



Rekomendacja nr 171/2013

z dnia 9 grudnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Silgard, human papillomavirus vaccine, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 ampułkostrzykawka 0,5ml+2 igły, w szczepieniu dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, oraz zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcin kończystych), związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard, human papillomavirus vaccine, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 ampułkostrzykawka 0,5ml+2 igły, w szczepieniu dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, oraz zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcin kończystych), związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard (human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18) we wskazaniu szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz rakowi szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym) związanym przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, w ramach wspólnej grupy limitowej dla szczepionek przeciwko HPV.

Wnioskowana technologia powinna być dostępna za 50% odpłatnością, i wskazane jest by podmiot odpowiedzialny utrzymał proponowany instrument podziału ryzyka także dla tego poziomu odpłatności.



Skuteczne zapobieganie zakażeniom HPV przez stosowanie szczepionek o odpowiednim serotypie wykazano w wielu badaniach klinicznych, ale odległych, kilkunastoletnich wyników pochodzących ze szczepienia wnioskowanej populacji jeszcze nie ma.

Barierą hamującą upowszechnienie tego typu szczepień w Polsce jest ich wysoka cena. Dostępność do szczepień przeciwko HPV zwiększona jest poprzez możliwość finansowania ich z funduszy samorządowych.

Uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce koszt leku zaproponowany do refundacji jest zbyt wysoki.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Silgard, human papillomavirus vaccine, zawieszona do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 ampułkostrzykawka 0,5ml+2 igły, kod EAN 5909990617753 ustalił wskazanie do refundacji: w szczepieniu dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, oraz zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcin kończystych), związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.



Problem zdrowotny

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

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

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

Sposób radykalnego leczenia zakażenia HPV nie jest obecnie znany.

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

(profilaktyka pierwotna), badania cytologiczne szyjki macicy (profilaktyka wtórna), czy leczenie (profilaktyka III fazy).

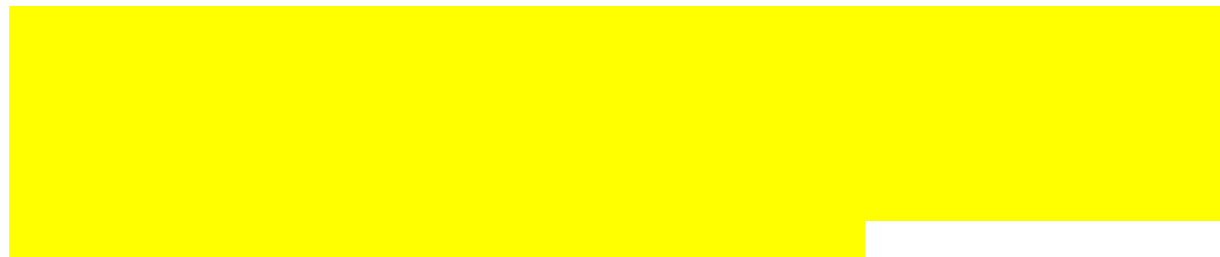
Opis wnioskowanego świadczenia

Silgard jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. *virus-like particles*; VLP) głównego białka L1 kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18. Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. HPV zakaża tylko ludzi.

Silgard jest wnioskowany do refundacji we wskazaniu: szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

Pozostałe zarejestrowane wskazania: Silgard jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia:

- zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV);
- brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.



Alternatywna technologia medyczna

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

Skuteczność kliniczna

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

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

- 11 badań porównujących szczepionkę Silgard z grupą kontrolną; dodatkowo, do rozszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono badanie, gdzie Silgard był interwencją stosowaną zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej;
- 3 badania porównujące szczepionkę Silgard ze szczepionką Cervarix (odnoszące się do bezpieczeństwa);
- 19 badań dotyczących szczepionki Cervarix.

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

Głównymi ograniczeniami analizy wskazanymi przez wnioskodawcę były:

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

Wyniki bezpośredniego porównania Silgard vs grupą kontrolną (CTR)

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

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

- zmian CIN2+ związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 3 badań, RR=0,04 (0,01; 0,17), RD=0,01 (-0,01; -0,00), VE=96 (83; 99)];
- zmian CIN2 związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,03 (0,00; 0,24), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=97 (76; 100)];
- zmian CIN3 związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,04 (0,01; 0,31), RD= -0,00 (-0,00; -0,00), VE=96 (69; 99)];
- zmian CIN+, AIS, rak związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,05 (0,01; 0,39), RD= -0,00 (-0,00; -0,00), VE=95 (61; 99)];
- zmian EGL związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 4 badań, RR=0,02 (0,01; 0,07), RD= 0,01 (-0,01; -0,01), VE=98 (93; 99)];
- występowania kłykcin, VIN1, VaIN1 związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,00; 0,08), RD= -0,01 (-0,02; - 0,01), VE=98 (92; 100)];
- występowania VIN 2/3 lub VaIN 2/3 związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 3 badań, RR=0,07 (0,01; 0,54), RD= -0,00 (-0,01; - 0,00), VE=93 (-16; 100)];
- zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP [metaanaliza 3 badań, RR=0,02 (0,01; 0,10), RD= -0,01 (-0,01; - 0,00), VE=98 (90; 99)];
- zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 11 dla populacji PP [metaanaliza 3 badań, RR=0,05 (0,01; 0,37), RD= -0,00 (-0,01; - 0,00), VE=95 (63; 99)];
- zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP [metaanaliza 3 badań, RR=0,05 (0,01; 0,26), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (74; 99)];
- zmian EGL+ związanych z zakażeniem HPV 18 dla populacji PP [metaanaliza 3 badań, RR=0,13 (0,02; 0,71), RD= -0,00 (-0,00; -0,00), VE=87 (29; 98)];
- zmian EGL związanych z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP [1 badanie, RR=0,38 (0,24; 0,60), RD= -0,02 (-0,02; -0,01), VE=62 (40; 76)];
- występowania kłykcin, VIN1, VaIN1 związanych z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP [1 badanie, RR=0,38 (0,24; 0,62), RD= -0,02 (-0,02; -0,01), VE=62 (38; 76)];
- zmiany VIN2/3, VaIN2/3 związane z zakażeniem dowolnym wirusem HPV dla populacji PP [1 badanie, RR=0,18 (0,04; 0,82), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=82 (18; 96)];
- zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,01 (0,00; 0,09), RD= -0,03 (-0,04; -0,02), VE=99 (91; 100)];
- zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 6 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,02 (0,00; 0,31), RD= -0,01 (-0,02; -0,01), VE=98 (69; 100)];
- zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 11 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,04 (0,00; 0,68), RD= -0,01 (-0,01; -0,00), VE=96 (32; 100)];
- zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,02 (0,00; 0,26), RD= -0,02 (-0,02; -0,01), VE=98 (74; 100)];
- zmian EGL/CIN+ związane z zakażeniem HPV 18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,05 (0,00; 0,82), RD= -0,00 (-0,01; -0,00), VE=95 (18; 100)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,12 (0,07; 0,21), RD=-0,05 (-0,06; - 0,04), VE=88 (79; 93)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,13 (0,06; 0,26), RD=0,03 (-0,04; -0,02), VE=87 (74; 94)];
- zmian EGL i/lub CIN+ lub gorsze i/lub przewlekła infekcja związana z zakażeniem HPV 16 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,04 (0,00; 0,75), RD=-0,029 (-0,046; -0,012), VE=96 (25; 100)];
- przewlekłej infekcji HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [1 badanie, RR=0,11 (0,05; 0,21), RD= - 0,05 (-0,06; -0,04), VE=89 (79; 95)];

- infekcji HPV 6/11/16/18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,01; 0,08), RD= -0,10 (-0,29; -0,08), VE=98 (92; 99)];
- infekcji HPV 6 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,02 (0,00; 0,12), RD= -0,05 (-0,11; 0,02), VE=98 (88; 100)];
- infekcji HPV 11 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,06 (0,01; 0,47), RD= 0,01 (-0,01; -0,00), VE=94 (53; 99)];
- infekcji HPV 16 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,04 (0,01; 0,19), RD= -0,07 (-0,27; 0,13), VE=96 (81; 99)];
- infekcji HPV 18 dla populacji PP [metaanaliza 2 badań, RR=0,10 (0,02; 0,55), RD= -0,02 (-0,10; 0,05), VE=96 (81; 99)];

Brak przypadków raka szyjki macicy spowodowanych przez HPV 16/18 dla populacji PP (populacja zgodna z protokołem badania) oraz raka pochwy lub sromu związanych z zakażeniami wirusami HPV 6/11/16/18 dla populacji PP.

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

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

Wyniki pośredniego porównania Cervarix vs Silgard opisanego w opracowaniu dotyczącym szczepionki Cervarix

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

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

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Cervarix vs Silgard w przypadku pozostałych punktów końcowych (punkty końcowe w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych

z zakażeniem HPV-16/18, CIN1+ (ITT), AIS (ITT-naive) oraz AIS (ITT) dla zakażeń bez względu na typ wirusa, CIN 2+ (ITT-naive) dla zakażeń HPV-31/33/45/52/58 oraz dla zakażeń związanych z HPV-31/33/35/52/58).

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki bezpośredniego porównania szczepionek Silgard vs Cervarix

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

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

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

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Podkreślić należy również fakt, że obecnie szczepienia profilaktyczne przeciwko HPV nie są w Polsce refundowane systemowo.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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

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



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.09.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-19526-2/MKR/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Silgard, human papillomavirus vaccine, zawieszina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 ampułkostrzykawka 0,5ml+2igły, kod EAN 5909990617753 w szczepieniu dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, oraz zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcin kończystych), związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 254/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie oceny produktu Silgard (Human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18) we wskazaniu szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz rakowi szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym) związanym przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 254/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie oceny produktu Silgard (Human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18) we wskazaniu szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz rakowi szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawkom narządów

płciowych (kłykcinom kończystym) związanym przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

2. Wniosek o objęcie refundacją leku Silgard (*Human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18*), zawieszona do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, kod EAN: 5909990617753 we wskazaniu: szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-23/2013.