko względne.**



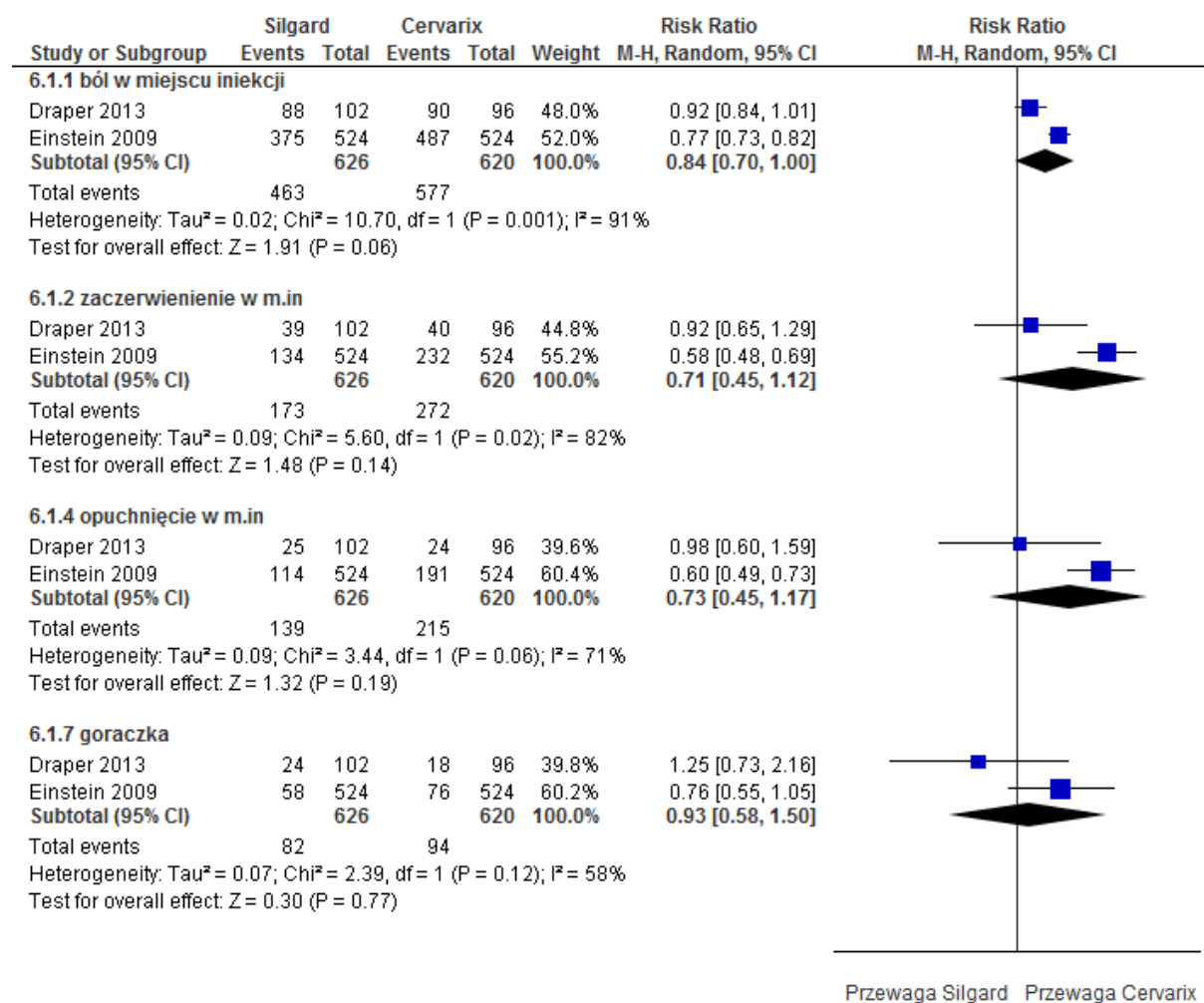
## Ryc. 72

### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs Cervarix®: Miara wyników: różnica ryzyka.



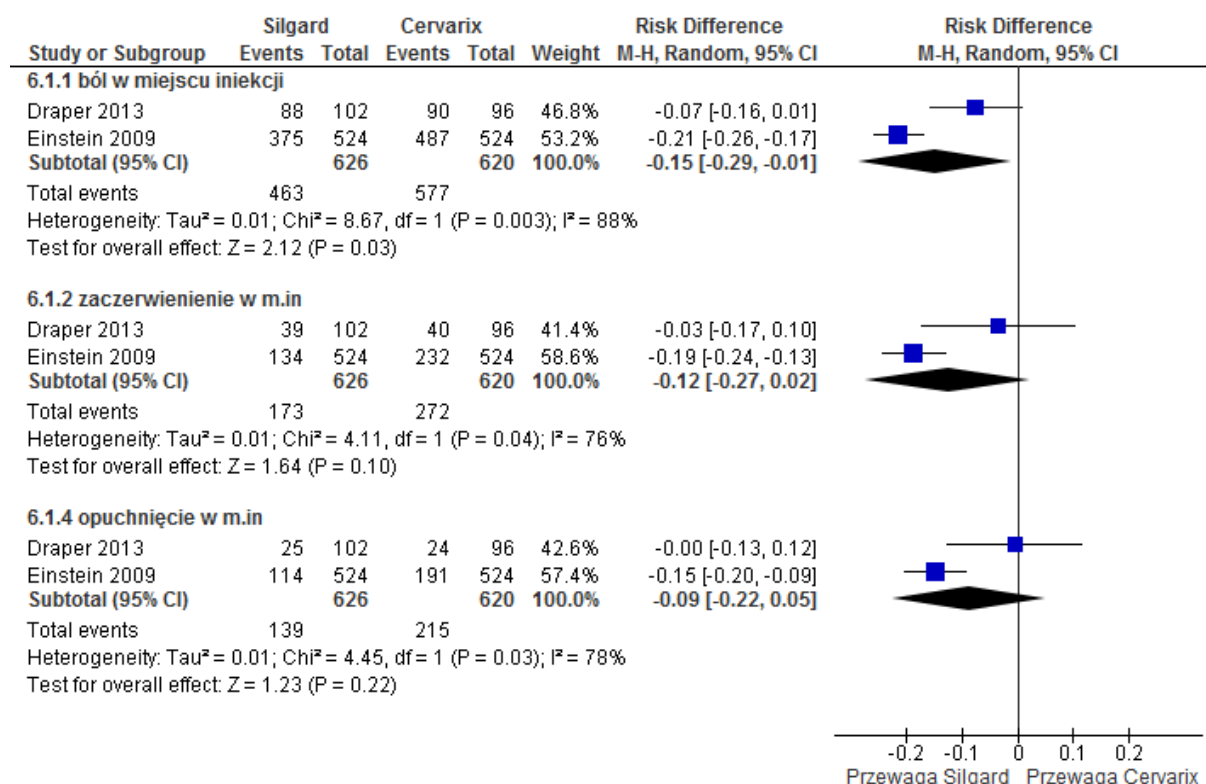
Ryc. 73

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs Cervarix®: Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.**



## Ryc. 74

### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs Cervarix®: Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



## 4.2.10.2 Szczepionka przeciwko HPV vs placebo lub inna szczepionka

### 4.2.10.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepiennym

#### 4.2.10.2.1.1 Silgard®

Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane (w okresie do 2 tygodni od podania szczepionki), były dostępne dla badań P007, P013, P016<sup>††</sup>, P018, P020, Kang 2008, Yoshikawa 2013 oraz Populacji Szczegółowej Oceny Bezpieczeństwa z badania P015, tj. w tym przypadku tylko pacjentów ze Stanów Zjednoczonych, u których dane o zdarzeniach niepożądanych zbierano z wykorzystaniem kart szczepień (ang. *vaccination report card, VRC*). W przypadku badania P016 dane dotyczące bezpieczeństwa pochodziły jedynie od pacjentów, którzy otrzymali Silgard. Dodatkowo zamieszczono dane z badania P019 i P020 dotyczące zdarzeń niepożądanych w całym okresie trwania badania. Dane zamieszczono w Tab. 51.

<sup>††</sup> Badanie P016 (Block 2006) zostało włączone wyłącznie do rozszerzonej analizy bezpieczeństwa, z powodu identycznej interwencji (Silgard) w grupie badanej i kontrolnej (patrz: rozdział 10.11)



**Tab. 51**

**Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: zdarzenia niepożądane ogółem.**

Badanie	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
W okresie do 2 tygodni od szczepienia									
P007	250	272	91,9	242	274	88,3	0,1968	1,05 (1,04; 1,07) p<0,00001 Ryc. 75	0,04 (0,03; 0,06) p<0,00001 Ryc. 76
P013	2497	2673	93,4	2405	2672	90,0	<0,0001		
P015	409	448	91,3	395	447	88,4	0,1522		
P020	1345	1945	69,2	1244	1950	63,8	0,0004		
Kang 2008	91	117	77,8	42	59	71,2	0,3570		
Yoshikawa 2013	433	480	90,2	393	468	84,0	0,0042		
P018*	963	1165	82,7	392	584	67,1	<0,0001	1,23 (1,16; 1,31) p<0,00001	0,16 (0,11; 0,20) p<0,00001
P016	1341	1498	89,5	-	-	-	-	-	-
Cały okres badania									
P019	1645	1890	87,0	1535	1888	81,3	<0,0001	1,07 (1,05; 1,10) p<0,00001 Ryc. 75	0,05 (0,03; 0,07) p<0,00001 Ryc. 76
P020	1346	1945	69,2	1252	1950	64,2	0,0009		

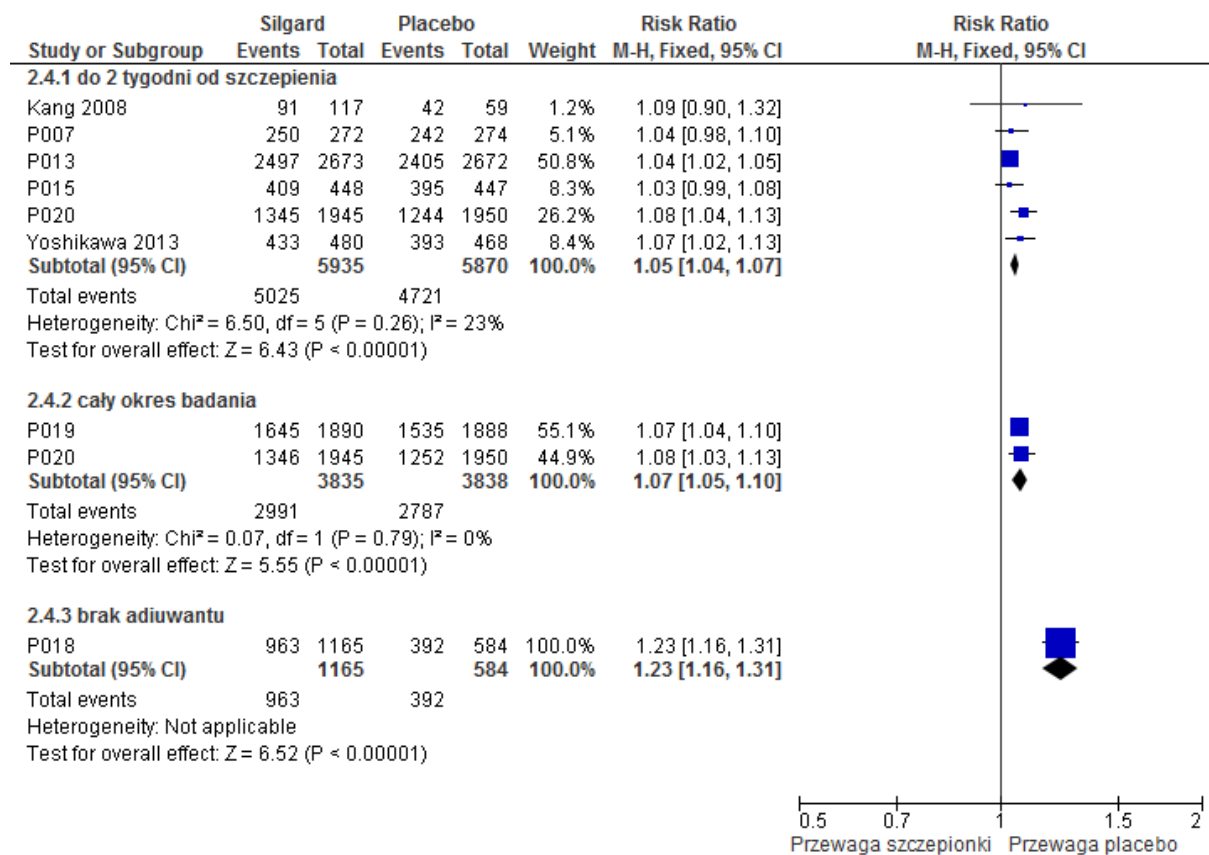
W badaniu P018 placebo zawierało roztwór soli fizjologicznych, natomiast w pozostałych badaniach szczepionki Silgard® placebo zawierało adiuwant. Badanie P018 zostało wykluczone z metaanalizy badań dla zdarzeń niepożądanych ogółem z uwagi na:

- brak adiuwantu lub innego składnika placebo mogącego brać udział w powstawaniu reakcji immunologicznej (zaczerwienienie, ból oraz opuchlizna w miejscu iniekcji są wynikiem odpowiedzi immunologicznej)
- oraz znaczny udział zdarzeń w miejscu iniekcji w ogólnej liczbie zdarzeń niepożądanych.

Wynik metaanalizy badań wskazuje na istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w okresie do 2 tygodni od szczepienia [RR=1,05; (95%CI: 1,04; 1,07)], ale również podczas całego okresu badania [RR=1,07; (95%CI: 1,05; 1,1)] (Ryc. 75, Ryc. 76).

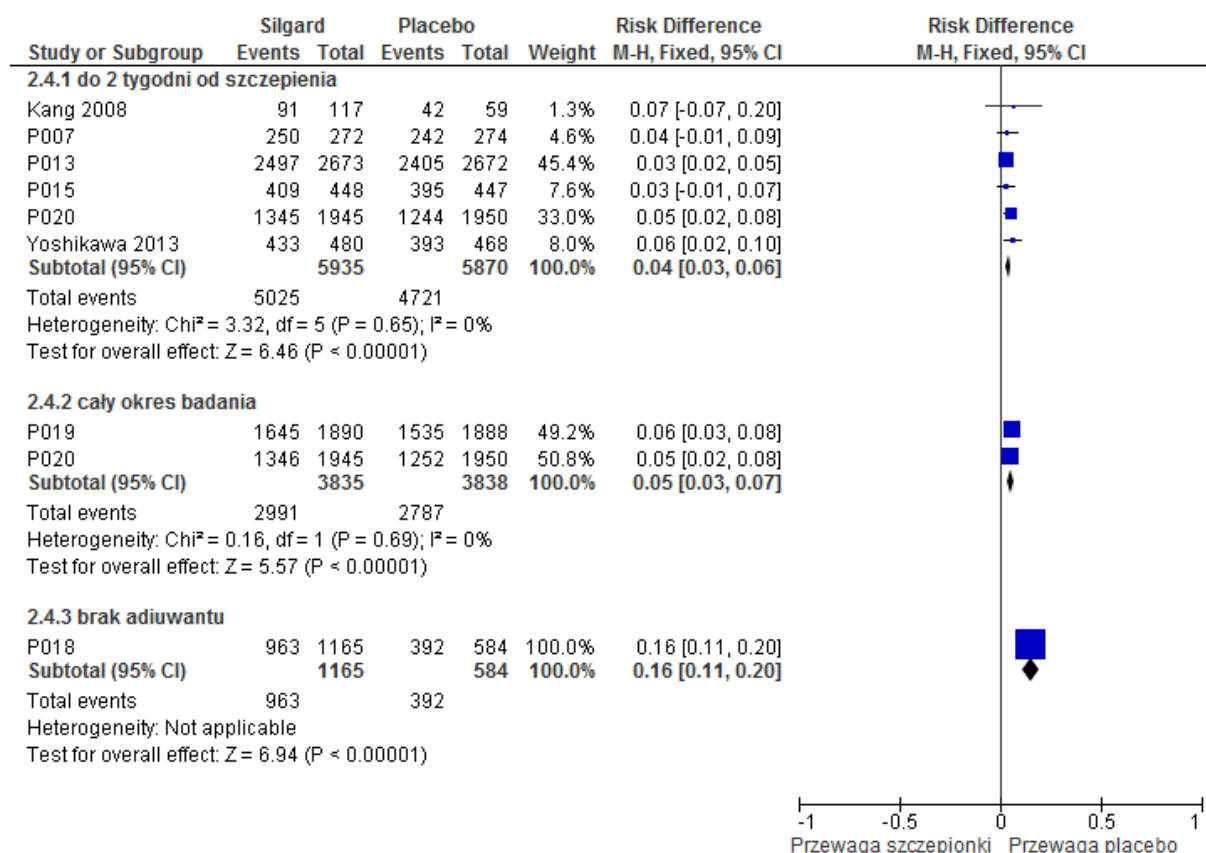
## Ryc. 75

### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane ogólnie. Miara wyników: ryzyko względne.



Ryc. 76

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: różnica ryzyka.**



Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem zamieszczono w publikacjach z badań: P007, P016 (brak grupy kontrolnej nie otrzymującej szczepionki Silgard®), P020, P019, Kang 2008, Yoshikawa 2013 oraz Li 2013. W 4 z 6 badań porównujących Silgard® z placebo zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z przynajmniej jednym zdarzeniem niepożądanym związanym ze szczepieniem (Tab. 52).

Tab. 52

**Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem.**

Badanie	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
W okresie do 2 tygodni od szczepienia									
P007	243	272	89,3	225	274	82,1	<b>0,0198</b>	1,12 (1,08; 1,16) p<0,00001 Ryc. 77	0,07 (0,05; 0,10) p<0,00001 Ryc. 78
P020*	1242	1945	63,9	1134	1950	58,2	<b>0,0003</b>		
Kang 2008	85	117	72,6	35	59	59,3	0,0872		
Yoshikawa 2013	417	480	86,9	347	468	74,1	<b>&lt;0,0001</b>		
Li 2012	153	302	50,7	131	298	44,0	0,1002		
P016	1293	1498	86,3	-	-	-	-	-	-
Cały okres badania									



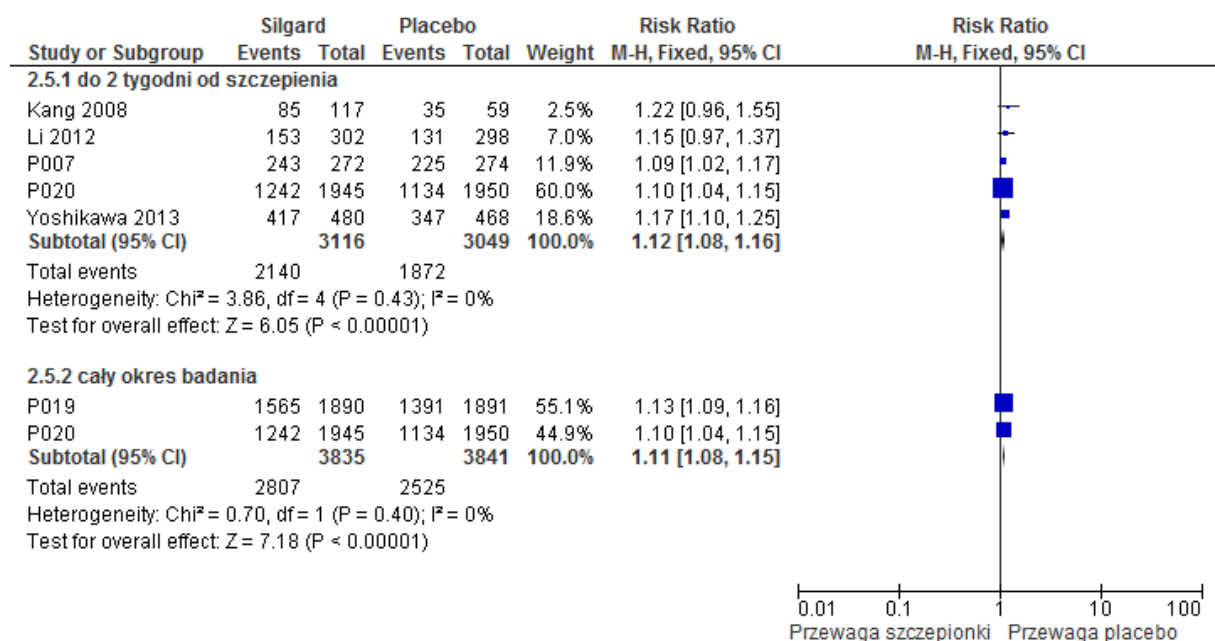
P020*	1242	1945	63,9	1134	1950	58,2	<b>0,0003</b>	1,11 (1,08; 1,15) p<0,00001 Ryc. 77	0,08 (0,04; 0,11) p<0,0001 Ryc. 79
P019	1565	1890	82,8	1391	1891	73,6	<b>&lt;0,0001</b>		

\* liczba zdarzeń w okresie do 2 tygodni od podania dawki szczepionki była taka sama jak dla całego okresu badania.

Metaanaliza badań wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem w grupie otrzymującej szczepionkę Silgard® (Ryc. 77, Ryc. 78, Ryc. 79).

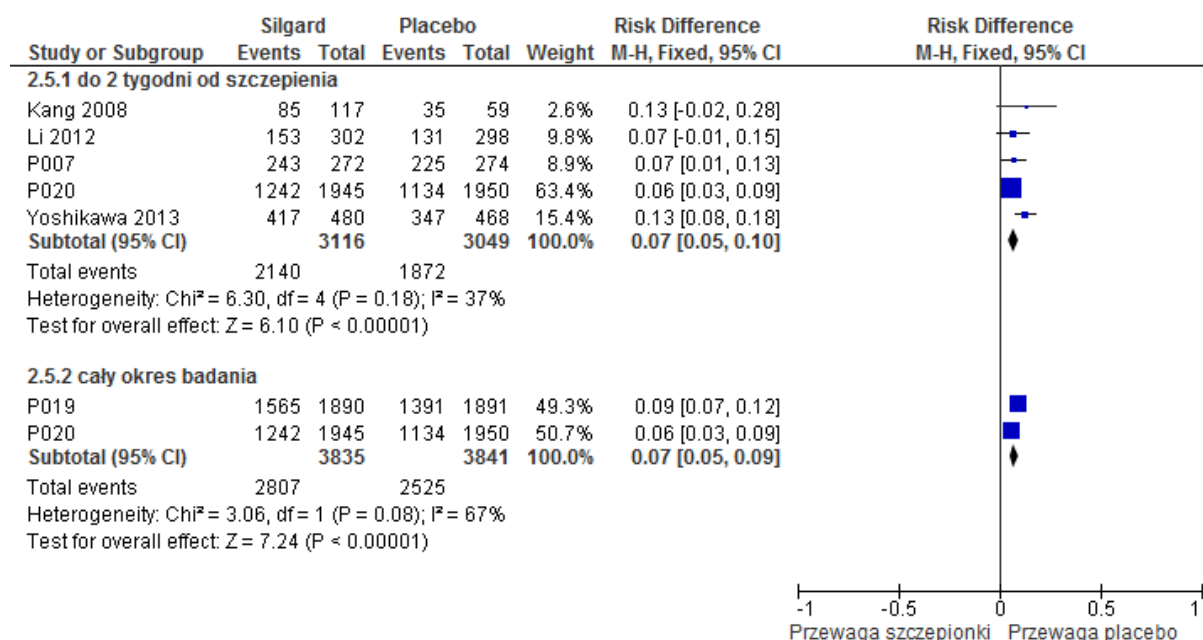
### Ryc. 77

#### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne.



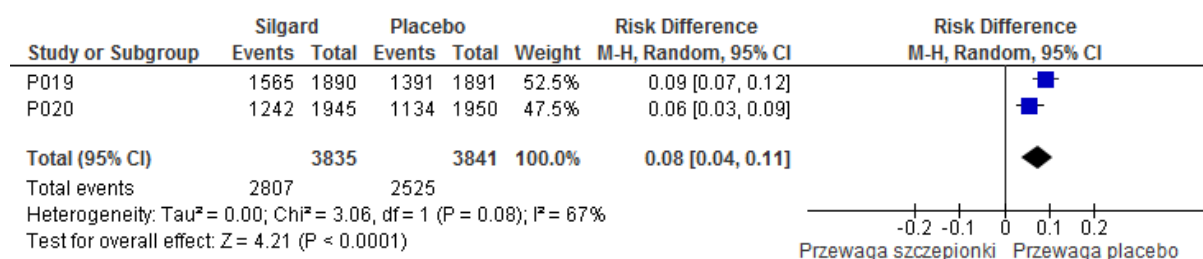
Ryc. 78

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 79

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem (cały okres badania). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



#### 4.2.10.2.1.2 Cervarix®

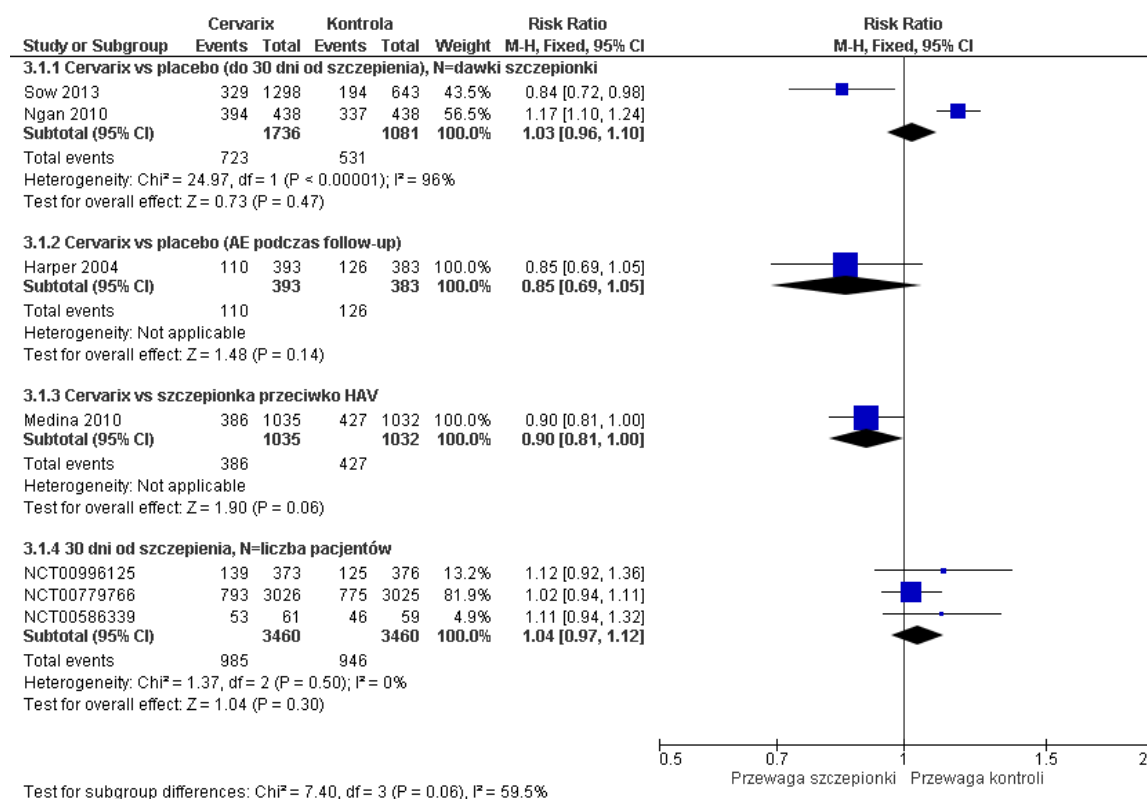
Dane dotyczące ogólnej liczby zdarzeń niepożądanych nie raportowano we wszystkich badaniach. W badaniach, w których raportowano ogólną liczbę zdarzeń niepożądanych okresie obserwacyjnym badania odsetek pacjentów z przynajmniej jednym zgłoszonym zdarzeniem niepożądany nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami. W badaniu Ngan 2010 stwierdzono istotnie statystycznie więcej dawek, po których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenia niepożądane w grupie zaszczepionych szczepionką Silgard® w porównaniu z placebo. W pozostałych badaniach różnica ta była nieistotna statystycznie – Tab. 53.

**Tab. 53**  
**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane ogółem.**

Badanie	Cervarix®				Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	%	n	N	%			
<b>Porównanie z placebo</b>										
N=liczba pacjentów										
Harper 2004 (w okresie follow-up)	110	393	37,3	126	383	37,3	0,1373	0,85 (0,69; 1,05) p=0,14	-0,05 (-0,11; 0,02) p=0,14	
NCT00996125*	139	373	37,3	125	376	33,2	0,2495	1,04 (0,97; 1,12) p=0,30 Ryc. 80	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,30 Ryc. 82	
NCT00586339*	53	61	86,9	46	59	78,0	0,2347			
NCT00779766 *	793	3026	26,2	775	3025	25,6	0,6027			
W okresie do 30 dni od dawki szczepionki										
N=dawki szczepionki										
Sow 2013‡	329	1298	25,3	194	643	30,2	<b>0,0241</b>	1,00 (0,66; 1,49) p=0,98 Ryc. 81	0,04 (-0,14; 0,22) p=0,66 Ryc. 84	
Ngan 2010	394	438	90,0	337	438	76,9	< <b>0,0001</b>			
Stopień nasilenia 3										
N=dawki szczepionki										
Sow 2013	6	1298	0,5	1	643	0,2	0,2887	2,97 (0,36; 24,64) p=0,3127	0,003 (-0,002; 0,008) p=0,2090	
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>										
N=dawki szczepionki										
Medina 2010	386	1035	37,3	427	1032	41,4	0,0575	0,90 (0,81; 1,00) p=0,06	-0,04 (-0,08; 0,00) p=0,06	
* w okresie do 30 dni od dawki szczepionki,										
‡ N=dawki szczepionki										

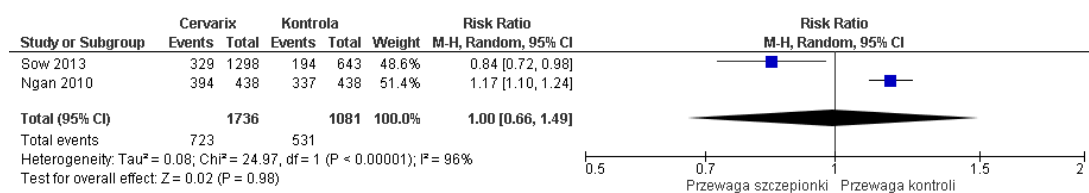
**Ryc. 80**

**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.**



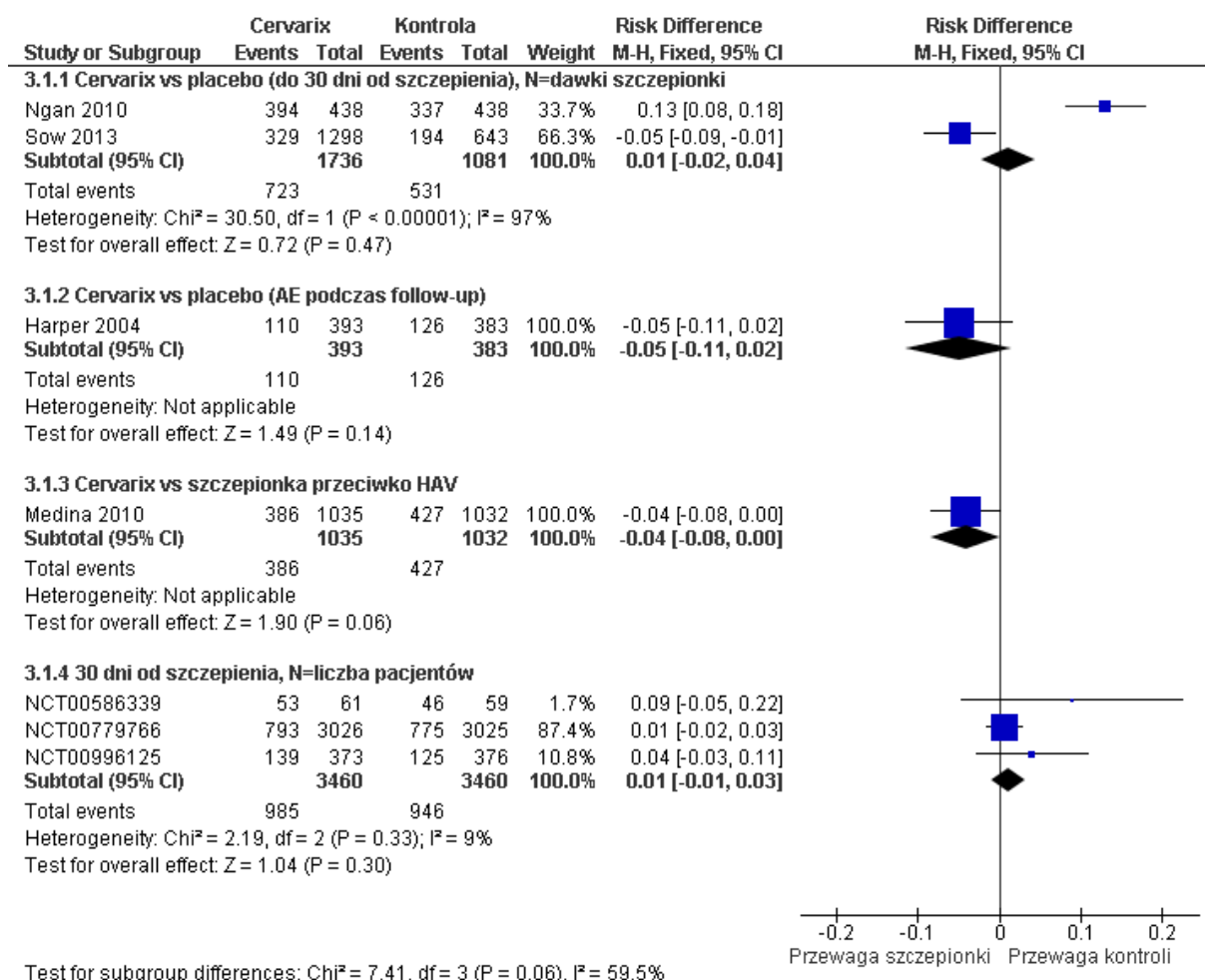
**Ryc. 81**

**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.**



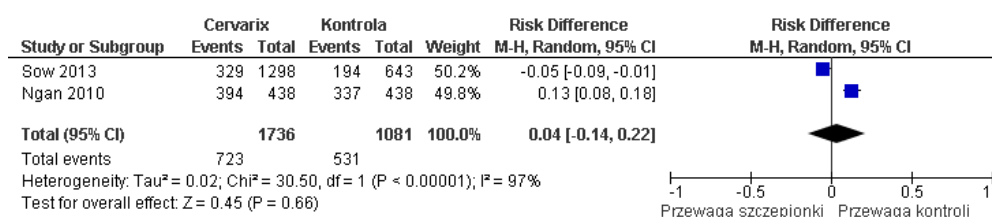
## Ryc. 82

**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.**



## Ryc. 83

**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**



Odsetek pacjentów, którzy raportowali co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane ze szczepieniem był porównywalny pomiędzy grupami w badaniach Medina 2010, NCT00586339, NCT00779766 i Sow 2013 (Tab. 54, Ryc. 84, Ryc. 85, Ryc. 86, Ryc. 87).

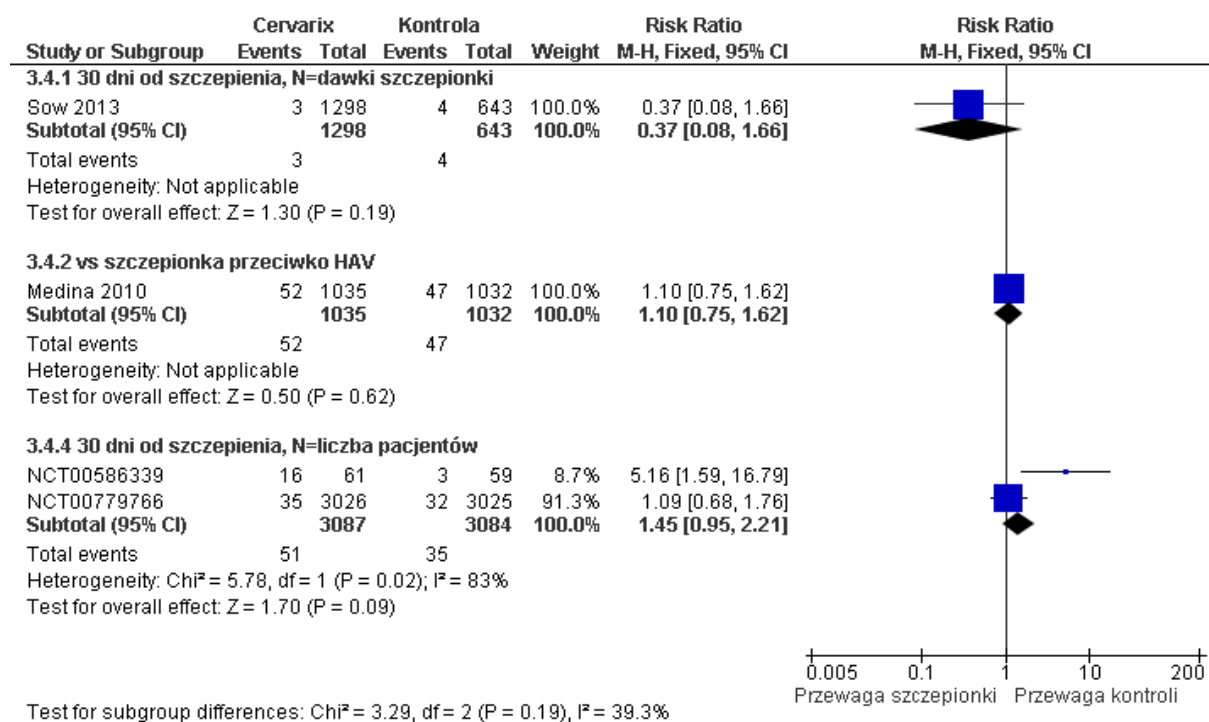


**Tab. 54**  
**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem.**

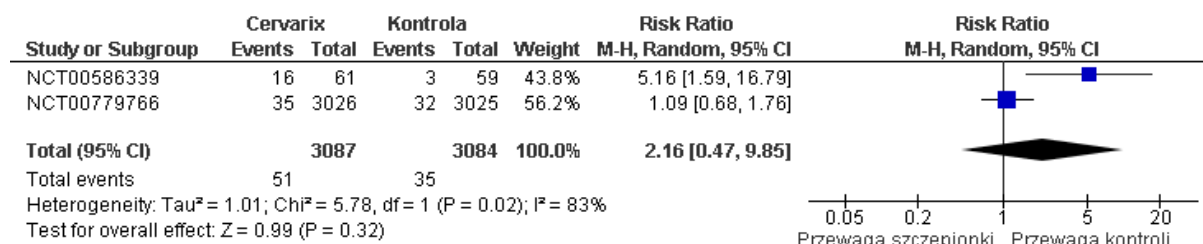
Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>									
Medina 2010	52	1035	5,0	47	1032	4,6	0,6169	1,10 (0,75; 1,62) p=0,62	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,62
<b>Porównanie z placebo</b>									
N=liczba pacjentów									
NCT00586339*	16	61	26,2	3	59	5,1	0,0021	2,16 (0,47; 9,85) p=0,32 Ryc. 85	0,10 (-0,12; 0,32) p=0,39 Ryc. 86
NCT00779766*	35	3026	1,2	32	3025	1,1	0,7135		
N=dawki szczepionki									
Sow 2013*	3	1298	0,2	4	643	0,6	0,1762	0,37 (0,08; 1,66) p=0,19	-0,00 (-0,01, 0,00) p=0,25

\* w okresie do 30 dni od dawki szczepionki,

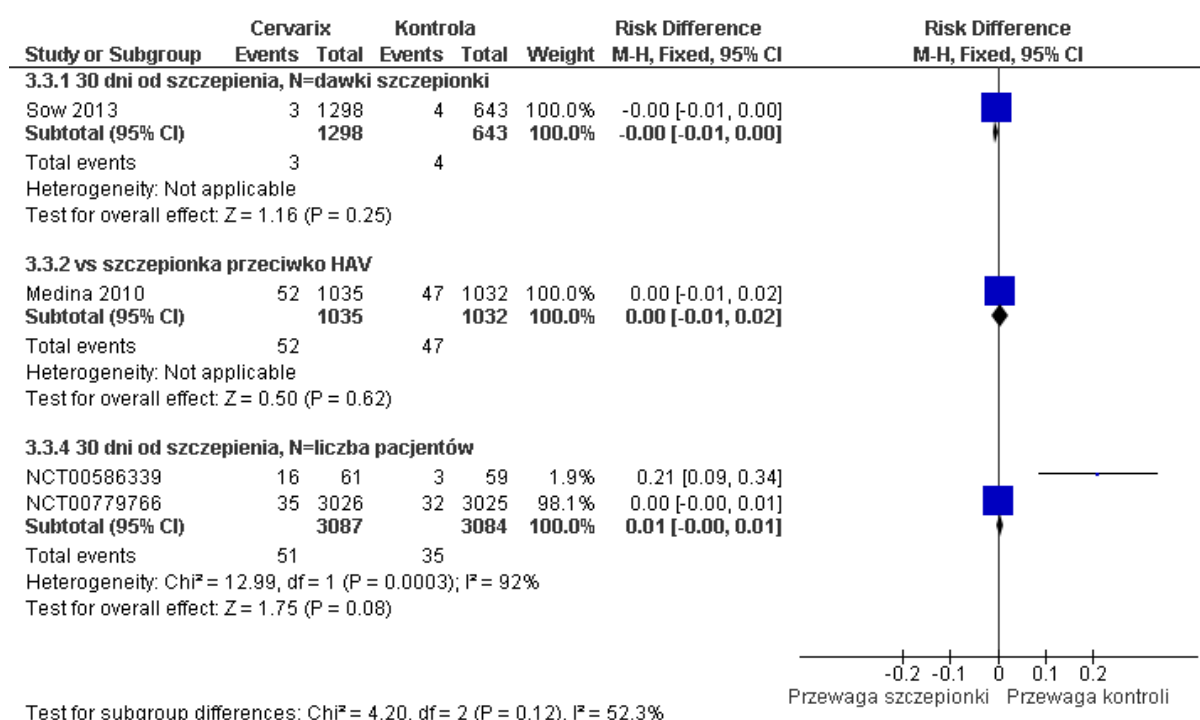
**Ryc. 84**  
**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem.**  
 Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.



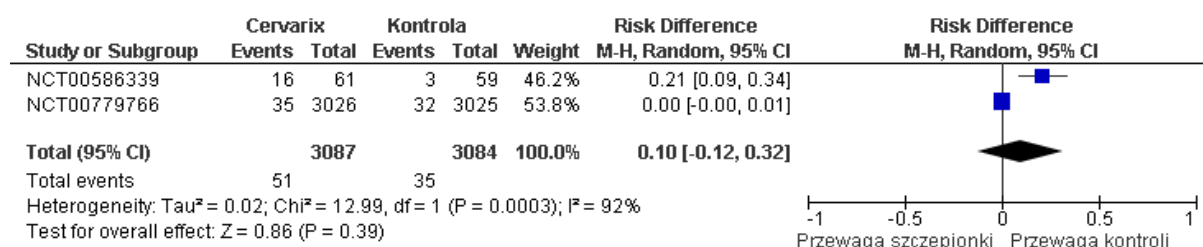
Ryc. 85 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.



Ryc. 86 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.



Ryc. 87 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



#### 4.2.10.2.2 Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji

##### 4.2.10.2.2.1 Silgard®

Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane w miejscu iniekcji w okresie do 15 dni od szczepienia, dostępne są dla badań P007, P013, P016, P018, P020, Kang2008, Levin 2010, Yoshikawa 2013., Li 2012 oraz Populacji Szczegółowej Oceny Bezpieczeństwa z badania P015, tj. w tym przypadku tylko pacjentów ze Stanów Zjednoczonych, u których dane o działaniach niepożądanych zbierano z wykorzystaniem kart szczepień (ang. *vaccination report card*, VRC). W przypadku badania P016 dane dotyczące bezpieczeństwa pochodziły jedynie od pacjentów, którzy otrzymali Silgard. W publikacji z badania P019 i P020 zamieszczono informacje o liczbie zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji występujących podczas całego okresu badania.

Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji obserwowano znamienne częściej w grupie zaszczepionej szczepionką Silgard® we wszystkich badaniach z wyjątkiem badania Levin 2010 oraz Li 2012 (Tab. 55).

**Tab. 55**

#### Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji.

Badanie	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
W okresie do 15 dni od szczepienia									
P007	234	272	86,0	212	274	77,4	<b>0,0108</b>	1,12 (1,06; 1,14) p<0,0001 Ryc. 88	0,08 (0,06; 0,09) p<0,00001 Ryc. 90
P013	2353	2673	88,0	2133	2672	79,8	<b>&lt;0,0001</b>		
P015	379	448	84,6	349	447	78,1	<b>0,0123</b>		
P020	1169	1945	60,1	1047	1950	53,7	<b>0,0001</b>		
Kang 2008	85	117	72,6	33	59	55,9	<b>0,0287</b>		
Levin 2010	21	96	21,9	3	30	10,0	0,1885		
Yoshikawa 2013	409	480	85,2	347	468	74,1	<b>&lt;0,0001</b>		
Li 2012	66	302	21,9	40	298	13,4	0,0074		
P016	1210	1498	80,8	-	-	-	-	-	-
P018†	877	1165	75,3	292	584	50,0	<b>&lt;0,0001</b>	1,51 (1,38; 1,64) p<0,00001	0,25 (0,21; 0,30) p<0,00001
Cały okres badania									
P019	1450	1890	76,7	1213	1889	64,2	<b>&lt;0,0001</b>	1,09 (1,04; 1,14) p=0,0005 Ryc. 89	0,06 (0,04; 0,08) p<0,00001 Ryc. 90
P020*	1169	1945	60,1	1047	1950	53,7	<b>0,0001</b>		

\* liczba zdarzeń w okresie do 5 dni od podania dawki szczepionki była taka sama jak dla całego okresu badania.

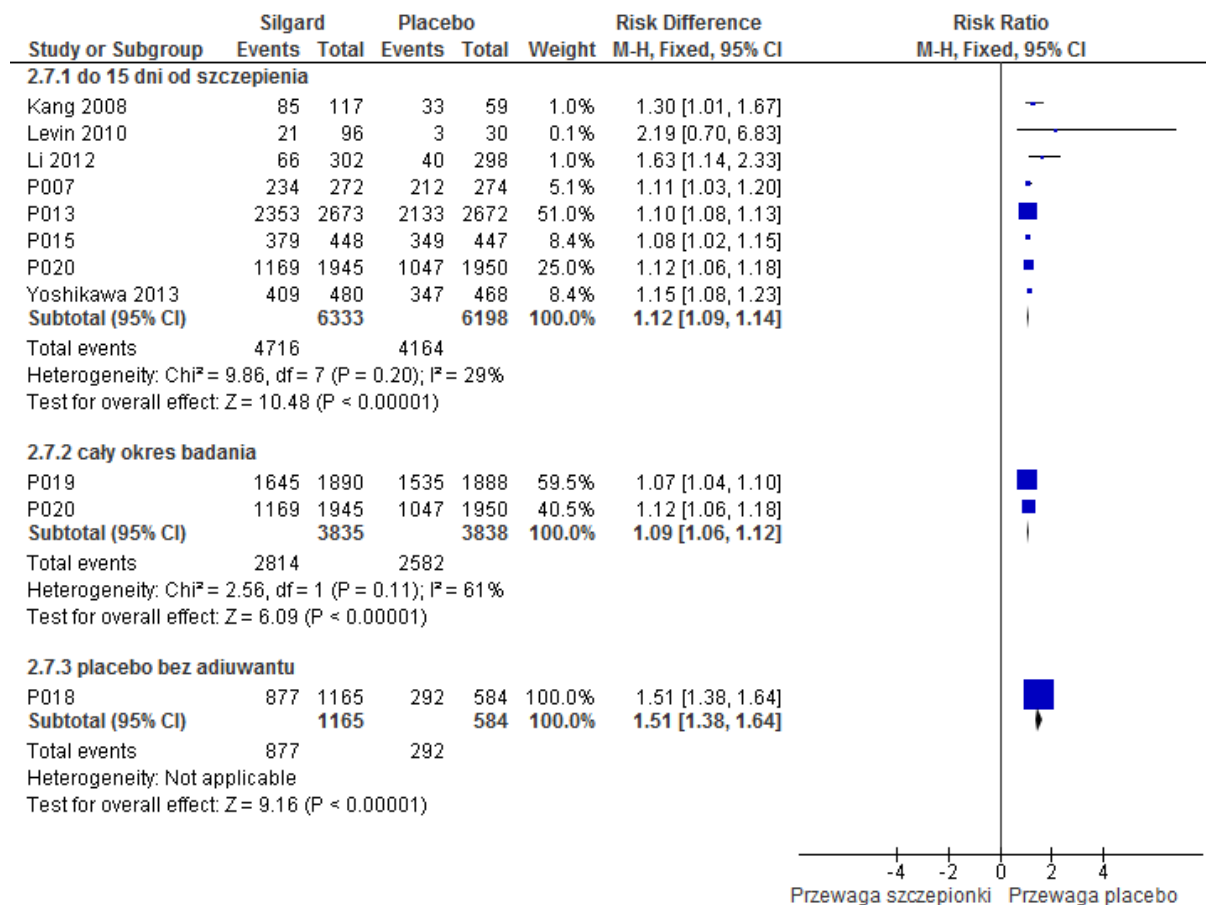
† placebo nie zawierało adiuwantu

Z metaanalizy badań wykluczono badanie P018 ze względu na skład stosowanego placebo, tj. brak adiuwantu. Ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w miejscu

wstrzyknięcia w okresie do 15 dni od szczepienia było 1,12 razy większe w grupie za-  
 szczepionej szczepionką Silgard® w porównaniu z grupą kontrolną. Podobną zależność  
 zaobserwowano dla całego okresu badania, natomiast w badaniu P018 różnica pomię-  
 dzy badanymi grupami była większa, tj. 1,51 razy. Wyniki przedstawiono na Ryc. 88,  
 Ryc. 89 i Ryc. 90.

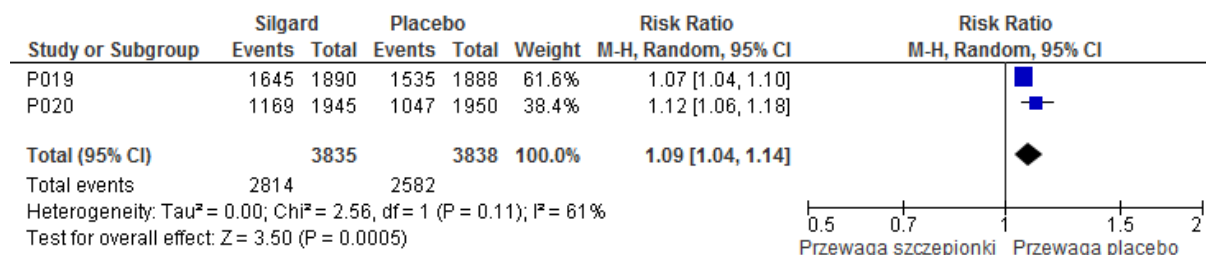
### Ryc. 88

#### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne.



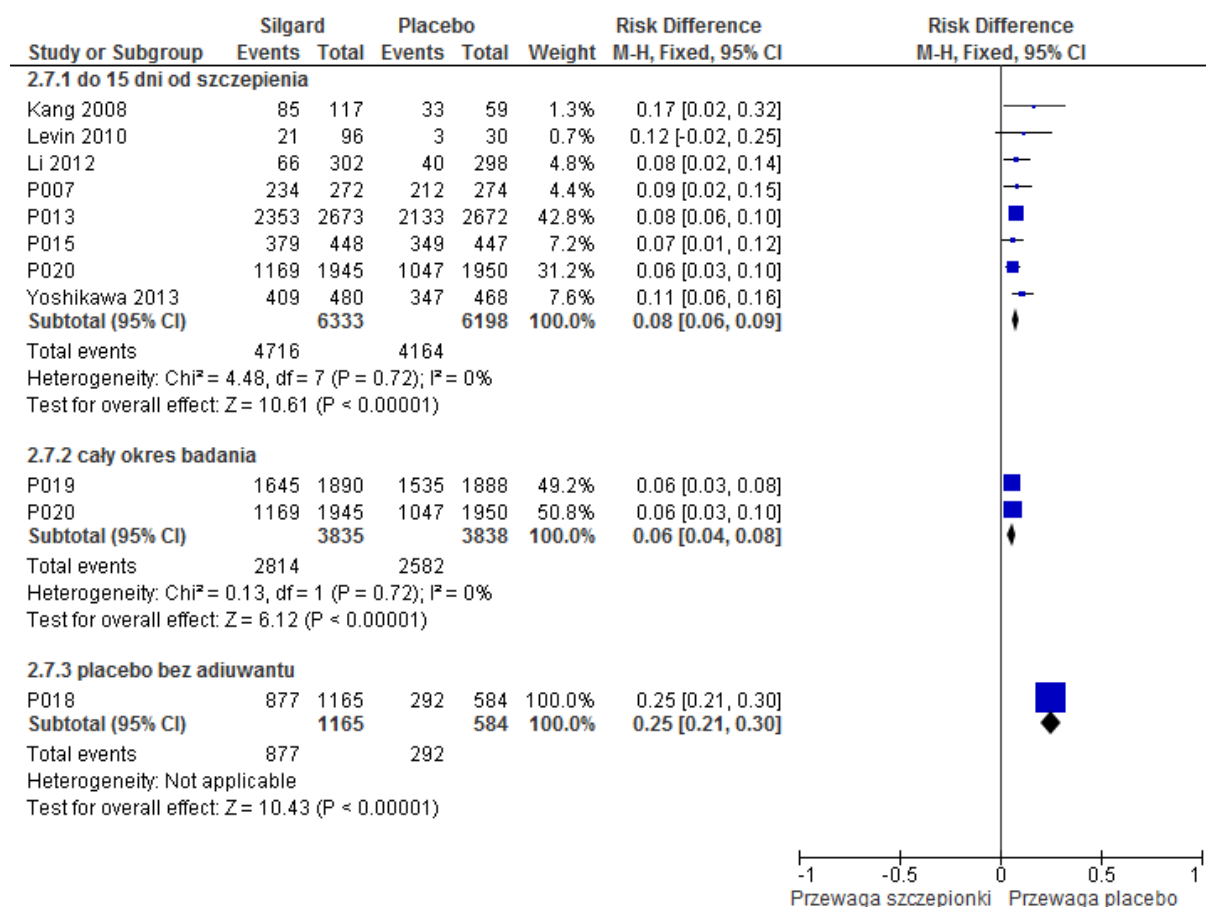
### Ryc. 89

#### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji (w całym okresie badania). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.



Ryc. 90

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka.**



W większości publikacji zamieszczono informację o częstości występowania zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji, które oceniono jako związane ze szczepieniem. We wszystkich badaniach porównujących Silgard® z placebo zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w miejscu iniekcji związane ze szczepieniem, w grupie zaszczepionych przeciwko HPV (Tab. 56).

Tab. 56

**Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w miejscu iniekcji.**

Badanie	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
W okresie do 15 dni od szczepienia									
P007	234	272	86,0	212	274	77,4	<b>0,0108</b>	1,13 (1,09; 1,18) p<0,00001 Ryc. 91	0,09 (0,05; 0,13) p<0,0001 Ryc. 94
P020*	1169	1945	60,1	1046	1950	53,6	<b>&lt;0,0001</b>		
Yoshikawa 2013	408	480	85,0	338	468	72,2	<b>&lt;0,0001</b>		
P016	1210	1498	80,8	-	-	-	-	-	-



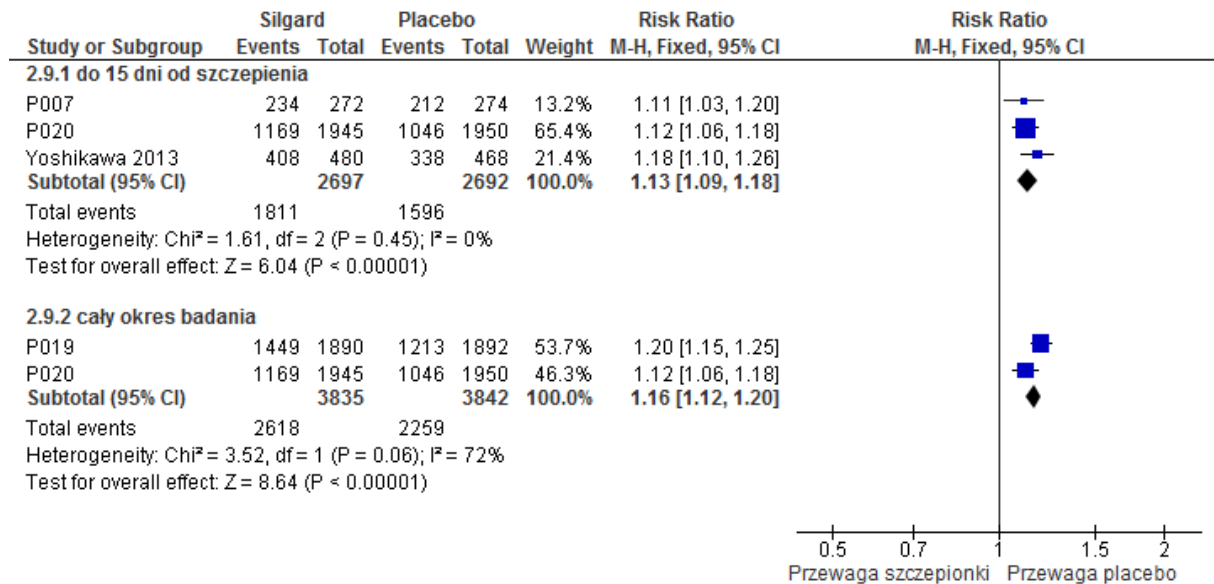
Cały okres badania									
P019	1449	1890	76,7	1213	1892	64,1	<0,0001	1,16 (1,09; 1,24) p<0,00001 Ryc. 92	0,10 (0,04; 0,16) p=0,002 Ryc. 93
P020*	1169	1945	60,1	1046	1950	53,6	<0,0001		

\* liczba zdarzeń w okresie do 15 dni od podania dawki szczepionki była taka sama jak dla całego okresu badania.

Metaanaliza badań wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego ze szczepieniem w miejscu iniekcji w grupie zaszczepionej przeciwko HPV w porównaniu z grupą kontrolną (Ryc. 91, Ryc. 92, Ryc. 93, Ryc. 94).

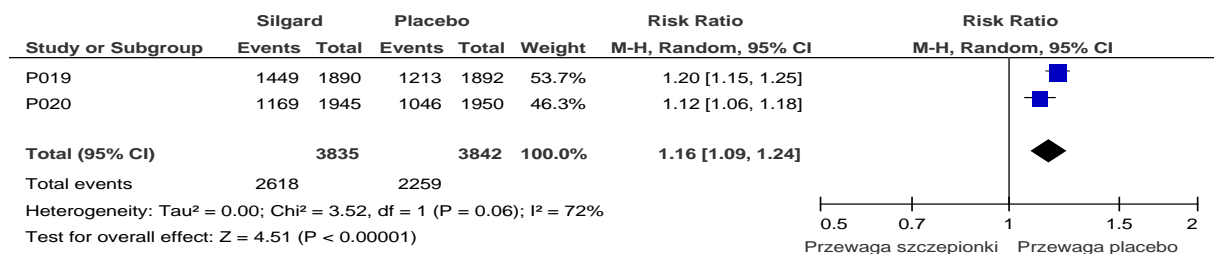
### Ryc. 91

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji związane ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne.**



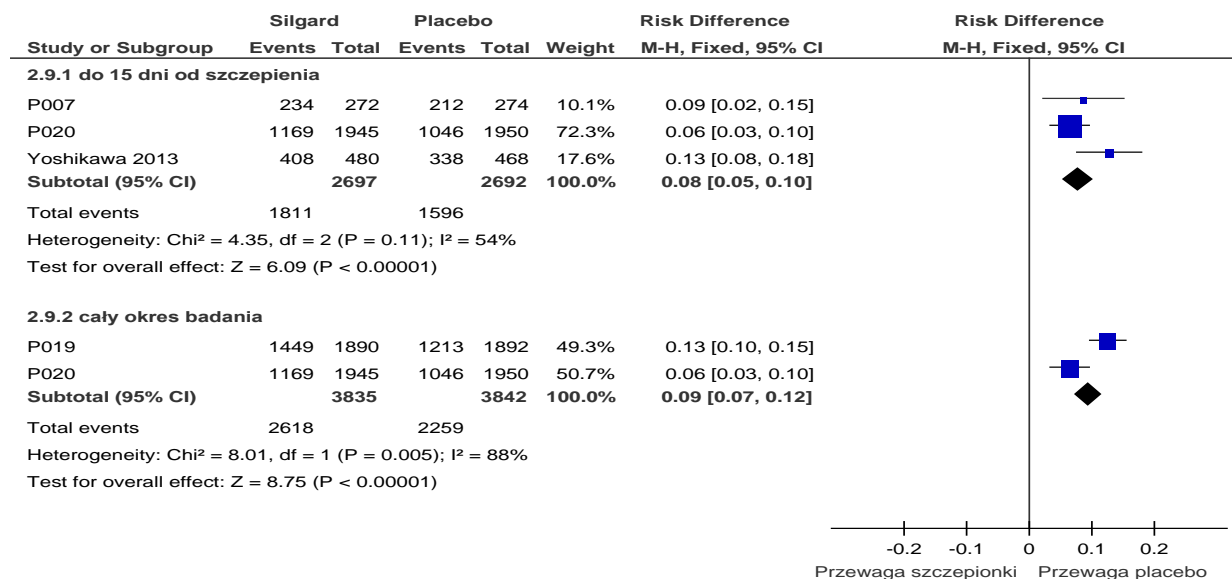
### Ryc. 92

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji związane ze szczepieniem (w całym okresie badania). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.**



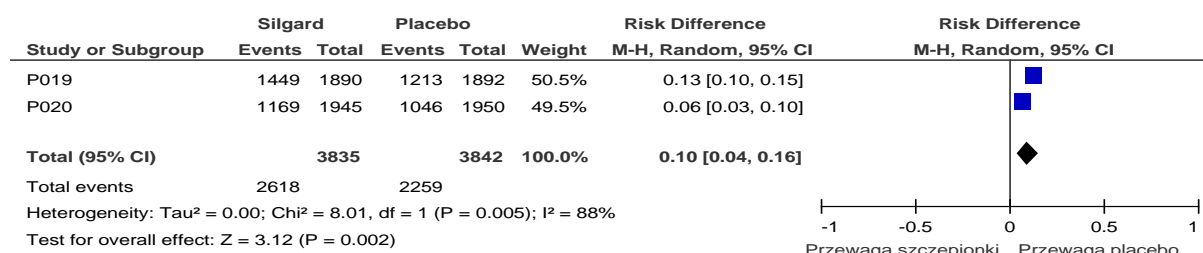
Ryc. 93

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji związane ze szczepieniem. Miara wyników: różnica ryzyka.**



Ryc. 94

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji związane ze szczepieniem (w całym okresie badania). Miara wyników: różnica ryzyka. Mode efektów losowych.**



Spośród zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji najczęściej występowały: ból, opuchlizna oraz rumień.

W 8 z 9 badań ból w miejscu iniekcji w okresie do 5 dni od szczepienia obserwowano istotnie częściej w grupie zaszczepionej przeciwko HPV w porównaniu z grupą kontrolną (Tab. 57).

Tab. 57

**Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: ból w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia).**

Badanie	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Kang 2008	85	117	72,6	30	59	50,8	<b>0,0069</b>	1,14 (1,12; 1,17) p<0,00001	0,09 (0,07; 0,11) p<0,00001
P007	232	272	85,3	209	274	76,3	<b>0,0090</b>		
P013	2281	2673	85,3	2014	2672	75,4	<b>&lt;0,0001</b>		



P015	372	448	83,0	339	447	75,8	<b>0,0077</b>	Ryc. 95	Ryc. 96
P020	1113	1945	57,2	991	1950	50,8	<b>0,0001</b>		
NCT00411749†	69	82	84,1	19	25	76,0	0,3771		
Yoshikawa 2013 (NCT00378560)†	397	480	82,7	316	468	67,5	<b>&lt;0,0001</b>		
Li 2012 (NCT00496626)	61	302	20,2	39	298	13,1	<b>0,0214</b>		
P018*	853	1165	73,2	265	584	45,4	<b>&lt;0,0001</b>	1,61 (1,47; 1,78) p<0,00001	0,28 (0,23; 0,33) p<0,00001

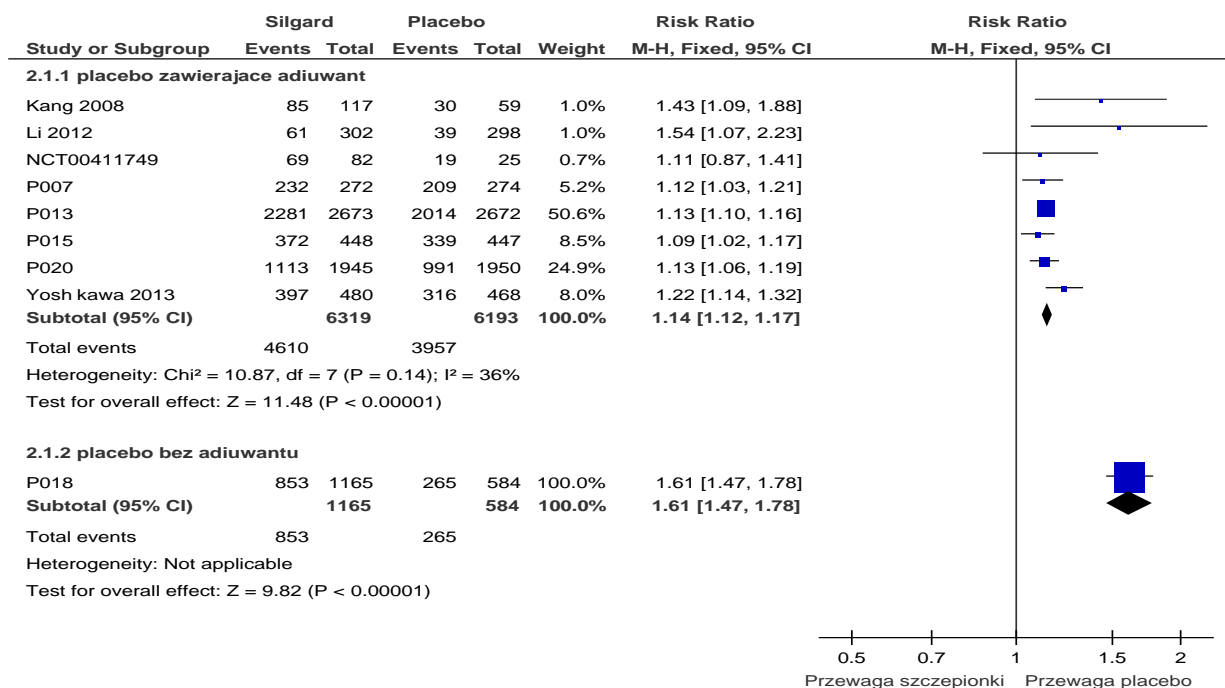
\* placebo nie zawierało adiuwantu

† nie zamieszczono informacji o okresie zbierania informacji

Z metaanalizy wykluczono badanie P018 ze względu na placebo niezawierające adiuwantu. W badaniu P018 ryzyko względne wyniosło 1,61 (95%CI: 1,47; 1,78) przy różnicy ryzyka wynoszącej 0,28 (95%CI: 0,23; 0,33). Z metaanalizy wynika, że ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji było 1,14 raza większe (95%CI: 1,12; 1,17) w grupie zaszczepionych szczepionką Silgard® w porównaniu do grupy kontrolnej z różnicą ryzyka na poziomie 9% (95%CI: 0,07; 0,11) (Ryc. 95, Ryc. 96).

### Ryc. 95

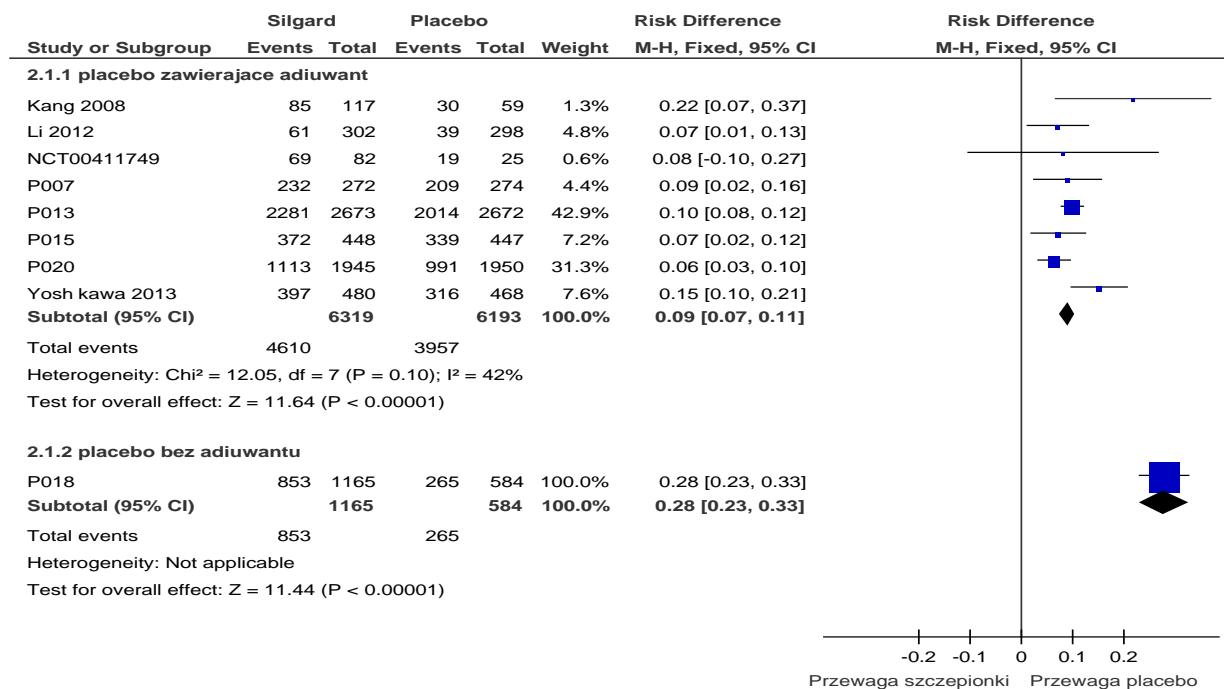
**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: ból w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia). Miara wyników: ryzyko względne.**





Ryc. 96

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: ból w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia). Miara wyników: różnica ryzyka.**



W 3 z 8 badań zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z zaczerwienieniem w miejscu iniekcji w grupie zaszczepionych przeciwko HPV w porównaniu z kontrolą. Jednym z tych trzech badań było badanie, w którym pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali placebo bez adiuwantu. W pozostałych badaniach różnica pomiędzy badanymi grupami nie była istotna statystycznie (Tab. 58).

Tab. 58

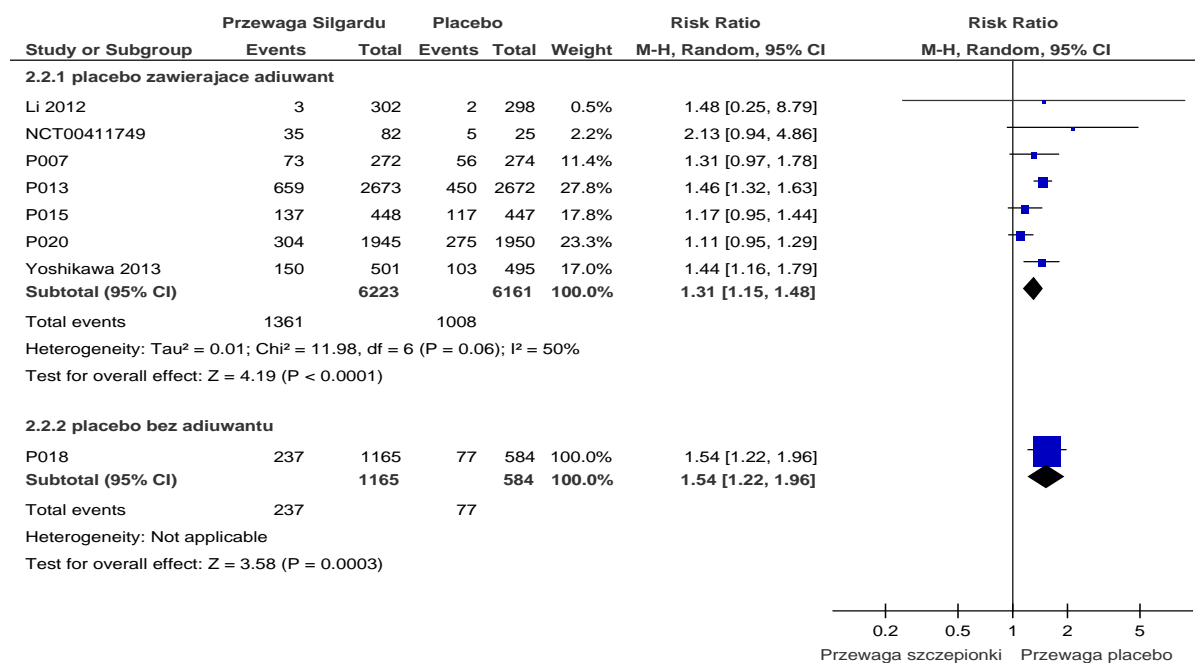
**Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: zaczerwienienie w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia).**

Badanie	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
P007	73	272	26,8	56	274	20,4	0,0784 <b>&lt;0,0001</b> 0,1438 0,1804 0,0579 <b>0,0009</b> 1,0000	1,31 (1,15; 1,48) p<0,0001 Ryc. 97	0,05 (0,01; 0,10) p<0,00001 Ryc. 98
P013	659	2673	24,7	450	2672	16,8			
P015	137	448	30,6	117	447	26,2			
P020	304	1945	15,6	275	1950	14,1			
NCT00411749†	35	82	42,7	5	25	20,0			
Yoshikawa (NCT00378560)†	150	501	29,9	103	495	20,8			
Li 2012 (NCT00496626)	3	302	1,0	2	298	0,7			
P018*	237	1165	20,3	77	584	13,2	<b>0,0002</b>	1,54 (1,22; 1,96) p=0,0003	0,07 (0,04; 0,11)
* placebo nie zawierało adiuwantu									
† nie zamieszczono informacji o okresie zbierania informacji									

Z metaanalizy badań wykluczono badanie P018 ze względu na brak w składzie placebo adiuwantu. W badaniu P018 stwierdzono około 1,5 razy większe ryzyko zaczerwienienia w miejscu iniekcji w okresie do 5 dni od szczepienia w grupie zaszczepionej przeciwko HPV w porównaniu z grupą kontrolną, z różnicą ryzyka pomiędzy grupami wynoszącą 7%.

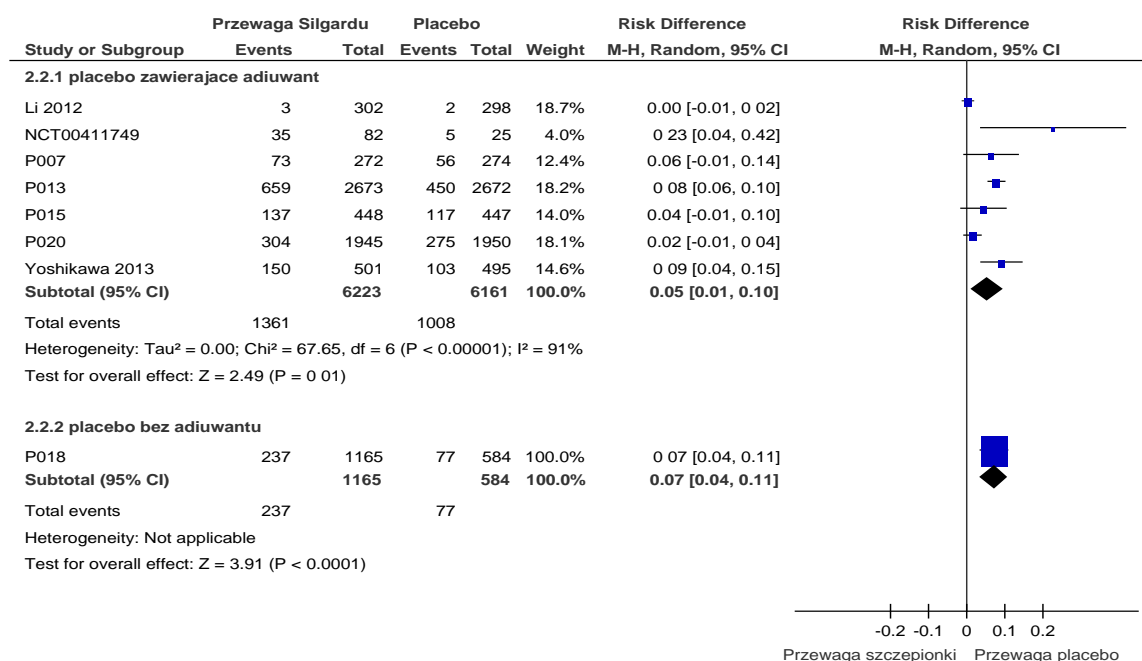
Metaanaliza badań wykazała istotnie statystycznie 1,3 razy większe ryzyko zaczerwienienia w miejscu iniekcji w okresie do 5 dni i od szczepienia w grupie zaszczepionej szczepionką Silgard® (Ryc. 97). Metaanaliza badań dla parametru RD wykazała wysoką heterogeniczność. Na Ryc. 98 przedstawione są wyniki RD poszczególnych badań (oprócz wyniku metaanalizy).

**Ryc. 97**  
**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zaczerwienienie w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia). Miara wyników: ryzyko względne.**



Ryc. 98

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zaczerwienienie w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



W okresie 5 dni od szczepienia w 5 z 8 badań zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z opuchlizną w miejscu iniekcji w grupie zaszczepionej przeciwko HPV w porównaniu z grupą kontrolną. W pozostałych badaniach różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (Tab. 59).

Tab. 59

Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: opuchlizna w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia).

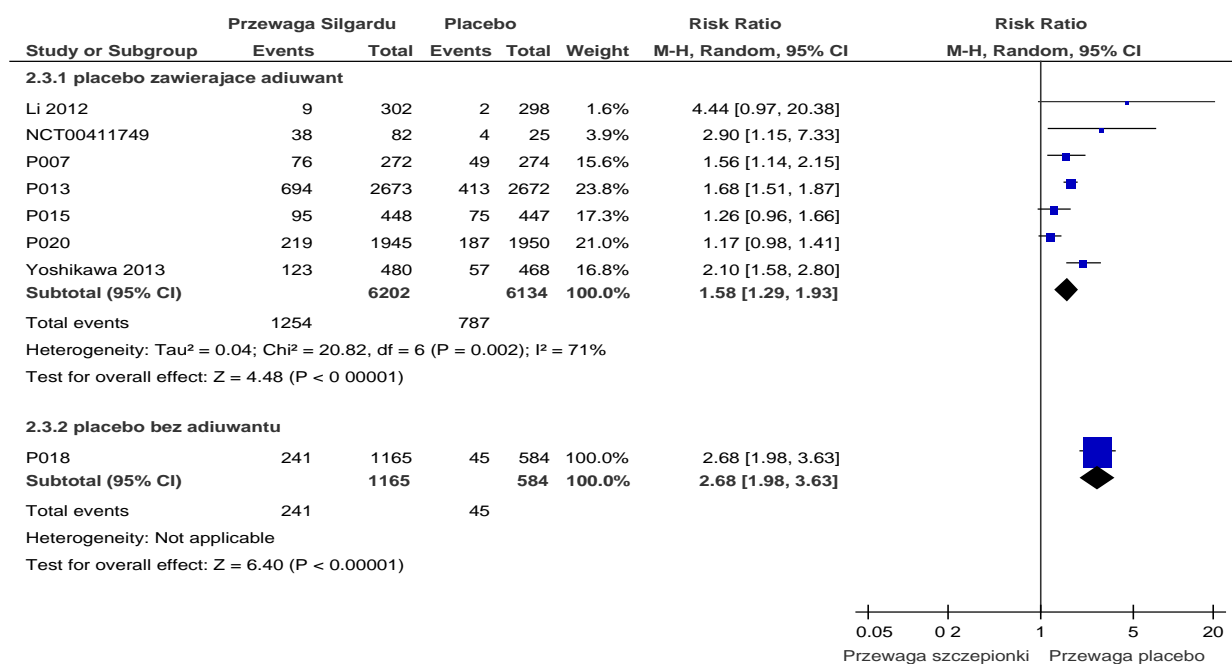
Badanie	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
P007	76	272	27,9	49	274	17,9	<b>0,0052</b>	1,58 (1,29; 1,93) p<0,00001 Ryc. 99	0,08 (0,03; 0,13) p=0,0007 Ryc. 100
P013	694	2673	26,0	413	2672	15,5	<b>&lt;0,0001</b>		
P015	95	448	21,2	75	447	16,8	0,0914		
P020	219	1945	11,3	187	1950	9,6	0,0881		
NCT00411749	38	82	46,3	4	25	16,0	<b>0,0092</b>		
Yoshikawa 2013 (NCT00378560)†	123	480	25,6	57	468	12,2	<b>&lt;0,0001</b>		
Li 2012 (NCT00496626)	9	302	3,0	2	298	0,7	0,0631		
P018*	241	1165	20,7	45	584	7,7	<b>&lt;0,0001</b>	2,68 (1,98; 3,63) p<0,00001	0,13 (0,10; 0,16) p<0,00001

\* placebo nie zawierało adiuwantu

Z metaanalizy wykluczono badanie P018 ze względu na brak adiuwantu w składzie placebo. Wynik tego badania wskazuje na ponad 2,7 razy większe ryzyko wystąpienia opuchlizny w miejscu iniekcji w okresie do 5 dni od szczepienia w grupie zaszczepionej przeciwko HPV w porównaniu z kontrolą. Różnica ryzyka pomiędzy grupami wyniosła 13% (Ryc. 99, Ryc. 100).

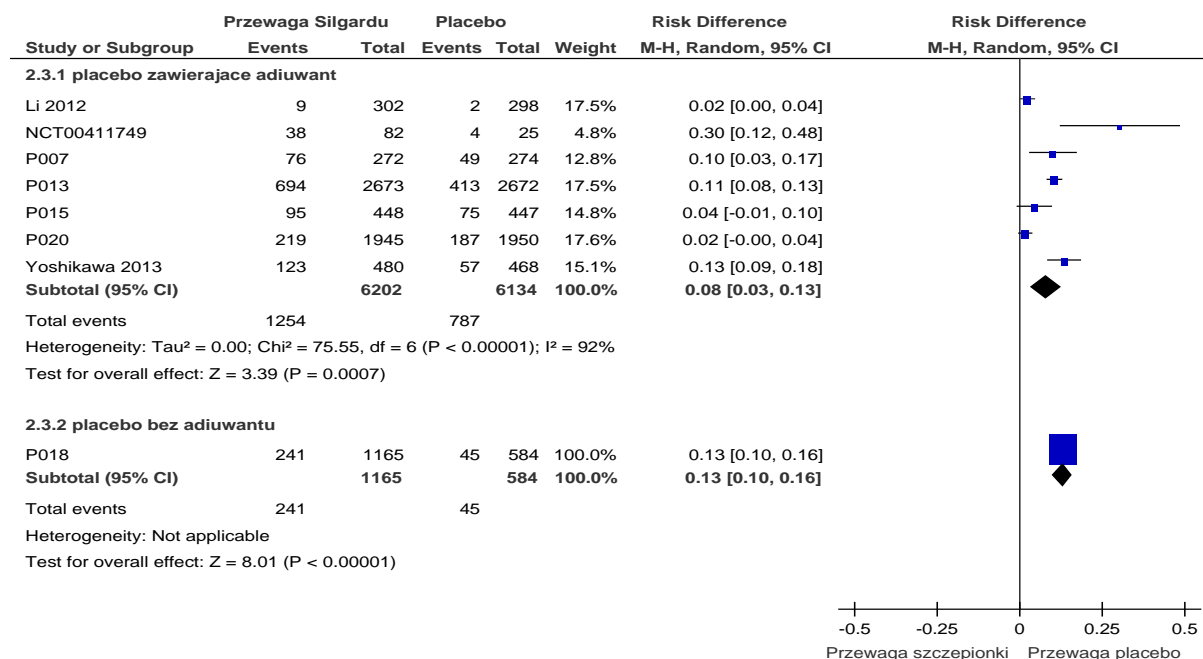
Wynik metaanalizy pozostałych badań dla ryzyka względnego przedstawia Ryc. 99. Z metaanalizy wynika, że ryzyko opuchlizny w miejscu iniekcji w okresie do 5 dni od szczepienia w grupie zaszczepionej przeciwko HPV jest 1,58 razy wyższe niż w grupie kontrolnej. Różnica ryzyka wyniosła 8% - należy jednak zauważyć (tak jak w przypadku punktu końcowego: opuchlizna w miejscu iniekcji) wysoką heterogeniczność badań (Ryc. 100).

**Ryc. 99**  
**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: opuchlizna w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.**



Ryc. 100

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: opuchlizna w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



#### 4.2.10.2.2.2 Cervarix®

Wśród zidentyfikowanych badań dane dotyczące ogólnej częstości działań niepożądanych w miejscu iniekcji w formie zagregowanej były dostępne jedynie w badaniach Harper2004 i Sow 2013. Zarówno w badaniu W badaniu Harper2004 odsetek pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod działań niepożądanych w miejscu iniekcji był istotnie wyższy w grupie, która otrzymywała Cervarix® w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, odpowiednio 94,0% (499 pacjentów) i 87,7% (472 pacjentów) – RR=1,07; 95%CI: 1,03-1,11; p<0,001 (Tab. 60). W badaniu Sow 2013 liczba zdarzeń niepożądanych była istotnie wyższa w grupie zaszczepionych w porównaniu z grupą placebo.

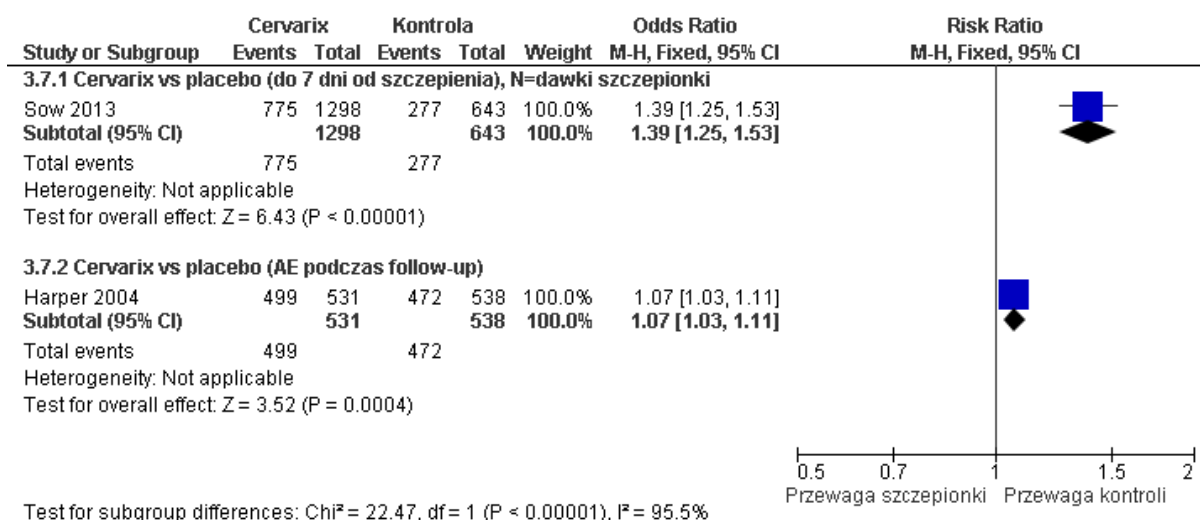
Tab. 60

Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji.

Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Harper 2004	499	531	37,3	472	538	37,3	<b>0,0004</b>	1,07 (1,03; 1,11) p=0,0004	0,06 (0,03; 0,10) p=0,0004
<b>W okresie do 7dni od szczepienia, N=dawki szczepionki</b>									
Sow 2013	775	1298	59,7	277	643	43,1	<b>&lt;0,0001</b>	1,39 (1,25; 1,53) p<0,00001	0,17 (0,12; 0,21) p<0,00001

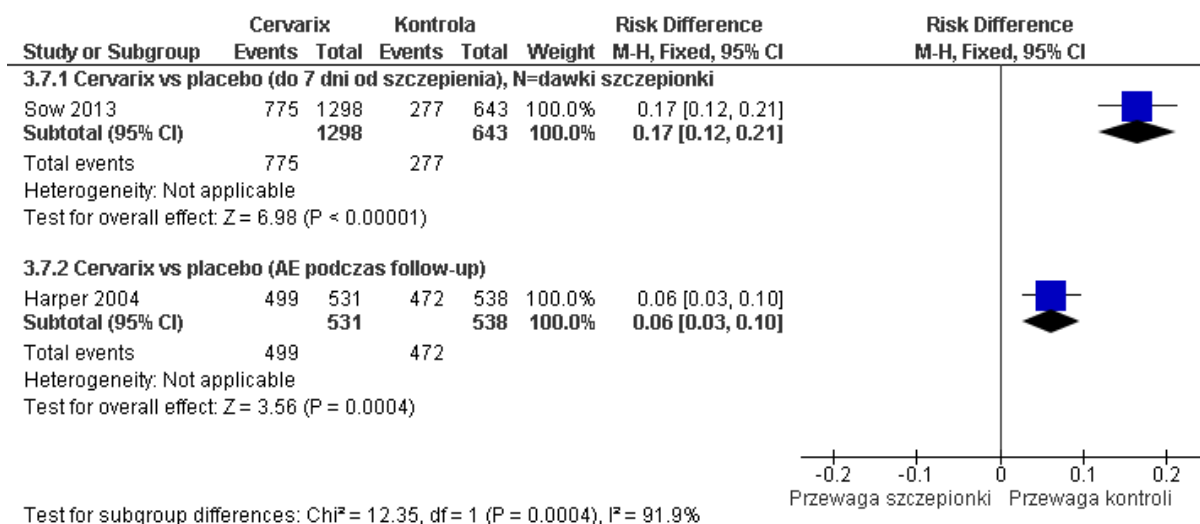
### Ryc. 101

**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.**



### Ryc. 102

**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.**



W pozostałych badaniach przedstawiono częstości działań niepożądanych w miejscu iniekcji (odsetek pacjentów z co najmniej jednym epizodem działań niepożądanych w miejscu iniekcji) w podziale na poszczególne typy reakcji. Do najczęstszych działań niepożądanych w miejscu iniekcji w grupie pacjentów otrzymujących szczepionkę Cervarix® należały: ból, opuchlizna oraz rumień w miejscu iniekcji.

W badaniach Harper2004, Bhatla 2010, Kim 2011, Ngan 2010, Sow 2013, NCT00345878, NCT00586339, NCT00779766, NCT00996125 kontrolą dla szczepionki Cervarix® było placebo (adiuwant aluminiowy), podczas gdy w pozostałych badaniach były to inne szczepionki – HAV w przypadku badania PATRICIA, Konno 2009, Kim 2010, Medina 2010 oraz HBV w przypadku badania Petaja2008, Schmeink 2011, Leroux-Roels 2011. W badaniu Pedersen 2012 (NCT00578227) kontrolą była szczepionka przeciwko HAB. (HAV i HBV, Twinrix).

We wszystkich badaniach (oprócz Leroux-Roels 2011) stwierdzono istotnie większy odsetek pacjentów zgłaszających ból w miejscu iniekcji w grupie zaszczepionej przeciwko HPV (Tab. 60)

Wszystkie wykonane metaanalizy (z wyjątkiem metaanalizy badań Konno 2009 i PATRICIA) wykazały istotnie większy odsetek epizodów bólu w miejscu iniekcji zgłoszonych w grupie zaszczepionych przeciwko HPV, w porównaniu do grup kontrolnych - Tab. 60, Ryc. 103, Ryc. 104, Ryc. 105, Ryc. 106, Ryc. 107, Ryc. 108, Ryc. 109.

Oceniono również ból w miejscu iniekcji o nasileniu 3 stopnia, tzn. w stopniu uniemożliwiającym normalne funkcjonowanie. We wszystkich badaniach, z wyjątkiem Kim 2010, Petja 2009 i Leroux-Roels 2011, częstość zdarzeń niepożądanych była istotnie wyższa w grupie zaszczepionych przeciwko HPV – Tab. 60. Metaanalizy wykazały istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie zaszczepionych przeciwko HPV.

**Tab. 61**

**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji obserwowany pomiędzy 1 a 7 dniem od szczepienia.**

Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Porównanie z placebo</b>									
N=liczba pacjentów									
Bhatla 2010	137	171	80,1	105	174	60,3	<b>&lt;0,0001</b>	1,22 (1,13; 1,32) p<0,00001 Ryc. 103	0,16 (0,11; 0,21) p<0,00001 Ryc. 106
Harper2004	496	531	93,4	469	538	87,2	<b>0,0006</b>		
NCT00345878	121	132	91,7	101	135	74,8	<b>0,0003</b>		
NCT00586339	52	61	85,2	27	59	45,8	<b>&lt;0,0001</b>		
NCT00779766	2634	3026	87,0	2166	3025	71,6	<b>&lt;0,0001</b>		
NCT00996125	350	373	93,8	299	376	79,5	<b>&lt;0,0001</b>		
N=dawki szczepionki									
Kim 2011	381	429	88,8	139	210	66,2	<b>&lt;0,0001</b>	1,39 (1,31; 1,48) p<0,00001 Ryc. 103	0,20 (0,17; 0,23) p<0,00001 Ryc. 105
Ngan 2010	372	438	84,9	272	438	62,1	<b>&lt;0,0001</b>		
Sow 2013	726	1298	55,9	249	643	38,7	<b>&lt;0,0001</b>		
stopień nasilenia: 3									
N=liczba pacjentów									
Bhatla 2010	35	171	20,5	7	174	4,0	<b>&lt;0,0001</b>	5,09 (2,32; 11,14) p<0,0001	0,16 (0,10; 0,23) p<0,00001
N=dawki szczepionki									
Kim 2011	19	429	4,4	1	210	0,5	<b>0,0062</b>	8,89 (3,54; 22,30) p<0,00001 Ryc. 107	0,05 (0,02; 0,09) p=0,001 Ryc. 109
Ngan 2010	35	438	8,0	4	438	0,9	<b>&lt;0,0001</b>		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>									
N=liczba pacjentów									
PATRICIA	2786	3077	90,5	2402	3080	78	<b>&lt;0,0001</b>	1,65 (0,79; 3,46) p=0,18 Ryc. 104	0,35 (-0,09; 0,79) p=0,12 Ryc. 106
Konno 2009	508	512	99,2	214	510	42	<b>&lt;0,0001</b>		
N=dawki szczepionki									
Medina 2010	2150	3065	70,1	1263	3058	41,3	<b>&lt;0,0001</b>	1,80 (1,55; 2,09) p<0,00001	0,29 (0,27; 0,31) p<0,00001

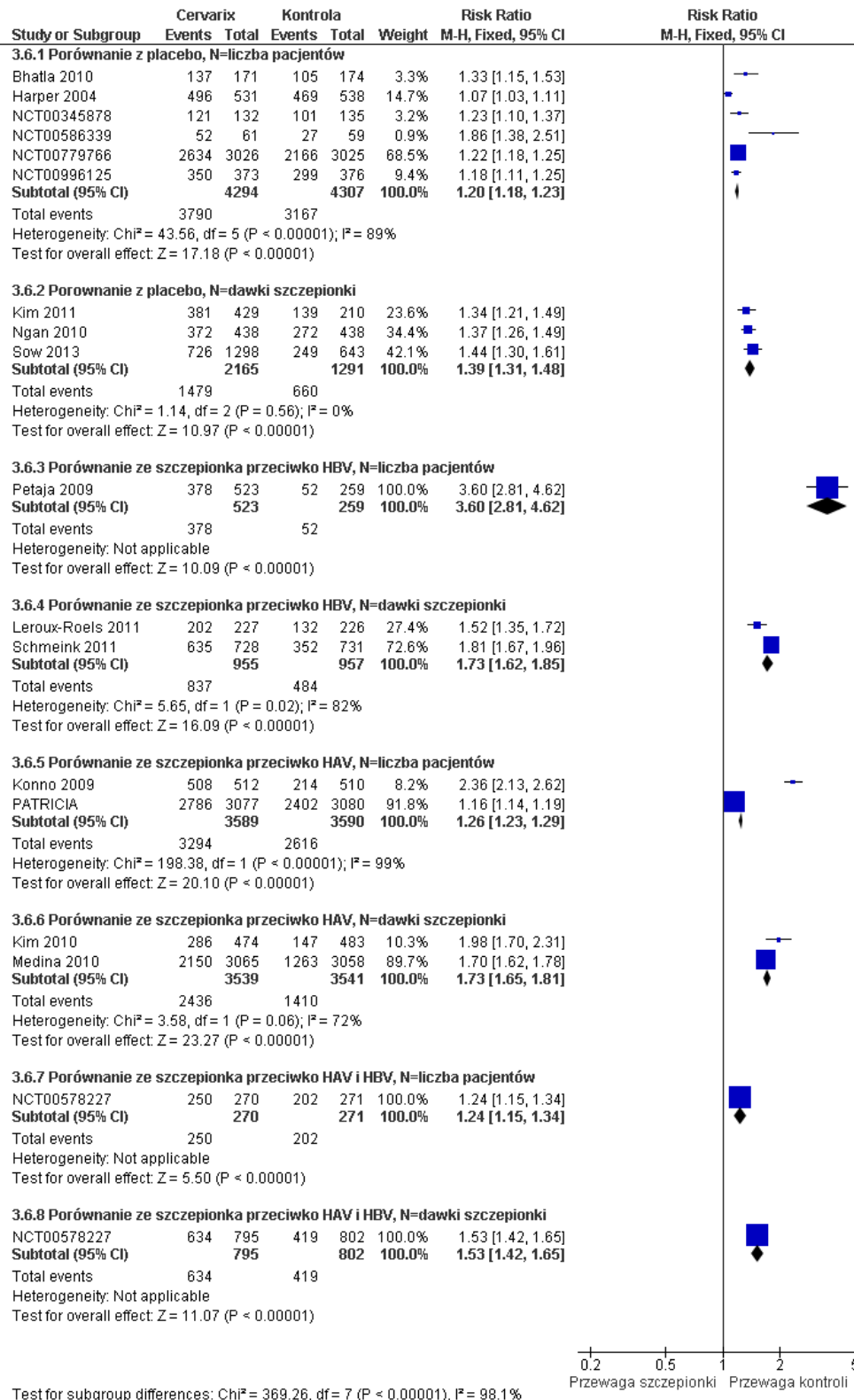


Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna

Kim 2010	286	474	60,3	147	483	30,4	<b>&lt;0,0001</b>	Ryc. 104	Ryc. 106
stopień nasilenia: 3									
N=liczba pacjentów									
PATRICIA	502	3077	16,3	136	3080	4,4	<b>&lt;0,0001</b>	3,69 (3,08; 4,44) p<0,00001	0,12 (0,10; 0,13) p<0,00001
N=dawki szczepionki									
Kim 2010	3	474	0,6	0	483	0,0	0,1211	5,93 (3,94; 8,93) p<0,00001 Ryc. 107	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,28 Ryc. 109
Medina 2010	154	3065	5,0	26	3058	0,9	<b>&lt;0,0001</b>		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HBV</b>									
Petaja2009	378	523	72,3	52	259	20,1	<b>&lt;0,0001</b>	3,60 (2,81; 4,62) p<0,00001	0,52 (0,46; 0,58) p<0,00001
N=dawki szczepionki									
Schmeink 2011	635	728	87,2	352	731	48,2	<b>&lt;0,0001</b>	1,67 (1,41; 1,98) p<0,00001 Ryc. 104	0,35 (0,27; 0,44) p<0,00001 Ryc. 106
Leroux-Roels 2011	202	227	89,0	132	226	58,4	<b>&lt;0,0001</b>		
stopień nasilenia: 3									
N=liczba pacjentów									
Petaja 2009	10	523	1,9	0	259	0	<b>0,0357</b>	10,42 (0,61; 177,12) p=0,10	0,02 (0,01; 0,03) p=0,004
N=dawki szczepionki									
Leroux-Roels 2011	7	227	3,1	2	226	0,9	0,1753	7,02 (3,19; 15,41) p<0,00001 Ryc. 107	0,04 (0,01; 0,07) p=0,010 Ryc. 109
Schmeink 2011	42	728	5,8	5	731	0,7	<b>&lt;0,0001</b>		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAB (twinrix)</b>									
N=liczba pacjentów									
NCT00578227, Pedersen 2012	250	270	92,6	202	271	74,5	<b>&lt;0,0001</b>	1,24 (1,15; 1,34) p<0,00001	0,18 (0,12; 0,24) p<0,00001
N=dawki szczepionki									
NCT00578227, Pedersen 2012*	634	795	79,7	419	802	52,2	<b>&lt;0,0001</b>	1,53 (1,42; 1,65) p<0,00001	0,28 (0,23; 0,32) p<0,00001

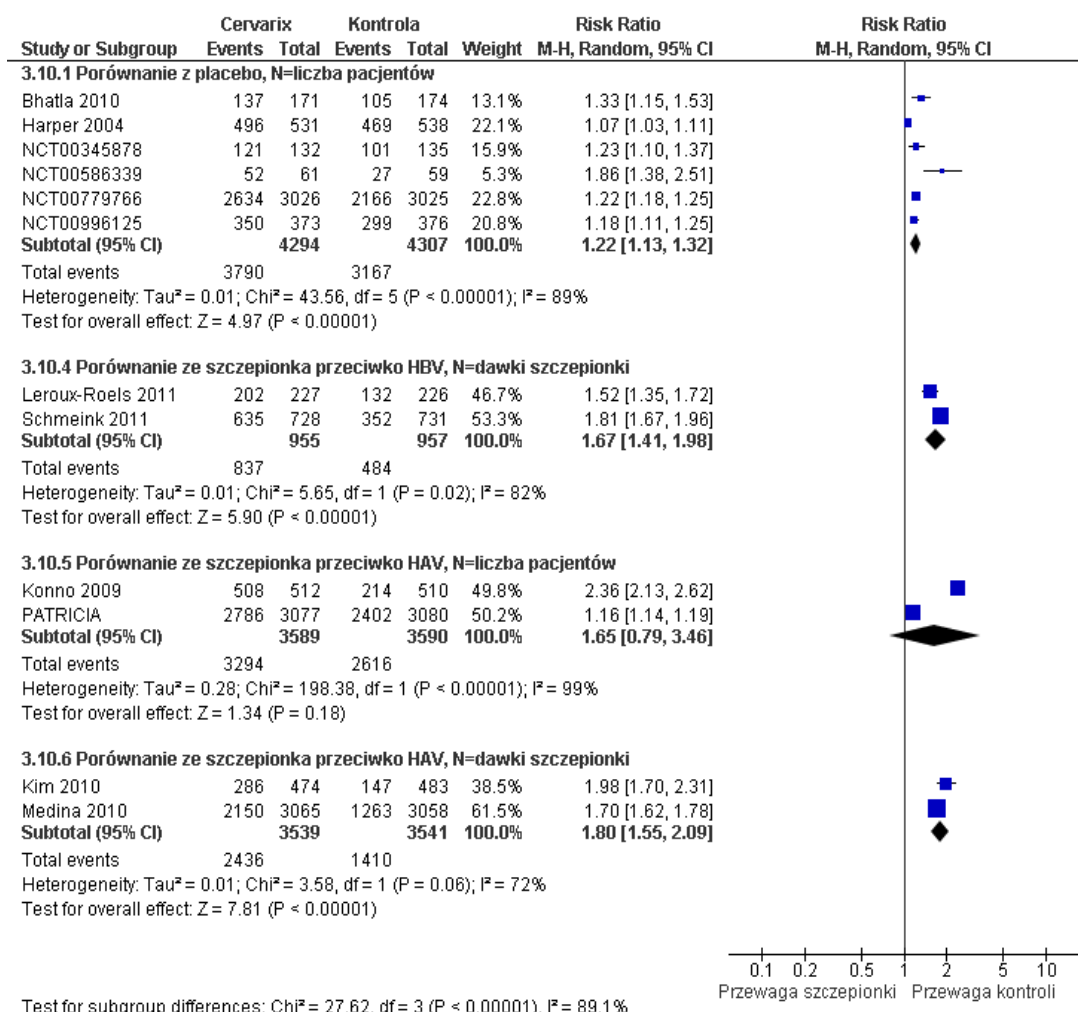
### Ryc. 103

## Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.



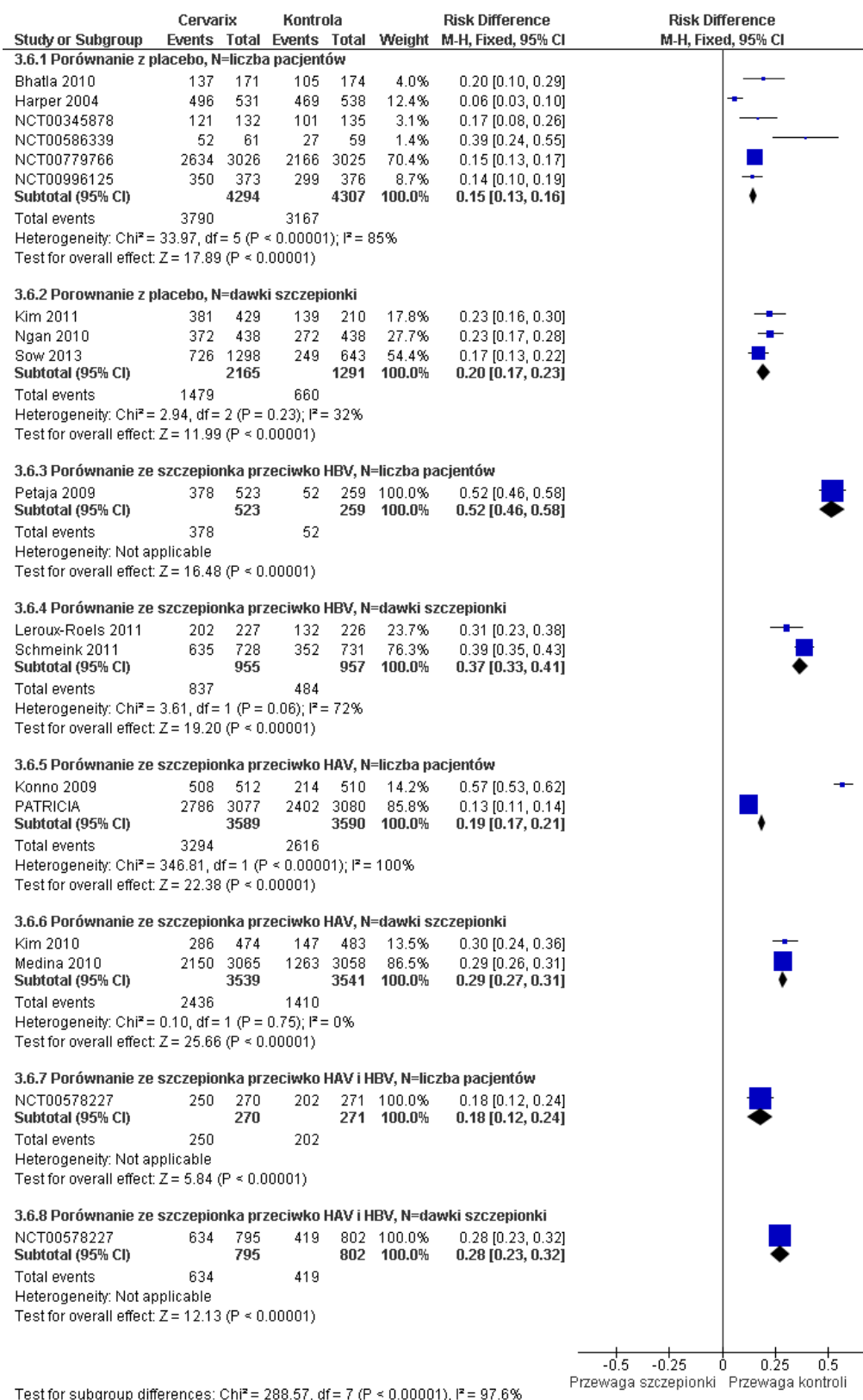
Ryc. 104

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.**



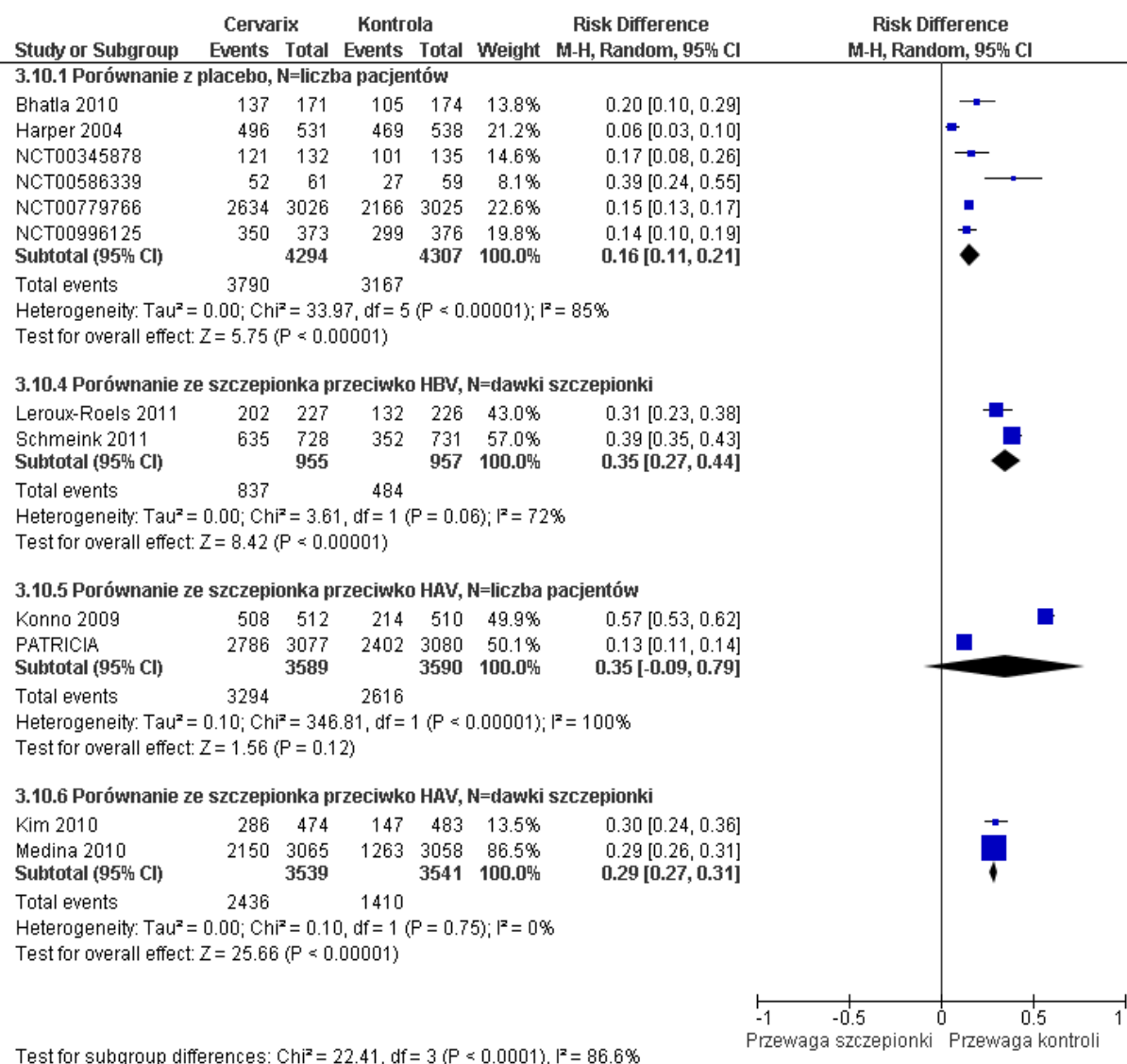
## Ryc. 105

### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.



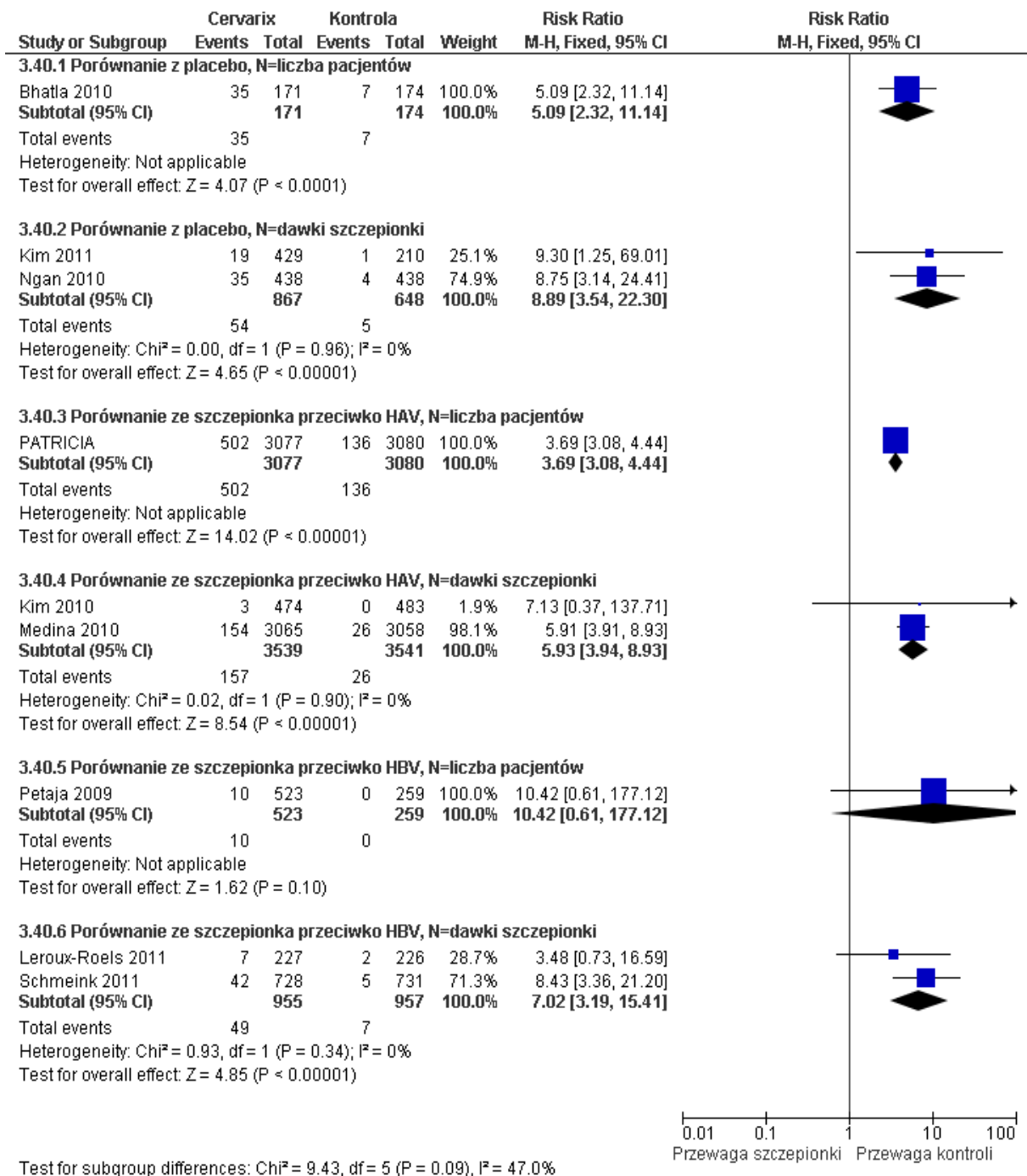
Ryc. 106

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**



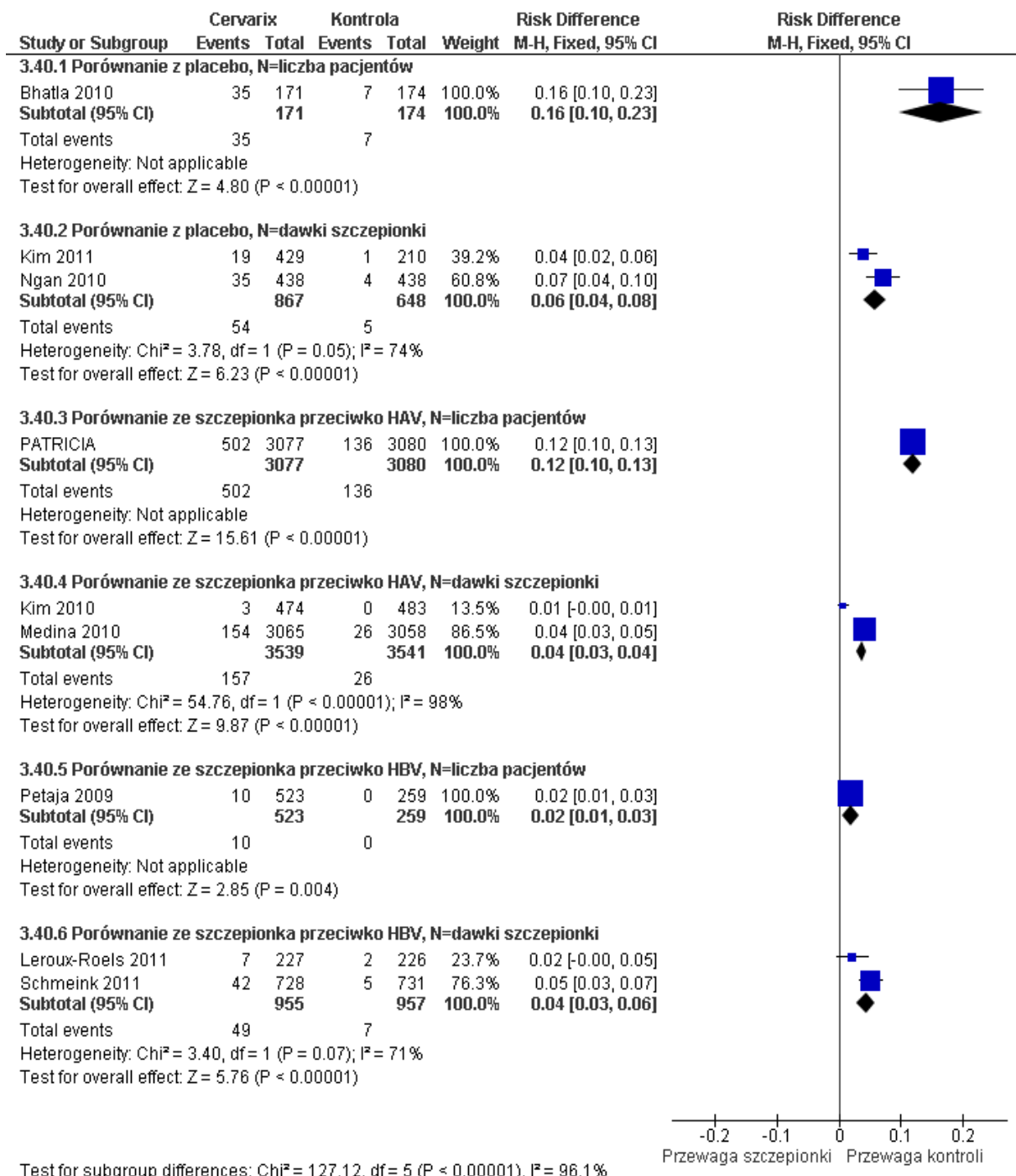
Ryc. 107

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji o stopniu nasilenia 3. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.



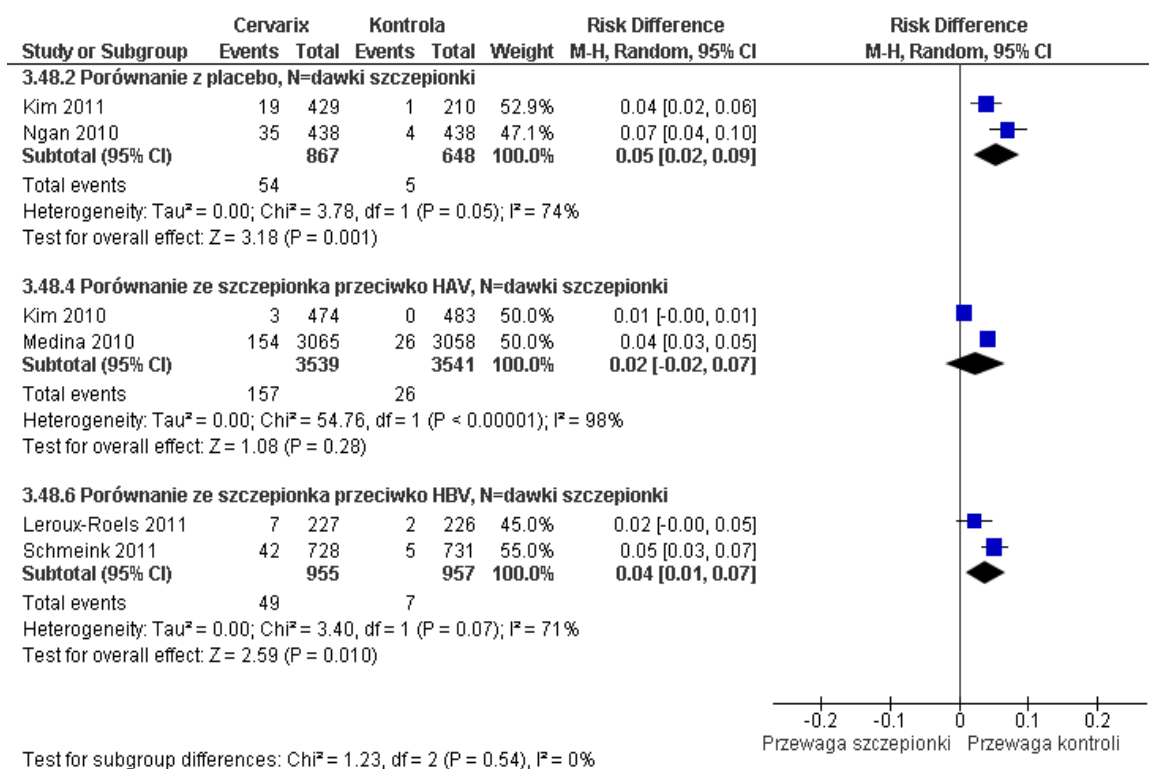
Ryc. 108

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji o stopniu nasilenia 3. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.



## Ryc. 109

### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji o stopniu nasilenia 3. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



We wszystkich badaniach stwierdzono w grupie zaszczepionej przeciwko HPV istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z opuchlizną w miejscu iniekcji w porównaniu z grupą kontrolną (Tab. 61). Wykonane metaanalizy również wykazały istotnie większe ryzyko wystąpienia opuchlizny w miejscu iniekcji w grupie zaszczepionych przeciwko HPV, w porównaniu z grupą kontrolną, Ryc. 110, Ryc. 111, Ryc. 112, Ryc. 113.

Wykonano również metaanalizę badań dla zdarzenia: opuchlizna w miejscu iniekcji o powierzchni powyżej 50 mm<sup>2</sup>. Stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia opuchlizny o powierzchni powyżej 50 mm<sup>2</sup> w grupie zaszczepionych przeciwko HPV w porównaniu z grupą zaszczepionych przeciwko HAV i HBV (Ryc. 114, Ryc. 115, Ryc. 116).



Tab. 62

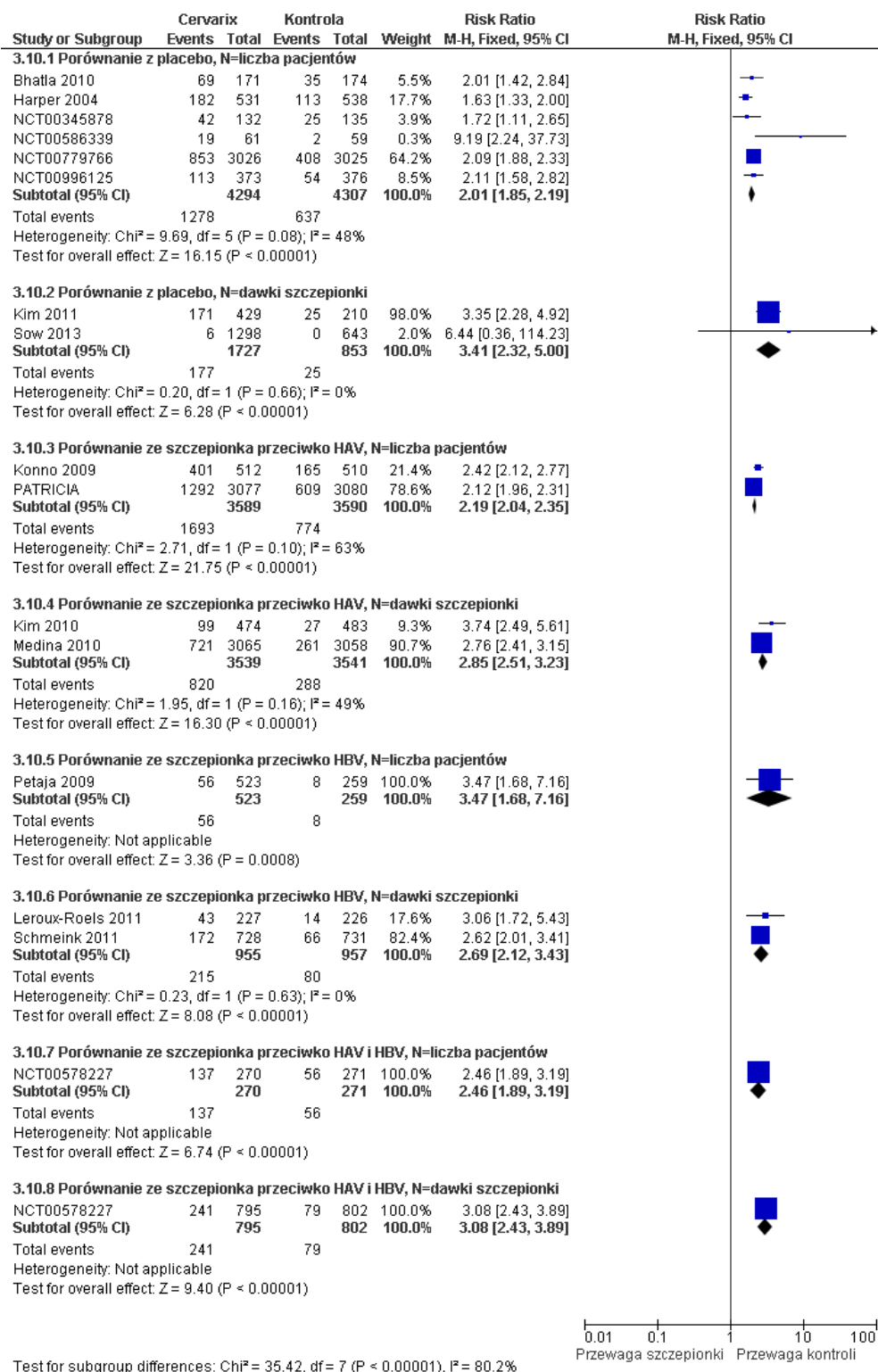
Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: opuchlizna w miejscu iniekcji obserwowana pomiędzy 1 a 7 dniem od szczepienia.

Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Porównanie z placebo</b>									
N=liczba pacjentów									
Bhatla 2010	69	171	40,4	35	174	20,1	<0,0001	2,01 (1,85; 2,19) p<0,00001 Ryc. 110	0,15 (0,13; 0,17) p<0,00001 Ryc. 112
Harper2004	182	531	34,3	113	538	21	<0,0001		
NCT00345878	42	132	31,8	25	135	18,5	0,0161		
NCT00586339	19	61	31,1	2	59	3,4	<0,0001		
NCT00779766	853	3026	28,2	408	3025	13,5	<0,0001		
NCT00996125	113	373	30,3	54	376	14,4	<0,0001		
N=dawki szczepionki									
Kim 2011	171	429	39,9	25	210	11,9	b	3,41 (2,32; 5,00) p<0,00001 Ryc. 110	0,14 (-0,85; 1,13) p=0,78 Ryc. 113
Sow 2013	6	1298	0,5	0	643	0,0	0,0842		
stopień nasilenia: 3									
N=liczba pacjentów									
Bhatla 2010	5	171	2,9	3	174	1,7	0,4995	1,70 (0,41; 6,99) p=0,46	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,46
N=dawki szczepionki									
Kim 2011	5	429	1,2	1	210	0,5	0,6693	2,45 (0,29; 20,82) p=0,41	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,33
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>									
N=liczba pacjentów									
Konno 2009	401	512	78,3	165	510	32,4	<0,0001	2,24 (1,97; 2,55) p<0,00001 Ryc. 111	0,34 (0,11; 0,57) p=0,004 Ryc. 113
PATRICIA	1292	3077	42,0	609	3080	19,8	<0,0001		
N=dawki szczepionki									
Medina 2010	721	3065	23,5	261	3058	8,5	<0,0001	2,85 (2,51; 3,23) p<0,00001 Ryc. 110	0,15 (0,13; 0,17) p<0,00001 Ryc. 112
Kim 2010	99	474	20,9	27	483	5,6	<0,0001		
stopień nasilenia: 3									
N=liczba pacjentów									

PATRICIA	74	3077	2,4	15	3080	0,5	<b>&lt;0,0001</b>	4,94 (2,84; 8,58) p<0,00001	0,02 (0,01; 0,03) p<0,00001
N=dawki szczepionki									
Medina 2010	36	3065	1,2	7	3058	0,2	<b>&lt;0,0001</b>	5,26 (2,41; 11,47) p<0,0001	0,01 (0,01; 0,01) p<0,00001
Kim 2010	3	474	0,6	0	483	0	0,1211	Ryc. 114	Ryc. 115
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HBV</b>									
N=liczba pacjentów									
Petaja2009	56	523	10,7	8	259	3,1	<b>0,0001</b>	3,47 (1,68; 7,16) p=0,0008	0,08 (0,04; 0,11) p<0,0001
N=dawki szczepionki									
Schmeink 2011	172	728	23,6	66	731	9	<b>&lt;0,0001</b>	2,69 (2,12; 3,43) p<0,00001	0,14 (0,11; 0,17) p<0,00001
Leroux-Roels 2011	43	227	18,9	14	226	6,2	<b>&lt;0,0001</b>	Ryc. 110	Ryc. 112
stopień nasilenia: 3									
N=liczba pacjentów									
Petaja 2009	2	523	0,4	1	259	0,4	1,0000	0,99 (0,09; 10,87) p=0,99	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,99
N=dawki szczepionki									
Leroux-Roels 2011	2	227	0,9	1	226	0,4	1,0000	8,01 (1,85; 34,72) p=0,005	0,01 (-0,00; 0,03) p=0,07
Schmeink 2011	14	728	1,9	1	731	0,1	<b>0,0005</b>	Ryc. 114	Ryc. 116
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAB (twinrix)</b>									
N=liczba pacjentów									
NCT00578227, Pedersen 2012	137	270	50,7	56	271	20,7	<b>&lt;0,0001</b>	2,46 (1,89; 3,19) p<0,00001	0,30 (0,22; 0,38) p<0,00001
N=dawki szczepionki									
NCT00578227, Pedersen 2012	241	795	30,3	79	802	9,9	<b>&lt;0,0001</b>	3,08 (2,43; 3,89) p<0,00001	0,20 (0,17; 0,24) p<0,00001

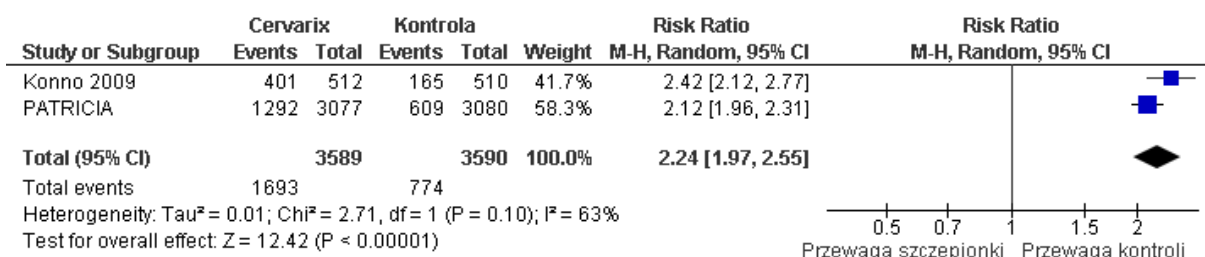
Ryc. 110

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® opuchlizna w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.



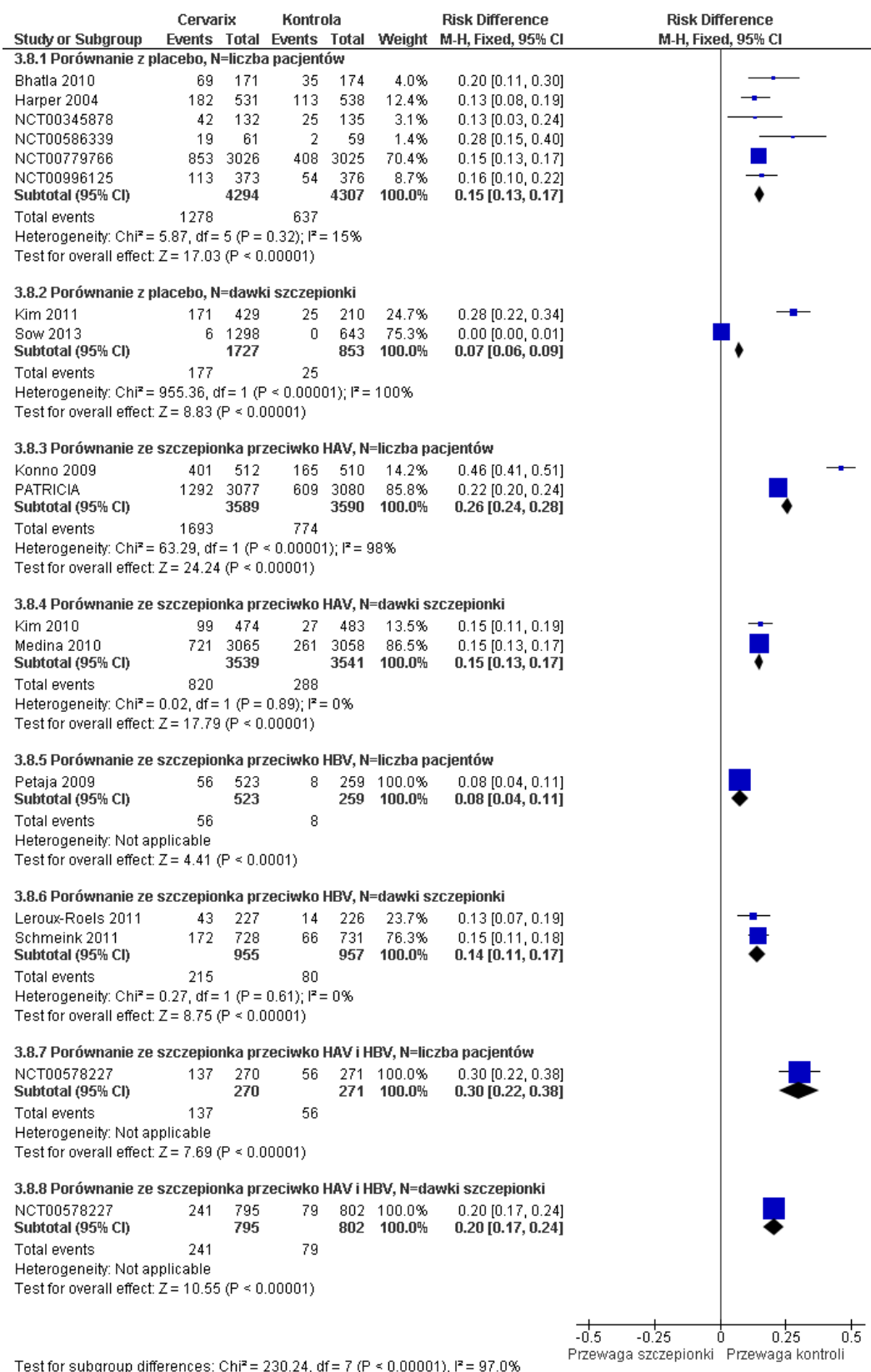
### Ryc. 111

## Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® opuchlizna w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.



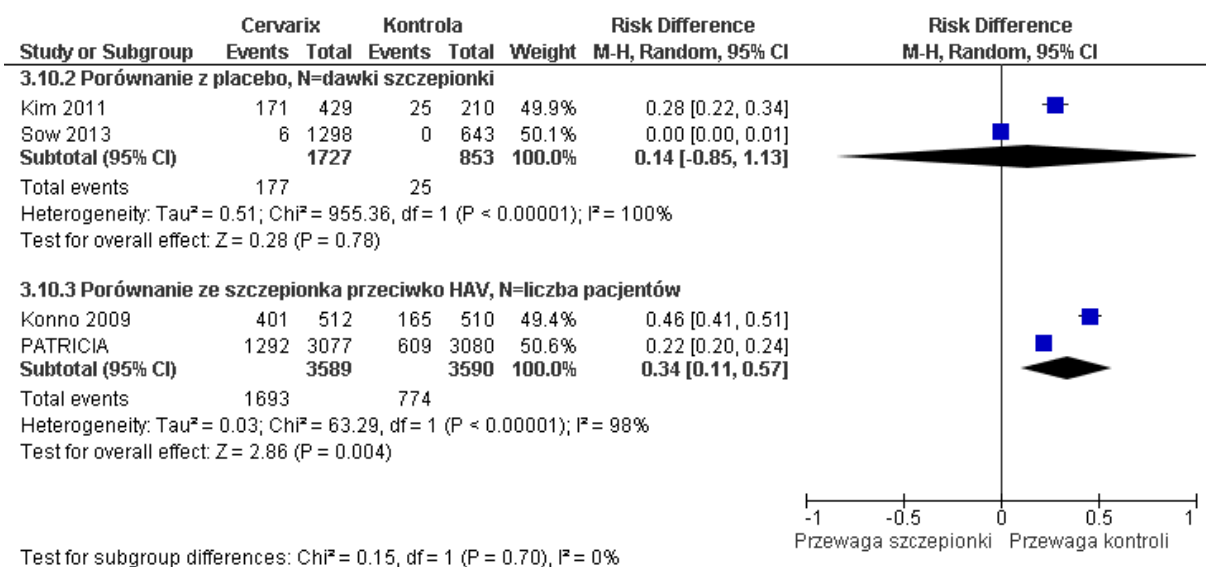
Ryc. 112

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: opuchlizna w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.



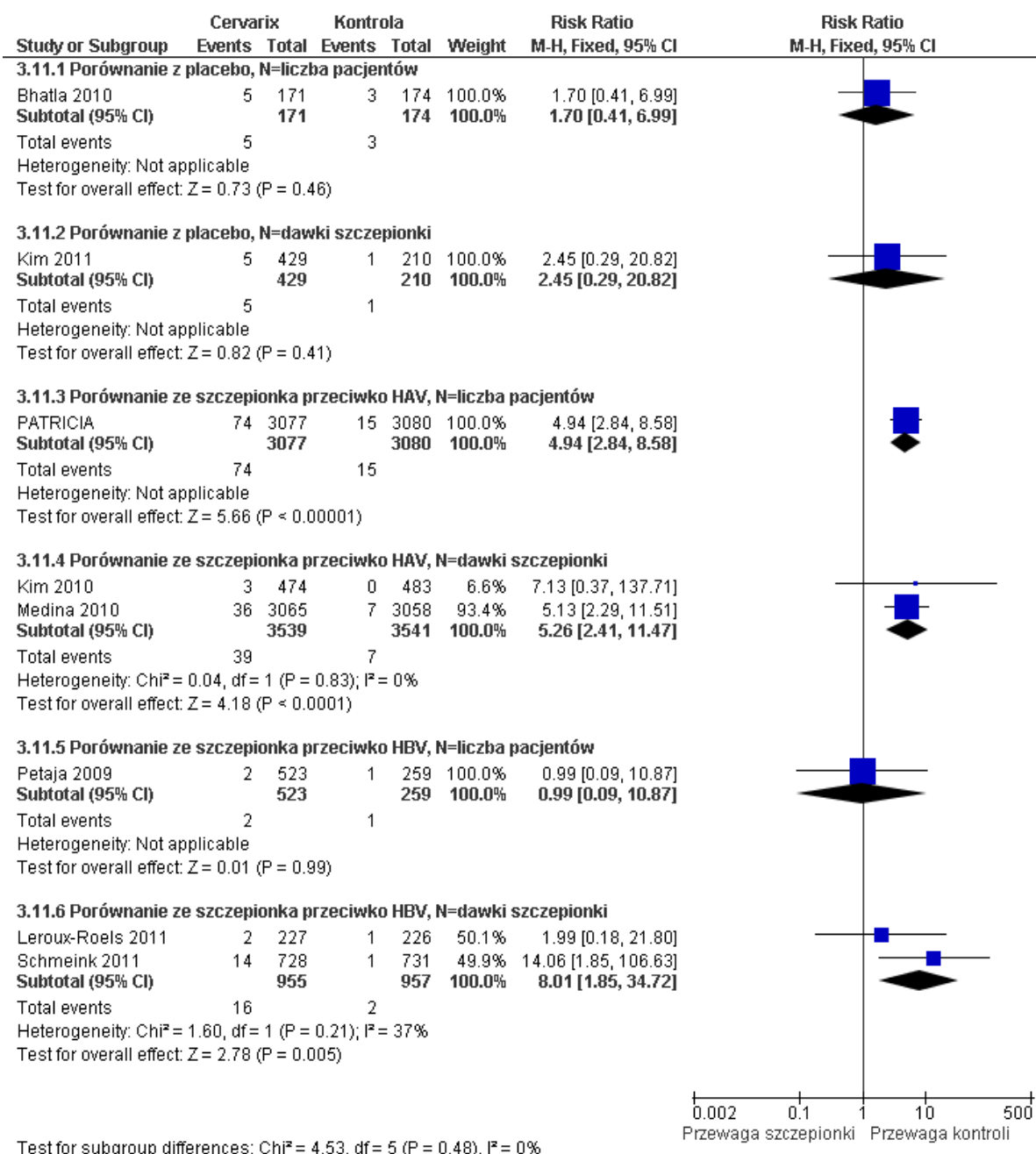
### Ryc. 113

## Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: opuchlizna w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



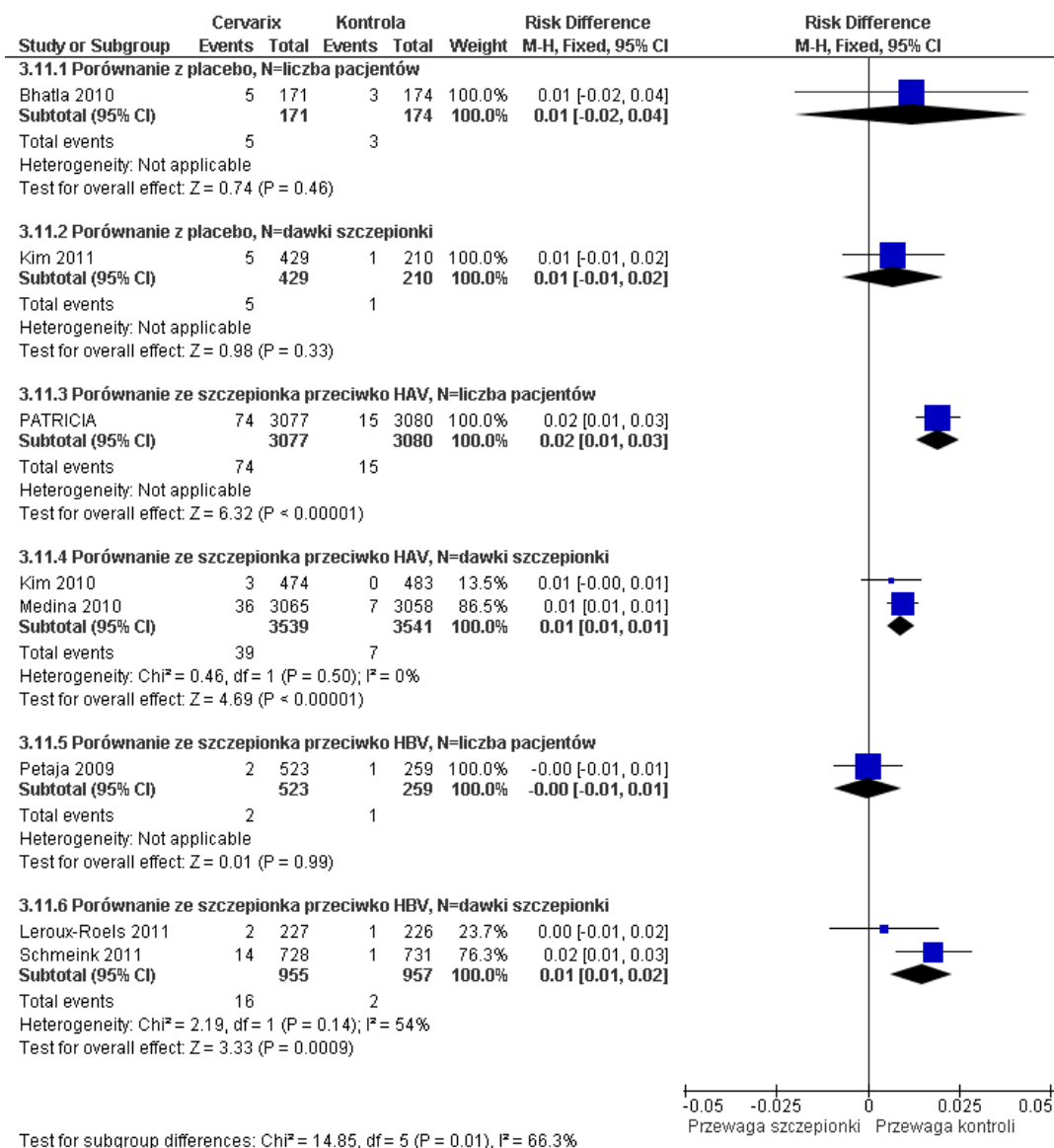
Ryc. 114

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: opuchlizna w miejscu iniekcji na powierzchni powyżej 50 mm<sup>2</sup>. Miara wyników: ryzyko względne.**



## Ryc. 115

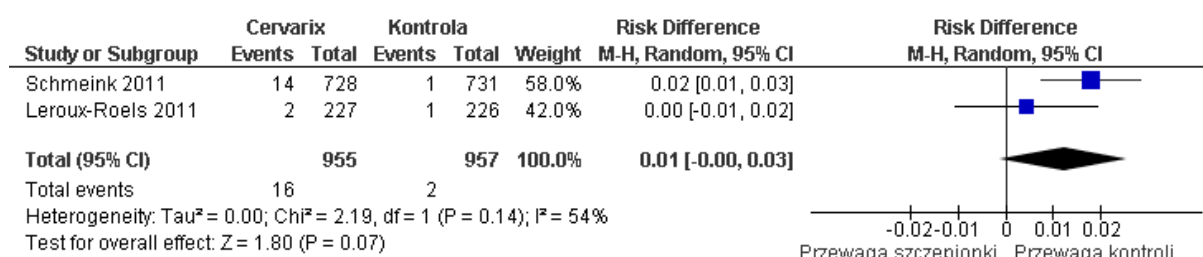
### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® w porównaniu z placebo: opuchlina w miejscu iniekcji na powierzchni powyżej 50 mm<sup>2</sup>. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.





**Ryc. 116**

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: opuchlizna w miejscu iniekcji na powierzchni powyżej 50 mm<sup>2</sup>. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**



W większości badań obserwowano większe ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w grupie zaszczepionych przeciwko HPV w porównaniu z kontrolą (Tab. 63).

Metaanaliza badań wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia rumienia w miejscu iniekcji w grupie zaszczepionej szczepionką Cervarix® w porównaniu z grupą placebo (Ryc. 118, Ryc. 119). Metaanalizy dotyczące porównania ze szczepionkami HAV i HBV również wykazały istotnie większe ryzyko wystąpienia rumienia w miejscu iniekcji w grupie zaszczepionej szczepionką przeciwko HPV, w porównaniu z grupami kontrolnymi (Ryc. 117, Ryc. 118, Ryc. 119, Ryc. 120).

Zdarzenie zdefiniowane jako rumień o powierzchni powyżej 50 mm<sup>2</sup> występowało z porównywalną częstością w grupie zaszczepionej przeciwko HPV i w grupie placebo i w grupie zaszczepionych przeciwko HBV.

Metaanaliza badań dla zdarzenia zdefiniowanego jako rumień o powierzchni powyżej 50 mm<sup>2</sup> wskazuje na istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie zaszczepionych przeciwko HPV tylko w porównaniu ze szczepionką przeciwko HAV (Ryc. 121, Ryc. 122, Ryc. 123).

Tab. 63

Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: rumień w miejscu iniekcji obserwowany pomiędzy 1 a 7 dniem od szczepienia.

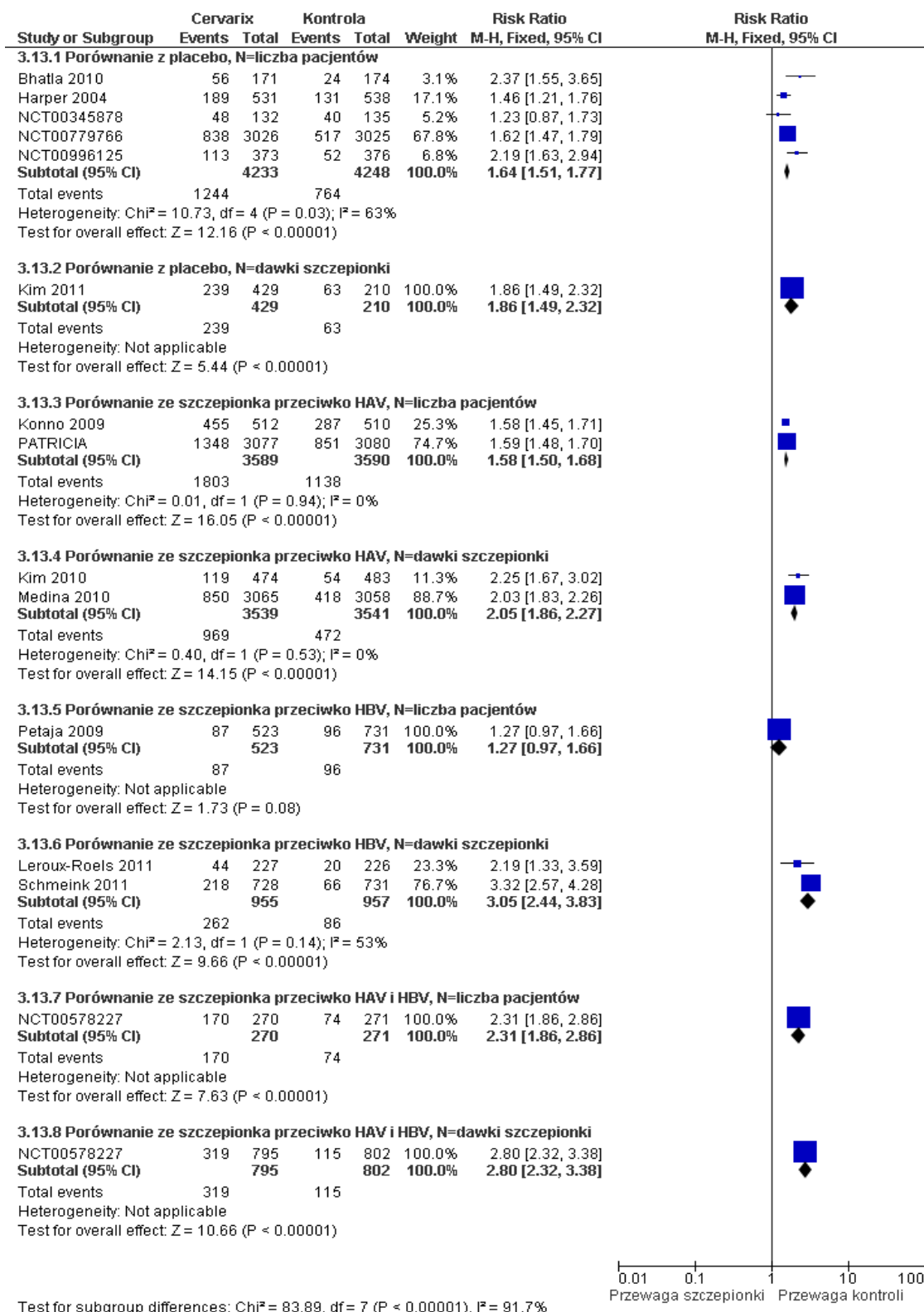
Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Porównanie z placebo</b>									
N=liczba pacjentów									
Bhatla 2010	56	171	32,7	24	174	13,8	<0,0001	1,67 (1,40; 1,98) p<0,00001 Ryc. 118	0,11 (0,10; 0,13) p<0,00001 Ryc. 119
Harper2004	189	531	35,6	131	538	24,3	<0,0001		
NCT00345878	48	132	36,4	40	135	29,6	0,2976		
NCT00779766	838	3026	27,7	517	3025	17,1	<0,0001		
NCT00996125	113	373	30,3	52	376	13,8	<0,0001		
N=dawki szczepionki									
Kim 2011	239	429	55,7	63	210	30	<0,0001	1,86 (1,49; 2,32) p<0,00001	0,26 (0,18; 0,33) p<0,00001
stopień nasilenia: 3									
N=liczba pacjentów									
Bhatla 2010	1	171	0,6	1	174	0,6	1,0000	1,02 (0,06; 16,14) p=0,99	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,99
N=dawki szczepionki									
Kim 2011	4	429	0,9	1	210	0,5	1,0000	1,96 (0,22; 17,41) p=0,55	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,49
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>									
N=liczba pacjentów									
Konno 2009	455	512	88,9	287	510	56,3	<0,0001	1,58 (1,50; 1,68) p<0,00001 Ryc. 117	0,24 (0,08; 0,40) p=0,003 Ryc. 120
PATRICIA	1348	3077	43,8	851	3080	37,6	<0,0001		
N=dawki szczepionki									
Kim 2010	119	474	25,1	54	483	11,2	<0,0001	2,05 (1,86; 2,27) p<0,00001 Ryc. 117	0,14 (0,12; 0,16) p<0,00001 Ryc. 119
Medina 2010	850	3065	27,7	418	3058	13,7	<0,0001		
stopień nasilenia: 3									
N=liczba pacjentów									
PATRICIA	37	3077	1,2	3	3080	0,1	<0,0001	12,35 (3,81; 40,00) p<0,0001	0,01 (0,01; 0,02) p<0,00001
N=dawki szczepionki									

Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna

Kim 2010	5	474	1,1	0	483	0	<b>0,0295</b>	3,68 (1,30; 10,40) p=0,01 Ryc. 121	0,01 (-0,00; 0,01) p=0,22 Ryc. 123
Medina 2010	11	3065	0,4	4	3058	0,1	0,071		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HBV</b>									
N=liczba pacjentów									
Petaja2009	87	523	16,6	29	259	11,2	<b>0,0441</b>	1,27 (0,97; 1,66) p=0,08	0,04 (-0,01; 0,08) p=0,09
N=dawki szczepionki									
Leroux-Roels 2011	44	227	19,4	20	226	8,8	<b>0,0018</b>	2,85 (1,93; 4,22) p<0,00001 Ryc. 118	0,16 (0,06, 0,26) p=0,002 Ryc. 120
Schmeink 2011	218	728	29,9	96	731	13,1	<b>&lt;0,0001</b>		
stopień nasilenia: 3									
N=liczba pacjentów									
Petaja 2009	0	523	0	0	259	0	-	-	-
N=dawki szczepionki									
Leroux-Roels 2011	0	227	0	0	226	0	-	-	-
Schmeink 2011	5	728	0,7	1	731	0,1	0,1236	5,02 (0,59; 42,87) p=0,14	0,01 (-0,00; 0,01) p=0,10
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAB (twinrix)</b>									
N=liczba pacjentów									
NCT00578227, Pedersen 2012	170	270	63	74	271	27,3	<b>&lt;0,0001</b>	2,31 (1,86; 2,86) p<0,00001	0,36 (0,28; 0,43) p<0,00001
N=dawki szczepionki									
NCT00578227, Pedersen 2012*	319	795	40,1	115	802	14,3	<b>&lt;0,0001</b>	2,80 (2,32; 3,38) p<0,00001	0,26 (0,22; 0,30) p<0,00001
* N=dawki szczepionki									

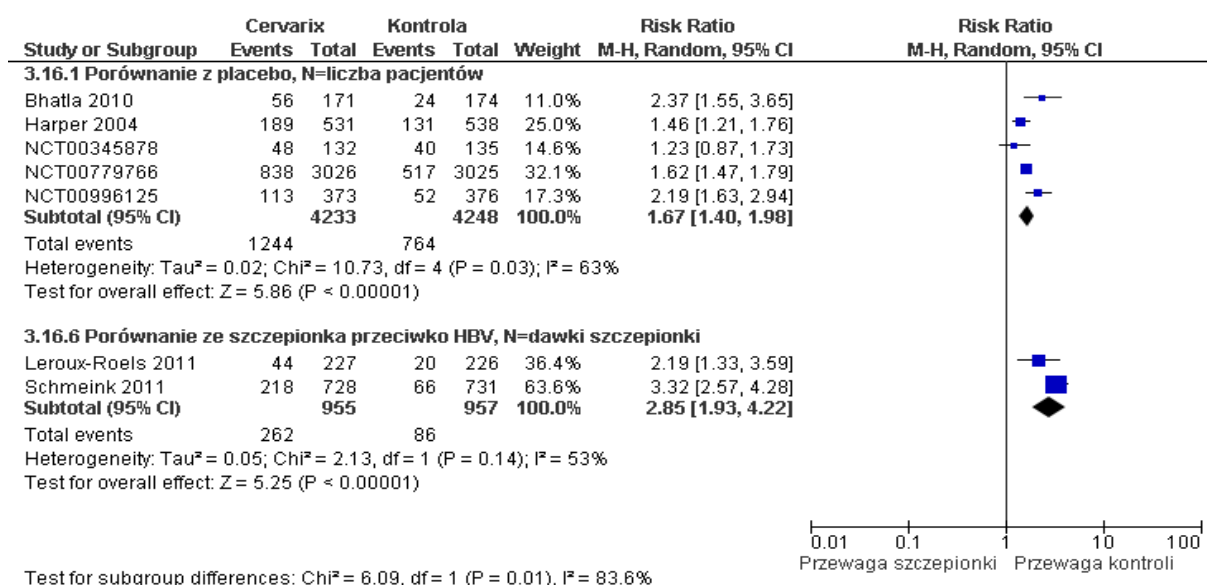
### Ryc. 117

## Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: rumień w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.



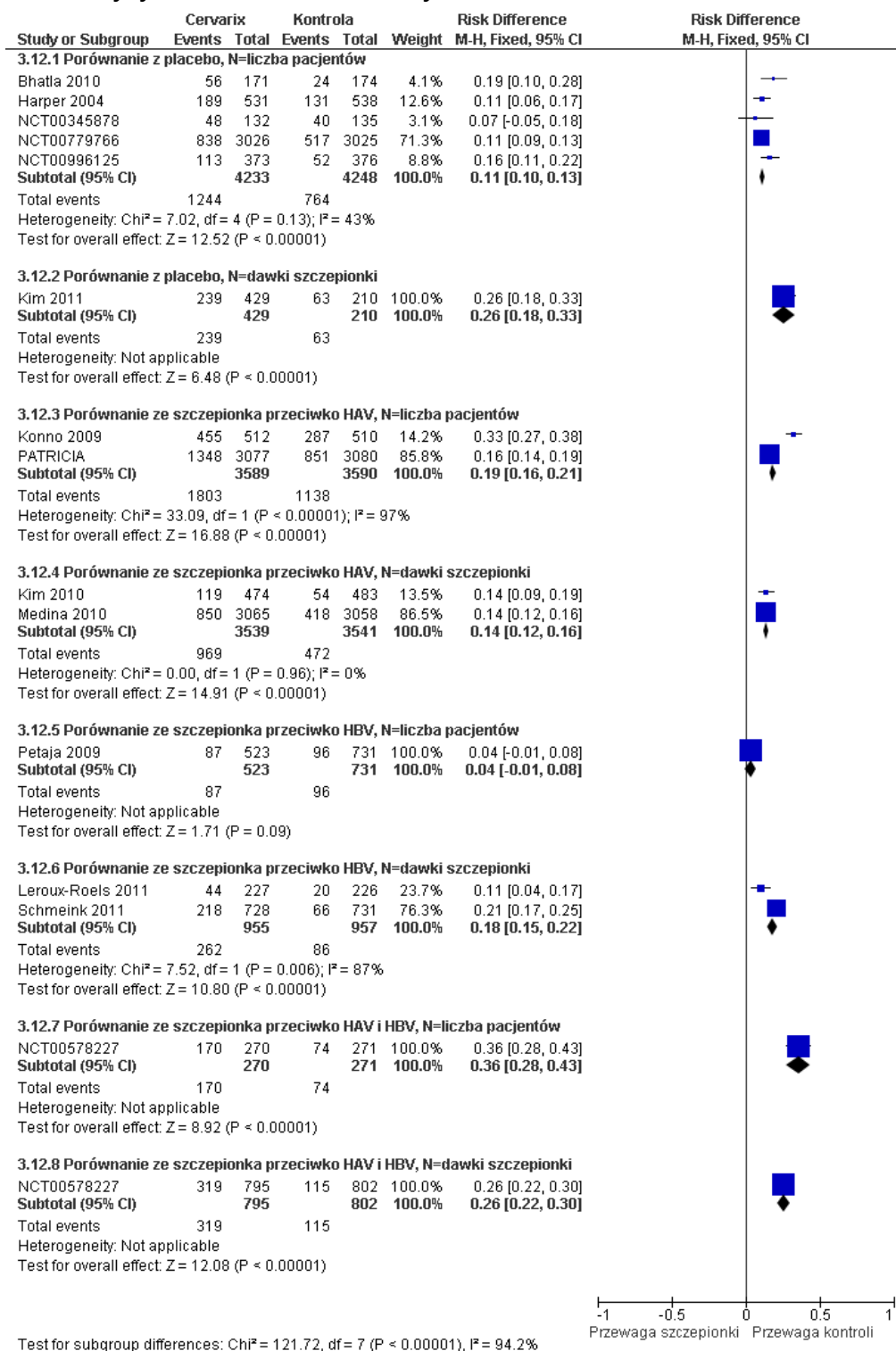
Ryc. 118

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: rumień w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.



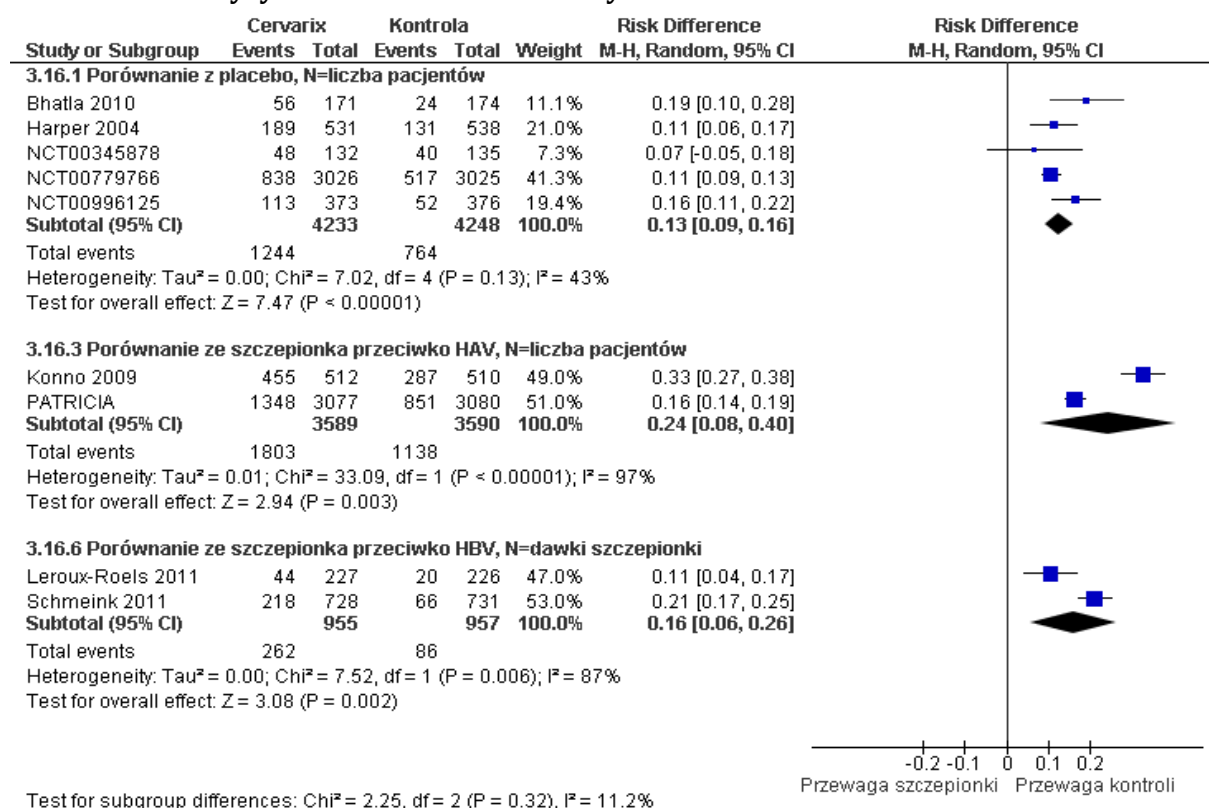
### Ryc. 119

## Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: rumień w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.



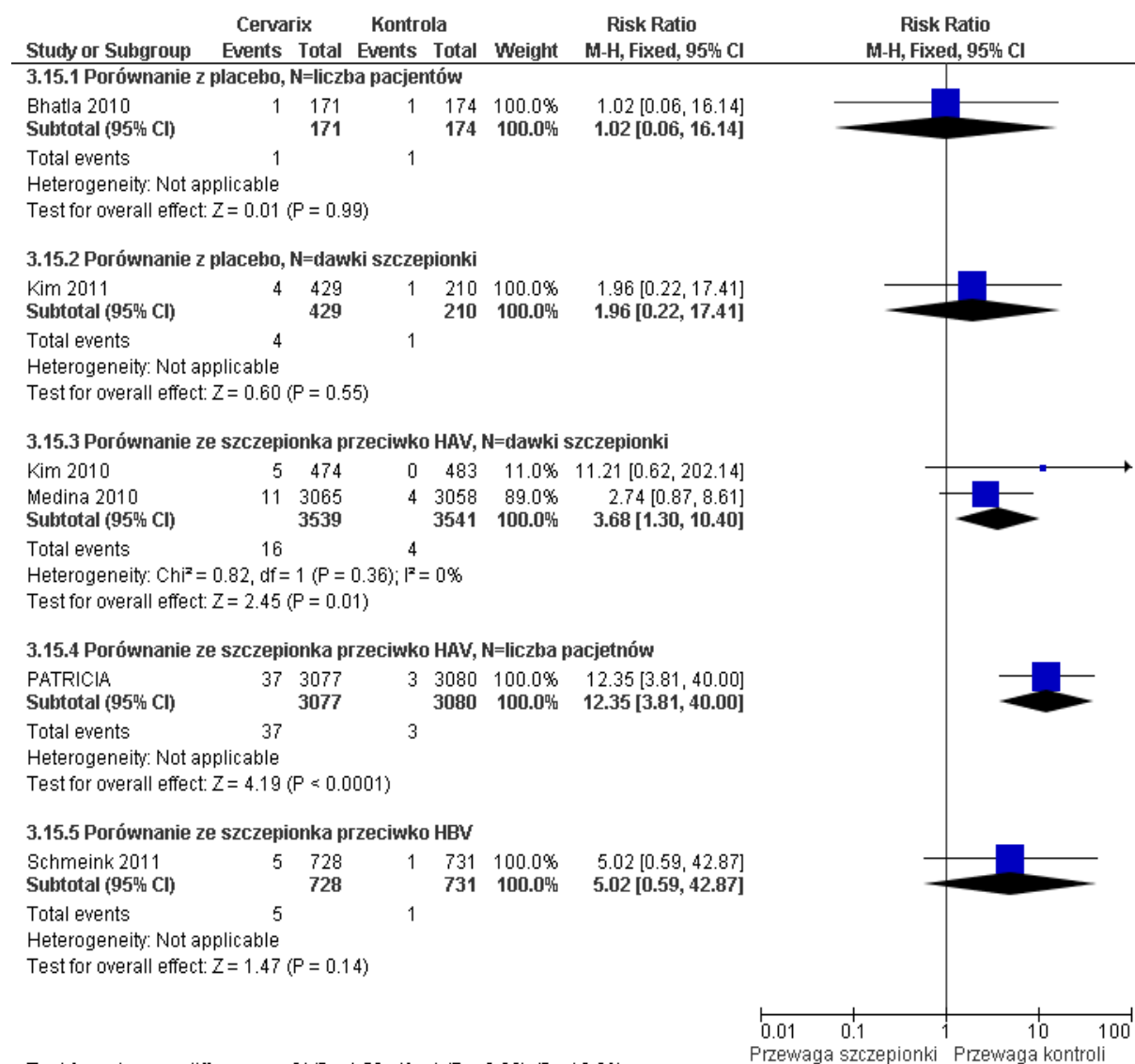
Ryc. 120

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: rumień w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**



### Ryc. 121

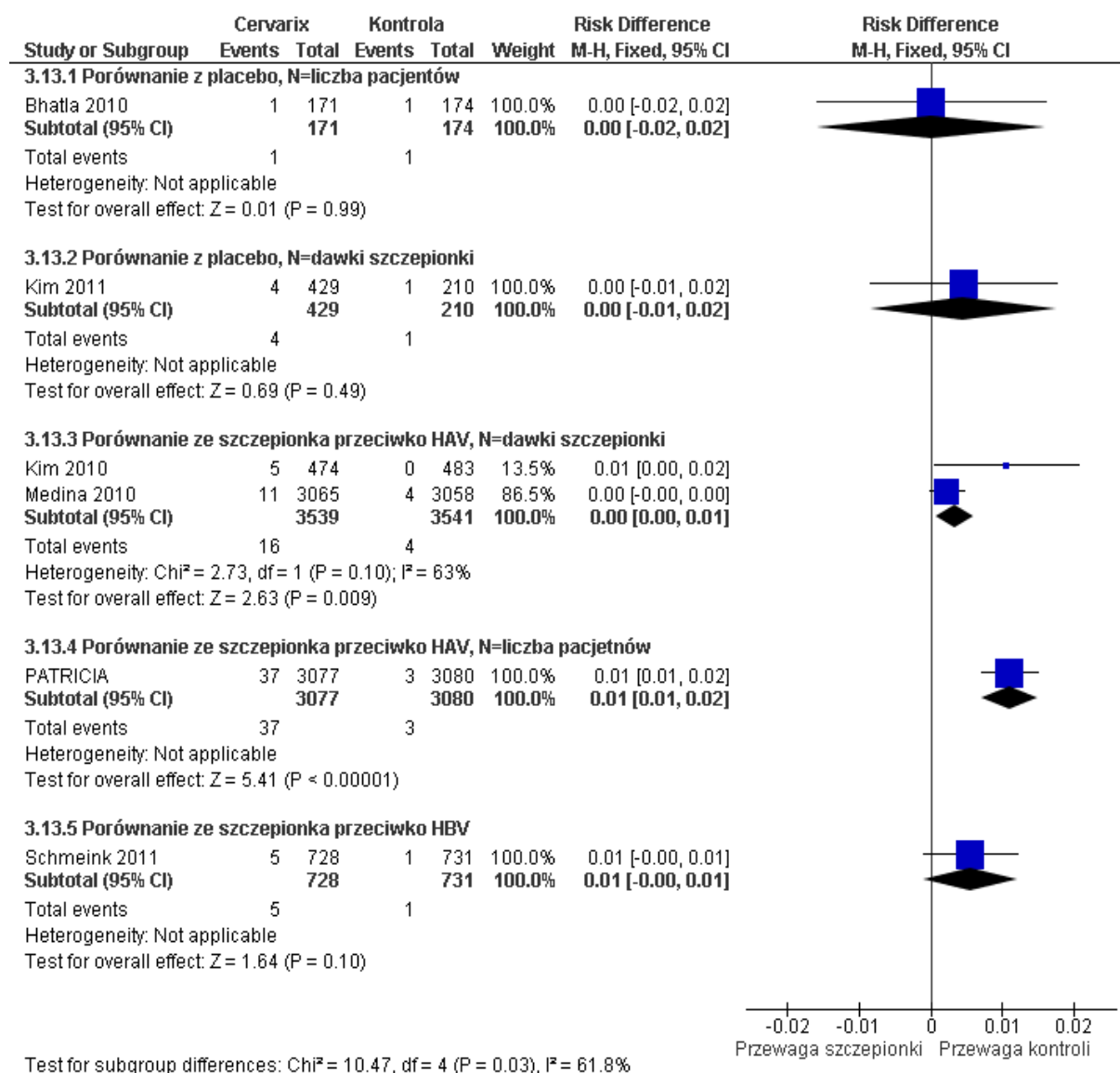
Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: rumień w miejscu iniekcji o powierzchni powyżej 50 mm<sup>2</sup>. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.





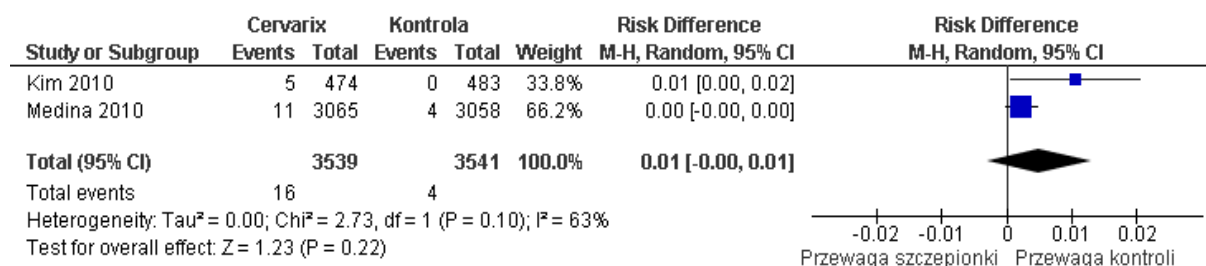
Ryc. 122

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® w porównaniu z placebo: rumień w miejscu iniekcji o powierzchni powyżej 50 mm<sup>2</sup>. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.



Ryc. 123

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: rumień w miejscu iniekcji o powierzchni powyżej 50 mm<sup>2</sup>. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



#### 4.2.10.2.2.3 Porównanie pośrednie

Wykonane porównanie pośrednie wskazuje na wyższe ryzyko wystąpienia opuchlizny i rumienia w miejscu iniekcji w grupie zaszczepionych szczepionką Cervarix®. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy dla pozostałych ocenionych zdarzeń (Tab. 64).

**Tab. 64**

**Porównanie pośrednie Silgard® vs Cervarix®: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji.**

Zdarzenie	Silgard® vs placebo		Cervarix® vs placebo		Wynik porównania RR (95%CI)
	N (liczba badań)	RR (95%CI)	N (liczba badań)	RR (95%CI)	
zdarzenie niepożądane w miejscu iniekcji ogółem	12531 (8)	1,12(1,08; 1,15)	1069 (1)	1,07 (1,03; 1,11)	1,04 (0,99; 1,10)
ból w miejscu iniekcji	8567 (8)	1,14 (1,10; 1,18)	8601 (6)	1,22 (1,13; 1,32)	0,93 (0,86; 1,02)
opuchlizna w miejscu iniekcji	12336 (7)	1,58 (1,29; 1,93)	8601 (6)	2,01 (1,85; 2,19)	<b>0,78 (0,63; 0,98)</b>
rumień w miejscu iniekcji	12384 (7)	1,31 (1,15; 1,48)	8481 (5)	1,67 (1,40; 1,98)	<b>0,78 (0,63; 0,97)</b>

#### 4.2.10.2.3 Systemowe działania niepożądane

##### 4.2.10.2.3.1 Silgard®

Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno systemowe zdarzenie niepożądane w okresie do 2 tygodni od szczepienia, były dostępne dla badań P007, P013, P016, P018, P020, Kang2008, Levin 2010, Yoshikawa 2013, Li 2012 oraz Populacji Szczegółowej Oceny Bezpieczeństwa z badania P015, tj. w tym przypadku tylko pacjentów ze Stanów Zjednoczonych, u których dane o działaniach niepożądanych zbierano z wykorzystaniem kart szczepień (ang. *vaccination report card, VRC*). W przypadku badania P016 dane dotyczące bezpieczeństwa pochodziły jedynie od pacjentów, którzy otrzymali Silgard. W publikacjach z badania P019 i P020 zamieszczono informacje o liczbie systemowych zdarzeń niepożądanych podczas całego okresu badania.

W żadnym z badań nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem odsetka pacjentów zgłaszających przynajmniej jedno systemowe zdarzenie niepożądane w okresie do 2 tygodni od szczepienia a także w podczas całego badania (Tab. 65).

**Tab. 65**

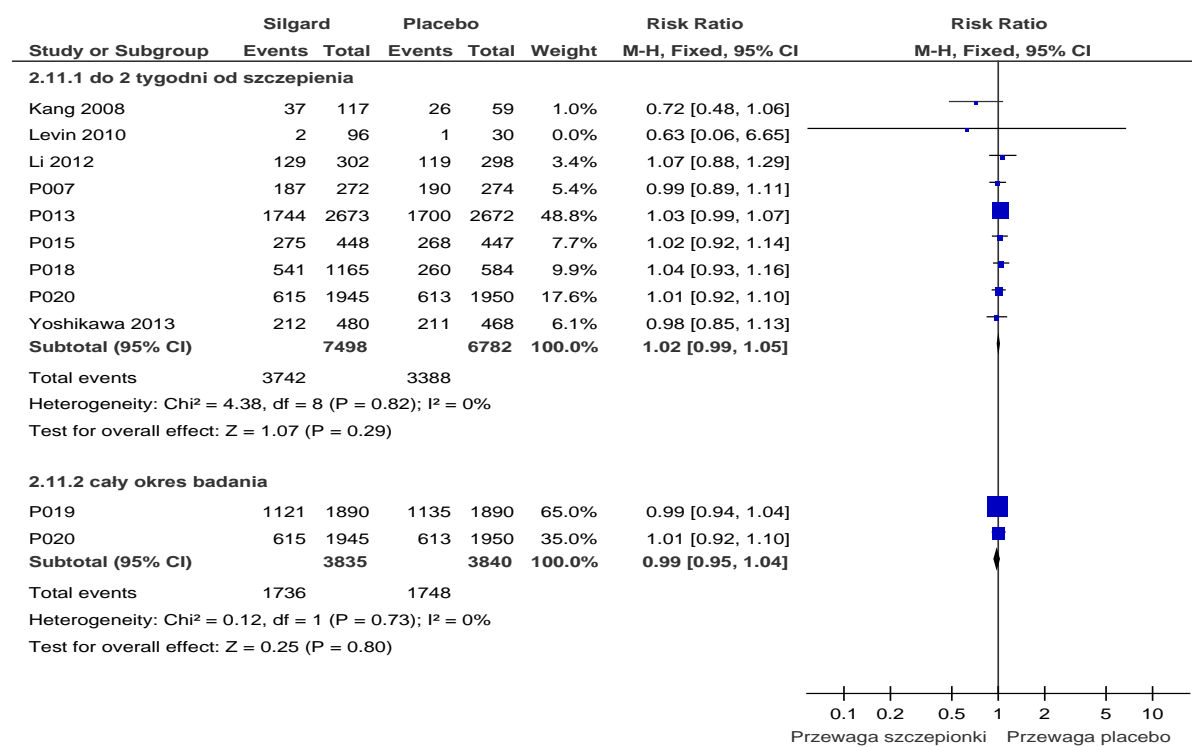
**Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: systemowe zdarzenia niepożądane.**

Badanie	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
W okresie do 2 tygodni od szczepienia									
P007	187	272	68,8	190	274	69,3	0,8809	1,02 (0,99; 1,05) p=0,23 Ryc. 124	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,34 Ryc. 125
P013	1744	2673	65,2	1700	2672	63,6	0,2154		
P015	275	448	61,4	268	447	60,0	0,6618		
P018	541	1165	46,4	260	584	44,5	0,4479		
P020*	615	1945	31,6	613	1950	31,4	0,9018		
Kang2008	37	117	31,6	26	59	44,1	0,1337		
Levin 2010	2	96	2,1	1	30	3,3	0,5610		
Yoshikawa 2013	212	480	44,2	211	468	45,1	0,7760		
Li 2012	129	302	42,7	119	298	39,9	0,4889		
P016	847	1498	56,5	-	-	-	-		
Cały okres badania									
P019	1121	1890	59,3	1135	1890	60,1	0,6425	0,99 (0,95; 1,04) p=0,73 Ryc. 124	0,01 (-0,02; 0,02) p=0,82 Ryc. 125
P020*	616	1945	31,7	622	1950	31,9	0,8794		

Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy szczepionką Silgard® a placebo pod względem ryzyka oraz różnicy ryzyka systemowego zdarzenia niepożądanego (Ryc. 124, Ryc. 125).

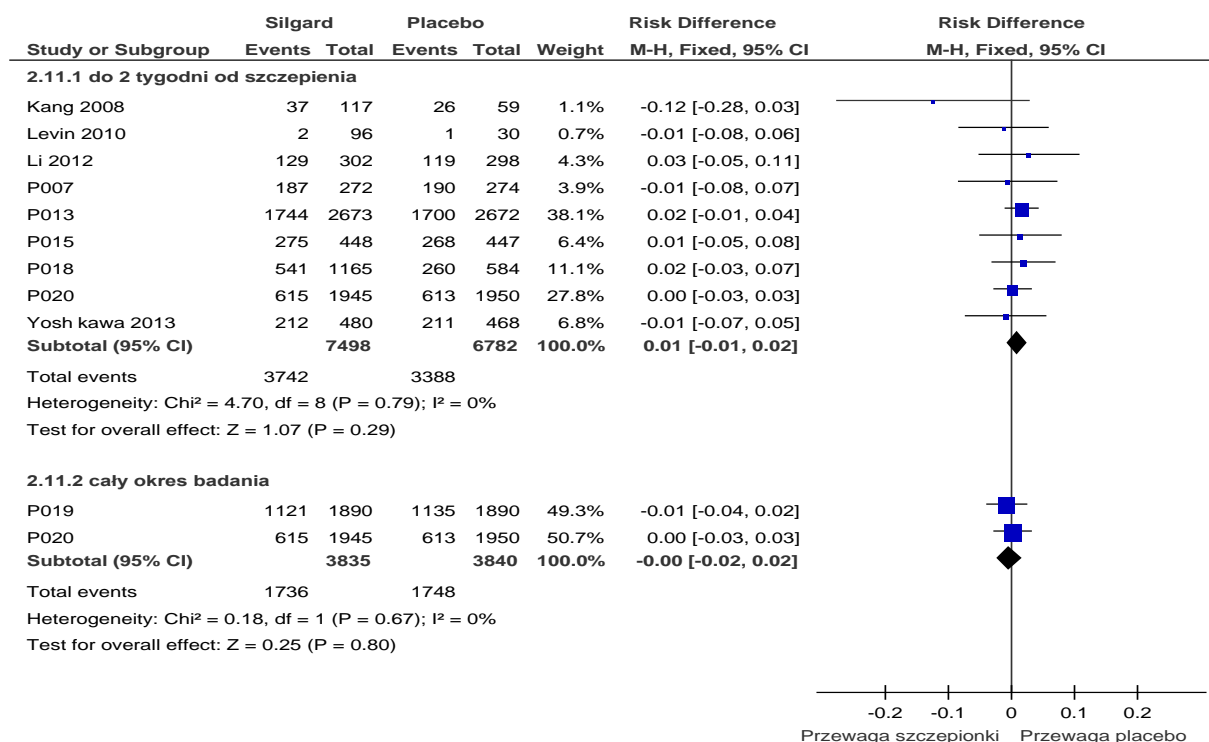
## Ryc. 124

### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: systemowe zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne.



Ryc. 125

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: systemowe zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: różnica ryzyka.**



W publikacjach z 6 badań zamieszczono informację o liczbie systemowych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem w okresie do 2 tygodni od szczepienia. W dwóch publikacjach z badań zamieszono liczbę tych zdarzeń podczas trwania całego badania. Jedynie w badaniu P013 stwierdzono różnicę w częstości występowania analizowanego punktu końcowego (na niekorzyść interwencji) (Tab. 66).

Tab. 66

**Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: systemowe zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem.**

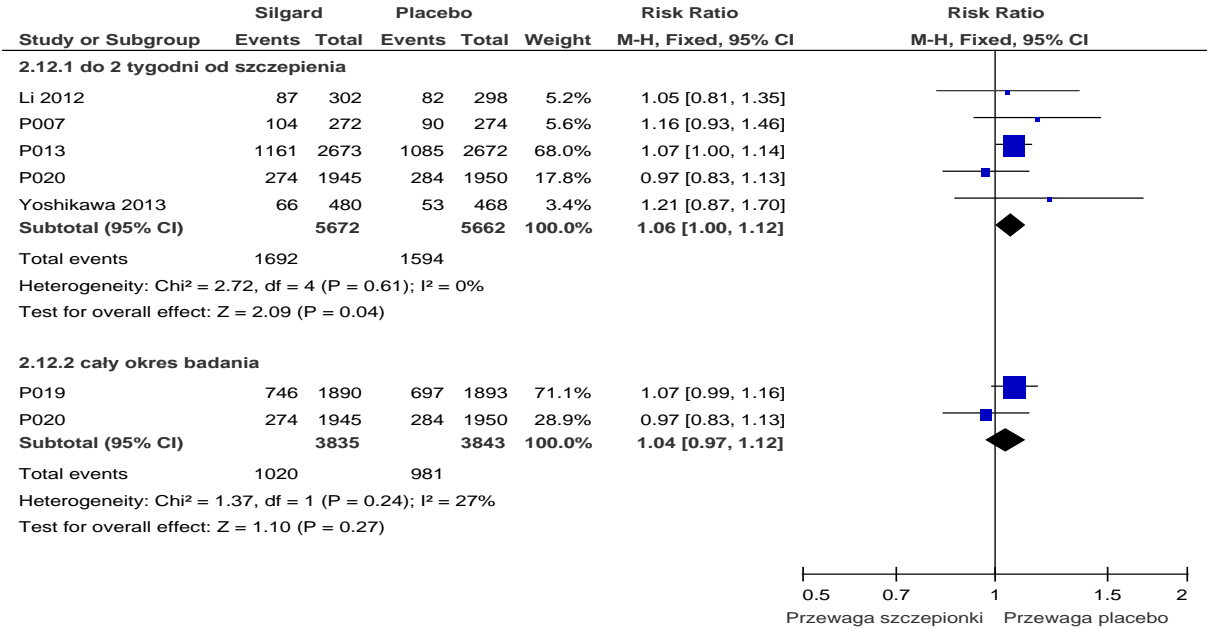
Badanie	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>W okresie do 15 dni od szczepienia</b>									
P007	104	272	38,2	90	274	32,8	0,1884	1,06 (1,00; 1,12) p=0,04 Ryc. 126	0,02 (0,00; 0,03) p=0,04 Ryc. 127
P013	1161	2673	43,4	1085	2672	40,6	<b>0,0362</b>		
P020*	274	1945	14,1	284	1950	14,6	0,6711		
Yoshikawa 2013	66	480	13,8	53	468	11,3	0,2598		
Li 2012	87	302	28,8	82	298	27,5	0,7252		
P016	450	1498	30,0	-	-	-	-	-	-
<b>Cały okres badania</b>									
P019	746	1890	39,5	697	1893	36,8	0,0933	1,04 (0,97; 1,12) p=0,27 Ryc.	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,27 Ryc.
P020*	274	1945	14,1	284	1950	14,6	0,6711		



									126	127
* liczba zdarzeń w okresie do 2 tygodni od podania dawki szczepionki była taka sama jak dla całego okresu badania.										

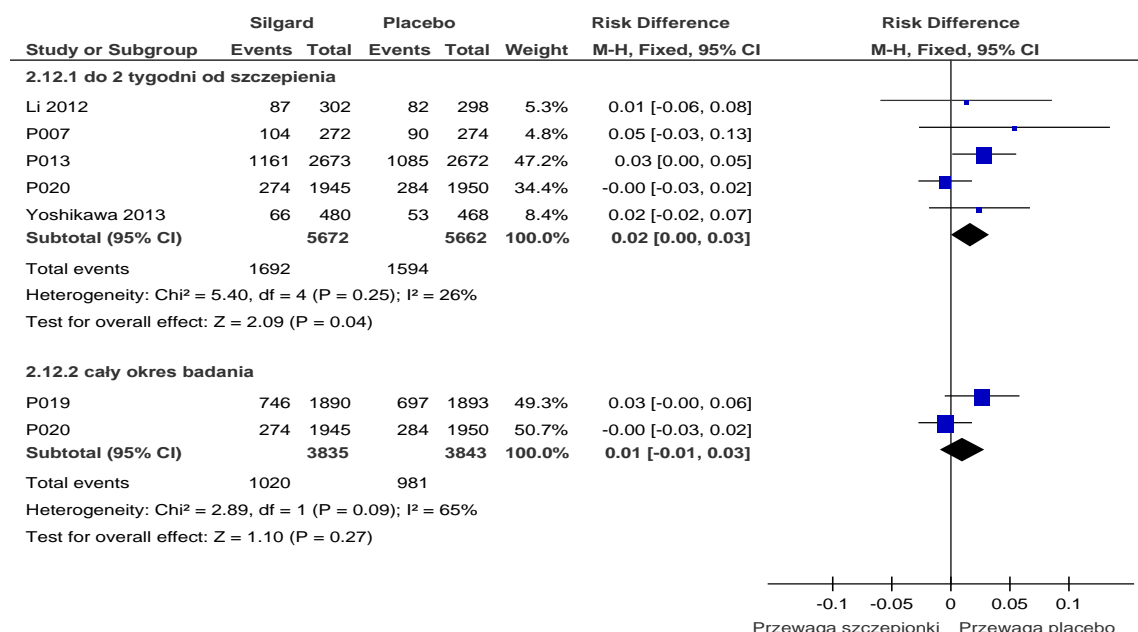
Metaanaliza badań wykazała różnicę pomiędzy szczepionką Silgard® a placebo pod względem ryzyka systemowych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem w okresie do dwóch tygodni od szczepienia (Ryc. 126, Ryc. 127) – wyniki były jednak na granicy istotności statystycznej. W całym okresie badania wyniki metaanalizy były nieistotne statystycznie.

**Ryc. 126**  
**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: systemowe zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne.**



Ryc. 127

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: systemowe zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: różnica ryzyka.**



Zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka zdarzeń związanych ze szczepieniem dotyczących: bólu gardła i krtani (7-krotne zwiększenie ryzyka) oraz zaburzeń ze strony układu oddechowego (3-krotne zwiększenie ryzyka). W jednym badaniu stwierdzono 10-krotne zwiększenie ryzyka bólu głowy (Tab. 67).

Tab. 67

**Bezpieczeństwo szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: najczęstsze systemowe działania niepożądane między 1. a 15. dniem po szczepieniu w badaniu P020.**

Zdarzenie/badanie	Silgard			Placebo			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
dolegliwości żołądkowo-jelitowe									
P007	67	272	24,6	59	275	21,5	0,3775	1,20 (0,99; 1,46) p=0,07	0,01 (-0,00; 0,03) p=0,07
P020	125	1945	6,4	102	1950	5,2	0,1112		
związane ze szczepieniem (P020)	35	1945	1,8	33	1950	1,7	0,7984	1,06 (0,66; 1,70) p=0,8	0,001 (-0,007; 0,009) p=0,7985
ból w nadbrzuszu									
Yoshikawa 2013 (NCT00378560)	9	480	1,9	8	468	1,7	1,0000	0,90 (0,54; 1,49) p=0,68	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,68
P020	19	1945	1,0	23	1950	1,2	0,5404		
związany ze szczepieniem (P020)	5	1945	0,3	7	1950	0,4	0,5661	0,72 (0,23; 2,25)	-0,001 (-0,004; 0,002)



								p=0,57	p=0,5660
ból brzucha									
NCT00411749	6	82	7,3	2	25	8,0	1,0000	1,71 (0,59; 5,00) p=0,32	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,32
Yoshikawa 2013 (NCT00378560)	6	480	1,3	2	468	0,4	0,2873		
biegunka									
Yoshikawa 2013 (NCT00378560)	12	480	2,5	9	468	1,9	0,6606	1,10 (0,73; 1,69) p=0,59	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,59
Li 2012 (NCT00496626)	9	302	3,0	10	298	3,4	0,8199		
P020	40	1945	2,1	36	1950	1,8	0,6350		
związana ze szczepieniem (P020)	10	1945	0,5	13	1950	0,7	0,5345	0,77 (0,34; 1,75) p=0,54	-0,002 (-0,006; 0,003) p=0,5344
nudności									
Li 2012 (NCT00496626)	8	302	2,6	12	298	4,0	0,3725	1,11 (0,73; 1,69) p=0,62	0,00 (-0,00; 0,01) p=0,62
Yoshikawa 2013 (NCT00378560)	11	480	2,3	13	468	2,8	0,6830		
P020	27	1945	1,4	16	1950	0,8	0,0900		
związane ze szczepieniem (P020)	16	1945	0,8	7	1950	0,4	0,0590	2,29 (0,94; 5,56) p=0,07	0,005 (0,000; 0,009) p=0,0590
zmęczenie									
Li 2012 (NCT00496626)	17	302	5,6	22	298	7,4	0,4114	0,77 (0,53; 1,13) p=0,18	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,18
P007	15	275	5,5	17	275	6,2	0,8558		
P020	13	1945	0,7	19	1950	1,0	0,2902		
związane ze szczepieniem (P020)	6	1945	0,3	15	1950	0,8	<b>0,0496</b>	0,4 (0,16; 1,03) p=0,06	-0,005 (-0,009; 0,000) p=0,0494
gorączka									
Yoshikawa 2013 (NCT00378560)	39	480	8,1	28	468	6,0	0,2074	1,01 (0,86; 1,19) p=0,91	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,91
NCT00411749	4	82	4,9	1	25	4,0	1,0000		
Li 2012 (NCT00496626)	71	302	23,5	70	298	23,5	0,9954		
P007	29	275	10,5	30	272	11,0	0,8910		
P020	118	1945	6,1	125	1950	6,4	0,6577		
związana ze szczepieniem (P020)	91	1945	4,7	98	1950	5,0	0,6143	0,93 (0,70; 1,23) p=0,61	-0,003 (-0,017; 0,010) p=0,6143
infekcja górnych dróg oddechowych									
NCT00411749	4	82	4,9	2	25	8,0	0,6226	1,30 (0,85; 1,98) p=0,23	0,00 (-0,00; 0,01) p=0,24
Li 2012 (NCT00496626)	18	302	6,0	13	298	4,4	0,4616		
P020	27	1945	1,4	20	1950	1,0	0,3001		




związana ze szczepieniem (P020)	3	1945	0,2	4	1950	0,2	0,7077	0,75 (0,17; 3,36) p=0,71	-0,001 (-0,003; 0,002) p=0,7077
zawroty głowy									
Yoshikawa 2013 (NCT00378560)	5	480	1,0	6	468	1,3	0,7705	0,81 (0,50; 1,30) p=0,38	-0,00 (-0,01; 0,0) p=0,38
P007	6	275	2,2	13	272	4,8	0,1074		
P020	19	1945	1,0	18	1950	0,9	0,8626		
związane ze szczepieniem (P020)	12	1945	0,6	14	1950	0,7	0,6988	0,86 (0,40; 1,85) p=0,7	-0,001 (-0,006; 0,004) p=0,6987
ból głowy									
Yoshikawa 2013 (NCT00378560)	62	480	12,9	6	468	1,3	<b>&lt;0,0001</b>	0,93 (0,82; 1,06) p=0,30	0,01 (-0,02; 0,01) p=0,30
NCT00411749	9	82	11,0	1	25	4,0	0,4468		
Li 2012 (NCT00496626)	16	302	5,3	18	298	6,0	0,7269		
P007	102	275	37,1	110	272	40,4	0,4213		
P020	179	1945	9,2	207	1950	10,6	0,1402		
związany ze szczepieniem (P020)	107	1945	5,5	119	1950	6,1	0,4222	0,9 (0,70; 1,16) p=0,42	-0,006 (-0,021; 0,009) p=0,4222
ból gardła i krtani									
Yoshikawa 2013 (NCT00378560)	4	480	0,8	6	468	1,3	0,5419	0,96 (0,64; 1,46) p=0,86	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,86
NCT00411749	2	82	2,4	1	25	4,0	0,5538		
P020	38	1945	2,0	37	1950	1,9	0,8983		
związany ze szczepieniem (P020)	14	1945	0,7	2	1950	0,1	<b>0,0026</b>	7,02 (1,60; 30,84) p=0,001	0,006 (0,002; 0,010) p=0,0026
zapalenie nosogardła									
NCT00411749	9	82	11,0	5	25	20,0	0,3083	0,84 (0,58; 1,22) p=0,35	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,36
P020	44	1945	2,3	50	1950	2,6	0,5393		
związane ze szczepieniem (P020)	3	1945	0,2	5	1950	0,3	0,4813	0,6 (0,14; 2,51) p=0,49	-0,001 (-0,004; 0,002) p=0,4811
złe samopoczucie									
Yoshikawa 2013 (NCT00378560)	14	480	2,9	16	468	3,4	0,7129	0,89 (0,45; 1,76) p=0,73	-0,01 (-0,02; 0,02) p=0,79
NCT00411749	2	82	2,4	0	25	0,0	1,0000		
obecność białka w moczu									
Yoshikawa 2013 (NCT00378560)	2	480	0,4	6	468	1,3	0,1728	0,42 (0,13; 1,32) p=0,14	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,14
NCT00411749	4	82	4,9	2	25	8,0	0,6226		
pozostałe zdarzenia									
uogólnione zaburzenia (P020)	160	1945	8,2	169	1950	8,7	0,6211	0,95 (0,77; 1,17)	-0,004 (-0,022; 0,013)



								p=0,62	p=0,6211
związane ze szczepieniem (P020)	109	1945	5,6	122	1950	6,3	0,3888	0,9 (0,70; 1,15) p=0,39	-0,007 (-0,021; 0,008) p=0,3887
infekcje i zakażenia pasożytnicze (P020)	182	1945	9,4	187	1950	9,6	0,8044	0,98 (0,80; 1,18) p=0,8	-0,002 (-0,021; 0,016) p=0,8044
związane ze szczepieniem (P020)	18	1945	0,9	20	1950	1,0	0,7504	0,9 (0,48; 1,70) p=0,75	-0,001 (-0,007; 0,005) p=0,7504
grypa (P020)	42	1945	2,2	44	1950	2,3	0,8368	0,96 (0,63; 1,45) p=0,84	-0,001 (-0,010; 0,008) p=0,8367
związana ze szczepieniem (P020)	9	1945	0,5	7	1950	0,4	0,6127	1,29 (0,48; 3,45) p=0,61	0,001 (-0,003; 0,005) p=0,6128
zapalenie gardła (P020)	22	1945	1,1	20	1950	1,0	0,7500	1,1 (0,60; 2,01) p=0,75	0,001 (-0,005; 0,008) p=0,7500
związane ze szczepieniem (P020)	1	1945	0,1	0	1950	0,0	0,3166	3,01 (0,12; 73,79) p=0,5	0,001 (0,000; 0,002) p=0,3172
urazy, zatrucia i powikłania wynikające z procedury (P020)	30	1945	1,5	24	1950	1,2	0,4056	1,25 (0,74; 2,14) p=0,41	0,003 (-0,004; 0,010) p=0,4056
związane ze szczepieniem (P020)	0	1945	0,0	0	1950	0,0	-	-	-
zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (P020)	61	1945	3,1	50	1950	2,6	0,2833	1,22 (0,85; 1,77) p=0,28	0,006 (-0,005; 0,016) p=0,2833
związane ze szczepieniem (P020)	21	1945	1,1	15	1950	0,8	0,3114	1,4 (0,73; 2,71) p=0,31	0,003 (-0,003; 0,009) p=0,3114
zaburzenia ze strony układu nerwowego (P020)	207	1945	10,6	231	1950	11,8	0,2345	0,9 (0,75; 1,07) p=0,23	-0,012 (-0,032; 0,008) p=0,2344
związane ze szczepieniem (P020)	121	1945	6,2	138	1950	7,1	0,2838	0,88 (0,69; 1,11) p=0,28	-0,009 (-0,024; 0,007) p=0,2836
zaburzenia ze strony układu oddechowego (P020)	70	1945	3,6	68	1950	3,5	0,8503	1,03 (0,74; 1,43) p=0,85	0,001 (-0,010; 0,013) p=0,8503
związane ze szczepieniem (P020)	25	1945	1,3	8	1950	0,4	<b>0,0029</b>	3,13 (1,42; 6,93) p=0,005	0,009 (0,003; 0,015) p=0,0029
zaburzenia dotyczące skóry i tkanki podskórnej (P020)	26	1945	1,3	31	1950	1,6	0,5109	0,84 (0,50; 1,41) p=0,51	-0,003 (-0,010; 0,005) p=0,5109
związane ze szczepieniem (P020)	10	1945	0,5	14	1950	0,7	0,4164	0,72 (0,32; 1,61) p=0,42	-0,002 (-0,007; 0,003) p=0,4162

wysypka (P007)	3	275	1,1	3	272	1,1	1,0000	0,99 (0,20; 4,86) p=0,99	0,000 (-0,018; 0,017) p=0,9892
kaszel (Li 2012 (NCT00496626))	11	302	3,6	10	298	3,4	1,0000	1,09 (0,47; 2,52) p=0,85	0,003 (-0,027; 0,032) p=0,8484
ból mięśni (Li 2012 (NCT00496626))	11	302	3,6	12	298	4,0	0,8347	0,9 (0,41; 2,02) p=0,81	-0,004 (-0,035; 0,027) p=0,8063
zaparcie (Yoshikawa 2013 (NCT00378560))	0	480	0,0	6	468	1,3	<b>0,0142</b>	0,08 (0,00; 1,33) p=0,0773	-0,013 (-0,023; - 0,003) p=0,0137
bolesne miesiączki (Yoshikawa 2013 (NCT00378560))	16	501	3,2	28	495	5,7	0,0649	0,56 (0,31; 1,03) p=0,0625	-0,025 (-0,050; 0,001) p=0,0585
zapalenie jamy ust- nej (Yoshikawa 2013 (NCT00378560))	6	480	1,3	1	468	0,2	0,1238	5,85 (0,71; 48,41) p=0,1013	0,010 (0,000; 0,021) p=0,0596
podwyższony po- ziom aminotransfe- razy alaninowej (Yoshikawa 2013 (NCT00378560))	3	480	0,6	6	468	1,3	0,3357	0,49 (0,12; 1,94) p=0,3075	-0,007 (-0,019; 0,006) p=0,2988
zwiększone stężenie białka C- reaktywnego (Yos- hikawa 2013 (NCT00378560))	1	480	0,2	0	468	0,0	1,0000	2,93 (0,12; 71,63) p=0,5107	0,002 (-0,002; 0,006) p=0,3168
zwiększenie liczby płytek krwi (NCT00411749)	3	82	3,7	0	25	0,0	1,0000	2,19 (0,12; 41,08) p=0,6	0,037 (-0,004; 0,077) p=0,0776
świąd (NCT00411749)	2	82	2,4	0	25	0,0	1,0000	1,57 (0,08; 31,59) p=0,77	0,024 (-0,009; 0,058) p=0,1522
pokrzywka (NCT00411749)	0	82	0,0	1	25	4,0	0,2336	0,1 (0,00; 2,49) p=0,16	-0,040 (-0,117; 0,037) p=0,3074

Dla kilku punktów końcowych wyniki były dostępne z kilku badań. Przeprowadzona metaanaliza (zarówno na RR, jak i RD) nie wykazała istotnych statystycznie różnic (Ryc. 128, Ryc. 129).




---

Ryc. 128

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: systemowe zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.

Heterogeneity: Chi<sup>2</sup>:  
Test for overall effect:

Heterogeneity: Chi<sup>2</sup>  
Test for overall effect



---

Ryc. 129

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: systemowe zdarzenia niepożądane. Miara wyników: różnica ryzyka.

Heterogeneity: Chi<sup>2</sup>:  
Test for overall effect

Heterogeneity: Chi<sup>2</sup>  
Test for overall effect

#### 4.2.10.2.3.2 Cervarix®

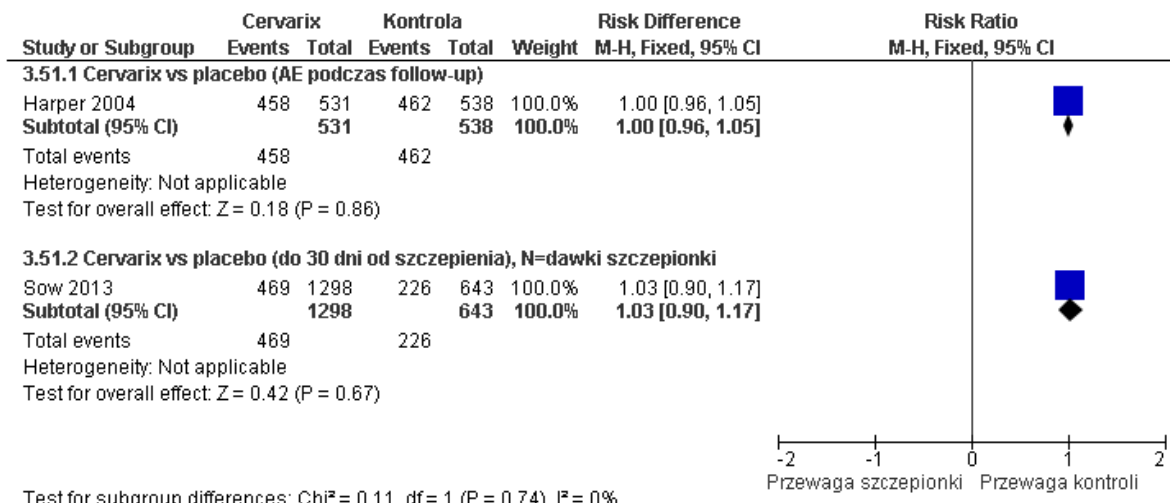
Wśród zidentyfikowanych badań dane dotyczące ogólnej częstości systemowych działań niepożądanych w formie zagregowanej były dostępne jedynie w badaniach Harper2004 i Sow 2013. W pozostałych badaniach najczęstsze systemowe działania niepożądane przedstawiono jedynie częściowo, co uniemożliwia pełną analizę tych wyników.

Ryzyko wystąpienia systemowych działań niepożądanych było porównywalne pomiędzy grupami, zarówno w badaniu Harper 2004 jak i Sow 2013 (Tab. 68, Ryc. 130, Ryc. 131).

**Tab. 68**  
**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: systemowe działania niepożądane ogółem.**

Badanie	Cervarix®			Placebo			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Harper 2004 (podczas follow up)	458	531	86,3	462	538	85,9	0,8581	1 (0,96; 1,05) p=0,86	0,00 (-0,04; 0,05) p=0,86
Sow 2013 7 dni	469	1298	36,1	226	643	35,1	0,6702	1,03 (0,90; 1,17) p=0,67	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,67

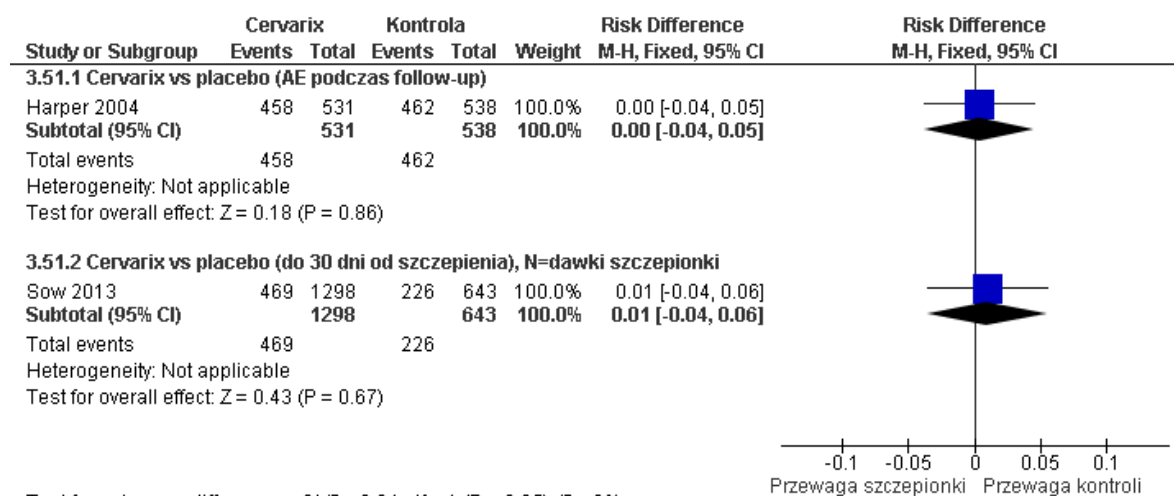
**Ryc. 130**  
**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.**





Ryc. 131

**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.**



Tylko w publikacji z badania Bhatla 2010 zamieszczono informację o liczbie zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem. Wyniki badania Bhatla 2010 wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia systemowego zdarzenia (Tab. 69).

Tab. 69

**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: systemowe zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem.**

Badanie	Cervarix®			Placebo			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Bhatla 2010	65	171	38,0	61	174	35,1	0,5781	1,08 (0,82; 1,43) p=0,57	0,03 (-0,07; 0,13) p=0,57

O ile nie zaznaczono inaczej odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane dotyczy okresu między 1 a 7 dniem od podania dawki szczepionki.

W Tab. 70 zamieszczono dane dotyczące częstości występowania bólu głowy w czasie trwania badania. Metaanaliza badań wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia bólu głowy w grupie zaszczepionej przeciwko HPV w porównaniu z grupą zaszczepioną przeciwko HAV. Pozostałe metaanalizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami (Ryc. 132, Ryc. 133, Ryc. 134, Ryc. 135).

Tab. 70

**Bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból głowy między 1. a 7. dniem po szczepieniu.**

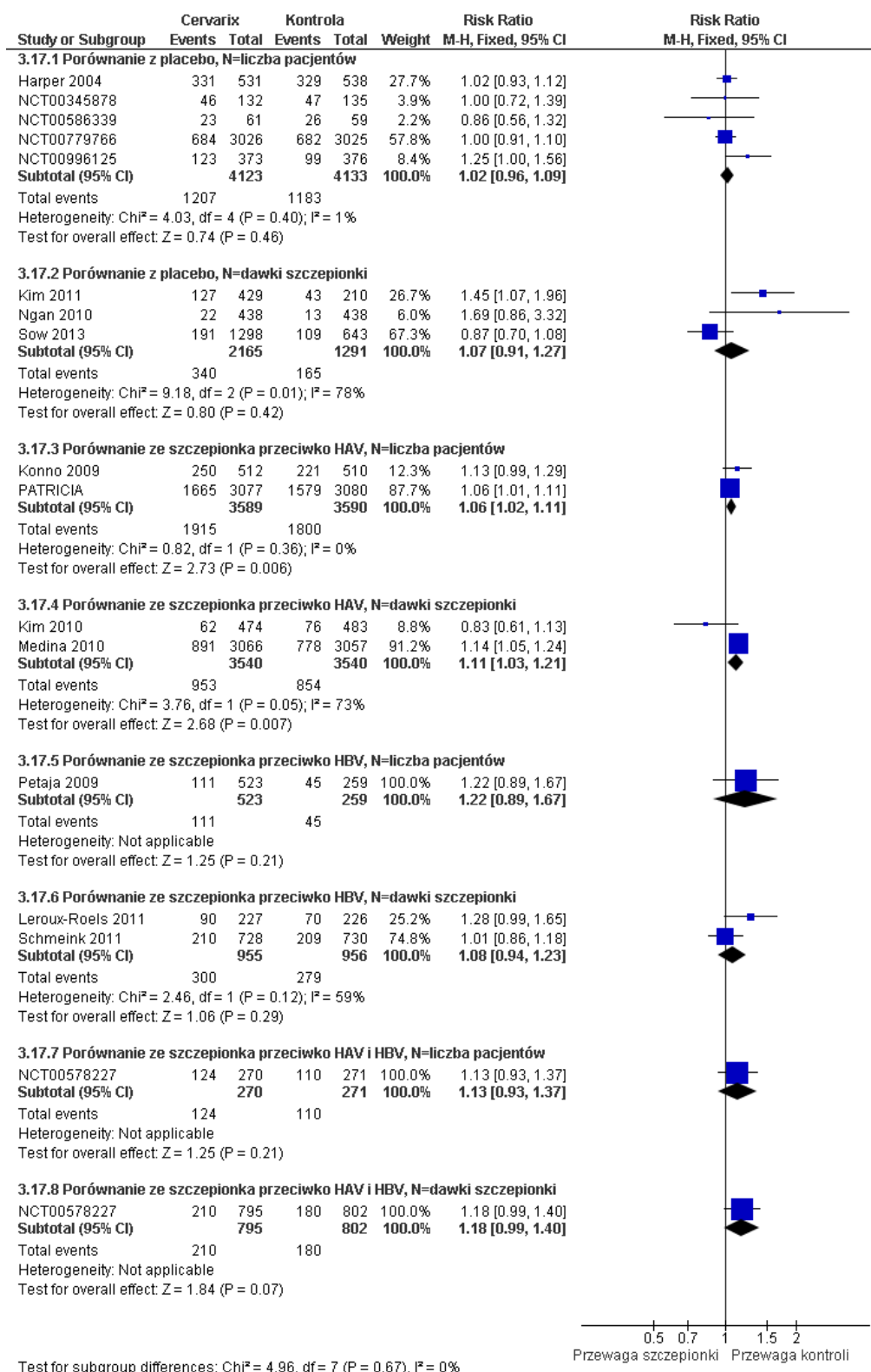
Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			



Porównanie z placebo									
N=liczba pacjentów									
Harper2004	331	531	62,3	329	538	61,2	0,6908	1,02 (0,96; 1,09) p=0,46	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,46
NCT00345878	46	132	34,8	47	135	34,8	1,0000		
NCT00586339	23	61	37,7	26	59	44,1	0,5778		
NCT00779766	684	3026	22,6	682	3025	22,5	0,9565		
NCT00996125	123	373	33,0	99	376	26,3	<b>0,0464</b>		
N=dawki szczepionki									
Kim 2011	127	429	29,6	43	210	20,5	<b>0,0142</b>	1,21 (0,79; 1,87) p=0,38	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,39
Ngan 2010	22	438	5,0	13	438	3,0	0,1667		
Sow 2013	191	1298	14,7	109	643	17,0	0,1994		
Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV									
N=liczba pacjentów									
Konno 2009	250	512	48,8	221	510	43,4	0,0781	1,06 (1,02; 1,11) p=0,006	0,03 (0,01; 0,06) p=0,006
PATRICIA	1665	3077	54,1	1579	3080	51,3	<b>0,0254</b>		
N=dawki szczepionki									
Kim 2010	62	474	13,1	76	483	15,7	0,2424	1,01 (0,75; 1,37) p=0,95	0,01 (-0,05; 0,07) p=0,81
Medina 2010	891	3066	29,1	778	3057	25,4	<b>0,0015</b>		
Porównanie ze szczepionką przeciwko HBV									
N=liczba pacjentów									
Petaja2009	111	523	21,2	45	259	17,4	0,2049	1,22 (0,89; 1,67) p=0,21	0,04 (-0,02; 0,10) p=0,19
N=dawki szczepionki									
Leroux-Roels 2011	90	227	39,6	70	226	31,0	0,0534	1,11 (0,88; 1,40) p=0,37	0,04 (-0,05; 0,12) p=0,39
Schmeink 2011	210	728	28,8	209	730	28,6	0,9274		
Porównanie ze szczepionką przeciwko HAB (twinrix)									
N=liczba pacjentów									
NCT00578227	124	270	45,9	110	271	40,6	0,2104	1,13 (0,93; 1,37) p=0,21	0,05 (-0,03; 0,14) p=0,21
N=dawki szczepionki									
NCT00578227, Peder- sen 2012	210	795	26,4	180	802	22,4	0,0648	1,18 (0,99; 1,40) p=0,07	0,04 (-0,00; 0,08) p=0,06

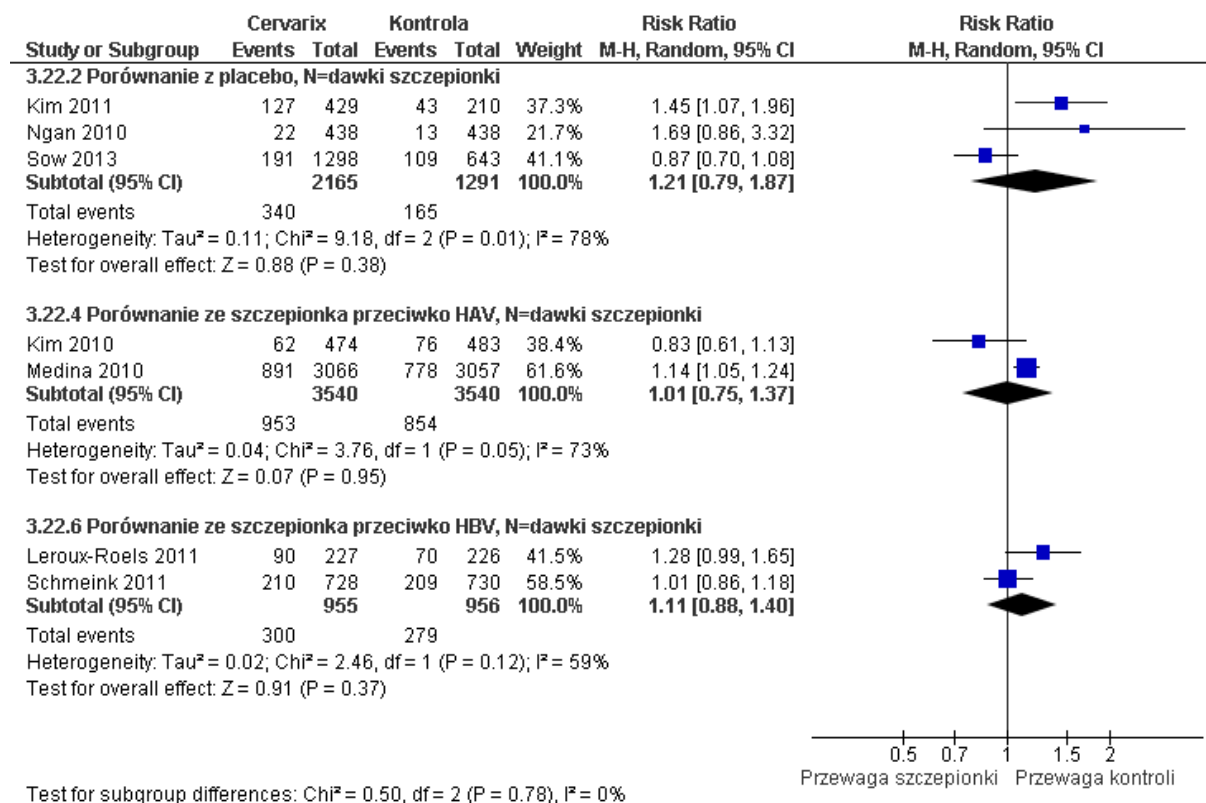
Ryc. 132

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból głowy. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.



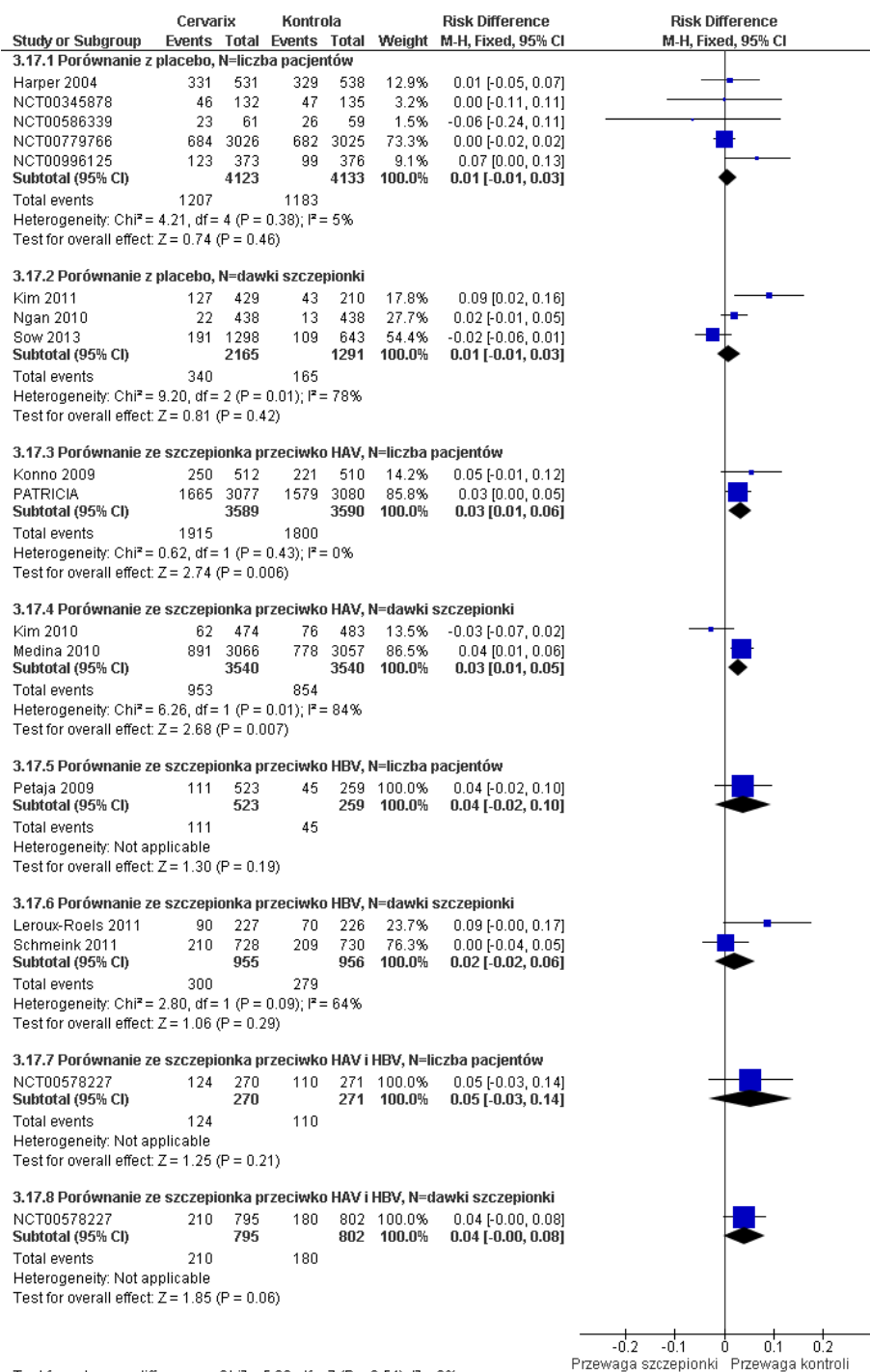
### Ryc. 133

## Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® w porównaniu z placebo: ból głowy. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.



Ryc. 134

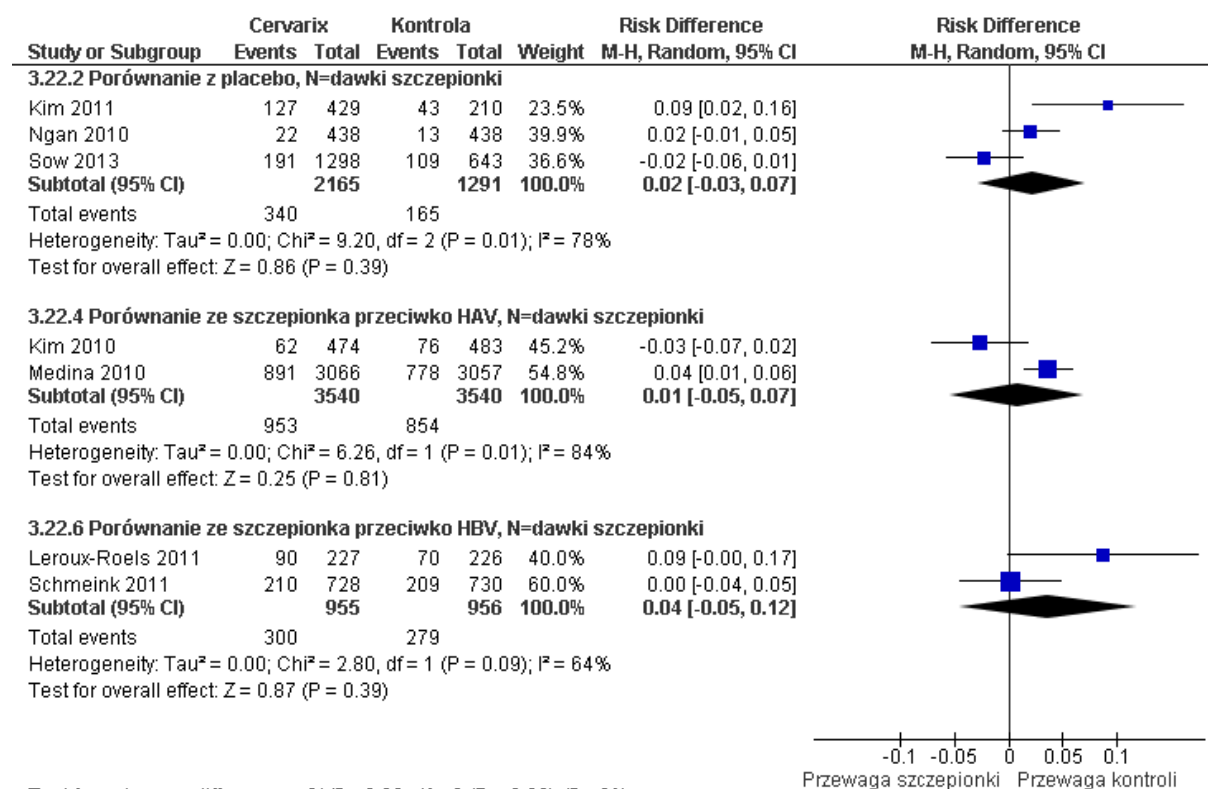
Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból głowy. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 5.99, df = 7 (P = 0.54), I<sup>2</sup> = 0%

## Ryc. 135

### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból głowy. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



Dane dotyczące częstości występowania zmęczenia zamieszczono w Tab. 71.

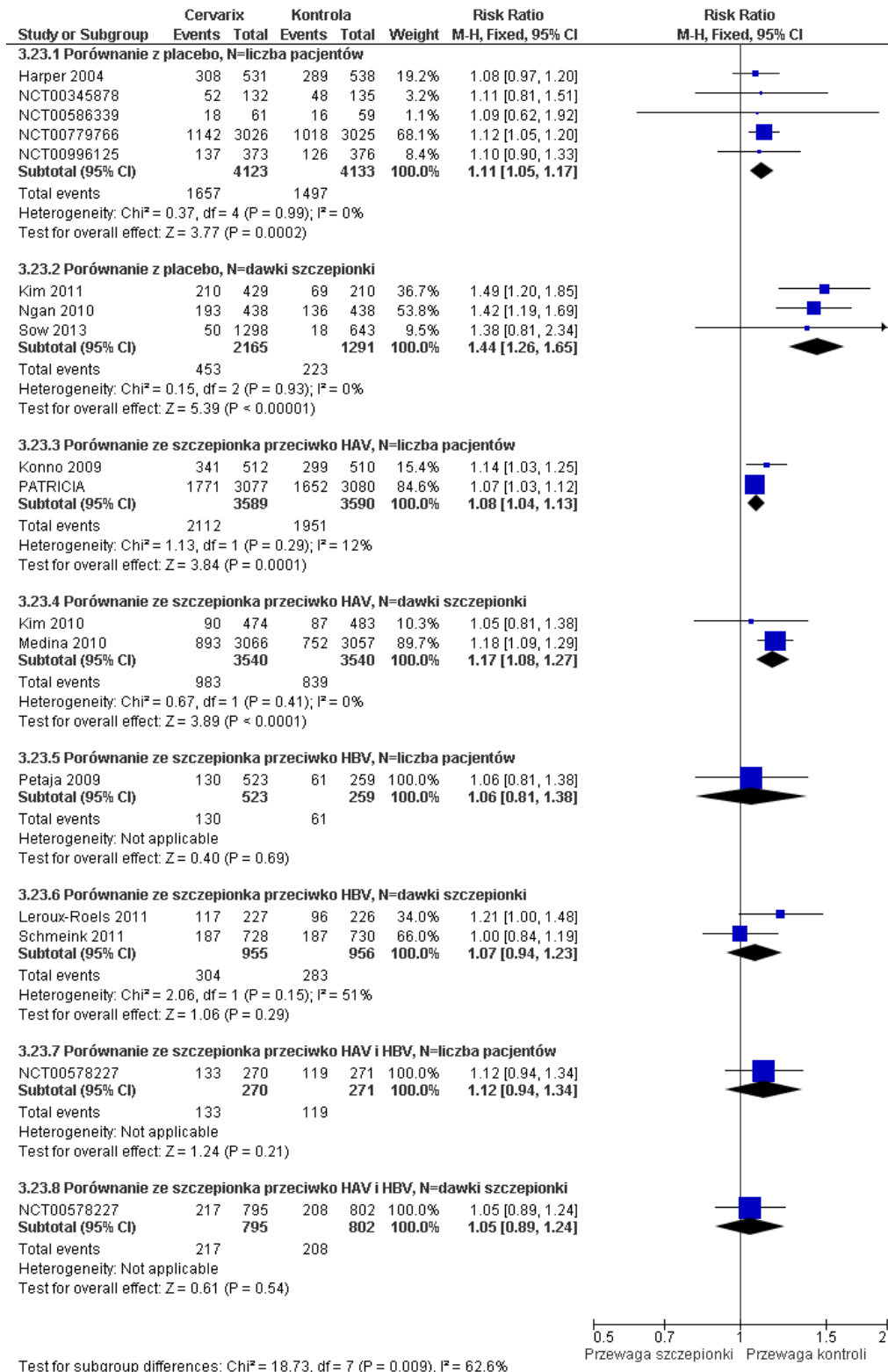
Metaanaliza badań wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zmęczenia w grupie pacjentów zaszczepionych przeciwko HPV w porównaniu z grupą placebo a także z grupą zaszczepionych przeciwko HAV. Wyniki metaanaliz na Ryc. 136, Ryc. 137, Ryc. 138, Ryc. 139. W przypadku porównania ze szczepionką HBV i HAB, różnice te nie były istotne statystycznie.

**Tab. 71**  
**Bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: zmęczenie między 1. a 7. dniem po szczepieniu.**

Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Porównanie z placebo</b>									
N=liczba pacjentów									
Harper2004	308	531	58,0	289	538	53,7	0,1582	1,11 (1,05; 1,17) p=0,0002	0,04 (-0,02; 0,06) p=0,0002
NCT00345878	52	132	39,4	48	135	35,6	0,5298		
NCT00586339	18	61	29,5	16	59	27,1	0,8407		
NCT00779766	1142	3026	37,7	1018	3025	33,7	<b>0,0009</b>		
NCT00996125	137	373	36,7	126	376	33,5	0,3562		
N=dawki szczepionki									
Kim 2011	210	429	49,0	69	210	32,9	<b>0,0001</b>	1,44 (1,26; 1,65) p<0,00001	0,10 (-0,06; 0,26) p=0,24
Ngan 2010	193	438	44,1	136	438	31,1	<b>&lt;0,0001</b>		
Sow 2013	50	1298	3,9	18	643	2,8	0,2351		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>									
N=liczba pacjentów									
Konno 2009	341	512	66,6	299	510	58,7	<b>0,0084</b>	1,08 (1,04; 1,13) p=0,0001	0,04 (0,02; 0,07) p=0,0001
PATRICIA	1771	3077	57,6	1652	3080	53,6	<b>0,0020</b>		
N=dawki szczepionki									
Kim 2010	90	474	19,0	87	483	18,0	0,6977	1,17 (1,08; 1,27) p<0,0001	0,04 (0,02; 0,06) p<0,0001
Medina 2010	893	3066	29,1	752	3057	24,6	<b>&lt;0,0001</b>		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HBV</b>									
N=liczba pacjentów									
Petaja2009	130	523	24,9	61	259	23,6	0,6895	1,06 (0,81; 1,38) p=0,69	0,01 (-0,05; 0,08) p=0,69
N=dawki szczepionki									
Leroux-Roels 2011	117	227	51,5	96	226	42,5	0,0533	1,10 (0,91; 1,32) p=0,34	0,04 (-0,05; 0,12) p=0,41
Schmeink 2011	187	728	25,7	187	730	25,6	0,9755		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAB (twinrix)</b>									
N=liczba pacjentów									
NCT00578227	133	270	49,3	119	271	43,9	0,2125	1,12 (0,94; 1,34) p=0,21	0,05 (-0,03; 0,14) p=0,21
N=dawki szczepionki									
NCT00578227, Pedersen 2012	217	795	27,3	208	802	25,9	0,5385	1,05 (0,89; 1,24) p=0,54	0,01 (-0,03; 0,06) p=0,54

Ryc. 136

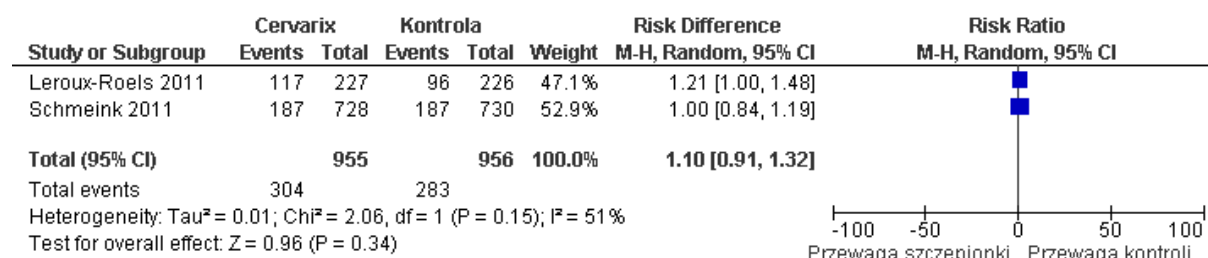
**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: zmęczenie. Miara wyników ryzyko względne. Model efektów losowych.**





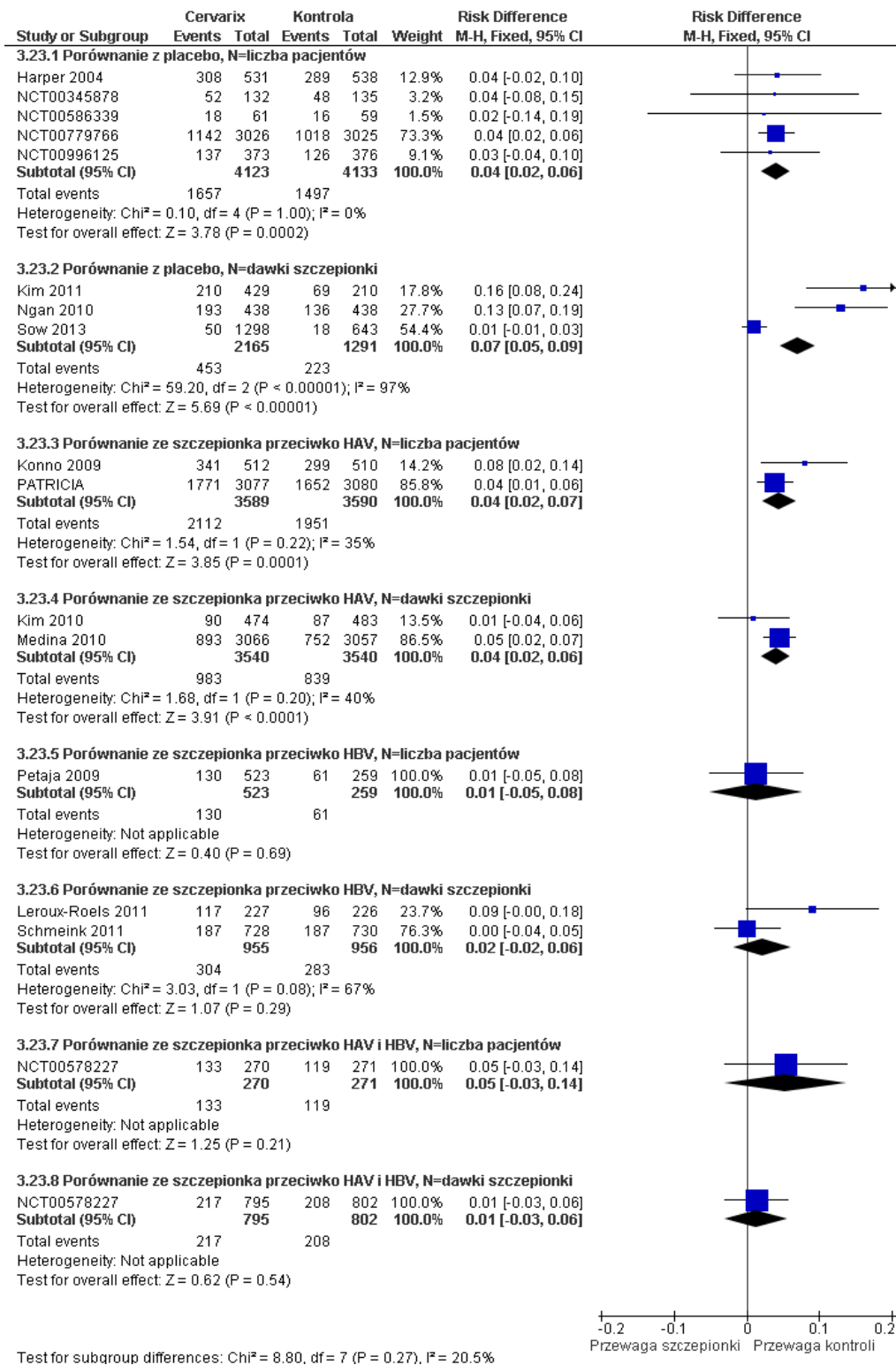
**Ryc. 137**

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: zmęczenie. Miara wyników ryzyko względne. Model efektów stałych.**



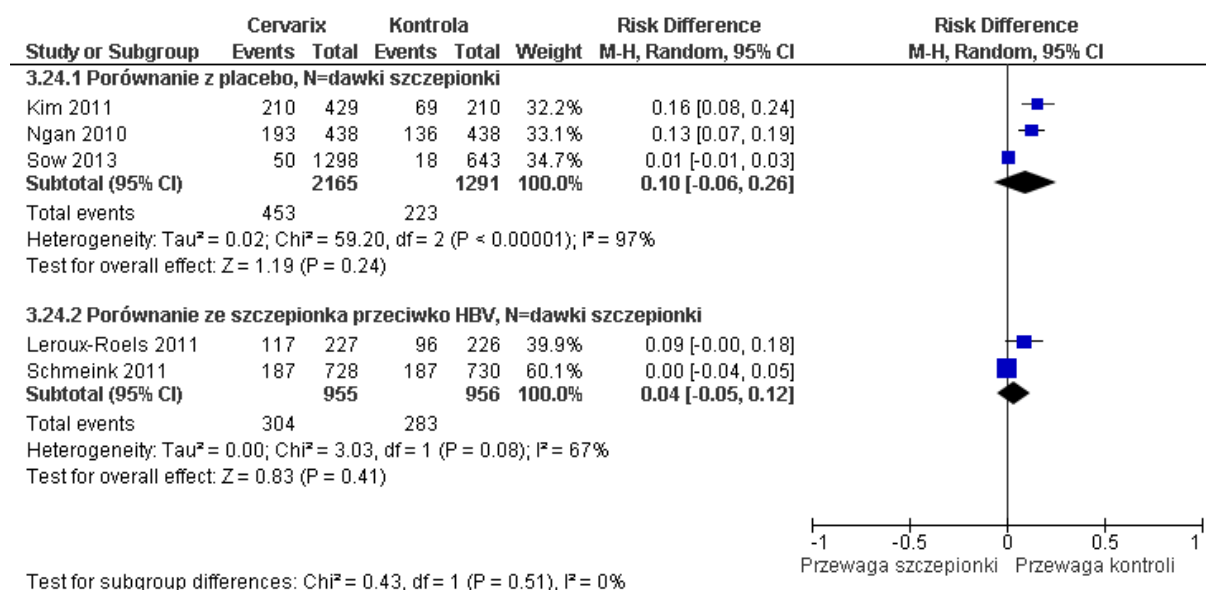
Ryc. 138


Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: zmęczenie. Miara wyników różnica ryzyka. Model efektów stałych.



Ryc. 139

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: zmęczenie. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**





---

Dane dotyczące częstości występowania dolegliwości żołądkowo-jelitowych zamieszczono w Tab. 72. W większości badań, z wyjątkiem Petaja 2009 i Kim 2011, częstość występowania dolegliwości żołądkowo-jelitowych była porównywalna pomiędzy grupą zaszczepionych przeciwko HPV a grupami kontrolnymi.

Metaanalizy badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą zaszczepionych przeciwko HPV a grupą kontrolną pod względem ryzyka wystąpienia dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Metaanalizy zamieszczono na Ryc. 140, Ryc. 141, Ryc. 142, Ryc. 143.

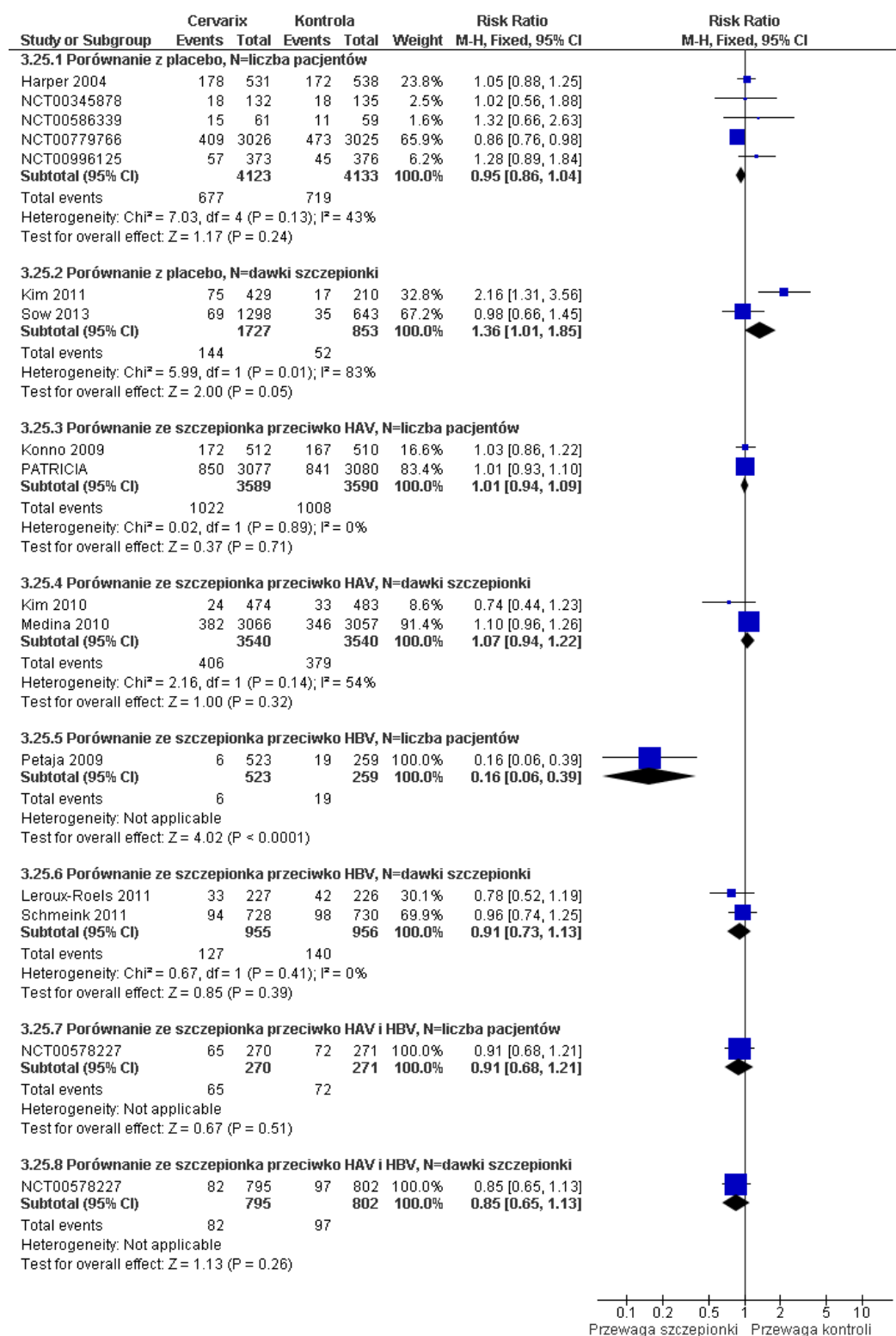
Tab. 72 Bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: dolegliwości żołądkowo-jelitowe między 1. a 7. dniem po szczepieniu.

Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Porównanie z placebo</b>									
N=liczba pacjentów									
Harper2004	178	531	33,5	172	538	32,0	0,5889	0,95 (0,86; 1,04) p=0,24	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,24
NCT00345878	18	132	13,6	18	135	13,3	1,0000		
NCT00586339	15	61	24,6	11	59	18,6	0,5087		
NCT00779766	409	3026	13,5	473	3025	15,6	<b>0,0194</b>		
NCT00996125	57	373	15,3	45	376	12,0	0,2018		
N=dawki szczepionki									
Kim 2011	75	429	17,5	17	210	8,1	<b>0,0012</b>	1,43 (0,66; 3,12) p=0,37	0,04 (-0,05; 0,14) p=0,38
Sow 2013	69	1298	5,3	35	643	5,4	0,9066		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>									
N=liczba pacjentów									
Konno 2009	172	512	33,6	167	510	32,7	0,7733	1,01 (0,94; 1,09) p=0,71	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,71
PATRICIA	850	3077	27,6	841	3080	27,3	0,7791		
N=dawki szczepionki									
Kim 2010	24	474	5,1	33	483	6,8	0,2757	0,98 (0,69; 1,39) p=0,90	-0,00 (-0,03; 0,03) p=0,98
Medina 2010	382	3066	12,5	346	3057	11,3	0,1678		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HBV</b>									
N=liczba pacjentów									
Petaja2009	6	523	11,7	19	259	7,3	<b>&lt;0,0001</b>	0,16 (0,06; 0,39) p<0,0001	-0,06 (-0,09; -0,03) p=0,0002
N=dawki szczepionki									
Leroux-Roels 2011	33	227	14,5	42	226	18,6	0,2578	0,91 (0,73; 1,13) p=0,39	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,39
Schmeink 2011	94	728	12,9	98	730	13,4	0,7723		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAB (twinrix)</b>									



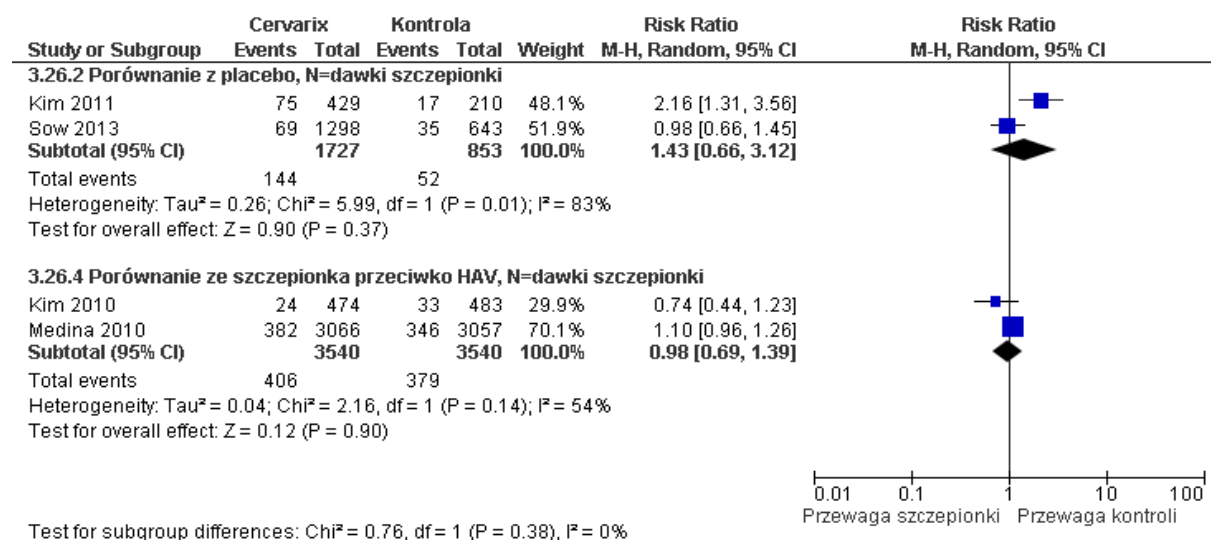
N=liczba pacjentów									
NCT00578227	65	270	24,1	72	271	26,6	0,5048	0,91 (0,68; 1,21) p=0,51	-0,02 (-0,10; 0,05) p=0,50
N=dawki szczepionki									
NCT00578227, Pedersen 2012	82	795	10,3	97	802	12,1	0,2595	0,85 (0,65; 1,13) p=0,26	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,26

Ryc. 140 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® w porównaniu ze szczepionką HAV: dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.



## Ryc. 141

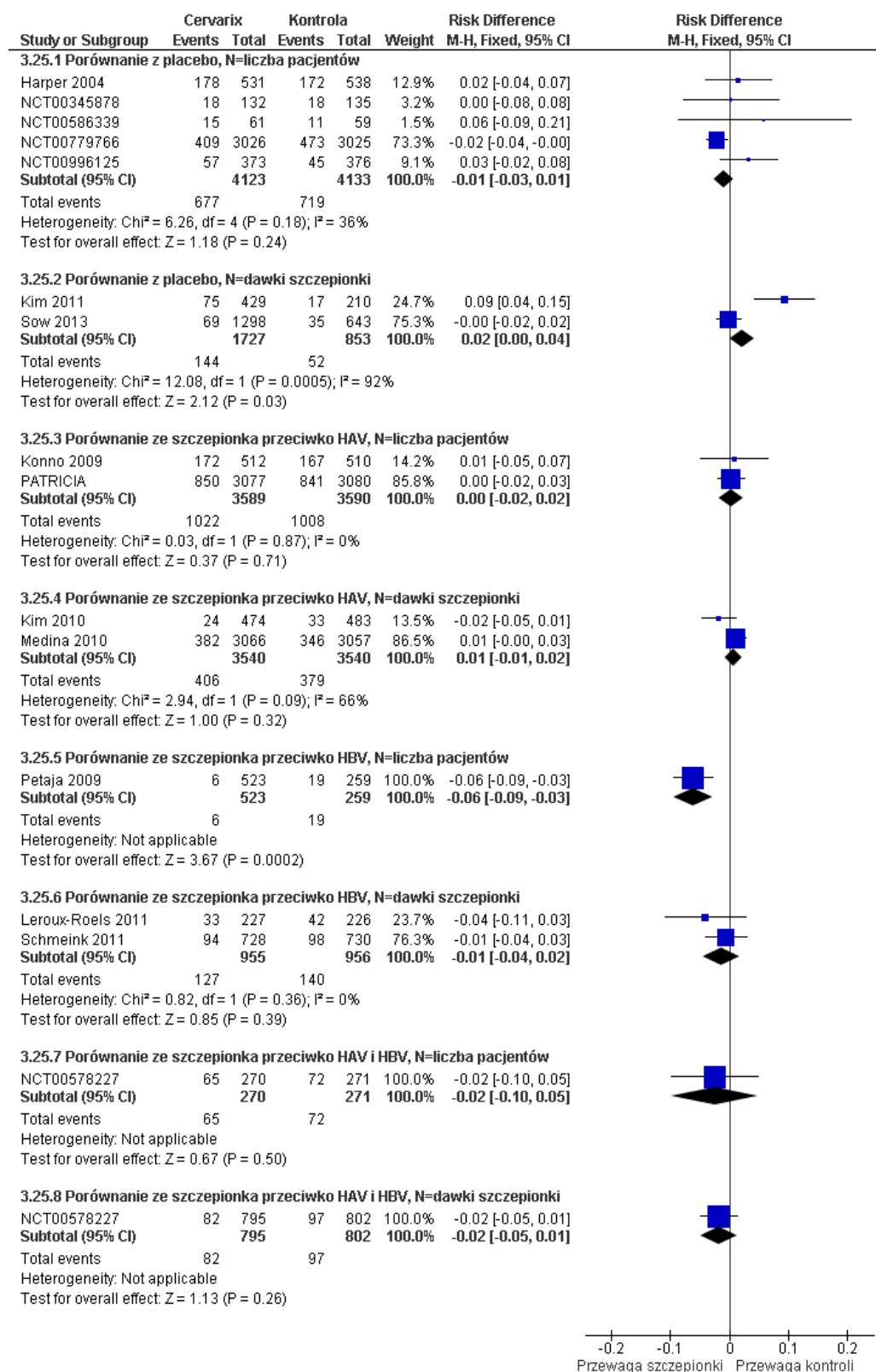
### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.





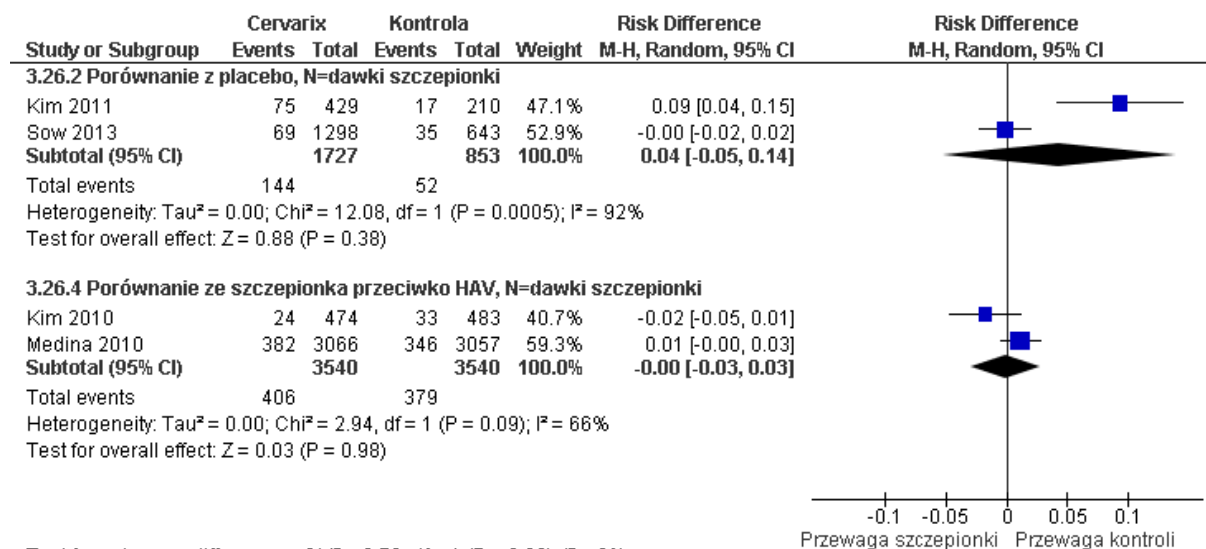
Ryc. 142

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: dolegliwości żołądkowo-jelitowe.**  
**Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.**



### Ryc. 143

#### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



Dane dotyczące częstości występowania gorączki podczas badań szczepionki Cervarix® zamieszczono w Tab. 73.

Ryzyko wystąpienia gorączki było istotnie wyższe wśród pacjentów przyjmujących szczepionkę przeciwko HPV w porównaniu do ryzyka związanego ze szczepionką przeciwko HAB. (Twinrix).

Metaanalizy wykazały wyższe ryzyko wystąpienia gorączki w grupie zaszczepionej przeciwko HPV w porównaniu z placebo a także w porównaniu ze szczepionką przeciwko HAV (w przeliczeniu na liczbę pacjentów). Pozostałe metaanalizy nie wykazały istotnych różnic pomiędzy grupami. Wyniki metaanaliz zamieszczono na Ryc. 144, Ryc. 145, Ryc. 146, Ryc. 147.

**Tab. 73**  
**Bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: gorączka między 1. a 7. dniem po szczepieniu.**

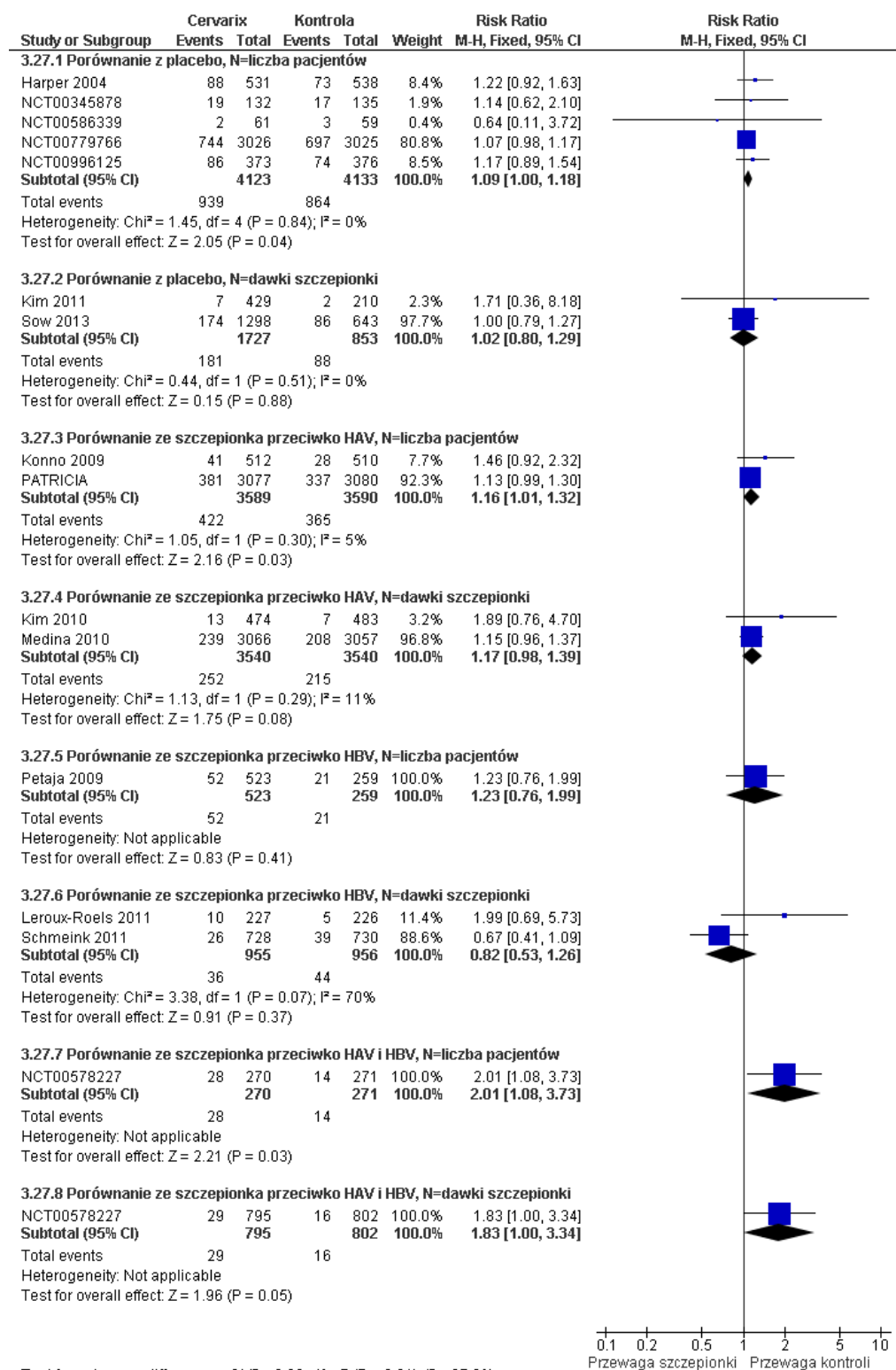
Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Porównanie z placebo</b>									
N=liczba pacjentów									
Harper2004	88	531	16,6	73	538	13,6	0,1698	1,09 (1,00; 1,18) p=0,04 Ryc. 144	0,02 (0,00; 0,04) p=0,04 Ryc. 146
NCT00345878	19	132	14,4	17	135	12,6	0,7219		
NCT00586339	2	61	3,3	3	59	5,1	0,6769		
NCT00779766	744	3026	24,6	697	3025	23,0	0,1582		
NCT00996125	86	373	23,1	74	376	19,7	0,2598		
N=dawki szczepionki									
Kim 2011	7	429	1,6	2	210	1,0	0,7250	1,02 (0,80; 1,29) p=0,88 Ryc. 144	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,88 Ryc. 146
Sow 2013	174	1298	13,4	86	643	13,4	0,9852		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>									
N=liczba pacjentów									
Konno 2009	41	512	8,0	28	510	5,5	0,1342	1,16 (1,01; 1,32) p=0,03 Ryc. 144	0,02 (0,00; 0,03) p=0,03 Ryc. 146
PATRICIA	381	3077	12,4	337	3080	10,9	0,0782		
N=dawki szczepionki									
Kim 2010	13	474	2,7	7	483	1,4	0,1810	1,17 (0,98; 1,39) p=0,08 Ryc. 144	0,01 (-0,00; 0,02) p=0,08 Ryc. 146
Medina 2010	239	3066	7,8	208	3057	6,8	0,1361		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HBV</b>									
N=liczba pacjentów									
Petaja2008	52	523	9,9	21	259	8,1	0,4362	1,23 (0,76; 1,99) p=0,41	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,39
N=dawki szczepionki									
Leroux-Roels 2011	10	227	4,4	5	226	2,2	0,2936	1,04 (0,36; 2,97) p=0,94 Ryc. 145	0,00 (-0,04; 0,04) p=1,00 Ryc. 147
Schmeink 2011	26	728	3,6	39	730	5,3	0,1273		



Porównanie ze szczepionką przeciwko HAB (twinrix)									
N=liczba pacjentów									
NCT00578227	28	270	10,4	14	271	5,2	<b>0,0251</b>	2,01 (1,08; 3,73) p=0,03	0,05 (0,01; 0,10) p=0,02
N=dawki szczepionki									
NCT00578227, Pedersen 2012	29	795	3,6	16	802	2,0	<b>0,0499</b>	1,83 (1,00; 3,34) p=0,05	0,02 (0,00; 0,03) p=0,05

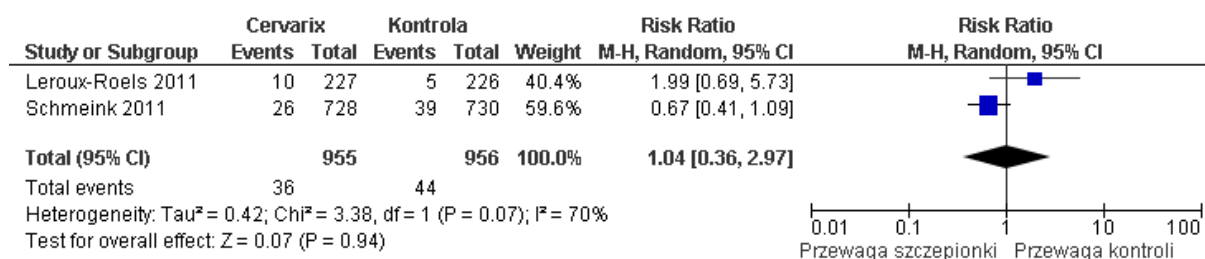
Ryc. 144

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: gorączka. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.



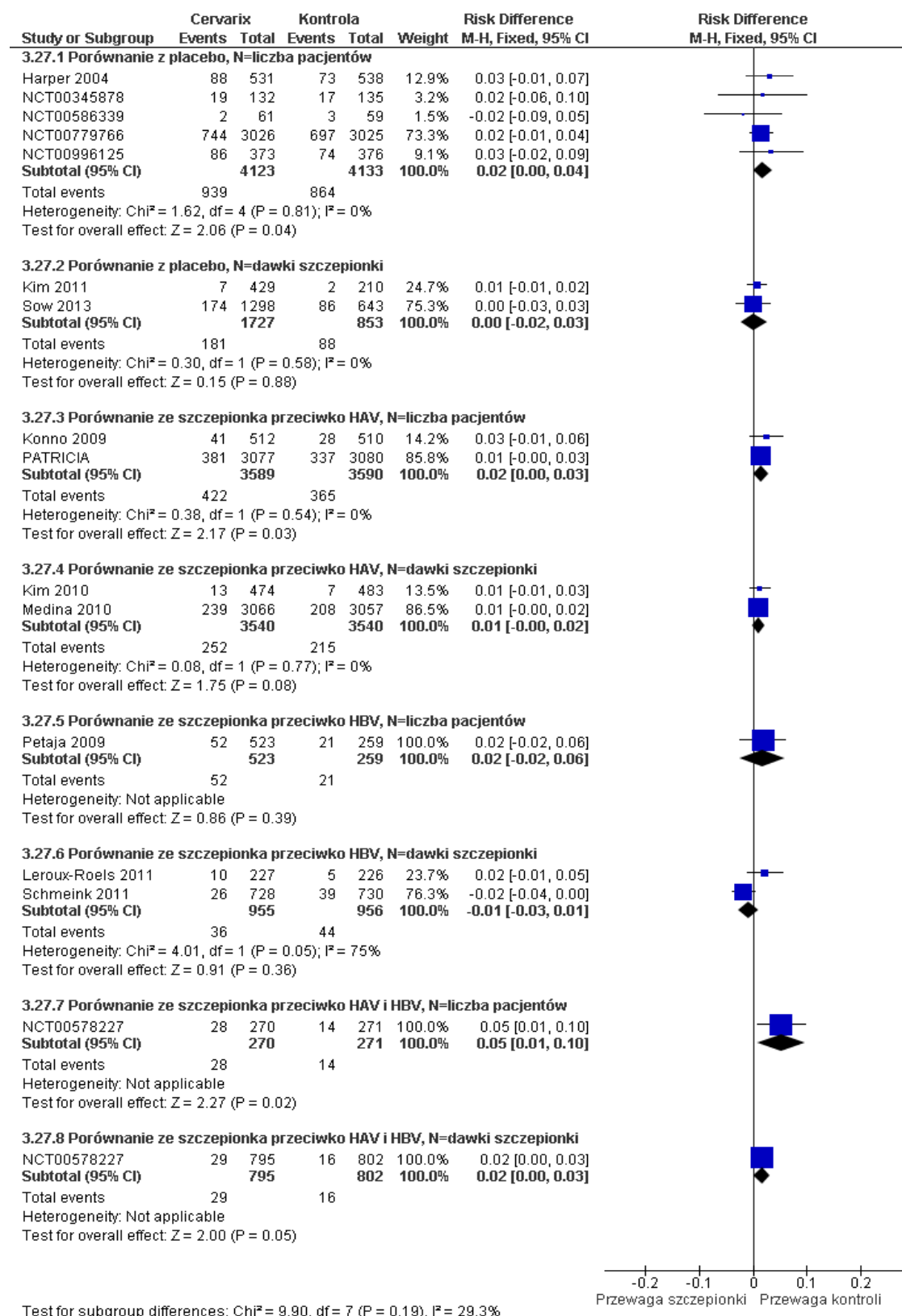
### Ryc. 145

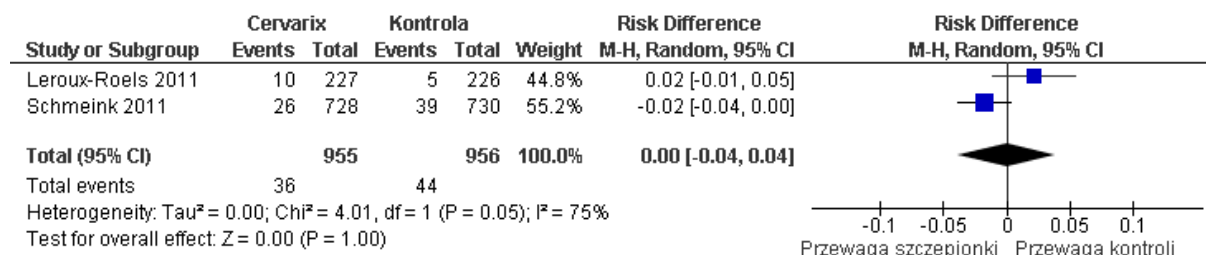
### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: gorączka. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.



Ryc. 146

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: gorączka. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.



**Ryc. 147****Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: gorączka. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**

Dane dotyczące częstości występowania bólu mięśni podczas badań szczepionki Cervarix® zamieszczono w Tab. 74.

Częstość bólu mięśni była istotnie wyższa podczas szczepienia przeciwko HPV w porównaniu do szczepionek przeciwko HAB i HBV.

Metaanalizy wykazały istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia bólu mięśni związane ze szczepieniem przeciwko HPV, w porównaniu do placebo oraz szczepionki przeciwko HAV (gdy analizowano zdarzenia niepożądane po każdej dawce szczepionki).

Porównanie ze szczepionką HAV (gdy analizowano liczbę pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane), a także ze szczepionką przeciwko HBV (dla porównania zdarzeń niepożądanych po każdej z dawek), nie wykazało istotnych różnic w częstości występowania bólu mięśni.

Stwierdzono istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia bólu mięśni w grupie zaszczepionej przeciwko HPV w porównaniu z grupą placebo, z grupą zaszczepionych przeciwko HAV a także z grupą zaszczepionych przeciwko HAV i HBV. Wyniki metaanalizy znajdują się na Ryc. 148, Ryc. 149, Ryc. 150, Ryc. 151.



**Tab. 74**

**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: bóle mięśni między 1. a 7. dniem po szczepieniu.**

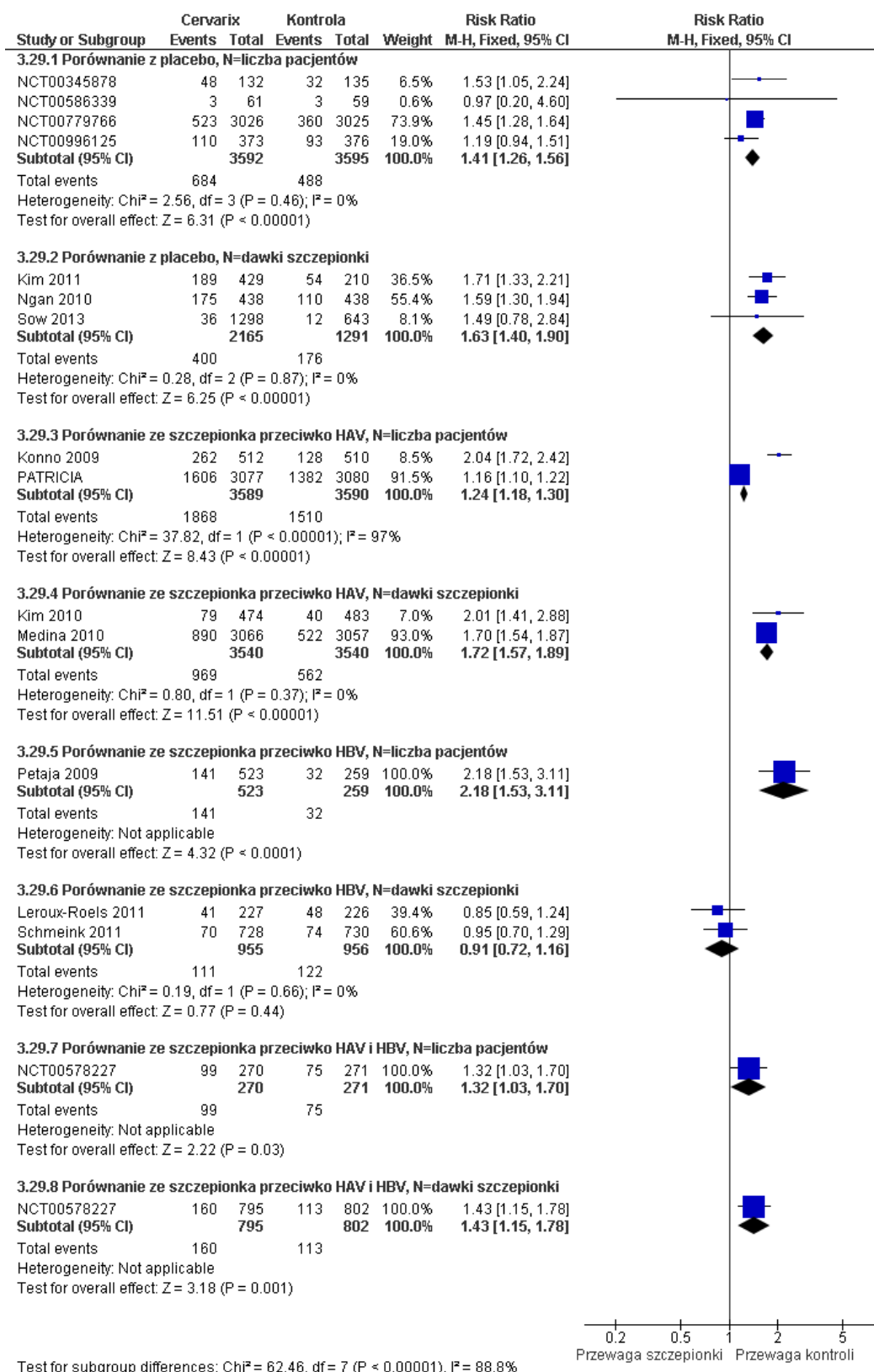
Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Porównanie z placebo</b>									
N=liczba pacjentów									
NCT00345878	48	132	36,4	32	135	23,7	<b>0,0322</b>	1,41 (1,26; 1,56) p<0,0001 Ryc. 148	0,05 (0,04; 0,07) p<0,0001 Ryc. 150
NCT00586339	3	61	4,9	3	59	5,1	1,0000		
NCT00779766	523	3026	17,3	360	3025	11,9	<b>&lt;0,0001</b>		
NCT00996125	110	373	29,5	93	376	24,7	0,1431		
N=dawki szczepionki									
Kim 2011	189	429	44,1	54	210	25,7	<b>&lt;0,0001</b>	1,63 (1,40; 1,90) p<0,0001 Ryc. 148	0,11 (-0,10; 0,32) p=0,30 Ryc. 151
Ngan 2010	175	438	40,0	110	438	25,1	<b>&lt;0,0001</b>		
Sow 2013	36	1298	2,8	12	643	1,9	0,2256		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>									
N=liczba pacjentów									
Konno 2009	262	512	51,2	128	510	25,1	<b>&lt;0,0001</b>	1,53 (0,88, 2,66) p=0,13 Ryc. 149	0,17 (-0,02; 0,35) p=0,08 Ryc. 151
PATRICIA	1606	3077	52,2	1382	3080	44,9	<b>&lt;0,0001</b>		
N=dawki szczepionki									
Kim 2010	79	474	16,7	40	483	8,3	<b>&lt;0,0001</b>	1,72 (1,57; 1,89) p<0,0001 Ryc. 148	0,11 (0,07; 0,14) p<0,0001 Ryc. 151
Medina 2010	890	3066	29,0	522	3057	17,1	<b>&lt;0,0001</b>		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HBV</b>									
N=liczba pacjentów									
Petaja2008	141	523	27,0	32	259	12,4	<b>&lt;0,0001</b>	2,18 (1,53; 3,11) p<0,0001	0,15 (0,09; 0,20) p<0,0001
N=dawki szczepionki									



Leroux-Roels 2011	41	227	18,1	48	226	21,2	0,4100	0,91 (0,72; 1,16) p=0,44 Ryc. 148	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,44 Ryc. 150
Schmeink 2011	70	728	9,6	74	730	10,1	0,7385		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAB (twinrix)</b>									
N=liczba pacjentów									
NCT00578227	99	270	36,7	75	271	27,7	<b>0,0252</b>	1,32 (1,03; 1,70) p=0,03	0,09 (0,01; 0,17) p=0,02
N=dawki szczepionki									
NCT00578227, Pedersen 2012	160	795	20,1	113	802	14,1	<b>0,0014</b>	1,43 (1,15; 1,78) p=0,001	0,06 (0,02; 0,10) p=0,001

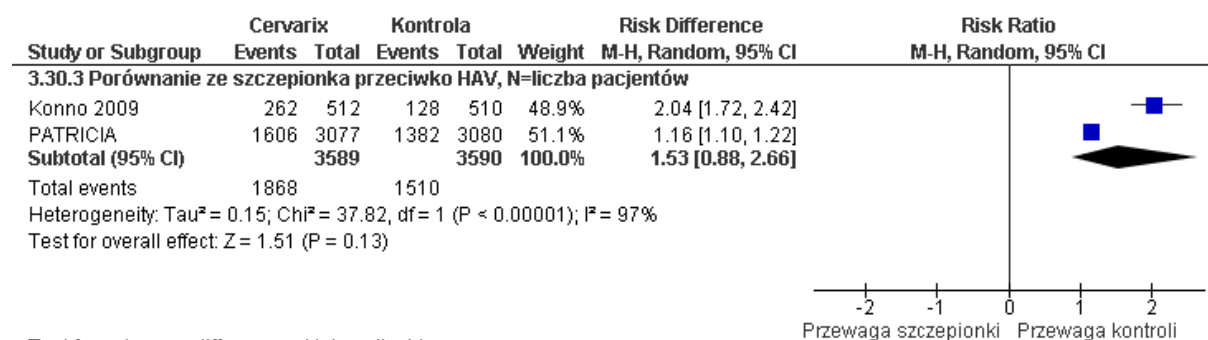
Ryc. 148

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® w porównaniu z placebo: bóle mięśni.**  
**Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.**



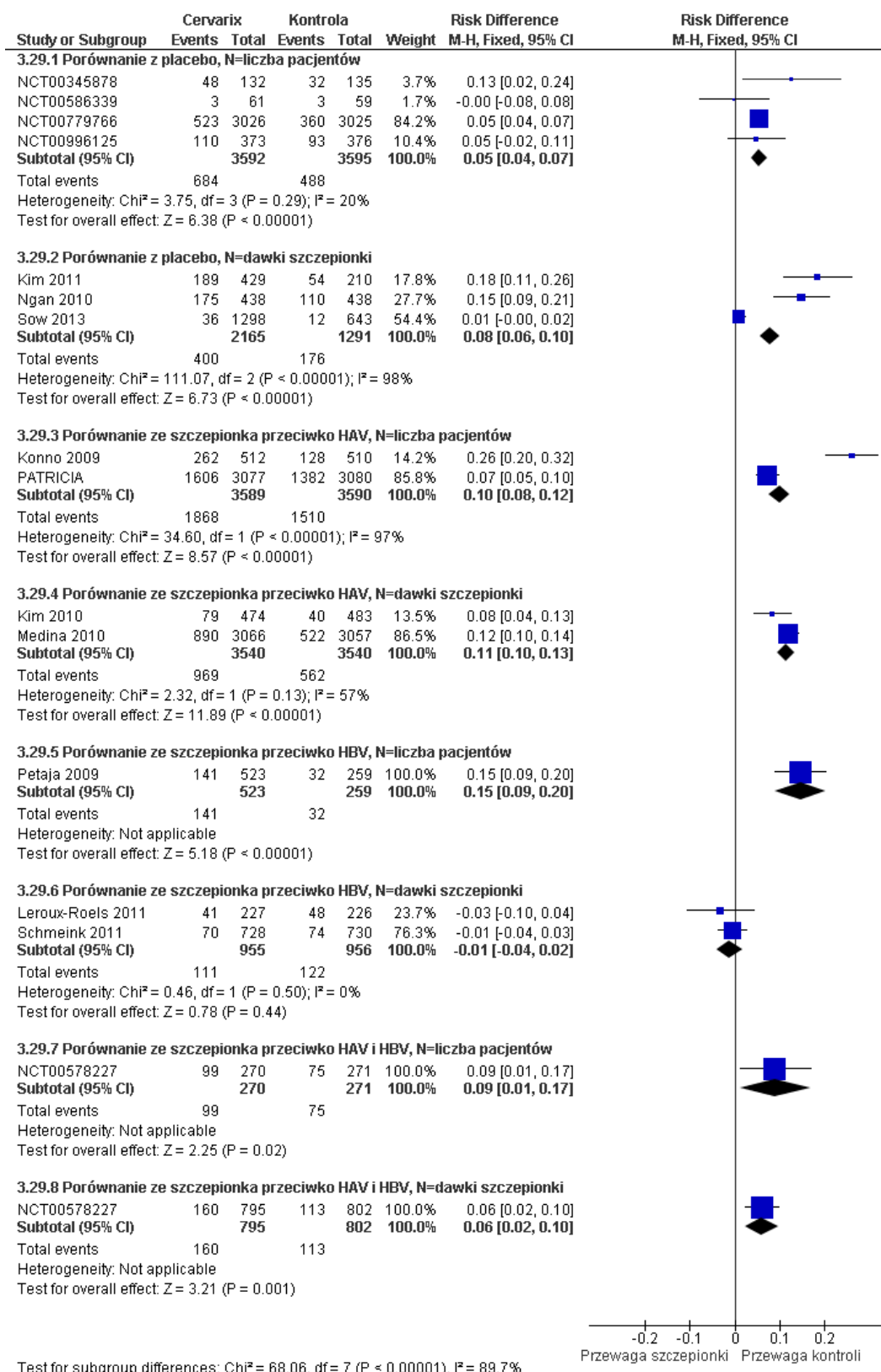
### Ryc. 149

## Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból mięśni. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.



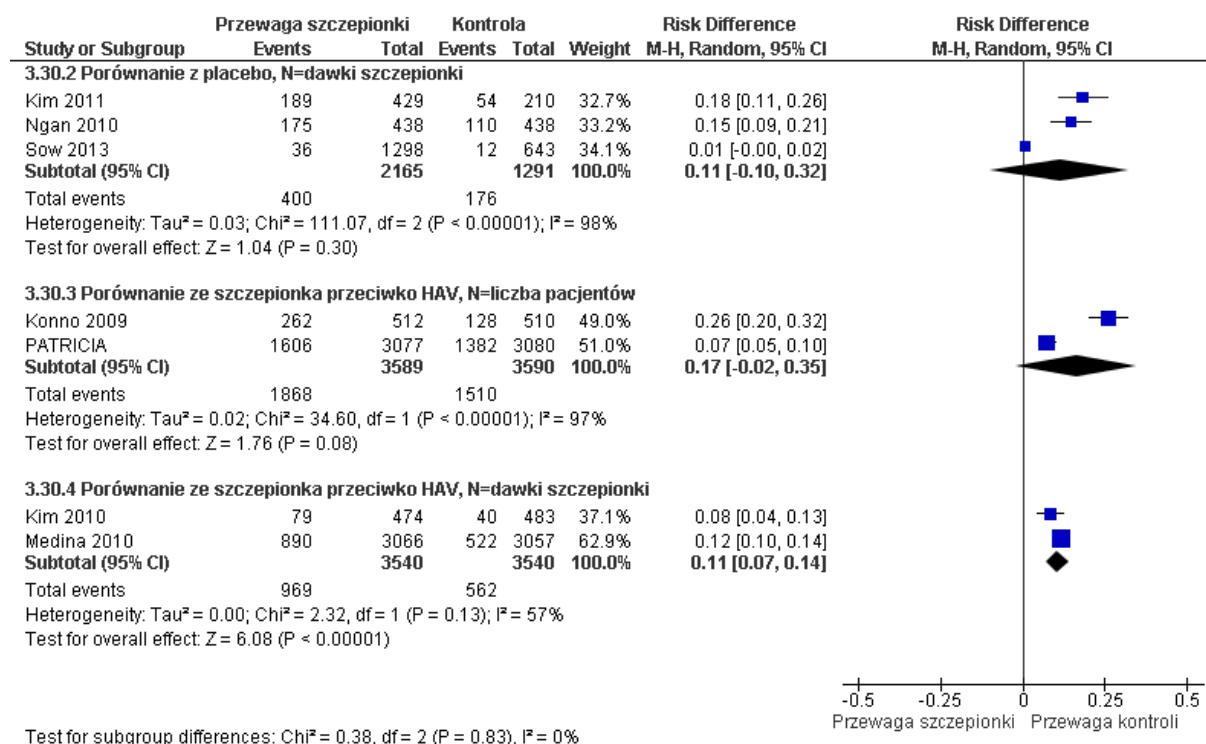
Ryc. 150

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® w porównaniu z placebo: ból mięśni.**  
**Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.**



## Ryc. 151

### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból mięśni. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



Dane dotyczące częstości występowania bólu stawów podczas badań szczepionki Cervarix® zamieszczono w Tab. 75.

Z przeprowadzonych metaanaliz wynika, że częstość występowania bólu stawów była porównywalna istotnie wyższa w przypadku porównania z placebo i w przypadku porównania ze szczepieniem przeciwko HAV (gdy oceniano zdarzenia niepożądane po każdej dawce szczepionki), Ryc. 152, Ryc. 153, Ryc. 154, Ryc. 155.

Pozostałe porównania nie wykazały istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania bólu stawów.

Tab. 75

Bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: bóle stawów między 1. a 7. dniem po szczepieniu.

Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Porównanie z placebo</b>									
N=liczba pacjentów									
NCT00345878	39	132	29,5	26	135	19,3	0,0635	1,27 (1,10; 1,48) p=0,001 Ryc. 152	0,02 (0,01; 0,03) p=0,001 Ryc. 154
NCT00586339	4	61	6,6	4	59	6,8	1,0000		
NCT00779766	270	3026	8,9	213	3025	7,0	<b>0,0069</b>		
NCT00996125	38	373	10,2	33	376	8,8	0,5347		
N=dawki szczepionki									
Kim 2011	46	429	10,7	9	210	4,3	<b>0,0064</b>	1,96 (1,13; 3,42)	0,03 (-0,05; 0,11)
Sow 2013	14	1298	1,1	6	643	0,9	0,7652	p=0,02 Ryc. 152	p=0,46 Ryc. 155
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>									
N=liczba pacjentów									
Konno 2009	123	512	24,0	61	510	11,9	<b>&lt;0,0001</b>	1,50 (0,87; 2,58)	0,07 (-0,02; 0,16)
PATRICIA	633	3077	20,6	551	3080	17,9	<b>0,0076</b>	p=0,15 Ryc. 153	p=0,13 Ryc. 155
N=dawki szczepionki									
Kim 2010	26	474	5,5	18	483	3,7	0,2184	1,31 (1,14; 1,51)	0,03 (0,01; 0,04)
Medina 2010	369	3066	12,0	283	3057	9,3	<b>0,0004</b>	p=0,0002 Ryc. 152	p=0,0002 Ryc. 154
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HBV</b>									
N=liczba pacjentów									
Petaja2008	35	523	6,7	13	259	5,0	0,4298	1,33 (0,72; 2,48) p=0,36	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,34
N=dawki szczepionki									
Leroux-Roels 2011	11	227	4,8	14	226	6,2	0,5453	0,83 (0,54; 1,29)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Schmeink 2011	24	728	3,3	28	730	3,8	0,6722	p=0,42 Ryc. 152	p=0,42 Ryc. 154
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAB (twinrix)</b>									
N=liczba pacjentów									

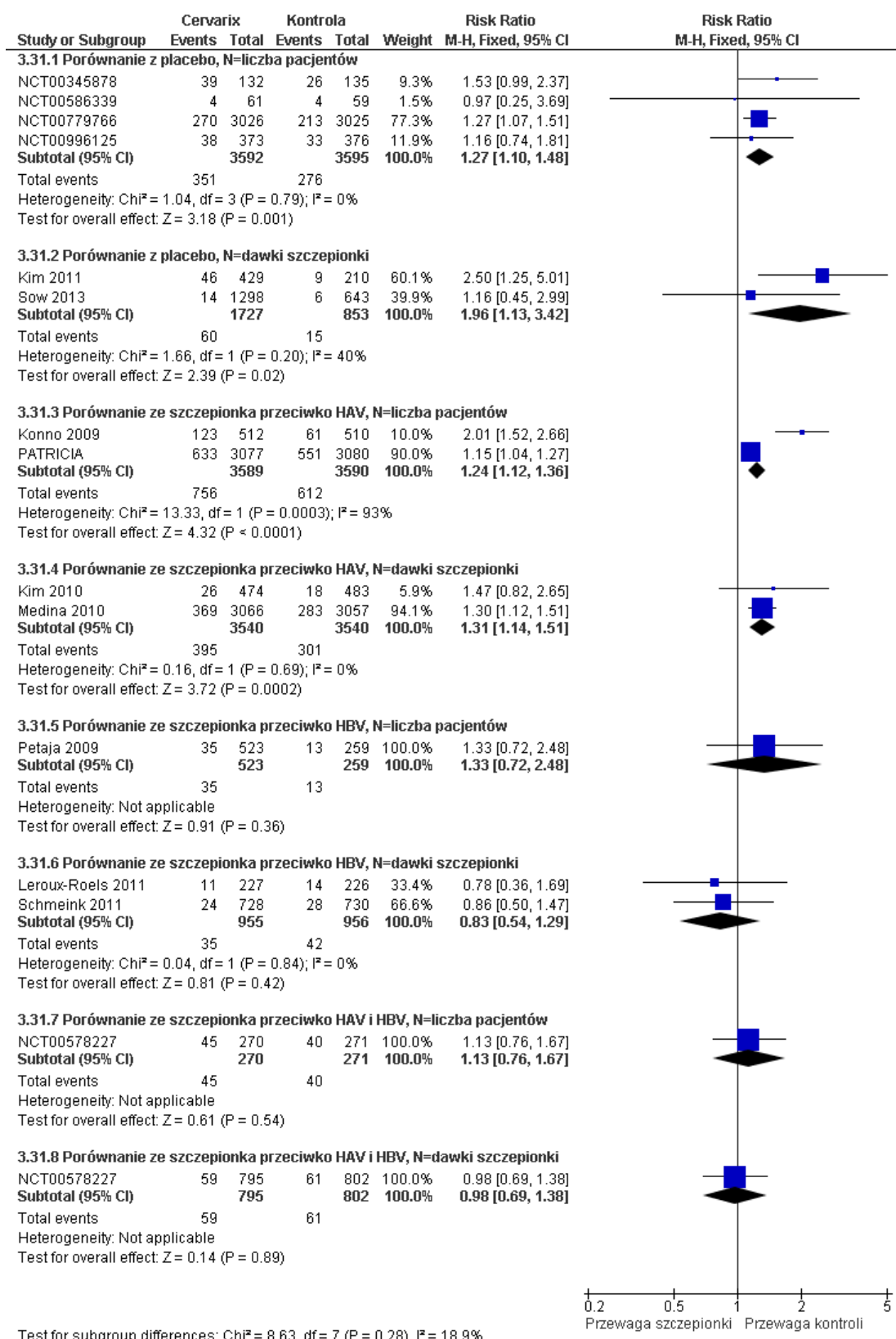


NCT00578227	45	270	16,7	40	271	14,8	0,5568	1,13 (0,76; 1,67) p=0,54	0,02 (-0,04; 0,08) p=0,54
N=dawki szczepionki									
NCT00578227, Pedersen 2012	59	795	7,4	61	802	7,6	0,8887	0,98 (0,69; 1,38) p=0,89	-0,00 (-0,03; 0,02) p=0,89



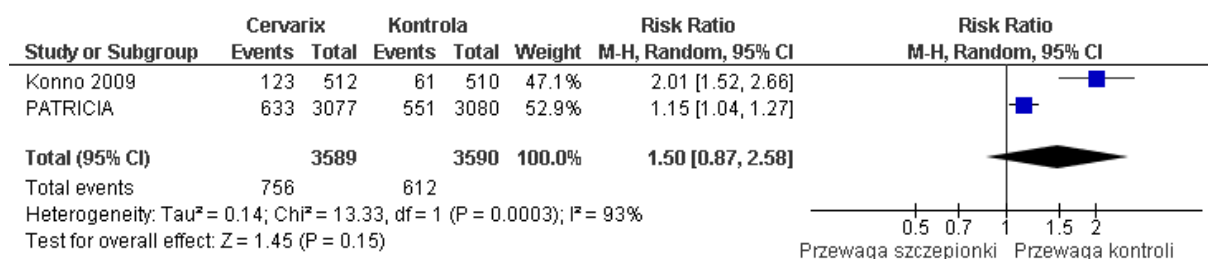
Ryc. 152

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: bóle stawów. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.



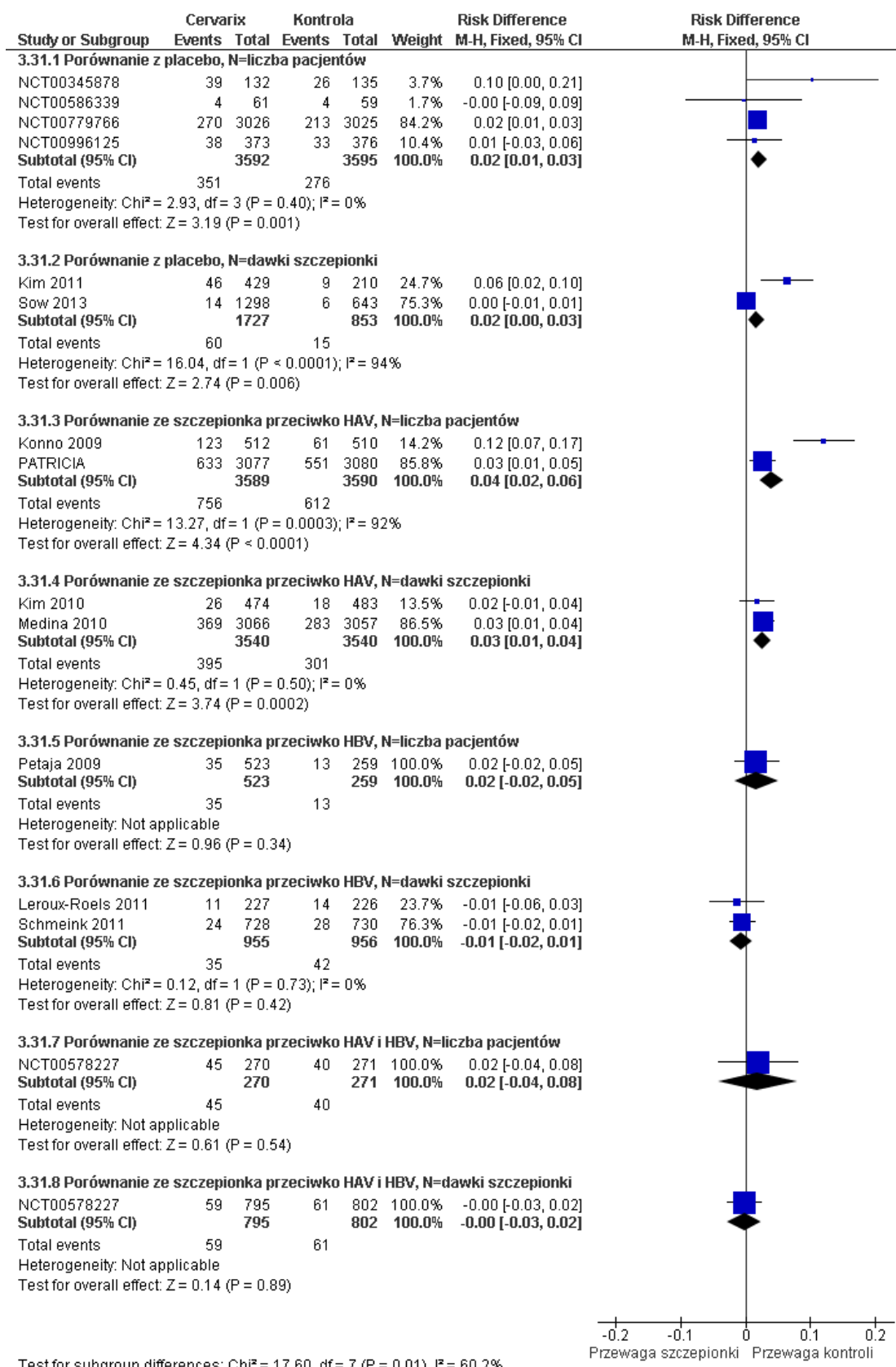
### Ryc. 153

## Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: bóle stawów. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.



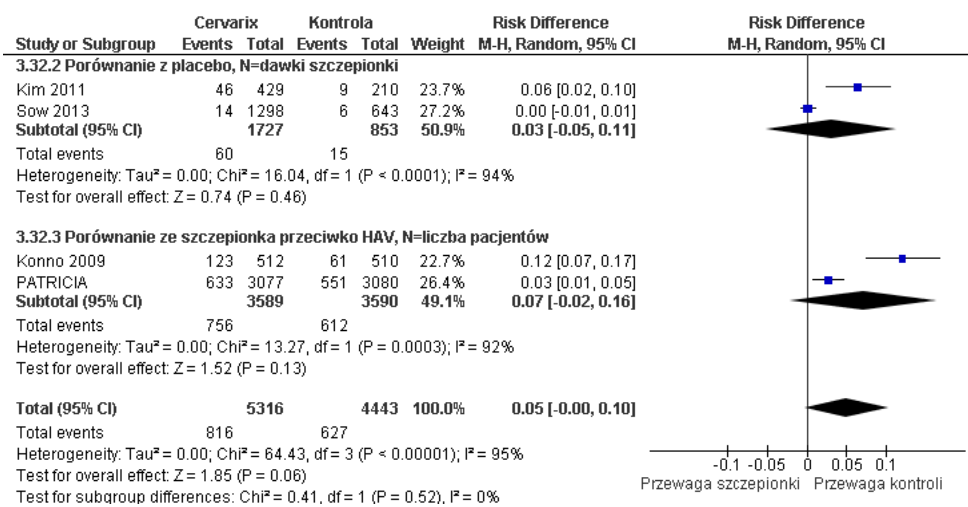
Ryc. 154

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: bóle stawów. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.



## Ryc. 155

### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: bóle stawów. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



Dane dotyczące częstości występowania wysypki podczas badań szczepionki Cervarix® zamieszczono w Tab. 76.

Przeprowadzone metaanalizy wykazały istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia wysypki związanej ze szczepieniem przeciwko HPV w porównaniu do szczepionki przeciwko HAV. W przypadku pozostałych porównań, nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami. Wyniki metaanaliz znajdują się na Ryc. 156, Ryc. 157, Ryc. 158, Ryc. 159.

Tab. 76

Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: wysypka skórna między 1. a 7. dniem po szczepieniu.

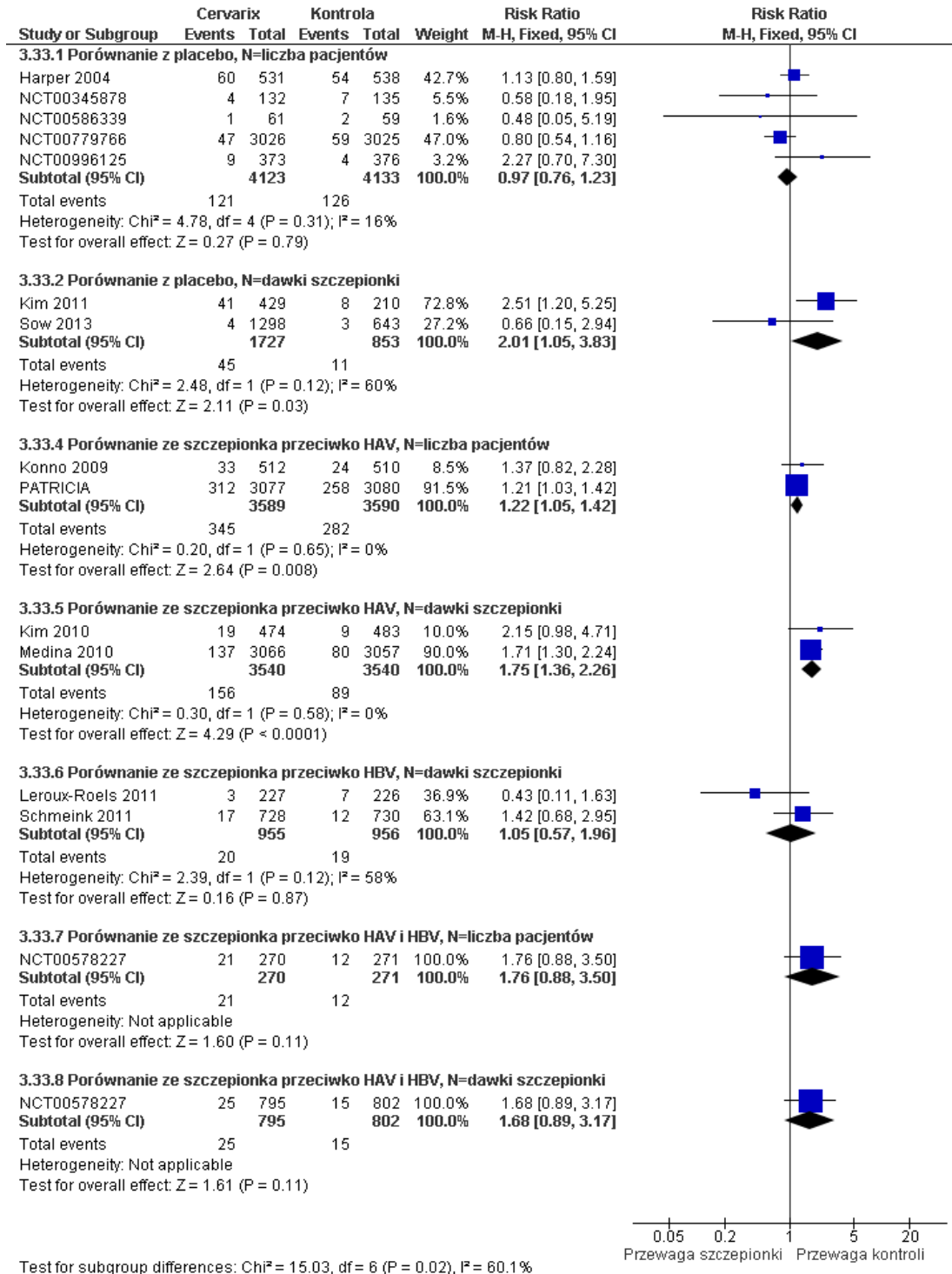
Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Porównanie z placebo</b>									
N=liczba pacjentów									
Harper 2004	60	531	11,3	54	538	10,0	0,5038	0,97 (0,76; 1,23) p=0,79 Ryc. 156	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,79 Ryc. 158
NCT00345878	4	132	3,0	7	135	5,2	0,5405		
NCT00586339	1	61	1,6	2	59	3,4	0,6156		
NCT00779766	47	3026	1,6	59	3025	2,0	0,2390		
NCT00996125	9	373	2,4	4	376	1,1	0,1743		
N=dawki szczepionki									
Kim 2011	41	429	9,6	8	210	3,8	<b>0,0107</b>	1,52 (0,43; 5,41) p=0,52 Ryc. 157	0,03 (-0,07; 0,13) p=0,60 Ryc. 159
Sow 2013	4	1298	0,3	3	643	0,5	0,5837		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>									
N=liczba pacjentów									
Konno 2009	33	512	6,4	24	510	4,7	0,2755	1,22 (1,05; 1,42) p=0,008 Ryc. 156	0,02 (0,00; 0,03) p=0,008 Ryc. 158
PATRICIA	312	3077	10,1	258	3080	8,4	<b>0,0170</b>		
N=dawki szczepionki									
Kim 2010	19	474	4,0	9	483	1,9	0,0557	1,75 (1,36; 2,26) p<0,0001 Ryc. 156	0,02 (0,01; 0,03) p<0,0001 Ryc. 158
Medina 2010	137	3066	4,5	80	3057	2,6	<b>&lt;0,0001</b>		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HBV</b>									
N=dawki szczepionki									
Schmeink 2011	17	728	2,3	12	730	1,6	0,3562	0,89 (0,28; 2,82) p=0,85 Ryc. 157	0 (-0,03; 0,02) p=0,83 Ryc. 159
Leroux-Roels 2011	3	227	1,3	7	226	3,1	0,2208		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAB (twinrix)</b>									
N=liczba pacjentów									
NCT00578227	21	270	7,8	12	271	4,4	0,1097	1,76 (0,88; 3,50)	0,03 (-0,01; 0,07)

*Silgard® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV – Analiza kliniczna*

								p=0,11	p=0,10
N=dawki szczepionki									
NCT00578227, Pedersen 2012	25	795	3,1	15	802	1,9	0,1113	1,68 (0,89; 3,17) p=0,11	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,10

Ryc. 156

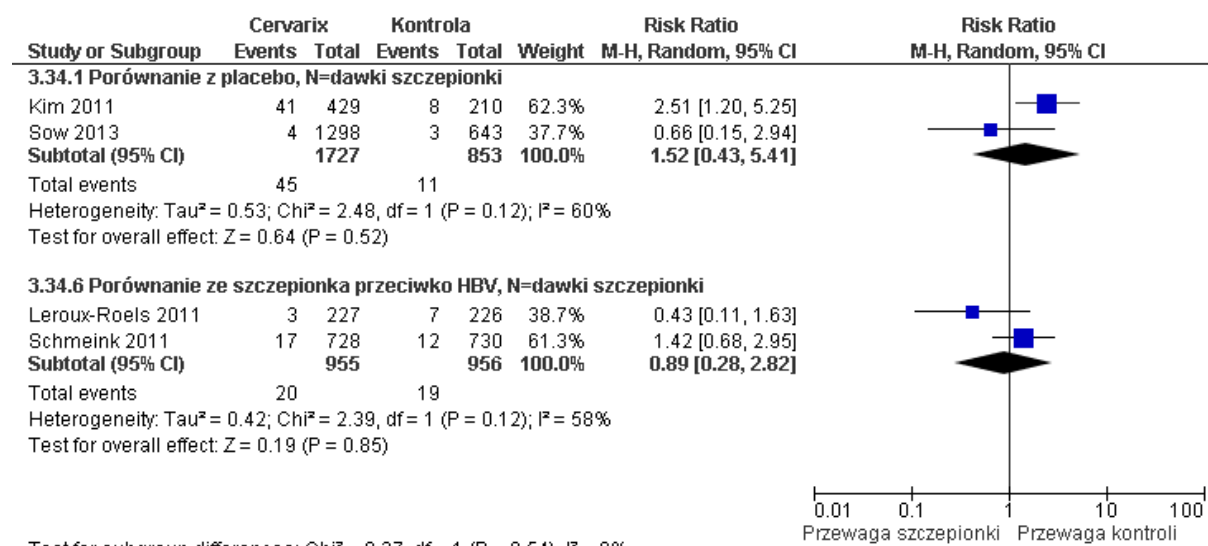
**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: wysypka skórna. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.**





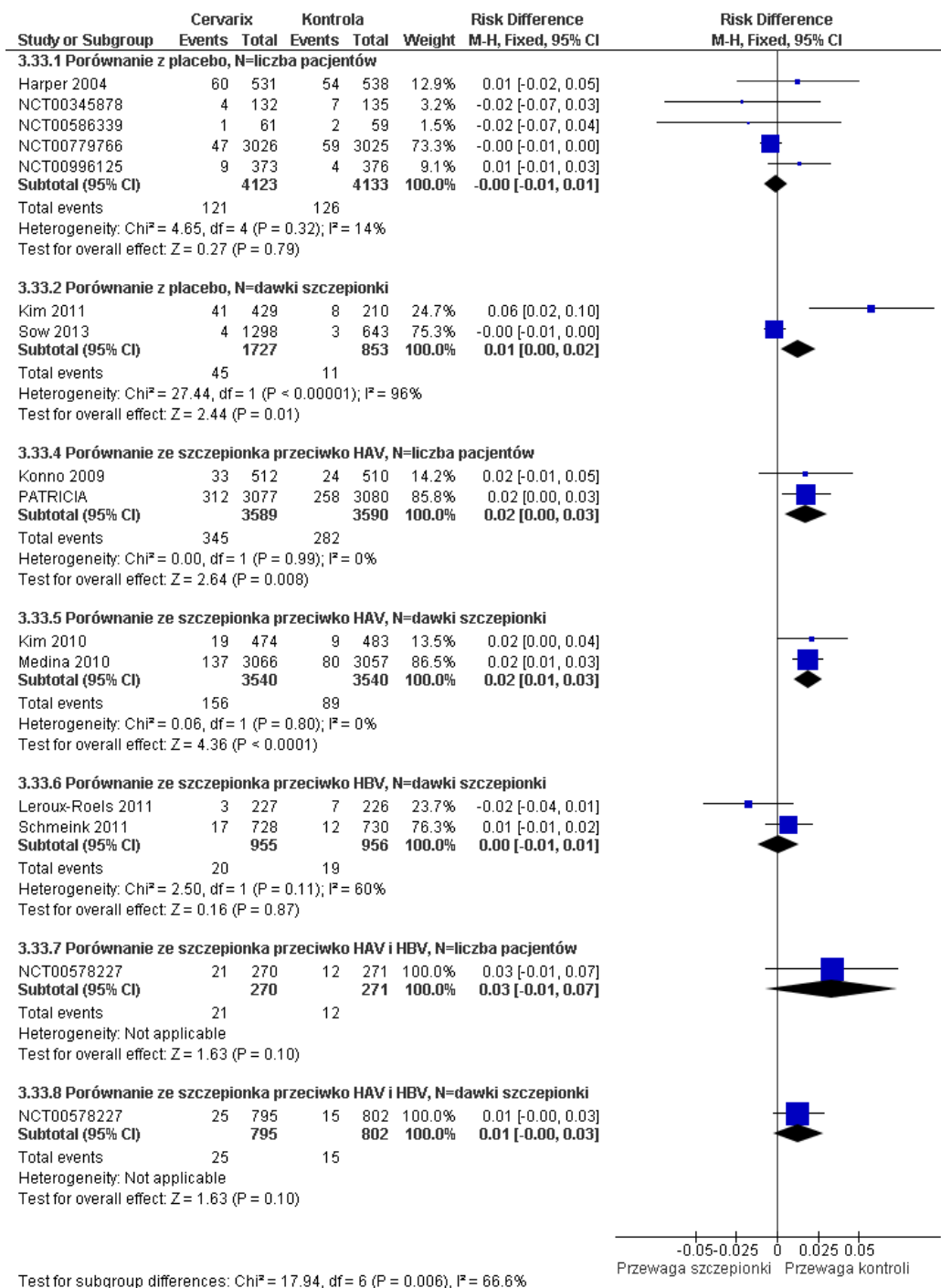
**Ryc. 157**

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: wysypka skórna. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.**



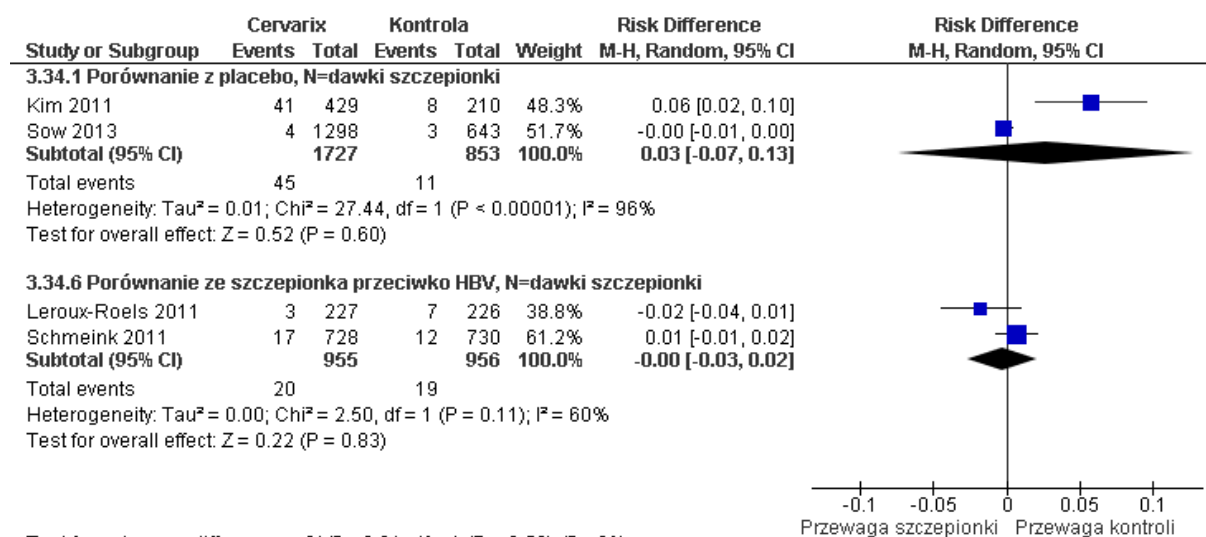
## Ryc. 158

### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: wysypka skórna. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.



**Ryc. 159**

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: wysypka skórna. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**



Dane dotyczące częstości występowania pokrzywki podczas badań szczepionki Cervarix® zamieszczono w Tab. 77. Metaanaliza badań wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie zaszczepionych przeciwko HPV tylko w porównaniu ze szczepionką przeciwko HAV. Wyniki metaanalizy zamieszczono na Ryc. 160, Ryc. 161, Ryc. 162, Ryc. 163.

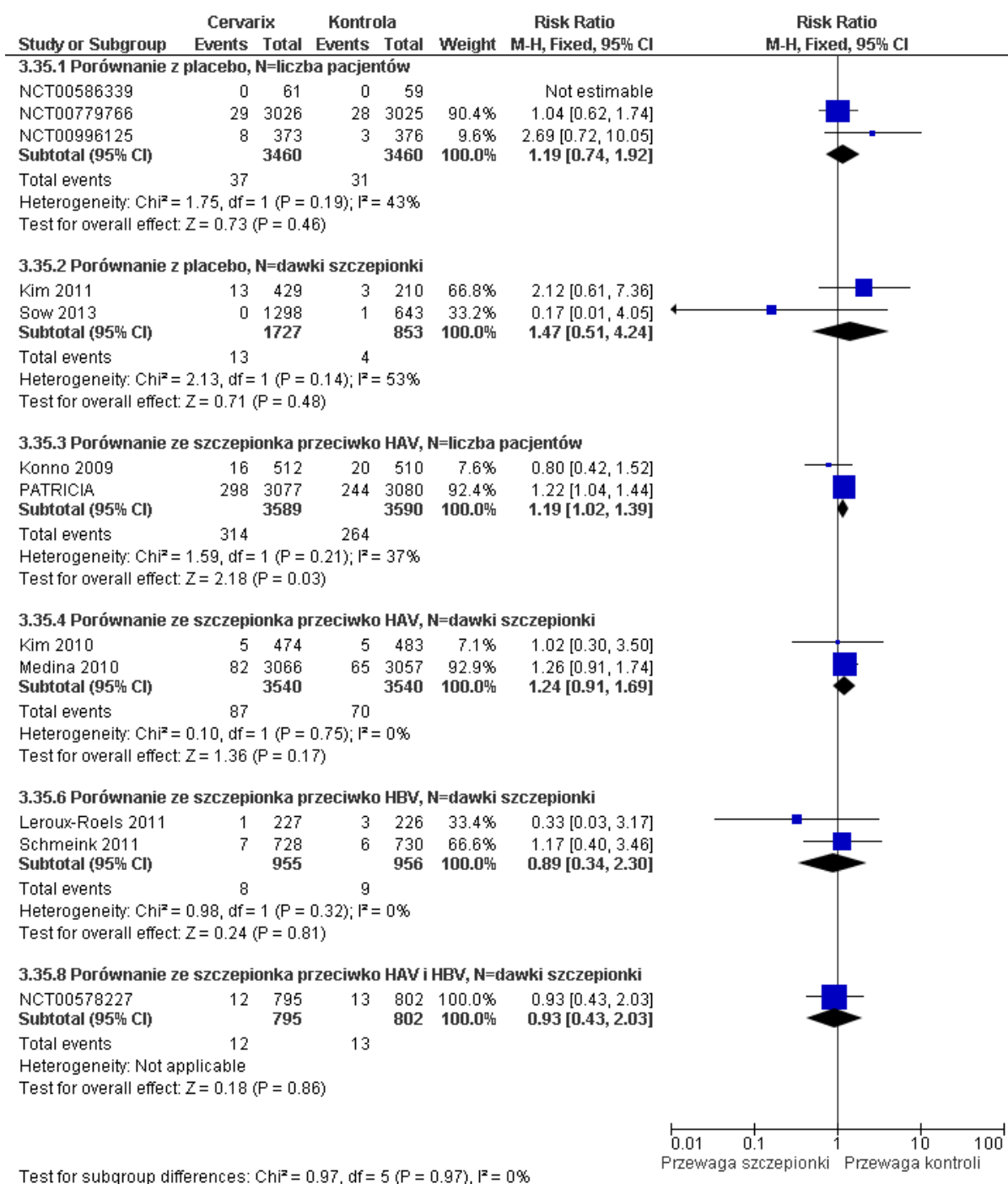
Tab. 77

## Bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: pokrzywka między 1. a 7. dniem po szczepieniu.

Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Porównanie z placebo</b>									
N=liczba pacjentów									
NCT00586339	0	61	0,0	0	59	0,0	-	1,19 (0,74; 1,92) p=0,46 Ryc. 160	0,00 (-0,00; 0,01) p=0,47 Ryc. 162
NCT00779766	29	3026	1,0	28	3025	0,9	0,8951		
NCT00996125	8	373	2,1	3	376	0,8	0,1417		
N=dawki szczepionki									
Kim 2011	13	429	3,0	3	210	1,4	0,2878	0,92 (0,09; 9,64) p=0,95 Ryc. 161	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,68 Ryc. 163
Sow 2013	0	1298	0,0	1	643	0,2	0,1553		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>									
N=liczba pacjentów									
Konno 2009	16	512	3,1	20	510	3,9	0,5031	1,19 (1,02; 1,39) p=0,03 Ryc. 160	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,64 Ryc. 163
PATRICIA	298	3077	9,7	244	3080	7,9	<b>0,0147</b>		
N=dawki szczepionki									
Kim 2010	5	474	1,1	5	483	1,0	1,0000	1,24 (0,91; 1,69) p=0,17 Ryc. 160	0,00 (-0,00; 0,01) p=0,17 Ryc. 162
Medina 2010	82	3066	2,7	65	3057	2,1	0,1611		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HBV</b>									
N=dawki szczepionki									
Schmeink 2011	7	728	1,0	6	730	0,8	0,7894	0,89 (0,34; 2,30) p=0,81 Ryc. 160	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,81 Ryc. 162
Leroux-Roels 2011	1	227	0,4	3	226	1,3	0,3722		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAB (twinrix)</b>									
N=dawki szczepionki									
NCT00578227, Pedersen 2012	12	795	1,5	13	802	1,6	1,0000	0,93 (0,43; 2,03) p=0,86	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,86

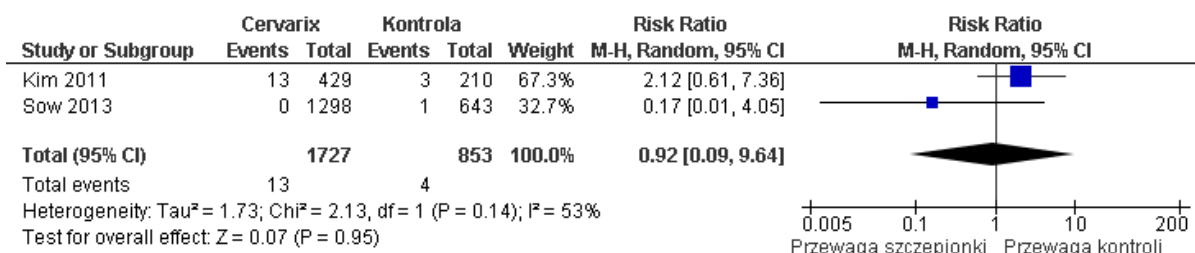
Ryc. 160

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: pokrzywka. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.**



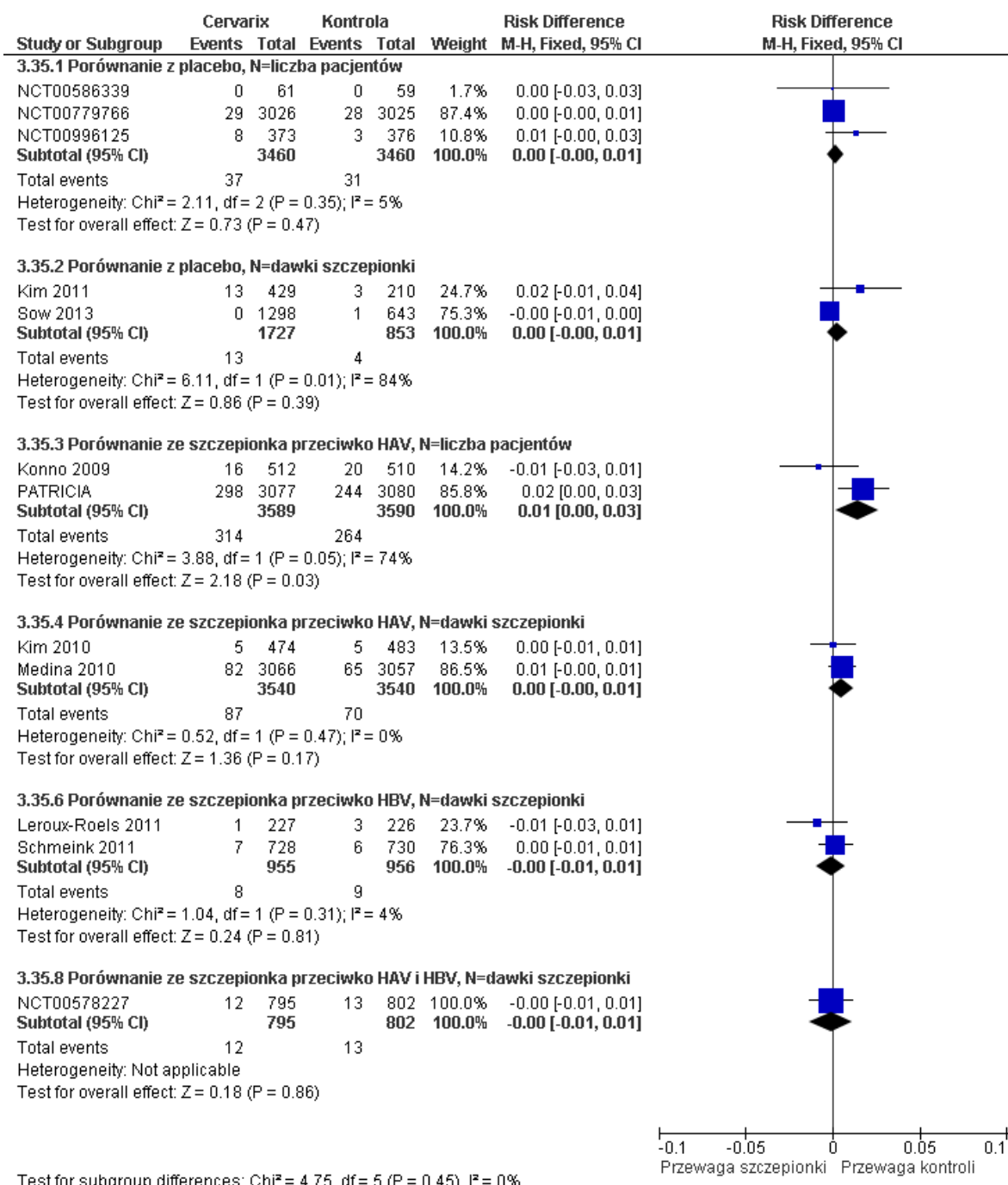
### Ryc. 161

### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: pokrzywka. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.



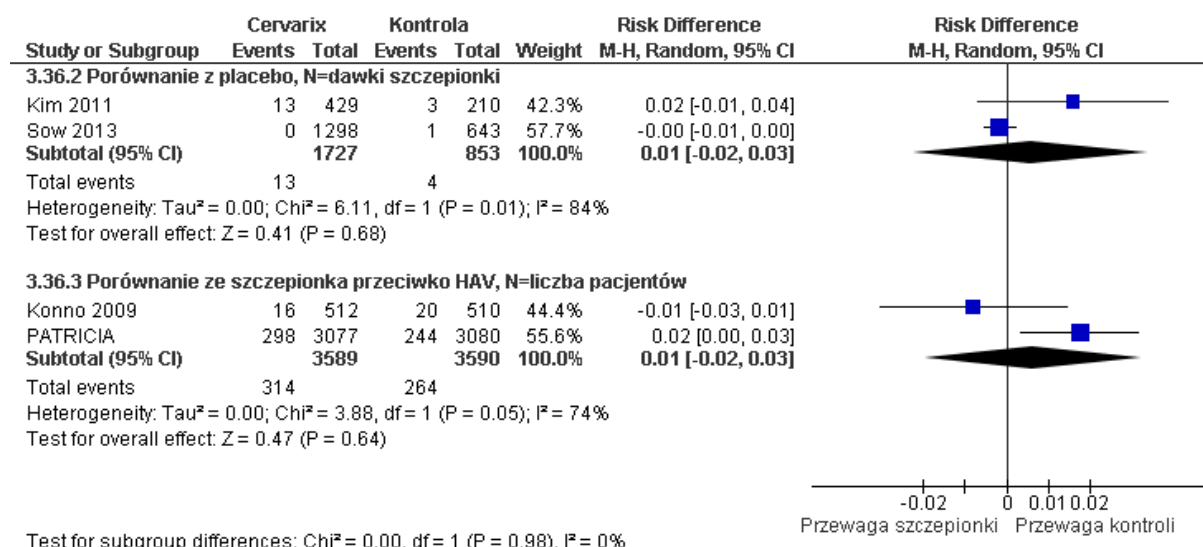
Ryc. 162

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: pokrzywka. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.**



### Ryc. 163

#### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: pokrzywka. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.



Świąd raportowano jedynie w badaniu Harper 2004. Analiza wykazała, że ryzyko wystąpienia świada jest porównywalne pomiędzy grupami – Tab. 78.

**Tab. 78**

#### Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: świąd.

Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI) p=0,21
	n	N	%	n	N	%		
Harper 2004	130	531	24,5	109	538	20,3	0,0976	

#### 4.2.10.2.3.3 Porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi szczepionkami pod względem systemowych zdarzeń niepożądanych, takich jak: ból głowy, zmęczenie, ból mięśni, gorączka, wysypka czy dolegliwości żołądkowo-jelitowe (Tab. 79).



**Tab. 79**

**Porównanie pośrednie Silgard® vs Cervarix®: systemowe zdarzenia niepożądane.**

Zdarzenie	Silgard® vs placebo		Cervarix® vs placebo		Wynik porównania RR (95%CI)
	N (liczba badań)	RR (95%CI)	N (liczba badań)	RR (95%CI)	
systemowe zdarzenia niepożądane	12732 (7)	1,02 (0,99; 1,05)	1069 (1)	1,00 (0,96; 1,05)	1,02 (0,967; 1,076)
ból głowy	6097 (5)	0,93 (0,82; 1,06)	8256 (5)	1,02 (0,96; 1,09)	0,91 (0,79; 1,05))
zmęczenie	5045 (3)	0,77 (0,53; 1,13)	8256 (5)	1,11 (1,05; 1,17)	0,70 (0,48; 1,02)
dolegliwości żołądkowo-jelitowe	4442 (2)	1,20 (0,98; 1,45)	8256 (5)	1,01 (0,86; 1,18)	1,18 (0,92; 1,52)
ból mięśni	600 (1)	0,9 (0,41; 2,02)	7187 (4)	1,40 (1,26; 1,56)	0,65 (0,29; 1,45)
gorączka	6097 (5)	1,01 (0,86; 1,19)	8256 (5)	1,09 (1,00; 1,18)	0,93 (0,77; 1,12)
wysypka	547 (1)	0,99 (0,20; 4,86)	8256 (5)	0,97 (0,72; 1,31)	1,02 (0,20; 5,15)
świąd	107 (1)	1,57 (0,08; 31,59)	239 (1)	1,21 (0,97; 1,51)	1,31 (0,07; 26,21)

#### 4.2.10.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

##### 4.2.10.2.4.1 Silgard®

Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE) w okresie do 2 tygodni od szczepienia dostępne są dla badań: P007, P013, P015, P016, P018, P020, Kang2008, Li 2012 oraz Yoshikawa 2013. W przypadku badania P016 dane dotyczące bezpieczeństwa pochodziły jedynie od pacjentów, którzy otrzymali Silgard. W publikacjach z badań P019, P020 i NCT00411749 zamieszczono informację o liczbie ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie całego badania. W żadnym z badań nie zaobserwowano istotnie statystycznej różnicy pomiędzy badanymi grupami (Tab. 80).

**Tab. 80**  
**Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: SAE.**

Badanie	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
W okresie do 2 tygodni od szczepienia									
P007	2	272	0,7	2	274	0,7	1,0000	1,17 (0,84; 1,63) p=0,34 Ryc. 164	0,00 (-0,00; 0,00) p=0,31 Ryc. 165
P013	45	2673	1,7	41	2672	1,5	0,6649		
P015	17	6019	0,3	16	6031	0,3	0,8571		
P018	5	1165	0,4	0	584	0,0	0,1129		
P020	5	1945	0,3	1	1950	0,1	0,1015		
Kang2008	0	117	0,0	1	59	1,7	0,3352		
Yoshikawa 2013	3	480	0,6	1	468	0,2	0,6243		
Li 2012	0	302	0,0	1	298	0,3	0,4967		
P016	2	1498	0,1	-	-	-	-	-	
Cały okres badania									
P019	14	1890	0,7	16	1894	0,8	0,7183	0,84 (0,48; 1,45) p=0,53 Ryc. 164	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,57 Ryc. 165
P020	8	1945	0,4	11	1950	0,6	0,4938		
NCT00411749	2	82	2,4	0	25	0,0	1,0000		

Metaanaliza badań (w okresie do 2 tygodni od szczepienia, jak również w całym okresie badania) wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka ciężkiego zdarzenia niepożądanego (Ryc. 164, Ryc. 165).

**Ryc. 164**

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: SAE. Miara wyników: ryzyko względne.**

.....  
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup>  
Test for overall effe

**Ryc. 165**

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: SAE. Miara wyników: różnica ryzyka.**

.....  
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup>  
Test for overall effe

W większości badań nie zarejestrowano SAE związanych ze szczepieniem. W żadnym z badań odsetki pacjentów z SAE związanym ze szczepieniem nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami (Tab. 81).

**Tab. 81**  
**Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: SAE związane ze szczepieniem.**

Badanie	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
W okresie do 2 tygodni od szczepienia									
P007	0	272	0,0	0	274	0,0	-	1,76 (0,37; 8,39) p=0,47 Ryc. 166	0,00 (-0,00; 0,00) p=0,62 Ryc. 167
P013	1	2673	0,0	0	2672	0,0	0,3174		
P015	3	448	0,7	2	447	0,4	1,0000		
P018	0	1165	0,0	0	584	0,0	-		
P020*	0	1945	0,0	0	1950	0,0	-		
Kang2008	0	117	0,0	0	59	0,0	-		
Yoshikawa 2013	0	480	0,0	0	468	0,0	-		
Li 2012	0	302	0,0	0	298	0,0	-		
P016	0	1498	0,0	-	-	-	-	-	-
Cały okres badania									
P019	0	1890	0,0	0	1895	0,0	-	-	0,00 (-0,00; 0,00)
P020*	0	1945	0,0	0	1950	0,0	-	-	p=1,00
* liczba zdarzeń w okresie do 2 tygodni od podania dawki szczepionki była taka sama jak dla całego okresu badania.									

Metaanaliza badań (w okresie do 2 tygodni od szczepienia, jak również w całym okresie badania) nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (Ryc. 166, Ryc. 167).

**Ryc. 166**


**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: SAE związane ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne.**

.....  
Heterogeneity: Not  
Test for overall effe

**Ryc. 167**

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: SAE związane ze szczepieniem. Miara wyników: różnica ryzyka.**

.....  
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup>  
Test for overall effe



---

#### 4.2.10.2.4.2 Cervarix®

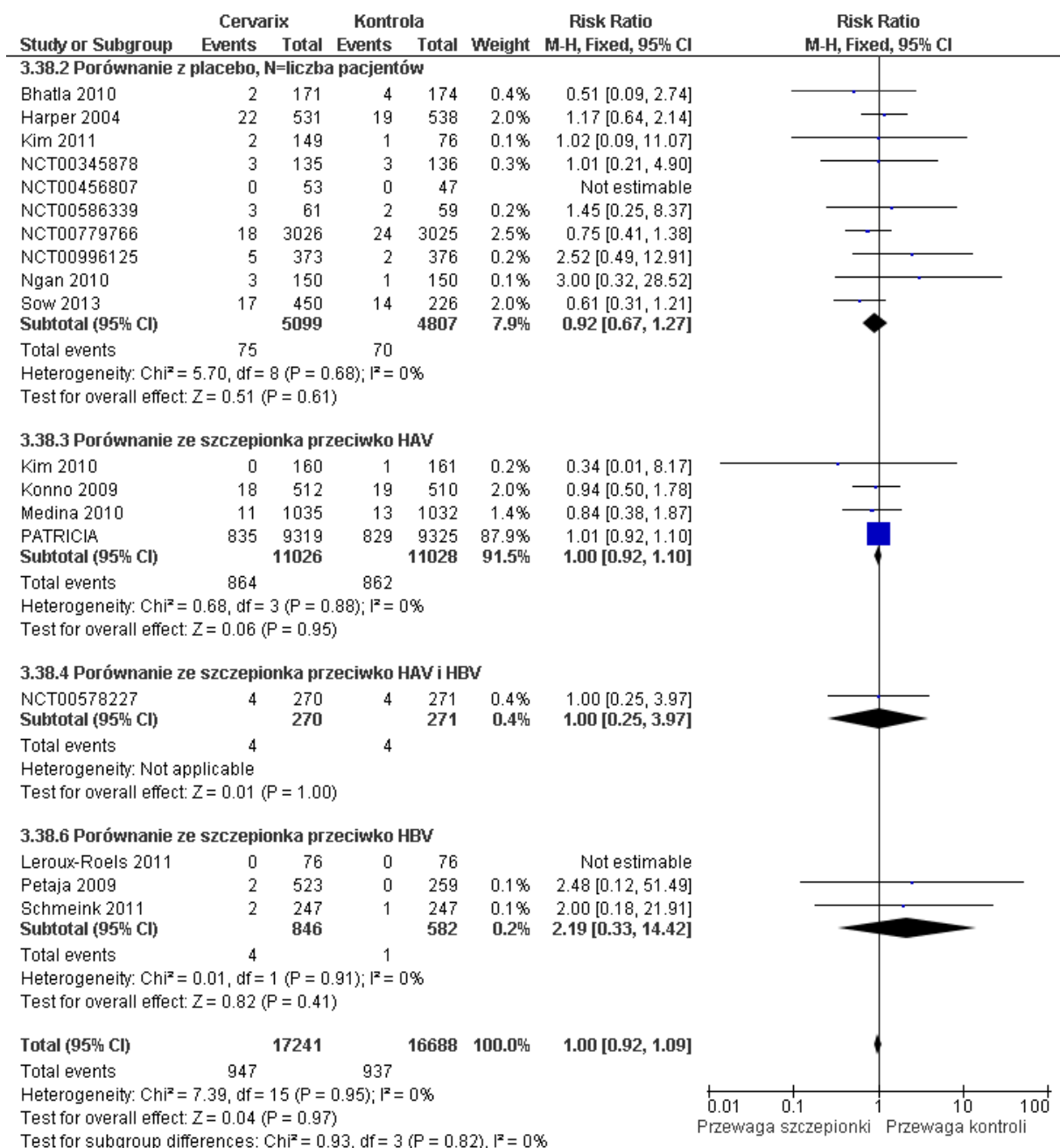
W żadnym z badań nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia SAE. Również metaanaliza badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic - Tab. 82, Ryc. 168, Ryc. 169.

**Tab. 82**  
**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: SAE.**

Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Porównanie z placebo</b>									
Bhatla 2010†	2	171	1,2	4	174	2,3	0,6848	0,92 (0,67; 1,27) p=0,61 Ryc. 168	-0,00 (-0,01, 0,00) p=0,61 Ryc. 169
Harper2004†	22	531	4,1	19	538	3,5	0,6356		
Kim 2011	2	149	1,3	1	76	1,3	1,0000		
NCT00345878	3	135	2,2	3	136	2,2	1,0000		
NCT00456807	0	53	0,0	0	47	0,0	-		
NCT00586339 0-12 miesięcy	3	61	4,9	2	59	3,4	1,0000		
NCT00779766	18	3026	0,6	24	3025	0,8	0,3523		
NCT00996125 0-12 miesięcy	5	373	1,3	2	376	0,5	0,2851		
Ngan 2010	3	150	2,0	1	150	0,7	0,6225		
Sow 2013 0-12 miesiecy	17	450	3,8	14	226	6,2	0,174		
Harper 2004 follow-up 8,4 lat	10	223	4,5	7	213	3,3	0,52	1,36 (0,53; 3,52) p=0,52	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,52
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>									
Kim 2010	0	160	0,0	1	161	0,6	1,0000	1,00 (0,92; 1,10) p=0,95 Ryc. 168	0,00 (-0,01, 0,01) p=0,95 Ryc. 169
Konno 2009†	18	512	3,5	19	510	3,7	0,8688		
Medina 2010	11	1035	1,1	13	1032	1,3	0,6761		
PATRICIA†	835	9319	9,0	829	9325	8,9	0,8667		
Medina 2010	13	1014	1,3	10	1009	1	0,5371	1;29 (0;57; 2;94) p=0,54	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,54
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HBV</b>									
Leroux-Roels 2011 (w okresie do 7 miesięcy od pierwszej dawki)	0	76	0,0	0	76	0,0	-	2,19 (0,33; 14,42) p=0,41 Ryc. 168	0,00 (-0,00, 0,01) p=0,34 Ryc. 169
Petaja2008	2	523	0,4	0	259	0,0	1,0000		
Schmeink 2011	2	247	0,8	1	247	0,4	1,0000		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAB (twintrix)</b>									
NCT00578227	4	270	1,5	4	271	1,5	1,0000	1,00 (0,25; 3,97) p=0,9958	0,000 (-0,020; 0,020) p=0,9958

Ryc. 168

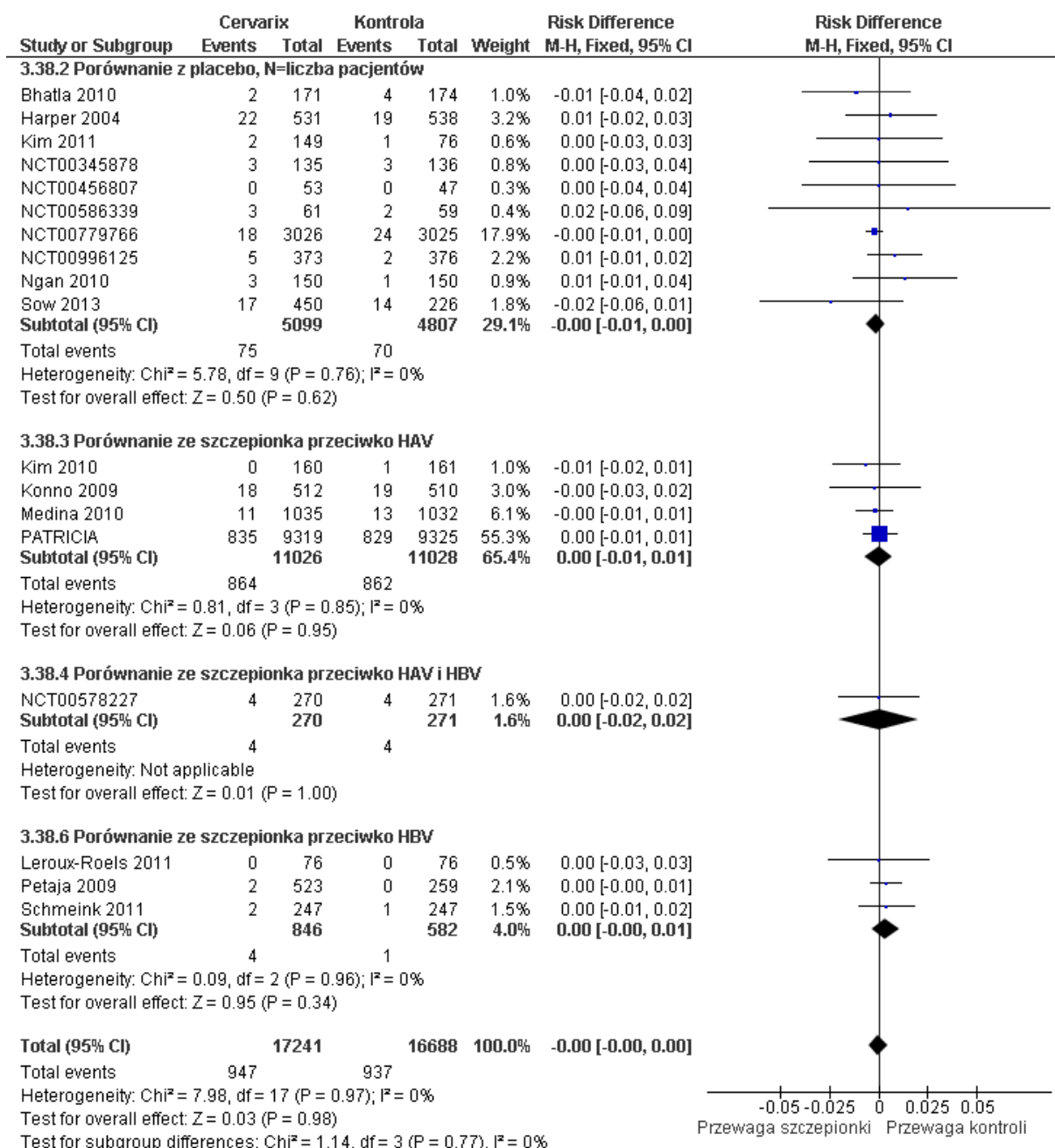
### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: SAE. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.





Ryc. 169

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: SAE. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.



SAE związane ze szczepieniem raportowano jedynie w badaniu PATRICIA, częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupami – Tab. 83.

**Tab. 83**  
**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: SAE związane ze szczepieniem.**

Badanie	Cervarix			Kontrola			p	RR (95% CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Harper 2004	0	531	0,0	0	538	0,0	-	-	-
PATRICIA	11	9319	0,1	6	9325	0,1	0,2245	1,83 (0,68; 4,96) p=0,2317	0,001 (0,000; 0,001) p=0,2246
Bhatla 2010	0	171	0,0	0	174	0,0	-	-	-
Kim 2011	0	149	0,0	0	76	0,0	-	-	-
Ngan 2010	0	150	0,0	0	150	0,0	-	-	-
Kim 2010	0	160	0,0	0	161	0,0	-	-	-
Schmeink 2011	0	247	0,0	0	247	0,0	-	-	-
Leroux-Roels 2011†	0	76	0,0	0	76	0,0	-	-	-
NCT00996125 0-12 miesięcy	0	373	0,0	0	376	0,0	-	-	-

#### 4.2.10.2.4.3 Porównanie pośrednie

Wynik porównania pośredniego wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy szczepionkami pod względem ryzyka występowania SAE a także SAE związanych ze szczepieniem (Tab. 84).

**Tab. 84**  
**Porównanie pośrednie Silgard® vs Cervarix®: SAE.**

Zdarzenie	Silgard® vs placebo		Cervarix® vs placebo		Wynik porównania RR (95%CI)
	N (liczba badań)	RR (95%CI)	N (liczba badań)	RR (95%CI)	
SAE	25309 (8)	1,14 (0,81; 1,59)	9906 (10)	0,91 (0,65; 1,26)	1,25 (0,78; 2,01)
SAE związane ze szczepieniem	6240 (2)	1,76 (0,37; 8,39)	18644 (1)	1,83 (0,68; 4,96)	0,96 (0,15; 6,11)

#### 4.2.10.2.5 Zgony

##### 4.2.10.2.5.1 Silgard®

Dane dotyczące liczby zgonów w okresie do 2 tygodni od szczepienia dostępne są dla badania: P007, P013, P015, P016, P018, P020, Kang2008 oraz Yoshikawa 2013. W przypadku badania P016 dane dotyczące liczby zgonów pochodzą jedynie od pacjentów, którzy otrzymali Silgard. W publikacjach z badań P019 i P020 zamieszczono informację o liczbie zgonów, które wystąpiły w okresie całego badania.

W żadnym z badań, z wyjątkiem badania P019, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem odsetka zgonów. W badaniu P019 wystąpiło istotnie statystycznie więcej zgonów w grupie zaszczepionej szczepionką Sil-

gard®, jednak żaden ze zgonów nie został uznany za związany ze szczepieniem (Tab. 85).

**Tab. 85**

**Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: zgony.**


Badanie	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
W okresie do 2 tygodni od szczepienia									
P007	0	272	0,0	0	274	0,0	-	1,40 (0,28; 7,10) p=0,68 Ryc. 170	0,00 (-0,00; 0,00) p=0,76 Ryc. 172
P013	1	2673	0,0	2	2672	0,1	0,5634		
P015	2	6019	0,0	0	6031	0,0	0,1569		
P018	0	1165	0,0	0	584	0,0	-		
P020	0	1945	0,0	0	1950	0,0	-		
Kang2008	0	117	0,0	0	59	0,0	-		
Yoshikawa 2013	0	480	0,0	0	468	0,0	-		
P016	0	1498	0,0	-	-	-	-	-	-
Cały okres badania									
P020	3	1945	0,2	10	1950	0,5	0,0918	1,30 (0,06; 29,77) p=0,87 Ryc. 171	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,97 Ryc. 173
P019	7	1890	0,4	1	1900	0,1	<b>0,038</b>		

Metaanaliza badań wykazała brak istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka zgonu po zastosowaniu szczepionki Silgard® (Ryc. 170, Ryc. 171, Ryc. 172, Ryc. 173).

**Ryc. 170**

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zgony. Miara wyników: ryzyko względne.**

Heterogeneity: Chi<sup>2</sup>  
Test for overall effect



---

**Ryc. 171**

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zgony. Miara wyników: ryzyko względne. Modele efektów losowych.**

Total events  
Heterogeneity: Tau  
Test for overall effe

**Ryc. 172**

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zgony. Miara wyników: różnica ryzyka.**

.....  
Heterogeneity: Chi  
Test for overall effe

**Ryc. 173 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zgony. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.**

Heterogeneity: Tau  
Test for overall effect

#### 4.2.10.2.5.2 Cervarix®

Zgony stwierdzono tylko w jednym badaniu PATRICIA. Podczas badania zarejestrowano 10 zgonów w grupie zaszczepionych przeciwko HPV oraz 13 zgonów w grupie kontrolnej (Tab. 86).

**Tab. 86**  
**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zgony.**

Badanie	Cervarix®			Placebo			p	RR (95% CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Porównanie z placebo</b>									
Harper2004†	0	531	0,0	0	538	0,0	-	-	-
Harper 2004 (follow-up)	0	383	0,0	0	383	0,0	-	-	-
Bhatla 2010	0	171	0,0	0	174	0,0	-	-	-
Ngan 2010	0	150	0,0	0	150	0,0	-	-	-
Sow 2013 0-12 miesiecy	0	450	0,0	0	226	0,0	-	-	-
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>									
PATRICIA†	10	9319	0,1	13	9325	0,1	0,5324	0,77 (0,34; 1,75) p=0,53	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,53
Kim 2010	0	160	0,0	0	161	0,0	-	-	-
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HBV</b>									
Petaja 2008†	0	523	0,0	0	259	0,0	-	-	-
Schmeink 2011	0	247	0,0	0	247	0,0	-	-	-
Leroux-Roels 2011†	0	76	0,0	0	76	0,0	-	-	-
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAB (twinrix)</b>									
NCT00578227, Pedersen 2012	0	270	0,0	0	271	0,0	-	-	-
W publikacjach z badania: Medina 2010, Konno 2009, Kim 2011 nie zamieszczono informacji o występowaniu zgonów									
† dotyczy całego okresu badania									

#### 4.2.10.2.6 Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

##### 4.2.10.2.6.1 Silgard®

Dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu działań niepożądanych dostępne są dla badań P007, P013, P015, P016, P018, P019, P020, Kang2008, Li 2012, NCT00411749 oraz Yoshikawa 2013. W przypadku badania P016 dane dotyczące bezpieczeństwa pochodziły jedynie od pacjentów, którzy otrzymali Silgard.

W żadnym z badań nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem odsetka pacjentów wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Tab. 87).

**Tab. 87**

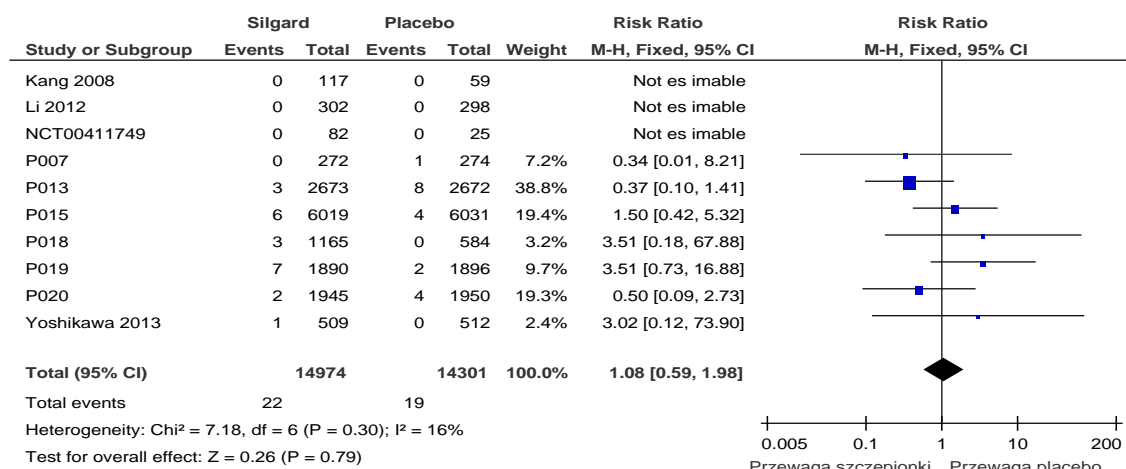
**Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych.**

Badanie	Silgard			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
P007	0	272	0,0	1	274	0,4	1,0000	1,08 (0,59; 1,98) p=0,79 Ryc. 174	0,00 (-0,00; 0,00) p=0,76 Ryc. 175
P013	3	2673	0,1	8	2672	0,3	0,1311		
P015	6	6019	0,1	4	6031	0,1	0,5249		
P018	3	1165	0,3	0	584	0,0	0,2197		
P019	7	1890	0,4	2	1896	0,1	0,0942		
P020	2	1945	0,1	4	1950	0,2	0,4157		
Yoshikawa 2013 (NCT00378560)	1	509	0,2	0	512	0,0	0,4985		
Kang2008	0	117	0,0	0	59	0,0	-		
NCT00411749	0	82	0,0	0	25	0,0	-		
Li 2012	0	302	0,0	0	298	0,0	-		
P016	3	1498	0,2	-	-	-	-	-	-

Metaanaliza badań wykazała brak wpływu szczepienia przeciwko HPV na ryzyko wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Ryc. 174, Ryc. 175).

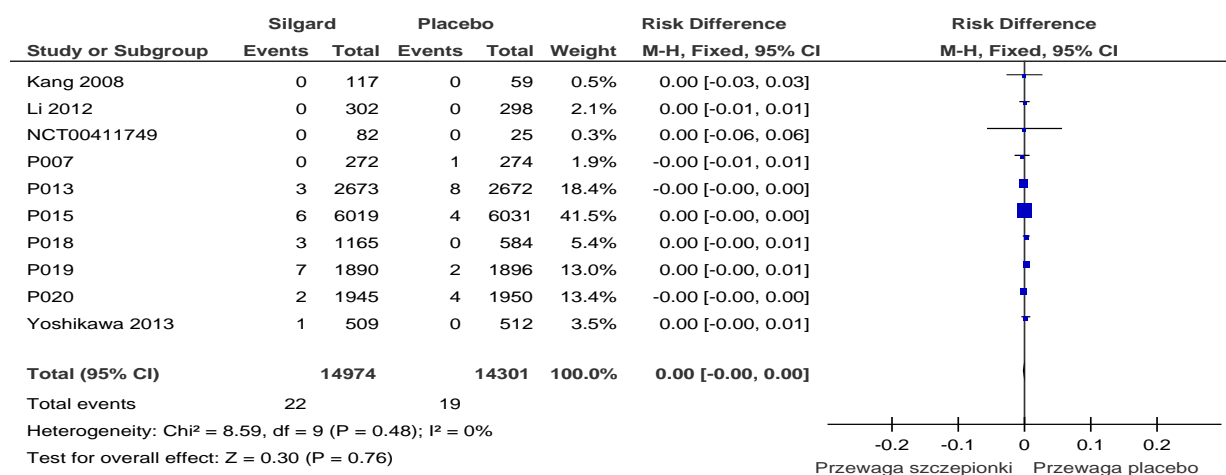
Ryc. 174

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard®vs placebo: AE prowadzące do przerwania leczenia. Miara wyników: ryzyko względne.



Ryc. 175

Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard®vs placebo: AE prowadzące do przerwania leczenia. Miara wyników: różnica ryzyka.



#### 4.2.10.2.6.2 Cervarix®

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Tab. 88, Ryc. 176, Ryc. 177).

**Tab. 88**

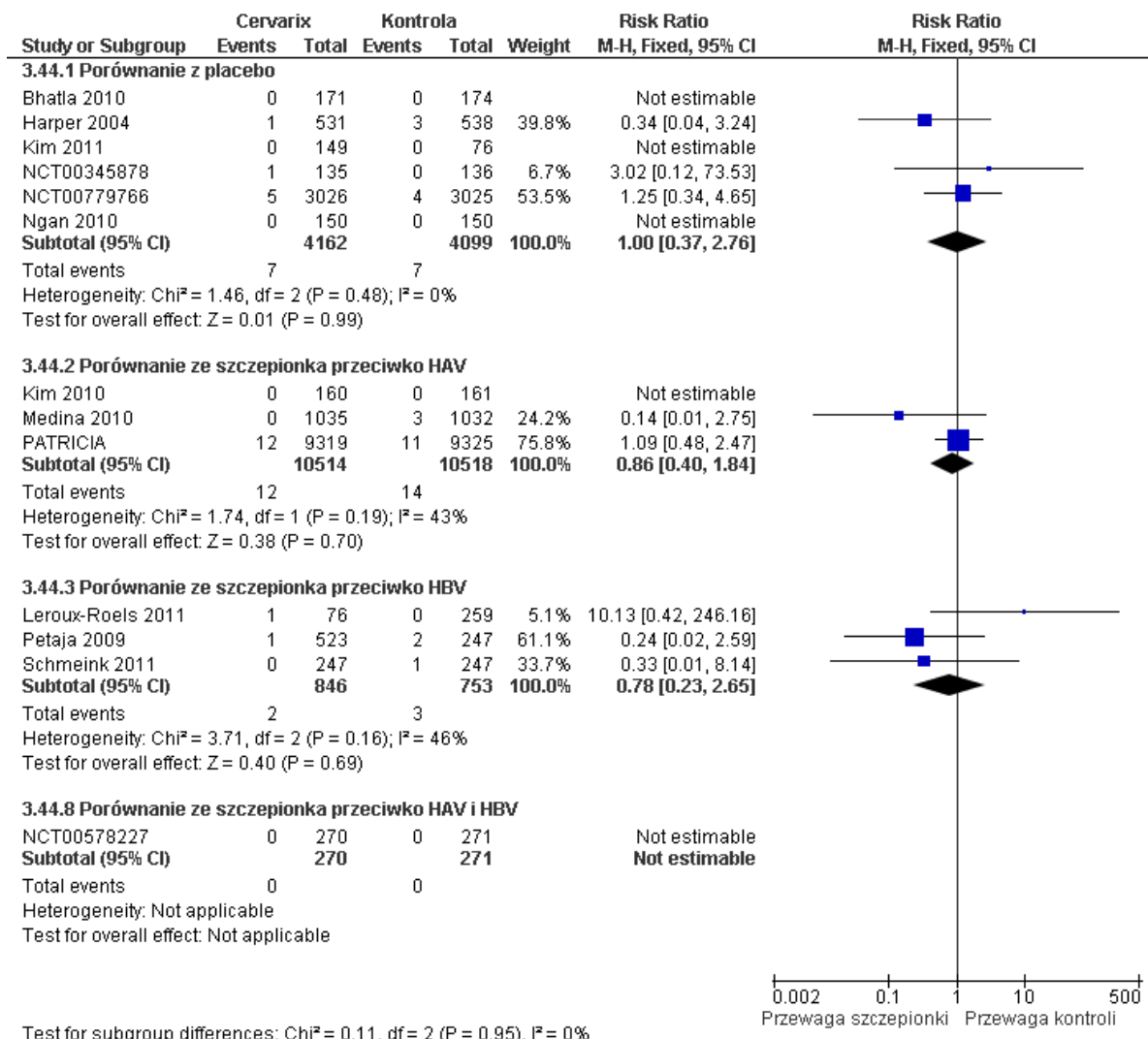
**Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: przerwanie badania z powodu zdarzenia niepożądanego.**

Badanie	Cervarix®			Kontrola			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Porównanie z placebo</b>									
Bhatla 2010	0	171	0,0	0	174	0,0	-	-	0,00 (-0,00; 0,00) p=0,99 Ryc. 177
Kim 2011	0	149	0,0	0	76	0,0	-	-	
Ngan 2010	0	150	0,0	0	150	0,0	-	-	
Sow 2013 0-12 miesięcy	0	450	0,0	0	226	0,0	-	-	
Harper2004	1	531	0,2	3	538	0,6	0,6243	1,00 (0,37; 2,76) p=0,99 Ryc. 176	
NCT00345878	1	135	0,7	0	136	0,0	0,4982		
NCT00779766 - 24 miesięcy	5	3026	0,2	4	3025	0,1	0,7391		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAV</b>									
Kim 2010	0	160	0,0	0	161	0,0	-	-	-0,00 (-0,00; 0,00) p=0,71 Ryc. 177
Medina 2010	0	1035	0,0	3	1032	0,3	0,0826	0,86 (0,40; 1,84)	
PATRICIA	12	9319	0,1	11	9325	0,1	0,8335	p=0,70 Ryc. 176	
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HBV</b>									
Petaja2008	1	523	0,2	0	259	0,0	1,0000	0,78 (0,23; 2,65) p=0,69 Ryc. 176	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,62 Ryc. 177
Schmeink 2011	0	247	0,0	2	247	0,8	0,4990		
Leroux-Roels 2011	1	76	1,3	0	76	0,0	1,0000		
<b>Porównanie ze szczepionką przeciwko HAB (twinrix)</b>									
NCT00578227, Pedersen 2012	0	270	0,0	0	271	0,0	-	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,00



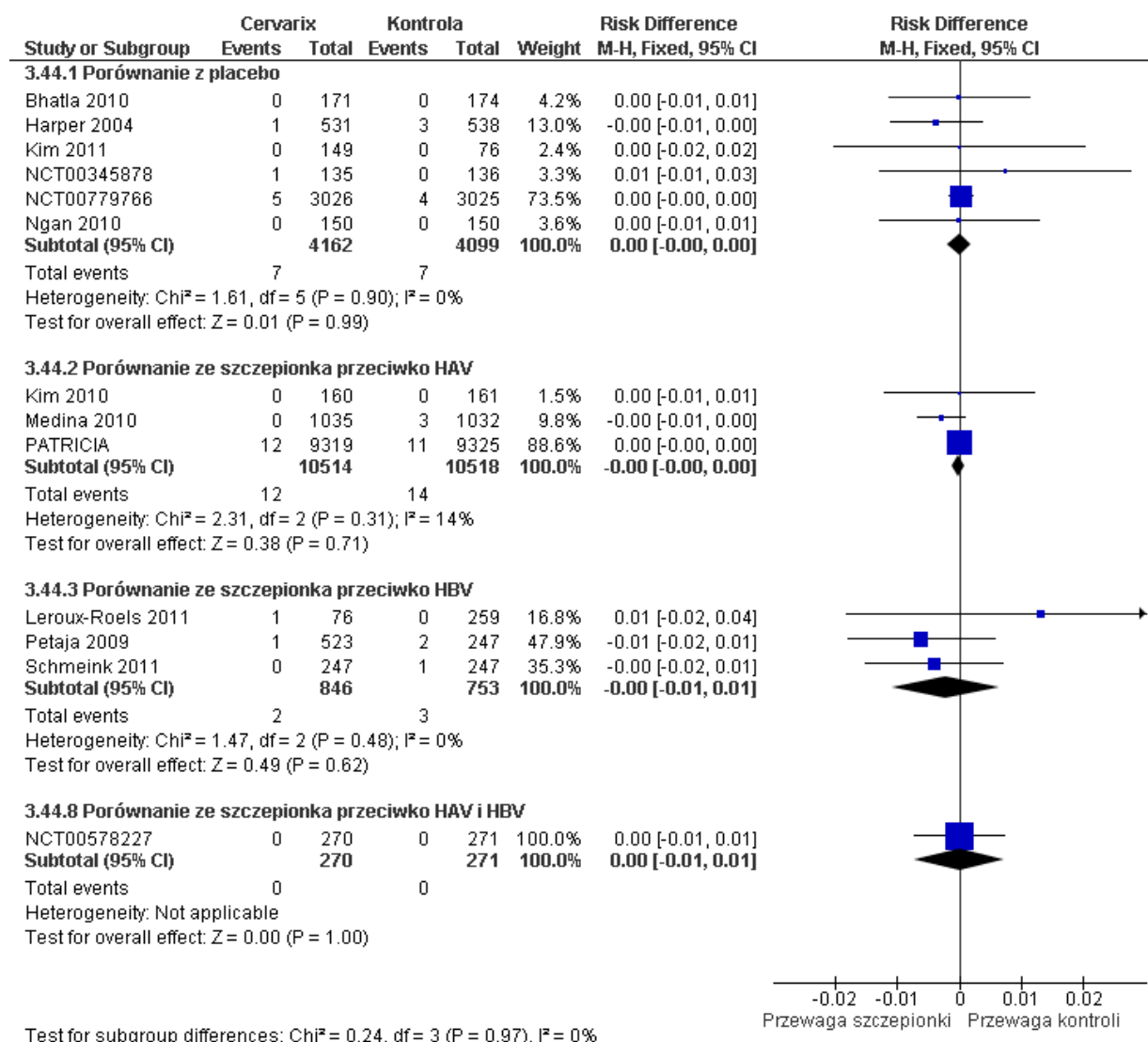
Ryc. 176

**Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: przerwanie badania z powodu zdarzenia niepożądanego. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.**



Ryc. 177

### Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: przerwanie badania z powodu zdarzenia niepożądanego. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.



#### 4.2.10.2.6.3 Porównanie pośrednie

Wynik porównania pośredniego wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi szczepionkami pod względem ryzyka wycofania z badania z powodu zdarzenia niepożądanego (Tab. 89).

Tab. 89

#### Porównanie pośrednie Silgard® vs Cervarix®: AE prowadzące do przerwania badania.

Zdarzenie	Silgard® vs placebo		Cervarix® vs placebo		Wynik porównania RR (95%CI)
	N (liczba badań)	RR (95%CI)	N (liczba badań)	RR (95%CI)	
AE prowadzące do wycofania z badania	29275 (10)	1,07 (0,5; 2,27)	8937 (7)	1,03 (0,35; 3,00)	1,04 (0,35; 3,87)

#### 4.2.10.3 Dodatkowe informacje na stronie FDA i EMA

Nie zidentyfikowano na stronie URPL, EMA i FDA żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania szczepionki Silgard® poza zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Informacje na temat bezpieczeństwa szczepionki Silgard® odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (<http://www.adrreports.eu/PL/index.html>). Należy podkreślić, że na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

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

---

## 5 OGRANICZENIA ANALIZY

Głównym ograniczeniem włączonych do niniejszej analizy badań nad skutecznością szczepionek przeciw onkogennym typom HPV jest stosunkowo krótki czas obserwacji w odniesieniu do podstawowego ocenianego w przeglądzie punktu końcowego, tj. redukcję ryzyka rozwoju zmian nowotworowych związanych z infekcją onkogennymi szczepami HPV. Maksymalny czas obserwacji dla dostępnych obecnie badań wyniósł 5 lat w przypadku szczepionki Silgard® oraz 8,4 roku w przypadku szczepionki Cervarix. Przy czym w przypadku szczepionki Cervarix® 8,4-letnia obserwacja dotyczy populacji tylko z ośrodków brazylijskich badania Harper 2004 natomiast 6,4-letnia obserwacja dotyczy stosunkowo nielicznej populacji, tj. 1 113 osób (ok. 5% pacjentek u których oceniono skuteczność szczepienia), w tym 560 otrzymujących szczepienie przeciwko HPV. Ponieważ szacuje się, że czas pomiędzy zaistnieniem zakażenia onkogennym typem HPV a rozwojem zmian nowotworowych wynosi około 15-20 lat, tak krótki okres obserwacji uniemożliwia wiarygodną ocenę skuteczności obu badanych szczepionek w zapobieganiu zmianom nowotworowym. Niemniej jednak, w kontekście tego ograniczenia należy podkreślić, że zgodnie z zaleceniami FDA, pierwszorzędowy punkt końcowy: CIN2+ i potwierdzona obecność HPV16 lub 18 w pobranym materiale jest surogatem w badaniach oceniających skuteczność szczepionek w zapobieganiu nowotworom szyjki macicy. W zidentyfikowanych badaniach oceniane szczepionki cechowały się wysoką (>90%) skutecznością w zapobieganiu zmianom CIN2+.

Drugim istotnym ograniczeniem analizy skuteczności szczepienia – szczególnie w świetle docelowej populacji, tj. dziewcząt w wieku 14 lat – wydaje się populacja, którą objęto badaniami. W badaniach dla obu szczepionek populacją badaną były bowiem głównie kobiety w wieku 16-26, które w większości przeszły już inicjację seksualną. Część populacji stanowiły zatem osoby potencjalnie i realnie narażone na zakażenie onkogennymi wirusami HPV (od tego ograniczenia wolne są analizy w populacjach *per protocol* oraz *MITT-1* w badaniach dla szczepionki Silgard®). Ograniczenie to jest istotne, ponieważ analiza skuteczności badanych szczepionek w populacji pacjentek z infekcją HPV wykazała zupełny brak skuteczności zarówno w odniesieniu do redukcji liczby zakażeń, jak i w stosunku do zapobiegania zmianom CIN+ i EGL. Ograniczenie to jest również ważne w świetle obserwacji głównego punktu końcowego, jakim jest redukcja zachorowań i śmiertelności z powodu raka szyjki macicy. W przypadku szczepień u osób seropozytywnych w stosunku do HPV16/18, udowodnienie skuteczności szczepienia w zapobieganiu zmianom nowotworowym lub braku takiej skuteczności może być wysoce niewiarygodne, ponieważ po około 20 latach niemożliwe wydaje się stwierdzenie, czy szczep i infekcja, która dokonała się przed podaniem szczepienia miała wpływ na powstanie zmiany nowotworowej. Wydaje się zatem zasadne analizowanie wyników w populacjach *per-protocol* (oraz *MITT-1*), aby ocenić skuteczność szczepionek w populacji doce-

lowej, tj. u 14-letnich dziewcząt, które z dużym prawdopodobieństwem nie rozpoczęły jeszcze współżycia seksualnego (średni wiek inicjacji seksualnej kobiet w Polsce w 2011 roku wyniósł ok. 18,7 lat), a zatem nie były narażone na kontakt z wirusem.

Ostatnim stosunkowo istotnym ograniczeniem wydaje się brak danych, pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego skuteczności obu szczepionek. Ograniczenie to jest związane z heterogennością analizowanych populacji. I tak, na przykład populacja *ITT* w badaniach dla szczepionki Cervarix® może odpowiadać zarówno populacji *MITT-2*, jak i *MITT-3* w badaniach dla szczepionki Silgard. Brak szczegółowej definicji populacji *ITT* dla szczepionki Cervarix® uniemożliwia wiarygodną interpretację wyników porównania pośredniego. Przykładem może być próba pośredniego porównania skuteczności obu szczepionek w zapobieganiu zmianom CIN2+ z potwierdzeniem obecności HPV16 lub 18 (zgodnie z zaleceniami FDA jest to punkt końcowy przyjmowany jako surogat raka szyjki macicy). Analiza porównująca pośrednio dane dla populacji *MITT-2* z badań dla szczepionki Silgard® z danymi *ITT* dla szczepionki Cervarix® wykazała RR=1,83 (95% CI: 0,178; 18,92; p=ns). Z kolei analiza porównująca pośrednio dane dla populacji *MITT-3* z badań dla szczepionki Silgard® z danymi *ITT* dla szczepionki Cervarix® wykazała RR=10,36 (95% CI: 4,75; 22,58). Przedstawiony wyżej przykład porównania pośredniego wskazuje na małą wiarygodność wykonywania porównań pośrednich dla niehomogennych analizowanych populacji.

Kolejnym ograniczeniem jest główny oceniany punkt końcowy (VE), który uniemożliwia wykonanie pełnej syntezy ilościowej (metaanalizy). W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu wykonano równoległą analizę oceniającą względne ryzyko (RR) poszczególnych zdarzeń ocenianych w badaniach. W oparciu o wartość RR dla metaanalizowanych badań (oszacowanego przy użyciu oprogramowania RevMan) wyznaczono następnie wartość VE oraz 95% przedział ufności. Należy zauważyć, że przy wyznaczeniu RR, w przypadku danych, w których w grupie badanej nie wystąpiło żadne zdarzenie ocenianego punktu końcowego, oprogramowanie RevMan podstawia wartości 0,5 w miejsce wartości 0 – stąd punktowe oszacowanie VE nie mogło wynieść 100%.

Stosunkowo niewielkim ograniczeniem analizy skuteczności wydaje się nieco gorsza jakość danych dla szczepionki Cervarix®.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa obu ocenianych szczepionek nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń. Podobnie jak w przypadku analizy skuteczności, niewielkim ograniczeniem wydaje się nieco gorsza jakość danych dla szczepionki Cervarix®.

Mniej istotnym ograniczeniem wydaje się brak danych dotyczących oceny jakości życia pacjentów otrzymujących Silgard® lub Cervarix®. Ograniczenie to wydaje się o tyle nieistotne, że analiza działań niepożądanych szczepień wykazała korzystny profil bezpieczeństwa, co prawdopodobnie w przypadku szczepień zdrowych osób ma najistotniejszy wpływ na ocenę jakości życia.

---

## 6 DYSKUSJA

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Silgard® (oraz szczepionki Cervarix®) w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych, spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad.

Do dnia 01.07.2013 roku zidentyfikowano 27 badań pierwotnych opisanych w 46 publikacjach oraz 6 badań dostępnych na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Były to randomizowane, kontrolowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek przeciw wirusom HPV Silgard® (HPV6/11/16/18) i Cervarix® (HPV16/18). Spośród zidentyfikowanych badań 11 dotyczyło szczepionki Silgard® (porównanie z placebo), a 19 szczepionki Cervarix® (porównanie z placebo lub inną szczepionką nieskierowaną przeciw HPV – szczepionki przeciw WZW typu A i B: HAV, HBV). Trzy badania porównywały bezpośrednio bezpieczeństwo (i immunogenność) szczepionki Silgard® ze szczepionką Cervarix®. Wśród zidentyfikowanych badań było także randomizowane badanie populacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Cervarix® w warunkach rzeczywistych (efektywność praktyczna) – badanie CVT (Costa Rica Vaccine Trial).

Jakość pełnotekstowych badań włączonych do analizy była zróżnicowana pomiędzy szczepionkami, tj. średnia ocena w skali Jadad dla badań szczepionki Cervarix® - 3,57 a dla badań szczepionki Silgard® - 4,7. Obniżenie oceny w skali Jadad dla badań szczepionki Cervarix® wynikało głównie z braku podwójnego zaślepienia (w 6 z 9 badań przeprowadzonych bez metody podwójnej ślepej próby wykonano pojedyncze zaślepienie obserwatora badania). Nie opisano metody zaślepienia oraz randomizacji dla badań odnalezionych na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Większość prac dotyczących szczepionki Silgard® uzyskała maksymalną liczbę punktów w skali Jadad. Istotnym ograniczeniem jakościowym prezentowanych badań jest stosunkowo krótki czas obserwacji w odniesieniu do podstawowego ocenianego w przeglądzie punktu końcowego, tj. wpływu szczepionek na redukcję ryzyka rozwoju zmian nowotworowych związanych z infekcją onkogennymi szczepami HPV.

W większości badań dostępne są wyniki oceny skuteczności dla analizy zgodnej z protokołem badania (*per-protocol*) oraz analizy zgodnej zaplanowanym leczeniem (*ITT*) lub w modyfikacjach (*MITT*). Analiza *per-protocol* pozwala ocenić skuteczność całego cyklu szczepienia, tj. 3 dawek szczepionki i była podstawową dla oceny skuteczności szczepie-

nia. Z uwagi na populację docelową, tj. 14-letnie dziewczęta, wyniki tej analizy prezentowane są jako podstawowe w niniejszym opracowaniu.

W analizowanych pracach oceniano skuteczność, bezpieczeństwo oraz immunogenność stosowanych szczepionek. Immunogenność szczepień nie była przedmiotem niniejszej analizy. Zgodnie z rekomendacją FDA (spotkanie VRBPAC, listopad 2001) pierwszorzędownym punktem końcowym badań klinicznych szczepionek przeciwko rakowi szyjki macicy, stanowiącym marker zastępczy raka, powinny być zmiany szyjki macicy ocenione histologicznie jako stopień CIN 2/3, adenocarcinoma in situ (AIS) lub bardziej zaawansowane, z potwierdzeniem wirologicznym obecności wirusa.

Skuteczność szczepionek oceniana była wpływem na: częstość występowania infekcji HPV (typy 16/18 dla szczepionki Cervarix® oraz typy 6/11/16/18 dla szczepionki Silgard®), częstość zmian w badaniu cytologicznym pobranym z szyjki macicy (CIN+, AIS, ASCUS, LSIL), częstość zmian w obrębie sromu i pochwy (EGL), w tym kłykcin kończystych, VIN+, VaIN+, a także częstość występowania nowotworów związanych z zakażeniem HPV – raka szyjki macicy oraz raka sromu i pochwy. Analizie poddano także skuteczność szczepionek Silgard® i Cervarix® w stosunku do zmian związanych z zakażeniami HPV innych typów niż te, których antygeny prezentowane są w szczepionce.

Analiza bezpieczeństwa objęła częstość występowania systemowych oraz miejscowych działań niepożądanych (w miejscu iniekcji). Analiza objęła również częstość przerwania szczepienia z powodu działań niepożądanych, a także liczbę zgonów. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji *ITT* tj. dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki. Dostępne badania umożliwiały porównanie szczepionki Silgard® ze szczepionką Cervarix® zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio.

## **6.2 Wyniki**

Dla szczepionki Silgard® analiza skuteczności objęła populację badań: P007, P013, P015, P019 oraz Yoshikawa 2013 dla (w sumie 22 984 pacjentów), zaś dla szczepionki Cervarix® były to badania: Harper2004, Konno 2009, PATRICIA, NCT00779766 (w sumie 26 848 pacjentów). Analiza wykazała wysoką skuteczność obu szczepionek w zapobieganiu zakażeniom wirusami HPV, których antygeny prezentowane są w badanych szczepionkach (tj. HPV6/11/16/18 dla szczepionki Silgard® oraz HPV16/18 dla szczepionki Cervarix). Skuteczność szczepionki Silgard® (w populacji *PP*) w zapobieganiu zakażeniom HPV6/11/16/18 wyniosła ok. 95% i tyle samo wyniosła skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu przewlekłym zakażeniom HPV16/18. Skuteczność obu szczepionek w zapobieganiu zakażeniom jest trudna do porównania ze względu na różnice w definicji zakażenia HPV (w przypadku szczepionki Cervarix® ocena dotyczyła przewlekłej infekcji). Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN2+ lub gorszym z potwierdzeniem obecności HPV16 lub 18 (zgodnie z zaleceniami FDA jest to punkt końcowy przyjmowany jako surogat raka szyjki macicy) wyniosła 95% w populacji, która otrzymała pełny cykl szczepienia (analiza *PP*). W przypadku szczepionki Ce-

---

rvarix® dostępne dane dla analizy *PP* wskazują także na wysoką skuteczność (na poziomie 92%) w zapobieganiu zmianom CIN2+ lub gorszym z potwierdzeniem obecności HPV16 lub 18. Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL, w tym kłykcin, zmian VIN+, VaIN+ związanych z zakażeniem HPV6/11/16/18, była wysoka i wynosiła 98% w populacji *PP*. Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom EGL nie została ustalona. Skuteczność obu szczepionek w zapobieganiu nowotworom szyjki macicy związanym z zakażeniem HPV16/18 nie została ustalona – w dotychczas przeprowadzonych badaniach nie odnotowano zachorowania na ten nowotwór zarówno w grupach otrzymujących szczepienia, jak i grupach kontrolnych. Analiza wykazała 38% skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN2+ związanym z zakażeniami dowolnym typem HPV (zmodyfikowana *ITT*). Analiza wykazała również brak skuteczności obu badanych szczepionek w populacji kobiet z aktywną infekcją HPV w momencie rozpoczęcia cyklu szczepień.

Wyniki analizy skuteczności szczepionki Silgard® w populacji mężczyzn wskazują na skuteczność szczepienia w zmniejszeniu liczby zdarzeń EGL związanych z: występowaniem szczepu szczepionkowego [VE<sub>PP</sub>=90 (95%CI: 68; 97); VE<sub>ITT</sub>=65 (95%CI: 46; 77)], bez względu na szczep HPV [VE<sub>PP</sub>=83% (95%CI: 61; 93); VE<sub>ITT</sub>=60 (95%CI: 41; 72)], związanych ze szczepem HPV6 [VE<sub>PP</sub>=84 (95%CI: 47; 95); VE<sub>ITT</sub>=59 (95%CI: 32;75)] oraz związanych ze szczepem HPV11 [VE<sub>PP</sub>=91 (95%CI: 30; 99); VE<sub>ITT</sub>=76 (95%CI: 42; 90)]. Zaobserwowano także przewagę szczepionki Silgard® w redukcji występowania kłykcin kończystych [VE<sub>PP</sub>= 89 (95%CI: 65; 97); VE<sub>ITT</sub>=67 (95%CI: 47; 79)]. Różnica pomiędzy badanymi grupami nie była istotna statystycznie dla: śródnałtkowej neoplazji oraz raka prącia, odbytu lub krocza. Warto podkreślić, że od 2013 roku w Australii jako pierwszym kraju na świecie szczepieniami przeciwko HPV6/11/16/18 objęci są także chłopcy w wieku 12 i 13 lat. Wynika to m.in. z rezultatów australijskiego badania obserwacyjnego, 5 lat po wprowadzeniu programu bezpłatnych szczepień dziewcząt i młodych kobiet czterowalentną szczepionką (Silgard®). W tym czasie odnotowano duży spadek w odsetku kobiet z kłykcinkami kończystymi, w grupach poniżej 21 lat a także do 30 r.ż..<sup>78</sup>

Analiza bezpieczeństwa dla szczepionki Silgard® wykazała, że ogólne ryzyko zdarzeń niepożądanych jest istotnie wyższe w grupie otrzymującej Silgard® (RR=1,05; 95%CI: 1,04; 1,07) w stosunku do grupy placebo. Jednocześnie różnica w częstości poważnych zdarzeń niepożądanych między grupą otrzymującą Silgard® a grupą placebo nie była istotna statystycznie (RR=1,17; 95%CI: 0,84; 1,63). Również dla analizy bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® wynik nie był istotny statystycznie (RR=0,92; 95%CI: 0,67; 1,27). W grupach pacjentów otrzymujących Silgard® lub Cervarix® istotnie częściej występowały zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji (głównie: ból, rumień, opuchlizna) w porównaniu do grup kontrolnych (RR=1,11; 95%CI: 1,06-1,14 oraz RR=1,07; 95% CI: 1,03; 1,11 odpowiednio dla szczepionki Silgard® i Cervarix®). Częstość systemowych działań niepożądanych, odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu działań



niepożądanych oraz częstość zgonów były porównywalne w grupach otrzymujących Silgard® lub Cervarix® oraz grupach kontrolnych. Bezpośrednie porównanie szczepionek Silgard® i Cervarix® pod względem bezpieczeństwa było przedmiotem badań: Einstein 2009, Draper 2013 oraz Nelson 2010. W badaniu Einstein 2009 w populacji kobiet w wieku 18-45 lat zaobserwowano istotnie większe ryzyko: jakiegokolwiek niespodziewanego zdarzenia niepożądanego w okresie 30 dni od dawki szczepionki, jakiegokolwiek spodziewanego zdarzenia niepożądanego, bólu w miejscu iniekcji (w tym o stopniu nasilenia 3), bólu stawów (w tym o stopniu nasilenia 3), zmęczenia (w tym o stopniu nasilenia 3), dolegliwości żołądkowo-jelitowych, bólu mięśni w grupie zaszczepionych szczepionką Cervarix®. W badaniu Draper 2013 w okresie 30 dni od dawki szczepionki odnotowano przewagę szczepionki Silgard® nad szczepionką Cervarix® w redukcji ryzyka umiarkowanego/ciężkiego bólu w miejscu iniekcji. Metaanaliza obu badań wykazała istotną statystycznie przewagę szczepionki Silgard® w redukcji ryzyka zmęczenia.

### **6.3 Wyniki innych analiz**

Zidentyfikowano 7 przeglądów systematycznych dotyczące szczepienia przeciwko HPV w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV a także 5 raportów HTA dotyczących szczepionek przeciwko HPV.

Odnalezione analizy wskazują, że dla populacji kobiet w wieku do 25 lat, które wcześniej nie zostały zakażone wirusami HPV zawartymi w szczepionce, profilaktyczne szczepienia badanymi szczepionkami wydają się mieć wysoką skuteczność w prewencji zakażeń HPV i zmian przedrakowych szyjki macicy. Autorzy analiz konkludują, że konieczne są dalsze obserwacje w dłuższej perspektywie czasowej w celu oceny skuteczności badanych szczepionek w zapobieganiu rakowi szyjki macicy oraz śmiertelności związanej z tym nowotworem.

## 7 PODSUMOWANIE WYNIKÓW

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz danych, do dnia 01.07.2013 zidentyfikowano 27 badania pierwotne opisane w 46 publikacjach oraz 6 badań dostępnych na stronie clinicaltrials.gov. W badaniach tych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepienia przeciwko HPV w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Spośród zidentyfikowanych badań, 11 dotyczyło porównania szczepionki Silgard® z placebo, a 19 - porównania szczepionki Cervarix® z placebo lub z inną szczepionką nieskierowaną przeciw HPV (szczepionki przeciw WZW typu A i B: HAV, HBV). Trzy badania porównywały bezpośrednio bezpieczeństwo (i immunogenność) szczepionki Silgard® ze szczepionką Cervarix®. Wśród zidentyfikowanych badań było także randomizowane badanie populacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Cervarix® w warunkach rzeczywistych (efektywność praktyczna) – badanie CVT. Jakość pełnotekstowych badań włączonych do analizy była zróżnicowana, tj. średnia ocena w skali Jadad dla badań szczepionki Cervarix® - 3,57 a dla badań szczepionki Silgard® - 4,7.

Tab. 90 przedstawia podsumowanie wyników oceny skuteczności cztero- i dwuwalentnej szczepionki na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

**Tab. 90**

**Podsumowanie wyników oceny skuteczności szczepionek przeciwko HPV u kobiet.**

Stwierdzono skuteczność szczepionki Silgard® m.in.:	Na podstawie badań szczepionki Cervarix® stwierdzono m.in.:
- w zapobieganiu występowania dysplazji szyjki macicy: zmiany CIN2+ lub gorszej związanej z zakażeniem HPV16/18 (VE <sub>PP</sub> =94%);	- skuteczność szczepionki w odniesieniu do dysplazji szyjki: zmiany CIN2+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16/18 (VE <sub>PP</sub> =92%);
- względem dysplazji szyjki macicy dowolnego stopnia (CIN 1, 2 lub 3) oraz raka gruczołowego in situ (AIS), związanych z infekcją HPV typu 6, 11, 16 lub 18. (VE <sub>PP</sub> =94%);	brak dowodów
- w zapobieganiu dysplastycznym zmianom sromu lub pochwy, stanowiącym stany przedrakowe (VIN 2/3, VaIN 2/3), spowodowane HPV typu 6, 11, 16 lub 18 (VE <sub>PP</sub> =93%)	brak dowodów

Stwierdzono skuteczność szczepionki Silgard® m.in.:	Na podstawie badań szczepionki Cervarix® stwierdzono m.in.:
- w zapobieganiu powstawaniu kłykcin kończystych oraz zmian VIN1 i VaIN1 spowodowanych zakażeniem HPV typu 6, 11, 16 lub 18 (VE <sub>PP</sub> =98%)	brak dowodów
- w zapobieganiu przewlekłej infekcji HPV6/11/16/18 (VE <sub>PP</sub> =89%)	- w zapobieganiu przewlekłej infekcji HPV16/18 (VE <sub>PP</sub> =94%)
brak dowodów	- w zapobieganiu zakażeniom odbytu (VE <sub>PP</sub> =84%)
- zgodnie z ChPL w zapobieganiu AIS związanym z HPV16/18 (VE=100%) <sup>74</sup>	- brak dowodów

Szczepionki Silgard® i Cervarix® są nieskuteczne w zapobieganiu zmianom chorobowym lub przewlekłym infekcjom wywoływanym typami HPV, w kierunku których osoby badane miały dodatni wynik badania PCR i/lub były seropozytywne przed pierwszą dawką szczepionki.

Wyniki analizy skuteczności szczepionki Silgard® w populacji mężczyzn wskazują na skuteczność szczepienia w zapobieganiu EGL związanych z zakażeniem szczepem szczepionkowym (VE=90; 95%CI: 68; 97) oraz kłykcin kończystych (VE=89; 95%CI: 65; 97). Różnica pomiędzy badanymi grupami nie była istotna statystycznie dla śródnabłonkowej neoplazji oraz raka prącia, odbytu lub krocza.

Z dostępnych danych na temat bezpieczeństwa wynika, że Silgard® i Cervarix® są szczepionkami dobrze tolerowanymi w badaniach klinicznych. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: ból, rumień i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami pod względem ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, i wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

---

## 8 WNIOSKI

Na podstawie dostępnych dowodów można stwierdzić, że:

- Szczepionka Silgard® jest skuteczna w odniesieniu do dysplazji szyjki macicy dowolnego stopnia związanej z zakażeniem HPV6/11/16/18, stanowiącej w badaniach klinicznych marker zastępczy raka szyjki macicy.
- Szczepionka Silgard® jest skuteczna w zapobieganiu dysplastycznym zmianom sromu lub pochwy, stanowiącym stany przedrakowe, a także kłykcin kończystych związanych z zakażeniem HPV6/11/16/18.
- Brak jest obecnie dowodów na skuteczność szczepionki Cervarix® względem hamowania powstawania kłykcin kończystych oraz zmian VIN1 i VaIN1.
- Szczepionki Silgard® i Cervarix® są nieskuteczne w zapobieganiu zmianom chorobowym lub przewlekłym infekcjom wywoływanym typami HPV, w kierunku których osoby badane miały dodatni wynik badania PCR i/lub były seropozytywne przed pierwszą dawką szczepionki.
- Potencjalnie największe korzyści zdrowotne mogą przynieść szczepienia w populacji kobiet, które jeszcze nie miały kontaktu z wirusem HPV, czyli nie rozpoczęły współżycia płciowego.
- Nie odnaleziono bezpośrednich dowodów na skuteczność szczepionki Silgard® i Cervarix® w redukcji częstości występowania raka szyjki macicy, raka sromu i raka pochwy związanych z infekcjami onkogennymi typami HPV, co wynika ze zbyt małej liczby obserwowanych przypadków nowotworów w tej młodej grupie wiekowej.
- Silgard® i Cervarix® są szczepionkami dobrze tolerowanymi w badaniach klinicznych. Do najczęstszych działań niepożądanych należą ból, rumień i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.

W chwili obecnej dostępne dane nie pozwalają w sposób bezpośredni porównać skuteczności szczepionek Silgard® i Cervarix®, zaś porównanie pośrednie obarczone jest znacznym błędem oszacowania głównie ze względu na heterogenność metodyki oceny punktów końcowych (różnice między definicjami populacji dla obu szczepionek).

Niemniej, w oparciu o zebrane i analizowane dowody wydaje się, że skuteczność tych szczepionek w zapobieganiu dysplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN 2+), wywołanej przez HPV16 lub 18, stanowiącej w badaniach klinicznych marker zastępczy raka szyjki macicy, jest porównywalna.

Dodatковым atutem szczepionki Silgard® jest udowodniona stosunkowo wysoka skuteczność w zapobieganiu zmianom dysplastycznym sromu lub pochwy, stanowiącym

stany przedrakowe (VIN 2/3, VaIN 2/3) oraz istotna statystycznie skuteczność w zapobieganiu powstawania kłykcin kończystych oraz zmian VIN1 i VaIN1 spowodowanych zakażeniem HPV typu 6, 11, 16 lub 18.



---

**9 ANEKS**



■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

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

[REDACTED]

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

[Redacted]

---

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

---

[Redacted]

[Redacted]

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





[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------







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

[REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

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

[Redacted]

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

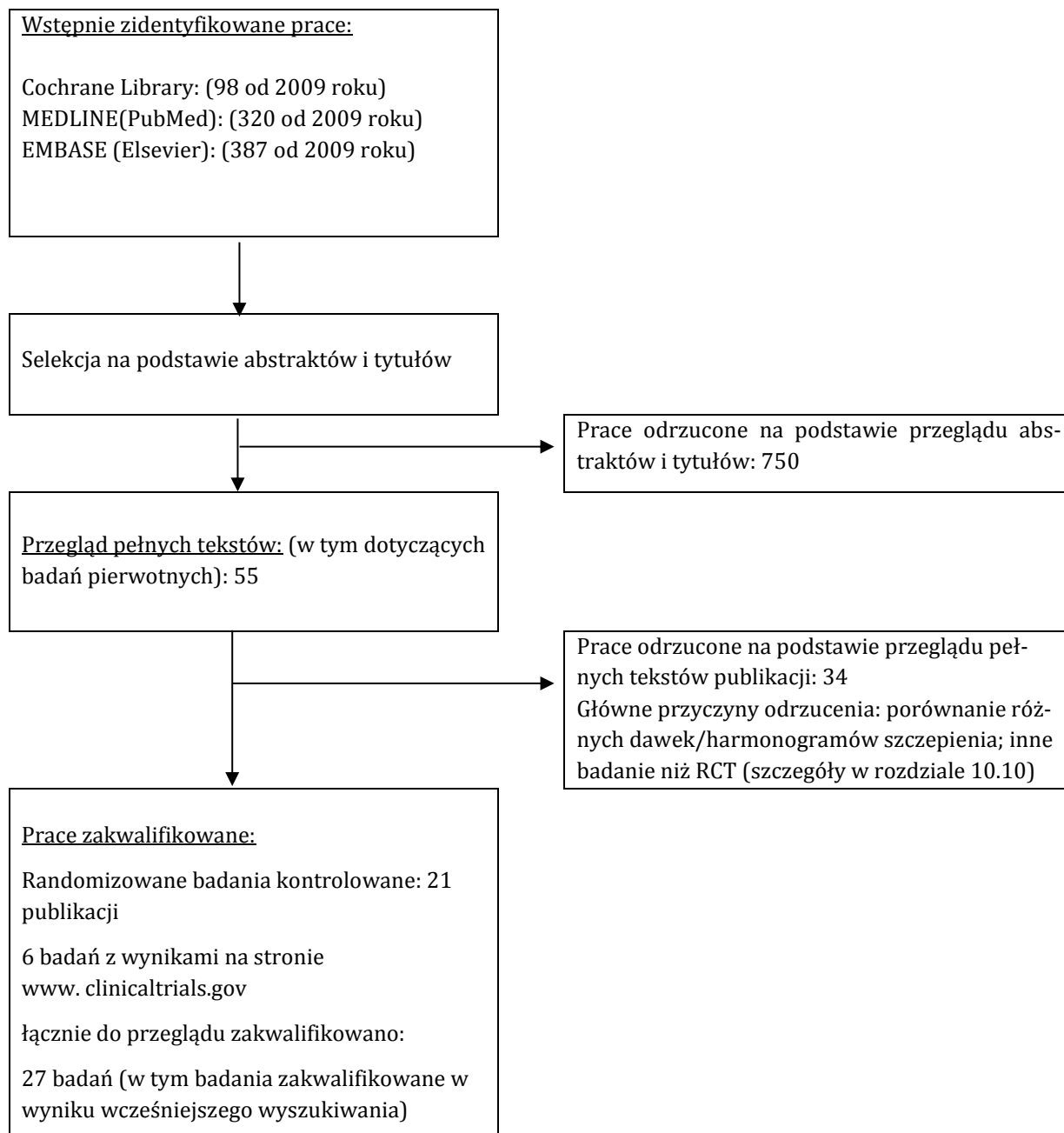
[Redacted]

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

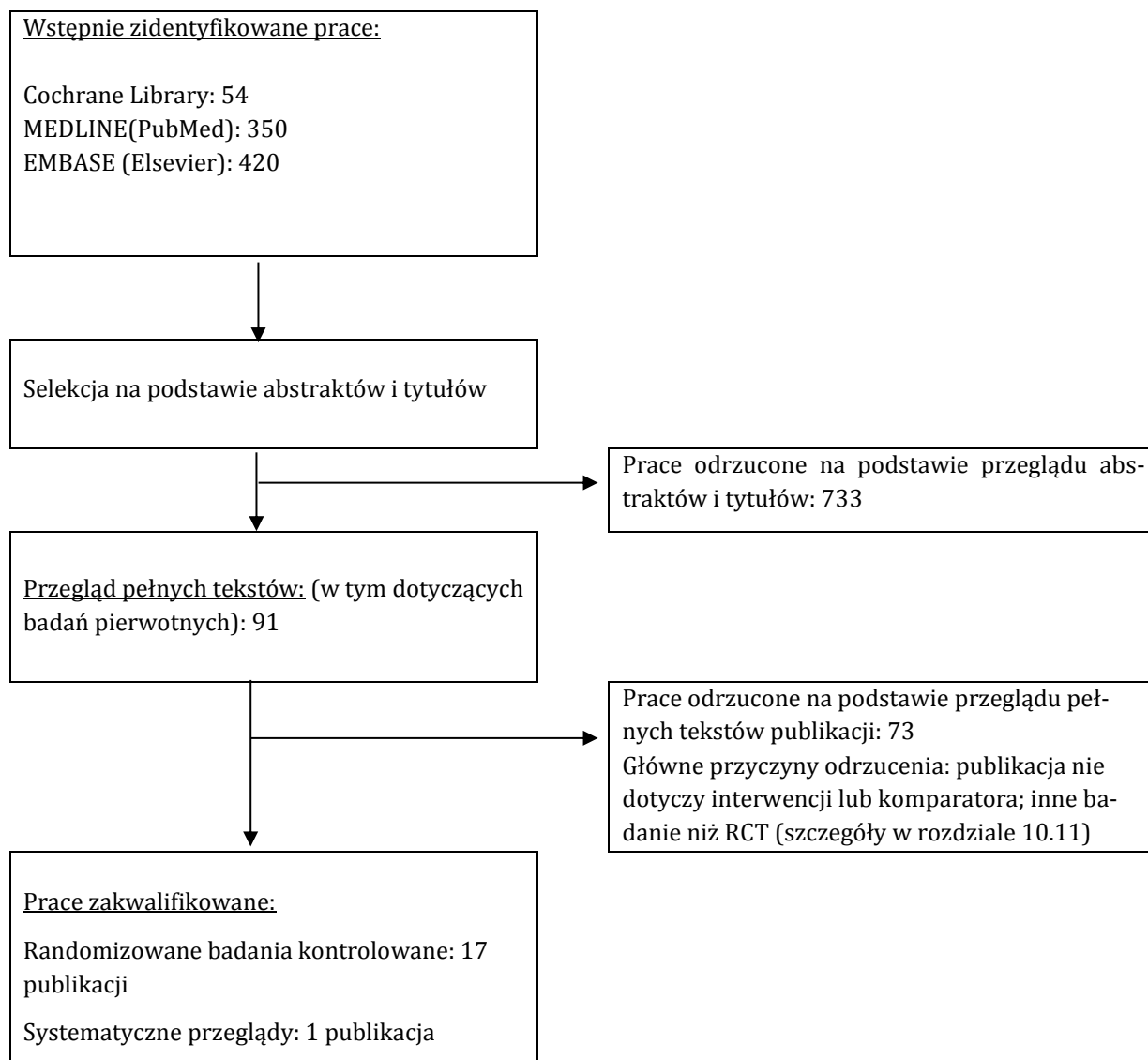




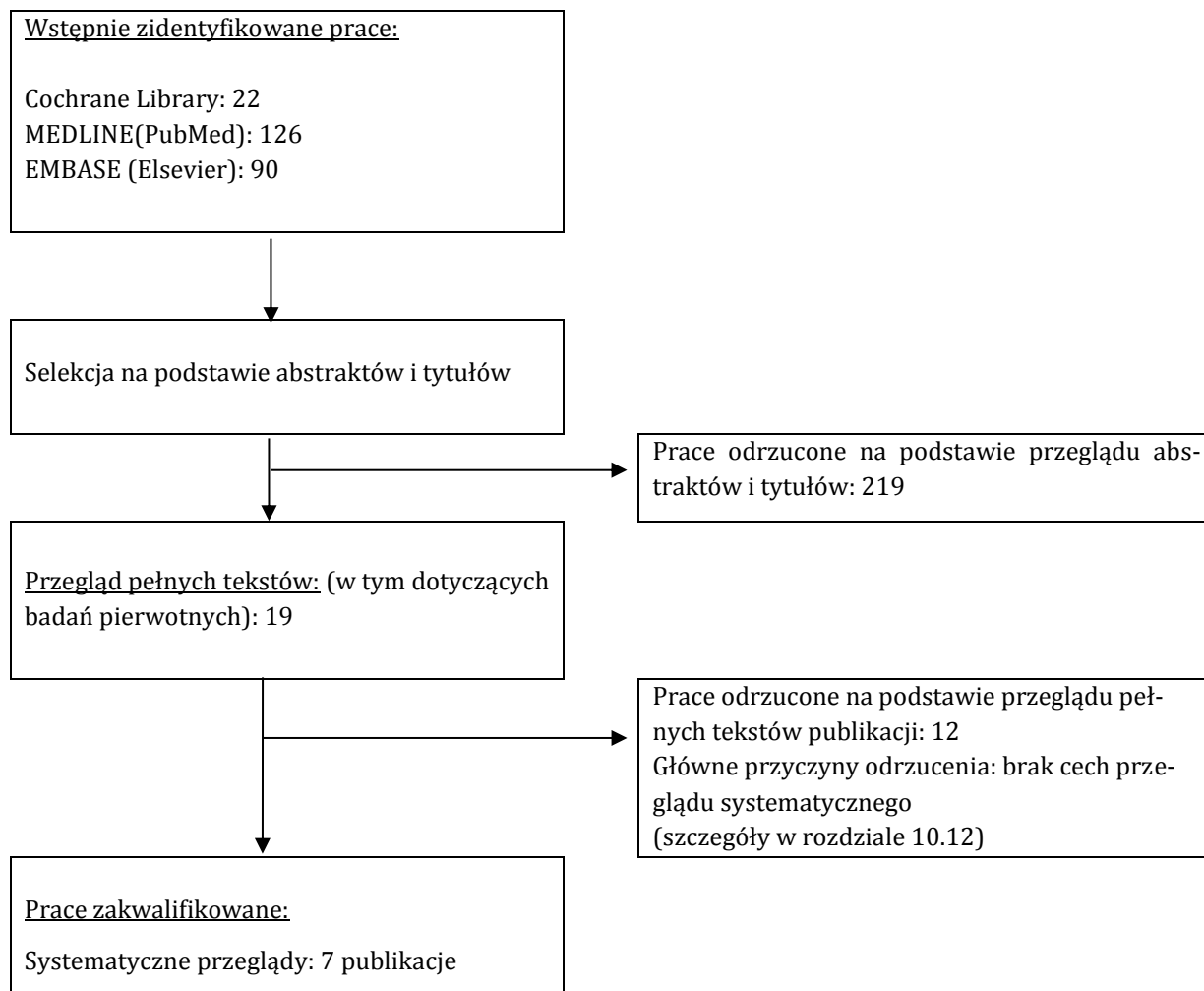
## 10.2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki Silgard® (diagram QUOROM). Wyszukiwanie w okresie do 02.11.2011 r.



### 10.3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki Silgard® (diagram QUOROM). Wyszukiwanie w okresie do 16.03.2009 r.



**10.4 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki Silgard® (diagram QUOROM). Wyszukiwanie w okresie od 2008 roku do 01.07.2013 r.**



## 10.5 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

*Opracowano na podstawie:*

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

**10.6 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Podobieństwo grup włączonych do badania	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie, ogółem n(%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Grupa	N	Wiek (lata)	Płeć żeńska (%)	Rasa kaukaska (%)	Odsetek seronegatywnych i DNA negatywnych (%)		Odsetek seropozytywnych i DNA negatywnych (%)		Odsetek seropozytywnych i DNA pozytywnych (%)		Odsetek DNA negatywnych względem szczepów szczepionkowych (%)	Odsetek seronegatywnych względem szczepów szczepionkowych (%)
						HPV16	HPV18	HPV16	HPV18	HPV16	HPV18		

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy katetyczny	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

## 10.7 Lista randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
Badania szczepionki Silgard®		
007	<p>Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. <i>Vaccine</i>. 2007 Jun 21;25(26):4931-9.</p> <p>Smith JF, Brownlow M, Brown M, et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. <i>Hum Vaccin</i>. 2007 Jul-Aug;3(4):109-15.</p> <p>Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. <i>Br J Cancer</i>. 2006 Dec 4;95(11):1459-66.</p> <p>Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. <i>Vaccine</i>. 2006 Jul 7;24(27-28):5571-83.</p> <p>Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2005 May;6(5):271-8.</p>	IIA
013 (w tym 011, 012, 013)	<p>011: Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, et al. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. <i>Vaccine</i>. 2008 Jan 30;26(5):686-96.</p> <p>012: Garland SM, Steben M, Hernandez-Avila M, et al. Noninferiority of antibody response to human papillomavirus type 16 in subjects vaccinated with monovalent and quadrivalent L1 virus-like particle vaccines. <i>Clin Vaccine Immunol</i>. 2007 Jun;14(6):792-5.</p> <p>013: Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. <i>N Engl J Med</i>. 2007 May 10;356(19):1928-43.</p>	IIA
015	<p>FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. <i>N Engl J Med</i>. 2007 May 10;356(19):1915-27.</p> <p>Woodhall S, Eriksson T, Nykänen AM, Huhtala H, Rissanen P, et al. Impact of HPV vaccination on young women's quality of life – a five year follow-up study. <i>Eur J Contracept Reprod Health Care</i>. 2011 Feb;16(1):3-8.</p>	IIA



Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
018	Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2007 Mar;26(3):201-9.	IIA
019	Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, 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>Br J Cancer.</i> 2011 Jun 28;105(1):28-37. doi: 10.1038/bjc.2011.185.  Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. <i>Lancet.</i> 2009 Jun 6;373(9679):1949-57.	IIA
020	Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. <i>N Engl J Med.</i> 2011 Feb 3;364(5):401-11.  Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. <i>N Engl J Med.</i> 2011 Oct 27;365(17):1576-85.  Moreira ED, Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Aranda C, et al. Safety and reactogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 viral-like-particle vaccine in older adolescents and young adults. <i>Hum Vaccin.</i> 2011 Jul 1;7(7):768-75.	IIA
Kang 2008	Kang S, Kim KH, Kim YT, 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>Int J Gynecol Cancer.</i> 2008 Sep-Oct;18(5):1013-9.	IIA
Levin 2010	Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, Fenton T, Meyer WA 3rd, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. <i>J Acquir Immune Defic Syndr.</i> 2010 Oct;55(2):197-204.	IIA
Li 2012	Li, R., Y. Li, 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.	IIA
Yoshikawa 2013	Yoshikawa, H., K. Ebihara, et al. Efficacy of Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16 and 18) Vaccine (Gardasil) in Japanese Women Aged 18-26 Years. <i>Cancer Sci</i> 2013; 104(4): 465-472.	IIA
Badanie porównujące szczepionkę Silgard® ze szczepionką Cervarix®		



Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
Draper 2013	Draper, E., S. L. Bissett, et al. A Randomized, Observer-Blinded Immunogenicity Trial of Cervarix((R)) and Gardasil((R)) Human Papillomavirus Vaccines in 12-15 Year Old Girls. PLoS One 2013; 8(5): e61825.	IIA
Einstein 2009	Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. Hum Vaccin. 2009 Oct;5(10):705-19. Einstein, M. H., M. Baron, 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 Y. Human vaccines 2011; 7(12): 1343-1358.	IIA
Nelson 2013	Nelson, E. A., H. S. Lam, et al. A Pilot Randomized Study to Assess Immunogenicity, Reactogenicity, Safety and Tolerability of Two Human Papillomavirus Vaccines Administered Intramuscularly and Intradermally to Females Aged 18-26 Years. Vaccine 2013; xxx: xxx- xxx.	IIA
Badania szczepionki Cervarix®		
Bhatla 2010	Bhatla N, Suri V, Basu P, Shastri S, Datta SK, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in healthy Indian women. J Obstet Gynaecol Res. 2010 Feb;36(1):123-32.	IIA
Costa Rica Trial (CVT)	Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, et al. Efficacy of a bivalent HPV16/18 vaccine against anal HPV16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. Lancet Oncol. 2011 Sep;12(9):862-70. Herrero R, Hildesheim A, Rodríguez AC, et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. Vaccine. 2008 Sep 2;26(37):4795-808. 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. JAMA. 2007 Aug 15;298(7):743-53. Herrero, R., S. Wacholder, 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; 1(5): 408-419.	IIA

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
Harper 2004	<p>Harper-DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. <i>Lancet</i>. 2006 Apr 15;367(9518):1247-55.</p> <p>Harper-DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. <i>Lancet</i>. 2004 Nov 13-19;364(9447):1757-65.</p> <p>Romanowski B, de Borba PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomized placebo-controlled trial up to 6.4 years. <i>Lancet</i>. 2009 Dec 12;374(9706):1975-85.</p> <p>De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, 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 Aug 31;28(38):6247-55.</p> <p>Roteli-Martins, C. M., P. Naud, et al. Sustained Immunogenicity and Efficacy of the Hpv-16/18 As04-Adjuvanted Vaccine: Up to 8.4 Years of Follow-Up. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2012; 8(3): 390-397.</p>	IIA
Kim 2010	<p>Kim YJ, Kim KT, Kim JH, Cha SD, Kim JW, et al. Vaccination with a human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in Korean girls aged 10-14 years. <i>J Korean Med Sci</i>. 2010 Aug;25(8):1197-204.</p>	IIA
Kim 2011	<p>Kim SC, Song YS, Kim YT, Kim YT, Ryu KS, et al. Human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in 15-25 years old healthy Korean women. <i>J Gynecol Oncol</i>. 2011 Jun 30;22(2):67-75.</p>	IIA
Konno 2009	<p>Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, Tamura S, Yoshikawa H. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. <i>Int J Gynecol Cancer</i>. 2009 Jul;19(5):905-11.</p> <p>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: final analysis of a phase 2 double-blind, randomized controlled trial. <i>Int J Gynecol Cancer</i>. 2010 Jul;20(5):847-55.</p> <p>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>Int J Gynecol Cancer</i>. 2010 Apr;20(3):404-10.</p>	IIA



Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
Leroux-Roels 2011	Leroux-Roels G, Haelterman E, Maes C, Levy J, De Boever F, Licini L, David MP, Dobbelaere K, Descamps D. Randomized trial of the immunogenicity and safety of the Hepatitis B vaccine given in an accelerated schedule co-administered with the human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2011 Sep;18(9):1510-8.	IIA
Medina 2010	Medina DM, Valencia A, de Velasquez A, Huang LM, Prymula R, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized, controlled trial in adolescent girls. <i>J Adolesc Health.</i> 2010 May;46(5):414-21.	IIA
Ngan 2010	Ngan HY, Cheung AN, Tam KF, Chan KK, Tang HW, et al. Human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in healthy Chinese women from Hong Kong. <i>Hong Kong Med J.</i> 2010 Jun;16(3):171-9.	IIA
PATRICIA	<p>Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, 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, randomized study in young women. <i>Lancet.</i> 2009 Jul 25;374(9686):301-14.</p> <p>Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2007 Jun 30;369(9580):2161-70.</p> <p>Lehtinen, M., J. Paavonen, 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>Lancet Oncol</i> 2012; 13(1): 89-99.</p> <p>Szarewski, A., W. A. Poppe, et al. Efficacy of the Human Papillomavirus (Hpv)-16/18 As04-Adjuvanted Vaccine in Women Aged 15-25 Years with and without Serological Evidence of Previous Exposure to Hpv-16/18. <i>Int J Cancer</i> 2012; 131(1): 106-116.</p> <p>Wheeler, C. M., X. Castellsague, et al. Cross-Protective Efficacy of Hpv-16/18 As04-Adjuvanted Vaccine against Cervical Infection and Precancer Caused by Non-Vaccine Oncogenic Hpv Types: 4-Year End-of-Study Analysis of the Randomised, Double-Blind Patricia Trial. <i>Lancet Oncol</i> 2012; 13(1): 100-110.</p>	IIA
Pedersen 2012	Pedersen, C., M. Breindahl, et al. Randomized Trial: Immunogenicity and Safety of Coadministered Human Papillomavirus-16/18 As04-Adjuvanted Vaccine and Combined Hepatitis a and B Vaccine in Girls. <i>J Adolesc Health</i> 2012; 50(1): 38-46.	IIA
Petaja 2009	Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. <i>J Adolesc Health.</i> 2009 Jan;44(1):33-40.	IIA

<b>Kod badania</b>	<b>Przypis piśmienniczy</b>	<b>Podtyp badania*</b>
Schmeink 2011	Schmeink CE, Bekkers RL, Josefsson A, Richardus JH, Berndtsson Blom K, et al. Co-administration of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine with hepatitis B vaccine: Randomized study in healthy girls. <i>Vaccine</i> . 2011 Nov 15;29(49):9276-83.	IIA
Sow 2013	Sow, P. S., D. Watson-Jones, et al. Safety and Immunogenicity of Human Papillomavirus-16/18 As04-Adjuvanted Vaccine: A Randomized Trial in 10-25-Year-Old Hiv-Seronegative African Girls and Young Women. <i>J Infect Dis</i> 2013; 207(11): 1753-1763.	IIA
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 2		

## 10.8 Lista opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i meta-analiz – włączonych do raportu

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
Rambout 2007	Rambout L, Hopkins L, Hutton B, et al. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. CMAJ. 2007 Aug 28;177(5):469-79.	IA
szwedzka agencja HTA	<a href="http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/General_Childhood_Vaccination_HPV_16_18_Preventing_Cervical_Cancer_200801.pdf">http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/General_Childhood_Vaccination_HPV_16_18_Preventing_Cervical_Cancer_200801.pdf</a> [dostęp 13.12.2011].	IA
norweska agencja HTA	<a href="http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/Vaksiner+mot+human+t+papillomavirus+%28HPV%29.+Vurdering+av+effekt+av+profylaktiske+HPV-vaksiner.711.cms?language=english">http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/Vaksiner+mot+human+t+papillomavirus+%28HPV%29.+Vurdering+av+effekt+av+profylaktiske+HPV-vaksiner.711.cms?language=english</a> [dostęp 13.12.2011].	IA
kanadyjska agencja HTA	Foerster V, Murtagh J. Human papillomavirus (HPV) vaccines: a Canadian update. Issues Emerg Health Technol. 2007 Dec;(109):1-8.	IA
duńska agen- cja HTA	<a href="http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination_en.pdf">http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination_en.pdf</a> [dostęp 13.12.2011].	IA
Medeiros 2009	Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. Int J Gynecol Cancer. 2009 Oct;19(7):1166-76.	IA
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. Vaccine. 2010 Apr 26;28(19):3379-84.	IA
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. BMC Infect Dis. 2011 Jan 12;11:13.	IA
Damm 2009 (niemiecka agencja HTA)	Damm O, Nocon M, Roll S, Vauth C, Willich S, Greiner W. Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of HPV16/18 induced cervical cancer and its precursors. GMS Health Technol Assess. 2009 Mar 11;5:Doc04.	IA
Opracowania zakwalifikowane z publikacji odnalezionych w wyniku systematycznego przeglądu baz danych od 2008 roku.		
Medeiros 2009	Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. Int J Gynecol Cancer. 2009 Oct;19(7):1166-76.	IA

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.	IA
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.	IA
Malagon 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.	IA
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. <i>Arch Argent Pediatr</i> . 2012 Dec;110(6):483-9.	IA
Macartney 2013	Macartney, K. K., C. Chiu, et al. (2013). Safety of Human Papillomavirus Vaccines: A Review. <i>Drug Safety</i> 36(6): 393-412	IA
Damm 2009 (niemiecka agencja HTA)	Damm O, Nocon M, Roll S, Vauth C, Willich S, Greiner W. Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of HPV16/18 induced cervical cancer and its precursors. <i>GMS Health Technol Assess</i> . 2009 Mar 11;5:Doc04.	IA
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 2.		

## 10.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia (badania od 02.11.2011 do 01.07.2013)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bosh 2011	Bosch, F. X., S. de Sanjose, et al. The Prospects of Hpv Vaccination in Cervical Cancer Prevention: Results of a New Independent Trial. <i>Cancer Discov</i> 2011; 1(5): 377-380	Nie jest to badanie RCT (komentarz do publikacji Herrero 2011)
Budenholzer 2012	Budenholzer, B. Hpv-16/18 As04-Adjuvanted Vaccine Prevented Cervical Intraepithelial Neoplasia (Greater-Than or Equal to) Grade 3 in Young Women. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2012; 157(2): JC2-7.	Nie jest to badanie RCT
Clark 2013	Clark, L. R., E. R. Myers, et al. Clinical Trial Experience with Prophylactic Human Papillomavirus 6/11/16/18 Vaccine in Young Black Women. <i>J Adolesc Health</i> 2013; 52(3): 322-329.	Analiza post hoc



Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Einstein 2012	Einstein, M. Comparison of Immunogenicity of Two Prophylactic Human Papillomavirus (Hpv) Vaccines at Month 48. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2012; 119: S334-S335.	Abstrakt
Garnock-Jones 2011	Garnock-Jones, K. P., A. R. Giuliano. Quadrivalent Human Papillomavirus (Hpv) Types 6, 11, 16, 18 Vaccine: For the Prevention of Genital Warts in Males. Drugs 2011; 71(5): 591-602.	Nie jest to badanie RCT
Goldstone 2011	Goldstone, S. Efficacy of the Quadrivalent Hpv Vaccine to Prevent Anal Intraepithelial Neoplasia among Young Men Who Have Sex with Men. Sexually Transmitted Infections 2011; 87: A352.	Abstrakt
Hillman 2012	Hillman, R. J., A. R. Giuliano, et al. Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus (Type 6/11/16/18) Vaccine in Males 16 to 26 Years Old. Clin Vaccine Immunol 2012; 19(2): 261-267.	Brak ocenianych w przeglądzie punktów końcowych.
Hossain 2012	Hossain, F. Safety and Immunogenicity Profile of Human Papillomavirus Vaccine in Adolescent Girls of Bangladesh. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2012; 119: S371-S372.	Abstrakt
Jessen 2012	Jessen, H. Hpv-Impfung Bei Mannern. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology 2012; 10: 30.	Abstrakt
Khatun 2011	Khatun, S., S. Choudhury, et al. Safety and Immunogenicity Profile of Human Papilloma Virus 16/18-As04 Adjuvant Cervical Cancer Vaccine in Healthy Adolescent Girls of Bangladesh. European Journal of Cancer 2011; 47: S541.	Abstrakt
Khatun 2012	Khatun, S., S. M. Akram Hussain, 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. Jpn J Clin Oncol 2012; 42(1): 36-41.	W badaniu oceniano jedynie immunogenność i bezpieczeństwo. W analizie bezpieczeństwa nie przedstawiono wyników dla grupy placebo, wyniki dla interwencji przedstawiono w podziale na kolejne przyjmowane dawki
Kim 2012	Kim, Y., D. Chung, et al. Iga Immune Response in Saliva Induced by As04-Adjuvant Hpv-16/18 Vaccine. Gynecologic Oncology 2012; 125: S112-S113.	Abstrakt



Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Matys 2012	Matys, K., S. Mallary, 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. Clin Vaccine Immunol 2012; 19(6): 881-885.	Publikacja odczytująca badania P019; brak ocenianych w przeglądzie punktów końcowych.
Paavonen 2011	Paavonen, J., M. Rana, et al. Long-Term Efficacy of Human Papillomavirus Vaccination against Cin3 and Invasive Carcinoma: Registry Based Follow-up of a Phase Iii Trial (Future Ii). Sexually Transmitted Infections 2011; 87: A71-A72.	Abstrakt
Palefsky 2011	Palefsky, J. Human Papillomavirus Vaccines in Females and Males. Cancer Research 2011; 71(8).	Abstrakt
Palmroth 2012	Palmroth, J., M. Merikukka, et al. Occurrence of Vaccine and Non-Vaccine Human Papillomavirus Types in Adolescent Finnish Females 4 Years Post-Vaccination. Int J Cancer 2012; 131(12): 2832-2838.	Brak ocenianych w przeglądzie punktów końcowych.
Petaja 2011	Petaja, T., C. Pedersen, et al. Long-Term Persistence of Systemic and Mucosal Immune Response to Hpv-16/18 As04-Adjuvanted Vaccine in Preteen/Adolescent Girls and Young Women. Int J Cancer 2011; 129(9): 2147-2157.	Kontynuacja badania Pedersen 2007; identyczna grupa kontrolna i interwencja
Rana 2013	Rana, M. M., H. Huhtala, et al. Understanding Long-Term Protection of Human Papillomavirus Vaccination against Cervical Carcinoma: Cancer Registry-Based Follow-Up. Int J Cancer 2013; 132(12): 2833-2838.	Badanie follow-up oparte o rejestr chorych; brak sprecyzowania włączanej populacji
Rowhani-Rahbar 2012	Rowhani-Rahbar, A., F. B. Alvarez, et al. Evidence of Immune Memory 8.5 Years Following Administration of a Prophylactic Human Papillomavirus Type 16 Vaccine. J Clin Virol 2012; 53(3): 239-243.	Follow-up badania Mao 2006; brak ocenianych w przeglądzie punktów końcowych.
Saah 2011	Saah, A. An Evaluation of the Long-Term Effectiveness, Immunogenicity, and Safety of Gardasil in Previously Vaccinated Women. Sexually Transmitted Infections 2011; 87: A357-A358.	Abstrakt
Stoler 2011	Stoler, M. H., M. D. Vichnin, et al. The Accuracy of Colposcopic Biopsy: Analyses from the Placebo Arm of the Gardasil Clinical Trials. International journal of cancer. Journal international du cancer 2011; 1354-1362.	Analizowano wyłącznie ramię placebo



Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Watson-Jones 2013	Watson-Jones, D., K. Baisley, et al. High Prevalence and Incidence of Human Papillomavirus in a Cohort of Healthy Young African Female Subjects. <i>Sex Transm Infect.</i> 2013; 0:1-8.	Brak ocenianych w przeglądzie punktów końcowych.
Wheeler 2011	Wheeler, C., J. Paavonen, et al. Efficacy of the Aso4-Adjuvanted Hpv-16/18 Vaccine in Reduction of Abnormal Cytology, Colposcopy Referrals and Cervical Excision Therapies: Patricia End-of-Study Results. <i>Gynecologic Oncology</i> 2011; 120: S16-S17.	Abstrakt

### 10.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia (badania od 2009 do 02.11.2011)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Garcia-Scilia 2010	Garcia-Sicilia J, Schwarz TF, Carmona A, Peters K, Malkin JE, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine coadministered with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine to girls and young women. <i>J Adolesc Health.</i> 2010 Feb;46(2):142-51.	RCT szczepienie przeciwko serotypowi 16 i 18 HPV. Brak porównania z grupą nieotrzymującą szczepienia przeciwko HPV.
Zhu 2011	Zhu FC, Li CG, Pan HX, Zhang YJ, Bi D, et al. Safety and immunogenicity of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese females aged 15 to 45 years: a phase I trial. <i>Chin J Cancer.</i> 2011 Aug;30(8):559-64.	Wszystkie włączone pacjentki otrzymały szczepionkę HPV. Brak możliwości wykonania porównania.
Schwartz 2009	Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. <i>Vaccine.</i> 2009 Jan 22;27(4):581-7.	Badanie porównujące szczepienie przeciwko HPV szczepionką Cervarix® w dwóch grupach wiekowych.
Schwartz 2010	Schwarz TF, Kocken M, Petäjä T, Einstein MH, Spaczynski M, et al. Correlation between levels of human papillomavirus (HPV)-16 and 18 antibodies in serum and cervicovaginal secretions in girls and women vaccinated with the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. <i>Hum Vaccin.</i> 2010 Dec;6(12):1054-61.	Badanie porównujące skuteczność szczepionki przeciwko HPV w zależności od wieku szczepionej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Schwartz 2011	Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, et al. Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. <i>Hum Vaccin</i> . 2011 Sep 1;7(9):958-65.	Przedłużenie badania porównującego szczepienie przeciwko HPV szczepionką Cervarix® w dwóch grupach wiekowych.
Neuzil 2011	Neuzil KM, Canh do G, Thiem VD, Janmohamed A, Huong VM, Tang Y, et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. <i>JAMA</i> . 2011 Apr 13;305(14):1424-31.	Badanie RCT porównujące harmonogram szczepienia za pomocą szczepionki Silgard®. Brak porównania z placebo lub inną szczepionką.
Esposito 2011	Esposito S, Birlutiu V, Jarcuska P, Perino A, Man SC, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered according to an alternative dosing schedule compared with the standard dosing schedule in healthy women aged 15 to 25 years: results from a randomized study. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2011 Mar;30(3):e49-55.	Badanie RCT porównujące harmonogram szczepienia za pomocą szczepionki Cervarix®. Brak porównania z placebo lub inną szczepionką.
Wheeler 2011	Wheeler CM, Harvey BM, Pichichero ME, Simon MW, Combs SP, et al. Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted Vaccine Co-administered With Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine and/or Meningococcal Conjugate Vaccine to Healthy Girls 11 to 18 Years of Age: Results From a Randomized Open Trial. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2011 Aug 3.	Badanie oceniające podawanie szczepionki Cervarix® razem z innymi szczepionkami. Brak porównania z placebo lub inną szczepionką.
Zimmerman 2010	Zimmerman RK, Nowalk MP, Lin CJ, Fox DE, Ko FS, et al. Randomized trial of an alternate human papillomavirus vaccine administration schedule in college-aged women. <i>J Womens Health (Larchmt)</i> . 2010 Aug;19(8):1441-7.	Badanie RCT porównujące harmonogram szczepienia za pomocą szczepionki Cervarix®. Brak porównania z placebo lub inną szczepionką.
Reisinger 2010	Reisinger KS, Block SL, Collins-Ogle M, Marchant C, Catlett M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of gardasil given concomitantly with Menactra and Adacel. <i>Pediatrics</i> . 2010 Jun;125(6):1142-51.	Badanie oceniające podawanie szczepionki Silgard® razem z innymi szczepionkami. Brak porównania z placebo lub inną szczepionką.
Wilkin 2010	Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. <i>J Infect Dis</i> . 2010 Oct 15;202(8):1246-53.	Badanie z jedną grupą.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Krajden 2011	Krajden M, Cook D, Yu A, Chow R, Mei W, et al. Human papillomavirus 16 (HPV16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive Luminex assays in a two- versus three-dose HPV vaccine trial. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2011 Mar;18(3):418-23.	Badanie porównujące szczepienie 3 dawkami szczepionki Silgard® ze szczepieniem 2 dawkami szczepionki Silgard®.
Vesikari 2010	Vesikari T, Van Damme P, Lindblad N, Pfletschinger U, Radley D, et al. An open-label, randomized, multicenter study of the safety, tolerability, and immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis, and poliomyelitis vaccine in healthy adolescents 11 to 17 years of age. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2010 Apr;29(4):314-8.	Badanie porównujące szczepienie przeciwko HPV (Silgard®) ze szczepieniem przeciwko HPV w skojarzeniu ze szczepieniem przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi i polio.
Arguedas 2010	Arguedas A, Soley C, Loaiza C, Rincon G, Guevara S, et al. Safety and immunogenicity of one dose of Me ACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. <i>Vaccine.</i> 2010 Apr 19;28(18):3171-9.	Wszyscy pacjenci z badania otrzymali szczepionkę HPV. Pacjenci otrzymywali również inne szczepionki.
Ault 2011	Ault KA, Joura EA, Kjaer SK, Iversen OE, Wheeler CM, et al. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. <i>Int J Cancer.</i> 2011 Mar 15;128(6):1344-53.	Wyniki 3 badań RCT. Brak cech przeglądu systematycznego
Block 2010	Block SL, Brown DR, Chatterjee A, Gold MA, Sings HL, et al. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2010 Feb;29(2):95-101.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie wyników 5 RCT. Brak cech przeglądu systematycznego.
Coseo 2010	Coseo S, Porras C, Hildesheim A, Rodriguez AC, Schiffman M, et al. Seroprevalence and correlates of human papillomavirus 16/18 seropositivity among young women in Costa Rica. <i>Sex Transm Dis.</i> 2010 Nov;37(11):706-14.	Ocena występowania odczynów seropozytywnych względem szczepów HPV16 i 18 u kobiet przed zaszczepieniem.
Dillner 2010	Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. <i>BMJ.</i> 2010 Jul 20;341:c3493.	Wyniki 2 badań RCT. Brak cech przeglądu systematycznego.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Garland 2009	Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Singhs HL, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. <i>Obstet Gynecol.</i> 2009 Dec;114(6):1179-88.	Wyniki 5 badań RCT. Brak cech przeglądu systematycznego.
Haupt 2011	Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR, Garland SM, Ferris DG, 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. <i>Int J Cancer.</i> 2011 Dec 1;129(11):2632-42.	Wyniki 2 badań RCT. Brak cech przeglądu systematycznego.
Kjaer 2009	Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. <i>Cancer Prev Res (Phila).</i> 2009 Oct;2(10):868-78.	Wyniki 3 badań RCT. Brak cech przeglądu systematycznego.
Konno 2011	Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study. <i>Cancer Sci.</i> 2011 Apr;102(4):877-82.	Ocena występowania szczepów HPV w populacji RCT. Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki.
Kreimer 2011	Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, et al. Proof-of-Principle Evaluation of the Efficacy of Fewer Than Three Doses of a Bivalent HPV16/18 Vaccine. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2011 Oct 5;103(19):1444-1451.	Analiza post hoc badania dotyczącego szczepionki Cervarix®. Porównanie skuteczności 3 dawek szczepionki vs 2 dawki vs 1 dawka.
Lazcano-Ponce 2009	Lazcano-Ponce E, Pérez G, Cruz-Valdez A, Zamilpa L, Aranda-Flores C, et al. Impact of a quadrivalent HPV6/11/16/18 vaccine in Mexican women: public health implications for the region. <i>Arch Med Res.</i> 2009 Aug;40(6):514-24.	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa w populacji Meksykanek biorących udział w dwóch badaniach (FUTURE I i FUTURE II) – analiza post hoc.
Majewski 2009	Majewski S, Bosch FX, Dillner J, Iversen OE, Kjaer SK, et al. The impact of a quadrivalent human papillomavirus (types 6,11, 16, 18) virus-like particle vaccine in European women aged 16 to 24. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2009 Oct;23(10):1147-55.	Wyniki 3 badań RCT. Brak cech przeglądu systematycznego

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
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.	Brak cech przeglądu systematycznego
Munoz 2010	Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2010 Mar 3;102(5):325-39.	Wyniki 2 badań RCT. Brak cech przeglądu systematycznego.
Olsson 2009	Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. Evaluation of quadrivalent HPV6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. <i>Hum Vaccin</i> . 2009 Oct;5(10):696-704.	Wyniki 3 badań RCT. Analiza post hoc. Brak cech przeglądu systematycznego.
Rowhani-Rahbar 2009	Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, Bryan JT, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. <i>Vaccine</i> . 2009 Sep 18;27(41):5612-9.	Badanie dotyczy szczepionki monowalentnej.
Safaeian 2010	Safaeian M, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, Wacholder S, et al. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2010 Nov 3;102(21):1653-62.	Analiza post hoc.
Shelb 2010	Shebl FM, Pinto LA, García-Piñeres A, Lempicki R, Williams M, et al. Comparison of mRNA and protein measures of cytokines following vaccination with human papillomavirus-16 L1 virus-like particles. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> . 2010 Apr;19(4):978-81.	Brak ocenianych w przeglądzie punktów końcowych.
Sigurdsson 2009	Sigurdsson K, Sigvaldason H, Gudmundsdottir T, Sigurdsson R, Briem H. The efficacy of HPV16/18 vaccines on sexually active 18-23 year old women and the impact of HPV vaccination on organized cervical cancer screening. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> . 2009;88(1):27-35.	Wyniki tylko dla pacjentów z jednego kraju biorącego udział w badaniu.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Trimble 2009	Trimble CL, Peng S, Kos F, Gravitt P, Viscidi R, et al. A phase I trial of a human papillomavirus DNA vaccine for HPV16+ cervical intraepithelial neoplasia 2/3. Clin Cancer Res. 2009 Jan 1;15(1):361-7.	Badanie dotyczy szczepionki monowalentnej.
Wheeler 2009	Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, 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 sexually active women aged 16-26 years. J Infect Dis. 2009 Apr 1;199(7):936-44.	Wyniki 3 badań RCT. Brak cech przeglądu systematycznego

Tabela zawiera publikacje odrzucone z publikacji odnalezionych w wyniku wyszukiwania dla aktualizacji przeglądu, tj. od 2009 roku.

### 10.11 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia (badania do 16.03.2009 roku)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Asif2006	Asif M, Siddiqui MA, Perry CM. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil). Drugs. 2006;66(9):1263-71.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
Ault2004	Ault KA, Giuliano AR, Edwards RP, et al. A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine. Vaccine. 2004;22:3004-7.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Ault2007a	Ault KA. Long-term efficacy of human papillomavirus vaccination. Gynecol Oncol. 2007 Nov;107(2 Suppl 1):S27-30.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
Ault2007b	Ault KA. Human papillomavirus vaccines and the potential for cross-protection between related HPV types. Gynecol Oncol. 2007 Nov;107(2 Suppl 1):S31-3.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).

Ault2007c	Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet. 2007 Jun 2;369(9576):1861-8.	Metaanaliza wyników 4 badań w tym 3 dla szczepionki Silgard i 1 dla szczepionki innej niż Silgard lub Cervarix. Opracowanie nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa.
Barr2008a	Barr E, Gause CK, Bautista OM, et al. Impact of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in a sexually active population of North American women. Am J Obstet Gynecol. 2008 Mar;198(3):261.e1-11.	Metaanaliza wyników 5 badań w tym 4 dla szczepionki Silgard i 1 dla szczepionki innej niż Silgard lub Cervarix. Metaanaliza dotyczy subpopulacji pacjentów wyodrębnionej na podstawie regionu badania – Ameryka Północna. Opracowanie nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa.
Barr2008b	Barr E, Sings HL. Prophylactic HPV vaccines: new interventions for cancer control. Vaccine. 2008 Nov 18;26(49):6244-57.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
Block2006	Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics. 2006 Nov;118(5):2135-45.	Identyczna interwencja (Silgard) w grupie badanej i kontrolnej – włączono do rozszerzonej analizy bezpieczeństwa i immunogenności (badanie P016).
Boot2007	Boot HJ, Wallenburg I, de Melker HE, et al. Assessing the introduction of universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in The Netherlands. Vaccine. 2007 Aug 14;25(33):6245-56.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
Brown2009	Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Generally HPV-Naive Women Aged 16-26 Years. J Infect Dis. 2009 Apr 1;199(7):926-35.	Metaanaliza wyników dla subpopulacji pacjentów wyodrębnionej z 2 badań dla szczepionki Silgard. Opracowanie nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa.



Brown2001	Brown DR, Bryan JT, Schroeder JM, et al. Neutralization of human papillomavirus type 11 (HPV-11) by serum from women vaccinated with yeast-derived HPV-11 L1 virus-like particles: correlation with competitive radioimmunoassay titer. <i>J Infect Dis.</i> 2001;184:1183-6.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Brown2004	Brown DR, Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, et al. Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-like particle vaccine. <i>Vaccine.</i> 2004;22:2936-42.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Carvajal2007	Albarran Y Carvajal A, de la Garza A, et al. MVA E2 recombinant vaccine in the treatment of human papillomavirus infection in men presenting intraurethral flat condyloma: a phase I/II study. <i>BioDrugs.</i> 2007;21(1):47-59.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Davidson2003	Davidson EJ, Boswell CM, Sehr P, et al. Immunological and clinical responses in women with vulval intraepithelial neoplasia vaccinated with a vaccinia virus encoding human papillomavirus 16/18 oncoproteins. <i>Cancer Res.</i> 2003 Sep 15;63(18):6032-41.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Davidson2004	Davidson EJ, Faulkner RL, Sehr P, et al. Effect of TA-CIN (HPV 16 L2E6E7) booster immunisation in vulval intraepithelial neoplasia patients previously vaccinated with TA-HPV (vaccinia virus encoding HPV 16/18 E6E7). <i>Vaccine.</i> 2004 Jul 29;22(21-22):2722-9.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
deJong2002	de Jong A, O'Neill T, Khan AY, et al. Enhancement of human papillomavirus (HPV) type 16 E6 and E7-specific T-cell immunity in healthy volunteers through vaccination with TA-CIN, an HPV16 L2E7E6 fusion protein vaccine. <i>Vaccine.</i> 2002;20:3456-64.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
deMelo-Martin2006	de Melo-Martín I. The promise of the human papillomavirus vaccine does not confer immunity against ethical reflection. <i>Oncologist.</i> 2006 Apr;11(4):393-6.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
Emeny2002	Emeny RT, Wheeler CM, Jansen KU, et al. Priming of human papillomavirus type 11-specific humoral and cellular immune responses in college-aged women with a virus-like particle vaccine. <i>J Virol.</i> 2002;76:7832-42.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.

Evans2001	Evans TG, Bonnez W, Rose RC, et al. A Phase 1 study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. <i>J Infect Dis.</i> 2001;183:1485-93.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Fiander2006	Fiander AN, Tristram AJ, Davidson EJ, et al. Prime-boost vaccination strategy in women with high-grade, noncervical anogenital intraepithelial neoplasia: clinical results from a multicenter phase II trial. <i>Int J Gynecol Cancer.</i> 2006 May-Jun;16(3):1075-81.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Fife2004	Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, et al. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus Type 11 and Type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. <i>Vaccine.</i> 2004;22:2943-52.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Frazer2004	Frazer IH, Quinn M, Nicklin JL, et al. Phase 1 study of HPV16-specific immunotherapy with E6E7 fusion protein and ISCOMATRIX adjuvant in women with cervical intraepithelial neoplasia. <i>Vaccine.</i> 2004;23:172-81.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Frederick2008	Frederick PJ, Huh WK; PATRICIA Study Group. Evaluation of the interim analysis from the PATRICIA study group: efficacy of a vaccine against HPV 16 and 18. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2008 May;8(5):701-5.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
FutureII 2007	FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. <i>J Infect Dis.</i> 2007 Nov 15;196(10):1438-46.	Metaanaliza wyników dla subpopulacji pacjentów wyodrębnionej z 2 badań dla szczepionki Silgard. Opracowanie nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa.
Gambhira2006	Gambhira R, Gravitt PE, Bossis I, et al. Vaccination of healthy volunteers with human papillomavirus type 16 L2E7E6 fusion protein induces serum antibody that neutralizes across papillomavirus species. <i>Cancer Res.</i> 2006 Dec 1;66(23):11120-4.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.

Garcie-Hernandez2006	García-Hernández E, González-Sánchez JL, et al. Regression of papilloma high-grade lesions (CIN 2 and CIN 3) is stimulated by therapeutic vaccination with MVA E2 recombinant vaccine. <i>Cancer Gene Ther.</i> 2006 Jun;13(6):592-7.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Garcie-Hernandez2007	García-Piñeres A, Hildesheim A, Dodd L, et al. Cytokine and chemokine profiles following vaccination with human papillomavirus type 16 L1 Virus-like particles. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2007 Aug;14(8):984-9.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Giuliano2007a	Giuliano AR. Human papillomavirus vaccination in males. <i>Gynecol Oncol.</i> 2007 Nov;107(2 Suppl 1):S24-6.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
Giuliano2007b	Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. <i>J Infect Dis.</i> 2007 Oct 15;196(8):1153-62.	Analiza wtórna w oparciu o wyjściową charakterystykę dla subpopulacji pacjentów wyodrębnionej z 5 badań dla szczepionki Silgard.
Govan2008	Govan VA. A novel vaccine for cervical cancer: quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) recombinant vaccine (Gardasil). <i>Ther Clin Risk Manag.</i> 2008 Feb;4(1):65-70.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
Hakim2007	Hakim AA, Lin PS, Wilczynski S, et al. Indications and efficacy of the human papillomavirus vaccine. <i>Curr Treat Options Oncol.</i> 2007 Dec;8(6):393-401.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
Hallez2004	Hallez S, Simon P, Maudoux F, et al. Phase I/II trial of immunogenicity of a human papillomavirus (HPV) type 16 E7 protein-based vaccine in women with oncogenic HPV-positive cervical intraepithelial neoplasia. <i>Cancer Immunol Immunother.</i> 2004;53:642-50.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Harper2008	Harper-DM. Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15-25 years of age. <i>Gynecol Oncol.</i> 2008 Sep;110(3 Suppl 1):S11-7.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
Harro2001	Harro CD, Pang YY, Roden RB, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2001;93:284-92.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.

Insinga2007	Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, et al. Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 2007 Apr;16(4):709-15.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Joura2007	Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. <i>Lancet.</i> 2007 May 19;369(9574):1693-702.	Metaanaliza wyników 3 badań dla szczepionki Silgard. Opracowanie nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa.
Joura2008	Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. <i>Vaccine.</i> 2008 Dec 9;26(52):6844-51.	Metaanaliza wyników 2 badań dla szczepionki Silgard. Opracowanie nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa.
Kawana2003	Kawana K, Yasugi T, Kanda T, et al. Safety and immunogenicity of a peptide containing the cross-neutralization epitope of HPV16 L2 administered nasally in healthy volunteers. <i>Vaccine.</i> 2003;21:4256-60.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Kaufmann2007	Kaufmann AM, Nieland JD, Jochmus I, et al. Vaccination trial with HPV16 L1E7 chimeric virus-like particles in women suffering from high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3). <i>Int J Cancer.</i> 2007 Dec 15;121(12):2794-800.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Keam2008	Keam SJ, Harper-DM. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix]. <i>Drugs.</i> 2008;68(3):359-72.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa)
Kenter2008	Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, et al. Phase I immunotherapeutic trial with long peptides spanning the E6 and E7 sequences of high-risk human papillomavirus 16 in end-stage cervical cancer patients shows low toxicity and robust immunogenicity. <i>Clin Cancer Res.</i> 2008 Jan 1;14(1):169-77.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.

Koutsky2002	Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. <i>N Engl J Med.</i> 2002 Nov 21;347(21):1645-51.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Lehtinen2000	Lehtinen M, Kibur M, Luostarinen T, et al. Prospects for phase III-IV HPV vaccination trials in the Nordic countries and in Estonia. <i>J Clin Virol.</i> 2000 Oct;19(1-2):113-22.	Opis protokołu badania (brak analizowanych punktów końcowych).
Lehtinen2006a	Lehtinen M, Apter D, Dubin G, et al. Enrolment of 22,000 adolescent women to cancer registry follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: guarding against guessing. <i>Int J STD AIDS.</i> 2006;17:517-21.	Opis protokołu badania (brak analizowanych punktów końcowych).
Lehtinen2006b	Lehtinen M, Idänpään-Heikkilä I, Lunnas T, et al. Population-based enrolment of adolescents in a long-term follow-up trial of human papillomavirus vaccine efficacy. <i>Int J STD AIDS.</i> 2006 Apr;17(4):237-46.	Opis protokołu badania (brak analizowanych punktów końcowych).
Mao2006	Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. <i>Obstet Gynecol.</i> 2006 Jan;107(1):18-27.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Nardelli-Haefliger2003	Nardelli-Haefliger D, Wirthner D, Schiller JT, et al. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2003 Aug 6;95(15):1128-37.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Nardelli-Haefliger2005	Nardelli-Haefliger D, Lurati F, Wirthner D, et al. Immune responses induced by lower airway mucosal immunisation with a human papillomavirus type 16 virus-like particle vaccine. <i>Vaccine.</i> 2005;23:3634-41.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Paavonen2008	Paavonen J; Future II Study Group. Baseline demographic characteristics of subjects enrolled in international quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine clinical trials. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2008	Analiza wtórna wyjściowej charakterystyki pacjentów z 5 badań w tym 4 dla szczepionki Silgard i 1 dla szczepionki innej niż Silgard lub Cervarix. Opracowanie nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

Pedersen2007	Pedersen C, Petaja T, Strauss G, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. <i>J Adolesc Health</i> . 2007 Jun;40(6):564-71.	Identyczna interwencja (Cervarix) w grupie badanej i kontrolnej.
Perez2008	Perez G, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. <i>Int J Cancer</i> . 2008 Mar 15;122(6):1311-8.	Metaanaliza wyników 5 badań dla szczepionki Silgard. Metaanaliza dotyczy subpopulacji pacjentów wyodrębnionej na podstawie regionu badania – Ameryka Łacińska. Opracowanie nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa.
Pinto2003	Pinto LA, Edwards J, Castle PE, et al. Cellular immune responses to human papillomavirus (HPV)-16 L1 in healthy volunteers immunized with recombinant HPV-16 L1 virus-like particles. <i>J Infect Dis</i> . 2003;188:327-38.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Pinto2005	Pinto LA, Castle PE, Roden RB, et al. HPV-16 L1 VLP vaccine elicits a broad-spectrum of cytokine responses in whole blood. <i>Vaccine</i> . 2005;23:3555-64.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Pinto2006	Pinto LA, Viscidi R, Harro CD, et al. Cellular immune responses to HPV-18, -31, and -53 in healthy volunteers immunized with recombinant HPV-16 L1 virus-like particles. <i>Virology</i> . 2006;353:451-62.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Poland2005	Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled clinical trial. <i>Mayo Clin Proc</i> . 2005;80:601-10.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Safaeian2007	Safaeian M, Herrero R, Hildesheim A, et al. Comparison of the SPF10-LiPA system to the Hybrid Capture 2 Assay for detection of carcinogenic human papillomavirus genotypes among 5,683 young women in Guanacaste, Costa Rica. <i>J Clin Microbiol</i> . 2007 May;45(5):1447-54.	Porównanie metod diagnostycznych w badaniu CVT (brak analizowanych punktów końcowych).

Santin2008	Santin AD, Bellone S, Palmieri M, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 E7-pulsed dendritic cell vaccination of stage IB or IIA cervical cancer patients: a phase I escalating-dose trial. <i>J Virol.</i> 2008 Feb;82(4):1968-79.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Schiller2008	Schiller JT, Castellsagué X, Villa LL, et al. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. <i>Vaccine.</i> 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K53-61.	Metaanaliza wyników 5 badań w tym 3 badań dla szczepionki Silgard oraz 2 badań dla szczepionki Cervarix. Opracowanie nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa.
Schwarz2008	Schwarz TF, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: improving upon nature. <i>Gynecol Oncol.</i> 2008 Sep;110(3 Suppl 1):S1-10.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
Schwarz2009	Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. <i>Vaccine.</i> 2009 Jan 22;27(4):581-7.	Identyczna interwencja (Cervarix) w grupie badanej i kontrolnej
Sharma2007	Sharma R, Sharma CL. Quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine: the first vaccine for cervical cancers. <i>J Cancer Res Ther.</i> 2007 Apr-Jun;3(2):92-5.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
Shi2007	Shi L, Sings HL, Bryan JT, et al. GARDASIL: prophylactic human papillomavirus vaccine development-from bench top to bed-side. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2007 Feb;81(2):259-64.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
Sigurdsson2009	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. <i>Acta Obstet Gynecol Scand.</i> 2009;88(1):27-35.	Analiza wtórna (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
Six2008	Six L, Leodolter S, Sings HL, Barr E, Haupt R, Joura EA. Prevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 in young Austrian women - baseline data of a phase III vaccine trial. <i>Wien Klin Wochenschr.</i> 2008 Nov;120(21-22):666-671.	Analiza wyjściowej charakterystyki subpopulacji pacjentów (z Austrii) z 1 badania dotyczącego szczepionki Silgard.

Smyth2004	Smyth LJ, Van Poelgeest MI, Davidson EJ, et al. Immunological responses in women with human papillomavirus type 16 (HPV-16)-associated anogenital intraepithelial neoplasia induced by heterologous prime-boost HPV-16 oncogene vaccination. <i>Clin Cancer Res.</i> 2004;10:2954-61.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Stanley2007	Stanley M. Prevention strategies against the human papillomavirus: the effectiveness of vaccination. <i>Gynecol Oncol.</i> 2007 Nov;107(2 Suppl 1):S19-23.	Praca przeglądowa (nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa).
Tay2008	Tay EH, Garland S, Tang G, et al. Clinical trial experience with prophylactic HPV 6/11/16/18 VLP vaccine in young women from the Asia-Pacific region. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2008 Sep;102(3):275-83.	Metaanaliza wyników 3 badań dla szczepionki Silgard. Metaanaliza dotyczy subpopulacji pacjentów wyodrębnionej na podstawie regionu badania – Azja i Pacyfik. Opracowanie nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa.
Thompson1999	Thompson HS, Davies ML, Holding FP, et al. Phase I safety and antigenicity of TA-GW: a recombinant HPV6 L2E7 vaccine for the treatment of genital warts. <i>Vaccine.</i> 1999;17:40-9.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
vanDriel1999	van Driel WJ, Rensing ME, Kenter GG, et al. Vaccination with HPV16 peptides of patients with advanced cervical carcinoma: clinical evaluation of a phase I-II trial. <i>Eur J Cancer.</i> 1999 Jun;35(6):946-52.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Vandepapeliere2005	Vandepapeliere P, Barrasso R, Meijer CJ, et al. Randomized controlled trial of an adjuvanted human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine: infection of external anogenital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination. <i>J Infect Dis.</i> 2005;192:2099-107.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.
Verstraeten2008	Verstraeten T, Descamps D, David MP, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. <i>Vaccine.</i> 2008 Dec 2;26(51):6630-8.	Badanie niekontrolowane, brak wyodrębnionych wyników dla szczepionki Silgard lub Cervarix.



Wheeler2009	Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Sexually Active Women Aged 16-26 Years. <i>J Infect Dis.</i> 2009 Apr 1;199(7):936-44.	Metaanaliza wyników 2 badań dla szczepionki Silgard. Opracowanie nie spełnia kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa.
Zhang2000	Zhang LF, Zhou J, Chen S, et al. HPV6b virus like particles are potent immunogens without adjuvant in man. <i>Vaccine.</i> 2000;18:1051-8.	Nie dotyczy szczepionki Silgard lub Cervarix.

## 10.12 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Wacholder 2010	Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. <i>BMJ.</i> 2010 Mar 2;340:c712.	Wyniki 2 badań RCT. Brak cech przeglądu systematycznego.
Descamps 2009	Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. <i>Hum Vaccin.</i> 2009 May;5(5):332-40.	Wyniki 11 badań RCT. Brak cech przeglądu systematycznego.
Smith 2011	Smith GD, Travis L. Getting to know human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccines. <i>J Am Osteopath Assoc.</i> 2011 Mar;111(3 Suppl 2):S29-34.	Artykuł poglądowy.
Elit 2011	Elit L, Jimenez W, McAlpine J, Ghatage P, Miller D, Plante M; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Society of Gynecologic Oncology of Canada; Society of Canadian Colposcopists. SOGC-GOC-SCC Joint Policy Statement. No. 255, March 2011. Cervical cancer prevention in low-resource settings. <i>J Obstet Gynaecol Can.</i> 2011 Mar;33(3):272-9.	Wyszukiwanie zawężone do okresu od stycznia 2006 do grudnia 2009.
Marra 2009	Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G. Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2009;27(2):127-47.	Analiza ekonomiczna

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Franceschi 2009	Franceschi S, De Vuyst H. Human papillomavirus vaccines and anal carcinoma. <i>Curr Opin HIV AIDS</i> . 2009 Jan;4(1):57-63.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Arbyn 2011	Arbyn M, Bryant A, Beutels P, Martin-Hirsch PPL, Paraskeva E, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Protocol). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2011, Issue 4. Art. No.: CD009069.	Protokół przeglądu.
Gorin 2011	Sheinfeld Gorin SN, Glenn BA, Perkins RB. The human papillomavirus (HPV) vaccine and cervical cancer: uptake and next steps. <i>Adv Ther</i> . 2011 Aug;28(8):615-39.	Przegląd systematyczny dotyczył wyszczepialności wśród dziewczyn ze Stanów Zjednoczonych
Joura 2012	Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK, Haupt RM; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. <i>BMJ</i> . 2012 Mar 27;344:e1401. doi: 10.1136/bmj.e1401.	To nie jest przegląd systematyczny
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.	To nie jest przegląd systematyczny
Kessels 2012	Kessels SJ, Marshall HS, Watson M, Braunack-Mayer AJ, Reuzel R, Tooher RL. Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review. <i>Vaccine</i> . 2012 May 21;30(24):3546-56.	To nie jest przegląd systematyczny
Riaz 2012	Riaz, H. and M. Denyer. The Efficacy of Bivalent and Tetravalent Hpv Vaccination against Cervical Intraepithelial Neoplasia and Persistent Hpv 16 and 18 Infection. <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> 2012 119: 176-177.	Abstrakt konferencyjny
Vincenzo2013	De Vincenzo R, Ricci C, Conte C, Scambia G. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. <i>Gynecol Oncol</i> . 2013 Jun 5. doi:pii: S0090-8258(13)00766-X. 10.1016/j.ygyno.2013.05.033. [Epub ahead of print]	To nie jest przegląd systematyczny

<b>Kod badania</b>	<b>Publikacja</b>	<b>Przyczyny odrzucenia</b>
Arbyn 2011	Arbyn M, Bryant A, Beutels P, Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 4. Art. No.: CD009069.	Protokół przeglądu.
Descamps 2009	Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. Hum Vaccin. 2009 May;5(5):332-40.	Wyniki 11 badań RCT. Brak cech przeglądu systematycznego.
Elit 2011	Elit L, Jimenez W, McAlpine J, Ghatage P, Miller D, Plante M; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Society of Gynecologic Oncology of Canada; Society of Canadian Colposcopists. SOGC-GOC-SCC Joint Policy Statement. No. 255, March 2011. Cervical cancer prevention in low-resource settings. J Obstet Gynaecol Can. 2011 Mar;33(3):272-9.	Wyszukiwanie zawężone do okresu od stycznia 2006 do grudnia 2009.
Smith 2011	Smith GD, Travis L. Getting to know human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccines. J Am Osteopath Assoc. 2011 Mar;111(3 Suppl 2):S29-34.	Artykuł poglądowy.
Wacholder 2010	Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. BMJ. 2010 Mar 2;340:c712.	Wyniki 2 badań RCT. Brak cech przeglądu systematycznego.
Marra 2009	Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G. Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review. Pharmacoeconomics. 2009;27(2):127-47.	Analiza ekonomiczna
Tabela zawiera publikacje odrzucone z publikacji odnalezionych w wyniku wyszukiwania od 2008 roku.		

## 10.13 Założenia metody porównania pośredniego opracowanej przez Buchera i wsp.<sup>7</sup>

690

H. C. Bucher *et al.*

gives

$$OR_{CB} = \sum w'_i OR_{CB}(i) / \sum w'_i \quad (2)$$

where  $w'_i$  denotes a weight appropriate to the CB studies, in general not equal to  $w_i$ .

The ratio of (1) and (2) provides the indirect estimate of the difference in effect between treatments A and C. Note that if (I)  $OR_{AB}(i) = OR_{AB}$  and (II)  $OR_{CB}(i) = OR_{CB}$ , then the ratio becomes

$$\frac{OR_{AB}}{OR_{CB}} = OR_{ind} \quad (3)$$

where  $OR_{ind}$  is, conceptually, the A versus C odds ratio for any subgroup that is in common between the AB and CB studies. The special conditions (I) and (II) are equivalent to no treatment  $\times$  subgroup interaction in either set of studies. Result (3) indicates that if no such interaction is present, the indirect estimate is consistent for the true AC odds ratio. A log transformation of (3) yields

$$\ln(OR_{ind}) = \ln(OR_{AB}) - \ln(OR_{CB}). \quad (4)$$

Because  $OR_{AB}$  and  $OR_{CB}$  are estimated from different studies, they are statistically independent, and hence the variance of  $OR_{ind}$  can be obtained from

$$\text{Var}(\ln OR_{ind}) = \text{Var}(\ln OR_{AB}) + \text{Var}(\ln OR_{CB}) \quad (5)$$

### Derivation of the Test Statistics

In meta-analysis the overall measure of association,  $\bar{y}$  (such as the odds ratio) is usually taken as a weighted average of the measure from the  $k$  individual studies, with weights being the inverse of the variance for each study, as in equation (1). Following Fleiss [29], under a null hypothesis of no association in any of the  $k$  studies ( $\gamma_i = 0$ ), then  $\chi^2_{total} = \sum w y^2$  is distributed approximately as  $\chi^2$  with  $k$  degrees of freedom, i.e.,  $\chi^2_k$ . The statistic

$$\chi^2_{association} = (\sum w y)^2 / (\sum w) \quad (6)$$

is distributed as  $\chi^2_1$ , and measures the average association across the studies. To assess the variation between studies, the term

$$\chi^2_{heterogeneity} = \chi^2_{total} - \chi^2_{association}$$

is used, distributed as  $\chi^2_{k-1}$ . Note also that

$$\chi^2_{heterogeneity} = \sum w (y - \bar{y})^2. \quad (7)$$

Let us now consider the situation where  $g$  studies have compared treatment A to standard treatment B or placebo and  $h$  studies have compared treatment C to standard treatment B or placebo. Our interest is in obtaining an indirect estimate of the association of A versus C. For the comparison of A versus B the overall association is given by

$$\chi^2_{ABtotal} = \sum_{AB} w y^2$$

(with the sum being over the AB studies) and its components are

$$\chi^2_{ABassociation} = (\sum_{AB} w y)^2 / (\sum_{AB} w)$$

### APPENDIX Effect Size Estimate

Suppose that the outcome rate for patients on treatment A in subgroup  $i$  is  $P_{Ai}$ , and similarly for the other treatments. Subgroups might be defined in terms of age, severity of disease, or other relevant covariates. From studies comparing treatments A and B in subgroup  $i$  the treatment effect might be assessed through the odds ratio

$$OR_{AB}(i) = \frac{P_{Ai}/(1 - P_{Ai})}{P_{Bi}/(1 - P_{Bi})}$$

An overall estimate of treatment effect can be obtained from the Mantel-Haenszel method, for instance, as a weighted average of the subgroup estimates, e.g.,

$$OR_{AB} = \sum w_i OR_{AB}(i) / \sum w_i \quad (1)$$

where  $w_i$  is a suitable weight reflecting the variance of the estimate  $OR_{AB}(i)$  [29]. A similar comparison from the C versus B studies

and

$$\chi_{AB}^2_{\text{heterogeneity}} = \sum_{AB} w(y - \bar{y}_{AB})^2.$$

Similarly for the comparison for C versus B, the overall association is given by

$$\chi_{CB}^2_{\text{total}} = \sum_{CB} w y^2$$

and its components are

$$\chi_{CB}^2_{\text{association}} = (\sum_{CB} w y)^2 / (\sum_{CB} w)$$

and

$$\chi_{CB}^2_{\text{heterogeneity}} = \sum_{CB} w(y - \bar{y}_{CB})^2.$$

To obtain an indirect test of the A versus C effect from the paired comparisons of A versus B and of C versus B, first note that the overall measure of variation can be taken as the sum of the total  $\chi^2$  values from the paired comparisons:

$$\chi_{\text{total}}^2 = \sum_{AB+CB} w y^2 = \chi_{AB}^2_{\text{total}} + \chi_{CB}^2_{\text{total}}$$

which is distributed as  $\chi_{k+1}^2$ .

From (6), note that the association over all studies is measured by

$$\chi_{\text{association}}^2 = (\sum_{AB+CB} w y)^2 / (\sum_{AB+CB} w)$$

which is distributed as  $\chi^2_1$ . The heterogeneity among all studies is, from (7), measured by

$$\chi_{\text{heterogeneity}}^2 = \sum_{AB+CB} w(y - \bar{y})^2 \tag{8}$$

which is distributed as  $\chi_{k+3-1}^2$ .

For the indirect comparison of treatment A versus treatment C, we propose the statistic  $\chi^2_{AC\text{indirect}}$ , being the difference of the over-

all heterogeneity (equation 7) and the component AB and BC measures of heterogeneity, i.e.,

$$\chi^2_{AC\text{indirect}} = \chi^2_{\text{heterogeneity}} - \chi^2_{AB\text{heterogeneity}} - \chi^2_{CB\text{heterogeneity}} \tag{9}$$

We now show that  $\chi^2$  is distributed approximately as  $\chi^2_1$ , and can be used to test  $H_0: \bar{y}_{AB} = \bar{y}_{BC}$ , i.e., to provide the indirect test of treatment A versus treatment C. From the definitions of the terms of the right-hand side of (9), we have

$$\begin{aligned} \chi^2_{AC\text{indirect}} &= \sum_{AB+CB} w(y - \bar{y})^2 - \sum_{AB} w(y - \bar{y}_{AB})^2 \\ &\quad - \sum_{CB} w(y - \bar{y}_{CB})^2 \end{aligned}$$

Expanding each of the squares, terms in  $y^2$  cancel, leaving

$$\begin{aligned} \chi^2_{AC\text{indirect}} &= -2 \sum_{AB+CB} w \bar{y} y + 2 \sum_{AB} w \bar{y}_{AB} y \\ &\quad + 2 \sum_{CB} w \bar{y}_{CB} y + \sum_{AB+CB} w \bar{y}^2 - \sum_{AB} w \bar{y}_{AB}^2 \\ &\quad - \sum_{CB} w \bar{y}_{CB}^2 = \sum_{AB} w \bar{y}_{AB}^2 + \sum_{CB} w \bar{y}_{CB}^2 \\ &\quad - \sum_{AB+CB} w \bar{y}^2 \end{aligned} \tag{10}$$

Now  $\bar{y}$  is a weighted average of the mean effect sizes in the AB and CB studies, so

$$\bar{y} = \frac{\bar{y}_{AB} \sum_{AB} w + \bar{y}_{CB} \sum_{CB} w}{\sum_{AB} w + \sum_{CB} w} \tag{11}$$

Substituting from (11) and (10) and then simplifying, we have that

$$\chi^2_{AC\text{indirect}} = \frac{(\bar{y}_{AB} - \bar{y}_{CB})^2 (\sum_{AB} w)(\sum_{CB} w)}{\sum_{AB} w + \sum_{CB} w} \tag{12}$$

Thus testing  $H_1: \bar{y}_{AB} = \bar{y}_{CB}$ , and hence the indirect AC comparison of interest.

---

## SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	15
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	22
Tab. 3 Wyniki metaanalizy danych z badań włączonych do przeglądu Rambout2007.....	24
Tab. 4 Wyniki metaanaliz zamieszczonych w przeglądzie systematycznym Lu 2011.....	26
Tab. 5 Wyniki metaanalizy skuteczności zamieszczone w publikacji La Torre 2010.....	27
Tab. 6 Wnioski z odnalezionych dokumentów dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko HPV przez agencje oceny technologii medycznych.....	29
Tab. 7 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	34
Tab. 8 Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	47
Tab. 9 Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	54
Tab. 10 Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	61
Tab. 11 Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	64
Tab. 12 Opis protokołów obserwacji skuteczności szczepionki Silgard®.....	66
Tab. 13 Porównanie protokołów obserwacji w badaniach szczepionek.....	68
Tab. 14 Skuteczność szczepionki Silgard®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (analiza populacji <i>per-protocol</i> ).....	72
Tab. 15 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV16 i/lub 18 (analiza populacji MITT-2).....	74
Tab. 16 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV16 i/lub 18 (analiza populacji MITT-3).....	75
Tab. 17 Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (analiza <i>per protocol</i> ).....	84
Tab. 18 Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (analiza populacji ITT).....	86
Tab. 19 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (analiza populacji <i>per-protocol</i> ).....	94
Tab. 20 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (analiza populacji MITT-3).....	95
Tab. 21 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (analiza populacji R-MITT-2).....	96
Tab. 22 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem dowolnym typem wirusa HPV (analiza populacji R-MITT-2).....	106
Tab. 23 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem dowolnym typem wirusa HPV (analiza populacji MITT-3).....	108
Tab. 24 Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym, ASCUS+ i LISL+ związanym z zakażeniem onkogennymi HPV* (analiza populacji PP).....	114

Tab. 25 Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym, ASCUS+ i LISL+ związanym z zakażeniem wirusami HPV (analiza populacji ITT).....	115
Tab. 26 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN+ lub gorszym związanym z zakażeniem HPV innym niż HPV6/11/16/18.....	120
Tab. 27 Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom CIN2+ związanym z zakażeniem HPV innym niż HPV16/18.....	122
Tab. 28 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (analiza populacji <i>per-protocol</i> ).....	124
Tab. 29 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL związanym z zakażeniem wirusami HPV6/11/16/18 (analiza populacji <i>MITT-3</i> ).....	125
Tab. 30 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL związanym z zakażeniem dowolnymi wirusami HPV (analiza populacji <i>per-protocol</i> ).....	134
Tab. 31 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL związanym z zakażeniem dowolnymi wirusami HPV (analiza populacji <i>R-MITT-2</i> ).....	134
Tab. 32 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL związanym z zakażeniem dowolnymi wirusami HPV (analiza populacji <i>MITT-3</i> ).....	135
Tab. 33 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL i/lub CIN+ związanym z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji <i>per-protocol</i> ).....	141
Tab. 34 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL i/lub CIN+ związanym z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji <i>MITT-3</i> ).....	142
Tab. 35 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL i/lub CIN+ związanym z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji <i>R-MITT-2</i> ).....	142
Tab. 36 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL i/lub CIN+ związanym z zakażeniem HPV innym niż 6/11/16/18 (analiza populacji <i>R-MITT-2</i> ).....	145
Tab. 37 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL i/lub CIN+ związanym z zakażeniem dowolnym typem HPV (analiza populacji <i>R-MITT-2</i> ).....	145
Tab. 38 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom EGL i/lub CIN+ związanym z zakażeniem dowolnym typem HPV (analiza populacji <i>MITT-3</i> ).....	145
Tab. 39 Skuteczność szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja.....	147
Tab. 40 Skuteczność szczepionki Silgard®: infekcja HPV6/11/16/18 (analiza w populacji PP).....	151
Tab. 41 Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zakażeniom wirusami HPV6/11/16/18 (analiza populacji <i>MITT-3</i> ).....	152
Tab. 42 Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zakażeniom wirusami HPV16/18 (analiza populacji <i>per-protocol</i> ).....	158
Tab. 43 Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zakażeniom wirusami HPV16/18 (analiza populacji <i>ITT</i> ).....	159
Tab. 44 Skuteczność szczepionki Cervarix®: zakażenia odbytu HPV.....	167
Tab. 45 Skuteczność szczepionki Silgard®: zmiany CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej).....	167
Tab. 46 Skuteczność szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej).....	169
Tab. 47 Skuteczność szczepionki Cervarix® w eliminacji HPV – badanie CVT.....	171
Tab. 48 Skuteczność szczepionki Silgard® w populacji mężczyzn (wyniki analizy <i>per protocol</i> ).....	173
Tab. 49 Skuteczność szczepionki Silgard® w populacji mężczyzn (wyniki analizy <i>ITT</i> ).....	174

---

Tab. 50 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard® vs Cervarix®: porównanie bezpośrednie.....	177
Tab. 51 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: zdarzenia niepożądane ogółem. ....	185
Tab. 52 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem.....	187
Tab. 53 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane ogółem. ....	190
Tab. 54 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane związane z ze szczepieniem.....	193
Tab. 55 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. ....	195
Tab. 56 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w miejscu iniekcji.....	197
Tab. 57 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: ból w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia).....	199
Tab. 58 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: zaczerwienienie w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia).....	201
Tab. 59 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: opuchlizna w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia).....	203
Tab. 60 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji.....	205
Tab. 61 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji obserwowany pomiędzy 1 a 7 dniem od szczepienia. ....	208
Tab. 62 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: opuchlizna w miejscu iniekcji obserwowana pomiędzy 1 a 7 dniem od szczepienia.....	217
Tab. 63 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: rumień w miejscu iniekcji obserwowany pomiędzy 1 a 7 dniem od szczepienia. ....	226
Tab. 64 Porównanie pośrednie Silgard® vs Cervarix®: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. ....	234
Tab. 65 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: systemowe zdarzenia niepożądane.....	235
Tab. 66 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: systemowe zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem.....	237
Tab. 67 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: najczęstsze systemowe działania niepożądane między 1. a 15. dniem po szczepieniu w badaniu P020.....	239
Tab. 68 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: systemowe działania niepożądane ogółem. ...	248
Tab. 69 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: systemowe zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem.....	249
Tab. 70 Bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból głowy między 1. a 7. dniem po szczepieniu. ....	249
Tab. 71 Bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: zmęczenie między 1. a 7. dniem po szczepieniu. ....	255
Tab. 72 Bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: dolegliwości żołądkowo-jelitowe między 1. a 7. dniem po szczepieniu.....	261
Tab. 73 Bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: gorączka między 1. a 7. dniem po szczepieniu. ....	267
Tab. 74 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: bóle mięśni między 1. a 7. dniem po szczepieniu. ....	273
Tab. 75 Bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: bóle stawów między 1. a 7. dniem po szczepieniu. ....	279

---



Tab. 76 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: wysypka skórna między 1. a 7. dniem po szczepieniu. ....	286
Tab. 77 Bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: pokrzywka między 1. a 7. dniem po szczepieniu. ....	292
Tab. 78 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: świąd.....	296
Tab. 79 Porównanie pośrednie Silgard® vs Cervarix®: systemowe zdarzenia niepożądane. ....	297
Tab. 80 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: SAE.....	298
Tab. 81 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: SAE związane ze szczepieniem. ....	300
Tab. 82 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: SAE.....	303
Tab. 83 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: SAE związane ze szczepieniem. ....	306
Tab. 84 Porównanie pośrednie Silgard® vs Cervarix®: SAE.....	306
Tab. 85 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: zgony.....	307
Tab. 86 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zgony.....	309
Tab. 87 Bezpieczeństwo szczepionki Silgard®: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych. ....	310
Tab. 88 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: przerwanie badania z powodu zdarzenia niepożądanego. ....	312
Tab. 89 Porównanie pośrednie Silgard® vs Cervarix®: AE prowadzące do przerwania badania.....	314
Tab. 90 Podsumowanie wyników oceny skuteczności szczepionek przeciwko HPV u kobiet. ....	322

---

## SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki Silgard® (diagram QUOROM). Wyszukiwanie w dniu 01.07.2013.....	33
Ryc. 2 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.....	77
Ryc. 3 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16 lub 18 (analiza populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.....	77
Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiana CIN+ lub gorsza związana z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	79
Ryc. 5 Metaanaliza badań szczepionki Silgard®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka.....	80
Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiana CIN+ lub gorsza związana z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (analiza populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne.....	81
Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiana CIN+ lub gorsza związana z zakażeniem HPV16 i/lub 18 (analiza populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka.....	82
Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN1+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16/18 (analiza w populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.....	89
Ryc. 9 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN1+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16/18 (analiza w populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka.....	89
Ryc. 10 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN2+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16/18 (analiza w populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.....	89
Ryc. 11 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN2+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16/18 (analiza w populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	90
Ryc. 12 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN1+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16 i/lub HPV18 (analiza w populacji ITT). Miara wyników: ryzyko względne.....	90
Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN1+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16 i/lub HPV18 (analiza w populacji ITT). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	91
Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN2+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16 i/lub HPV18 (analiza w populacji ITT). Miara wyników: ryzyko względne.....	91
Ryc. 15 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN2+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV16 i/lub HPV18 (analiza w populacji ITT). Miara wyników: różnica ryzyka.....	92

Ryc. 16 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+, AIS, rak związany z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne. ....	98
Ryc. 17 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+lub gorsze związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	99
Ryc. 18 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka. ....	100
Ryc. 19 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11 (analiza populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.....	100
Ryc. 20 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne. ....	101
Ryc. 21 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 lub HPV11 (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.....	102
Ryc. 22 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka.....	103
Ryc. 23 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+, AIS, rak związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji R-MITT-2). Miara wyników: ryzyko względne.....	104
Ryc. 24 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zmiany CIN+, AIS, rak związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji R-MITT-2). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	104
Ryc. 25 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji R-MITT-2). Miara wyników ryzyko względne.....	109
Ryc. 26 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN+, AIS, rak związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji R-MITT-2). Miara wyników: różnica ryzyka. ....	110
Ryc. 27 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne.....	111
Ryc. 28 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN3 związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	112
Ryc. 29 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka. ....	112
Ryc. 30 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN1 związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	113
Ryc. 31 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem onkogennym szczepem HPV (analiza w populacji ITT). Miara wyników: ryzyko względne.....	117

---

Ryc. 32 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem onkogennym szczepem HPV (analiza w populacji ITT). Miara wyników: różnica ryzyka.....	117
Ryc. 33 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji ITT). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.....	118
Ryc. 34 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: zmiany CIN+ lub gorsze związane z zakażeniem dowolnym szczepem HPV (analiza w populacji ITT). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	118
Ryc. 35 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.....	127
Ryc. 36 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	128
Ryc. 37 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka.....	129
Ryc. 38 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne.....	130
Ryc. 39 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.....	131
Ryc. 40 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	131
Ryc. 41 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka.....	132
Ryc. 42 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem dowolnym HPV (analiza w populacji MITT-2). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.....	136
Ryc. 43 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany VIN2/3, VaIN2/3 związane z zakażeniem dowolnym HPV (analiza w populacji MITT-2). Miara wyników: ryzyko względne.....	136
Ryc. 44 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem dowolnym HPV (analiza w populacji MITT-2). Miara wyników: różnica ryzyka....	137
Ryc. 45 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem dowolnym HPV (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne.....	138
Ryc. 46 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem dowolnym HPV (analiza w populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka....	139
Ryc. 47 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL i/lub CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.....	143
Ryc. 48 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL i/lub CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka.....	143
Ryc. 49 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL i/lub CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne.....	143

---

Ryc. 50 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL i/lub CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka.....	143
Ryc. 51. Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.....	149
Ryc. 52. Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka.....	149
Ryc. 53 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: przewlekłe zakażenie poszczególnymi szczepionkowymi szczepami HPV (analiza populacji PP). Miara wyników: ryzyko względne.....	153
Ryc. 54 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zakażenie HPV typu szczepionkowego (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	154
Ryc. 55 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zakażenie HPV11 (analiza populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka. ....	154
Ryc. 56 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zakażenie HPV typu szczepionkowego (analiza populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	155
Ryc. 57 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zakażenie HPV typu szczepionkowego (analiza populacji MITT-3). Miara wyników: ryzyko względne. ....	155
Ryc. 58 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zakażenie HPV typu szczepionkowego (analiza populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	156
Ryc. 59 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zakażenie HPV11 (analiza populacji MITT-3). Miara wyników: różnica ryzyka.....	156
Ryc. 60 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: infekcja HPV16 lub 18 trwająca powyżej 6 lub 12 miesięcy (analiza w populacji PP). Miara wniosków: ryzyko względne.....	161
Ryc. 61 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: infekcja HPV16 i/lub 18 trwająca powyżej 6 lub 12 miesięcy (analiza w populacji PP). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	162
Ryc. 62 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: infekcja HPV16 i 18 trwająca powyżej 6 i 12 miesięcy (analiza w populacji ITT). Miara wniosków: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	163
Ryc. 63 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: infekcja HPV16 albo 18 trwająca powyżej 6 lub 12 miesięcy (analiza w populacji ITT). Miara wniosków: ryzyko względne.....	165
Ryc. 64 Metaanaliza skuteczności szczepionki Cervarix®: infekcja HPV16 i/lub 18 trwająca powyżej 6 lub 12 miesięcy (analiza w populacji ITT). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	166
Ryc. 65 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej). Miara wyników: ryzyko względne. ....	168
Ryc. 66 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany CIN2+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	168
Ryc. 67 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej). Miara wyników: ryzyko względne. ....	169

---

Ryc. 68 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: Kłykcina, VIN1, VaIN1 związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	170
Ryc. 69 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: zmiany EGL związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej). Miara wyników: różnica ryzyka. ....	170
Ryc. 70 Metaanaliza skuteczności szczepionki Silgard®: kłykciny, VIN1, VaIN1 związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 (analiza populacji zakażonej HPV, seropozytywnej lub seronegatywnej). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	170
Ryc. 71 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs Cervarix®: Miara wyników: ryzyko względne. ....	181
Ryc. 72 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs Cervarix®: Miara wyników: różnica ryzyka. ....	182
Ryc. 73 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs Cervarix®: Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	183
Ryc. 74 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs Cervarix®: Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	184
Ryc. 75 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne. ....	186
Ryc. 76 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: różnica ryzyka. ....	187
Ryc. 77 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne. ....	188
Ryc. 78 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: różnica ryzyka. ....	189
Ryc. 79 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem (cały okres badania). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	189
Ryc. 80 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych. ....	191
Ryc. 81 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	191
Ryc. 82 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych. ....	192
Ryc. 83 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	192
Ryc. 84 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych. ....	193
Ryc. 85 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	194
Ryc. 86 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych. ....	194
Ryc. 87 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	194
Ryc. 88 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. ....	196

---

Ryc. 89 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji (w całym okresie badania). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.....	196
Ryc. 90 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka.....	197
Ryc. 91 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji związane ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne.....	198
Ryc. 92 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji związane ze szczepieniem (w całym okresie badania). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.....	198
Ryc. 93 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji związane ze szczepieniem. Miara wyników: różnica ryzyka. ...	199
Ryc. 94 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji związane ze szczepieniem (w całym okresie badania). Miara wyników: różnica ryzyka. Mode efektów losowych.....	199
Ryc. 95 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: ból w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia). Miara wyników: ryzyko względne.....	200
Ryc. 96 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: ból w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia). Miara wyników: różnica ryzyka. ....	201
Ryc. 97 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zaczerwienienie w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia). Miara wyników: ryzyko względne.....	202
Ryc. 98 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: zaczerwienienie w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	203
Ryc. 99 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: opuchlizna w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia). Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.....	204
Ryc. 100 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® w porównaniu z placebo: opuchlizna w miejscu iniekcji (w okresie do 5 dni od szczepienia). Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	205
Ryc. 101 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.....	206
Ryc. 102 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych. ....	206
Ryc. 103 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.....	210
Ryc. 104 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	211
Ryc. 105 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych. ....	212
Ryc. 106 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	213
Ryc. 107 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji o stopniu nasilenia 3. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.....	214
Ryc. 108 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji o stopniu nasilenia 3. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych. ....	215

---

Ryc. 109 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból w miejscu iniekcji o stopniu nasilenia 3. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	216
Ryc. 110 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® opuchlizna w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.....	219
Ryc. 111 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® opuchlizna w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.....	220
Ryc. 112 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: opuchlizna w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.....	221
Ryc. 113 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: opuchlizna w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	222
Ryc. 114 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: opuchlizna w miejscu iniekcji na powierzchni powyżej 50 mm <sup>2</sup> . Miara wyników: ryzyko względne.....	223
Ryc. 115 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® w porównaniu z placebo: opuchlizna w miejscu iniekcji na powierzchni powyżej 50 mm <sup>2</sup> . Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.....	224
Ryc. 116 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: opuchlizna w miejscu iniekcji na powierzchni powyżej 50 mm <sup>2</sup> . Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	225
Ryc. 117 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: rumień w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.....	228
Ryc. 118 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: rumień w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.....	229
Ryc. 119 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: rumień w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.....	230
Ryc. 120 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: rumień w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	231
Ryc. 121 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: rumień w miejscu iniekcji o powierzchni powyżej 50 mm <sup>2</sup> . Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.....	232
Ryc. 122 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® w porównaniu z placebo: rumień w miejscu iniekcji o powierzchni powyżej 50 mm <sup>2</sup> . Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.....	233
Ryc. 123 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: rumień w miejscu iniekcji o powierzchni powyżej 50 mm <sup>2</sup> . Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	233
Ryc. 124 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: systemowe zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne.....	236
Ryc. 125 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: systemowe zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: różnica ryzyka.....	237
Ryc. 126 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: systemowe zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne.....	238
Ryc. 127 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: systemowe zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. Miara wyników: różnica ryzyka.....	239
Ryc. 128 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: systemowe zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.....	244
Ryc. 129 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: systemowe zdarzenia niepożądane. Miara wyników: różnica ryzyka.....	246
Ryc. 130 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.....	248

---



Ryc. 131 Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix®: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych. ....	249
Ryc. 132 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból głowy. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych. ....	251
Ryc. 133 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® w porównaniu z placebo: ból głowy. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	252
Ryc. 134 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból głowy. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych. ....	253
Ryc. 135 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból głowy. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	254
Ryc. 136 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: zmęczenie. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	256
Ryc. 137 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: zmęczenie. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych. ....	257
Ryc. 138 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: zmęczenie. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych. ....	258
Ryc. 139 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: zmęczenie. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	259
Ryc. 140 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® w porównaniu ze szczepionką HAV: dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych. ....	263
Ryc. 141 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	264
Ryc. 142 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych. ....	265
Ryc. 143 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	266
Ryc. 144 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: gorączka. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych. ....	269
Ryc. 145 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: gorączka. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	270
Ryc. 146 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: gorączka. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych. ....	271
Ryc. 147 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: gorączka. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	272
Ryc. 148 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® w porównaniu z placebo: bóle mięśni. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych. ....	275
Ryc. 149 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból mięśni. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	276
Ryc. 150 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® w porównaniu z placebo: ból mięśni. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych. ....	277
Ryc. 151 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: ból mięśni. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych. ....	278
Ryc. 152 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: bóle stawów. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	281
Ryc. 153 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: bóle stawów. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych. ....	282

---

Ryc. 154 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: bóle stawów. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.....	283
Ryc. 155 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: bóle stawów. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	284
Ryc. 156 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: wysypka skórna. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.....	288
Ryc. 157 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: wysypka skórna. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.....	289
Ryc. 158 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: wysypka skórna. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.....	290
Ryc. 159 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: wysypka skórna. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	291
Ryc. 160 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: pokrzywka. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.....	293
Ryc. 161 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: pokrzywka. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów losowych.....	294
Ryc. 162 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: pokrzywka. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.....	295
Ryc. 163 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: pokrzywka. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	296
Ryc. 164 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: SAE. Miara wyników: ryzyko względne.....	299
Ryc. 165 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: SAE. Miara wyników: różnica ryzyka.....	299
Ryc. 166 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: SAE związane ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne.....	301
Ryc. 167 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: SAE związane ze szczepieniem. Miara wyników: różnica ryzyka.....	301
Ryc. 168 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: SAE. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.....	304
Ryc. 169 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: SAE. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych.....	305
Ryc. 170 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zgony. Miara wyników: ryzyko względne.....	307
Ryc. 171 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zgony. Miara wyników: ryzyko względne. Modele efektów losowych.....	308
Ryc. 172 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zgony. Miara wyników: różnica ryzyka.....	308
Ryc. 173 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: zgony. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów losowych.....	309
Ryc. 174 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: AE prowadzące do przerwania leczenia. Miara wyników: ryzyko względne.....	311
Ryc. 175 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Silgard® vs placebo: AE prowadzące do przerwania leczenia. Miara wyników: różnica ryzyka.....	311
Ryc. 176 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: przerwanie badania z powodu zdarzenia niepożądanego. Miara wyników: ryzyko względne. Model efektów stałych.....	313

---

Ryc. 177 Metaanaliza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix®: przerwanie badania z powodu zdarzenia niepożądanego. Miara wyników: różnica ryzyka. Model efektów stałych... 314

---

## PIŚMIENNICTWO

---

<sup>1</sup> OECD. Screening, survival and mortality for cervical cancer. Ostatni dostęp: 2013.07.22

[http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2012\\_9789264183896-en](http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2012_9789264183896-en)

<sup>4</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

<sup>5</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.

<sup>6</sup> Review Manager (RevMan) [do pobrania] <http://ims.cochrane.org/revman/download>.

<sup>7</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol*. 1997;50:683-91.

<sup>8</sup> Altman G, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003;326:219.

<sup>9</sup> Song F, Altman DG, et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003;326:1-5.

<sup>10</sup> McAlister F, Laupacis A, Wells G, Sackett D. Users' guides to medical literature: XIX. Applying clinical trials results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999;282:1371-7.

<sup>11</sup> Rambout L, Hopkins L, Hutton B, et al. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2007 Aug 28;177(5):469-79.

<sup>12</sup> Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Oct;19(7):1166-76.

<sup>13</sup> 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. *BMC Infect Dis*. 2011 Jan 12;11:13.

<sup>14</sup> Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, Alvarez FB, Bautista OM, Jansen KU, Barr E. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006, 107(1):18-27.

<sup>15</sup> 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. *Vaccine*. 2010 Apr 26;28(19):3379-84.

<sup>16</sup> Brown DR, Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Lupinacci LM, Railkar R, et al. Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-like particle vaccine. *Vaccine* 2004;22(21-22):2936-42.

- <sup>17</sup> Damm O, Nocon M, Roll S, Vauth C, Willich S, Greiner W. Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of HPV16/18 induced cervical cancer and its precursors. *GMS Health Technol Assess*. 2009 Mar 11;5:Doc04.
- <sup>18</sup><http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Alert/Allman-barnvaccination-mot-HPV-16-och-18-i-syfte-att-forebygga-livmoderhalscancer/> [dostęp 13.12.2011].
- <sup>19</sup> [http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV\\_vaccination\\_en.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination_en.pdf) [dostęp 13.12.2011].
- <sup>20</sup> <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/Vaksiner+mot+humant+papillomavirus+%28HPV%29.+Vurdering+av+effekt+av+profylaktiske+HPV-vaksiner.711.cms?language=english> [dostęp 13.12.2011].
- <sup>21</sup> Foerster V, Murtagh J. Human papillomavirus (HPV) vaccines: a Canadian update. *Issues Emerg Health Technol*. 2007 Dec;(109):1-8.
- <sup>22</sup> Olsson SE, Villa LL, Costa RL, 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 Jun 21;25(26):4931-9.
- <sup>23</sup> Smith JF, Brownlow M, Brown M, et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Hum Vaccin*. 2007 Jul-Aug;3(4):109-15.
- <sup>24</sup> Villa LL, Costa RL, Petta CA, 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. *Br J Cancer*. 2006 Dec 4;95(11):1459-66.
- <sup>25</sup> Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*. 2006 Jul 7;24(27-28):5571-83.
- <sup>26</sup> Villa LL, Costa RL, Petta CA, 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 multi-centre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005 May;6(5):271-8.
- <sup>27</sup> Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, 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 Jan 30;26(5):686-96.
- <sup>28</sup> Garland SM, 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. *Clin Vaccine Immunol*. 2007 Jun;14(6):792-5.
- <sup>29</sup> Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1928-43.
- <sup>30</sup> FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1915-27.
- <sup>31</sup> Woodhall S, Eriksson T, Nykänen AM, Huhtala H, Rissanen P, et al. Impact of HPV vaccination on young women's quality of life – a five year follow-up study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011 Feb;16(1):3-8.
- <sup>32</sup> Reisinger KS, Block SL, 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Mar;26(3):201-9.
- <sup>33</sup> Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, 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. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28;105(1):28-37. doi: 10.1038/bjc.2011.185.
- <sup>34</sup> Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, 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. *Lancet*. 2009 Jun 6;373(9679):1949-57.

- 
- 35 Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):401-11.
- 36 Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1576-85.
- 37 Moreira ED, Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Aranda C, et al. Safety and reactogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 viral-like-particle vaccine in older adolescents and young adults. *Hum Vaccin*. 2011 Jul 1;7(7):768-75.
- 38 Yoshikawa, H., K. Ebihara, et al. Efficacy of Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16 and 18) Vaccine (Gardasil) in Japanese Women Aged 18-26 Years. *Cancer Sci* 2013; 104(4): 465-472.
- 39 Li, R., Y. Li, 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. *Vaccine* 2012; 30(28): 4284-4291.
- 40 Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, Fenton T, Meyer WA 3rd, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Oct;55(2):197-204.
- 41 Kang S, Kim KH, Kim YT, 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Sep-Oct;18(5):1013-9.
- 42 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) [dostęp 31.07.2013].
- 43 Draper, E., S. L. Bissett, et al. A Randomized, Observer-Blinded Immunogenicity Trial of Cervarix((R)) and Gardasil((R)) Human Papillomavirus Vaccines in 12-15 Year Old Girls. *PLoS One* 2013; 8(5): e61825.
- 44 Nelson, E. A., H. S. Lam, et al. A Pilot Randomized Study to Assess Immunogenicity, Reactogenicity, Safety and Tolerability of Two Human Papillomavirus Vaccines Administered Intramuscularly and Intradermally to Females Aged 18-26 Years. *Vaccine* 2013; xxx: xxx- xxx.
- 45 Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*. 2009 Oct;5(10):705-19.
- 46 Einstein, M. H., M. Baron, 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 Y. *Human vaccines* 2011; 7(12): 1343-1358.
- 47 Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, et al. Efficacy of a bivalent HPV16/18 vaccine against anal HPV16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol*. 2011 Sep;12(9):862-70.
- 48 Herrero R, Hildesheim A, Rodríguez AC, et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine*. 2008 Sep 2;26(37):4795-808.
- 49 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. *JAMA*. 2007 Aug 15;298(7):743-53.
- 50 Herrero, R., S. Wacholder, 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; 1(5): 408-419.
- 51 Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, 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, randomized study in young women. *Lancet*. 2009 Jul 25;374(9686):301-14.

- <sup>52</sup> Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, 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 Jun 30;369(9580):2161-70.
- <sup>53</sup> Lehtinen, M., J. Paavonen, 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. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 89-99.
- <sup>54</sup> Szarewski, A., W. A. Poppe, 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. *Int J Cancer* 2012; 131(1): 106-116.
- <sup>55</sup> Wheeler, C. M., X. Castellsague, et al. Cross-Protective Efficacy of Hpv-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine against Cervical Infection and Precancer Caused by Non-Vaccine Oncogenic Hpv Types: 4-Year End-of-Study Analysis of the Randomised, Double-Blind Patricia Trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 100-110.
- <sup>56</sup> Sow, P. S., D. Watson-Jones, 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* 2013; 207(11): 1753-1763.
- <sup>57</sup> Pedersen, C., M. Breindahl, 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. *J Adolesc Health* 2012; 50(1): 38-46.
- <sup>58</sup> Kim SC, Song YS, Kim YT, Kim YT, Ryu KS, et al. Human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in 15-25 years old healthy Korean women. *J Gynecol Oncol*. 2011 Jun 30;22(2):67-75.
- <sup>59</sup> Leroux-Roels G, Haelterman E, Maes C, Levy J, De Boever F, Licini L, David MP, Dobbelaere K, Descamps D. Randomized trial of the immunogenicity and safety of the Hepatitis B vaccine given in an accelerated schedule coadministered with the human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2011 Sep;18(9):1510-8.
- <sup>60</sup> Schmeink CE, Bekkers RL, Josefsson A, Richardus JH, Berndtsson Blom K, et al. Co-administration of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine with hepatitis B vaccine: Randomized study in healthy girls. *Vaccine*. 2011 Nov 15;29(49):9276-83.
- <sup>61</sup> Bhatla N, Suri V, Basu P, Shastri S, Datta SK, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in healthy Indian women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010 Feb;36(1):123-32.
- <sup>62</sup> Kim YJ, Kim KT, Kim JH, Cha SD, Kim JW, et al. Vaccination with a human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in Korean girls aged 10-14 years. *J Korean Med Sci*. 2010 Aug;25(8):1197-204.
- <sup>63</sup> Ngan HY, Cheung AN, Tam KF, Chan KK, Tang HW, et al. Human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in healthy Chinese women from Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2010 Jun;16(3):171-9.
- <sup>64</sup> Medina DM, Valencia A, de Velasquez A, Huang LM, Prymula R, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized, controlled trial in adolescent girls. *J Adolesc Health*. 2010 May;46(5):414-21.
- <sup>65</sup> Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, Tamura S, Yoshikawa H. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Jul;19(5):905-11.
- <sup>66</sup> 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: final analysis of a phase 2 double-blind, randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Jul;20(5):847-55.

67 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Apr;20(3):404-10.

68 Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health*. 2009 Jan;44(1):33-40.

69 Harper-DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006 Apr 15;367(9518):1247-55.

70 Harper-DM, Franco EL, 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 Nov 13-19;364(9447):1757-65.

71 Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomized placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*. 2009 Dec 12;374(9706):1975-85.

72 De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*. 2010 Aug 31;28(38):6247-55.

73 Roteli-Martins, C. M., P. Naud, et al. Sustained Immunogenicity and Efficacy of the Hpv-16/18 As04-Adjuvanted Vaccine: Up to 8.4 Years of Follow-Up. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8(3): 390-397.

74 European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Silgard®. Tab. 2, str. 9.

75 European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Silgard®. Tab. 3, str. 11.

76 European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cervarix®. Tab. 6, str. 12.

77 Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, 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. *Lancet*. 2009 Jun 6;373(9679):1949-57.

78 Ali H., Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, Fairley ChK, Guy RJ. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032, 2013 (on-line, dostęp: 2013.08.02)

<http://www.bmj.com/content/346/bmj.f2032>