

ANALIZA KLINICZNA

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego Cervarix® w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu – przegląd systematyczny

Autorzy:

[Redacted author information]

Wersja 1.0

Kraków, kwiecień 2021 r.



Pracownia HTA Magdalena Mrozek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

e-mail: biuro@pracowniaHTA.pl

www.pracowniaHTA.pl

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

[Redacted text block containing names and contributions of authors]

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

Spis treści

| | |
|--|----|
| Streszczenie | 11 |
| 1. Wstęp..... | 19 |
| 1.1. Cel analizy | 19 |
| 1.2. Problem decyzyjny..... | 19 |
| 1.2.1. Populacja | 19 |
| 1.2.2. Interwencja..... | 20 |
| 1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru | 20 |
| 1.2.4. Punkty końcowe | 22 |
| 2. Problem zdrowotny | 24 |
| 3. Oceniana interwencja i komparatory | 26 |
| 4. Metodyka analizy klinicznej | 27 |
| 4.1. Etapy analizy klinicznej | 27 |
| 4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych | 27 |
| 4.3. Źródła danych | 32 |
| 4.4. Strategia wyszukiwania..... | 33 |
| 4.5. Selekcja informacji | 34 |
| 4.6. Ocena jakości informacji..... | 34 |
| 4.7. Ekstrakcja danych | 36 |
| 4.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych | 36 |
| 4.9. Analiza statystyczna..... | 37 |
| 5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej | 39 |
| 6. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy | 42 |
| 6.1. Charakterystyka badań RCT porównujących Cervarix® vs Gardasil® | 42 |
| 6.2. Charakterystyka badań RCT porównujących Cervarix® vs brak szczepienia przeciwko HPV | 44 |
| 6.3. Charakterystyka badań RCT porównujących Gardasil® vs brak szczepienia przeciwko HPV | 47 |
| 6.4. Charakterystyka badań RCT porównujących Gardasil9® vs Gardasil® | 49 |
| 6.5. Charakterystyka badań RCT porównujących Cervarix® podawany w schemacie 2-dawkowym vs Cervarix® podawany w schemacie 3-dawkowym | 51 |
| 7. Wyniki bezpośredniego porównania Cervarix® vs Gardasil® | 53 |
| 7.1. Odpowiedź immunologiczna | 53 |
| 7.1.1. Seropozytywność wobec HPV-16 i HPV-18 | 53 |
| 7.1.2. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 w surowicy..... | 58 |
| 7.1.3. Seropozytywność wobec innych serotypów niż HPV-16 i HPV-18 | 60 |
| 7.1.4. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-31 i HPV-45 w surowicy..... | 66 |
| 7.2. Ocena bezpieczeństwa | 68 |
| 7.2.1. Zgony | 68 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 7.2.2. | Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych | 68 |
| 7.2.3. | Zdarzenia niepożądane ogółem | 69 |
| 7.2.4. | Medycznie istotne zdarzenia niepożądane | 70 |
| 7.2.5. | Ciężkie zdarzenia niepożądane | 71 |
| 7.2.6. | Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe lub choroby autoimmunologiczne | 72 |
| 7.2.7. | Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne | 73 |
| 7.2.8. | Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne | 75 |
| 7.2.9. | Wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych | 79 |
| 8. | Wyniki bezpośredniego porównania Cervarix® vs brak szczepienia przeciwko HPV | 81 |
| 8.1. | Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy | 81 |
| 8.1.1. | Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18 | 81 |
| 8.1.2. | Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa | 89 |
| 8.1.3. | Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 | 100 |
| 8.2. | Nieinwazyjny (<i>in situ</i>) gruczolakorak szyjki macicy | 107 |
| 8.2.1. | Nieinwazyjny (<i>in situ</i>) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-16/18 | 107 |
| 8.2.2. | Nieinwazyjny (<i>in situ</i>) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa | 108 |
| 8.3. | Inwazyjny rak szyjki macicy | 110 |
| 8.4. | Skuteczność szczepień we wskazaniach innych niż profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy i raka szyjki macicy | 110 |
| 8.4.1. | Śródnabłonkowa neoplazja sromu/pochwy | 110 |
| 8.4.2. | Przetrwale 6-miesięczne infekcje związane z zakażeniem HPV-6/11 | 111 |
| 8.4.3. | Przetrwale 12-miesięczne infekcje związane z zakażeniem HPV-6/11 | 113 |
| 8.4.4. | Infekcje wirusowe sromu związane z zakażeniem HPV-16/18 | 113 |
| 8.4.5. | Infekcje wirusowe odbytu związane z zakażeniem HPV-16/18 | 114 |
| 8.5. | Ocena bezpieczeństwa | 115 |
| 8.5.1. | Zgony | 115 |
| 8.5.2. | Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych | 116 |
| 8.5.3. | Zdarzenia niepożądane ogółem | 118 |
| 8.5.4. | Medycznie istotne zdarzenia niepożądane | 118 |
| 8.5.5. | Ciężkie zdarzenia niepożądane | 120 |
| 8.5.6. | Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe lub choroby autoimmunologiczne | 124 |
| 8.5.7. | Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne | 126 |
| 8.5.8. | Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne | 132 |
| 8.5.9. | Niespodziewane zdarzenia niepożądane | 144 |
| 8.5.10. | Wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych | 147 |
| 9. | Wyniki bezpośredniego porównania Gardasil® vs brak szczepienia przeciwko HPV | 151 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 9.1. | Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy | 151 |
| 9.1.1. | Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18 | 151 |
| 9.1.2. | Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa | 155 |
| 9.1.3. | Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-16/18 | 157 |
| 9.2. | Nieinwazyjny (<i>in situ</i>) gruczolakorak szyjki macicy | 158 |
| 9.2.1. | Nieinwazyjny (<i>in situ</i>) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-16/18 | 158 |
| 9.2.2. | Nieinwazyjny (<i>in situ</i>) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa | 159 |
| 9.2.3. | Nieinwazyjny (<i>in situ</i>) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18 | 160 |
| 9.3. | Inwazyjny rak szyjki macicy | 161 |
| 9.4. | Skuteczność szczepień we wskazaniach innych niż profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy i raka szyjki macicy | 161 |
| 9.4.1. | Śródnabłonkowa neoplazja sromu/pochwy związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | 161 |
| 9.4.2. | Śródnabłonkowa neoplazja sromu/pochwy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa | 165 |
| 9.4.3. | Przetrwale 6-miesięczne infekcje związane z zakażeniem HPV-6/11 | 168 |
| 9.4.4. | Infekcje wirusowe sromu związane z zakażeniem HPV-16/18 | 168 |
| 9.4.5. | Infekcje wirusowe odbytu związane z zakażeniem HPV-16/18 | 169 |
| 9.4.6. | Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | 169 |
| 9.4.7. | Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa | 172 |
| 9.5. | Ocena bezpieczeństwa | 173 |
| 9.5.1. | Zgony | 173 |
| 9.5.2. | Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych | 174 |
| 9.5.3. | Zdarzenia niepożądane ogółem | 176 |
| 9.5.4. | Medycznie istotne zdarzenia niepożądane | 179 |
| 9.5.5. | Ciężkie zdarzenia niepożądane | 179 |
| 9.5.6. | Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe lub choroby autoimmunologiczne | 182 |
| 9.5.7. | Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne | 182 |
| 9.5.8. | Systemowe niepożądane odczyny poszczepienne | 188 |
| 9.5.9. | Wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych | 195 |
| 10. | Wyniki bezpośredniego porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 197 |
| 10.1. | Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy | 197 |
| 10.1.1. | Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | 197 |

| | |
|--|-----|
| 10.1.2.Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa..... | 198 |
| 10.1.3.Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18 | 199 |
| 10.2. Nieinwazyjny (<i>in situ</i>) gruczolakorak szyjki macicy | 200 |
| 10.2.1. Nieinwazyjny (<i>in situ</i>) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | 200 |
| 10.2.2. Nieinwazyjny (<i>in situ</i>) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa..... | 201 |
| 10.2.3. Nieinwazyjny (<i>in situ</i>) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18 | 201 |
| 10.3. Inwazyjny rak szyjki macicy | 201 |
| 10.4. Skuteczność szczepień we wskazaniach innych niż profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy i raka szyjki macicy | 202 |
| 10.4.1. Choroby sromu/pochwy związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18..... | 202 |
| 10.4.2. Choroby sromu/pochwy związane z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18 | 203 |
| 10.4.3. Kłykciny kończyste związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18..... | 204 |
| 10.4.4. Kłykciny kończyste związane z zakażeniem innym wirusem niż HPV-6/11/16/18..... | 205 |
| 10.5. Odpowiedź immunologiczna..... | 205 |
| 10.5.1. Seropozytywność wobec HPV-6, HPV-11, HPV-16 i HPV-18 | 205 |
| 10.5.2. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-6, HPV-11, HPV-16 i HPV-18 w surowicy..... | 207 |
| 10.5.3. Seropozytywność wobec innych serotypów niż HPV-6, HPV-11, HPV-16 i HPV-18 | 207 |
| 10.5.4. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-31 i HPV-45 w surowicy | 210 |
| 10.6. Ocena bezpieczeństwa..... | 210 |
| 10.6.1. Zgony | 210 |
| 10.6.2. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych | 211 |
| 10.6.3. Zdarzenia niepożądane ogółem..... | 212 |
| 10.6.4. Medycznie istotne zdarzenia niepożądane..... | 217 |
| 10.6.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane | 217 |
| 10.6.6. Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe lub choroby autoimmunologiczne | 218 |
| 10.6.7. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne..... | 219 |
| 10.6.8. Systemowe niepożądane odczyny poszczepienne | 222 |
| 10.6.9. Wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych | 225 |
| 11. Ocena efektywności klinicznej szczepionki Cervarix® stosowanej w schemacie 3-dawkowym vs 2-dawkowym..... | 227 |
| 11.1. Odpowiedź immunologiczna..... | 227 |

| | |
|--|-----|
| 11.1.1. Seropozytywność wobec HPV-16 i HPV-18 | 227 |
| 11.1.2. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 w surowicy | 228 |
| 11.2. Ocena bezpieczeństwa | 229 |
| 11.2.1. Zgony | 229 |
| 11.2.2. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych | 230 |
| 11.2.3. Niespodziewane zdarzenia niepożądane | 230 |
| 11.2.4. Medycznie istotne zdarzenia niepożądane | 232 |
| 11.2.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane | 234 |
| 11.2.6. Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe lub choroby autoimmunologiczne | 236 |
| 11.2.7. Wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych | 237 |
| 12. Porównanie pośrednie Cervarix® vs Gardasil® | 241 |
| 12.1. Wybór i charakterystyka badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim | 241 |
| 12.2. Wyniki porównania pośredniego | 242 |
| 13. Porównanie pośrednie Cervarix® vs Gardasil9® | 246 |
| 13.1. Wybór i charakterystyka badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim | 246 |
| 13.2. Wyniki porównania pośredniego | 247 |
| 14. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciw HPV | 249 |
| 14.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa szczepionek zawarte w ChPL | 250 |
| 14.1.1. Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix® (ChPL Cervarix®) | 250 |
| 14.1.2. Bezpieczeństwo szczepionki Gardasil® (ChPL Gardasil®) | 254 |
| 14.1.3. Bezpieczeństwo szczepionki Gardasil9® (ChPL Gardasil9®) | 259 |
| 14.2. Niepożądane odczyny poszczepienne zarejestrowane przez NIZP-PZH w Polsce | 264 |
| 14.3. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA oraz WHO | 265 |
| 15. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe | 270 |
| 15.1. Porównanie bezpośrednie Cervarix® vs Gardasil® | 270 |
| 15.2. Porównanie bezpośrednie Cervarix® vs brak szczepienia przeciwko HPV | 272 |
| 15.3. Porównanie bezpośrednie Gardasil® vs brak szczepienia przeciwko HPV | 275 |
| 15.4. Porównanie bezpośrednie Gardasil9® vs Gardasil® | 279 |
| 15.5. Porównanie Cervarix® w schemacie 3-dawkowym vs 2-dawkowym | 282 |
| 15.6. Porównanie pośrednie Cervarix® vs Gardasil® | 283 |
| 15.7. Porównanie pośrednie Cervarix® vs Gardasil9® | 284 |
| 15.8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa | 284 |
| 15.9. Wnioski końcowe | 285 |
| 16. Ograniczenia | 288 |
| 17. Dyskusja | 292 |
| 18. Bibliografia | 301 |
| 19. Spis tabel | 323 |
| 20. Spis rysunków | 330 |

| | |
|---|-----|
| 21. Aneks..... | 333 |
| 21.1. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań RCT włączonych do analizy | 333 |
| 21.2. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji..... | 393 |
| 21.3. Zestawienie i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych..... | 397 |
| Punkty końcowe: AIT, GBS, IBD..... | 418 |
| 21.4. Wytoczne postępowania i rekomendacje w ocenianym wskazaniu | 423 |
| 21.5. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia | 423 |
| 21.6. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych..... | 443 |
| 21.7. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych..... | 443 |
| 21.8. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych..... | 444 |

Wykaz skrótów i akronimów

| | |
|------------------|--|
| 2vHPV | 2-walentna szczepionka przeciwko HPV (<i>Bivalent HPV Vaccine</i>) |
| 4vHPV | 4-walentna szczepionka przeciwko HPV (<i>Quadrivalent HPV Vaccine</i>) |
| %SP | Odsetek osób seropozytywnych wobec analizowanych typów HPV |
| AE | Zdarzenie/zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>) |
| AIN | Zmiany przedrakowe odbytu (<i>Anal Intraepithelial Neoplasia</i>) |
| AIS | Gruzołakorak przedinwazyjny (<i>Adenocarcinoma in situ</i>) |
| AMSTAR | Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (<i>A measurement tool to assess systematic reviews and meta-analysis</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (<i>Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i>) |
| APD | Analiza Problemu Decyzyjnego (<i>Decision Problem Analysis</i>) |
| AS04 | Adiuwant 04 (<i>Adjuvant System 04</i>) |
| bd | Brak danych (<i>No data available</i>) |
| CHMP | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>) |
| CI | Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>) |
| CIN | Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>) |
| cLIA | Kompetencyjna próba immunologiczna w technologii Luminex (<i>9v Competitive Luminex Immunoassay</i>) |
| CRD | <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> |
| CRPS | Kompleksowy zespół bólu regionalnego (<i>Complex Regional Pain Syndrome</i>) |
| DNA | Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>) |
| ED ₅₀ | Dawka efektywna wywołująca 50% odpowiedzi (<i>Effective Dose producing 50% response</i>) |
| ELISA | Test immunoenzymosorbcyjny (<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR | Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (<i>European Public Assessment Report</i>) |
| FDA | A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>) |
| GMT | Średnia geometryczna miana (<i>Geometric Mean Titres</i>) |
| HAV | Szczepionka przeciwko WZW A |
| HIV | Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>) |
| HPV | Wirus brodawczaka ludzkiego (<i>Human Papillomavirus</i>) |
| HSV | Wirus opryszczki pospolitej (<i>Herpes Simplex Virus</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| IgG | Immunoglobuliny G (<i>Immunoglobulin G</i>) |
| ISRCTN Register | <i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i> |
| ITT | Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat analysis</i>) |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| LEEP | Elektrokonizacja szyjki macicy (<i>Loop Electrosurgical Excision</i>) |
| MD | Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>) |
| MZ | Minister Zdrowia (<i>Ministry of Health</i>) |
| N | Liczba osób ogółem |
| n | Liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy |
| ND | Nie dotyczy (<i>Not applicable</i>) |

| | |
|----------|---|
| NIZP-PZH | Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny |
| NNH | <i>Number Needed to Harm</i> |
| NNT | <i>Number Needed to Treat</i> |
| NOAD | Nowo zdiagnozowana choroba autoimmunologiczna (<i>New Onset of Autoimmune Disease</i>) |
| NOCD | Nowo zdiagnozowana choroba przewlekła (<i>New Onset of Chronic Disease</i>) |
| NOP | Niepożądany odczyn poszczenienny |
| NS | <i>Nieistotny Statystycznie (Not Statistically Significant)</i> |
| p | Wartość p (<i>p-value</i>) |
| PBNA | Test neutralizacji pseudowirionów (<i>Pseudovirion-Based Neutralisation Assay</i>) |
| PCR | Reakcja łańcuchowa polimerazy, łańcuchowa reakcja polimerazy (<i>Polymerase Chain Reaction</i>) |
| PI | Przetrwiała infekcja (<i>Persistent Infection</i>) |
| PICO | Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>) |
| PLC | Placebo (<i>Placebo</i>) |
| POTS | Zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej (<i>Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome</i>) |
| PP | Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol Analysis</i>) |
| RB | Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>) |
| RCT | Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RD | Bezwzględna różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>) |
| RR | Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>) |
| SAE | Ciężkie działanie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>) |
| SD | Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>) |
| UE | Unia Europejska (<i>The European Union</i>) |
| URPL | Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| VaIN | Zmiany przedrakowe pochwy (<i>Vaginal Intraepithelial Neoplasia</i>) |
| VIN | Śródnabłonkowa neoplazja sromu (<i>Vulvar Intraepithelial Neoplasia</i>) |
| VLP | Cząstki wirusopodobne (<i>Virus-Like Particles</i>) |
| VRC | Karta szczepień (<i>Vaccination Report Card</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>) |
| WMD | Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>) |
| WZW A | Wirus zapalenia wątroby typu A (<i>Hepatitis A Virus</i>) |
| WZW B | Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>) |

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (Cervarix®) względem braku szczepienia przeciwko HPV w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cervarix®, a także porównanie efektywności klinicznej szczepionki Cervarix® z innymi, dostępnymi w Polsce, szczepionkami stosowanymi w ocenianym wskazaniu – Gardasil® i Gardasil9®.

Metodyka i zakres analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została dokonana na podstawie wszystkich, spełniających kryteria włączenia, randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu źródeł informacji medycznej, przeprowadzonego zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Analiza spełnia również minimalne wymagania określone dla analiz klinicznych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku.

Analizę oparto na wynikach badania RCT bezpośrednio porównującego szczepionkę Cervarix® ze szczepionką Gardasil® (ocena odpowiedzi immunologicznej i profilu bezpieczeństwa) oraz badań porównujących obie szczepionki względem placebo (niezawierające aktywnej substancji lub zawierające wyłącznie adiuwant szczepionki przeciwko HPV bez białka L1 HPV albo szczepionkę inną niż przeciwko HPV) (ocena skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa), co umożliwiło także przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności Cervarix® vs Gardasil® poprzez wspólną grupę referencyjną. Dodatkowo w analizie uwzględniono badania porównujące bezpośrednio Gardasil® z Gardasil9®, co dało możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego Cervarix® z Gardasil9®. Do analizy włączono również badania porównujące Cervarix® stosowany w schemacie 3-dawkowym względem schematu 2-dawkowego, uwzględniając zmianę schematu dawkowania tego produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV została rozszerzona zgodnie z wymaganiami Rozporządzenia MZ. Przedstawiono także wyniki odnalezionych w sposób systematyczny przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego i interwencji. Przeszukano wiele źródeł informacji medycznej, w tym najważniejsze elektroniczne bazy informacji medycznej tj. MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Library oraz rejestry badań klinicznych w celu identyfikacji wszystkich doniesień naukowych spełniających określone *a priori* kryteria włączenia. Selekcja badań klinicznych na każdym etapie dokonywana była przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie.

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 5-8 sierpnia 2020 r., natomiast aktualizację przeszukania przeprowadzono 29 stycznia 2021 roku.

Charakterystyka włączonych doniesień naukowych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej, przeprowadzonego w dniu 5-8 sierpnia 2020 r., odnaleziono łącznie 7 296 doniesienia naukowe (w tym powtarzające się pozycje). Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz streszczeń, przeszukując dodatkowo odniesienia bibliograficzne odnalezionych prac i kwalifikując do dalszej analizy łącznie 407 doniesień naukowych. Aktualizację przeszukania przeprowadzono w dniu 29 stycznia 2021 r., włączając do analizy dwie nowe publikacje spełniające kryteria włączenia. łącznie 29 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 92 publikacjach, 33 przeglądy systematyczne/raporty HTA opisane w 34 publikacjach, a także 13 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa spełniało kryteria włączenia do analizy.

W 5 badaniach z randomizacją porównano odpowiedź immunologiczną i bezpieczeństwo szczepionki Cervarix® względem szczepionki Gardasil® (w badaniach uczestniczyło łącznie 1 260 kobiet, z tego 627 osób włączono do grupy Cervarix®, natomiast do grupy Gardasil® zostało przydzielonych 633 osób). Okres obserwacji w tych badaniach wynosił od 7 miesięcy do nawet 84 miesięcy.

W 13 RCT porównywano efektywność kliniczną szczepionki Cervarix® z placebo (24 823 osób włączono do grupy badanej, natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 20 220 osób), natomiast w 7 RCT porównywano efektywność kliniczną szczepionki Gardasil® z placebo (9 875 osób włączono do grupy badanej, natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 9 703 uczestniczek). Okres obserwacji w badaniach dla porównania Cervarix® vs PLC wynosił od 7 miesięcy do 9,4 lat, natomiast dla porównania Gardasil® vs PLC wynosił on od 7 miesięcy do 5 lat.

Wyniki bezpośredniego porównania szczepionki Cervarix® ze szczepionką Gardasil®

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Cervarix® w porównaniu ze szczepionką Gardasil® w odniesieniu do seropozytywności wobec HPV-18 po 3-5 latach obserwacji, zarówno w teście PBNA, jak i ELISA (RB=1,14 [1,01; 1,30] – test PBNA; RB=1,14 [1,10; 1,19] – test ELISA), natomiast w przypadku seropozytywności wobec HPV-16 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Ocena odpowiedzi immunologicznej wobec HPV-31 (test ELISA) i HPV-45 (test PBNA i ELISA) po 2-7 latach od zaszczepienia również wskazuje na istotną przewagę szczepionki Cervarix® w porównaniu ze szczepionką Gardasil®. Ponadto szczepionka Cervarix® względem szczepionki Gardasil® pozwala uzyskać wyższy odsetek seropozytywnych kobiet wobec HPV-33, HPV-35, HPV-52 oraz HPV-58 po miesiącu od podania 3 dawki szczepionki.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka zgonu (RR=3,00 [0,25; 36,46]), utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=1,25 [0,37; 4,28]), a także ryzyka wystąpienia spodziewanych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych (RR=0,99 [0,91; 1,08]), niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=1,09 [0,96; 1,24]), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,37 [0,96; 1,95]) i ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych ze szczepieniem (RR=1,00 [0,10; 9,56]) oraz medycznie istotnych zdarzeń niepożądanych (RR=1,10 [0,97; 1,24]). Brak istotnych statystycznie różnic między szczepionkami stwierdzono także w przypadku ryzyka wystąpienia nowo zdiagnozowanych chorób przewlekłych (RR=0,91 [0,60; 1,37]) oraz nowo zdiagnozowanych chorób autoimmunologicznych (RR=0,62 [0,29; 1,37]), jak również w odniesieniu do wpływu na przebieg ciąży. Szczepionka Cervarix® w porównaniu do szczepionki Gardasil® istotnie statystycznie zwiększa natomiast ryzyko wystąpienia spodziewanych miejscowych (ból, rumień i obrzęk w miejscu podania), a także niespodziewanych (raportowanych spontanicznie) zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia objawów.

Wyniki bezpośredniego porównania szczepionki Cervarix® z brakiem szczepienia przeciwko HPV

Szczepionka Cervarix® w porównaniu do placebo/braku szczepienia przeciwko HPV pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 (CIN1+ - RR=0,04 [0,02; 0,09]; CIN2+ - RR=0,02 [0,004; 0,07]; CIN3+ - RR=0,04 [0,004; 0,37] w populacji ITT-naive), jak również śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa (CIN1+ - RR=0,50 [0,42; 0,59]; CIN2+ - RR=0,33 [0,25; 0,43]; CIN3+ - RR=0,11 [0,05; 0,26] w populacji ITT-naive) oraz CIN związanej z zakażeniem innymi typami wirusa niż HPV-16/18 (CIN3+ - 0,18 [0,06; 0,56] w populacji ITT-naive), w szczególności zaś związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 (CIN2+ - RR=0,29 [0,17; 0,52] w populacji ITT-naive), co świadczy o protekcji krzyżowej szczepionki Cervarix® wobec innych typów HPV niż te zawarte w szczepionce. Wykazano również istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Cervarix® w porównaniu z placebo w odniesieniu do ryzyka nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-16/18 (RR=0,08 [0,01; 0,78] w kohorcie ITT-naive), jak również w odniesieniu do ryzyka nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa (RR=0,07 [0,01; 0,67] w kohorcie ITT-naive). Szczepionka Cervarix® istotnie statystycznie zmniejsza również ryzyko VIN/VaIN1+ związanych z zakażeniem HPV-16/18 (RR=0,27 [0,12; 0,61]) (dla VIN/VaIN2+ nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, ale ryzyko w grupie Cervarix® było dwukrotnie mniejsze niż w grupie placebo). W odniesieniu do ryzyka przetrwałych 6-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-6/11 oraz infekcji wirusowych odbytu związanych z zakażeniem HPV-16/18 uzyskano również istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Cervarix®. Nie stwierdzono natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-16/18 oraz przetrwałych 12-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-6/11 (populacja ITT-naive).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów (RR=0,95 [0,51; 1,77]), utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=0,62 [0,35; 1,09]), a także ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,85 [0,69; 1,05]), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,00 [0,95; 1,07]) i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem (RR=1,42 [0,97; 2,06]) oraz medycznie istotnych zdarzeń niepożądanych (RR=0,97 [0,91; 1,05]). Brak istotnych statystycznie różnic między grupami stwierdzono także w przypadku ryzyka wystąpienia nowo zdiagnozowanych chorób przewlekłych oraz chorób autoimmunologicznych, jak również w odniesieniu do wpływu na przebieg ciąży lub wady rozwojowe u noworodków.

W odniesieniu do spodziewanych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem oraz niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również związanych ze szczepieniem nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie Cervarix® względem placebo odnotowano dla każdego z miejscowych spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (ból, rumień i obrzęk w miejscu podania; również te 3 stopnia ciężkości) oraz systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych takich jak zmęczenie, ból głowy, wysypka, gorączka oraz pokrzywka (w odniesieniu do pozostałych spodziewanych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami).

Wyniki bezpośredniego porównania szczepionki Gardasil® z brakiem szczepienia przeciwko HPV

Szczepionka Gardasil® w porównaniu do placebo/braku szczepienia przeciwko HPV pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 (CIN1+ - RR=0,02 [0,01; 0,05]; CIN2+ - RR=0,01 [0,001; 0,05]; CIN3+ - RR=0,01 [0,001; 0,11] w populacji ITT-naive), ale również śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa (CIN1+ - RR=0,71 [0,61; 0,82]; CIN2+ - RR=0,57 [0,44; 0,76] w populacji ITT-naive) oraz związanej z zakażeniem innymi niż HPV-16/18 typami onkogennymi wirusa takimi jak HPV-31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 (CIN1+ - RR=0,77 [0,65; 0,92]; CIN2+ - RR=0,68 [0,49; 0,93] w populacji ITT-naive), co świadczy o protekcji krzyżowej szczepionki Gardasil® wobec innych typów HPV niż te zawarte w szczepionce. Wykazano również istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu z placebo w odniesieniu do ryzyka nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-16/18 (dla kohorty ITT-naive i ITT nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie parametru względnego RR, jednak wartość parametrów bezwzględnych wskazuje na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami), jak również w odniesieniu do ryzyka nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV bez względu na typ (RR=0,38 [0,15; 0,93] – dla kohorty ITT, natomiast dla kohorty ITT-naive nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami). Szczepionka Gardasil® zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko VIN/VaIN stopnia 1 i stopnia 2-3 związanych zarówno z zakażeniem HPV-6/11/16/18, jak również HPV bez względu na typ. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18, jak i związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa uzyskano również istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® względem placebo.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów (RR=1,31 [0,51; 3,36]), utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=0,92 [0,41; 2,08]) ani ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem (RR=1,80 [0,38; 8,46]). Szczepionka Gardasil® w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,80 [0,64; 0,99]). Brak istotnych statystycznie różnic między grupami stwierdzono w przypadku ryzyka systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem (RR=1,01 [0,97; 1,06]), jak również prawdopodobnie związanych ze szczepieniem (RR=1,17 [0,97; 1,40]). Spośród systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych znamienne statystycznie wzrost ryzyka związanego z podaniem szczepionki stwierdzono jedynie w odniesieniu do gorączki. Szczepionka Gardasil® w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa także ryzyko miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem (RR=1,14 [1,10; 1,18]), jak również miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych związanych ze szczepieniem (RR=1,18 [1,10; 1,25]). Istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie Gardasil® względem placebo odnotowano dla takich miejscowych spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych jak ból, rumień, obrzęk i świąd w miejscu podania. Nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu szczepionki Gardasil® na przebieg ciąży czy występowanie wad rozwojowych u noworodków.

Wyniki pośredniego porównania Cervarix® vs Gardasil®



[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki pośredniego porównania Cervarix® vs Gardasil9®

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie Cervarix® w schemacie 3-dawkowym vs 2-dawkowym

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka kobiet seropozytywnych wobec HPV-16 i HPV-18. W odnalezionych pracach wykazano również, że schemat 2-dawkowy jest nie mniej immunogenny niż schemat 3-dawkowy w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej mierzonej poziomem przeciwciał przeciwko HPV-16, jak i HPV-18.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi schematami dawkowania w odniesieniu do ryzyka zgonu, utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a także ryzyka wystąpienia medycznie istotnych zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami stwierdzono także w przypadku ich wpływu na przebieg ciąży. Szczepionka Cervarix® podawana w schemacie 3-dawkowym w porównaniu do schematu 2-dawkowego zwiększa natomiast istotnie statystycznie ryzyko niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia objawów.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

W ChPL wszystkich szczepionek przeciwko HPV wskazano, że podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego leczenia i odpowiedni nadzór medyczny na wypadek rzadko występujących reakcji anafilaktycznych po

podaniu szczepionki. Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń. Szczepionki należy podawać ostrożnie osobom z małopłytkowością lub z jakimikolwiek zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym. W przypadku kobiet w ciąży sugeruje się odraczać szczepienie do momentu zakończenia ciąży.

Wśród zdarzeń niepożądanych raportowanych spontanicznie po wprowadzeniu szczepionki Cervarix® do obrotu wymienia się: limfadenopatie, reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne), obrzęk naczynioruchowy oraz utratę przytomności lub wazowagalną odpowiedź na szczepienie, której czasami mogą towarzyszyć ruchy toniczno-kloniczne. W przypadku szczepionki Gardasil® w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o ryzyku wystąpienia: zapalenia tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, idiopatycznej plamicy małopłytkowej, uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych, reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych /rzekomoanafilaktycznych, ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia, zawrotów głowy, zespołu Guillaina-Barrégo, omdleń, którym czasem towarzyszą ruchy toniczno-kloniczne, wymiotów, bólu stawów, bólu mięśni, astenii, dreszczy, zmęczenia oraz złego samopoczucia (w ChPL Gardasil9® wskazano, że dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z okresu po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Gardasil® odnoszą się także do szczepionki Gardasil9®, ponieważ szczepionki te zawierają białka L1 tych samych 4 typów wirusa HPV).

Szczepionki przeciwko HPV są stosowane w Polsce od wielu lat. Na podstawie danych NIZP-PZH można wskazać, że w latach 2013-2017 zarejestrowano tylko jeden przypadek NOP o charakterze odczynu ogólnego związanego z podaniem szczepionki Cervarix® (odczyn zakwalifikowany jako „inny odczyn”), natomiast po podaniu szczepionki Gardasil®/Silgard® zarejestrowano łącznie 27 NOP o charakterze odczynów ogólnych oraz 9 NOP o charakterze odczynów miejscowych.

Odnaleziono jeden komunikat URPL dotyczący bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV. Komunikat ten odnosił się do oceny przeprowadzonej przez EMA w 2015 r. dotyczącej analizy związku przyczynowego między szczepionkami oraz występowaniem kompleksowego zespołu bólu regionalnego (*complex regional pain syndrome* - CRPS) i zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej (*postural orthostatic tachycardia syndrome* - POTS) u młodych kobiet. EMA potwierdziła, że dane nie wskazują na związek przyczynowy między szczepionkami (Cervarix®, Gardasil®/Silgard® i Gardasil 9®) a występowaniem CRPS lub POTS.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych/przeglądów systematycznych, w których oceniano bezpieczeństwo szczepionek przeciwko HPV są spójne z wynikami niniejszej analizy.

Wnioski końcowe

Zarówno szczepionka Cervarix®, jak również szczepionka Gardasil® i Gardasil9® są preparatami skutecznymi w prewencji zmian przedrakowych szyjki macicy, sromu oraz pochwy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt i kobiet. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 2 lub 3 (CIN2/3) oraz nieinwazyjny gruczolakorak szyjki macicy (AIS) zostały wykorzystane w badaniach klinicznych jako zastępcze markery raka szyjki macicy, co jest rekomendowane przez WHO. Szczepionki Gardasil® i Gardasil9® dodatkowo pozwalają zmniejszyć ryzyko brodawek narządów płciowych. W ramach randomizowanych badań klinicznych skuteczność szczepionki Cervarix® została potwierdzona w okresie obserwacji do 8,9 lat od podania pierwszej dawki szczepienia, natomiast skuteczność

szczepionki Gardasil® oceniano w okresie do 5 lat. Szczepionki przeciwko HPV charakteryzują się zadowalającym profilem bezpieczeństwa.

Szczepionka Cervarix®, jak i Gardasil® wykazują również pewien poziom ochrony krzyżowej, zmniejszając ryzyko śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy związanych z zakażeniem określonymi innymi onkogennymi typami HPV niż HPV-16 i HPV-18.

Szczepionka Cervarix® w porównaniu do szczepionki Gardasil® wykazuje silniejszą odpowiedź immunologiczną wobec HPV typu 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58. Przewagę tą zaobserwowano w okresie od 7 do 84 miesięcy po podaniu pierwszej dawki szczepienia.

Szczepionki Gardasil® oraz Gardasil9® charakteryzują się zbliżoną immunogennością i skutecznością wobec wirusa HPV typu 6, 11, 16 i 18. Szczepionka Gardasil9® w porównaniu do szczepionki Gardasil® zmniejsza ryzyko chorób związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52 i 58, w tym zmian przedrakowych szyjki macicy, sromu oraz pochwy.

Siła ocenianych interwencji (Cervarix®, Gardasil®) w porównaniu do placebo/braku szczepienia przeciwko HPV należy uznać za dużą a uzyskane wyniki za istotne klinicznie, pomimo niejednokrotnie stosunkowo wysokich wartości NNT (*Number Needed to Treat*). Trzeba jednak pamiętać, że ocenianą interwencją jest działanie profilaktyczne a nie lecznicze oraz uwzględniane jest ryzyko zachorowania w populacji ogólnej (nie u wszystkich zaszczepionych osób w przyszłości wystąpiłby analizowany punkt końcowy nawet, jeśli nie byłyby zaszczepione).

[Redacted text block]

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, że skuteczność praktyczna szczepień przeciwko HPV jest zbliżona do skuteczności eksperymentalnej. Wyniki większości odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że oceniane szczepionki są bezpieczne i dobrze tolerowane, nie wpływają na wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, chorób neurologicznych ani autoimmunologicznych.

Profil bezpieczeństwa ocenianych szczepionek należy uznać za akceptowalny, oceniane produkty lecznicze są dobrze tolerowane. Szczepionki przeciwko HPV nie wpływają na przebieg ciąży, ani nie zwiększają ryzyka wad wrodzonych u noworodków kobiet poddanych szczepieniu. Najczęściej występujące zdarzenia to zdarzenia niepożądane o charakterze miejscowym, takie jak ból, świąd, obrzęk oraz rumień, zdarzenia z reguły o łagodnym nasileniu.

[Redacted text block]



1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (Cervarix®) względem braku szczepienia przeciwko HPV w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cervarix®, a także porównanie efektywności klinicznej szczepionki Cervarix® z innymi, dostępnymi w Polsce, szczepionkami stosowanymi w ocenianym wskazaniu – Gardasil® i Gardasil9®.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [16] i spełnia wymagania dotyczące analiz klinicznych zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy z dnia 8 stycznia 2021 roku [26].

1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [24] jasno sprecyzowano badaną technologię profilaktyczną – Cervarix®, stosowaną w określonej sytuacji klinicznej. Poniżej przedstawiono opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe).

1.2.1. Populacja

Populację stanowią dziewczęta i kobiety w wieku od 9 do 25 lat, niezależnie od narażenia na zakażenie HPV, status serologiczny lub obecność DNA HPV przed szczepieniem.

W analizie nie uwzględniano prac dotyczących oceny efektywności klinicznej szczepionek przeciwko HPV u chłopców i mężczyzn. Do analizy nie włączano również badań klinicznych przeprowadzonych w szczególnych grupach tj. osoby z niedoborem odporności immunologicznej, np. zakażone wirusem HIV ani badań oceniających efektywność szczepionek przeciwko HPV w leczeniu raka szyjki macicy lub śródnaślukowej neoplazji szyjki macicy.

Populacja uwzględniona w analizie jest węższa od populacji, w której oceniana technologia może być stosowana, uwzględniając zapisy „Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030”, w której wskazano, że wprowadzenie w Polsce szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) będzie realizowane od 2021 r. u dziewcząt w wieku dojrzewania.

Uzasadnienie wyboru populacji docelowej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [24] oraz w rozdziale 4.2.

1.2.2. Interwencja

Ocenianą interwencją jest dwuwalentna szczepionka przeciwko HPV - Cervarix®.

1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [24] zdecydowano, że w ramach analizy szczepionka Cervarix® zostanie porównana względem następujących interwencji:

- brak szczepienia przeciwko HPV/placebo niezawierające aktywnej substancji lub zawierające wyłącznie adiuwant szczepionki przeciwko HPV bez białka L1 HPV albo szczepionkę inną niż przeciwko HPV np. szczepionkę przeciwko WZW A,
- szczepionka czterowalentna Gardasil® (do analizy zostaną włączone również badania dla szczepionki Silgard® - inna nazwa handlowa, obok Gardasil®, szczepionki czterowalentnej przeciwko HPV, która nie jest obecnie dostępna na rynku),
- szczepionka dziewięciowalentna Gardasil9®.

Uzasadnienie wyboru komparatorów [24]

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, z technologiami: najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą. Wybrane komparatory mają odpowiadać warunkom polskim [1].

Dodatkowo zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w ramach analizy należy porównać ocenianą interwencję z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku) [26].

W obecnej chwili żadna z dostępnych na rynku szczepionek przeciwko HPV nie jest finansowana ze środków publicznych powszechnie w Polsce (z wyj. lokalnych programów polityki zdrowotnej), dlatego brak refundowanej technologii opcjonalnej, z którą można byłoby porównać szczepionkę Cervarix®.

Obecną praktyką w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy w Polsce jest skrining cytologiczny. Wprowadzenie do programu profilaktyki prewencji pierwotnej opartej o masowe szczepienia przeciwko HPV nie stanowi podstawy do zmiany zasad prowadzenia przesiewu cytologicznego raka szyjki macicy i nie powinno zniechęcać kobiet już zaszczepionych do korzystania z badań cytologicznych. Szczepienia przeciwko HPV, jeśli zostaną wprowadzone do programu profilaktyki, będą funkcjonować zatem równolegle do skriningu cytologicznego i nie powinny go zastąpić, a tylko uzupełniać, dlatego skrining cytologiczny nie stanowi komparatora dla szczepień przeciwko HPV.

Brak szczepienia przeciwko HPV jest obecnie tzw. istniejącą praktyką (sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię) i będzie stanowić komparator dla szczepionki Cervarix® w analizach HTA.

Jedyną aktywną technologią opcjonalną, czyli procedurą medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, dla szczepionki Cervarix® jest natomiast każda inna dostępna na rynku szczepionka przeciwko HPV, tj. szczepionka Gardasil® lub szczepionka Gardasil9®, dlatego w ramach analiz porównane zostanie również szczepienie z zastosowaniem Cervarix® względem szczepienia z zastosowaniem innych dostępnych produktów - Gardasil® lub Gardasil9®.

W ramach wcześniej przeprowadzonej analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badania kliniczne opublikowane w postaci pełnych tekstów porównujące szczepionkę Cervarix® ze szczepionką Gardasil®, dlatego analiza zostanie oparta na badaniach bezpośrednio porównujących obie szczepionki. Dla punktów końcowych, które nie będą oceniane w badaniach bezpośrednio porównujących obie szczepionki, jeśli tylko będzie to możliwe, zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie poprzez wspólną grupę referencyjną (brak szczepienia przeciwko HPV/placebo).

Na podstawie wstępnej analizy klinicznej nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących Cervarix® z Gardasil9®, dlatego zdecydowano, że, jeśli takie badania nie zostaną odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie obu produktów leczniczych.

Uwzględniając zmianę zalecanego schematu szczepienia z zastosowaniem szczepionki Cervarix® w grupie dziewcząt do 14 roku życia (zmiana ze schematu 3-dawkowego na schemat 2-dawkowy), w analizie klinicznej przeprowadzone zostało również porównanie bezpośrednio schematu dwudawkowego względem schematu trzydawkowego Cervarix®.

1.2.4. Punkty końcowe

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV uwzględniono następujące punkty końcowe:

1. skuteczność (profilaktyka zmian przednowotworowych oraz raka szyjki macicy):
 - śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej małego stopnia (CIN1+),
 - śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej średniego stopnia (CIN2+),
 - śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej dużego stopnia (CIN3+),
 - przedinwazyjny (*in situ*) rak szyjki macicy,
 - inwazyjny rak szyjki macicy;
2. skuteczność (profilaktyka zmian przednowotworowych oraz raka sromu, pochwy i odbytu):
 - zmiany przedrakowe sromu, pochwy i odbytu (VIN, VaIN, AIN),
 - rak sromu, pochwy i odbytu,
 - infekcje i przetrwałe infekcje związane z zakażeniem HPV;
3. bezpieczeństwo:
 - zgon,
 - utrata z badania z powodu działań lub zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich działań lub zdarzeń niepożądanych,
 - ciężkie działania lub zdarzenia niepożądane,
 - działania lub zdarzenia niepożądane ogółem,
 - niespodziewane działania lub zdarzenia niepożądane ogółem,
 - istotne medycznie zdarzenia niepożądane,
 - poszczególne zdarzenia/działania niepożądane (spodziewane miejscowe i systemowe zdarzenia raportowane spontanicznie),
 - nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe oraz choroby autoimmunologiczne,
 - wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych, w tym na występowanie wad wrodzonych u niemowląt.

W analizie klinicznej przeprowadzonej na podstawie randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio szczepionkę Cervarix® ze szczepionką Gardasil® uwzględniono również następujące punkty końcowe dotyczące immunogenności:

- seropozytywność wobec HPV-16 i HPV-18,
- poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 w surowicy,
- protekcja krzyżowa – typy HPV-31, HPV-45 i inne (seropozytywność i poziom przeciwciał w surowicy).

Odpowiedź immunologiczna została również oceniona dla bezpośredniego porównania szczepionki Gardasil9[®] ze szczepionką Gardasil[®], a także dla porównania Cervarix[®] stosowanego w schemacie 3-dawkowym względem schematu 2-dawkowego (odpowiedź immunologiczna nie była oceniana dla porównań szczepienia przeciwko HPV względem braku szczepienia przeciwko HPV).

2. Problem zdrowotny

Populację docelową dla szczepionki Cervarix® stanowią osoby od ukończenia 9 roku życia, u których szczepionka Cervarix® może być stosowana w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami HPV.

Uwzględniając zapisy „Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030”, w której wskazano, że wprowadzenie w Polsce szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) będzie realizowane etapowo i od 2021 r. planuje się rozpocząć proces szczepień przeciwko HPV dziewcząt w wieku dojrzewania, populację docelową w niniejszej analizie stanowią dziewczęta w wieku dojrzewania, u których mogą wystąpić w przyszłości zmiany przednowotworowe narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) lub rak szyjki macicy i rak odbytu związane przyczynowo z określonymi onkogennymi typami HPV.

Rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer*) to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy, znacznie rzadziej występuje rak gruczołowy. Raka szyjki macicy (kod zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C53) poprzedza stan zwany śródnabłonkową (wewnątrz nabłonkową) neoplazją szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). **Rak sromu** (ang. *vulvar cancer*) to nowotwór złośliwy najczęściej pochodzenia nabłonkowego (w 90% przypadków to rak płaskonabłonkowy). Pierwotnego raka sromu (kod zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C51) poprzedza neoplazja śródnabłonkowa sromu (ang. *vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN). **Rak pochwy** (ang. *vaginal cancer*) to nowotwór złośliwy, który również najczęściej występuje w postaci raka płaskonabłonkowego. Raka pochwy (kod zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C52) poprzedza neoplazja śródnabłonkowa pochwy (ang. *vaginal intraepithelial neoplasia*, VAIN). **Rak odbytu** (ang. *anal cancer*) to natomiast nowotwór złośliwy wywodzący się z odbytu, także najczęściej typu raka płaskonabłonkowego (kod zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C21) [19, 20, 24].

Na podstawie danych Centrum Onkologii (Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN) w 2017 roku w Polsce na nowotwór złośliwy szyjki macicy oraz raka *in situ* szyjki macicy zachorowały odpowiednio 2 502 oraz 752 kobiety, co stanowiło blisko 4% zachorowań na wszystkie choroby nowotworowe u kobiet. Najwięcej zachorowań na nowotwór złośliwy szyjki macicy odnotowuje się u kobiet w wieku 55-69 lat (raka *in situ* szyjki macicy diagnozuje się natomiast najczęściej u kobiet w wieku 30-39 lat). W 2017 roku z powodu choroby nowotworowej szyjki macicy zmarło w Polsce 1 609 kobiet. Nowotwór złośliwy szyjki macicy jest ósmą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce (po nowotworze złośliwym oskrzela i płuca, sutka, jelita grubego, jajnika, trzustki,

trzonu macicy oraz żołądka). Rak sromu występuje stosunkowo rzadko, natomiast rak pochwy bardzo rzadko. Na podstawie danych Centrum Onkologii w 2017 roku w Polsce na nowotwór złośliwy sromu oraz pochwy zachorowało odpowiednio 539 oraz 106 kobiet. W okresie lat 1999-2017 obserwuje się wzrost liczby zachorowań na nowotwór złośliwy sromu, natomiast liczba zachorowań na nowotwór złośliwy pochwy utrzymuje się na względnie stałym poziomie. Rak sromu oraz rak pochwy występuje najczęściej u kobiet po 55. roku życia. W 2017 roku z powodu choroby nowotworowej sromu i pochwy zmarło w Polsce odpowiednio 315 i 56 kobiet. Rak kanału i brzegu odbytu występuje także stosunkowo rzadko. Częściej chorują kobiety niż mężczyźni, a wiek zachorowania to zwykle 60-65 lat. Na podstawie danych Centrum Onkologii w roku 2017 w Polsce na nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu zachorowało 186 kobiet, co stanowiło około 0,23% zachorowań na wszystkie choroby nowotworowe u kobiet. W 2017 roku z powodu choroby nowotworowej odbytu i kanału odbytu zmarło w Polsce 125 kobiet [24, 25].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [24].

3. Oceniana interwencja i komparatory

Najważniejsze informacje dotyczące dostępnych na rynku szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego - ocenianej interwencji (Cervarix®) oraz komparatorów (Gardasil®/Gardasil9®) opracowane na podstawie aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych, przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [24].

4. Metodyka analizy klinicznej

4.1. Etapy analizy klinicznej

W ramach prac nad analizą kliniczną w pierwszej kolejności sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych do analizy, następnie:

- opracowano strategię wyszukiwania odpowiedzi do zdefiniowanego problemu klinicznego,
- przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych w wybranych źródłach informacji medycznej,
- dokonano selekcji odnalezionych doniesień naukowych (na podstawie kryteriów włączenia oraz kryteriów wykluczenia),
- przygotowano formularze do ekstrakcji wyników oraz oceny badań klinicznych,
- scharakteryzowano oraz oceniono jakość i homogeniczność dostępnych doniesień naukowych,
- wyekstrahowano wyniki wszystkich włączonych badań klinicznych,
- przeprowadzono analizę wyników, w tym analizę ilościową - metaanalizy oraz analizę w podgrupach i analizę wrażliwości i porównanie pośrednie,
- opracowano podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcja danych odbywały się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do wyszukiwania informacji medycznych, który zawierał m.in. kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych

Kryteria włączenia:

Populacja:

Populację stanowią dziewczęta i kobiety w wieku od 9 do 25 lat, niezależnie od narażenia na zakażenie HPV, status serologiczny lub obecność DNA HPV przed szczepieniem.

Populacja uwzględniona w analizie jest węższa od populacji, w której oceniana technologia może być stosowana, uwzględniając zapisy „Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030”, w której

wskazano, że wprowadzenie w Polsce szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) będzie realizowane od 2021 r. u dziewcząt w wieku dojrzewania.

Subpopulacje:

W ramach analizy klinicznej przedstawiono również wyniki w podgrupach kobiet różniących się:

- wiekiem (dziewczęta do 15 r.ż.),
- statusem serologicznym oraz statusem DNA (seropozytywność / seronegatywność, DNA pozytywność / DNA negatywność na wybrane typy HPV: 16 i 18).

Interwencja:

- szczepionka dwuwalentna przeciwko HPV – Cervarix®

Szczepionka stosowana zgodnie z zalecanym schematem dawkowania opisanym w ChPL (uwzględniając również zmiany w zalecanym w ChPL schemacie dawkowania u dziewcząt do 14 r.ż., wprowadzone po przeprowadzeniu badań klinicznych, na podstawie których aktualnie zalecanym schematem dawkowania w tej grupie wiekowej jest schemat 2-dawkowy).

Komparatory:

- brak szczepienia przeciwko HPV/placebo niezawierające aktywnej substancji lub zawierające wyłącznie adiuwant szczepionki przeciwko HPV bez białka L1 HPV albo szczepionkę inną niż przeciwko HPV np. szczepionkę przeciwko WZW A,
- szczepionka czterowalentna Gardasil® (stosowana zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL) (do analizy włączane będą również badania dla szczepionki Silgard® - inna nazwa handlowa, obok Gardasil®, szczepionki czterowalentnej przeciwko HPV, obecnie niedostępna na rynku),
- szczepionka dziewięciowalentna Gardasil9® (stosowana zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL),

Wyboru komparatorów do analizy dokonano w ramach analizy problemu decyzyjnego [24].

Metodyka badań klinicznych:

- randomizowane badania kliniczne,

- raporty HTA i przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo szczepień przeciwko HPV (przeglądy spełniające kryteria systematyczności ocenione skalą AMSTAR [28] i które otrzymały co najmniej 5 punktów w tejże skali).

W analizie zostały uwzględnione wyłącznie prace opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano badania kliniczne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego, ponieważ na podstawie wstępnej analizy klinicznej ustalono, iż dostępnych jest co najmniej kilkanaście-kilkadziesiąt randomizowanych badań klinicznych dla szczepionek przeciwko HPV, które zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu).

W ramach wstępnej analizy klinicznej odnaleziono wiarygodne, aktualne przeglądy systematyczne oceniające efektywność praktyczną szczepionek przeciw HPV. Wobec tego, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, zdecydowano się dokonać oceny efektywności praktycznej jedynie na podstawie odnalezionych w przeglądzie systematycznym opracowań wtórnych, nie przeprowadzając wyszukania ukierunkowanego na odnalezienie badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (np. badania obserwacyjne).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT selekcja badań pierwotnych dotyczyła publikacji w języku polskim i angielskim (przeszukano anglojęzyczne oraz polskojęzyczne źródła informacji medycznej, przy czym nie dokonano zawężenia do języka publikacji ani w strategii wyszukiwania ani poprzez stosowanie filtrów w bazach informacji medycznej).

Punkty końcowe:

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV uwzględniono następujące punkty końcowe:

4. skuteczność (profilaktyka zmian przednowotworowych oraz raka szyjki macicy):
 - śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej małego stopnia (CIN1+),
 - śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej średniego stopnia (CIN2+),
 - śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej dużego stopnia (CIN3+),
 - przedinwazyjny (*in situ*) rak szyjki macicy,
 - inwazyjny rak szyjki macicy;
5. skuteczność (profilaktyka zmian przednowotworowych oraz raka sromu, pochwy i odbytu):
 - zmiany przedrakowe sromu, pochwy i odbytu (VIN, VaIN, AIN)
 - rak sromu, pochwy i odbytu,
 - infekcje i przetrwałe infekcje związane z zakażeniem HPV;

6. bezpieczeństwo:

- zgon,
- utrata z badania z powodu działań lub zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich działań lub zdarzeń niepożądanych,
- ciężkie działania lub zdarzenia niepożądane,
- działania lub zdarzenia niepożądane ogółem,
- niespodziewane działania lub zdarzenia niepożądane ogółem,
- istotne medycznie zdarzenia niepożądane,
- poszczególne zdarzenia/działania niepożądane (spodziewane miejscowe i systemowe zdarzenia raportowane spontanicznie),
- nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe oraz choroby autoimmunologiczne,
- wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych, w tym na występowanie wad wrodzonych u niemowląt.

W analizie klinicznej przeprowadzonej na podstawie randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio szczepionkę Cervarix® ze szczepionką Gardasil® uwzględniono również następujące punkty końcowe dotyczące immunogenności:

- seropozytywność wobec HPV-16 i HPV-18,
- poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 w surowicy,
- protekcja krzyżowa – typy HPV-31, HPV-45 i inne (seropozytywność i poziom przeciwciał w surowicy).

Odpowiedź immunologiczna została również oceniona dla bezpośredniego porównania innych szczepionek, tj. szczepionki Gardasil9® względem szczepionki Gardasil®, a także dla porównania szczepionki Cervarix® stosowanej w różnych schematach (odpowiedź immunologiczna nie była oceniana dla porównań szczepienia przeciwko HPV względem braku szczepienia przeciwko HPV/placebo).

Rodzaj i częstość innych poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych niż te wymienione powyżej (niespodziewane zdarzenia niepożądane) została oceniona na podstawie informacji zawartych w ChPL produktu Cervarix®.

Analiza została przeprowadzona przede wszystkim w populacji kobiet/dziewcząt, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego przed szczepieniem (populacja ITT) oraz w populacji kobiet/dziewcząt

DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki (populacja ITT-*naive*). Zdecydowano, że wyniki analizy zgodnej z protokołem (populacja PP) przedstawione zostaną jedynie w sytuacji, gdy wyniki dla populacji ITT bądź ITT-*naive* będą niedostępne.

Kryteria wykluczenia:

W analizie nie uwzględniano prac dotyczących oceny efektywności klinicznej szczepionek przeciwko HPV u chłopców i mężczyzn. Do analizy nie włączano również badań klinicznych przeprowadzonych w szczególnych grupach tj. osoby z niedoborem odporności immunologicznej, np. zakażone wirusem HIV ani badań oceniających efektywność szczepionek przeciwko HPV w leczeniu raka szyjki macicy lub śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy.

Wykluczano badania kliniczne, w których:

- oceniano szczepionki przeciwko HPV obecnie niedostępne na rynku albo stosowane w schemacie i dawkowaniu innym, niż ten określony w ChPL ocenianych produktów leczniczych,
- badania, w których oceniano szczepionki, które różniły się składem bądź postacią farmaceutyczną od tej opisanej w ChPL interwencji oraz tych, gdzie badano efektywność szczepienia z zastosowaniem szczepionek niewłaściwie przechowywanych.

W odniesieniu do komparatora w analizie nie uwzględniano badań klinicznych, w których porównywano pomiędzy sobą wyłącznie (tj. bez grupy placebo) różne schematy podania szczepienia przeciwko HPV z zastosowaniem tej samej szczepionki (z wyjątkiem porównania bezpośredniego schematu 2-dawkowego i 3-dawkowego szczepionki Cervarix®).

Nie włączano również badań obserwacyjnych i innych badań pierwotnych oceniających efektywność praktyczną ocenianych technologii medycznych. Ocena efektywności rzeczywistej, zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, została dokonana na podstawie systematycznych opracowań wtórnych, których dostępność została potwierdzona na etapie opracowywania protokołu przeglądu systematycznego, stwierdzając równocześnie ich aktualność i wiarygodność metodyczną.

Spośród doniesień wtórnych wykluczano raporty HTA oraz przeglądy systematyczne o niższej jakości/wiarygodności metodycznej (<5 pkt w skali AMSTAR). Wykluczano również opracowania wtórne, które skupiały się na ocenie wpływu szczepień przeciwko HPV tylko w krajach afrykańskich lub azjatyckich. Z analizy wykluczono przeglądy systematyczne/raporty HTA oceniające szczepienia

przeciwko HPV w ściśle określonych regionach geograficznych (np. Afryka), z wyjątkiem Europy i Ameryki Północnej.

Przeglądy niesystematyczne i prace poglądowe dotyczące ocenianej interwencji i komparatorów zostały wykluczone na etapie oceny doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów (weryfikacja wraz z oceną systematyczności i jakości prac).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT skupiono się na punktach końcowych istotnych klinicznie i odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. W odniesieniu do punktów końcowych w pracy nie analizowano wyników dotyczących punktów końcowych odnoszących się do immunogenności szczepionek przeciwko HPV (w tym poziom przeciwciał, serokonwersja), z wyjątkiem prac bezpośrednio porównujących szczepionki przeciwko HPV lub schematy szczepień, a także odnoszących się do m.in. infekcji wywołanych przez HPV, jeśli dostępne były wyniki dla innych istotnych klinicznie punktów końcowych. Nie analizowano również wyników dla poszczególnych niespodziewanych zdarzeń niepożądanych/działań niepożądanych. Nie oceniano punktów końcowych związanych z niezarejestrowanymi wskazaniami (np. profilaktyka zmian przednowotworowych i raka jamy ustnej oraz gardła).

4.3. Źródła danych

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wszystkich doniesień naukowych, które dotyczą rozpatrywanego problemu zdrowotnego i spełniają kryteria włączenia do analizy. Poszukiwano badań pierwotnych, a także m.in. już istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- The Cochrane Library,
- baza MEDLINE (przeszukanie przez PubMed),
- baza EMBASE,
- strony rejestrów badań klinicznych:
 - rejestr badań klinicznych - *ClinicalTrials.gov*,
 - rejestr badań RCT - *ISRCTN Register (International Standard Randomised Controlled Trial Number Register)*,
 - rejestr badań klinicznych - *EU Clinical Trials Register*,
- strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych:
 - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),

- Europejska Agencja Leków – *European Medicines Agency (EMA)*,
- Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – *Food and Drug Administration (FDA)*,
- Światowa Organizacja Zdrowia (*WHO*).

By odnaleźć wszystkie doniesienia naukowe, spełniające kryteria włączenia do analizy, wykorzystano również odniesienia bibliograficzne zawarte w odnalezionych publikacjach.

W analizie klinicznej przy wyszukiwaniu uwzględniono zarówno badania, których wyniki zostały opublikowane, jak również poszukiwano prac, których wyników nie opublikowano do tej pory (nieopublikowane zakończone badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań – rozdział 0), dzięki temu zmniejszono ryzyko nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu ze względu na błąd publikacji.

4.4. Strategia wyszukiwania

W ramach prac nad analizą opracowano strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego. Dla poszczególnych baz informacji medycznej starano się zastosować strategię wyszukiwania o możliwie najwyższej czułości. W żadnej z przeszukanych baz nie zawężano przeszukania do wybranych komparatorów (np. poprzez zastosowanie operatora „AND”). Wyszukiwania danych nie zawężano również odnośnie do punktów końcowych, a zawężenie w odniesieniu do metodyki prac (rodzaju doniesień naukowych) zastosowano tylko w bazach Medline i Embase ze względu na bardzo dużą liczbę pozycji bibliograficznych uzyskaną po zastosowaniu strategii wyszukiwania z użyciem słów kluczowych wyłącznie dotyczących populacji, interwencji i komparatorów (w bazie The Cochrane Library nie jest konieczne zawężanie przeszukania poprzez odpowiednią strategię wyszukiwania do przeglądów systematycznych i randomizowanych badań klinicznych, ze względu na konstrukcję i zakres tej bazy).

Użyte w strategiach wyszukiwania słowa kluczowe odnoszące się do populacji, interwencji/komparatorów oraz metodyki prac zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Strategie wyszukiwania zastosowane w najważniejszych bazach informacji medycznej nie różnią się czułością wyszukiwania (zastosowano te same słowa kluczowe we wszystkich bazach dla populacji i technologii medycznych).

Wyszukiwanie badań dotyczyło publikacji w języku angielskim oraz polskim. Przy wyszukiwaniu nie stosowano żadnych filtrów, a wyszukiwaniem objęty został przedział czasowy do dnia przeprowadzenia wyszukiwania.

Wyniki przeszukiwania poszczególnych źródeł informacji medycznej wraz ze szczegółową strategią uwzględniającą użyte operatory logiki Boole’a, słowa kluczowe i deskrytory, przedstawiono w aneksie (rozdział 21.2).

Tabela 1. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

| Obszar | Słowa kluczowe i deskrytory |
|---------------------------|--|
| Populacja | <i>papillomavirus infections, papillomavirus infection*, papillomavirus infection, papillomaviridae, HPV, HPV*, human papillomavirus, human papillomavirus*, human papilloma virus, human papilloma virus*</i> |
| Interwencja / komparatory | <i>papillomavirus vaccine, vaccines, vaccine, vaccin*, vaccination, immunization, immuni*, cervarix, gardasil, silgard, gardasil9, gardasil-9</i> |
| Metodyka prac | <i>metaanalysis, metaanalyses, meta-analysis, meta-analyses, systematic, systematically, evidence-based, scientific, structured, review, overview, review*, search, search*, database, database*, medline, pubmed, cochrane, embase, central, randomized, randomised, randomly, random*, RCT, singl*, doubl*, trebl*, tripl*, blind*, mask*, "single-blind", "double-blind", "triple-blind", blinding, open-label, placebo, placebo-controlled, controlled, trial, study</i> |

4.5. Selekcja informacji

Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych pod względem ich przydatności do analizy (spełnianie przyjętych kryteriów) przeprowadzono etapowo. Na początku dokonano selekcji na podstawie abstraktów i tytułów (włączano wszystkie prace uznane za spełniające kryteria włączenia przez co najmniej jednego analityka), a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji (prace uznane za przydatne przez dwóch analityków; w przypadku braku zgodności, decyzja była podejmowana w drodze konsensusu). Selekcja badań dokonywana była na podstawie przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriów włączania i wyłączenia (rozdział 4.2).

Na wszystkich etapach selekcja badań klinicznych była wykonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących niezależnie (). W ramach analizy oceniono stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji ().

4.6. Ocena jakości informacji

Analizę efektywności klinicznej oparto na dowodach naukowych o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w wytycznych AOTMiT (rozdział 21.7).

Ze względu na istnienie randomizowanych badań klinicznych na dużej populacji i bardzo dużą liczebność próby w badaniach klinicznych z grupą kontrolną, a także ocenę wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniach z grupą kontrolną, zdecydowano, iż w analizie zostaną uwzględnione tylko badania randomizowane.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT ocenę wiarygodności odnalezionych badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* (ocena za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* dla badań z randomizacją) (Tabela 178) [16].

Wszystkie odnalezione badania randomizowane oceniono także dodatkowo w skali Jadad. Wynik uzyskany w tej skali mieści się w granicach od 0 do 5 punktów (im wyższy wynik, tym wyższa wiarygodność badania). Kwestionariusz oceny zawiera trzy podstawowe pytania:

- Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?
- Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?
- Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?

Za każdą odpowiedź „tak” należy przyznać 1 punkt, natomiast za każdą odpowiedź „nie” – 0 punktów. Dodatkowo należy doliczyć 1 punkt, jeśli opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa. W przypadku, w którym opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa, należy odjąć 1 punkt (Tabela 179) [17]. Do analizy włączane były wszystkie badania RCT bez względu na wynik uzyskany w skali Jadad.

Do oceny przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR (przyjęte w literaturze kryteria oceny: <5 pkt - przegląd o niskiej jakości, ≥5 i <9 pkt – przegląd o umiarkowanej jakości, ≥9 pkt – przegląd o wysokiej jakości) (Tabela 183) [28].

Zestawienie wszystkich prac włączonych do analizy klinicznej wraz z krytyczną oceną (*critical appraisal*) wykonano w oparciu o klasyfikację doniesień naukowych odnoszących się do terapii i dla każdego badania określono jego rodzaj zgodnie z tą klasyfikacją.

Formularze oceny pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych, w których wykorzystano wskazane powyżej narzędzia oceny wiarygodności doniesień naukowych zamieszczono w aneksie (rozdział 21.8). Zestawienie wszystkich prac włączonych do analizy klinicznej wraz z krytyczną oceną (*critical appraisal*) wykonano w oparciu o klasyfikację doniesień naukowych odnoszących się do terapii i dla każdego badania określono jego rodzaj zgodnie z tą klasyfikacją (rozdział 21.1).

Każda praca została oceniona niezależnie przez dwóch analityków biorących udział w pracach nad analizą kliniczną, a w przypadku rozbieżności, ostateczna ocena ustalana była w drodze konsensusu. Poprawność oceny badań klinicznych została oceniona dodatkowo przez innego analityka.

4.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z poszczególnych doniesień naukowych włączonych do analizy została dokonana przez trzech analityków () przy wykorzystaniu opracowanych wcześniej formularzy (wzory formularzy wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z opracowań przedstawiono w rozdziale 21.8), natomiast jej poprawność (zgodność z danymi źródłowymi) została oceniona dodatkowo przez innego analityka ().

W analizie bezpieczeństwa przyjęto nazewnictwo punktów końcowych za Wytycznymi AOTMiT, zgodnie z którymi zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*) to każde zdarzenie natury medycznej występujące po zastosowaniu u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego i wywołujące u niego negatywne skutki, niezależnie od tego, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem leczniczym lub badanym produktem leczniczym a tym zdarzeniem. Z kolei o działaniu niepożądanym (ang. *adverse drug reaction*) mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia natury medycznej występującego po zastosowaniu u pacjenta produktu leczniczego i wywołującego u niego negatywne skutki (w odniesieniu do działań niepożądanych zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym działaniem).

4.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

W ramach analizy przeprowadzono ocenę heterogeniczności włączonych badań w odniesieniu do m.in. okresu obserwacji oraz różnic w charakterystykach kobiet (w szczególności dotyczących wieku oraz statusu serologicznego itp.). Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem metodyki prac (m.in. rodzaju zastosowanego komparatora) oraz ich jakości i wiarygodności metodycznej, a także definiowania punktów końcowych. W razie stwierdzenia heterogeniczności, starano się określić jej źródło. Wykonywano następnie analizę wrażliwości (polegającą na wykluczeniu badań będących źródłem niejednorodności).

W ocenie skuteczności przedstawiono także wyniki badań klinicznych w podgrupach ze względu na:

- wiek,
- status serologiczny oraz status DNA (seropozytywność / seronegatywność, DNA pozytywność / DNA negatywność wobec wybranych typów HPV),
- typ analizy (ITT, ITT-naïve, a w niektórych sytuacjach również PP).

Heterogeniczność wyników poszczególnych badań uwzględnianych w analizie dla danego punktu końcowego badano również przy użyciu testu Cochran Q. Przyjęto, że wyniki badań włączonych do

analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla oceny heterogeniczności Cochran Q wartość p jest mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności wyników badań klinicznych ($p < 0,1$) założono, iż zostanie przeprowadzona kumulacja ilościowa metodą *random effect model*, natomiast w przypadku homogeniczności wyników ($p \geq 0,1$) - kumulacja ilościowa metodą *fixed effect model*.

4.9. Analiza statystyczna

Dane dostępne w badaniach klinicznych, tj. dane dotyczące liczby osób ogółem oraz liczby osób, u których wystąpił dany punkt końcowy, odsetki osób, wartości średnie, odchylenia standardowego, przedziały ufności oraz współczynniki istotności statystycznej (wartość p) zostały ekstrahowane z włączonych do analizy doniesień naukowych, a następnie na ich podstawie zostały przeprowadzone odpowiednie obliczenia i analizy przez dwóch analityków (██████████). Zarówno ekstrakcja, jak również obliczenia przeprowadzone w niniejszej analizie zostały poddane kontroli przez innego analityka (██████████).

Dla punktów końcowych dychotomicznych obliczono parametry względne (RR (*Relative Risk*) – ryzyko względne dla negatywnych punktów końcowych; RB (*Relative Benefit*) – korzyść względna dla pozytywnych punktów końcowych) i parametry bezwzględne (RD (*Risk Difference*) – bezwzględna różnica ryzyka; NNT – *Number Needed to Treat*; NNH – *Number Needed to Harm*) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Szczegółowe wyniki poszczególnych badań wraz z obliczonymi parametrami zestawiono w odniesieniu do danego punktu końcowego w formie tabelarycznej.

W ramach analizy przeprowadzono kumulację ilościową (metaanaliza) wyników randomizowanych badań klinicznych w przypadku, gdy były dostępne wyniki dla co najmniej 2 badań klinicznych w odniesieniu do danego punktu końcowego.

Dla punktów końcowych ciągłych, tam gdzie było to możliwe, obliczono wartość MD (*Mean Difference* – średnia różnica) dla poszczególnych badań klinicznych oraz WMD (*Weighted Mean Difference* - średnia ważona różnica) dla kumulacji ilościowej wyników w metaanalizach wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Wyniki poszczególnych prac w odniesieniu do danego punktu końcowego zestawiono również w formie tabelarycznej.

W przypadku rozbieżności między danymi i wynikami dla poszczególnych punktów końcowych prezentowanymi w publikacjach a wynikami przedstawionymi w rejestrach badań klinicznych (w tym w rejestrze ClinicalTrials.gov) w analizie uwzględniano dane i wyniki z recenzowanych publikacji pełnotekstowych.

Poszukiwano badań klinicznych bezpośrednio porównujących oceniane produkty lecznicze Cervarix®, Gardasil® i Gardasil 9®. Przyjęto jednak, iż w przypadku braku takich prac przeprowadzone zostanie

porównanie pośrednie, jeśli będzie to możliwe. W celu oceny możliwości dokonania takiego porównania przeprowadzono ocenę heterogeniczności włączonych badań w odniesieniu do m.in. okresu obserwacji oraz różnic w charakterystykach populacji i interwencji w ramieniu komparatora. Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem metodyki prac oraz ich jakości i wiarygodności metodycznej. Przyjęto, iż ewentualne porównanie pośrednie zostanie przeprowadzone z dostosowaniem metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo, inna szczepionka). Przed przystąpieniem do porównania pośredniego, przedyskutowany zostanie wybór prac, na których porównanie będzie się opierać. Wybór ten powinien umożliwić przeprowadzenie porównania na podstawie prac jak najlepiej dopasowanych pod względem metodyki, zastosowanego komparatora, populacji i wiarygodności metodycznej, dla zbliżonych okresów obserwacji i dla jak największej liczebnie próby. Zdecydowano, iż w przypadku stwierdzenia znacznych różnic pomiędzy badaniami klinicznymi wstępnie zakwalifikowanymi do porównania pośredniego, w szczególności w zakresie definicji punktów końcowych, analitycy mogą odstąpić od jego przeprowadzenia. Dla wszystkich wyników użytych do porównania pośredniego zostanie obliczone ryzyko wyjściowe, które powinno być zbliżone dla obu porównywanych interwencji. Znaczne różnice w wartościach ryzyka wyjściowego, mogą świadczyć o tym, że populacje w badaniach dla ocenianych interwencji nie były porównywalne, a wyniki porównania pośredniego należy traktować z dużą ostrożnością, które same w sobie i tak jest obarczone dużą niepewnością i ryzykiem błędu.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z programu StatsDirect (wersja 3.3.4) oraz MS Excel 2013.

5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Wyszukiwanie doniesień naukowych w najważniejszych bazach danych przeprowadzono 5 sierpnia 2020 roku. W wyniku przeszukiwania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3, zarówno najważniejszych baz informacji medycznej, takich jak Medline, Embase i The Cochrane Library, jak również rejestrów badań klinicznych, odnaleziono łącznie 7 296 doniesienia naukowe (w tym powtarzające się tytuły). Wyniki przeszukania baz przedstawiono w rozdziale 21.2.

Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy 405 doniesień naukowych. Publikacje te, a także dodatkowe 2 prace uzyskane z przeglądu odniesień bibliograficznych zawartych we wstępnie włączonych publikacjach (łącznie 407 doniesień naukowych), zweryfikowano pod kątem spełniania kryteriów włączenia bądź kryteriów wykluczenia na podstawie pełnych tekstów. Dodatkowo 9 nowych prac uzyskano po przeprowadzeniu w dniu 29 stycznia 2021 roku aktualizacji wyszukiwania (tylko 2 z tych prac spełniały kryteria włączenia i zostały uwzględnione w analizie - jeden przegląd systematyczny oraz jedno badanie randomizowane).

Spośród 416 prac, 139 doniesień naukowych włączono do analizy:

- 29 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 92 doniesieniach naukowych) [68-159],
- 33 przeglądy systematyczne i/lub raporty HTA dotyczące oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV (opisane w 34 doniesieniach naukowych) [160-193],
- 13 komunikatów/informacji instytucji zajmujących się m.in. monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa,

natomiast 270 doniesień naukowych [194-463] wykluczono z analizy na pierwszym etapie wyszukania oraz 7 prac zostało wykluczonych na etapie aktualizacji wyszukiwania [464-470]).

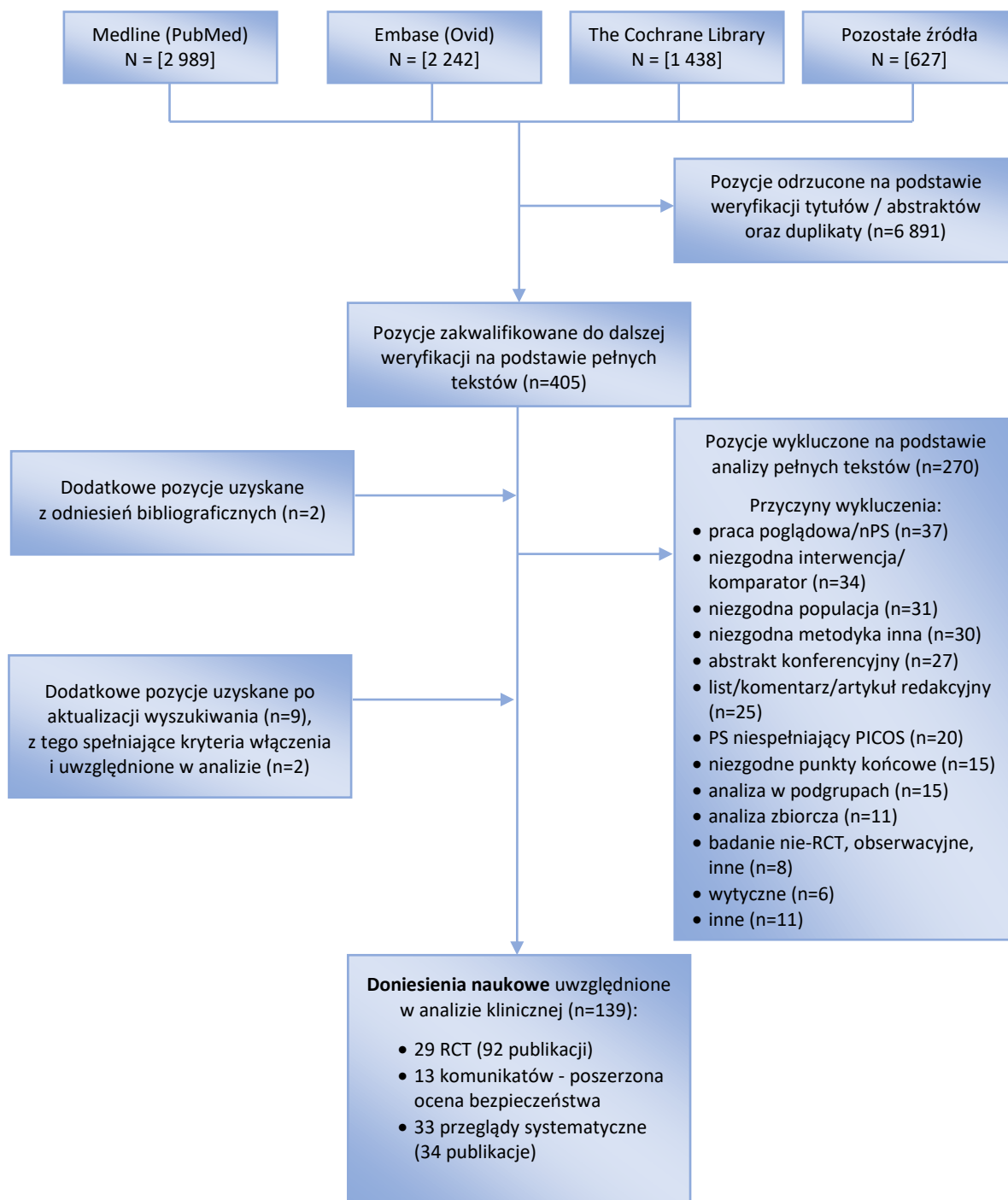
Wśród 29 randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy znajdują się:

- 5 badań klinicznych porównujących szczepionkę Cervarix® ze szczepionką Gardasil®,
- 13 badań klinicznych porównujących szczepionkę Cervarix® z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV,
- 7 badań klinicznych porównujących szczepionkę Gardasil® z placebo/ brakiem szczepienia przeciwko HPV,
- 2 badania kliniczne porównujące szczepionkę Gardasil® ze szczepionką Gardasil9®,
- 2 badania kliniczne porównujące szczepionkę Cervarix® stosowaną w schemacie 3-dawkowym względem Cervarix® w schemacie 2-dawkowym.

Rysunek poniżej (Rysunek 1) przedstawia proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych wraz z najważniejszymi przyczynami wykluczenia prac na etapie weryfikacji pełnych tekstów. W rozdziale 21.5 przedstawiono natomiast szczegółowo przyczyny wykluczenia wszystkich 270 doniesień naukowych wykluczonych z analizy na etapie weryfikacji w oparciu o pełne teksty oraz 7 doniesień naukowych wykluczonych z analizy na etapie aktualizacji wyszukiwania. Najczęstszą przyczyną wykluczenia prac była metodyka niezgodna z przyjętymi kryteriami włączenia, w tym przeglądy systematyczne o niskiej jakości lub niesystematyczne, prace pogładowe, analizy wtórne, analizy w podgrupach lub zbiorcze, komentarze i listy, abstrakty konferencyjne lub badania nierandomizowane.

Odnotowano całkowitą zgodność między analitykami () dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Wynika to po części z tego, iż przy włączaniu badań klinicznych do analizy nie stosowano zawężeń w stosunku do m.in. jakości randomizowanych badań klinicznych ani okresu obserwacji, a kryteria włączenia odnoszące się do populacji, interwencji, komparatora oraz punktów końcowych były stosunkowo szerokie (np. włączano wszystkie badania, w których uczestniczyły kobiety niezależnie od statusu serologicznego przed szczepieniem) i dokładnie specyfikowane. Dodatkowo analiza stanowi w dużej mierze aktualizację analizy klinicznej przeprowadzonej dla szczepionki Cervarix® w 2013 roku (analiza ta została oceniona przez AOTMiT), choć kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych zostały w pewnym stopniu zmodyfikowane, dostosowując analizę do aktualnych wymagań oraz uwzględniając zmiany m.in. wskazań do stosowania ocenianej interwencji, czy też nowe technologie stosowane w ocenianym wskazaniu.

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA)



6. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

6.1. Charakterystyka badań RCT porównujących Cervarix® vs Gardasil®

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 4.4 odnaleziono 5 randomizowanych badań klinicznych, w którym oceniano odpowiedź immunologiczną oraz bezpieczeństwo szczepionki dwuwalentnej względem szczepionki czterowalentnej.

Grupa obejmowała łącznie 1 260 dziewcząt i kobiet, z tego 627 osób włączono do grupy Cervarix®, natomiast do grupy Gardasil® zostało przydzielonych 633 osób. W 2 badaniach uczestniczyły wyłącznie dorosłe kobiety od 18 roku życia, w 3 pozostałych pracach dziewczęta od 9 do 14/15 roku życia. W jednym z badań (HPV-010) uczestniczyły kobiety w wieku od 18 do 45 lat, natomiast w ramach niniejszej analizy wykorzystano dane jedynie dla podgrupy kobiet w wieku od 18 do 26 lat, tam gdzie było to możliwe.

W żadnym z badań nie oceniano punktów końcowych dotyczących skuteczności porównywanych szczepionek, a włączone badania były ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa oraz odpowiedzi immunologicznej. Przed włączeniem do badania seronegatywność wobec HPV-16 była obserwowana u 75-100% uczestniczek, zarówno w grupie badanej, jak również kontrolnej, natomiast brak przeciwciał przeciwko HPV-18 stwierdzono u 89-100% osób w obu grupach, w zależności od badania.

W jednej pracy (Leung 2015) obie szczepionki podawano w schemacie 2-dawkowym (dodatkowa grupa, w której zastosowano schemat 3-dawkowy nie została uwzględniona w niniejszej analizie), natomiast w pozostałych pracach zastosowano schemat 3-dawkowy. Szczepionka Cervarix® we wszystkich badaniach klinicznych podawana była zgodnie ze schematem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (podanie domięśniowe w 0., 1. i 6. miesiącu lub 0. i 5-13. miesiącu w zależności od wieku). Podobnie szczepionka Gardasil® podawana była zgodnie ze schematem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (podanie domięśniowe w 0., 2. i 6. miesiącu lub w 0. i 6. miesiącu w zależności od wieku).

Okres obserwacji we włączonych badaniach wynosił od 7 miesięcy do nawet 84 miesięcy, natomiast główna analiza dotycząca immunogenności szczepionek w większości badań została zaplanowana w 7. miesiącu badania (1. miesiąc po podaniu ostatniej dawki szczepionki).

Badaniem o najniższej wiarygodności była praca Herrin 2014. Była to próba niezaślepienia, w której nie opisano metody randomizacji. Pozostałe prace (Draper 2013, HPV-010, Leung 2015 oraz Sangar 2015) oceniono jako badania kliniczne o stosunkowo wysokiej wiarygodności.

Zestawienie najważniejszych informacji w odniesieniu do uwzględnionych w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych dla porównania szczepionki Cervarix® względem szczepionki Gardasil® przedstawiono poniżej (Tabela 2, Tabela 3), natomiast szczegółowe informacje dotyczące tych prac wraz ze szczegółową oceną wiarygodności przeprowadzoną zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane przedstawiono w aneksie (rozdział 21.1).

Tabela 2. Charakterystyka badań RCT dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Populacja | Okres obserwacji | Liczba osób | Liczba (%) osób HPV-16 seronegatywnych | | Liczba (%) osób HPV-18 seronegatywnych | | Podtyp badania* | Ocena# |
|-------------|------------------------------|------------------|---------------------------------------|--|-----------------------|--|-----------------------|-----------------|--------|
| | | | | Cervarix® | Gardasil® | Cervarix® | Gardasil® | | |
| Draper 2013 | Dziewczęta w wieku 12-15 lat | 84 mies. | 96 vs 102 | 94 (100) | 90 (97) | 93 (99) | 93 (100) | IIA | 4/5 |
| Herrin 2014 | Dziewczęta w wieku 12-15 lat | 24 mies. | 12 vs 15 | bd | bd | bd | bd | IIA | 2/5 |
| HPV-010 | Kobiety w wieku 18-45 lat | 60 mies. | 553 vs 553 132 vs 137 ^b | 290 (78) ^a | 271 (75) ^a | 330 (89) ^a | 323 (89) ^a | IIA | 4/5 |
| Leung 2015 | Dziewczęta w wieku 9-14 lat | 36 mies. | 356 vs 348 | 352 (98) | 349 (98) | 356 (99) | 355 (99) | IIA | 4/5 |
| Sangar 2015 | Kobiety w wieku 18-25 lat | 7 mies. | 31 vs 31 | 31 (100) | 31 (100) | 31 (100) | 31 (100) | IIA | 2/5 |

* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii w wytycznych AOTMiT; # - ocena wiarygodności w skali Jadad; ^a – dotyczy populacji PP dla wszystkich grup wiekowych, ^b – liczba kobiet w podgrupie 18-26 lat

Tabela 3. Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Rodzaj błędu | HPV-010 | Draper 2013 | Herrin 2014 | Leung 2015 | Sangar 2015 |
|--|---------|-------------|-------------|------------|-------------|
| błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji | + | + | ? | + | ? |
| błąd selekcji wynikający z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup i ukrycie kodu alokacji | + | ? | ? | + | + |
| błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego | + | + | - | + | ? |
| błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę | + | + | ? | + | + |

| Rodzaj błędu | HPV-010 | Draper 2013 | Herrin 2014 | Leung 2015 | Sangar 2015 |
|--|---------|-------------|-------------|------------|-------------|
| błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych | + | ? | ? | + | ? |
| błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych | + | + | + | + | ? |

6.2. Charakterystyka badań RCT porównujących Cervarix® vs brak szczepienia przeciwko HPV

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 4.4 odnaleziono 13 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Cervarix® względem placebo/braku szczepienia przeciwko HPV.

Grupa obejmowała łącznie 45 043 dziewcząt i kobiet, z tego 24 823 osób włączono do grupy badanej, natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 20 220 osób. W 2 badaniach uczestniczyły wyłącznie dorosłe kobiety, w 3 pracach dziewczęta i dorosłe kobiety od 15 roku życia, natomiast w 7 badaniach klinicznych brały udział wyłącznie dziewczęta w wieku od 9-12 lat do 13-17 lat, a w jednym badaniu dziewczęta i kobiety w wieku 10-25 lat. W żadnym z badań, w których uczestniczyły wyłącznie dziewczęta do 15 roku życia, nie oceniano takich punktów końcowych jak CIN1+ oraz infekcje wirusowe i badania te były ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa oraz odpowiedzi immunologicznej.

Seronegatywność wobec HPV-16 była obserwowana u 80-100% uczestniczek, zarówno w grupie badanej, jak również kontrolnej, natomiast brak przeciwciał przeciwko HPV-18 stwierdzono u od 75 do 100% osób w obu grupach przed szczepieniem w zależności od badania.

We wszystkich badaniach szczepionka Cervarix® była porównywana z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV. W 5 pracach placebo zawierało szczepionkę przeciwko WZW A, w dwóch pracach szczepionkę przeciwko WZW B, a w innej szczepionkę przeciwko WZW AB. W pozostałych 5 badaniach placebo zawierało wyłącznie Al(OH)₃ (4 prac) lub stanowiło brak interwencji (1 praca). Szczepionka Cervarix® we wszystkich badaniach klinicznych podawana była zgodnie ze schematem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (podanie domięśniowe w 0., 1. i 6. miesiącu), aczkolwiek w obecnie aktualnym dokumencie ChPL w podgrupie wiekowej 9-14 lat zaleca się stosowanie schematu 2-dawkowego.

Najkrótszy okres obserwacji wynosił 7 miesięcy (3 badania), natomiast najdłuższy okres obserwacji – do 9,4 lat (średnio 8,9 lat) (badanie HPV-001/007/023). W większości pozostałych prac okres obserwacji wynosił natomiast od 12 do 48 miesięcy.

Dwie spośród włączonych prac (HPV-029 oraz HPV-030) były badaniami trójramiennymi, których celem była ocena odpowiedzi immunologicznej występującej przy jednoczesnym podaniu szczepionki przeciwko HPV oraz WZW B lub WZW AB (w niniejszej analizie nie oceniano skuteczności szczepionek podawanych w skojarzeniu).

Badaniem o najniższej wiarygodności (1 na 5 punktów w skali Jadad) była praca Khatun 2012. Była to próba niezaślepienia, w której nie opisano metody randomizacji ani nie podano dokładnych przyczyn utraty z badania. Trzy prace oceniono jako badania kliniczne o bardzo wysokiej wiarygodności (5 na 5 punktów w skali Jadad) (HPV-009, HPV-001/007/023 oraz PATRICIA), natomiast pozostałe próby jako prace o stosunkowo wysokiej wiarygodności (3-4 punkty w skali Jadad).

Zestawienie najważniejszych informacji w odniesieniu do uwzględnionych w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych dla porównania szczepionki przeciwko HPV Cervarix® z placebo przedstawiono poniżej (Tabela 4, Tabela 5), natomiast szczegółowe informacje dotyczące tych prac wraz ze szczegółową oceną wiarygodności przeprowadzoną zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane przedstawiono w aneksie (rozdział 21.1).

Tabela 4. Charakterystyka badań RCT dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badanie | Populacja | Okres obserwacji | Liczba osób | Liczba (%) osób HPV-16 seronegatywnych | | Liczba (%) osób HPV-18 seronegatywnych | | Podtyp badania* | Ocena# |
|-----------------|---|--------------------------------|-------------------------|--|------------------------|--|------------------------|-----------------|--------|
| | | | | Cervarix® | PLC | Cervarix® | PLC | | |
| HPV-001/007/023 | Zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat | do 9,4 lat | 560 vs 553 | 366 (100) ^a | 355 (100) ^a | 366 (100) ^a | 355 (100) ^a | IIA | 5/5 |
| HPV-009 | Zdrowe kobiety w wieku 18-25 lat | ≥48 mies. (mediana 53,8 mies.) | 3 727 vs 3 739 | 222 (6) ^d | 266 (7) ^d | 95 (3) ^d | 93 (3) ^d | IIA | 5/5 |
| HPV-013 | Zdrowe dziewczęta w wieku 10-14 lat | 48 mies. | 1 035 vs 1 032 | 938 (91) ^c | bd | 938 (91) ^c | bd | IIA | 4/5 |
| HPV-021 | Zdrowe dziewczęta i kobiety w wieku 10-25 lat | 12 mies. | 450 vs 226 | 320 (84) | 156 (88) | 340 (90) | 154 (86) | IIA | 4/5 |
| HPV-029 | Zdrowe dziewczęta w wieku 9-15 lat | 12 mies. | 270 vs 271 ^b | 23 (9) ^d | bd | 14 (6) ^d | bd | IIA | 3/5 |
| HPV-030 | Zdrowe dziewczęta w wieku 9-15 lat | 12 mies. | 247 vs 247 ^b | 199 (91) ^a | bd | 202 (92) ^a | bd | IIA | 3/5 |

| Badanie | Populacja | Okres obserwacji | Liczba osób | Liczba (%) osób HPV-16 seronegatywnych | | Liczba (%) osób HPV-18 seronegatywnych | | Podtyp badania* | Ocena# |
|----------------------|--|------------------|----------------|--|-----------------------|--|-----------------------|-----------------|--------|
| | | | | Cervarix® | PLC | Cervarix® | PLC | | |
| HPV-032 | Zdrowe kobiety w wieku 20-25 lat | 48 mies. | 519 vs 521 | 97 (19) ^d | 83 (16) ^d | 89 (17) ^d | 75 (14) ^d | IIA | 3/5 |
| HPV-033 | Zdrowe dziewczęta w wieku 10-14 lat | 7 mies. | 160 vs 161 | 112 (93) ^a | 120 (84) ^a | 115 (96) ^a | 119 (93) ^a | IIA | 3/5 |
| HPV-038 | Zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat | 7 mies. | 149 vs 76 | 135 (92) ^a | 70 (92) ^a | 132 (91) ^a | 68 (89) ^a | IIA | 4/5 |
| HPV-040 ^e | Zdrowi chłopcy lub dziewczęta w wieku 12-15 lat | do 9 lat | 14837 vs 17338 | bd | bd | bd | bd | IIA | 3/5 |
| HPV-058 | Dziewczęta w wieku 9-17 lat | 12 mies. | 374 vs 376 | 326 (90,1) | 323 (98,0) | 338 (93,4) | 344 (94,8) | IIA | 3/5 |
| Khatun 2012 | Zdrowe dziewczęta w wieku 9-13 lat przed inicjacją seksualną | 7 mies. | 50 vs 17 | 50 (100) | 17 (100) | 50 (100) | 17 (100) | IIA | 1/5 |
| PATRICIA | Zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat | 48 mies. | 9319 vs 9325 | 7678 (82) | 7659 (82) | 8162 (88) | 8172 (88) | IIA | 5/5 |

* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii w wytycznych AOTMiT; # - ocena wiarygodności w skali Jadad; a – dotyczy populacji PP; b – liczba osób w grupie PLC; c - liczba osób seronegatywnych wobec HPV-16 i 18; d - osoby seropoztywne; e – przedstawiona charakterystyka dotyczy populacji mieszanej dziewcząt i chłopców, w pracy nie podano osobno charakterystyki dla dziewcząt/chłopców

Tabela 5. Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu dla porównania Cervarix® vs PLC

| Rodzaj błędu | PATRICIA | HPV-001/007/023 | HPV-009 | HPV-013 | HPV-021 | HPV-029 | HPV-030 | HPV-032 | HPV-033 | HPV-038 | HPV-040 | HPV-058 | Khatun 2012 |
|--|----------|-----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-------------|
| błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji | + | + | + | + | + | + | + | ? | + | + | + | ? | ? |
| błąd selekcji wynikający z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup i ukrycie kodu alokacji | + | + | + | - | + | + | + | ? | + | + | + | + | ? |

| Rodzaj błędu | PATRICIA | HPV-001/007/023 | HPV-009 | HPV-013 | HPV-021 | HPV-029 | HPV-030 | HPV-032 | HPV-033 | HPV-038 | HPV-040 | HPV-058 | Khatun 2012 |
|--|----------|-----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-------------|
| błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego | + | + | + | + | + | ? | - | + | + | + | - | + | - |
| błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę | + | + | + | + | + | ? | - | + | + | + | - | + | ? |
| błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | ? | - |
| błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | + | + |

6.3. Charakterystyka badań RCT porównujących Gardasil® vs brak szczepienia przeciwko HPV

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 4.4 odnaleziono 7 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Gardasil® względem placebo/braku szczepienia przeciwko HPV.

Grupa obejmowała łącznie 19 578 dziewcząt i kobiet, z tego 9 875 osób włączono do grupy badanej, natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 9 703 osoby. W jednym badaniu uczestniczyły wyłącznie dorosłe kobiety (Yoshikawa 2013), w 3 pracach dziewczęta i dorosłe kobiety w wieku od 15-16 roku życia do 23-26 lat. W jednym badaniu klinicznym (Kang 2008) brały udział zarówno młode dziewczęta od 9 roku życia, jak również dorosłe kobiety, natomiast w dwóch pracach (Mugo 2015, V501-028) tylko dziewczęta w wieku od 9 lat do 17 lat.

W pracach, w których uczestniczyły młode dziewczęta seropozytywność wobec HPV-16 wynosiła 0%, natomiast w starszych grupach wiekowych sięgała około kilkunastu procent, zarówno w grupie badanej, jak również kontrolnej, natomiast przeciwciała przeciwko HPV-18 stwierdzono najczęściej

u mniej niż 5% osób w obu grupach przed szczepieniem niezależnie od wieku włączanych do badania osób, z wyjątkiem pracy Yoshikawa 2013, w której wynosiła kilkanaście procent.

We wszystkich badaniach szczepionka czterowalentna (Gardasil®/Silgard®) była porównywana z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV. We wszystkich 7 pracach placebo zawierało adiuwant szczepionki czterowalentnej/związki glinu. Szczepionka Gardasil/Silgard® podawana była zgodnie ze schematem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (podanie domięśniowe w 0., 2. i 6. miesiącu).

Najkrótszy okres obserwacji wynosił 7 miesięcy (2 badania), natomiast najdłuższy okres obserwacji – do 5 lat (badanie V501-007). W pozostałych pracach okres obserwacji wynosił natomiast od 23 miesięcy (Yoshikawa 2013) do 48 miesięcy (FUTURE I i II).

Odnalezione badania charakteryzowały się wysoką wiarygodnością. Wszystkie prace z wyjątkiem badania Mugo 2015 i V501-028 uzyskały 5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad. W pracy Mugo 2015 i V501-028 obniżono ocenę o dwa punkty z powodu braku opisu zastosowanej metody randomizacji oraz zaślepienia.

Zestawienie najważniejszych informacji w odniesieniu do uwzględnionych w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych dla porównania szczepionki przeciwko HPV Gardasil® z placebo przedstawiono poniżej (Tabela 6, Tabela 7), natomiast szczegółowe informacje dotyczące tych prac wraz ze szczegółową oceną wiarygodności przeprowadzoną zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane przedstawiono w aneksie (rozdział 21.1).

Tabela 6. Charakterystyka badań RCT dla porównania Gardasil® vs PLC

| Badanie | Populacja | Okres obserwacji | Liczba osób | Liczba (%) osób seropozytywnych | | Liczba (%) osób seropozytywnych | | Podtyp badania * | Ocena# |
|------------------------|---|------------------|--------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|---------------------|------------------|--------|
| | | | | Gardasil® | PLC | Gardasil® | PLC | | |
| FUTURE I | Zdrowe kobiety w wieku 16-24 lat | 48 mies. | 2723 vs 2732 | 312 (12) | 319 (12) | 93 (3) | 90 (3) | IIA | 5/5 |
| FUTURE II | Zdrowe kobiety w wieku 15-26 lat | 48 mies. | 6087 vs 6080 | 652 (11) | 688 (11) | 227 (4) | 236 (4) | IIA | 5/5 |
| Kang 2008 | Zdrowe dziewczęta w wieku 9-23 lat | 7 mies. | 117 vs 59 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2) | 0 (0) | IIA | 5/5 |
| V501-007 (Villa 2006) | Zdrowe kobiety w wieku 16-23 lat | 60 mies. | 277 vs 275 | 44 (16) ^a | 42 (15) ^a | 14 (5) ^a | 16 (6) ^a | IIA | 5/5 |
| V501-028 (Murata 2020) | Zdrowe kobiety (Japonki) w wieku 9-17 lat | 30 mis. | 82 vs 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | IIA | 3/5 |
| V501-046 (Mugo 2015) | Zdrowe dziewczęta w wieku 9-12 lat | 7 mies. | 80 vs 20 | 0 | 0 | 4 (5) | 0 | IIA | 3/5 |

| Badanie | Populacja | Okres obserwacji | Liczba osób | Liczba (%) osób HPV-16 seropozytywnych | | Liczba (%) osób HPV-18 seropozytywnych | | Podtyp badania * | Ocena# |
|---------------------------|--|------------------|-------------|--|-------------------------|--|-------------------------|------------------|--------|
| | | | | Gardasil® | PLC | Gardasil® | PLC | | |
| V501-027 (Yoshikawa 2013) | Zdrowe kobiety (Japonki) w wieku 18-26 lat | 23 mies. | 509 vs 512 | 94 (18,5) ^b | 100 (19,5) ^b | 94 (18,5) ^b | 100 (19,5) ^b | IIA | 5/5 |

* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii w wytycznych AOTMiT; # - ocena wiarygodności w skali Jadad; a – seropozytywność i/lub DNA pozytywność; b – HPV-6/11/16/18 seropozytywni lub DNA pozytywni

Tabela 7. Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu dla porównania Gardasil® vs PLC

| Rodzaj błędu | FUTURE I | FUTURE II | Kang 2008 | V501-007 | V501-027 | V501-028 | V501-046 |
|--|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji | + | + | + | + | + | ? | + |
| błąd selekcji wynikający z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup i ukrycie kodu alokacji | + | + | ? | ? | + | ? | ? |
| błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego | + | + | ? | + | + | + | ? |
| błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę | + | + | ? | + | + | ? | ? |
| błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych | + | + | + | + | ? | + | + |
| błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych | + | + | + | + | + | + | + |

6.4. Charakterystyka badań RCT porównujących Gardasil9® vs Gardasil®

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 4.4 odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność i/lub immunogenność oraz bezpieczeństwo szczepionki 9-walentnej Gardasil9® względem szczepionki 4-walentnej Gardasil®.

Grupa obejmowała łącznie 14 815 dziewcząt i kobiet, z tego 7 406 osób włączono do grupy Gardasil9®, natomiast do grupy Gardasil® zostało przydzielonych 7 409 osób. W pracy V503-001 uczestniczyły kobiety w wieku od 16 do 26 lat, natomiast w pracy V503-009 uwzględniono dziewczęta w wieku od 9 do 15 lat.

Tylko w jednym z badań oceniano punkty końcowe dotyczących skuteczności porównywanych szczepionek, drugie badanie było ukierunkowane wyłącznie na ocenę profilu bezpieczeństwa oraz odpowiedzi immunologicznej.

Przed włączeniem do badania seronegatywność wobec HPV-16 była obserwowana u blisko 20% uczestniczek w pracy V503-001, zarówno w grupie badanej, jak również kontrolnej, natomiast brak przeciwciał przeciwko HPV-18 stwierdzono u około 9% osób w obu grupach. W badaniu V503-009 przed szczepieniem 6% dziewcząt w grupie Gardasil9[®] oraz 11% w grupie Gardasil[®] było seropozytywnych wobec co najmniej jednego typu HPV zawartego w szczepionce.

W pracy V501-001 okres obserwacji wynosił do 6 lat (mediana 4 lata), natomiast w pracy V503-009 okres obserwacji wynosił 7 miesięcy.

Wiarygodność metodyczna obu badań jest wysoka (4-5 punkty w skali Jadad). W badaniu V503-009 nie przedstawiono metody zaślepienia. W obu pracach opisano metody randomizacji oraz podano dokładne przyczyny utraty z badania.

Zestawienie najważniejszych informacji w odniesieniu do uwzględnionych w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych dla porównania szczepionki Gardasil9[®] względem szczepionki Gardasil[®] przedstawiono poniżej (Tabela 8, Tabela 9), natomiast szczegółowe informacje dotyczące tych prac wraz ze szczegółową oceną wiarygodności przeprowadzoną zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane przedstawiono w aneksie (rozdział 21.1).

Tabela 8. Charakterystyka badania RCT dla porównania Gardasil9[®] vs Gardasil[®]

| Badanie | Populacja | Okres obserwacji | Liczba osób | Liczba (%) osób HPV-16 seropozytywnych | | Liczba (%) osób HPV-18 seropozytywnych | | Podtyp badania* | Ocena# |
|----------|-----------------------------|------------------|--------------|--|------------------------|--|------------------------|-----------------|--------|
| | | | | Gardasil9 [®] | Gardasil [®] | Gardasil9 [®] | Gardasil [®] | | |
| V503-001 | Kobiety w wieku 16-26 lat | 4 lata | 7106 vs 7109 | 1353 (19,4) | 1281 (18,3) | 637 (9,1) | 631 (9,0) | IIA | 4/5 |
| V503-009 | Dziewczęta w wieku 9-15 lat | 7 mies. | 300 vs 300 | 17 (5,7) ^a | 32 (10,7) ^a | 17 (5,7) ^a | 32 (10,7) ^a | IIA | 4/5 |

* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii w wytycznych AOTMIT; # - ocena wiarygodności w skali Jadad; a – wobec co najmniej jednego z typów HPV zawartych w szczepionce

Tabela 9. Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu dla porównania Gardasil9[®] vs Gardasil[®]

| Rodzaj błędu | V503-001 | V503-009 |
|--|----------|----------|
| błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji | + | + |
| błąd selekcji wynikający z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup i ukrycie kodu alokacji | + | + |
| błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego | + | + |
| błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę | + | + |

| Rodzaj błędu | V503-001 | V503-009 |
|--|----------|----------|
| błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych | + | + |
| błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych | + | + |

6.5. Charakterystyka badań RCT porównujących Cervarix® podawany w schemacie 2-dawkowym vs Cervarix® podawany w schemacie 3-dawkowym

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 4.4 odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne, w którym oceniano immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki dwuwalentnej Cervarix® podawanej w schemacie 3-dawkowym u kobiet w wieku 15-25 lat i w schemacie 2-dawkowym u dziewcząt w wieku 9-14 lat (badanie Romanowski 2016, Puthanakit 2016).

Grupa obejmowała łącznie 1 926 dziewcząt i kobiet, z tego 1 205 osób (w tym 162 kobiety w wieku 15-25 lat oraz 1 043 dziewczęta w wieku 9-14 lat) włączono do grupy, w której zastosowano schemat 2-dawkowy, natomiast do grupy stosującej schemat 3-dawkowy zostało przydzielonych 721 osób (w tym 639 kobiet w wieku 15-25 lat oraz 82 dziewcząt w wieku 9-14 lat).

W żadnym z badań nie oceniano takich punktów końcowych jak CIN1+ oraz infekcje wirusowe i badania te były ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa oraz odpowiedzi immunologicznej.

Przed szczepieniem seronegatywność wobec HPV-16 była obserwowana u 81-85% uczestniczek w grupie stosującej schemat 3-dawkowy oraz u 85-90% w grupie stosującej schemat alternatywny, natomiast brak przeciwciał przeciwko HPV-18 stwierdzono u odpowiednio 87-88% oraz 85-94% osób.

W pracy Romanowski 2016 okres obserwacji obejmował 5 lat, natomiast w pracy Puthanakit 2016 okres obserwacji to 3 lata.

Praca Puthanakit 2016 była badaniem trójramiennym, w którym oprócz schematu 3-dawkowego zastosowano dwa schematy 2-dawkowe, podając szczepionkę w schematach 0., 6. miesiąc i 0., 12. miesiąc.

W pracy Romanowski 2016 porównano natomiast immunogenność i bezpieczeństwo schematu rejestracyjnego (3 dawki 20/20 µg) z trzema innymi schematami szczepienia (schematy 2-dawkowe: 20/20 µg w miesiącu 0. i 6., 40/40 µg w miesiącu 0. i 6. oraz 40/40 µg w 0. i 2. miesiącu. W niniejszej analizie zaprezentowano wyniki dla porównania 3-dawkowego schematu szczepienia 20/20 µg (schemat rejestracyjny) ze schematem 2-dawkowym 20/20 µg w 0. i 6. miesiącu. Nie analizowano wyników w grupie kobiet stosujących dwa pozostałe schematy 2-dawkowe, ze względu na to,

iz w grupach tych szczepionka zawierała po 40 µg białka L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 16 i typu 18, a taki skład szczepionki nie został zarejestrowany do stosowania.

Wiarygodność metodyczna obu badań jest umiarkowana (3 punkty w skali Jadad). W badaniu Puthanakit 2016 próba była niezaślepiena, natomiast w pracy Romanowski 2016 zaślepienie obejmowało tylko część z porównywanych grup. W obu pracach opisano metodę randomizacji oraz podano dokładne przyczyny utraty z badania.

Zestawienie najważniejszych informacji w odniesieniu do uwzględnionych w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych dla porównania różnych schematów podania szczepionki przeciwko HPV Cervarix® przedstawiono poniżej (Tabela 10, Tabela 11), natomiast szczegółowe informacje dotyczące tych prac wraz ze szczegółową oceną wiarygodności przeprowadzoną zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane przedstawiono w aneksie (rozdział 21.1).

Tabela 10. Charakterystyka badania RCT dla porównania Cervarix® w schemacie 3-dawkowym vs 2-dawkowym

| Badanie | Populacja | Okres obserwacji | Liczba osób | Liczba (%) osób HPV-16 seronegatywnych | | Liczba (%) osób HPV-18 seronegatywnych | | Podtyp badania* | Ocena # |
|------------------------------|---------------------------------|------------------|-------------------|--|-------------------------|--|-------------------------|-----------------|---------|
| | | | | Cervarix® 3 dawki | Cervarix® 2 dawki | Cervarix® 3 dawki | Cervarix® 2 dawki | | |
| Puthanakit 2016 ^a | Zdrowe kobiety w wieku 9-42 lat | 36 mies. | 482 vs 550 vs 415 | 388 (80,8) | 493 (90,0) / 373 (89,9) | 422 (87,9) | 499 (91,7) / 388 (94,4) | IIA | 3/5 |
| Romanowski 2016 | Zdrowe kobiety w wieku 9-25 lat | do 60 mies. | 239 vs 240 | 203 (85) | 204 (85) | 207 (87) | 205 (85) | IIA | 3/5 |

* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii w wytycznych AOTMiT; # - ocena wiarygodności w skali Jadad; a – w badaniu uwzględniono 3 grupy, w których Cervarix® podawano w schematach 3-dawkowym (0.,1.,6. mies), 2-dawkowym (0.,6. mies) oraz 2-dawkowym (0.,12. mies.)

Tabela 11. Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu dla porównania Cervarix® w schemacie 3 dawkowym vs 2-dawkowym

| Rodzaj błędu | Romanowski 2016 | Puthanakit 2016 |
|--|-----------------|-----------------|
| błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji | + | + |
| błąd selekcji wynikający z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup i ukrycie kodu alokacji | + | + |
| błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego | - | - |
| błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę | - | - |
| błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych | ? | ? |
| błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych | + | + |

7. Wyniki bezpośredniego porównania Cervarix® vs Gardasil®

W ramach systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono 5 randomizowanych badań klinicznych (Draper 2013, Herrin 2014, HPV-010, Leung 2015, Sangar 2015), w których porównywano bezpośrednio immunogenność i/lub profil bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® względem szczepionki Gardasil® u kobiet. Okres obserwacji w tych badaniach wahał się od 7 do 84 miesięcy. Dla niektórych punktów końcowych przedstawiono wyniki dla 7-miesięcznego okresu obserwacji (miesiąc po podaniu trzeciej dawki szczepionki), a występowanie spodziewanych miejscowych i systemowych niepożądanych odczynów poszczeniennych oceniano w okresie 7 dni po podaniu każdej z dawek szczepienia. W niniejszej analizie w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w opublikowanych w postaci pełnego tekstu doniesieniach naukowych oraz w okresie jednego miesiąca po podaniu trzeciej dawki szczepienia.

W żadnym z odnalezionych badań nie oceniano takich punktów końcowych jak śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy, przedinwazyjny (*in situ*) rak szyjki macicy ani inwazyjny rak szyjki macicy. Nie oceniano również częstości występowania infekcji wirusem HPV, w tym przetrwałych infekcji HPV. W pracach oceniano wyłącznie odpowiedź immunologiczną (Draper 2013, Herrin 2014, HPV-010, Leung 2015), w tym stopień ochrony krzyżowej (Draper 2013, HPV-010), a także profil bezpieczeństwa obydwu szczepionek (Draper 2013, HPV-010, Leung 2015, Sangar 2015).

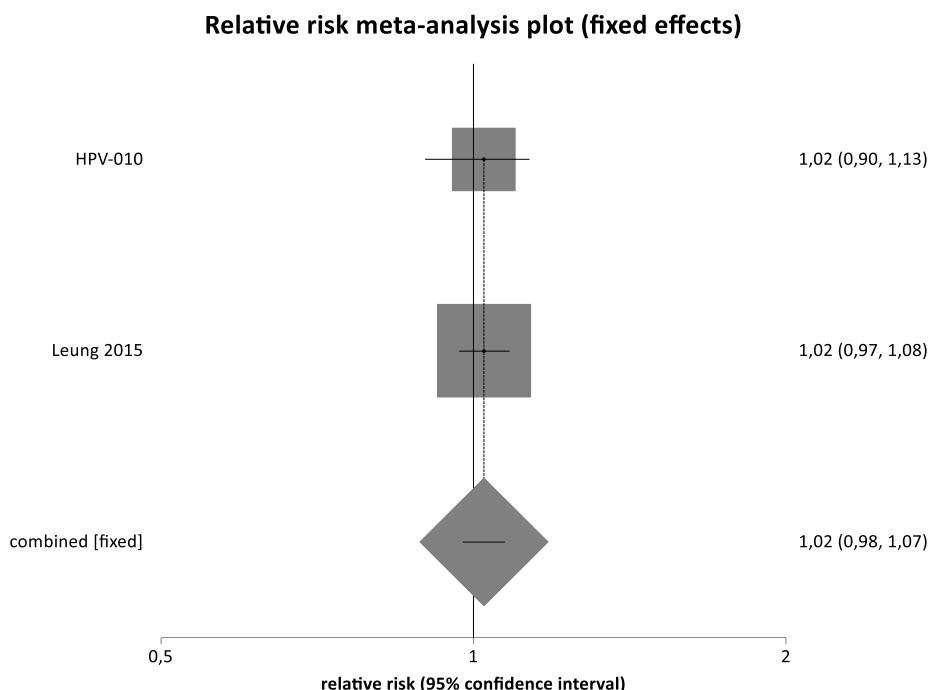
7.1. Odpowiedź immunologiczna

7.1.1. Seropozytywność wobec HPV-16 i HPV-18

Seropozytywność w pracach HPV-010 i Leung 2015 definiowano jako poziom przeciwciał neutralizujących ≥ 40 ED₅₀, gdzie ED₅₀ to dawka efektywna wywołująca 50% odpowiedzi. W badaniu Draper 2013 nie podano natomiast szczegółowej definicji tego punktu końcowego. Poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 oznaczano przy użyciu testu neutralizacji pseudowirionów PBNA (*Pseudovirion-Based Neutralisation Assay*) oraz przy zastosowaniu testu ELISA. Analizę przeprowadzono u osób, które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepionki oraz dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem) bez względu na status serologiczny i DNA HPV na początku badania, jak również w podgrupie osób seronegatywnych przed szczepieniem.

Po miesiącu od podania ostatniej dawki szczepienia w grupie zaszczepionych szczepionką Cervarix® i Gardasil® niezależnie od badania u wszystkich osób stwierdzono seropozytywność wobec HPV-16 w teście PBNA. Dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji seropozytywność wykazano u wszystkich osób w grupie Cervarix®, natomiast w grupie Gardasil® odsetek osób seropozytywnych nieco zmalał w 2 spośród 3 uwzględnionych w analizie badań, aczkolwiek był bliski 100%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby osób seropozytywnych wobec HPV-16 w żadnym z analizowanych badań i punktów czasowych. W wyniku kumulacji ilościowej wyników 2 badań również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby osób seropozytywnych (RB=1,02 [0,98; 1,07]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności między wynikami włączonych badań (Rysunek 2, Tabela 12).

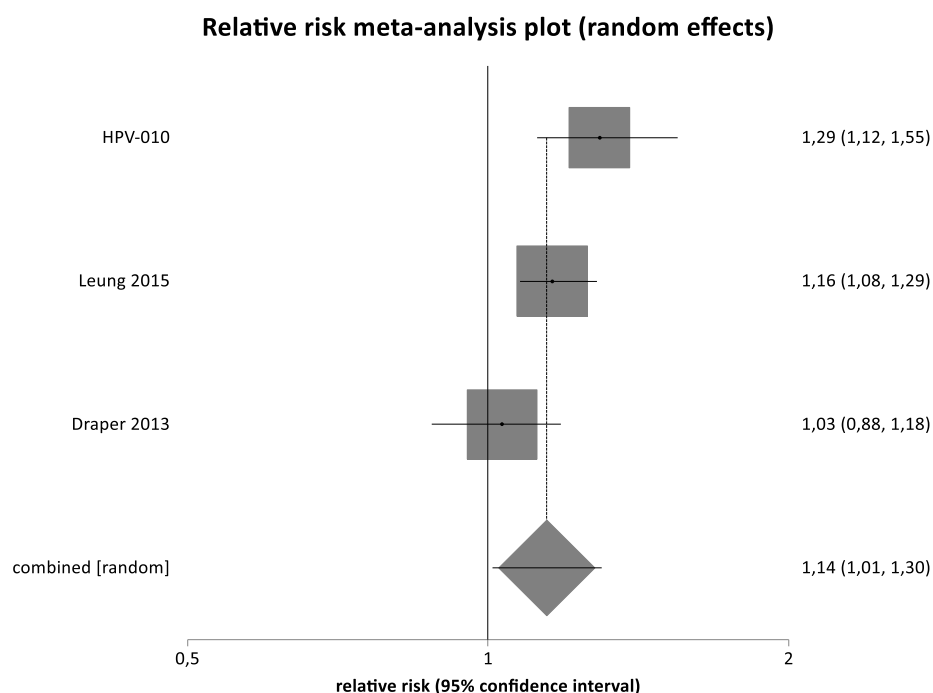
Rysunek 2. Seropozytywność wobec HPV-16 dla porównania Cervarix® vs Gardasil® (test PBNA)



Odsetek osób seropozytywnych wobec HPV-18 w grupie Cervarix® oraz Gardasil® był na poziomie 100% w siódmym miesiącu okresu obserwacji we wszystkich włączonych badaniach. Wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla 2 z 3 włączonych badań klinicznych wskazują natomiast na znaczny spadek odsetka osób seropozytywnych w grupie Gardasil® w porównaniu do grupy Cervarix®, gdzie odsetki te nadal utrzymywały się na poziomie 100%. W wyniku kumulacji ilościowej wyników dla najdłuższych okresów obserwacji z poszczególnych badań wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek osób seropozytywnych w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy Gardasil® (RB=1,14 [1,01; 1,30]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, która może wynikać z różnic w okresie obserwacji, wieku włączonych

do badania osób oraz zastosowanych schematów, jednak w przypadku wszystkich badań kierunek wyników jest taki sam (Rysunek 3, Tabela 12).

Rysunek 3. Seropozytywność wobec HPV-18 dla porównania Cervarix® vs Gardasil® (test PBNA)



Należy dodatkowo zauważyć, że odsetek osób seropozytywnych u osób szczepionych w schemacie 2-dawkowym (badanie Leung 2015) nie był mniejszy niż ten uzyskiwany przy zastosowaniu schematu 3-dawkowego (prace HPV-010, Draper 2013) w podobnym okresie obserwacji (Tabela 12).

Tabela 12. Seropozytywność wobec HPV-16 i HPV-18 (test PBNA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RB [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--|-----------------------|----------------|------------|----------------|-------------|--------------------------|---------------------------|--------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Seropozytywność wobec HPV-16 | | | | | | | | | |
| HPV-010 | 7 mies. | 132/132 | 100 | 137/137 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 7 mies. ^a | 104/104 | 100 | 103/103 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 60 mies. ^a | 35/35 | 100 | 39/40 | 97,5 | 1,02 [0,90; 1,13] | 0,03 [-0,08; 0,13] | NS | wysoki |
| Leung 2015 | 7 mies. | 90/90 | 100 | 93/93 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 7 mies. ^a | 90/90 | 100 | 91/91 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 36 mies. ^a | 89/89 | 100 | 83/85 | 97,6 | 1,02 [0,97; 1,08] | 0,02 [-0,02; 0,08] | NS | wysoki |
| Draper 2013 | 7 mies. | 91/91 | 100 | 97/97 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 84 mies. | 28/28 | 100 | 30/30 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 3-5 lat | 124/124 | 100 | 122/125 | 97,6 | 1,02 [0,98; 1,07] | 0,02 [-0,01; 0,06] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,000246 (df = 1) P = 0,9875 | | | | | | | | | |

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RB [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-------------------------------------|-----------------------|---|------------|----------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Seropozytywność wobec HPV-18 | | | | | | | | | |
| HPV-010 | 7 mies. | 132/132 | 100 | 137/137 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 7 mies. ^a | 118/118 | 100 | 131/131 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 60 mies. ^a | 39/39 | 100 | 40/52 | 76,9 | 1,29 [1,12; 1,55] | 0,23 [0,13; 0,36] | 5 [3; 8] | wysoki |
| Leung 2015 | 7 mies. | 90/90 | 100 | 93/93 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 7 mies. ^a | 90/90 | 100 | 93/93 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 36 mies. ^a | 89/89 | 100 | 75/87 | 86,2 | 1,16 [1,08; 1,29] | 0,14 [0,08; 0,23] | 8 [5; 13] | wysoki |
| Draper 2013 | 7 mies. | 91/91 | 100 | 97/97 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 84 mies. | 28/28 | 100 | 29/30 | 97 | 1,03 [0,88; 1,18] | 0,03 [-0,09; 0,17] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 3-7 lat | 156/156 | 100 | 144/169 | 85,2 | 1,14 [1,01; 1,30] | 0,13 [0,02; 0,24] | 8 [5; 47] | średni |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 8,31696 (df = 2) P = 0,0156 | | | | | | | |

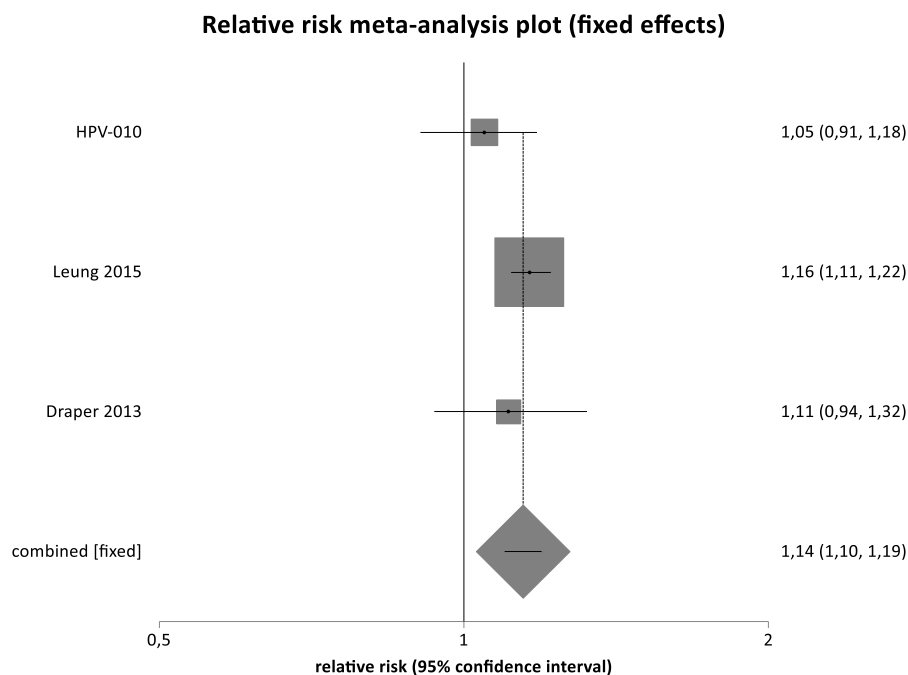
^a - w podgrupie osób seronegatywnych przed szczepieniem

Odsetek osób seropozytywnych wobec HPV-16 i HPV-18 określonych w teście ELISA przedstawiono w 3 odnalezionych pracach (HPV-010, Leung 2015, Draper 2013).

W obu analizowanych grupach, niezależnie od badania oraz okresu obserwacji, u wszystkich (Cervarix®) lub prawie wszystkich (Gardasil®) osób stwierdzono seropozytywność wobec HPV-16. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby osób seropozytywnych wobec HPV-16 w żadnym z analizowanych badań i punktów czasowych (Tabela 13).

Odsetek osób seropozytywnych wobec HPV-18 w grupie Cervarix® oraz Gardasil® był na poziomie 100% w siódmym miesiącu okresu obserwacji. W tym okresie obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji wskazują natomiast na ponad 10% spadek odsetka osób seropozytywnych w grupie Gardasil® w porównaniu do grupy Cervarix®, gdzie odsetki te dalej utrzymywały się na poziomie 100%. W wyniku kumulacji ilościowej wyników dla najdłuższych okresów obserwacji z poszczególnych badań wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść Cervarix® względem Gardasil® (RB=1,14 [1,10; 1,19]). Wartość NNT wynosi 8 [7; 11], co oznacza, iż podając 8 kobietom szczepionkę Cervarix® zamiast szczepionki Gardasil® u jednej z nich możemy stwierdzić seropozytywność wobec HPV-18 w okresie od 3 do 7 lat. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 4, Tabela 13).

Rysunek 4. Seropozytywność wobec HPV-18 dla porównania Cervarix® vs Gardasil® (test ELISA)



Należy dodatkowo zauważyć, że odsetek osób seropozytywnych u osób szczepionych w schemacie 2-dawkowym (badanie Leung 2015) był niemal identyczny jak ten uzyskiwany przy zastosowaniu schematu 3-dawkowego (badania HPV-010, Draper 2013) w podobnym okresie obserwacji (Tabela 13).

Tabela 13. Seropozytywność wobec HPV-16 i HPV-18 (test ELISA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RB [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-------------------------------------|-----------------------|----------------|------------|----------------|-------------|--------------------------|--------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Seropozytywność wobec HPV-16 | | | | | | | | | |
| HPV-010 | 7 mies. ^a | 91/91 | 100 | 86/86 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 60 mies. ^a | 31/31 | 100 | 35/35 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| Leung 2015 | 7 mies. | 331/331 | 100 | 325/325 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 7 mies. ^a | 330/330 | 100 | 327/327 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 36 mies. ^a | 318/318 | 100 | 304/306 | 99,3 | 1,01 [0,99; 1,02] | 0,01 [-0,01; 0,02] | NS | wysoki |
| Draper 2013 | 84 mies. | 28/28 | 100 | 30/30 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| Seropozytywność wobec HPV-18 | | | | | | | | | |
| HPV-010 | 7 mies. ^a | 95/95 | 100 | 100/100 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 60 mies. ^a | 31/31 | 100 | 38/40 | 95,0 | 1,05 [0,91; 1,18] | 0,05 [-0,06; 0,17] | NS | wysoki |
| Leung 2015 | 7 mies. | 331/331 | 100 | 325/325 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 7 mies. ^a | 334/334 | 100 | 331/331 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 36 mies. ^a | 322/322 | 100 | 267/310 | 86,1 | 1,16 [1,11; 1,22] | 0,14 [0,10; 0,18] | 8 [6; 10] | wysoki |
| Draper 2013 | 84 mies. | 28/28 | 100 | 27/30 | 90,0 | 1,11 [0,94; 1,32] | 0,10 [-0,03; 0,26] | NS | wysoki |
| Wynik | 3-5 lat | 381/381 | 100 | 332/380 | 87,4 | 1,14 [1,10; 1,19] | 0,13 [0,09; 0,16] | 8 [7; 11] | wysoki |

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RB [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-------------|------------------|---|---|-----------|---|-------------|-------------|--------------|-------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| metaanalizy | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,325052 (df = 2) P = 0,115 | | | | | | | |

^a - w podgrupie osób seronegatywnych przed szczepieniem

7.1.2. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 w surowicy

Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 oznaczano w surowicy przy użyciu testu neutralizacji pseudowirionów PBNA (*Pseudovirion-Based Neutralisation Assay*) oraz dodatkowo w dwóch pracach (HPV-010, Leung 2015) przy zastosowaniu testu ELISA. Główną analizę przeprowadzono w grupie osób, które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepionki oraz dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem) bez względu na status serologiczny i DNA HPV na początku badania. Dodatkowo przedstawiono wyniki w podgrupie osób seronegatywnych przed szczepieniem.

Wyniki badania HPV-010 pokazują, że GMT przeciwciał przeciwko HPV-16, jak również HPV-18, indukowanych szczepieniem, osiągnęły wartości maksymalne w 7. miesiącu badania czyli 1. miesiąc po podaniu ostatniej dawki szczepionki, a następnie spadały do 18. miesiąca od przyjęcia pierwszej dawki szczepionki, później utrzymywały się na zbliżonym poziomie do 60. miesiąca obserwacji. Wartości te kształtowały się podobnie niezależnie od zastosowanego testu (PBNA czy ELISA). W pracy tej wykazano dodatkowo, że niezależnie od punktu czasowego, w którym przeprowadzono pomiar, jak też analizowanej grupy wiekowej poziom przeciwciał przeciwko obu typom wirusa w przypadku zastosowania szczepionki Cervarix® przekraczał poziom przeciwciał uzyskany u kobiet eksponowanych w sposób naturalny na infekcję HPV-16 i HPV-18. W przypadku szczepionki Gardasil® poziom przeciwciał również przewyższał miana obserwowane u kobiet uprzednio naturalnie zakażonych HPV, u których zakażenie ustąpiło, aczkolwiek w przypadku przeciwciał przeciwko HPV-18 poziom ten był wyższy tylko w analizowanej w niniejszej pracy podgrupie kobiet w wieku 18-26 lat (w badaniu analizowano ponadto dwie inne podgrupy wiekowe, tj. 27-35 lat i 36-45 lat).

We wszystkich badaniach, w uwzględnionych podgrupach wiekowych oraz punktach pomiarowych do 84. miesiąca obserwacji wykazano istotną statystycznie przewagę szczepionki Cervarix® nad szczepionką Gardasil®, zarówno w populacji kobiet niezależnie od statusu serologicznego i DNA HPV na początku badania, jak również w grupie kobiet seronegatywnych i DNA negatywnych na początku badania. W pracy Herrin 2014 nie przedstawiono odpowiednich danych liczbowych, natomiast również wskazano na wyższe poziomy GMT u kobiet, które otrzymały Cervarix® w porównaniu z Gardasil® (istotne statystycznie różnice uzyskano w 7. miesiącu dla poziomu przeciwciał przeciwko HPV-16 oraz w 7. i 12. miesiącu dla poziomu przeciwciał przeciwko HPV-18).

Obliczenia przeprowadzone w ramach niniejszej pracy wykazały, że wyniki uzyskane w analizie zgodnej z protokołem dla wszystkich kobiet niezależnie od wieku (we wszystkich grupach wiekowych), liczby dawek, okresu obserwacji, rodzaju użytego testu (ELISA, PBNA) wskazują na istotnie statystycznie wyższy poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy Gardasil® (Tabela 14, Tabela 15).

Tabela 14. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 (test PBNA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Podgrupa | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | MD [95% CI] | GRADE |
|---|--------------------|-----------------------|-----------|----------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------------|--------|
| | | | N | Średnia [95% CI] | N | Średnia [95% CI] | | |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-16 | | | | | | | | |
| HPV-10 | podgrupa 18-26 lat | 7 mies. | 132 | 34417 [28161; 42063] | 137 | 10402 [8634; 12533] | 24 015 [16 796; 31 234] | wysoki |
| | | 7 mies. ^a | 104 | 36792 [29266; 46254] | 103 | 10053 [8136; 12422] | 26 739 [17 979; 35 499] | wysoki |
| | | 60 mies. ^a | 35 | 4118 [2742; 6184] | 40 | 530 [343; 818] | 3 588 [1 936; 5 240] | wysoki |
| Leung 2015 | 9-14 lat | 7 mies. | 90 | 52674 [44092; 62926] | 93 | 17699 [14176; 22098] | 34 975 [24953; 44997] | wysoki |
| | | 7 mies. ^a | 90 | 52674 [44092; 62926] | 91 | 18219 [14598; 22738] | 34 455 [24 392; 44 518] | wysoki |
| | | 36 mies. ^a | 89 | 4358 [3578; 5308] | 85 | 1129 [857; 1486] | 3 229 [2 326; 4 131] | wysoki |
| Draper 2013 | 12-15 lat | 7 mies. | 91 | 146979 [123167; 175394] | 97 | 45220 [35573; 57485] | 101 759 [73 970; 129 548] | wysoki |
| | | 84 mies. | 28 | 11661 [8272; 16439] | 30 | 2898 [1854; 4530] | 8 763 [4 730; 12 796] | wysoki |
| Herrin 2014 | 18-25 lat | 24 mies. | 8 | bd | 10 | bd | - | - |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-18 | | | | | | | | |
| HPV-10 | podgrupa 18-26 lat | 7 mies. | 132 | 16204 [13336; 19689] | 137 | 2301 [1859; 2849] | 13 903 [10 688; 17 118] | wysoki |
| | | 7 mies. ^a | 118 | 16487 [13383; 20310] | 131 | 2258 [1809; 2818] | 14 229,00 [10 729; 17 729] | wysoki |
| | | 60 mies. ^a | 39 | 1523 [968; 2395] | 52 | 126 [84; 190] | 1 397 [713; 2 081] | wysoki |
| Leung 2015 | 9-14 lat | 7 mies. | 90 | 23835 [19137; 29686] | 93 | 4329 [3303; 5674] | 19 506 [14 203; 24 809] | wysoki |
| | | 7 mies. ^a | 90 | 23835 [19137; 29686] | 93 | 4329 [3303; 5674] | 19 506 [14 203; 24 809] | wysoki |
| | | 36 mies. ^a | 89 | 1613,9 [1267,6; 2054,7] | 87 | 185,8 [140,4; 245,8] | 1 428 [1 039; 1 817] | wysoki |
| Draper 2013 | 12-15 lat | 7 mies. | 91 | 81434 [63352; 104676] | 97 | 17907 [13537; 23689] | 63 527 [42 651; 84 403] | wysoki |
| | | 12 mies. | 28 | 10489 [6617; 16626] | 30 | 3011 [1897; 4778] | 7 478 [2 591; 12 365] | wysoki |
| | | 84 mies. | 28 | 3201 [2149; 4768] | 30 | 799 [494; 1292] | 2 402 [1 117; 3 687] | wysoki |
| Herrin 2014 | 18-25 lat | 24 mies. | 8 | bd | 10 | bd | - | - |

^a - w podgrupie osób seronegatywnych przed szczepieniem

Tabela 15. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 (test ELISA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Podgrupa | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | MD [95% CI] | GRADE |
|---|--------------------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|----------------------|-------------------------|--------|
| | | | N | Średnia [95% CI] | N | Średnia [95% CI] | | |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-16 | | | | | | | | |
| HPV-10 | podgrupa 18-26 lat | 7 mies. ^a | 91 | 8864 [7252; 10835] | 86 | 3249 [2742; 3849] | 5 615 [3 776; 7 454] | wysoki |
| | | 60 mies. ^a | 31 | 1197 [830; 1725] | 35 | 232 [154; 350] | 965 [532; 1 398] | wysoki |
| Leung 2015 | 9-14 lat | 7 mies. | 331 | 8359 [7782; 8979] | 325 | 4940 [4489; 5437] | 3 419 [2 656; 4 182] | wysoki |
| | | 7 mies. ^a | 330 | 8244 [7678; 8852] | 327 | 5056 [4597; 5562] | 3 188 [2 428; 3 948] | wysoki |
| | | 12 mies. | 331 | 2248 [2052; 2462] | 325 | 1284 [1152; 1431] | 964 [716; 1 212] | wysoki |
| | | 12 mies. ^a | 325 | 2218 [2023; 2431] | 318 | 1285 [1151; 1434] | 933 [685; 1 181] | wysoki |
| | | 36 mies. ^a | 318 | 1061 [972; 1159] | 306 | 380 [333; 433] | 681 [575; 787] | wysoki |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-18 | | | | | | | | |
| HPV-10 | podgrupa 18-26 lat | 7 mies. ^a | 95 | 4247 [3537; 5098] | 100 | 757 [626; 915] | 3 490 [2 710; 4 270] | wysoki |
| | | 60 mies. ^a | 31 | 452 [282; 725] | 40 | 49,6 [33,0; 74,6] | 402 [192; 612] | wysoki |
| Leung 2015 | 9-14 lat | 7 mies. | 331 | 5292 [4869; 5751] | 325 | 1189 [1175; 1316] | 4 103 [3 656; 4 550] | wysoki |
| | | 7 mies. ^a | 334 | 5277 [4859; 5732] | 331 | 1207 [1093; 1333] | 4 070 [3 617; 4 523] | wysoki |
| | | 12 mies. | 331 | 1311 [1187; 1448] | 325 | 266 [236; 299] | 1 045 [911; 1 179] | wysoki |
| | | 12 mies. ^a | 328 | 1313 [1188; 1451] | 322 | 264 [234; 297] | 1 049 [914; 1 184] | wysoki |
| | | 36 mies. ^a | 322 | 487 [438; 541] | 310 | 71 [62; 81] | 416 [364; 468] | wysoki |

^a - w podgrupie osób seronegatywnych przed szczepieniem

7.1.3. Seropozytywność wobec innych serotypów niż HPV-16 i HPV-18

Seropozytywność wobec serotypów innych niż HPV-16 i HPV-18 przedstawiono w 2 z 4 odnalezionych badań klinicznych porównujących odpowiedź immunologiczną obu szczepionek.

W pracy HPV-010 seropozytywność definiowano jako poziom przeciwciał neutralizujących ≥ 40 ED₅₀, gdzie ED₅₀ to dawka efektywna wywołująca 50% odpowiedzi. W badaniu Draper 2013 nie podano informacji na ten temat. Poziom przeciwciał oznaczano przy użyciu testu neutralizacji pseudowirionów PBNA (*Pseudovirion-Based Neutralisation Assay*) oraz przy zastosowaniu testu ELISA. Wyniki przedstawiono dla analizy przeprowadzonej zgodnie z protokołem badania. W pracy HPV-010 analizę przeprowadzono u osób seronegatywnych i DNA negatywnych wobec badanego

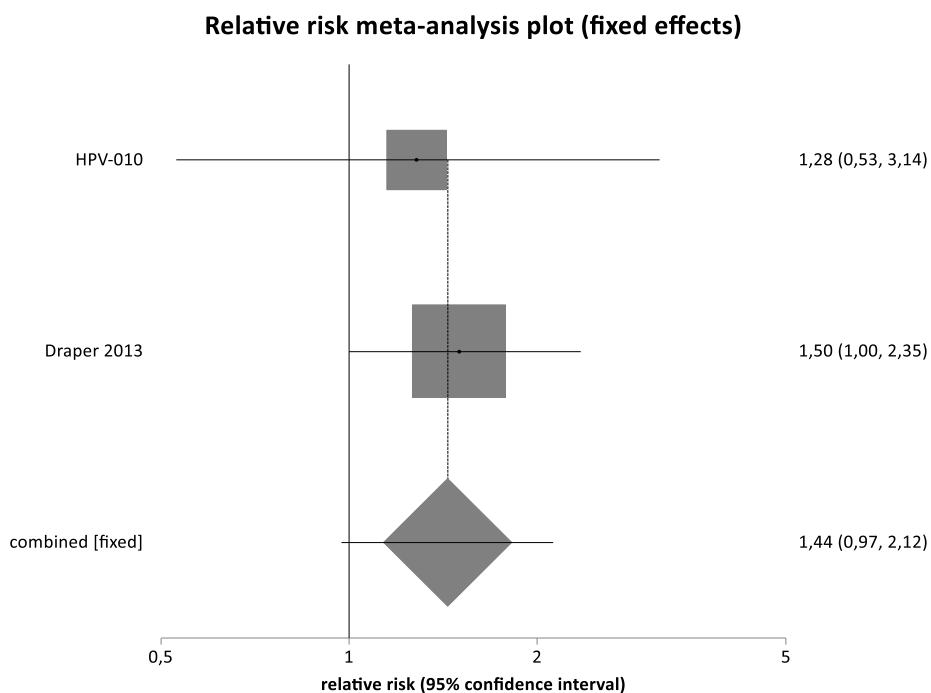
typu HPV, z kolei w pracy Draper 2013 do analizy włączono osoby bez względu na status HPV DNA oraz wynik badania serologicznego na początku badania (aczkolwiek z uwagi na wiek włączonych dziewcząt liczba osób seropozytywnych przed szczepieniem była niewielka).

W badaniu HPV-010 podano wyniki dotyczące odsetki osób seropozytywnych wobec HPV-31 i HPV-45. W podgrupie kobiet w wieku 18-26 lat, po 24 miesiącach okresu obserwacji 35,0% i 13,0% kobiet w grupie Cervarix® było seropozytywnych wobec odpowiednio HPV-31 i HPV-45. W grupie zaszczepionej szczepionką Gardasil® po 24 miesiącach od podania pierwszej dawki 27,3% kobiet było seropozytywnych wobec HPV-31, natomiast żadna z kobiet nie była seropozytywna wobec HPV-45. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby kobiet seropozytywnych wobec HPV-31 (RB=1,28 [0,53; 3,14]). W odniesieniu do liczby kobiet seropozytywnych wobec HPV-45 również nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami (RB=6,70 [0,68; 70,28]) (Tabela 16).

W badaniu Draper 2013 podano wyniki dla znacznie większej liczby serotypów. Wyniki tego badania dla okresu obserwacji wynoszącego 7 miesięcy wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek kobiet seropozytywnych w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy Gardasil® wobec HPV-31 (RB=1,09 [1,01; 1,20]), HPV-33 (RB=1,40 [1,12; 1,77]), HPV-35 (RB=3,39 [1,88; 6,27]), HPV-45 (RB=3,43 [2,24; 5,41]), HPV-52 (RB=1,39 [1,17; 1,68]) oraz HPV-58 (RB=1,96 [1,23; 3,18]). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby kobiet seropozytywnych wobec HPV-39 (RB=2,13 [0,47; 9,80]), HPV-59 (RB=3,20 [0,27; 38,69]) oraz HPV-62 (RB=3,20 [0,47; 22,12]).

W wyniku kumulacji ilościowej wyników 2 badań dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby osób seropozytywnych wobec HPV-31 w teście PBNA (RB=1,44 [0,97; 2,12]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 5, Tabela 16).

Rysunek 5. Seropozytywność wobec HPV-31 dla porównania Cervarix® vs Gardasil® (test PBNA)



W wyniku kumulacji ilościowej wyników 2 badań dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek osób seropozytywnych wobec HPV-45 w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy Gardasil® (RB=7,22 [1,37; 38,16]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 6, Tabela 16).

Rysunek 6. Seropozytywność wobec HPV-45 dla porównania Cervarix® vs Gardasil® (test PBNA)

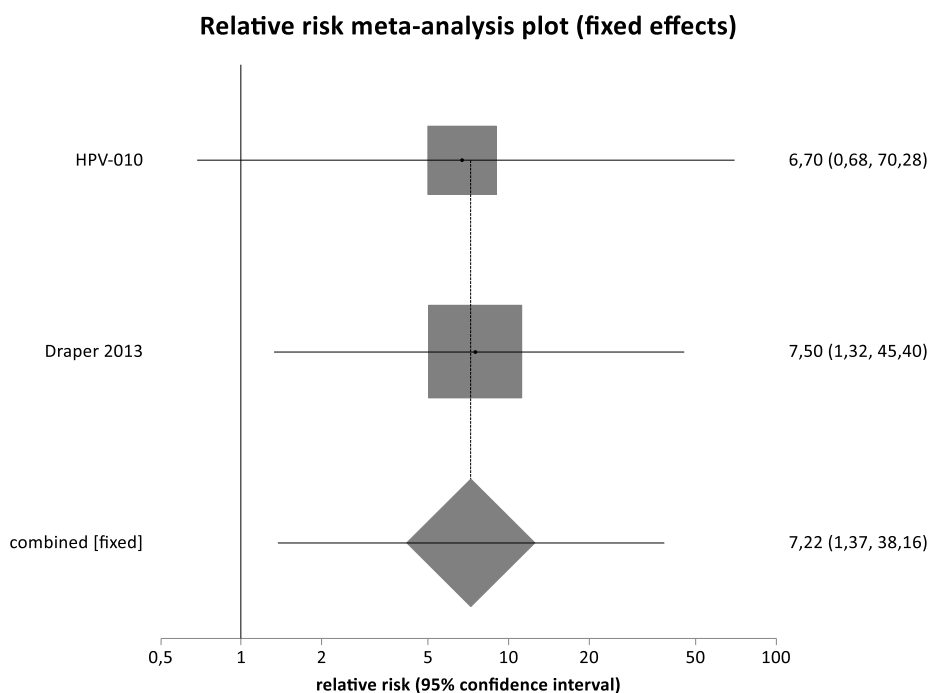


Tabela 16. Seropozytywność wobec innych niż HPV-16 i HPV-18 serotypów (test PBNA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RB [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-------------------------------------|-----------------------|--|-------------|--------------|-------------|---------------------------|---------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Seropozytywność wobec HPV-31 | | | | | | | | | |
| HPV-010 | 7 mies. ^a | 90/112 | 80,4 | 60/130 | 46,2 | 1,74 [1,43; 2,16] | 0,34 [0,22; 0,45] | 3 [3; 5] | wysoki |
| | 24 mies. ^a | 7/20 | 35,0 | 6/22 | 27,3 | 1,28 [0,53; 3,14] | 0,08 [-0,20; 0,35] | NS | średni |
| Draper 2013 | 7 mies. | 88/91 | 96,7 | 86/97 | 88,7 | 1,09 [1,01; 1,20] | 0,08 [0,01; 0,16] | 13 [7; 171] | wysoki |
| | 12 mies. | 23/28 | 82,1 | 21/30 | 70,0 | 1,17 [0,87; 1,62] | 0,12 [-0,10; 0,34] | NS | wysoki |
| | 84 mies. | 21/28 | 75,0 | 15/30 | 50,0 | 1,50 [1,00; 2,35] | 0,25 [-0,002; 0,47] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 2-7 lat | 28/48 | 58,3 | 21/52 | 40,4 | 1,44 [0,97; 2,12] | 0,18 [-0,01; 0,36] | NS | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,099492 (df = 1) P = 0,7524 | | | | | | | |
| Seropozytywność wobec HPV-33 | | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 7 mies. | 67/91 | 73,6 | 51/97 | 52,6 | 1,40 [1,12; 1,77] | 0,21 [0,07; 0,34] | 5 [3; 14] | wysoki |
| Seropozytywność wobec HPV-35 | | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 7 mies. | 35/91 | 38,5 | 11/97 | 11,3 | 3,39 [1,88; 6,27] | 0,27 [0,15; 0,39] | 4 [3; 7] | wysoki |
| Seropozytywność wobec HPV-39 | | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 7 mies. | 4/91 | 4,4 | 2/97 | 2,1 | 2,13 [0,47; 9,80] | 0,02 [-0,03; 0,09] | NS | średni |
| Seropozytywność wobec HPV-45 | | | | | | | | | |
| HPV-010 | 7 mies. ^a | 35/128 | 27,3 | 4/131 | 3,1 | 8,96 [3,46; 23,73] | 0,24 [0,16; 0,33] | 5 [4; 7] | wysoki |
| | 24 mies. ^a | 3/23 | 13,0 | 0/22 | 0,0 | 6,70 [0,68; 70,28] | 0,13 [0,003; 0,36] | 8 [3; 317] | średni |
| Draper 2013 | 7 mies. | 58/91 | 63,7 | 18/97 | 18,6 | 3,43 [2,24; 5,41] | 0,45 [0,32; 0,57] | 3 [2; 4] | wysoki |
| | 12 mies. | 7/28 | 25,0 | 1/30 | 3,3 | 7,50 [1,32; 45,40] | 0,22 [0,04; 0,41] | 5 [3; 23] | wysoki |
| | 84 mies. | 7/28 | 25,0 | 1/30 | 3,3 | 7,50 [1,32; 45,40] | 0,22 [0,04; 0,41] | 5 [3; 23] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 2-7 lat | 10/51 | 19,2 | 1/52 | 1,9 | 7,22 [1,37; 38,16] | 0,18 [0,06; 0,30] | 6 [4; 18] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,003866 (df = 1) P = 0,9504 | | | | | | | |
| Seropozytywność wobec HPV-52 | | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 7 mies. | 78/91 | 85,7 | 60/97 | 61,9 | 1,39 [1,17; 1,68] | 0,24 [0,12; 0,36] | 5 [3; 9] | wysoki |
| Seropozytywność wobec HPV-58 | | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 7 mies. | 35/91 | 38,5 | 19/97 | 19,6 | 1,96 [1,23; 3,18] | 0,19 [0,06; 0,31] | 6 [4; 17] | wysoki |
| Seropozytywność wobec HPV-59 | | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 7 mies. | 1/91 | 1,1 | 0/97 | 0,0 | 3,20 [0,27; 38,69] | 0,01 [-0,02; 0,08] | NS | średni |
| Seropozytywność wobec HPV-62 | | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 7 mies. | 3/91 | 3,3 | 1/97 | 1,0 | 3,20 [0,47; 22,12] | 0,02 [-0,03; 0,08] | NS | średni |

^a - w podgrupie osób seronegatywnych przed szczepieniem

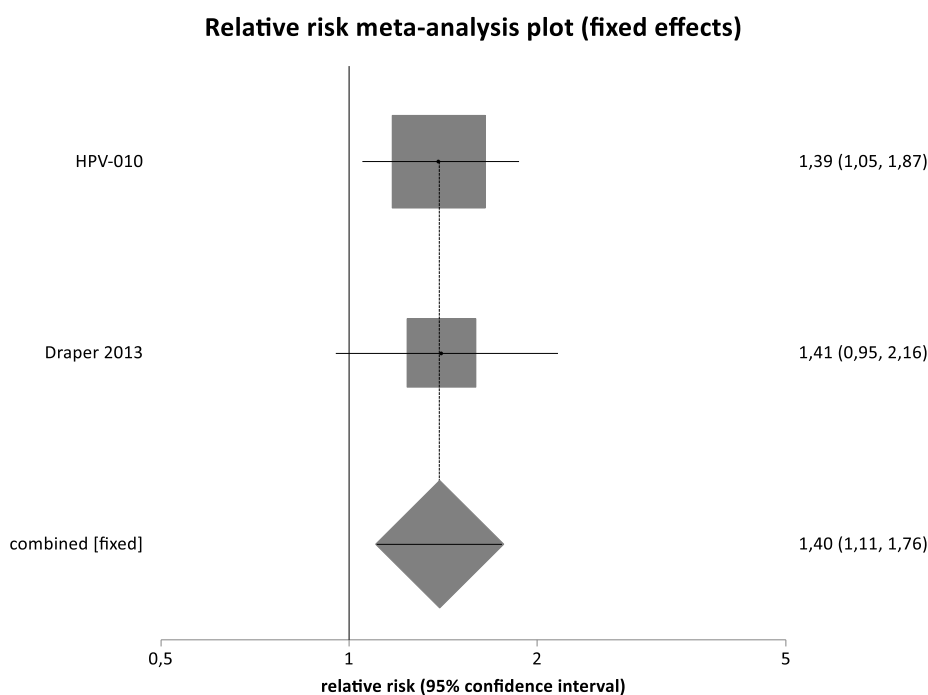
W obu badaniach (HPV-010 oraz Draper 2013) odpowiedź na szczepienie w postaci wytworzonych przeciwciał przeciwko HPV-31 i HPV-45 oznaczano również przy użyciu testu ELISA. W badaniu HPV-10 seropozytywność definiowano jako poziom przeciwciał IgG ≥ 59 ELISA jednostki/ml. Analizę przeprowadzono u osób, które otrzymały wszystkie 3 dawki i dla których były dostępne wyniki

dotyczące immunogenności oraz seronegatywnych i DNA negatywnych wobec badanego typu HPV (analiza zgodna z protokołem).

Wyniki badania HPV-010 wskazują, że w 7. miesiącu okresu obserwacji odsetek osób seropozytywnych wobec HPV-31 i HPV-45 w grupie Cervarix® oraz Gardasil® był na poziomie 100%. W tym okresie obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tych punktów końcowych.

Wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji wskazują natomiast na około 25% spadek odsetka osób seropozytywnych wobec HPV-31 w grupie Cervarix® oraz blisko 50% spadek w grupie Gardasil®. W wyniku kumulacji ilościowej wyników dla najdłuższych okresów obserwacji z poszczególnych badań wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść Cervarix® względem Gardasil® (RB=1,40 [1,11; 1,76]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 7, Tabela 17).

Rysunek 7. Seropozytywność wobec HPV-31 dla porównania Cervarix® vs Gardasil® (test ELISA)



W odniesieniu do odsetka osób seropozytywnych wobec HPV-45 również odnotowano spadek w obu grupach wraz z upływem czasu od szczepienia. Po 84 miesiącach w badaniu Draper 2013 odsetek osób seropozytywnych wobec HPV-45 zmniejszył się do 25% oraz do 3% w grupie Cervarix® oraz Gardasil® odpowiednio (różnice istotne statystycznie na korzyść Cervarix® względem Gardasil®). W wyniku kumulacji ilościowej danych dla najdłuższych okresów obserwacji z poszczególnych badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RB=2,34 [0,34; 16,00]). Stwierdzono

istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, która może wynikać z różnic w okresie obserwacji oraz wieku włączonych do badania osób (Rysunek 8, Tabela 17).

Rysunek 8. Seropozytywność wobec HPV-45 dla porównania Cervarix® vs Gardasil® (test ELISA)

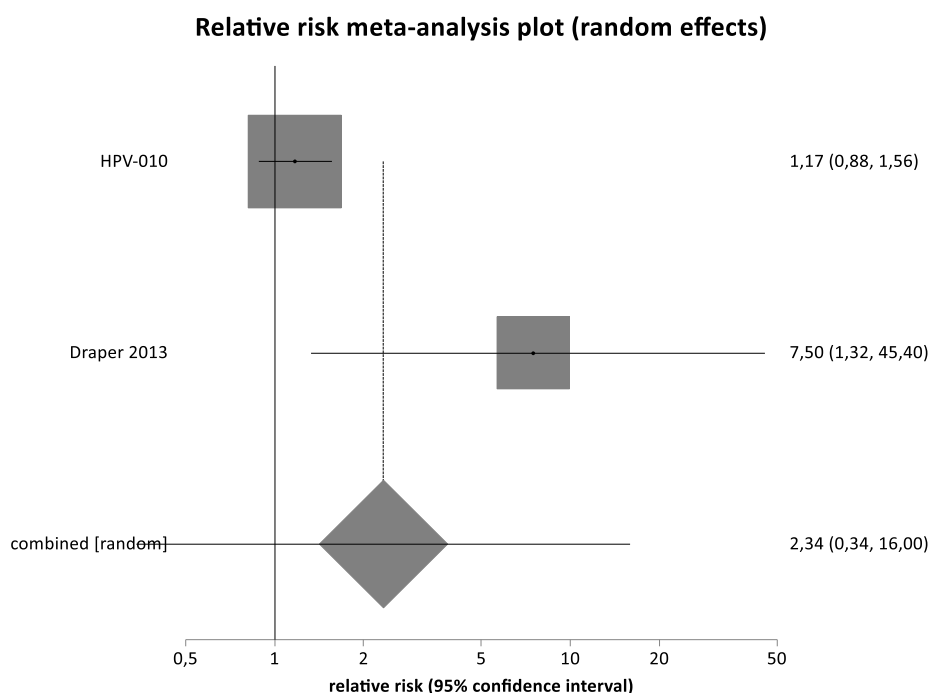


Tabela 17. Seropozytywność wobec innych niż HPV-16 i HPV-18 serotypów (test ELISA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RB [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-------------------------------------|-----------------------|--|-------------|--------------|-------------|--------------------------|--------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Seropozytywność wobec HPV-31 | | | | | | | | | |
| HPV-010 | 7 mies. ^a | 98/98 | 100 | 111/111 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 48 mies. ^a | 37/49 | 75,5 | 32/59 | 54,2 | 1,39 [1,05; 1,87] | 0,21 [0,03; 0,38] | 5 [3; 33] | wysoki |
| Draper 2013 | 84 mies. | 21/28 | 75,0 | 16/30 | 53,3 | 1,41 [0,95; 2,16] | 0,22 [-0,03; 0,44] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 4-7 lat | 58/77 | 75,3 | 48/89 | 53,9 | 1,40 [1,11; 1,76] | 0,21 [0,07; 0,36] | 5 [3; 14] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,001623 (df = 1) P = 0,9679 | | | | | | | |
| Seropozytywność wobec HPV-45 | | | | | | | | | |
| HPV-010 | 7 mies. ^a | 109/109 | 100 | 109/109 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 48 mies. ^a | 37/53 | 69,8 | 34/57 | 59,6 | 1,17 [0,88; 1,56] | 0,10 [-0,08; 0,27] | NS | wysoki |
| Draper 2013 | 84 mies. | 7/28 | 25,0 | 1/30 | 3,3 | 7,50 [1,32; 45,40] | 0,22 [0,04; 0,41] | 5 [3; 23] | wysoki |

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RB [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|-----------|------|-----------|------|-----------------------|----------------------|-----------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Wynik metaanalizy | 4-7 lat | 44/81 | 54,3 | 35/87 | 40,2 | 2,34 [0,34; 16,00] | 0,16 [0,04; 0,28] | 7 [4; 28] | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,769269 (df = 1) P = 0,0522 | | | | | | | | | |

^a - w podgrupie osób seronegatywnych przed szczepieniem

7.1.4. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-31 i HPV-45 w surowicy

Odpowiedź na szczepienie w postaci wytworzonych przeciwciał przeciwko HPV-31 i HPV-45 przedstawiono w dwóch (HPV-010, Draper 2013) spośród 4 odnalezionych badań klinicznych porównujących odpowiedź immunologiczną obu szczepionek. W pracy Draper 2013 przedstawiono również średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-33, HPV-35, HPV-52, HPV-58, HPV-39, HPV-59, HPV-68. W obu pracach poziom przeciwciał oznaczano przy użyciu testu neutralizacji pseudowirionów PBNA (*Pseudovirion-Based Neutralisation Assay*). Pomiar oznaczano w surowicy. Wyniki przedstawiono dla analizy przeprowadzonej zgodnie z protokołem badania. W pracy HPV-010 analizę przeprowadzono u osób seronegatywnych i DNA negatywnych wobec badanego typu HPV, z kolei w pracy Draper 2013 do analizy włączono osoby bez względu na status HPV DNA oraz wynik badania serologicznego na początku badania (aczkolwiek z uwagi na wiek włączonych dziewcząt liczba osób seropozytywnych przed szczepieniem była niewielka).

W pracy HPV-010 średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-31 oraz HPV-45 indukowanych szczepieniem osiągnęły wartości maksymalne w 7. miesiącu po podaniu pierwszej dawki szczepionki, a następnie spadały do 12. miesiąca okresu obserwacji, po czym w okresie od 12. do 24. miesiąca utrzymywały się na zbliżonym poziomie. Poziom przeciwciał przeciwko HPV-45 w żadnym punkcie pomiaru dla obydwu grup nie przekroczył progu oznaczalności w teście PBNA.

W grupie zaszczepionej szczepionką Cervarix® poziom przeciwciał zwykle utrzymywał się na wyższym poziomie niż w przypadku osób zaszczepionych szczepionką Gardasil®. Przeprowadzone obliczenia wskazują na istotnie statystycznie wyższy poziom przeciwciał przeciwko HPV-31 (w podgrupach wiekowych 18-26 lat i 27-35 lat) oraz HPV-45 (w najstarszej podgrupie wiekowej) w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy Gardasil® (Tabela 18).

W pracy Draper 2013 stwierdzono wyższy poziom przeciwciał w grupie Cervarix® niż w przypadku osób zaszczepionych preparatem Gardasil®. W badaniu tym wykazano istotnie statystycznie wyższy poziom przeciwciał przeciwko HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-45, HPV-52, HPV-58 w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy Gardasil®. Poziom przeciwciał przeciwko HPV-39, HPV-59 oraz HPV-68 był na podobnym poziomie w obu grupach (Tabela 18).

Tabela 18. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-31 i HPV-45 (test PBNA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Podgrupa | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | MD [95% CI] | GRADE |
|---|--------------------|----------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|----------------|--------|
| | | | N | Średnia [95% CI] | N | Średnia [95% CI] | | |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-31 | | | | | | | | |
| HPV-010 | podgrupa 18-26 lat | 7 mies. ^a | 112 | 387 [288; 521] | 130 | 143 [110; 186] | 244 [121; 367] | wysoki |
| Draper 2013 | 12-15 lat | 7 mies. ^a | 91 | 356 [253; 502] | 97 | 124 [88; 174] | 232 [103; 361] | wysoki |
| | | 12 mies. | 28 | 196 [105; 368] | 30 | 100 [58; 172] | 96 [-39; 231] | wysoki |
| | | 84 mies. | 28 | 110 [65; 185] | 30 | 56 [37; 85] | 54 [-7; 115] | wysoki |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-33 | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 12-15 lat | 7 mies. ^a | 91 | 44 [34; 56] | 97 | 28 [22; 36] | 16 [3; 29] | wysoki |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-35 | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 12-15 lat | 7 mies. ^a | 91 | 20 [16; 26] | 97 | 12 [11; 13] | 8 [3; 13] | wysoki |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-39 | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 12-15 lat | 7 mies. ^a | 91 | 12 [10; 14] | 97 | 10 [10; 11] | NS | wysoki |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-45 | | | | | | | | |
| HPV-010 | podgrupa 18-26 lat | 7 mies. ^a | 128 | 130 [88; 192] | 131 | 87 [11; 655] | 43 [-283; 369] | średni |
| Draper 2013 | 12-15 lat | 7 mies. ^a | 91 | 35 [26; 46] | 97 | 13 [11; 14] | 22 [12; 32] | wysoki |
| | | 12 mies. | 28 | 32 [23; 46] | 30 | 21 [19; 22] | 11 [0,1; 22] | wysoki |
| | | 84 mies. | 28 | 26 [21; 32] | 30 | 21 [19; 22] | 5 [-0,3; 10] | wysoki |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-52 | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 12-15 lat | 7 mies. ^a | 91 | 53 [43; 66] | 97 | 25 [21; 30] | 28 [16; 40] | wysoki |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-58 | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 12-15 lat | 7 mies. ^a | 91 | 17 [14; 19] | 97 | 13 [11; 14] | 4 [1; 7] | wysoki |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-59 | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 12-15 lat | 7 mies. ^a | 91 | 10 [10; 11] | 97 | 10 [10; 10] | NS | wysoki |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-68 | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 12-15 lat | 7 mies. ^a | 91 | 10 [10; 11] | 97 | 10 [10; 10] | NS | wysoki |

^a - w podgrupie osób seronegatywnych przed szczepieniem

W pracy HPV-010 przedstawiono również dane dotyczące średniego poziomu przeciwciał przeciwko HPV-31 i HPV-45 w surowicy oznaczonego przy użyciu testu ELISA. Analizę przeprowadzono zgodnie z protokołem dla osób, które otrzymały wszystkie 3 dawki i dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności oraz seronegatywnych i DNA negatywnych wobec badanego typu HPV.

W przypadku testu ELISA jedynie w grupie wiekowej 18-26 lat zaszczepionej szczepionką Cervarix® poziom przeciwciał przeciwko HPV-31 po 7 i 48 miesiącach był na istotnie statystycznym wyższym poziomie niż w przypadku osób zaszczepionych szczepionką Gardasil®. W pozostałych grupach wiekowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Poziom przeciwciał przeciwko HPV-45 był na zbliżonym poziomie w obu grupach, z wyjątkiem podgrupy 36-45 lat gdzie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść Gardasil® po 7 miesiącach obserwacji (po 48 miesiącach wyniki w obu grupach były zbliżone) (Tabela 19).

Tabela 19. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-31 i HPV-45 (test ELISA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Podgrupa | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | MD [95% CI] | GRADE |
|---|--------------------|-----------------------|-----------|-------------------|-----------|------------------|-----------------|--------|
| | | | N | Średnia [95% CI] | N | Średnia [95% CI] | | |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-31 | | | | | | | | |
| HPV-010 | podgrupa 18-26 lat | 7 mies. ^a | 98 | 1246 [1013; 1532] | 111 | 866 [735; 1020] | 380 [88; 672] | wysoki |
| | | 48 mies. ^a | 49 | 125 [92; 169] | 59 | 76 [58; 98] | 49 [7; 91] | wysoki |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-45 | | | | | | | | |
| HPV-010 | podgrupa 18-26 lat | 7 mies. ^a | 109 | 1248 [1041; 1497] | 109 | 1104 [939; 1297] | 144 [-146; 434] | średni |
| | | 48 mies. ^a | 53 | 100 [74; 134] | 57 | 76 [58; 99] | 24 [-11; 59] | średni |

^a - w podgrupie osób seronegatywnych przed szczepieniem

7.2. Ocena bezpieczeństwa

7.2.1. Zgony

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Cervarix® ze szczepionką Gardasil® podano informację o liczbie zgonów.

W pracy HPV-010 w okresie 60 miesięcy obserwacji jedna kobieta w grupie Cervarix® zmarła z powodu przerzutowego raka nerki (zgon wystąpił przed wizytą kontrolną w 18. miesiącu obserwacji). Badacze w ośrodku, w którym wystąpił przypadek, ocenili, że zgon nie był związany z podaniem szczepionki. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy Cervarix® a Gardasil® w odniesieniu do ryzyka zgonów (RR=3,00 [0,25; 36,46]) (Tabela 20).

W pracy Leung 2015 dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy nie stwierdzono zgonu w żadnej z porównywanych grup (Tabela 20).

Tabela 20. Zgony dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|----------------------|------------------|-----------|-----|-----------|-----|--------------------|-----------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| HPV-010 ^a | 60 mies. | 1/553 | 0,2 | 0/553 | 0,0 | 3,00 [0,25; 36,46] | 0,002 [-0,003; 0,013] | NS | średni |
| Leung 2015 | 36 mies. | 0/359 | 0,0 | 0/358 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |

^a – dane uwzględniają wyniki dla wszystkich grup wiekowych, brak wyników w podgrupie wiekowej 18-26 lat

7.2.2. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Cervarix® ze szczepionką Gardasil® podano informację o liczbie osób utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W badaniu klinicznym HPV-010 dane te przedstawiono dla 7-miesięcznego okresu obserwacji (brak wyników dla 24-miesięcznego okresu obserwacji). Z powodu zdarzeń niepożądanych utracono z badania 5 z 553 osób w grupie Cervarix® (wszystkie przypadki z powodu nieciężkich zdarzeń niepożądanych) oraz 4 z 553 osób w grupie Gardasil® (wśród nich jeden przypadek z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby osób utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=1,25 [0,37; 4,28]) (Tabela 21).

W pracy Leung 2015, dla okresu obserwacji 36 miesięcy, nie stwierdzono utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w żadnej z porównywanych grup (Tabela 21).

Tabela 21. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|----------------------|------------------|-----------|-----|-----------|-----|-------------------|--------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 mies. | 5/553 | 0,9 | 4/553 | 0,7 | 1,25 [0,37; 4,28] | 0,00 [-0,01; 0,02] | NS | średni |
| Leung 2015 | 36 mies. | 0/359 | 0,0 | 0/358 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |

^a – dane uwzględniają wyniki dla wszystkich grup wiekowych, brak wyników w podgrupie wiekowej 18-26 lat

7.2.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Cervarix® ze szczepionką Gardasil® podano informację o liczbie osób, u których wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne ogółem.

W pracy HPV-010 w okresie 7 dni po podaniu którejkolwiek z dawek szczepionki u 95,1% osób z grupy Cervarix® oraz u 85,1% osób z grupy Gardasil® co najmniej raz wystąpił spodziewany miejscowy lub systemowy NOP wytypowany do monitorowania (*solicited*). Ryzyko wystąpienia tych NOP było istotnie statystycznie wyższe w grupie Cervarix® w porównaniu z grupą Gardasil® (RR=1,12 [1,07; 1,17]). NNH wynosi 10 [7; 15], co oznacza, że stosując u 10 kobiet szczepionkę Cervarix® zamiast Gardasil®, dodatkowo u jednej z nich może wystąpić spodziewany miejscowy lub systemowy NOP. Z kolei w pracy Leung 2015 w okresie 7 dni po szczepieniu wykazano wyższe ryzyko wystąpienia spodziewanych miejscowych NOP w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy Gardasil® (RR=1,15 [1,09; 1,22]), natomiast ryzyko wystąpienia spodziewanych systemowych NOP było zbliżone w obu grupach (RR=0,99 [0,91; 1,08]) (Tabela 22).

Ponadto zaszczepione osoby raportowały spontanicznie w okresie do 30 dni po każdej dawce szczepienia również inne, niż wytypowane do obserwacji, niespodziewane zdarzenia niepożądane (*unsolicited*). W badaniu HPV-010 wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko tych zdarzeń w grupie Cervarix®, podczas gdy w pracy Leung 2015 zaobserwowane różnice nie były istotne

statystycznie. Różnice pomiędzy wynikami tych badań w zakresie odsetka osób, u których wystąpiły zdarzenia, mogą wynikać z zastosowania odmiennych schematów szczepienia (schemat 2-dawkowy w badaniu Leung 2015 i schemat 3-dawkowy w badaniu HPV-010). W wyniku kumulacji ilościowej wyników badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby osób z niespodziewanymi zdarzeniami niepożądanymi (RR=1,09 [0,96; 1,24]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 22).

W badaniu Leung 2015 stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia objawów w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy Gardasil® (RR=2,24 [1,01; 4,98]). NNH wynosi 36 [17; 3 039], co oznacza, że stosując u 36 kobiet szczepionkę Cervarix® zamiast Gardasil®, dodatkowo u jednej z nich może wystąpić niespodziewane zdarzenie niepożądane (Tabela 22).

Tabela 22. Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|----------------|-------------|----------------|-------------|--------------------------|---------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Spodziewane miejscowe lub systemowe NOP ogółem | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 500/526 | 95,1 | 448/526 | 85,1 | 1,12 [1,07; 1,17] | 0,10 [0,06; 0,14] | 10 [7; 15] | wysoki |
| Spodziewane miejscowe NOP ogółem | | | | | | | | | |
| Leung 2015 | 7 dni | 334/359* | 93 | 289/357* | 81 | 1,15 [1,09; 1,22] | 0,12 [0,07; 0,17] | 8 [5; 13] | wysoki |
| Spodziewane systemowe NOP ogółem | | | | | | | | | |
| Leung 2015 | 7 dni | 266/359* | 74 | 268/357* | 75 | 0,99 [0,91; 1,08] | -0,01 [-0,07; 0,05] | NS | wysoki |
| Niespodziewane AE ogółem | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 30 dni | 235/553 | 42,5 | 202/553 | 36,5 | 1,16 [1,01; 1,35] | 0,06 [0,002; 0,12] | 16 [8; 493] | wysoki |
| Leung 2015 | 30 dni | 91/359 | 25,3 | 96/358 | 26,8 | 0,95 [0,74; 1,21] | -0,01 [-0,08; 0,05] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 30 dni | 326/912 | 35,7 | 298/911 | 32,7 | 1,09 [0,96; 1,24] | 0,03 [-0,01; 0,07] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,028501 (df = 1) P = 0,1544 | | | | | | | | | |
| Niespodziewane AE w 3 stopniu nasilenia objawów | | | | | | | | | |
| Leung 2015 | 30 dni | 18/359 | 5,0 | 8/357 | 2,2 | 2,24 [1,01; 4,98] | 0,03 [0,00; 0,06] | 36 [17; 3 039] | wysoki |

* - obliczenia własne na podstawie podanych wyników procentowych, ^a - dane uwzględniają wyniki dla wszystkich grup wiekowych, brak wyników w podgrupie wiekowej 18-26 lat

7.2.4. Medycznie istotne zdarzenia niepożądane

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Cervarix® ze szczepionką Gardasil® podano informację o częstości występowania medycznie istotnych zdarzeń niepożądanych.

W pracy HPV-010 medycznie istotne zdarzenia niepożądane definiowano jako zdarzenia niepożądane niezwiązane z powszechnymi chorobami, a wymagające wizyty na oddziale ratunkowym szpitala lub wizyty u lekarza albo jako ciężkie zdarzenia niepożądane niezwiązane z powszechnymi chorobami. W 60-miesięcznym okresie obserwacji zdarzenia te raportowano u 47% osób z grupy Cervarix® (podano dodatkowo informację, że w 24-miesięcznym okresie obserwacji najczęściej występującym medycznie istotnym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie oskrzeli) oraz u 41% osób z grupy Gardasil® (w 24-miesięcznym okresie obserwacji najczęściej występującym medycznie istotnym zdarzeniem niepożądanym była depresja). Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia medycznie istotnych zdarzeń niepożądanych w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy Gardasil® (RR=1,15 [1,003; 1,31]). NNH wynosi 16 [8; 861], co oznacza, że stosując u 16 kobiet szczepionkę Cervarix® zamiast Gardasil®, dodatkowo u jednej z nich może wystąpić medycznie istotne zdarzenie niepożądane.

W badaniu Leung 2015, w którym porównano 2-dawkowe schematy szczepień z zastosowaniem Cervarix® lub Gardasil®, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego (nie podano szczegółowej definicji punktu końcowego) (RR=0,97 [0,74; 1,28]).

W wyniku kumulacji ilościowej wyników 2 badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby osób z medycznie istotnymi zdarzeniami niepożądanymi (RR=1,10 [0,97; 1,24]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 23).

Tabela 23. Medycznie istotne zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|----------------|-------------|----------------|-------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| HPV-010 ^a | 5 lat | 259/553 | 46,8 | 226/553 | 40,9 | 1,15 [1,003; 1,31] | 0,06 [0,001; 0,12] | 16 [8; 861] | wysoki |
| Leung 2015 | 3 lata | 77/359 | 21,4 | 79/358 | 22,1 | 0,97 [0,74; 1,28] | -0,01 [-0,07; 0,05] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 3-5 lat | 336/912 | 36,8 | 305/911 | 33,5 | 1,10 [0,97; 1,24] | 0,03 [-0,01; 0,08] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,118744 (df = 1) P = 0,2902 | | | | | | | | | |

^a – dane uwzględniają wyniki dla wszystkich grup wiekowych, brak wyników w podgrupie wiekowej 18-26 lat

7.2.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Cervarix® ze szczepionką Gardasil® podano wyniki dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych (HPV-010, Leung 2015, Draper 2013). Dane dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze

szczepieniem przedstawiono również w 3 odnalezionych pracach (HPV-010, Sangar 2015, Leung 2015).

W żadnej z włączonych prac nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych. W badaniu HPV-010 o największej liczbie próbie i najdłuższym okresie obserwacji (60 miesięcy) ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 8,0% osób z grupy Cervarix® oraz u 6,7% osób z grupy Gardasil®. W wyniku kumulacji ilościowej wyników 3 badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby osób z ciężkimi zdarzeniami niepożdanymi (RR=1,37 [0,96; 1,95]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 24).

Ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako prawdopodobnie związane z podaniem szczepionki stwierdzono tylko w pracy HPV-010 u jednej kobiety w każdej z porównywanych grup. W grupie Cervarix® u jednej z osób wystąpiły napady typu *grand mal* po jednym dniu od podania 3 dawki szczepionki, zaś w grupie Gardasil® po 47 dniach od podania pierwszej dawki szczepionki jedna z kobiet poroniła (decyzję odnośnie do związku zdarzenia niepożądanego ze szczepieniem podejmowali badacze z ośrodka, w którym wystąpiło zdarzenie). W dwóch pozostałych pracach nie stwierdzono takich zdarzeń w żadnej z grup (Tabela 24).

Tabela 24. Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|--|------------|----------------|------------|--------------------------|----------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 5 lat | 44/553 | 8,0 | 37/553 | 6,7 | 1,19 [0,78; 1,81] | 0,01 [-0,02; 0,04] | NS | wysoki |
| Leung 2015 | 3 lata | 21/359 | 5,8 | 11/358 | 3,1 | 1,90 [0,95; 3,84] | 0,03 [-0,003; 0,06] | NS | wysoki |
| Draper 2013 | 1 rok | 2/96 | 2,1 | 1/102 | 1,0 | 2,13 [0,28; 16,08] | 0,01 [-0,03; 0,06] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 1-5 lat | 67/1008 | 6,6 | 49/1013 | 4,8 | 1,37 [0,96; 1,95] | 0,02 [-0,002; 0,04] | NS | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,378056 (df = 2) P = 0,5021 | | | | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 mies. | 1/553 | 0,2 | 1/553 | 0,2 | 1,00 [0,10; 9,56] | 0,00 [-0,01; 0,01] | NS | średni |
| Sangar 2015 | 7 mies. | 0/31 | 0,0 | 0/31 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| Leung 2015 | 1 rok | 0/359 | 0,0 | 0/358 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |

^a – dane uwzględniają wyniki dla wszystkich grup wiekowych, brak wyników w podgrupie wiekowej 18-26 lat

7.2.6. Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe lub choroby autoimmunologiczne

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Cervarix® ze szczepionką Gardasil® podano informację o liczbie osób z nowo zdiagnozowanymi chorobami autoimmunologicznymi (HPV-010, Leung 2015), a w jednym przedstawiono dane dotyczące liczby osób z nowo zdiagnozowanymi chorobami przewlekłymi (HPV-010).

W pracy HPV-010, w okresie obserwacji wynoszącym 60 miesięcy od podania pierwszej dawki szczepionki u 7,1% osób w grupie Cervarix® i u 7,8% osób w grupie Gardasil® zdiagnozowano chorobę przewlekłą. W tej samej pracy odsetek osób z nowo zdiagnozowaną chorobą autoimmunologiczną wynosił 1,3% i 2,4% odpowiednio. W pracy Leung 2015 w okresie 1 roku po szczepieniu zdiagnozowano po 3 przypadki chorób autoimmunologicznych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tych punktów końcowych (Tabela 25).

Tabela 25. Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe lub autoimmunologiczne dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|---------------|------------|---------------|------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 5 lat | 39/553 | 7,1 | 43/553 | 7,8 | 0,91 [0,60; 1,37] | -0,01 [-0,04; 0,02] | NS | wysoki |
| Nowo zdiagnozowane choroby autoimmunologiczne | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 5 lat | 7/553 | 1,3 | 13/553 | 2,4 | 0,54 [0,22; 1,30] | -0,01 [-0,03; 0,01] | NS | średni |
| Leung 2015 | 1 rok | 3/359 | 0,8 | 3/358 | 0,8 | 1,00 [0,23; 4,30] | 0,00 [-0,02; 0,02] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 1-5 lat | 10/912 | 1,1 | 16/911 | 1,8 | 0,62 [0,29; 1,37] | -0,01 [-0,02; 0,004] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,432977 (df = 1) P = 0,5105 | | | | | | | | | |

^a – dane uwzględniają wyniki dla wszystkich grup wiekowych, brak wyników w podgrupie wiekowej 18-26 lat

7.2.7. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W 4 pracach podano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpiły poszczególne spodziewane miejscowe NOP. Poszczególne miejscowe NOP (ból, rumień oraz obrzęk) raportowano w okresie do 7 dni po podaniu każdej dawki szczepienia.

Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że w grupie Cervarix® w porównaniu z grupą Gardasil® ryzyko wystąpienia bólu, obrzęku oraz rumienia w okresie do 7 dni po podaniu szczepienia jest istotnie statystycznie wyższe. W przypadku zdarzeń o 3 stopniu ciężkości istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® uzyskano w przypadku bólu, natomiast dla rumienia i obrzęku nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 26).

W pracy HPV-010 autorzy podkreślają, że wszystkie raportowane spodziewane miejscowe NOP były krótkotrwałe (trwające średnio ≤3,3 dnia) i ustępowały spontanicznie bez nawrotu (dla każdej z grup częstość zdarzeń była podobna po każdej z trzech dawek szczepionki).

Tabela 26. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|----------------------|------------------|-----------|------|-----------|------|-------------------|-------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Ból | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 487/524 | 92,9 | 375/524 | 71,6 | 1,30 [1,23; 1,38] | 0,21 [0,17; 0,26] | 4 [3; 5] | wysoki |

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|---|-------------|-----------------|-------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Sangar 2015 | 7 dni | 25/31 | 80,6 | 9/31 | 29,0 | 2,78 [1,65; 5,11] | 0,52 [0,28; 0,70] | 1 [1; 3] | wysoki |
| Leung 2015 | 7 dni | 329/359 | 91,6 | 276/357 | 77,3 | 1,19 [1,11; 1,27] | 0,14 [0,09; 0,20] | 6 [5; 10] | wysoki |
| Draper 2013 | 7 dni | 90/96 | 93,8 | 88/102 | 86,3 | 1,09 [0,99; 1,21] | 0,07 [-0,01; 0,16] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 931/1010 | 92,2 | 748/1014 | 73,8 | 1,23 [1,09; 1,39] | 0,19 [0,10; 0,29] | 5 [3; 10] | średni |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 20,319623 (df = 3) P = 0,0001 | | | | | | | |
| Rumień | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 232/524 | 44,3 | 134/524 | 25,6 | 1,73 [1,46; 2,06] | 0,19 [0,13; 0,24] | 5 [4; 7] | wysoki |
| Sangar 2015 | 7 dni | 0/31 | 0,0 | 1/31 | 3,2 | 0,33 [0,03; 3,92] | -0,03 [-0,20; 0,05] | NS | średni |
| Leung 2015 | 7 dni | 191/359 | 53,2 | 134/357 | 37,5 | 1,42 [1,20; 1,68] | 0,16 [0,08; 0,23] | 6 [4; 11] | wysoki |
| Draper 2013 | 7 dni | 40/96 | 41,7 | 39/102 | 38,2 | 1,09 [0,77; 1,53] | 0,03 [-0,10; 0,17] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 463/1010 | 45,8 | 308/1014 | 30,4 | 1,43 [1,15; 1,78] | 0,09 [-0,02; 0,20] | NS | średni |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,282988 (df = 3) P = 0,0634 | | | | | | | |
| Obrzęk | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 191/524 | 36,5 | 114/524 | 21,8 | 1,68 [1,38; 2,04] | 0,15 [0,09; 0,20] | 6 [4; 10] | wysoki |
| Sangar 2015 | 7 dni | 2/31 | 6,5 | 0/31 | 0,0 | 5,00 [0,47; 54,87] | 0,06 [-0,05; 0,20] | NS | średni |
| Leung 2015 | 7 dni | 163/359 | 45,4 | 98/357 | 27,5 | 1,65 [1,35; 2,03] | 0,18 [0,11; 0,25] | 5 [4; 9] | wysoki |
| Draper 2013 | 7 dni | 24/96 | 25,0 | 25/102 | 24,5 | 1,02 [0,63; 1,65] | 0,01 [-0,12; 0,13] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 380/1010 | 37,6 | 237/1014 | 23,4 | 1,61 [1,40; 1,84] | 0,14 [0,10; 0,18] | 7 [5; 9] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,162113 (df = 3) P = 0,2445 | | | | | | | |
| Ból 3 stopnia (uniemożliwiający codzienną aktywność) | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 91/524 | 17,4 | 18/524 | 3,4 | 5,06 [3,12; 8,24] | 0,14 [0,10; 0,18] | 7 [5; 9] | wysoki |
| Leung 2015 | 7 dni | 42/359 | 11,7 | 17/357 | 4,8 | 2,46 [1,44; 4,21] | 0,07 [0,03; 0,11] | 14 [8; 33] | wysoki |
| Draper 2013 | 7 dni | 23/96 | 24,0 | 7/102 | 6,9 | 3,49 [1,62; 7,67] | 0,17 [0,07; 0,27] | 5 [3; 13] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 156/979 | 15,9 | 42/983 | 4,3 | 3,74 [2,69; 5,20] | 0,12 [0,09; 0,14] | 8 [6; 11] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,770244 (df = 2) P = 0,1518 | | | | | | | |
| Rumień 3 stopnia (>50 mm) | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 3/524 | 0,6 | 0/524 | 0,0 | 7,00 [0,66; 74,74] | 0,01 [0,00; 0,02] | 174 [51; 3 115] | średni |

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|-------------------------------------|------------------|--|------------|--------------------|------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Leung 2015 | 7 dni | 0/359 ^b | 0,0 | 0/357 ^b | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| Draper 2013 | 7 dni | 0/96 | 0,0 | 1/102 | 1,0 | 0,35 [0,03; 4,26] | -0,01 [-0,07; 0,02] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 3/620 | 0,5 | 1/626 | 0,2 | 2,05 [0,37; 11,36] | 0,003 [-0,004; 0,01] | NS | średni |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,826703 (df = 1) P = 0,1765 | | | | | | | |
| Obrzęk 3 stopnia (>50 mm) | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 5/524 | 1,0 | 3/524 | 0,6 | 1,67 [0,44; 6,28] | 0,00 [-0,01; 0,02] | NS | średni |
| Leung 2015 | 7 dni | 5/359 ^b | 1,4 | 0/357 ^b | 0,0 | 10,94 [1,07; 112,36] | 0,01 [0,01; 0,04] | 71 [27; 168] | średni |
| Draper 2013 | 7 dni | 3/96 | 3,1 | 2/102 | 2,0 | 1,59 [0,32; 7,86] | 0,01 [-0,04; 0,07] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 13/979 | 1,3 | 5/983 | 0,5 | 2,50 [0,93; 6,71] | 0,01 [0,00; 0,02] | NS | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,558372 (df = 2) P = 0,4588 | | | | | | | |

^a – dane uwzględniają wyniki dla wszystkich grup wiekowych, brak wyników w podgrupie wiekowej 18-26 lat, ^b – dane ze strony rejestru *ClinicalTrials.gov*

7.2.8. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne

W 4 pracach podano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpiły spodziewane systemowe NOP. Poszczególne systemowe NOP raportowano w tych badaniach w okresie do 7 dni od podania każdej dawki szczepionki.

Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz stwierdzono, że w grupie Cervarix® ryzyko bólu głowy, bólu mięśni, wysypki oraz pokrzywki w okresie 7 dni po szczepieniu jest istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do grupy Gardasil®. W przypadku zmęczenia, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, gorączki, utraty apetytu oraz bólu stawów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W odniesieniu do poszczególnych systemowych NOP 3 stopnia ciężkości nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami z wyjątkiem bólu stawów (RR=2,71 [1,14; 6,41]) oraz zmęczenia (RR=1,66 [1,14; 2,42]), które częściej występowały w grupie Cervarix® w porównaniu z grupą Gardasil® (Tabela 27).

W pracy HPV-010 autorzy podkreślają, że większość spodziewanych systemowych NOP była krótkotrwała (zdarzenia trwające średnio ≤2,7 dnia) o łagodnym do umiarkowanego nasileniu. W obydwu grupach częstość występowania zdarzeń była najwyższa po pierwszej dawce szczepionki w porównaniu z kolejnymi dawkami.

Tabela 27. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|----------------|-------------|----------------|-------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Ból stawów | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 114/526 | 21,7 | 81/526 | 15,4 | 1,41 [1,09; 1,82] | 0,06 [0,02; 0,11] | 15 [9; 63] | wysoki |
| Leung 2015 | 7 dni | 68/359 | 18,9 | 81/357 | 22,7 | 0,83 [0,63; 1,11] | -0,04 [-0,10; 0,02] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 182/885 | 20,6 | 162/883 | 18,3 | 1,09 [0,65; 1,82] | 0,01 [-0,08; 0,11] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,03689 (df = 1) P = 0,008 | | | | | | | | | |
| Ból stawów 3 stopnia* | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 13/526 | 2,5 | 3/526 | 0,6 | 4,33 [1,33; 14,12] | 0,02 [0,005; 0,04] | 52 [27; 208] | wysoki |
| Leung 2015 | 7 dni | 6/359 | 1,7 | 4/357 | 1,1 | 1,49 [0,46; 4,89] | 0,01 [-0,01; 0,03] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 19/885 | 2,1 | 7/883 | 0,8 | 2,71 [1,14; 6,41] | 0,01 [0,002; 0,03] | 73 [40; 426] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,408747 (df = 1) P = 0,2353 | | | | | | | | | |
| Zmęczenie | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 262/526 | 49,8 | 209/526 | 39,8 | 1,25 [1,10; 1,44] | 0,10 [0,04; 0,16] | 9 [6; 24] | wysoki |
| Leung 2015 | 7 dni | 192/359 | 53,5 | 199/357 | 55,7 | 0,96 [0,84; 1,10] | -0,02 [-0,10; 0,05] | NS | wysoki |
| Draper 2013 | 7 dni | 54/96 | 56,3 | 51/102 | 50,0 | 1,13 [0,86; 1,47] | 0,06 [-0,08; 0,20] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 508/981 | 51,8 | 459/985 | 46,6 | 1,10 [0,91; 1,33] | 0,05 [-0,04; 0,13] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,681165 (df = 2) P = 0,0215 | | | | | | | | | |
| Zmęczenie 3 stopnia* | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 30/526 | 5,7 | 12/526 | 2,3 | 2,50 [1,31; 4,78] | 0,03 [0,01; 0,06] | 29 [16; 90] | wysoki |
| Leung 2015 | 7 dni | 18/359 | 5,0 | 15/357 | 4,2 | 1,19 [0,62; 2,30] | 0,01 [-0,02; 0,04] | NS | wysoki |
| Draper 2013 | 7 dni | 19/96 | 19,8 | 14/102 | 13,7 | 1,44 [0,78; 2,69] | 0,06 [-0,04; 0,17] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 67/981 | 6,8 | 41/985 | 4,2 | 1,66 [1,14; 2,42] | 0,03 [0,01; 0,05] | 36 [21; 132] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,612381 (df = 2) P = 0,270 | | | | | | | | | |
| Gorączka (≥37,5 °C) | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 76/526 | 14,4 | 58/526 | 11,0 | 1,31 [0,95; 1,80] | 0,03 [-0,01; 0,07] | NS | wysoki |
| Sangar 2015 | 7 dni | 0/31 | 0,0 | 1/31 | 3,2 | 0,33 [0,03; 3,92] | -0,03 [-0,20; 0,05] | NS | średni |
| Leung 2015 | 7 dni | 53/359 | 14,8 | 59/357 | 16,5 | 0,89 [0,64; 1,25] | -0,02 [-0,07; 0,04] | NS | wysoki |

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Draper 2013 | 7 dni | 18/96 | 18,8 | 24/102 | 23,5 | 0,80 [0,46; 1,36] | -0,05 [-0,16; 0,07] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 147/1012 | 14,5 | 142/1016 | 14,0 | 1,04 [0,84; 1,29] | 0,01 [-0,02; 0,04] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,191649 (df = 3) P = 0,2415 | | | | | | | | | |
| Gorączka 3 stopnia (≥39,0 °C) | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 2/526 | 0,4 | 0/526 | 0,0 | 5,00 [0,45; 55,60] | 0,00 [-0,003; 0,01] | NS | średni |
| Leung 2015 | 7 dni | 7/359 ^b | 1,9 | 2/357 ^b | 0,6 | 3,48 [0,83; 14,68] | 0,01 [-0,003; 0,04] | NS | wysoki |
| Draper 2013 | 7 dni | 0/96 | 0,0 | 1/102 | 1,0 | 0,35 [0,03; 4,26] | -0,01 [-0,07; 0,02] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 9/981 | 0,9 | 3/985 | 0,3 | 2,52 [0,79; 8,06] | 0,01 [-0,001; 0,01] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,814732 (df = 2) P = 0,4036 | | | | | | | | | |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 172/526 | 32,7 | 139/526 | 26,5 | 1,24 [1,03; 1,49] | 0,06 [0,01; 0,12] | 15 [8; 132] | wysoki |
| Leung 2015 | 7 dni | 55/359 | 15,3 | 74/357 | 20,7 | 0,74 [0,54; 1,01] | -0,05 [-0,11; 0,002] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 227/885 | 25,6 | 213/883 | 24,1 | 0,97 [0,59; 1,61] | 0,00 [-0,11; 0,12] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,561067 (df = 1) P = 0,006 | | | | | | | | | |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 stopnia* | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 10/526 | 1,9 | 12/526 | 2,3 | 0,83 [0,37; 1,87] | 0,00 [-0,02; 0,02] | NS | wysoki |
| Leung 2015 | 7 dni | 5/359 | 1,4 | 6/357 | 1,7 | 0,83 [0,27; 2,54] | -0,00 [-0,02; 0,02] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 15/885 | 1,7 | 18/883 | 2,0 | 0,83 [0,42; 1,64] | -0,00 [-0,02; 0,01] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,000058 (df = 1) P = 0,9939 | | | | | | | | | |
| Ból głowy | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 250/526 | 47,5 | 220/526 | 41,9 | 1,14 [0,99; 1,30] | 0,06 [-0,003; 0,12] | NS | wysoki |
| Leung 2015 | 7 dni | 147/359 | 40,9 | 133/357 | 37,3 | 1,10 [0,92; 1,32] | 0,04 [-0,03; 0,11] | NS | wysoki |
| Draper 2013 | 7 dni | 47/96 | 49,0 | 48/102 | 47,1 | 1,04 [0,78; 1,39] | 0,02 [-0,12; 0,16] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 444/981 | 45,3 | 401/985 | 40,7 | 1,11 [1,005; 1,23] | 0,05 [0,002; 0,09] | 21 [11; 444] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,317086 (df = 2) P = 0,8534 | | | | | | | | | |
| Ból głowy 3 stopnia* | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 19/526 | 3,6 | 20/526 | 3,8 | 0,95 [0,52; 1,74] | 0,00 [-0,03; 0,02] | NS | wysoki |
| Leung 2015 | 7 dni | 17/359 | 4,7 | 7/357 | 2,0 | 2,42 [1,04; 5,62] | 0,03 [0,001; 0,06] | 36 [17; 680] | wysoki |

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|----------------|-------------|----------------|-------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Draper 2013 | 7 dni | 20/96 | 20,8 | 12/102 | 11,8 | 1,77 [0,93; 3,40] | 0,09 [-0,01; 0,20] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 56/981 | 5,7 | 39/985 | 4,0 | 1,46 [0,99; 2,17] | 0,02 [0,00; 0,04] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,490021 (df = 2) P = 0,1746 | | | | | | | | | |
| Ból mięśni | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 145/526 | 27,6 | 103/526 | 19,6 | 1,41 [1,13; 1,76] | 0,08 [0,03; 0,13] | 12 [7; 34] | wysoki |
| Leung 2015 | 7 dni | 166/359 | 46,2 | 143/357 | 40,1 | 1,15 [0,98; 1,37] | 0,06 [-0,01; 0,13] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 311/885 | 35,1 | 246/883 | 27,9 | 1,26 [1,10; 1,44] | 0,07 [0,03; 0,11] | 13 [8; 32] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,993664 (df = 1) P = 0,158 | | | | | | | | | |
| Ból mięśni 3 stopnia* | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 10/526 | 1,9 | 8/526 | 1,5 | 1,25 [0,51; 3,05] | 0,00 [-0,01; 0,02] | NS | wysoki |
| Leung 2015 | 7 dni | 8/359 | 2,2 | 8/357 | 2,2 | 0,99 [0,39; 2,53] | 0,00 [-0,02; 0,02] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 18/885 | 2,0 | 16/883 | 1,8 | 1,12 [0,58; 2,19] | 0,00 [-0,01; 0,02] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,112367 (df = 1) P = 0,7375 | | | | | | | | | |
| Wysypka | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 25/526 | 4,8 | 18/526 | 3,4 | 1,39 [0,77; 2,50] | 0,01 [-0,01; 0,04] | NS | wysoki |
| Sangar 2015 | 7 dni | 2/31 | 6,5 | 0/31 | 0,0 | 5,00 [0,47; 54,87] | 0,06 [-0,05; 0,20] | NS | średni |
| Leung 2015 | 7 dni | 26/359 | 7,2 | 16/357 | 4,5 | 1,62 [0,89; 2,94] | 0,03 [-0,01; 0,06] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 53/916 | 5,8 | 34/914 | 3,7 | 1,55 [1,02; 2,35] | 0,02 [0,001; 0,04] | 48 [24; 925] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,735517 (df = 2) P = 0,6923 | | | | | | | | | |
| Wysypka 3 stopnia* | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 0/526 | 0,0 | 1/526 | 0,2 | 0,33 [0,03; 4,05] | 0,00 [-0,01; 0,003] | NS | średni |
| Leung 2015 | 7 dni | 0/359 | 0,0 | 0/357 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| Pokrzywka | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 26/526 | 4,9 | 21/526 | 4,0 | 1,24 [0,71; 2,16] | 0,01 [-0,02; 0,04] | NS | wysoki |
| Leung 2015 | 7 dni | 27/359 | 7,5 | 13/357 | 3,6 | 2,07 [1,10; 3,90] | 0,04 [0,01; 0,07] | 25 [13; 186] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 53/885 | 6,0 | 34/883 | 3,9 | 1,55 [1,02; 2,37] | 0,02 [0,001; 0,04] | 46 [24; 798] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,374576 (df = 1) P = 0,241 | | | | | | | | | |
| Pokrzywka 3 stopnia (obejmująca ≥4 obszary ciała) | | | | | | | | | |

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--------------------------|--|--------------------|------|--------------------|------|-----------------------|------------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| HPV-010 ^a | 7 dni | 1/526 | 0,2 | 2/526 | 0,4 | 0,50 [0,07; 3,81] | 0,00 [-0,01; 0,01] | NS | średni |
| Leung 2015 | 7 dni | 4/359 ^b | 1,1 | 1/357 ^b | 0,3 | 3,98 [0,60; 26,40] | 0,01 [-0,01; 0,03] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 5/885 | 0,6 | 3/883 | 0,3 | 1,66 [0,40; 6,94] | 0,00 [-0,004; 0,01] | NS | średni |
| | Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,576242 (df = 1) P = 0,2093 | | | | | | | | |
| Utrata apetytu | | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 7 dni | 34/96 | 35,4 | 35/102 | 34,3 | 1,03 [0,71; 1,51] | 0,01 [-0,12; 0,14] | NS | wysoki |
| Utrata apetytu 3 stopnia | | | | | | | | | |
| Draper 2013 | 7 dni | 8/96 | 8,3 | 9/102 | 8,8 | 0,94 [0,39; 2,28] | -0,01 [-0,09; 0,08] | NS | średni |

* - niepożądany odczyn poszczenienny uniemożliwiający codzienną aktywność, ^a – dane uwzględniają wyniki dla wszystkich grup wiekowych, brak wyników w podgrupie wiekowej 18-26 lat; ^b – dane ze strony rejestru *Clinicaltrials.gov*

7.2.9. Wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych

W pracy Leung 2015 nie odnotowano ciąży u żadnej z kobiet z analizowanych grup.

W badaniu HPV-010 w okresie obserwacji wynoszącym 60 miesięcy w grupie Cervarix® 96 kobiet zaszło w ciążę. Spośród nich 73 (76,0%) kobiety urodziły bez komplikacji zdrowe dziecko, natomiast u 23 kobiet wystąpiły komplikacje. W grupie Gardasil® odpowiednio 76 kobiet zaszło w ciążę. Spośród nich 60 (78,9%) kobiet urodziło bez komplikacji zdrowe dziecko, natomiast w przypadku 16 kobiet wystąpiły komplikacje.

Spośród 23 kobiet z komplikacjami w grupie Cervarix® u jednej wystąpiła ciąża ektopowa, u jednej – poród martwego dziecka, u 15 – poronienie samoistne, natomiast u 6 kobiet przeprowadzono aborcję z wyboru. W grupie Gardasil® natomiast u 3 kobiet wykonano zabieg aborcji z wyboru, 11 kobiet poroniło samoistnie, natomiast 2 kobiety urodziły dziecko z wadą wrodzoną (Tabela 28).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ani w odniesieniu do ogólnego ryzyka jakichkolwiek powikłań ciąży (RR=1,14 [0,66; 2,00]), ani ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u dzieci (RR=0,16 [0,01; 1,74]), aborcji z wyboru (RR=1,58 [0,45; 5,65]), wystąpienia ciąży ektopowej (RR=2,38 [0,20; 28,79]) oraz poronień samoistnych (RR=1,08 [0,54; 2,19]), a także porodów martwego dziecka (RR=2,38 [0,20; 28,79]) (Tabela 28).

Tabela 28. Wpływ szczepienia na przebieg ciąży dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|---------------------------------------|------------------|-----------|------|-----------|------|-----------------------|------------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Liczba powikłanych ciąż ogółem | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 60 mies. | 23/96 | 24,0 | 16/76 | 21,1 | 1,14 [0,66; 2,00] | 0,03 [-0,10; 0,15] | NS | wysoki |
| Poród martwego dziecka | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 60 mies. | 1/96 | 1,0 | 0/76 | 0,0 | 2,38 [0,20; 28,79] | 0,01 [-0,03; 0,07] | NS | średni |
| Noworodki z wadą wrodzoną | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 60 mies. | 0/96 | 0,0 | 2/76 | 2,6 | 0,16 [0,01; 1,74] | -0,03 [-0,09; 0,01] | NS | średni |
| Ciąża ectopowa | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 60 mies. | 1/96 | 1,0 | 0/76 | 0,0 | 2,38 [0,20; 28,79] | 0,01 [-0,03; 0,07] | NS | średni |
| Aborcja z wyboru | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 60 mies. | 6/96 | 6,3 | 3/76 | 3,9 | 1,58 [0,45; 5,65] | 0,02 [-0,05; 0,10] | NS | wysoki |
| Poronienie samoistne | | | | | | | | | |
| HPV-010 ^a | 60 mies. | 15/96 | 15,6 | 11/76 | 14,5 | 1,08 [0,54; 2,19] | 0,01 [-0,10; 0,12] | NS | wysoki |

^a – dane uwzględniają wyniki dla wszystkich grup wiekowych, brak wyników w podgrupie wiekowej 18-26 lat

8. Wyniki bezpośredniego porównania Cervarix® vs brak szczepienia przeciwko HPV

8.1. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy

8.1.1. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18

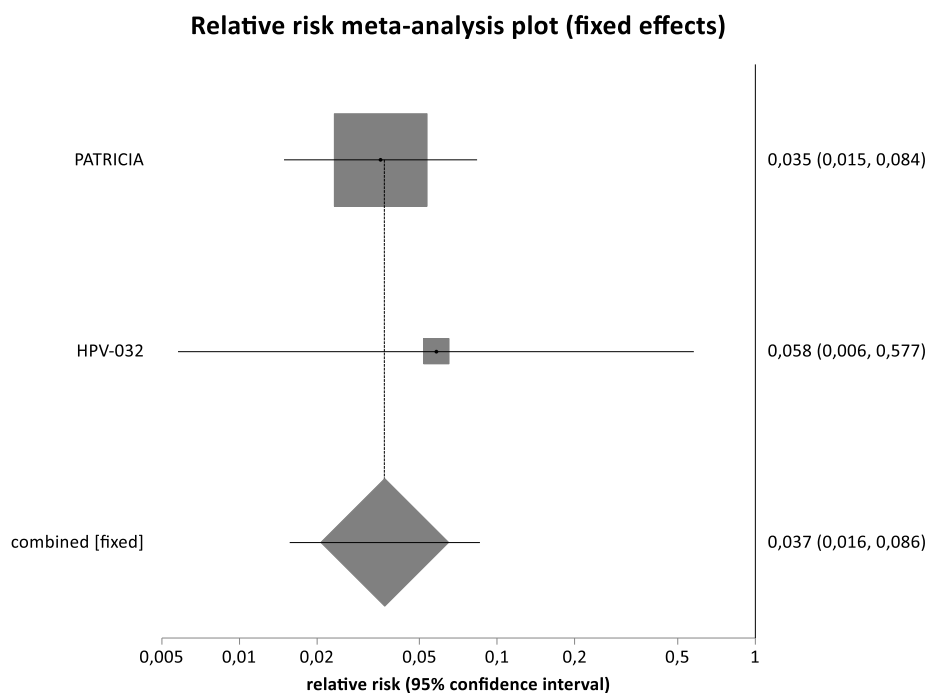
W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Cervarix® z placebo podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których wystąpiła śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (CIN) związana z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18.

W trzech badaniach (PATRICIA, HPV-032, HPV-009) przeprowadzono analizę dla populacji ITT-*naive*, której definicja była zbliżona we wszystkich badaniach i obejmowała kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, miały prawidłowy wynik badania cytologicznego, były HPV DNA negatywne wobec 14 onkogennych typów HPV oraz seronegatywne wobec HPV-16 i HPV-18 na początku badania. We wszystkich tych pracach, niezależnie od stopnia zaawansowania zmian i okresu obserwacji, wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść Cervarix® względem placebo.

W pracy o największej liczebności (PATRICIA) zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść Cervarix®, zarówno w odniesieniu do ryzyka CIN1+ (RR=0,04 [0,01; 0,08]) oraz CIN2+ (RR=0,01 [0,002; 0,06]), jak również CIN3+ (RR=0,02 [0,002; 0,18]). Najniższą wartość NNT uzyskano dla ryzyka CIN1+, która wynosi 41 [34; 48], co oznacza, że stosując u 41 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia zmiany CIN1+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie 44 miesięcy. W przypadku CIN2+ wartość NNT wynosi 57 [47; 70], co oznacza, że stosując u 57 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia zmiany CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie 44 miesięcy (Tabela 29).

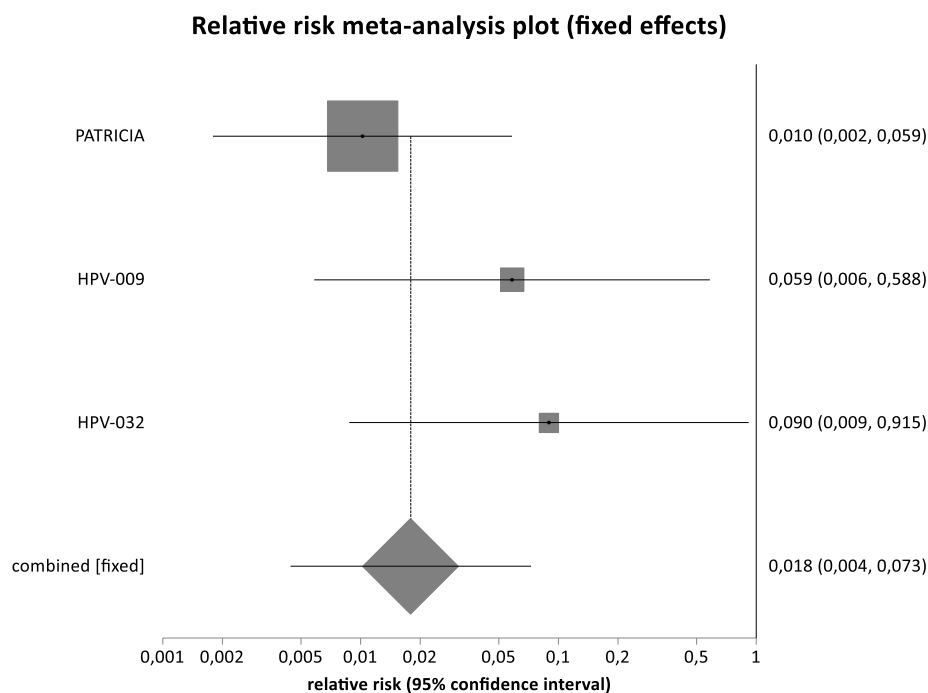
W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań wykazano, że ryzyko wystąpienia zmiany CIN1+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 jest istotnie statystycznie niższe w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,04 [0,02; 0,09]). NNT wynosi 40 [34; 48], co oznacza, że stosując u 40 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia CIN1+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie 4 lat. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 29, Rysunek 9).

Rysunek 9. CIN1+ związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive)



W wyniku kumulacji ilościowej danych z 3 badań klinicznych wykazano również, że ryzyko wystąpienia zmiany CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 jest istotnie statystycznie niższe w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,02 [0,004; 0,07]). NNT wynosi 69 [58; 85], co oznacza, że stosując u 69 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie 4 lat. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 29, Rysunek 10).

Rysunek 10. CIN2+ związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive)



Wyniki dotyczące śródnabłonkowej neoplazji w stopniu 3 lub nieinwazyjnego raka szyjki macicy przedstawiono jedynie w pracy PATRICIA oraz w pracy Tota 2020, w której zaprezentowane zostały skumulowane wyniki badań PATRICIA i HPV-009. Skumulowane wyniki badań PATRICIA i HPV-009, wskazują na istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmiany CIN3+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 na korzyść szczepionki Cervarix® względem placebo (RR=0,04 [0,004; 0,37]) (Tabela 29).

Tabela 29. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive)

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--|--------------------|---------------|------------|-----------------|------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 5/5466 | 0,1 | 141/5452 | 2,6 | 0,04 [0,01; 0,08] | -0,02 [-0,03; -0,02] | 41 [34; 48] | wysoki |
| HPV-032 | 48 mies. | 0/254 | 0,0 | 8/251 | 3,2 | 0,06 [0,01; 0,58] | -0,03 [-0,06; -0,02] | 32 [17; 62] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 44-48 mies. | 5/5720 | 0,1 | 149/5703 | 2,6 | 0,04 [0,02; 0,09] | -0,03 [-0,03; -0,02] | 40 [34; 48] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,106914 (df = 1) P = 0,7437 | | | | | | | | | |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 1/5466 | <0,1 | 97/5452 | 1,8 | 0,01 [0,002; 0,06] | -0,02 [-0,02; -0,01] | 57 [47; 70] | wysoki |
| HPV-009 | 48 mies. | 0/1733 | 0,0 | 8/1729 | 0,5 | 0,06 [0,01; 0,59] | -0,005 [-0,01; -0,002] | 217 [110; 427] | wysoki |

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|---|--------------------|---------------|------------|-----------------|------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| | | 2/2318* | 0,1 | 11/2352* | 0,5 | 0,18 [0,05; 0,74] | -0,004 [-0,01; -0,001] | 263 [132; 1 059] | wysoki |
| HPV-032 | 48 mies. | 0/254 | 0,0 | 5/251 | 2,0 | 0,09 [0,01; 0,92] | -0,02 [-0,05; -0,01] | 51 [20; 115] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 44-48 mies. | 1/7453 | 0,0 | 110/7432 | 1,5 | 0,02 [0,004; 0,07] | -0,01 [-0,02; -0,01] | 69 [58; 85] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,163561 (df = 2) P = 0,339 | | | | | | | | | |
| CIN3+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 0/5466 | 0,0 | 27/5452 | 0,5 | 0,02 [0,002; 0,18] | -0,01 [-0,01; -0,004] | 202 [135; 282] | wysoki |
| PATRICIA + HPV-009 | 4 lata | 0/6271 | 0,0 | 13/6279 | 0,2 | 0,04 [0,004; 0,37] | -0,002 [-0,004; -0,001] | 484 [268; 754] | wysoki |

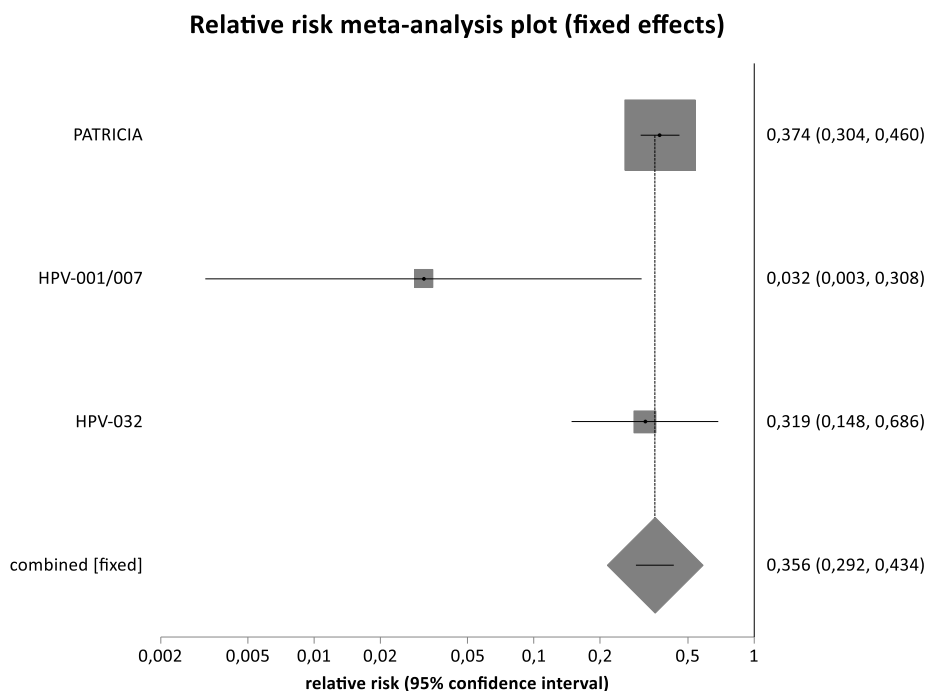
Populacja ITT-naïve na ogół obejmowała wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki), które miały prawidłowy wynik badania cytologicznego, były HPV DNA negatywne wobec 14 onkogennych typów HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68/73) oraz seronegatywne wobec HPV-16 i HPV-18 na początku badania;

*- populacja obejmuje wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki), które miały prawidłowy wynik badania cytologicznego, były HPV DNA negatywne wobec HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 oraz seronegatywne wobec HPV-16 i HPV-18 na początku badania

W 3 pracach (PATRICIA, HPV-001/007/023, HPV-032) wyniki dotyczące śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 analizowano w kohorcie kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na ich status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania (populacja ITT). W badaniu HPV-001/007/023 wyniki podano dla czterech różnych okresów obserwacji. W kumulacji ilościowej uwzględniono wyniki po okresie obserwacji wynoszącym średnio 5,9 lat (do 6,4 lat), ponieważ wyniki dla tego okresu pozwalają uwzględnić ponad 2 razy większą populację niż wyniki po 7,9 i 8,9 latach. W większości analiz wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść Cervarix® względem placebo niezależnie od stopnia zaawansowania zmian i okresu obserwacji (Tabela 30).

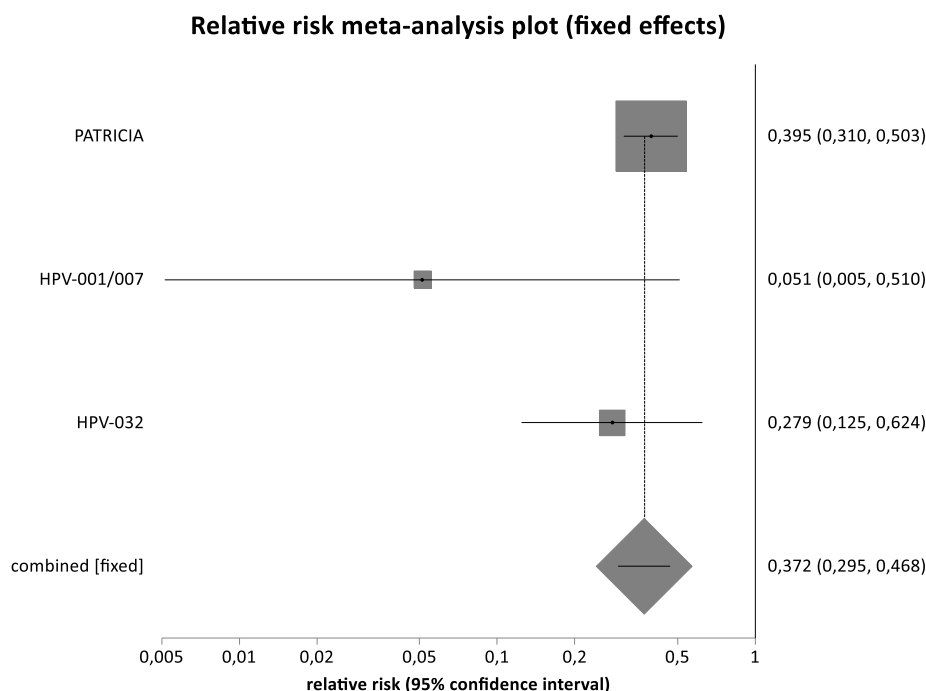
W wyniku kumulacji ilościowej danych z 3 badań wykazano, że ryzyko wystąpienia zmiany CIN1+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 jest istotnie statystycznie niższe w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,36 [0,29; 0,43]). NNT wynosi 42 [35; 51], co oznacza, że stosując u 42 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN1+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie od 4 do 6 lat. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 30, Rysunek 11).

Rysunek 11. CIN1+ związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)



W wyniku kumulacji ilościowej danych z 3 badań klinicznych wykazano również, że ryzyko wystąpienia zmiany CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 jest istotnie statystycznie niższe w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,37 [0,30; 0,47]). NNT wynosi 59 [48; 76], co oznacza, że stosując u 59 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie od 4 do 6 lat. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 30, Rysunek 12).

Rysunek 12. CIN2+ związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)



W badaniu PATRICIA wykazano dodatkowo, że ryzyko wystąpienia zmiany CIN3+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 jest istotnie statystycznie niższe w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,54 [0,39; 0,76]). NNT wynosi 203 [130; 443], co oznacza, że stosując u 203 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN3+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie 44 miesięcy (Tabela 30).

Tabela 30. Śródnaślónkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 121/8694 | 1,4 | 324/8708 | 3,7 | 0,37 [0,30; 0,46] | -0,02 [-0,03; -0,02] | 43 [36; 54] | wysoki |
| HPV-001/007/023 | 8,9 lat | 0/219 | 0,0 | 8/212 | 3,8 | 0,06 [0,01; 0,56] | -0,04 [-0,07; -0,02] | 27 [14; 52] | wysoki |
| | 7,9 lat | 0/219 | 0,0 | 7/212 | 3,3 | 0,06 [0,01; 0,64] | -0,03 [-0,07; -0,02] | 31 [14; 52] | wysoki |
| | 5,9 lat | 0/481 | 0,0 | 15/470 | 3,2 | 0,03 [0,003; 0,31] | -0,03 [-0,05; -0,02] | 32 [19; 48] | wysoki |
| | 47,7 mies. | 0/481 | 0,0 | 8/470 | 1,7 | 0,06 [0,01; 0,57] | -0,02 [-0,03; -0,01] | 59 [31; 116] | wysoki |
| HPV-032 | 48 mies. | 8/464 | 1,7 | 25/463 | 5,4 | 0,32 [0,15; 0,69] | -0,04 [-0,06; -0,01] | 28 [16; 74] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 4-6 lat | 129/9639 | 1,3 | 364/9641 | 3,8 | 0,36 [0,29; 0,43] | -0,02 [-0,03; -0,02] | 42 [35; 51] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,152841 (df = 2) P = 0,2067 | | | | | | | | | |

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|----------------|------------|-----------------|------------|------------------------------------|--|------------------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 90/8694 | 1,0 | 228/8708 | 2,6 | 0,40 [0,31; 0,50] | -0,016 [-0,02; -0,01] | 64 [51; 84] | wysoki |
| HPV-001/007/023 | 8,9 lat | 0/219 | 0,0 | 3/212 | 1,4 | 0,14 [0,01; 1,47] | -0,01 [-0,05; -0,002] | 71 [22; 666] | średni |
| | 7,9 lat | 0/219 | 0,0 | 3/212 | 1,4 | 0,14 [0,01; 1,47] | -0,01 [-0,05; -0,002] | 71 [22; 666] | średni |
| | 5,9 lat | 0/481 | 0,0 | 9/470 | 1,9 | 0,05 [0,01; 0,51] | -0,02 [-0,04; -0,01] | 53 [26; 87] | wysoki |
| | 47,7 mies. | 0/481 | 0,0 | 5/470 | 1,1 | 0,09 [0,01; 0,91] | -0,01 [-0,03; -0,01] | 94 [37; 209] | wysoki |
| HPV-032 | 48 mies. | 7/464 | 1,5 | 25/463 | 5,4 | 0,28 [0,12; 0,62] | -0,04 [-0,07; -0,02] | 26 [16; 62] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 4-6 lat | 97/9639 | 1,0 | 262/9641 | 2,7 | 0,37 [0,30; 0,47] | -0,017 [-0,02; -0,01] | 59 [48; 76] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,567836 (df = 2) P = 0,277 | | | | | | | | | |
| CIN3+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 51/8694 | 0,6 | 94/8708 | 1,1 | 0,54 [0,39; 0,76] | -0,005 [-0,01; -0,002] | 203 [130; 443] | wysoki |

Populacja ITT obejmuje wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania PATRICIA w podgrupach kobiet różniących się statusem serologicznym (DNA negatywne, DNA negatywne + seronegatywne, DNA negatywne + seropoztywne) oraz wiekiem (15-17 lat, 18-25 lat). Analizę w podgrupach wiekowych przeprowadzono w kohorcie ITT oraz ITT-naive, zaś analizę w podgrupach ze względu na status serologiczny przeprowadzono w kohorcie ITT. Dla każdej z rozpatrywanych podgrup, niezależnie od stopnia zaawansowania zmian (CIN1+, CIN2+, CIN3+), wykazano, że szczepionka Cervarix® w porównaniu z placebo zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 z wyjątkiem podgrupy kobiet seropozytywnych w odniesieniu do ryzyka CIN2+ oraz podgrupy w wieku 18-25 lat w analizie ITT w odniesieniu do ryzyka CIN3+, gdzie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 31).

Tabela 31. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC – analiza w podgrupach badania PATRICIA

| Podgrupa PATRICIA | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-----------------------|------------------|-----------|-----|---------|-----|----------------------|-------------------------|----------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | |
| 15-17 lat / ITT-naive | 43,7 mies. | 2/1997 | 0,1 | 79/2022 | 3,9 | 0,03 [0,01; 0,09] | -0,04 [-0,05; -0,03] | 27 [22; 34] | wysoki |
| 18-25 lat / ITT-naive | | 3/3459 | 0,1 | 62/3425 | 1,8 | 0,05 [0,02; 0,14] | -0,02 [-0,02; -0,01] | 59 [45; 77] | wysoki |

| Podgrupa PATRICIA | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-------------------------------------|------------------|-----------|------|----------|-----|----------------------|--------------------------|-------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| 15-17 lat / ITT | | 31/2882 | 1,1 | 155/2892 | 5,4 | 0,20 [0,14; 0,29] | -0,04 [-0,05; -0,03] | 24 [20; 30] | wysoki |
| 18-25 lat / ITT | | 90/5800 | 1,6 | 169/5806 | 2,9 | 0,53 [0,41; 0,69] | -0,01 [-0,02; -0,01] | 74 [53; 121] | wysoki |
| DNA negatywne / ITT | 39,4 mies. | 17/8610 | 0,2 | 156/8619 | 1,8 | 0,11 [0,07; 0,18] | -0,02 [-0,02; -0,01] | 63 [52; 76] | wysoki |
| DNA negatywne + seronegatywne / ITT | | 11/8709 | 0,1 | 136/8112 | 1,7 | 0,08 [0,04; 0,14] | -0,02 [-0,02; -0,01] | 65 [54; 79] | wysoki |
| DNA negatywne + seropoztywne / ITT | | 6/1710 | 0,4 | 19/1777 | 1,1 | 0,33 [0,14; 0,80] | -0,01 [-0,01; -0,002] | 140 [74; 579] | wysoki |
| CIN1+ (TAA) | | | | | | | | | |
| DNA negatywne / ITT | 39,4 mies. | 7/8610 | 0,1 | 148/8619 | 1,7 | 0,05 [0,02; 0,10] | -0,02 [-0,02; -0,01] | 62 [52; 73] | wysoki |
| DNA negatywne + seronegatywne / ITT | | 5/8709 | 0,1 | 129/8112 | 1,6 | 0,04 [0,02; 0,09] | -0,02 [-0,02; -0,01] | 66 [55; 79] | wysoki |
| DNA negatywne + seropoztywne / ITT | | 2/1710 | 0,1 | 17/1777 | 1,0 | 0,12 [0,03; 0,47] | 0,00 [-0,01; -0,004] | 120 [71; 249] | wysoki |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| 15-17 lat / ITT-naive | 43,7 mies. | 1/1997 | 0,1 | 53/2022 | 2,6 | 0,02 [0,00; 0,11] | -0,03 [-0,03; -0,02] | 39 [30; 52] | wysoki |
| 18-25 lat / ITT-naive | | 0/3459 | 0,0 | 44/3425 | 1,3 | 0,01 [0,00; 0,11] | -0,01 [-0,02; -0,01] | 78 [59; 105] | wysoki |
| 15-17 lat / ITT | | 21/2882 | 0,7 | 100/2892 | 3,5 | 0,21 [0,13; 0,33] | -0,03 [-0,04; -0,02] | 37 [29; 50] | wysoki |
| 18-25 lat / ITT | | 69/5800 | 1,2 | 128/5806 | 2,2 | 0,54 [0,40; 0,72] | -0,01 [-0,01; -0,01] | 99 [67; 182] | wysoki |
| DNA negatywne / ITT | 39,4 mies. | 8/8610 | 0,1 | 105/8619 | 1,2 | 0,08 [0,04; 0,15] | -0,01 [-0,01; -0,01] | 89 [73; 111] | wysoki |
| DNA negatywne + seronegatywne / ITT | | 5/8709 | 0,1 | 92/8112 | 1,1 | 0,05 [0,02; 0,12] | -0,01 [-0,01; -0,01] | 93 [75; 117] | wysoki |
| DNA negatywne + seropoztywne / ITT | | 3/1710 | 0,2 | 10/1777 | 0,6 | 0,31 [0,09; 1,05] | 0,00 [-0,01; 0,0002] | NS | średni |
| CIN2+ (TAA) | | | | | | | | | |
| DNA negatywne / ITT | 39,4 mies. | 3/8610 | <0,1 | 100/8619 | 1,2 | 0,03 [0,01; 0,09] | -0,01 [-0,01; -0,01] | 89 [73; 110] | wysoki |
| DNA negatywne + seronegatywne / ITT | | 2/8709 | <0,1 | 88/8112 | 1,1 | 0,02 [0,01; 0,08] | -0,01 [-0,01; -0,01] | 95 [77; 117] | wysoki |
| DNA negatywne + seropoztywne / ITT | | 1/1710 | 0,1 | 9/1777 | 0,5 | 0,12 [0,02; 0,70] | 0,00 [-0,01; -0,001] | 224 [111; 832] | wysoki |
| CIN3+ | | | | | | | | | |

| Podgrupa PATRICIA | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-----------------------|------------------|-----------|-----|---------|-----|----------------------|--------------------------|-------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| 15-17 lat / ITT-naive | 43,7 mies. | 0/1997 | 0,0 | 14/2022 | 0,7 | 0,03 [0,00; 0,34] | -0,01 [-0,01; -0,004] | 145 [87; 243] | wysoki |
| 18-25 lat / ITT-naive | | 0/3459 | 0,0 | 13/3425 | 0,4 | 0,04 [0,00; 0,36] | 0,00 [-0,01; -0,002] | 264 [147; 411] | wysoki |
| 15-17 lat / ITT | | 7/2882 | 0,2 | 36/2892 | 1,2 | 0,20 [0,09; 0,43] | -0,01 [-0,01; -0,01] | 100 [67; 171] | wysoki |
| 18-25 lat / ITT | | 44/5800 | 0,8 | 58/5806 | 1,0 | 0,76 [0,52; 1,12] | 0,00 [-0,01; 0,001] | NS | wysoki |

TAA – algorytm pozwalający przypisać prawdopodobny związek przyczynowy między zmianą a odpowiednim typem wirusa HPV w przypadku infekcji wieloma typami HPV

8.1.2. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa

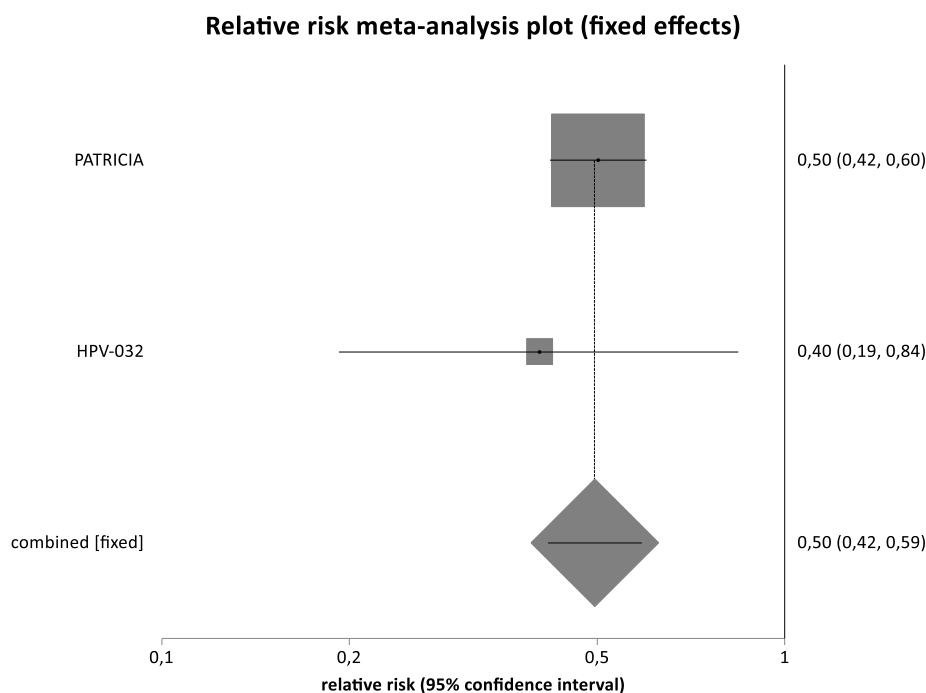
W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Cervarix® z placebo podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których wystąpiła śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (CIN) związana z zakażeniem HPV bez względu na typ HPV lub związana z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa HPV.

W trzech badaniach (PATRICIA, HPV-009, HPV-032) przeprowadzono analizę w grupie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, miały prawidłowy wynik badania cytologicznego, były HPV DNA negatywne wobec 14 onkogennych typów HPV oraz seronegatywne wobec HPV-16 i HPV-18 na początku badania (ITT-naive).

W pracy o największej liczebności (PATRICIA), w okresie obserwacji wynoszącym średnio 43,7 miesięcy w grupie osób zaszczepionych szczepionką Cervarix® (N=5 466) stwierdzono 174 przypadki CIN1+, 61 przypadków CIN2+ oraz 3 przypadki CIN3+ związane z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa wykryty w zmianach chorobowych, natomiast w grupie placebo (N=5 452) stwierdzono odpowiednio 346, 172 oraz 44 takie przypadki. Zaobserwowane pomiędzy grupami różnice były istotne statystycznie na korzyść Cervarix® w porównaniu z placebo w odniesieniu do ryzyka zarówno CIN1+ (RR=0,50 [0,42; 0,60]) oraz CIN2+ (RR=0,35 [0,27; 0,47]), jak również CIN3+ (RR=0,07 [0,02; 0,21]). Najniższą wartość NNT uzyskano dla ryzyka CIN1+, która wynosi 32 [26; 43], co oznacza, że stosując u 32 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN1+ związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa w okresie 43,7 miesiąca. W przypadku CIN2+ wartość NNT wynosi 50 [39; 67], natomiast w przypadku CIN3+ odpowiednio 133 [97; 189]. W pozostałych pracach w większości przypadków również odnotowano istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka CIN związanego z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa w grupie Cervarix w porównaniu do grupy placebo (Tabela 32).

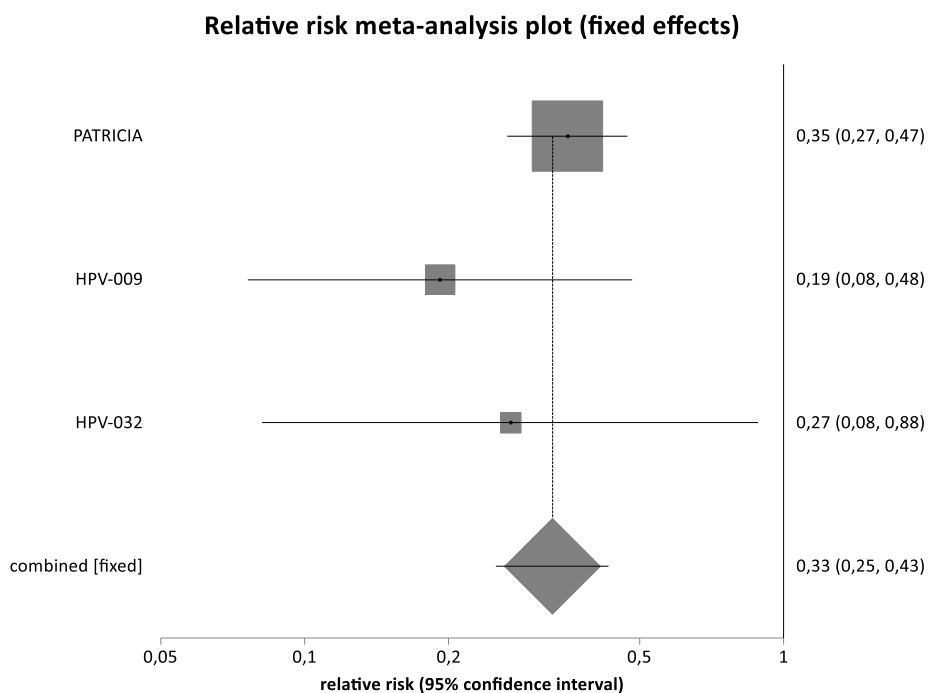
W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań wykazano, że ryzyko wystąpienia zmiany CIN1+ związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa jest istotnie statystycznie niższe w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,50 [0,42; 0,59]). NNT wynosi 31 [25; 41], co oznacza, że stosując u 31 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN1+ związanej z zakażeniem HPV w okresie od 44 do 48 miesięcy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 32, Rysunek 13).

Rysunek 13. CIN1+ związana z zakażeniem HPV bez względu na typ dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive)



W wyniku kumulacji ilościowej danych z 3 badań wykazano, że ryzyko wystąpienia zmiany CIN2+ związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa jest istotnie statystycznie niższe w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,33 [0,25; 0,43]). NNT wynosi 53 [44; 69], co oznacza, że stosując u 53 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN2+ związanej z zakażeniem HPV w okresie od 44 do 48 miesięcy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 32, Rysunek 14).

Rysunek 14. CIN2+ związana z zakażeniem HPV bez względu na typ dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naïve)



W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań wykazano także, że ryzyko wystąpienia zmiany CIN3+ związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa jest istotnie statystycznie niższe w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,11 [0,05; 0,26]). NNT wynosi 156 [118; 231], co oznacza, że stosując u 156 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN3+ związanej z zakażeniem HPV w okresie od 44 do 48 miesięcy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 32, Rysunek 15).

Rysunek 15. CIN3+ związana z zakażeniem HPV bez względu na typ dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive)

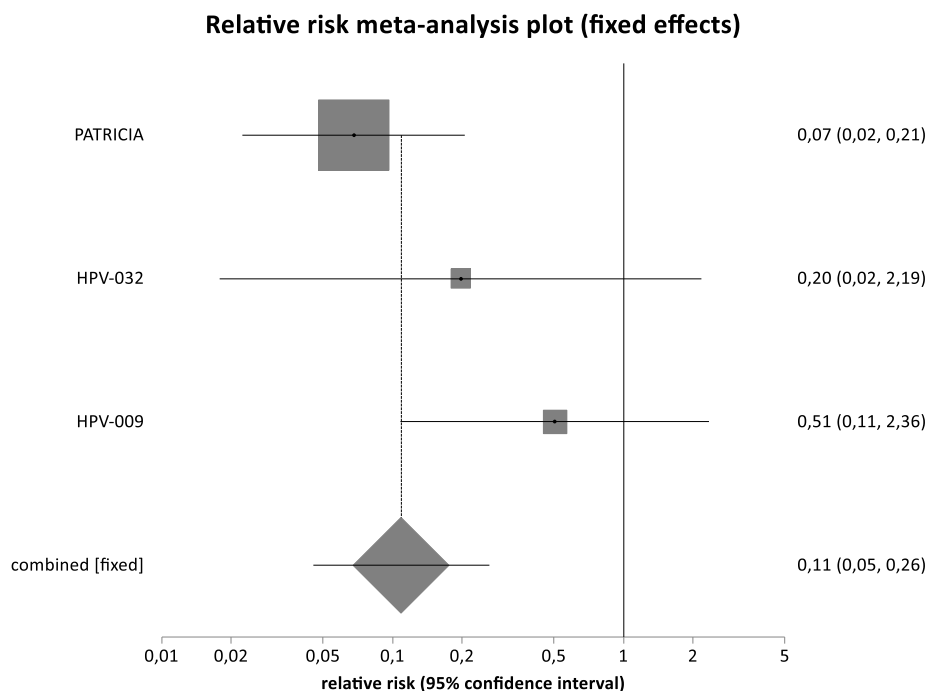


Tabela 32. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive)

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE | |
|--|----------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|---------------|--|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 174/5466 | 3,2 | 346/5452 | 6,3 | 0,50 [0,42; 0,60] | -0,03 [-0,04; -0,02] | 32 [26; 43] | wysoki | |
| HPV-032 | 48 mies. | 9/254 | 3,5 | 22/251 | 8,8 | 0,40 [0,19; 0,84] | -0,05 [-0,10; -0,01] | 20 [11; 93] | wysoki | |
| HPV-032** | 48 mies. | 8/254 | 3,1 | 19/251 | 7,6 | 0,42 [0,19; 0,91] | -0,04 [-0,09; -0,01] | 23 [12; 192] | wysoki | |
| Wynik metaanalizy | 44 - 48 mies. | 183/5720 | 3,2 | 368/5703 | 6,5 | 0,50 [0,42; 0,59] | -0,03 [-0,04; -0,02] | 31 [25; 41] | wysoki | |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,296663 (df = 1) P = 0,586 | | | | | | | | | | |
| CIN2+ | | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 61/5466 | 1,1 | 172/5452 | 3,2 | 0,35 [0,27; 0,47] | -0,02 [-0,03; -0,02] | 50 [39; 67] | wysoki | |
| HPV-009 | 48 mies. | 5/1733 | 0,3 | 26/1729 | 1,5 | 0,19 [0,08; 0,48] | -0,01 [-0,02; -0,005] | 83 [52; 159] | wysoki | |
| | | 11/2318* | 0,5 | 36/2352* | 1,5 | 0,31 [0,16; 0,60] | -0,01 [-0,02; -0,01] | 95 [60; 198] | wysoki | |
| HPV-032 | 48 mies. | 3/254 | 1,2 | 11/251 | 4,4 | 0,27 [0,08; 0,88] | -0,03 [-0,07; -0,004] | 32 [16; 261] | wysoki | |
| HPV-032** | 48 mies. | 1/254 | 0,4 | 9/251 | 3,6 | 0,11 [0,02; 0,66] | -0,03 [-0,06; -0,01] | 32 [16; 105] | wysoki | |
| Wynik metaanalizy | 44 - 48 mies. | 69/7453 | 0,9 | 209/7432 | 2,8 | 0,33 [0,25; 0,43] | -0,02 [-0,02; -0,01] | 53 [44; 69] | wysoki | |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,561254 (df = 2) P = 0,4581 | | | | | | | | | | |

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--|----------------------|---------------|------------|----------------|------------|------------------------------------|--|---------------------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN3+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 3/5466 | 0,1 | 44/5452 | 0,8 | 0,07 [0,02; 0,21] | -0,01 [-0,01; -0,01] | 133 [97; 189] | wysoki |
| HPV-032 | 48 mies. | 0/254 | 0,0 | 2/251 | 0,8 | 0,20 [0,02; 2,19] | -0,01 [-0,03; 0,01] | NS | średni |
| HPV-009 | 4 lata | 2/1300 | 0,2 | 4/1317 | 0,3 | 0,51 [0,11; 2,36] | -0,001 [-0,01; 0,003] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 44 - 48 mies. | 5/7020 | 0,1 | 50/7020 | 0,7 | 0,11 [0,05; 0,26] | -0,01 [-0,01; -0,004] | 156 [118; 231] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,928026 (df = 2) P = 0,1403 | | | | | | | | | |

Populacja ITT-naive (obejmuje wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki), które miały prawidłowy wynik badania cytologicznego, były HPV DNA negatywne wobec 14 onkogennych typów HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68/73) oraz seronegatywne wobec HPV-16 i HPV-18 na początku badania;

** - związane z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa (HPV-16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68)

W 3 pracach (PATRICIA, HPV-001/007, HPV-032) wyniki dotyczące śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa lub związanej z 14 onkogennymi typami wirusa HPV analizowano w kohorcie kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na ich status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania (populacja ITT). W badaniu PATRICIA podano wyniki dotyczące CIN związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa, zaś w badaniach HPV-032 i HPV-001/007 podano wyniki dla CIN związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa, jak również związane tylko z 14 onkogennymi typami wirusów (HPV-16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68).

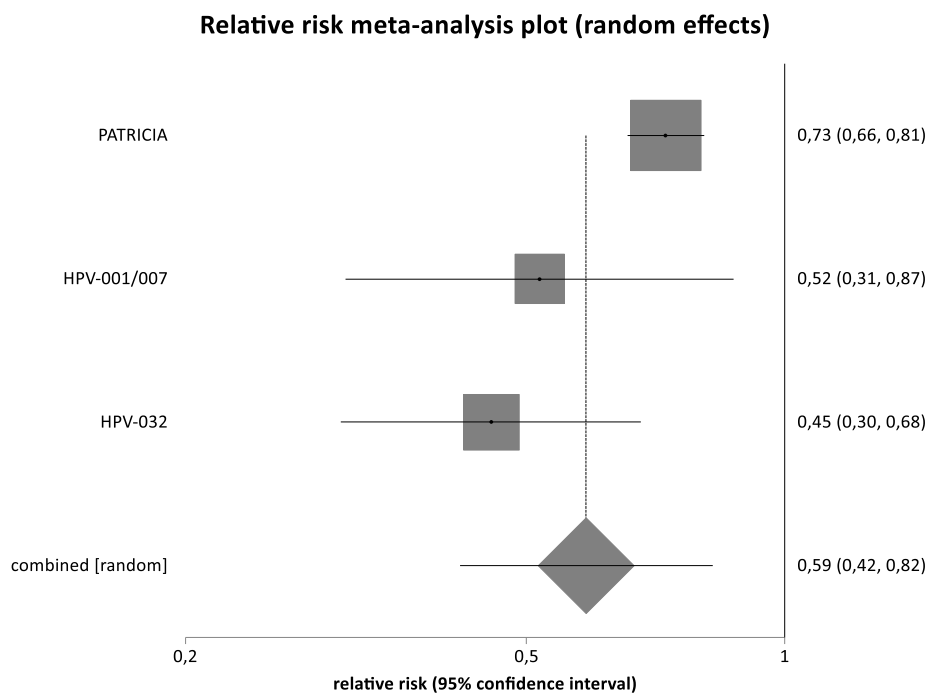
W badaniu HPV-001/007/023 wyniki podawano dla dwóch lub trzech różnych okresów obserwacji. W przypadku, gdy liczebność dla okresów obserwacji była zbliżona/jednakowa w kumulacji ilościowej uwzględniono wyniki dla dłuższego z nich, zaś w przypadku, gdy liczebność próby różniła się w sposób znaczący dla analizowanych w badaniu okresów obserwacji w metaanalizie uwzględniano wyniki dla liczniejszej próby.

We wszystkich uwzględnionych w analizie pracach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść Cervarix® względem placebo niezależnie od stopnia zaawansowania zmian czy sposobu przedstawienia wyników, z wyjątkiem badania HPV-032, w którym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka CIN3+ związanej z jakimkolwiek typem wirusa HPV (Tabela 33).

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 3 badań klinicznych wykazano, że ryzyko CIN1+ związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa jest istotnie statystycznie niższe w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,59 [0,42; 0,82]). NNT wynosi 24 [15; 71], co oznacza, że stosując u 24 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN1+

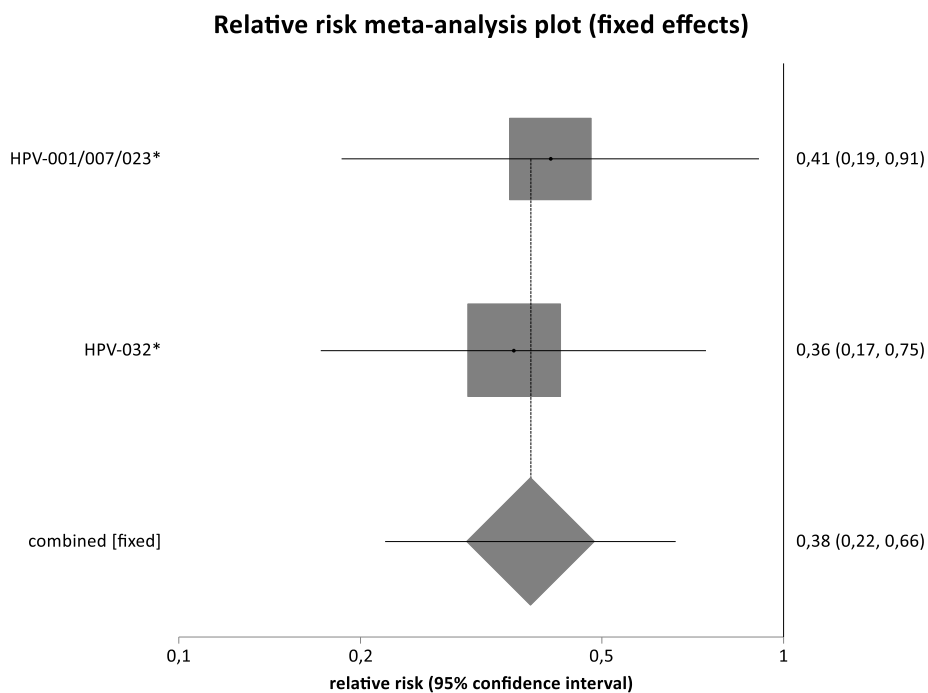
związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa w okresie od 44 miesięcy do 5,9 lat. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, której przyczyn nie udało się ustalić (Tabela 33, Rysunek 16).

Rysunek 16. CIN1+ związana z zakażeniem HPV bez względu na jego typ dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)



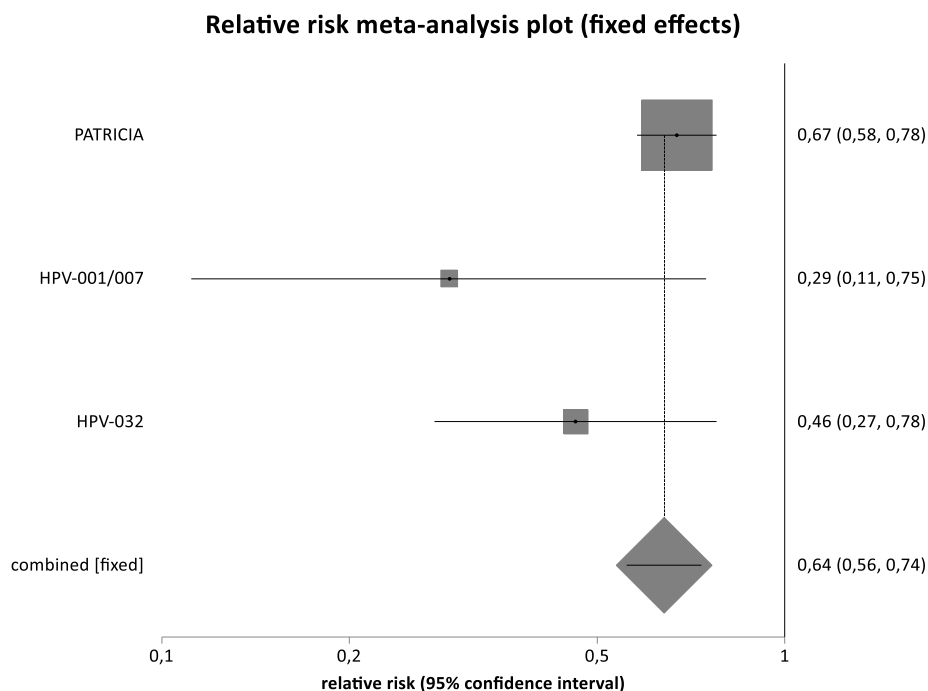
W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań klinicznych wykazano, że ryzyko CIN1+ związanej z zakażeniem jakimkolwiek z 14 onkogennych typów HPV jest istotnie statystycznie niższe w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,38 [0,22; 0,66]). NNT wynosi 35 [23; 76], co oznacza, że stosując u 35 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN1+ związanej z zakażeniem jakimkolwiek z 14 onkogennych typów HPV w okresie od 24 do 44 miesięcy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 33, Rysunek 17).

Rysunek 17. CIN1+ związana z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem HPV dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)



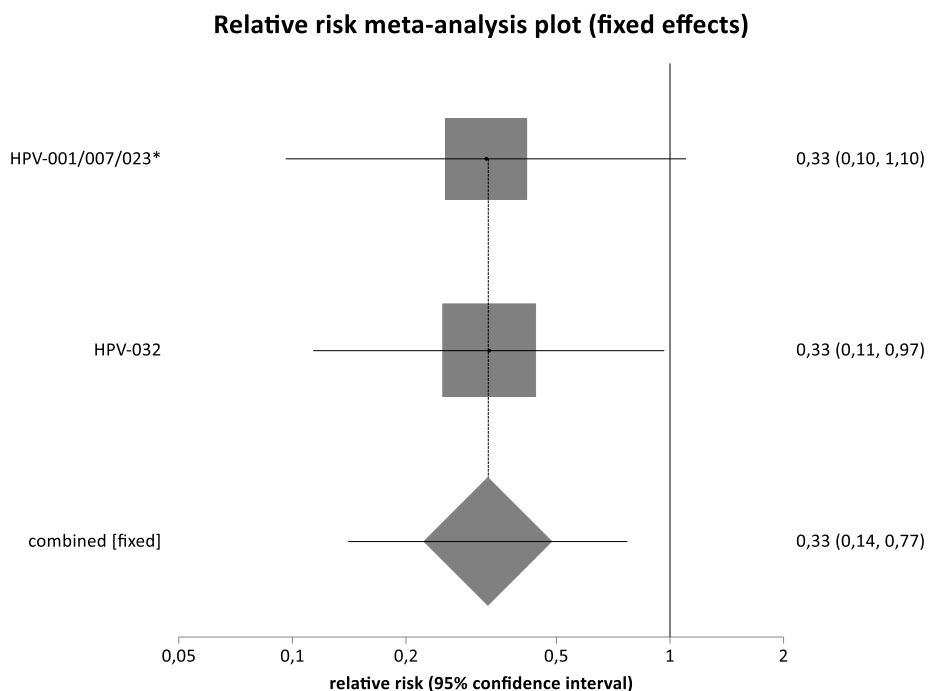
W wyniku kumulacji ilościowej danych z 3 badań klinicznych wykazano, że ryzyko CIN2+ związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa jest istotnie statystycznie niższe w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,64 [0,56; 0,74]). NNT wynosi 56 [43; 81], co oznacza, że stosując u 56 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN2+ związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa w okresie od 44 miesięcy do 5,9 lat. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 33, Rysunek 18).

Rysunek 18. CIN2+ związana z zakażeniem HPV bez względu na jego typ dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)



W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań klinicznych wykazano, że ryzyko CIN2+ związanej z zakażeniem jakimkolwiek z 14 onkogennych typów HPV jest istotnie statystycznie niższe w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,33 [0,14; 0,77]). NNT wynosi 66 [39; 242], co oznacza, że stosując u 66 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN2+ związanej z zakażeniem jakimkolwiek z 14 onkogennych typów HPV w okresie od 24 do 44 miesięcy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 33, Rysunek 19).

Rysunek 19. CIN2+ związana z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem HPV dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)



W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań klinicznych wykazano, że ryzyko CIN3+ związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa jest istotnie statystycznie niższe w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,55 [0,43; 0,71]). NNT wynosi 120 [85; 204], co oznacza, że stosując u 120 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN3+ związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa w okresie od 44 do 48 miesięcy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 33, Rysunek 20).

Rysunek 20. CIN3+ związana z zakażeniem jakimkolwiek typem HPV dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)

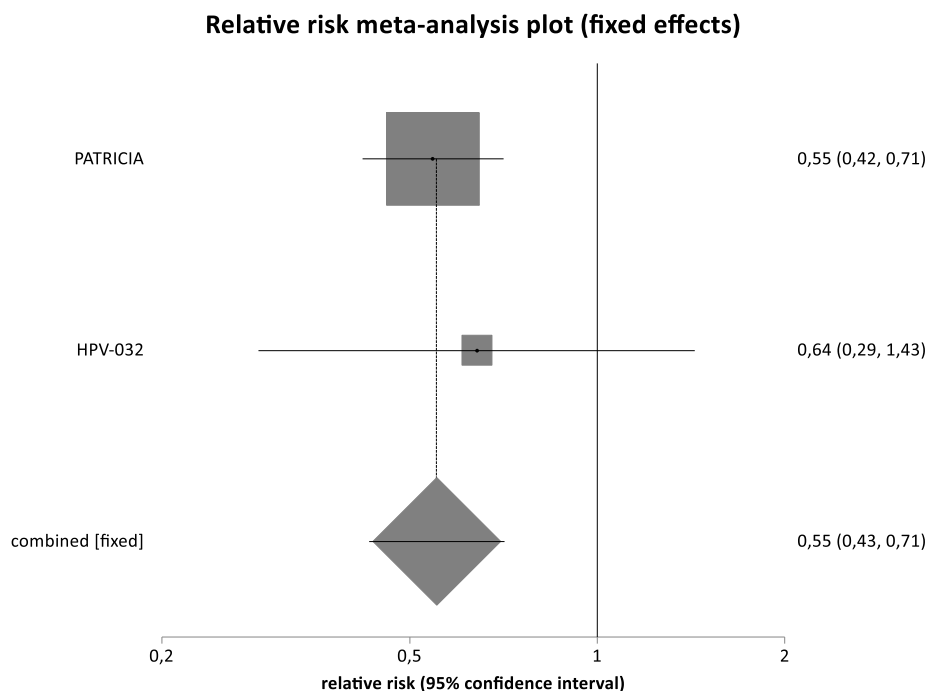


Tabela 33. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--|-------------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 579/8694 | 6,7 | 798/8708 | 9,2 | 0,73 [0,66; 0,81] | -0,03 [-0,03; -0,02] | 40 [31; 59] | wysoki |
| HPV-001/007 | 47,7 mies. | 12/505 | 2,4 | 24/497 | 4,8 | 0,49 [0,25; 0,96] | -0,03 [-0,05; -0,002] | 41 [21; 651] | wysoki |
| | 5,9 lat | 20/505 | 4,0 | 38/497 | 7,6 | 0,52 [0,31; 0,87] | -0,04 [-0,07; -0,01] | 28 [15; 123] | wysoki |
| HPV-032 | 48 mies. | 31/464 | 6,7 | 68/463 | 14,7 | 0,45 [0,30; 0,68] | -0,08 [-0,12; -0,04] | 13 [9; 25] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 44 mies.-5,9 lat | 630/9663 | 6,5 | 904/9668 | 9,4 | 0,59 [0,42; 0,82] | -0,04 [-0,07; -0,01] | 24 [15; 71] | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 6,121017 (df = 2) P = 0,0469 | | | | | | | | | |
| HPV-001/007/023* | 47,7 mies. | 8/481 | 1,7 | 19/470 | 4,0 | 0,41 [0,19; 0,91] | -0,02 [-0,05; -0,003] | 43 [22; 351,37] | wysoki |
| | 7 lat | 6/219 | 2,7 | 18/212 | 8,5 | 0,32 [0,13; 0,77] | -0,06 [-0,11; -0,02] | 18 [10; 67] | wysoki |
| | 8,9 lat | 9/219 | 4,1 | 21/212 | 9,9 | 0,41 [0,20; 0,87] | -0,06 [-0,11; -0,01] | 18 [10; 97] | wysoki |
| HPV-032* | 24 mies. | 9/460 | 2,0 | 25/458 | 5,5 | 0,36 [0,17; 0,75] | -0,04 [-0,06; -0,01] | 29 [17; 90] | wysoki |
| Wynik metaanalizy* | 2-4 lata | 17/941 | 1,8 | 44/928 | 4,7 | 0,38 [0,22; 0,66] | -0,03 [-0,05; -0,01] | 35 [23; 76] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,059385 (df = 1) P = 0,8075 | | | | | | | | | |

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|---------------------------|------------------------------|--|------------|-----------------|------------|------------------------------------|--|--------------------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 287/8694 | 3,3 | 428/8708 | 4,9 | 0,67 [0,58; 0,78] | -0,02 [-0,02; -0,01] | 62 [46; 98] | wysoki |
| HPV-001/007 | 47,7 mies. | 3/505 | 0,6 | 11/497 | 2,2 | 0,27 [0,08; 0,89] | -0,02 [-0,03; -0,002] | 62 [30; 527] | wysoki |
| | 5,9 lat | 5/505 | 1,0 | 17/497 | 3,4 | 0,29 [0,11; 0,75] | -0,02 [-0,05; -0,01] | 42 [23; 150] | wysoki |
| HPV-032 | 48 mies. | 19/464 | 4,1 | 41/463 | 8,9 | 0,46 [0,27; 0,78] | -0,05 [-0,08; -0,02] | 22 [12; 62] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 44 mies.- 5,9 lat | 311/9663 | 3,2 | 486/9668 | 5,0 | 0,64 [0,56; 0,74] | -0,02 [-0,02; -0,01] | 56 [43; 81] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,33835 (df = 2) P = 0,1143 | | | | | | | |
| HPV-001/007/023* | 47,7 mies. | 3/481 | 0,6 | 9/470 | 1,9 | 0,33 [0,10; 1,10] | -0,01 [-0,03; 0,002] | NS | średni |
| | 7 lat | 5/219 | 2,3 | 8/212 | 3,8 | 0,61 [0,21; 1,73] | -0,01 [-0,05; 0,02] | NS | średni |
| | 8,9 lat | 5/219 | 2,3 | 10/212 | 4,7 | 0,48 [0,18; 1,33] | -0,02 [-0,06; 0,01] | NS | średni |
| HPV-032* | 24 mies. | 4/460 | 0,9 | 12/458 | 2,6 | 0,33 [0,11; 0,97] | -0,02 [-0,04; -0,001] | 58 [27; 1 568] | wysoki |
| Wynik metaanalizy* | 2-4 lata | 7/941 | 0,7 | 21/928 | 2,3 | 0,33 [0,14; 0,77] | -0,02 [-0,03; -0,004] | 66 [39; 242] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,000458 (df = 1) P = 0,9829 | | | | | | | |
| CIN3+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 86/8694 | 1,0 | 158/8708 | 1,8 | 0,55 [0,42; 0,71] | -0,01 [-0,01; -0,005] | 122 [85; 209] | wysoki |
| HPV-032 | 48 mies. | 9/464 | 1,9 | 14/463 | 3,0 | 0,64 [0,29; 1,43] | -0,01 [-0,03; 0,01] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 44 – 48 mies. | 95/9158 | 1,0 | 172/9171 | 1,9 | 0,55 [0,43; 0,71] | -0,01 [-0,01; -0,005] | 120 [85; 204] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,135016 (df = 1) P = 0,7133 | | | | | | | |

* - związane z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa (HPV-16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania PATRICIA w podgrupach różniących się wiekiem (15-17 lat, 18-25 lat). Analizę przeprowadzono w kohorcie ITT oraz ITT-naive. Dla każdej z rozpatrywanych podgrup, niezależnie od stopnia zaawansowania zmian, wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko śródnałtkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ w grupie zaszczepionych szczepionką Cervarix® w porównaniu z grupą placebo (Tabela 34).

Tabela 34. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Cervarix® vs PLC – analiza w podgrupach badania PATRICIA

| Podgrupa PATRICIA | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-----------------------|------------------|-----------|------|----------|------|-------------------|-----------------------|----------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | |
| 15-17 lat / ITT-naive | 43,7 mies. | 87/1997 | 4,4 | 190/2022 | 9,4 | 0,46 [0,36; 0,59] | -0,05 [-0,07; -0,03] | 20 [16; 29] | wysoki |
| 18-25 lat / ITT-naive | | 87/3459 | 2,5 | 156/3425 | 4,6 | 0,55 [0,43; 0,71] | -0,02 [-0,03; -0,01] | 50 [35; 86] | wysoki |
| 15-17 lat / ITT | | 243/2882 | 8,4 | 368/2892 | 12,7 | 0,66 [0,57; 0,77] | -0,04 [-0,06; -0,03] | 24 [17; 37] | wysoki |
| 18-25 lat / ITT | | 336/5800 | 5,8 | 430/5806 | 7,4 | 0,78 [0,68; 0,90] | -0,02 [-0,03; -0,01] | 62 [40; 141] | wysoki |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| 15-17 lat / ITT-naive | 43,7 mies. | 34/1997 | 1,7 | 101/2022 | 5,0 | 0,34 [0,23; 0,50] | -0,03 [-0,04; -0,02] | 31 [23; 46] | wysoki |
| 18-25 lat / ITT-naive | | 27/3459 | 0,8 | 71/3425 | 2,1 | 0,38 [0,24; 0,58] | -0,01 [-0,02; -0,01] | 78 [54; 134] | wysoki |
| 15-17 lat / ITT | | 112/2882 | 3,9 | 200/2892 | 6,9 | 0,56 [0,45; 0,70] | -0,03 [-0,04; -0,02] | 34 [24; 54] | wysoki |
| 18-25 lat / ITT | | 175/5800 | 3,0 | 228/5806 | 3,9 | 0,77 [0,63; 0,93] | -0,01 [-0,02; -0,002] | 110 [64; 409] | wysoki |
| CIN3+ | | | | | | | | | |
| 15-17 lat / ITT-naive | 43,7 mies. | 2/1997 | 0,1 | 24/2022 | 1,2 | 0,08 [0,02; 0,32] | -0,01 [-0,02; -0,01] | 93 [60; 154] | wysoki |
| 18-25 lat / ITT-naive | | 1/3459 | <0,1 | 20/3425 | 0,6 | 0,05 [0,01; 0,29] | -0,01 [-0,01; -0,003] | 181 [115; 302] | wysoki |
| 15-17 lat / ITT | | 21/2882 | 0,7 | 61/2892 | 2,1 | 0,35 [0,21; 0,56] | -0,01 [-0,02; -0,01] | 73 [50; 127] | wysoki |
| 18-25 lat / ITT | | 65/5800 | 1,1 | 97/5806 | 1,7 | 0,67 [0,49; 0,92] | -0,01 [-0,01; -0,001] | 182 [102; 804] | wysoki |

8.1.3. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18

W 3 badaniach PATRICIA, HPV-032, Tota 2020 (wyniki dla połączonych danych z badań PATRICIA i HPV-009) podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których wystąpiła śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (CIN) związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18.

Wyniki dotyczące liczby kobiet, u których wystąpiła CIN1+ związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla populacji (ITT-naive) przedstawiono jedynie w pracy HPV-032.

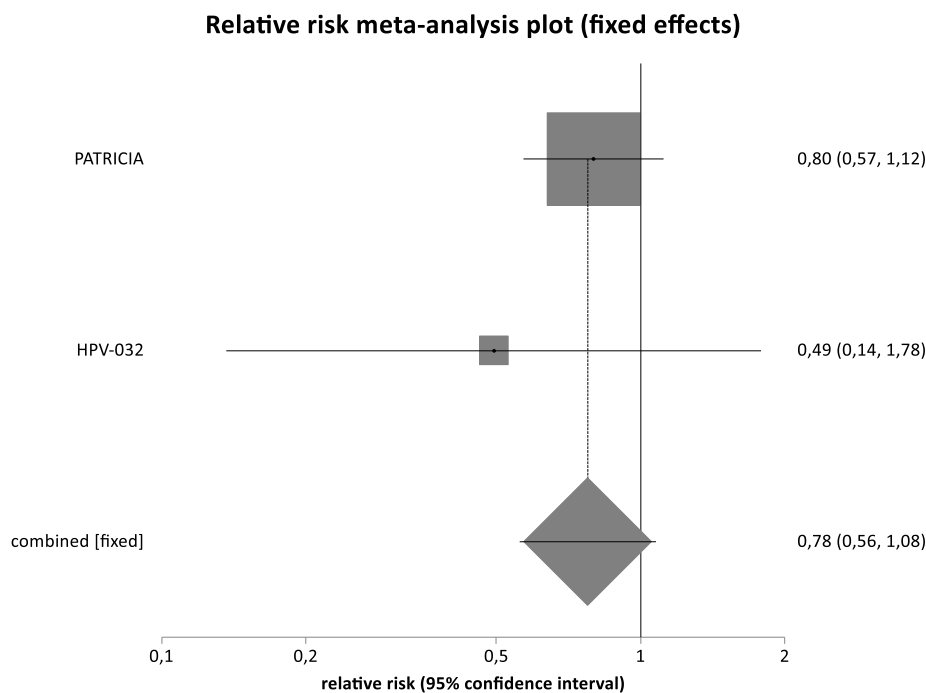
W okresie obserwacji wynoszącym do 48 miesięcy w grupie osób zaszczepionych szczepionką Cervarix® (N=254) stwierdzono 9 przypadków CIN1+ związanej z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18, natomiast w grupie kontrolnej (N=251) stwierdzono 14 takich przypadków oraz 3 przypadki z koinfekcją HPV-16/18. W odniesieniu do ryzyka CIN1+ związanego z zakażeniem innym

typem wirusa niż HPV-16 czy HPV-18 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR=0,64 [0,29; 1,41]), przy uwzględnieniu koinfekcji HPV-16/18 wynik również był nieistotny statystycznie (RR=0,52 [0,24; 1,13]).

Dodatkowo, analizowano liczbę osób z CIN1+ związaną z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58, HPV-31/33/45 oraz CIN1+ związaną z zakażeniem innym onkogennym typem HPV niż typ 16, 18. Przeprowadzone obliczenia nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

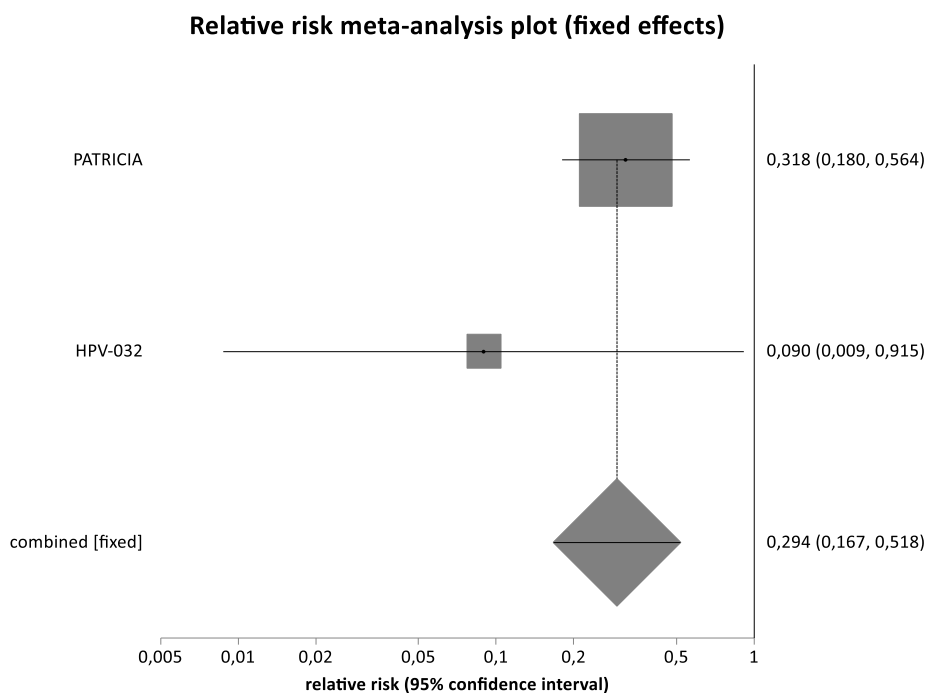
Wyniki dotyczące liczby kobiet, u których wystąpiła zmiana CIN2+ związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla populacji ITT-*naive* przedstawiono w trzech pracach (PATRICIA, HPV-032, Tota 2020). W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego, z wyjątkiem pracy Tota 2020. W pracy Tota 2020 wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-31/33/45 (RR=0,36 [0,17; 0,80]). W tej samej pracy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka CIN2+ związanej z zakażeniem innym onkogennym typem HPV niż 16/18/31/33/45 (RR=1,21 [0,77; 1,89]). W pracy Tota 2020 prezentującej wyniki dla zagregowanych danych pochodzących z badań PATRICIA i HPV-009, populacja ITT-*naive* nieco różniła się niż w pracach źródłowych (zastosowano bardziej restrykcyjne kryteria), jak również definicja punktu końcowego była odmienna niż w dwóch pozostałych włączonych pracach, stąd wyniki tej pracy nie zostały uwzględnione w metaanalizie ze względu na znaczne różnice w definicji punktu końcowego. W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań klinicznych (PATRICIA i HPV-032) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka CIN2+ związanej z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 (RR=0,78 [0,56; 1,08]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 35, Rysunek 21).

Rysunek 21. CIN2+ związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive)



W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań klinicznych (PATRICIA i HPV-032) wykazano, że ryzyko CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 jest istotnie statystycznie niższe w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,29 [0,17; 0,52]), co wskazuje na występowanie zjawiska ochrony krzyżowej. NNT wynosi 154 [108; 272], co oznacza, że stosując u 154 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN2+ z związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 w okresie od 44 do 48 miesięcy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 35, Rysunek 22).

Rysunek 22. CIN2+ związana z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive)



Dodatkowo w badaniu PATRICIA, w okresie obserwacji wynoszącym 39,8 miesiąca, wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść Cervarix® względem placebo w odniesieniu do CIN2+ związanej z HPV-31/33/35/52/58 oraz CIN2+ związanej z HPV-39/45/59/68, uwzględniając w analizie koinfekcje HPV-16/18, natomiast po wykluczeniu z analizy koinfekcji HPV-16/18 różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Natomiast w pracy HPV-032, w 4-letnim okresie obserwacji nie odnotowano przypadku CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-31/33/45 w żadnej z analizowanych grup, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do CIN2+ związanej z zakażeniem innym onkogennym typem HPV niż 16/18 (RR=0,20 [0,03; 1,26] oraz związanej z zakażeniem innym typem HPV niż 16,18 z lub bez koinfekcji HPV-16/18 (RR=0,42 [0,12; 1,48]) (Tabela 35).

Wyniki dotyczące liczby kobiet, u których wystąpiła CIN3+ związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla populacji ITT-naive przedstawiono jedynie w pracy PATRICIA oraz pracy Tota 2020 (wyniki dla połączonych danych z badań PATRICIA i HPV-009). W badaniu PATRICIA w okresie obserwacji wynoszącym średnio 43,7 miesięcy w grupie osób zaszczepionych szczepionką Cervarix® (N=5 466) stwierdzono 3 przypadki CIN3+, natomiast w grupie kontrolnej (N=5 452) stwierdzono 17 przypadków CIN3+ związanych z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-16 lub HPV-18. Stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść grupy zaszczepionej szczepionką Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,18 [0,06; 0,56]). NNT wynosi 390 [223; 926], co oznacza, że stosując u 390 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN3+ związanej z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-16 czy HPV-18 w okresie

44 miesięcy. W pracy Tota 2020, prezentującej wyniki dla połączonych danych pochodzących z badań PATRICIA i HPV-009, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka CIN3+ związanej z zakażeniem HPV-31/33/45 (RR=0,50 [0,11; 2,34]) i związanej z zakażeniem innym onkogennym typem HPV niż 16/18/31/33/45 (RR=0,43 [0,12; 1,52]) (Tabela 35).

Tabela 35. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive)

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--|----------------------|----------------|------------|----------------|------------|------------------------------------|--|---------------------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | |
| HPV-032 ¹ | 48 mies. | 9/254 | 3,5 | 17/251 | 6,8 | 0,52 [0,24; 1,13] | -0,03 [-0,07; 0,01] | NS | średni |
| HPV-032 ² | | 9/254 | 3,5 | 14/251 | 5,6 | 0,64 [0,29; 1,41] | -0,02 [-0,06; 0,02] | NS | średni |
| HPV-032 ^a | | 0/254 | 0,0 | 2/251 | 0,8 | 0,20 [0,02; 2,19] | -0,01 [-0,03; 0,01] | NS | średni |
| HPV-032 [*] | | 5/254 | 2,0 | 10/251 | 4,0 | 0,49 [0,18; 1,36] | -0,02 [-0,05; 0,01] | NS | średni |
| HPV-032 ^b | | 8/254 | 3,1 | 14/251 | 5,6 | 0,56 [0,25; 1,29] | -0,02 [-0,06; 0,01] | NS | średni |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA ^{d,2} | 43,7 mies. | 60/5466 | 1,1 | 75/5452 | 1,4 | 0,80 [0,57; 1,12] | 0,003 [-0,01; 0,001] | NS | wysoki |
| HPV-032 ^{d,2} | 48 mies. | 3/254 | 1,2 | 6/251 | 2,4 | 0,49 [0,14; 1,78] | -0,01 [-0,04; 0,01] | NS | średni |
| PATRICIA + HPV-009 ^a | 4 lata | 8/6271 | 0,1 | 22/6279 | 0,4 | 0,36 [0,17; 0,80] | -0,002 [-0,004; -0,001] | 449 [241; 1 799] | wysoki |
| PATRICIA + HPV-009 ^c | 4 lata | 41/6271 | 0,7 | 34/6279 | 0,5 | 1,21 [0,77; 1,89] | 0,001 [-0,002; 0,004] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 44 – 48 mies. | 63/5720 | 1,1 | 81/5703 | 1,4 | 0,78 [0,56; 1,08] | -0,003 [-0,01; 0,001] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,440455 (df = 1) P = 0,5069 | | | | | | | | | |
| PATRICIA [*] | 34,9 mies. | 15/5449 | 0,3 | 47/5436 | 0,9 | 0,32 [0,18; 0,56] | -0,01 [-0,01; -0,003] | 170 [112; 316] | wysoki |
| HPV-032 [*] | 48 mies. | 0/254 | 0,0 | 5/251 | 2,0 | 0,09 [0,01; 0,92] | -0,02 [-0,05; -0,01] | 51 [20; 115] | wysoki |
| Wynik metaanalizy* | 35 – 48 mies. | 15/5703 | 0,3 | 52/5687 | 0,9 | 0,29 [0,17; 0,52] | -0,01 [-0,01; -0,004] | 154 [108; 272] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,718253 (df = 1) P = 0,3967 | | | | | | | | | |
| PATRICIA ^{#1} | 39,8 mies. | 31/5466 | 0,6 | 71/5452 | 1,3 | 0,44 [0,29; 0,66] | -0,01 [-0,01; -0,004] | 137 [90; 263] | wysoki |
| PATRICIA ^{#2} | | 31/5466 | 0,6 | 43/5452 | 0,8 | 0,72 [0,46; 1,13] | 0,002 [-0,005; 0,001] | NS | wysoki |
| PATRICIA ^{##1} | | 8/5466 | 0,1 | 28/5452 | 0,5 | 0,28 [0,13; 0,61] | 0,004 [-0,01; -0,002] | 273 [165; 621] | wysoki |
| PATRICIA ^{##2} | | 8/5466 | 0,1 | 10/5452 | 0,2 | 0,80 [0,32; 1,96] | 0,0004 [-0,002; 0,001] | NS | średni |

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|---------------------------------|------------------|-----------|-----|---------|-----|----------------------|---------------------------|-------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| HPV-032 ¹ | 48 mies. | 3/254 | 1,2 | 7/251 | 2,8 | 0,42 [0,12; 1,48] | -0,02 [-0,05; 0,01] | NS | średni |
| HPV-032 ^a | | 0/254 | 0,0 | 0/251 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-032 ^b | | 1/254 | 0,4 | 5/251 | 2,0 | 0,20 [0,03; 1,26] | -0,02 [-0,04; 0,004] | NS | średni |
| CIN3+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 3/5466 | 0,1 | 17/5452 | 0,3 | 0,18 [0,06; 0,56] | 0,003 [-0,004; -0,001] | 390 [223; 926] | wysoki |
| PATRICIA + HPV-009 ^a | 4 lata | 2/6271 | 0,0 | 4/6279 | 0,1 | 0,50 [0,11; 2,34] | 0,0003 [-0,001; 0,001] | NS | średni |
| PATRICIA + HPV-009 ^c | 4 lata | 3/6271 | 0,0 | 7/6279 | 0,1 | 0,43 [0,12; 1,52] | -0,001 [-0,002; 0,000] | NS | średni |

*-związane z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58; # – związane z HPV-31/33/35/52/58; ## – związane z HPV-39/45/59/68; a – związane z zakażeniem HPV-31/33/45, b - związane z zakażeniem innym onkogennym typem HPV niż 16,18, 1 – z lub bez koinfekcji HPV-16/18; 2 - bez koinfekcji HPV-16/18, c - związane z zakażeniem innym onkogennym typem HPV niż 16/18/31/33/45, d - związane z zakażeniem innym typem HPV niż 16, 18 lub nie ustalono typu HPV

Wyniki uzyskane w grupie kobiet bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego przed szczepieniem, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepienia (populacja ITT) przedstawiono w dwóch badaniach klinicznych (PATRICIA, HPV-032).

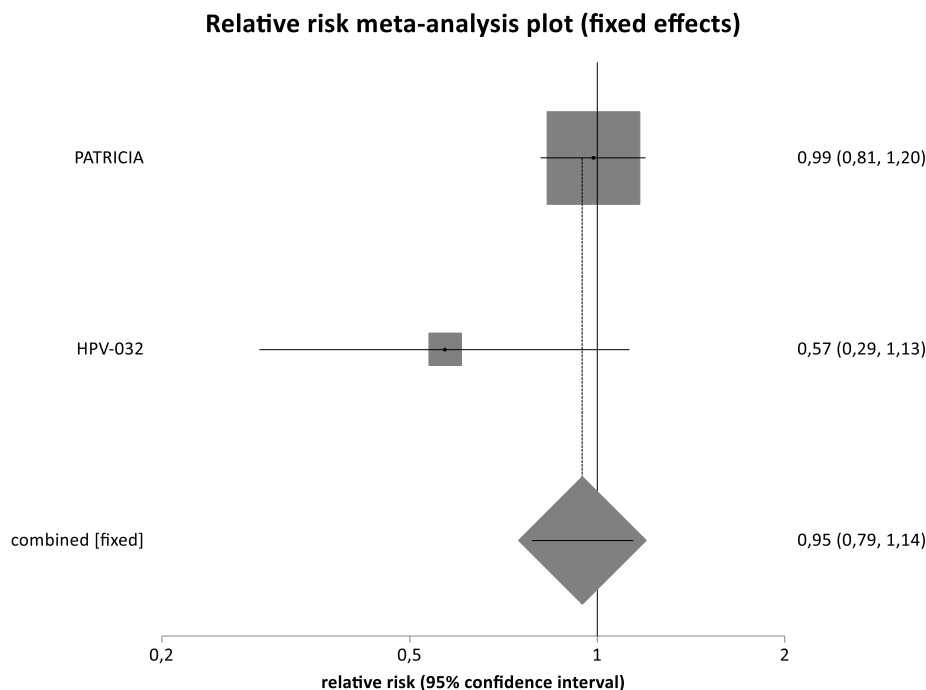
Wyniki dotyczące liczby kobiet, u których wystąpiła CIN1+ związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla populacji ITT, przedstawiono jedynie w pracy HPV-032.

W okresie obserwacji wynoszącym do 48 miesięcy w grupie osób zaszczepionych szczepionką Cervarix® (N=254) stwierdzono 23 przypadki CIN1+ związanej z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 oraz dodatkowo 4 przypadki z koinfekcją HPV-16/18, natomiast w grupie kontrolnej (N=251) stwierdzono odpowiednio 43 i 12 takich przypadków. W odniesieniu do ryzyka CIN1+ związanego z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-16 czy HPV-18 wykazano istotnie statystycznie różnice na korzyść grupy zaszczepionej szczepionką Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,53 [0,33; 0,87]), przy uwzględnieniu koinfekcji HPV-16/18 wynik również był istotny statystycznie na korzyść Cervarix® względem placebo (RR=0,49 [0,32; 0,76]).

Wyniki dotyczące liczby kobiet, u których wystąpiła CIN2+ związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla populacji ITT przedstawiono w obu pracach (PATRICIA, HPV-032).

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka CIN2+ związanej z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 (RR=0,95 [0,79; 1,14]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 36, Rysunek 23).

Rysunek 23. CIN2+ związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)



Dodatkowo, w badaniu PATRICIA w okresie obserwacji wynoszącym 34,9 miesiąca analizowano liczbę osób z CIN2+ związaną z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58. Uzyskane wyniki wskazują na istotnie mniejsze ryzyko CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 w grupie zaszczepionych w porównaniu do grupy placebo (RR= 0,68 [0,53; 0,89]). NNT wynosi 199 [118; 614], co oznacza, że stosując u 199 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 w okresie 34,9 miesiąca.

W pracy PATRICIA istotne statystycznie różnice na korzyść Cervarix® względem placebo uzyskano również w odniesieniu do CIN2+ związanej z HPV-31/33/35/52/58 oraz CIN2+ związanej z HPV-39/45/59/68, uwzględniając w analizie koinfekcje HPV-16/18, natomiast po wykluczeniu z analizy koinfekcji HPV-16/18 różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. W pracy HPV-032, w 4-letnim okresie obserwacji stwierdzono natomiast istotną statystycznie różnicę na korzyść Cervarix® względem grupy kontrolnej w odniesieniu do CIN2+ związanej z zakażeniem innym typem HPV niż 16 i 18 z lub bez koinfekcji HPV-16/18. (RR=0,53 [0,29; 0,98]) (Tabela 36).

Wyniki dotyczące liczby kobiet, u których wystąpiła CIN3+ związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla populacji ITT przedstawiono jedynie w pracy PATRICIA.

W odniesieniu do ryzyka CIN3+ stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść grupy zaszczepionej szczepionką Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,55 [0,36; 0,82]). NNT wynosi 301 [177; 901], co oznacza, że stosując u 301 kobiet Cervarix® zamiast placebo,

dotatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN3+ związanej z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-16 czy HPV-18 w okresie 44 miesięcy (Tabela 36).

Tabela 36. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|---|----------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|------------------------------------|--|-------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | |
| HPV-032 ¹ | 48 mies. | 27/464 | 5,8 | 55/463 | 11,9 | 0,49 [0,32; 0,76] | -0,06 [-0,10; -0,02] | 17 [11; 41] | wysoki |
| HPV-032 ² | | 23/464 | 5,0 | 43/463 | 9,3 | 0,53 [0,33; 0,87] | -0,04 [-0,08; -0,01] | 24 [13; 96] | wysoki |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA ² | 43,7 mies. | 197/8694 | 2,3 | 200/8708 | 2,3 | 0,99 [0,81; 1,20] | 0,0003 [-0,005; 0,004] | NS | wysoki |
| HPV-032 ² | 48 mies. | 12/464 | 2,6 | 21/463 | 4,5 | 0,57 [0,29; 1,13] | -0,02 [-0,05; 0,005] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 44 – 48 mies. | 209/9158 | 2,3 | 221/9171 | 2,4 | 0,95 [0,79; 1,14] | -0,001 [-0,01; 0,003] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,20268 (df = 1) P = 0,1378 | | | | | | | | | |
| PATRICIA* | 34,9 mies. | 95/8667 | 1,1 | 139/8682 | 1,6 | 0,68 [0,53; 0,89] | -0,005 [-0,01; -0,002] | 199 [118; 614] | wysoki |
| PATRICIA# ¹ | 39,8 mies. | 133/8694 | 1,5 | 191/8708 | 2,2 | 0,70 [0,56; 0,87] | -0,007 [-0,01; -0,003] | 151 [94; 380] | wysoki |
| PATRICIA# ² | | 112/8694 | 1,3 | 115/8708 | 1,3 | 0,98 [0,75; 1,26] | -0,0003 [-0,004; 0,003] | NS | wysoki |
| PATRICIA## ¹ | | 34/8694 | 0,4 | 71/8708 | 0,8 | 0,48 [0,32; 0,72] | 0,004 [-0,01; -0,002] | 236 [151; 506] | wysoki |
| PATRICIA## ² | | 28/8694 | 0,3 | 34/8708 | 0,4 | 0,82 [0,50; 1,35] | -0,001 [-0,003; 0,001] | NS | wysoki |
| HPV-032 ¹ | 48 mies. | 15/464 | 3,2 | 28/463 | 6,0 | 0,53 [0,29; 0,98] | -0,03 [-0,06; -0,001] | 36 [18; 912] | wysoki |
| CIN3+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 35/8694 | 0,4 | 64/8708 | 0,7 | 0,55 [0,36; 0,82] | 0,003 [-0,01; -0,001] | 301 [177; 901] | wysoki |

*-związane z zakażeniem HPV31/33/45/52/58; # – związane z HPV-31/33/35/52/58; ## – związane z HPV-39/45/59/68;
1 – z lub bez koinfekcji HPV-16/18; 2- bez koinfekcji HPV-16/18

8.2. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy

8.2.1. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-16/18

Wyłącznie w badaniu PATRICIA przedstawiono wyniki dotyczące liczby kobiet, u których wystąpił nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy (AIS) związany z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18. Analizę danych przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ogółem oraz w podgrupie kobiet

DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem) oraz zgodnie z protokołem. Okres obserwacji wynosił średnio 43,7 miesiąca.

W podgrupie kobiet DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo rak *in situ* związany z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 wystąpił u 6 z 5 452 osób w grupie placebo, natomiast w grupie 5 466 kobiet zaszczepionych szczepionką Cervarix® nie stwierdzono żadnego przypadku. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy zaszczepionej szczepionką Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,08 [0,01; 0,78]). NNT wynosi 909 [417; 2513], co oznacza, że stosując u 909 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia nieinwazyjnego gruczolaka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie 43,7 miesięcy.

Analiza przeprowadzona w populacji kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo, bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania, nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=0,30 [0,09; 1,01]), niemniej w okresie obserwacji wynoszącym średnio 43,7 miesiąca w grupie 8 694 kobiet zaszczepionych szczepionką Cervarix® wystąpiły tylko 3 przypadki AIS, natomiast w grupie placebo liczącej 8 708 kobiet stwierdzono 10 przypadków AIS (Tabela 37).

Tabela 37. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|------------|------------------|-----------|------|---------|-----|----------------------|----------------------------|---------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| PATRICIA* | 43,7 mies. | 0/5466 | 0,0 | 6/5452 | 0,1 | 0,08 [0,01; 0,78] | 0,00 [-0,002; -0,0004] | 909 [417; 2 513] | wysoki |
| PATRICIA** | | 3/8694 | <0,1 | 10/8708 | 0,1 | 0,30 [0,09; 1,01] | 0,001 [-0,002; 0,00001] | NS | średni |

* - Populacja ITT-*naive* obejmuje wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki), które miały prawidłowy wynik badania cytologicznego, były HPV DNA negatywne wobec 14 onkogennych typów HPV oraz seronegatywne wobec HPV-16 i HPV-18 na początku badania;

** - Populacja ITT obejmuje wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania

8.2.2. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa

Wyłącznie w badaniu PATRICIA przedstawiono wyniki dotyczące liczby kobiet, u których wystąpił nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy (AIS) związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa. Analizę danych przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia u wszystkich kobiet, które

otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (populacja ITT) oraz w podgrupie kobiet DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (populacja ITT-*naive*). Okres obserwacji wynosił średnio 43,7 miesiąca.

W podgrupie kobiet DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo rak *in situ* związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa wystąpił u 7 z 5 452 osób w grupie placebo, natomiast w grupie 5 466 kobiet zaszczepionych szczepionką Cervarix® nie stwierdzono takiego przypadku. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy zaszczepionej szczepionką Cervarix® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=0,07 [0,01; 0,67]). NNT wynosi 779 [346; 1345], co oznacza, że stosując u 779 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia nieinwazyjnego gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa w okresie 43,7 miesięcy.

Analiza przeprowadzona w grupie kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania, również wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Cervarix® względem placebo (RR=0,23 [0,07; 0,76]). W okresie obserwacji wynoszącym średnio 43,7 miesiąca w grupie 8 694 kobiet zaszczepionych szczepionką Cervarix® oraz w grupie placebo liczącej 8 708 osób stwierdzono odpowiednio 3 oraz 13 przypadków AIS. NNT wynosi 872 [446; 3534], co oznacza, że stosując u 872 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia nieinwazyjnego gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa w okresie 43,7 miesięcy (Tabela 38).

Tabela 38. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|------------|------------------|-----------|------|---------|-----|----------------------|-----------------------------|---------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| PATRICIA* | 43,7 mies. | 0/5466 | 0,0 | 7/5452 | 0,1 | 0,07 [0,01; 0,67] | -0,001 [-0,003; -0,0007] | 779 [346; 1 345] | wysoki |
| PATRICIA** | | 3/8694 | <0,1 | 13/8708 | 0,1 | 0,23 [0,07; 0,76] | -0,001 [-0,002; -0,0003] | 872 [446; 3 534] | wysoki |

* - Populacja ITT-*naive* obejmuje wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki), które miały prawidłowy wynik badania cytologicznego, były HPV DNA negatywne wobec 14 onkogennych typów HPV oraz seronegatywne wobec HPV-16 i HPV-18 na początku badania;

** - Populacja ITT obejmuje wszystkie zaszczepione osoby (które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki) bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania

8.3. Inwazyjny rak szyjki macicy

W żadnej z włączonych do analizy prac nie oceniano występowania inwazyjnego raka szyjki macicy (nie raportowano braku takich przypadków, jednak ocenia się, iż u żadnej z kobiet nie stwierdzono inwazyjnego raka szyjki macicy ani w grupie badanej ani w grupie kontrolnej). Kobiety uczestniczące w badaniach klinicznych były stale monitorowane, a w przypadku wykrycia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy lub raka przedinwazyjnego szyjki macicy rozpoczynano odpowiednią terapię w zależności od stopnia zaawansowania zmiany przednowotworowej lub postaci przedinwazyjnej raka szyjki macicy.

8.4. Skuteczność szczepień we wskazaniach innych niż profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy i raka szyjki macicy

8.4.1. Śródnabłonkowa neoplazja sromu/pochwy

Wyłącznie w badaniu PATRICIA przedstawiono wyniki dotyczące liczby kobiet, u których wystąpiła śródnabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy (VIN/VaIN) związana z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18. Analizę danych przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Okres obserwacji wynosił średnio 47,4 miesiąca.

Analizę przeprowadzono w populacji kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania. W grupie osób zaszczepionych szczepionką Cervarix® (N=9 319) stwierdzono 7 przypadków VIN/VaIN1+ związanej z zakażeniem HPV-16/18 oraz 5 przypadków VIN/VaIN2+, natomiast w grupie kontrolnej (N=9 325) stwierdzono odpowiednio 26 i 11 takich przypadków. W odniesieniu do ryzyka VIN/VaIN1+ związanych z zakażeniem HPV-16 lub HPV-18 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy zaszczepionej szczepionką Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,27 [0,12; 0,61]). NNT wynosi 491 [294; 1 130], co oznacza, że stosując u 491 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia VIN/VaIN1+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie 47,4 miesięcy. W odniesieniu do ryzyka VIN/VaIN2+ nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, choć liczba zdarzeń jest dwukrotnie mniejsza w grupie osób zaszczepionych (RR=0,45 [0,17; 1,25]) (Tabela 39).

Tabela 39. Śródnabłonkowa neoplazja sromu/pochwy związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)

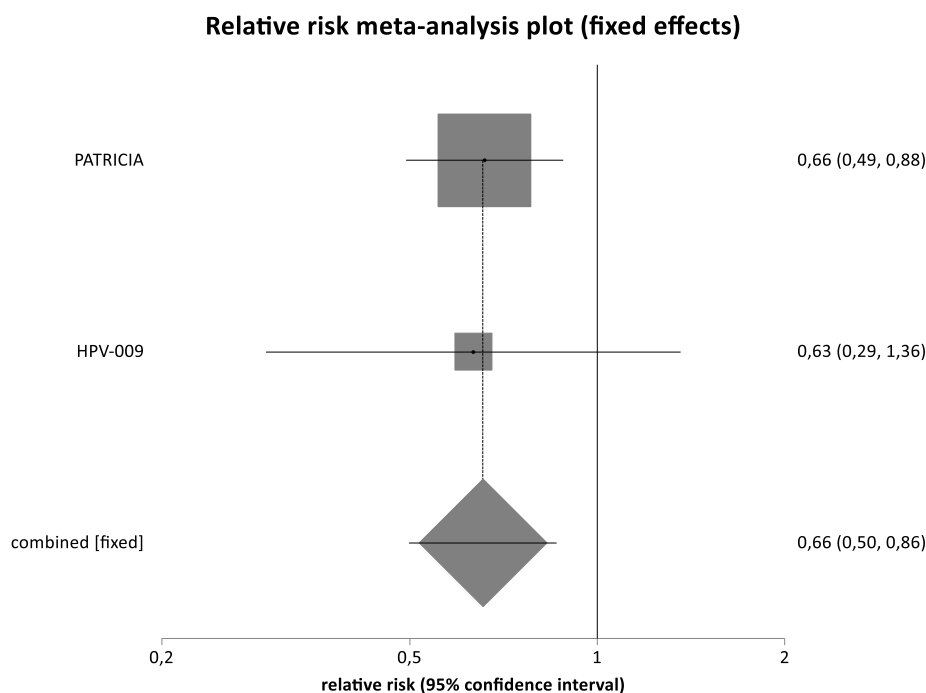
| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-------------------|------------------|-----------|-----|---------|-----|-------------------|-------------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| VIN/VaIN1+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 47,4 mies. | 7/9319 | 0,1 | 26/9325 | 0,3 | 0,27 [0,12; 0,61] | -0,002 [-0,003; -0,001] | 491 [294; 1 130] | wysoki |
| VIN/VaIN2+ | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 47,4 mies. | 5/9319 | 0,1 | 11/9325 | 0,1 | 0,45 [0,17; 1,25] | -0,001 [-0,002; 0,0002] | NS | średni |

8.4.2. Przetrwale 6-miesięczne infekcje związane z zakażeniem HPV-6/11

W dwóch pracach przedstawiono wyniki dotyczące liczby kobiet, u których wystąpiły przetrwale 6-miesięczne infekcje związane z zakażeniem wirusem HPV niskiego ryzyka (HPV-6, HPV-11). Analizę danych przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ogółem oraz w podgrupie kobiet DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem). Okres obserwacji wynosił średnio 4 lata.

Dane z dwóch badań (PATRICIA i HPV-009) wskazują, że w podgrupie kobiet DNA negatywnych i seronegatywnych wobec HPV-16/18 przed szczepieniem, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki przetrwale 6-miesięczne infekcje związane z zakażeniem niskoonkogennym typem wirusa HPV wystąpiły u 84 z 6 559 osób w grupie Cervarix® oraz u 128 z 6 566 kobiet z grupy placebo. W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań klinicznych (PATRICIA i HPV-032) wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy zaszczepionej szczepionką Cervarix® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=0,66 [0,50; 0,86]). NNT wynosi 150 [91; 418], co oznacza, że stosując u 150 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia przetrwale 6-miesięcznej infekcji związanej z zakażeniem HPV-6 i/lub HPV-11 w okresie 4 lat. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 40, Rysunek 24).

Rysunek 24. Przetrwale 6-miesięczne infekcje związane z zakażeniem HPV-6/11 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive)



W badaniu PATRICIA, w grupie kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania, przetrwałe 6-miesięczne infekcje związane z zakażeniem niskoonkogennym typem wirusa HPV wystąpiły u 232 z 8 863 osób w grupie Cervarix® oraz u 260 z 8 870 kobiet z grupy placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=0,89 [0,75; 1,06]) (Tabela 40).

Tabela 40. Przetrwale 6-miesięczne infekcje związane z zakażeniem HPV-6/11 dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|----------------|------------|-----------------|------------|--------------------------|------------------------------|----------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Populacja ITT | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 47,4 mies. | 232/8863 | 2,6 | 260/8870 | 2,9 | 0,89 [0,75; 1,06] | -0,003 [-0,01; 0,002] | NS | wysoki |
| Populacja ITT-naive | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 47,4 mies. | 74/5259 | 1,4 | 112/5249 | 2,1 | 0,66 [0,49; 0,88] | -0,01 [-0,01; -0,002] | 138 [81; 446] | wysoki |
| HPV-009 | 4 lata | 10/1300 | 0,8 | 16/1317 | 1,2 | 0,63 [0,29; 1,36] | -0,004 [-0,01; 0,003] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 4 lata | 84/6559 | 1,3 | 128/6566 | 1,9 | 0,66 [0,50; 0,86] | -0,01 [-0,01; -0,002] | 150 [91; 418] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,009039 (df = 1) P = 0,9243 | | | | | | | | | |

8.4.3. Przetrwale 12-miesięczne infekcje związane z zakażeniem HPV-6/11

Dane dotyczące przetrwałych 12-miesięcznych infekcji związanych z HPV-6/11 podano jedynie w badaniu Tota 2020, w którym przedstawiono wyniki dla połączonych danych z pracy PATRICIA i HPV-009.

W grupie kobiet, DNA negatywnych i seronegatywnych wobec HPV-16/18 przed szczepieniem, przetrwałe 12-miesięczne infekcje związane z zakażeniem niskoonkogennym typem wirusa HPV wystąpiły u 28 z 6 271 osób w grupie Cervarix® oraz u 40 z 8 870 kobiet z grupy placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=0,70 [0,43; 1,13]). Również w grupie kobiet DNA negatywnych wobec 14 onkogennych typów HPV i seronegatywnych wobec HPV-16/18 przed szczepieniem, przetrwałe 12-miesięczne infekcje związane z zakażeniem niskoonkogennym typem wirusa HPV wystąpiły u 32 z 6 702 osób w grupie Cervarix® oraz u 43 z 6 684 kobiet z grupy placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=0,74 [0,47; 1,17]) (Tabela 41).

Tabela 41. Przetrwale 12-miesięczne infekcje związane z zakażeniem HPV-6/11 dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|----------------------------|------------------|-----------|-----|---------|-----|-------------------|------------------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Populacja ITT-naïve | | | | | | | | | |
| PATRICIA + HPV-009* | 4 lata | 28/6271 | 0,4 | 40/6279 | 0,6 | 0,70 [0,43; 1,13] | -0,002 [-0,005; 0,001] | NS | średni |
| PATRICIA + HPV-009** | 4 lata | 32/6702 | 0,5 | 43/6684 | 0,6 | 0,74 [0,47; 1,17] | -0,002 [-0,004; 0,001] | NS | średni |

* - Populacja ITT-naïve obejmuje kobiety, które na początku badania były HPV DNA negatywne oraz seronegatywne wobec HPV-16 i HPV-18, miały prawidłowy wynik badania cytologicznego i nie były kierowane na kolposkopię przed wizytą kontrolną w 12 mies.

** - Populacja ITT-naïve obejmuje kobiety, które na początku badania były HPV DNA negatywne wobec 14 onkogennych typów HPV oraz seronegatywne wobec HPV-16 i HPV-18, miały prawidłowy wynik badania cytologicznego i nie były kierowane na kolposkopię przed wizytą kontrolną w 12 mies.

8.4.4. Infekcje wirusowe sromu związane z zakażeniem HPV-16/18

W badaniu HPV-009 przedstawiono wyniki dotyczące liczby kobiet, u których wystąpiły infekcje sromu związane z zakażeniem wirusem HPV-16 i/lub HPV-18. Analizę danych przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Okres obserwacji wynosił średnio 48 miesięcy.

W grupie kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na status HPV DNA oraz serologiczny na początku badania infekcje sromu związane z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 wystąpiły u 10 z 508 osób w grupie Cervarix® oraz u 23 z 536 kobiet z grupy kontrolnej. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy zaszczepionej szczepionką Cervarix®

w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=0,46 [0,22; 0,94]). NNT wynosi 44 [22; 474], co oznacza, że stosując u 44 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia infekcji sromu związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie 48 miesięcy (Tabela 42).

Tabela 42. Infekcje wirusowe sromu związane z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|---------|------------------|-----------|-----|--------|-----|-------------------|-----------------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| HPV-009 | 48 mies. | 10/508 | 2,0 | 23/536 | 4,3 | 0,46 [0,22; 0,94] | -0,02 [-0,05; -0,002] | 44 [22; 474] | wysoki |

8.4.5. Infekcje wirusowe odbytu związane z zakażeniem HPV-16/18

W badaniu HPV-009 przedstawiono wyniki dotyczące liczby kobiet, u których wystąpiły analne infekcje wirusowe związane z zakażeniem wirusem HPV-16 i/lub HPV-18. Analizę danych przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ogółem oraz w podgrupie kobiet DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem). Okres obserwacji wynosił średnio 48 miesięcy.

W podgrupie kobiet bez zabiegu LEEP (elektrokonizacja szyjki macicy, *loop electrosurgical excision*) w okresie szczepienia, DNA negatywnych wobec typów HPV wysokiego ryzyka i seronegatywnych wobec HPV-16/18 przed szczepieniem, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, infekcje odbytu związane z zakażeniem wirusem HPV-16 i/lub HPV-18 wystąpiły u 7 z 970 osób w grupie Cervarix® oraz u 46 z 949 kobiet z grupy kontrolnej. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy zaszczepionej szczepionką Cervarix® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=0,15 [0,07; 0,32]). NNT wynosi 25 [18; 37], co oznacza, że stosując u 25 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia infekcji odbytu związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie 48 miesięcy.

Analiza przeprowadzona w grupie kobiet, które zgodziły się na pobieranie materiału do badań w trakcie trwania badania oraz dla których była dostępna ocena statusu HPV DNA, również wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Cervarix® względem placebo (RR=0,38 [0,27; 0,53]). W okresie obserwacji wynoszącym 48 miesięcy w grupie 2 094 kobiet zaszczepionych szczepionką Cervarix® oraz w grupie placebo liczącej 2 092 osób stwierdzono odpowiednio 47 oraz 124 przypadków infekcji odbytu związanych z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18. NNT wynosi 28 [21; 40], co oznacza, że stosując u 28 kobiet Cervarix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia infekcji odbytu związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie 48 miesięcy (Tabela 43).

Tabela 43. Infekcje wirusowe odbytu związane z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|----------------------------|------------------|-----------|-----|----------|-----|-------------------|----------------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Populacja ITT-naïve | | | | | | | | | |
| HPV-009 | 48 mies. | 7/970 | 0,7 | 46/949 | 4,8 | 0,15 [0,07; 0,32] | -0,04 [-0,06; -0,03] | 25 [18; 37] | wysoki |
| Populacja ITT | | | | | | | | | |
| HPV-009 | 48 mies. | 47/2094 | 2,2 | 124/2092 | 5,9 | 0,38 [0,27; 0,53] | -0,04 [-0,05; -0,03] | 28 [21; 40] | wysoki |

8.5. Ocena bezpieczeństwa

8.5.1. Zgony

W 8 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Cervarix® z placebo podano informację o liczbie zgonów. W większości włączonych badań, z wyjątkiem 3 prac, nie odnotowano zgonu ani w grupie badanej ani w grupie kontrolnej w okresie obserwacji wynoszącym od 7 miesięcy do 5,9 lat. Kumulacja wyników 3 badań, gdzie odnotowano co najmniej jeden zgon przynajmniej w jednej grupie, nie wykazała znamiennej różnicy pomiędzy szczepionką Cervarix® a placebo (RR=0,95 [0,51; 1,77]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. W pracy PATRICIA autorzy wskazali dodatkowo, że żaden ze zgonów nie został oceniony jako związany ze szczepieniem (Tabela 44, Rysunek 25).

Rysunek 25. Zgony dla porównania Cervarix® vs PLC

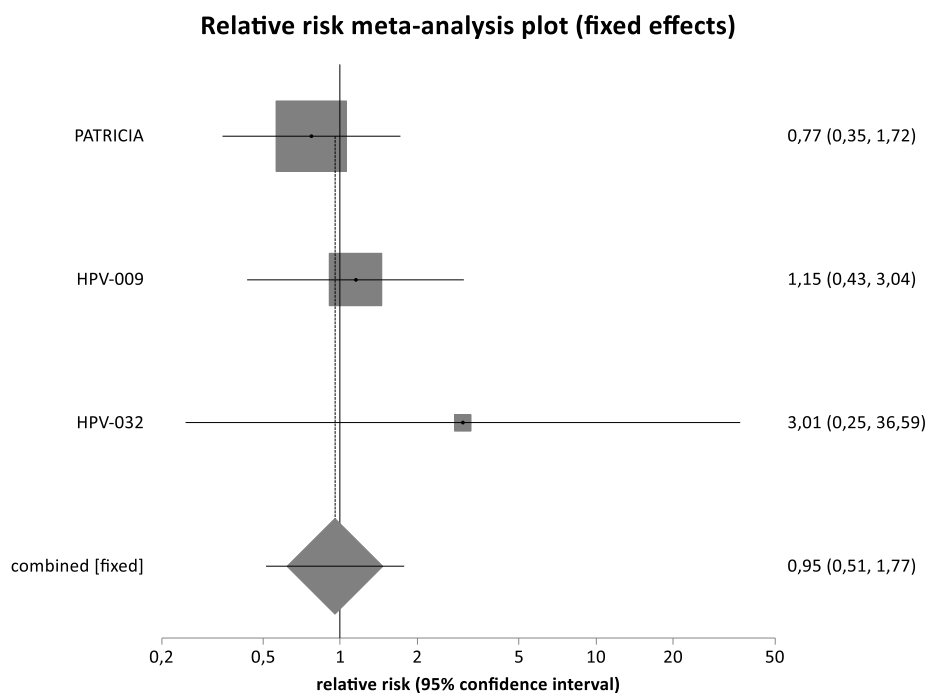


Tabela 44. Zgony dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|---|----------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| PATRICIA* | 43,7 mies. | 10/9319 | 0,1 | 13/9325 | 0,1 | 0,77 [0,35; 1,72] | 0,00 [-0,001; 0,001] | NS | średni |
| HPV-001/007 | 5,9 lat | 0/393 | 0,0 | 0/383 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-009 | 53,8 mies. | 8/3727 | 0,2 | 7/3739 | 0,2 | 1,15 [0,43; 3,04] | 0,00 [-0,002; 0,003] | NS | średni |
| HPV-021 | 12 mies. | 0/450 | 0,0 | 0/226 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-030 | 12 mies. | 0/247 | 0,0 | 0/247 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-032 | 48 mies. | 1/519 | 0,2 | 0/521 | 0,0 | 3,01 [0,25; 36,59] | 0,00 [-0,003; 0,014] | NS | średni |
| HPV-038 | 7 mies. | 0/149 | 0,0 | 0/76 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-058 | 12 mies. | 0/374 | 0,0 | 0/376 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| Wynik metaanalizy | 44 – 54 mies. | 19/13565 | 0,1 | 20/13585 | 0,1 | 0,95 [0,51; 1,77] | 0,00 [-0,001; 0,001] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,883168 (df = 2) P = 0,643 | | | | | | | | | |

* - w badaniu podano dodatkowo informację, że żadnego ze zgonów nie oceniono jako możliwie związany ze szczepieniem

8.5.2. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W 9 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Cervarix® z placebo podano informację dotyczącą liczby osób utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W żadnej z prac nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego albo nie odnotowano utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym od 7 do 44 miesięcy w zależności od badania. Kumulacja wyników 5 badań, gdzie raportowano utratę z powodu

wystąpienia zdarzeń niepożądanych przynajmniej w jednej grupie, nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Cervarix® a placebo (RR=0,62 [0,35; 1,09]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 45, Rysunek 26).

Rysunek 26. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Cervarix® vs PLC

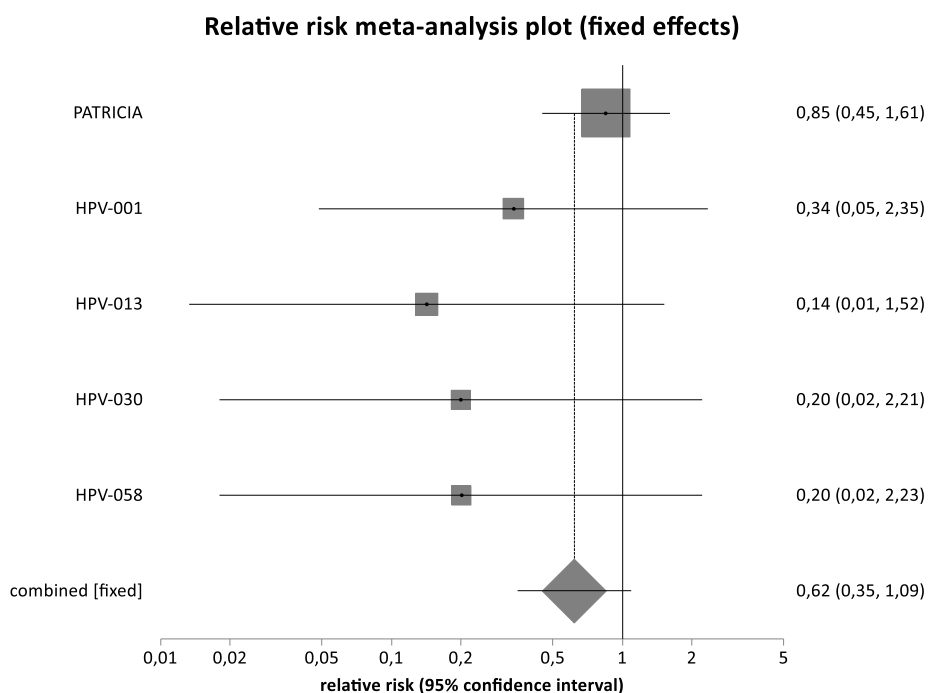


Tabela 45. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--------------------------|--------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|--------------------------|---------------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 17/9319 | 0,2 | 20/9325 | 0,2 | 0,85 [0,45; 1,61] | 0,00 [-0,002; 0,001] | NS | średni |
| HPV-001/007/023 | 27 mies. | 1/531 | 0,2 | 3/538 | 0,6 | 0,34 [0,05; 2,35] | 0,00 [-0,02; 0,005] | NS | średni |
| | 36 mies.* | 0/224 | 0,0 | 0/213 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-013 | 12 mies. | 0/1035 | 0,0 | 3/1032 | 0,3 | 0,14 [0,01; 1,52] | 0,00 [-0,01; -0,0002] | 344 [101; 5 781] | niski |
| HPV-021 | 12 mies. | 0/450 | 0,0 | 0/226 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-029 | 12 mies. | 0/270 | 0,0 | 0/271 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-030 | 12 mies. | 0/247 | 0,0 | 2/247 | 0,8 | 0,20 [0,02; 2,21] | -0,01 [-0,03; 0,01] | NS | niski |
| HPV-033 | 7 mies. | 0/160 | 0,0 | 0/161 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-038 | 7 mies. | 0/149 | 0,0 | 0/76 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-058 | 12 mies. | 0/374 | 0,0 | 2/376 | 0,5 | 0,20 [0,02; 2,23] | -0,005 [-0,02; 0,005] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 12-44 mies. | 18/11506 | 0,2 | 30/11518 | 0,3 | 0,62 [0,35; 1,09] | 0,00 [-0,002; <0,001] | NS | średni |

Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,209801 (df = 4) P = 0,5233

* - okres pomiędzy 76 mies. a 113 mies. trwania badania

8.5.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

Informacje dotyczące liczby zdarzeń niepożądanych ogółem, które wystąpiły u osób włączonych do badania podano tylko w 2 spośród wszystkich włączonych do analizy prac (badanie HPV-001/007 oraz HPV-009).

W badaniu HPV-001/007 w okresie obserwacji wynoszącym średnio 5,9 lat co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 28,0% osób z grupy Cervarix® oraz u 32,9% osób z grupy placebo. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego (RR=0,85 [0,69; 1,05]).

Z kolei w pracy HPV-009 przedstawiono wyniki dotyczące liczby osób, u których wystąpiły spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) w okresie obserwacji wynoszącym 60 min. po każdej dawce oraz w okresie od 3 do 6 dni po każdej dawce. W 60-minutowym okresie obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w przypadku spodziewanych NOP ogółem (RR=1,01 [0,98; 1,04]), jak i tych w 3 stopniu ciężkości (RR= 1,19 [0,72; 1,97]). W przypadku dłuższego okresu obserwacji (3-6 dni) wykazano znamiennej statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia NOP ogółem (RR=1,05 [1,003; 1,09], jak również NOP w 3 stopniu ciężkości (RR=5,44 [1,37; 21,80]) w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (Tabela 46).

Tabela 46. Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|----------------------------|------------------|-----------|------|-----------|------|--------------------|-----------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| HPV-001/007 | 5,9 lat | 110/393 | 28,0 | 126/383 | 32,9 | 0,85 [0,69; 1,05] | -0,05 [-0,11; 0,02] | NS | wysoki |
| HPV-009 | 60 min. | 2534/3727 | 68,0 | 2519/3739 | 67,4 | 1,01 [0,98; 1,04] | 0,01 [-0,02; 0,03] | NS | wysoki |
| HPV-009 | 3-6 dni | 358/380 | 94,2 | 339/376 | 90,2 | 1,05 [1,003; 1,09] | 0,04 [0,002; 0,08] | 24 [12; 435] | wysoki |
| 3 stopnia ciężkości | | | | | | | | | |
| HPV-009 | 60 min. | 32/3727 | 0,9 | 27/3739 | 0,7 | 1,19 [0,72; 1,97] | 0,001 [-0,003; 0,006] | NS | wysoki |
| HPV-009 | 3-6 dni | 11/380 | 2,9 | 2/376 | 0,5 | 5,44 [1,37; 21,80] | 0,02 [0,01; 0,05] | 42 [21; 166] | wysoki |

8.5.4. Medycznie istotne zdarzenia niepożądane

W 11 badaniach klinicznych podano informacje dotyczące występowania medycznie istotnych zdarzeń niepożądanych. W 9 pracach, w których podano definicję medycznie istotnego zdarzenia niepożądanego, była ona zbliżona i zdarzenie takie definiowano jako działanie niepożądane niezwiązane z powszechnymi chorobami, a wymagające wizyty na oddziale ratunkowym szpitala lub wizyty u lekarza albo jako ciężkie działanie niepożądane niezwiązane z powszechnymi chorobami.

W większości badań podano informację o liczbie osób z medycznie istotnymi zdarzeniami niepożądanymi w całym okresie obserwacji, z wyjątkiem pracy HPV-013 i HPV-023. W badaniu HPV-013 przedstawiono dane dotyczące 30-dniowego okresu po podaniu każdej z dawek szczepionki (te dane uwzględniono w metaanalizie) oraz w okresie pomiędzy 7. a 12. miesiącem obserwacji, natomiast w pracy HPV-023 wyniki przedstawiono dla podgrupy brazylijskiej dla 36-miesięcznego okresu obserwacji, który rozpoczął się po 6,4 latach od podania pierwszej dawki szczepionki. W pracy HPV-023 zaobserwowano znamienne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia medycznie istotnych zdarzeń niepożądanych w grupie Cervarix® w porównaniu z placebo, natomiast w pozostałych badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego.

Kumulacja ilościowa wyników 11 badań klinicznych nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (RR= 0,97 [0,91; 1,05]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań. Wykluczenie z kumulacji ilościowej wyników badania HPV-013 oraz HPV-023, dla których wyniki nie były zbierane podczas całego okresu trwania badania, skutkowało brakiem heterogeniczności pomiędzy badaniami (p=0,3689), przy zbliżonym wyniku metaanalizy (RR=0,98 [0,95; 1,01]) (Rysunek 27).

Rysunek 27. Medycznie istotne zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs PLC

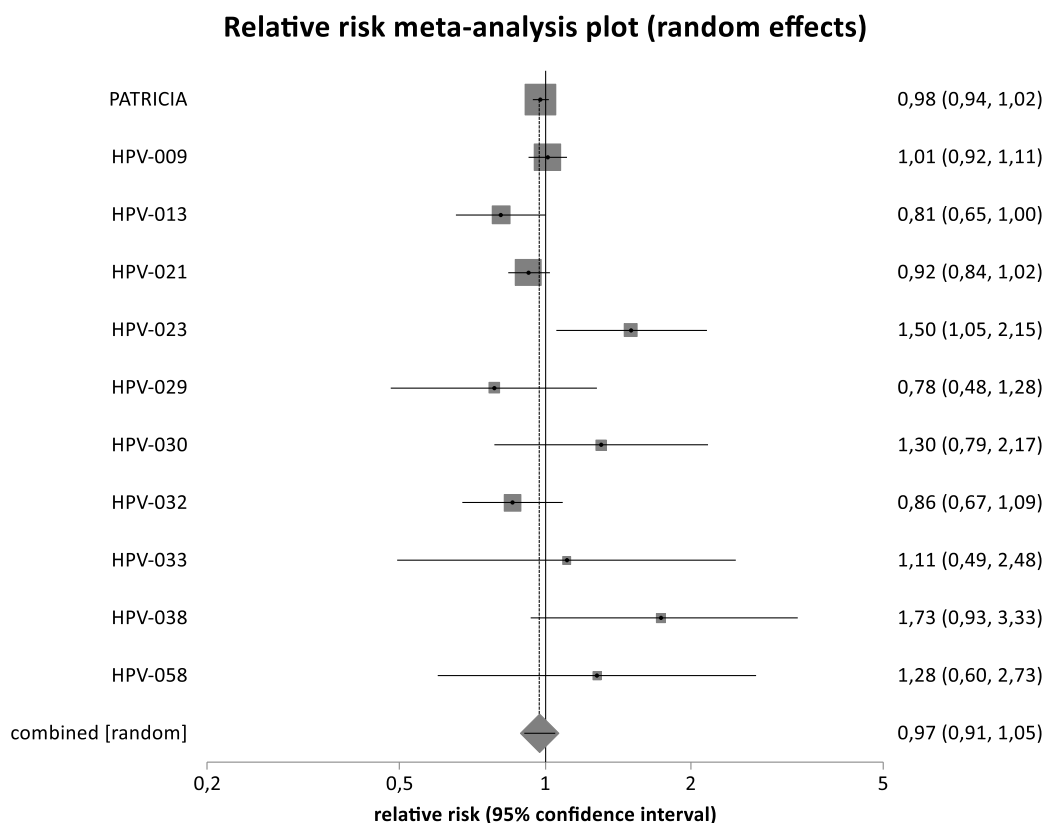


Tabela 47. Medyczne istotne zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|--------------------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 3298/9319 | 35,4 | 3378/9325 | 36,2 | 0,98 [0,94; 1,02] | -0,01 [-0,02; 0,01] | NS | wysoki |
| HPV-009 | 53,8 mies. | 744/3727 | 20,0 | 739/3739 | 19,8 | 1,01 [0,92; 1,11] | 0,002 [-0,02; 0,02] | NS | wysoki |
| HPV-013 | 30 dni po każdej z dawek | 130/1035 | 12,6 | 160/1032 | 15,5 | 0,81 [0,65; 1,004] | -0,03 [-0,06; 0,001] | NS | średni |
| | pomiędzy 7-12 mies. | 36/1014 | 3,6 | 35/1009 | 3,5 | 1,02 [0,65; 1,61] | 0,001 [-0,02; 0,02] | NS | średni |
| HPV-021 | 12 mies. | 312/450 | 69,3 | 170/226 | 75,2 | 0,92 [0,84; 1,02] | -0,06 [-0,13; 0,01] | NS | wysoki |
| HPV-023* | 36 mies. | 60/224 | 26,8 | 38/213 | 17,8 | 1,50 [1,05; 2,15] | 0,09 [0,01; 0,17] | 11 [5; 88] | wysoki |
| HPV-029 | 12 mies. | 25/270 | 9,3 | 32/271 | 11,8 | 0,78 [0,48; 1,28] | -0,03 [-0,08; 0,03] | NS | wysoki |
| HPV-030 | 12 mies. | 30/247 | 12,1 | 23/247 | 9,3 | 1,30 [0,79; 2,17] | 0,03 [-0,03; 0,08] | NS | średni |
| HPV-032 | 48 mies. | 98/519 | 18,9 | 115/521 | 22,1 | 0,86 [0,67; 1,09] | -0,03 [-0,08; 0,02] | NS | wysoki |
| HPV-033 | 7 mies. | 11/160 | 6,9 | 10/161 | 6,2 | 1,11 [0,49; 2,48] | 0,01 [-0,05; 0,06] | NS | wysoki |
| HPV-038 | 7 mies. | 34/149 | 22,8 | 10/76 | 13,2 | 1,73 [0,93; 3,33] | 0,10 [-0,01; 0,19] | NS | wysoki |
| HPV-058 | 12 mies. | 14/374 | 3,7 | 11/376 | 2,9 | 1,28 [0,60; 2,73] | 0,01 [-0,02; 0,04] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 30 dni – 54 mies. | 4756/16474 | 28,9 | 4686/16187 | 28,9 | 0,97 [0,91; 1,05] | -0,003 [-0,02; 0,01] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 17,029068 (df = 10) P = 0,0737 | | | | | | | | | |

* - wyniki dla podgrupy brazylijskiej w okresie pomiędzy 76 mies. a 113 mies. trwania badania

8.5.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W 11 badaniach klinicznych podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. W jednej pracy (HPV-029) podano jedynie liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych, a nie liczbę osób, u których one wystąpiły, dlatego badanie to nie zostało uwzględnione w kumulacji ilościowej wyników badań. W żadnej z prac uwzględnionych w analizie nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupą Cervarix® a placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych. W badaniu HPV-013 wyniki podano dla pierwszych 7 miesięcy obserwacji (te wyniki uwzględniono w metaanalizie) oraz dla okresu od 7. do 12. miesiąca po szczepieniu. W badaniu HPV-001/007/023 wyniki zaprezentowano dla kilku okresów obserwacji. W metaanalizie wykorzystano wyniki tego badania dla najdłuższego okresu obserwacji (wynoszącego średnio 5,9 lat; okres obserwacji wynoszący do 6,4 lat – zakończenie badania HPV-007).

Kumulacja ilościowa wyników 10 prac nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,00 [0,95; 1,07]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 48, Rysunek 28).

Rysunek 28. Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs PLC

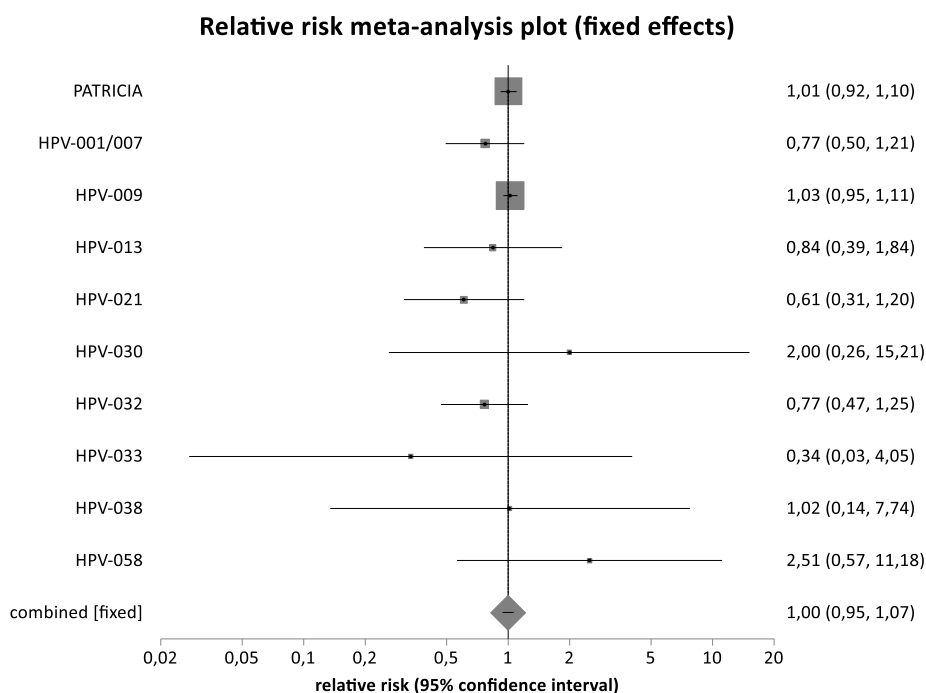


Tabela 48. Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|-----------------|---------------------|-----------|------|----------|------|-------------------|----------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 835/9319 | 9,0 | 829/9325 | 8,9 | 1,01 [0,92; 1,10] | 0,001 [-0,01; 0,01] | NS | wysoki |
| HPV-001/007/023 | 36 mies.** | 20/224 | 8,9 | 11/213 | 5,2 | 1,73 [0,86; 3,48] | 0,04 [-0,01; 0,09] | NS | wysoki |
| | 5,9 lat | 31/393 | 7,9 | 39/383 | 10,2 | 0,77 [0,50; 1,21] | -0,023 [-0,06; 0,02] | NS | wysoki |
| | 47,7 mies. | 16/373 | 4,3 | 19/371 | 5,1 | 0,84 [0,44; 1,59] | -0,01 [-0,04; 0,02] | NS | wysoki |
| | 27 mies. | 22/531 | 4,1 | 19/538 | 3,5 | 1,17 [0,65; 2,12] | 0,01 [-0,02; 0,03] | NS | wysoki |
| HPV-009 | 53,8 mies. | 912/3727 | 24,5 | 891/3739 | 23,8 | 1,03 [0,95; 1,11] | 0,01 [-0,01; 0,03] | NS | wysoki |
| HPV-013 | 7 mies. | 11/1035 | 1,1 | 13/1032 | 1,3 | 0,84 [0,39; 1,84] | -0,002 [-0,01; 0,01] | NS | niski |
| | pomiędzy 7-12 mies. | 13/1014 | 1,3 | 10/1009 | 1,0 | 1,29 [0,58; 2,87] | 0,003 [-0,01; 0,01] | NS | średni |

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| HPV-021 | 12 mies. | 17/450 | 3,8 | 14/226 | 6,2 | 0,61 [0,31; 1,20] | -0,02 [-0,07; 0,01] | NS | średni |
| HPV-029* | 12 mies. | 4/270 | bd | 5/271 | bd | - | - | - | - |
| HPV-030 | 12 mies. | 2/247 | 0,8 | 1/247 | 0,4 | 2,00 [0,26; 15,21] | 0,004 [-0,02; 0,03] | NS | niski |
| HPV-032 | 48 mies. | 26/519 | 5,0 | 34/521 | 6,5 | 0,77 [0,47; 1,25] | -0,02 [-0,04; 0,01] | NS | wysoki |
| HPV-033 | 7 mies. | 0/160 | 0,0 | 1/161 | 0,6 | 0,34 [0,03; 4,05] | -0,01 [-0,04; 0,01] | NS | średni |
| HPV-038 | 7 mies. | 2/149 | 1,3 | 1/76 | 1,3 | 1,02 [0,14; 7,74] | 0,0003 [-0,06; 0,04] | NS | średni |
| HPV-058 | 12 mies. | 5/374 | 1,3 | 2/376 | 0,5 | 2,51 [0,57; 11,18] | 0,01 [-0,01; 0,03] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 7 mies. -5,9 lat | 1841/16373 | 11,2 | 1825/16086 | 11,3 | 1,00 [0,95; 1,07] | 0,001 [-0,01; 0,01] | NS | wysoki |

Test heterogeniczności: Cochran Q = 6,885098 (df = 9) P = 0,6491

* - liczba SAE; ** - dotyczy podgrupy brazylijskiej (HPV-23) badania HPV-001/007, wyniki podano dla okresu 36 miesięcy po zakończeniu uczestnictwa w badaniu HPV-007 (po 6,4 latach obserwacji)

W 12 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Cervarix® z placebo podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem. Tylko w 4 pracach odnotowano takie zdarzenia, natomiast w pozostałych 8 badaniach klinicznych ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem nie wystąpiły u żadnej osoby ani w grupie badanej ani w grupie kontrolnej.

W wyniku kumulacji danych z 4 badań klinicznych, w których wystąpiły przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Cervarix® a placebo w odniesieniu do tego punktu końcowego (RR=1,42 [0,97; 2,06]) (Tabela 49, Rysunek 29).

Rysunek 29. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania Cervarix® vs PLC

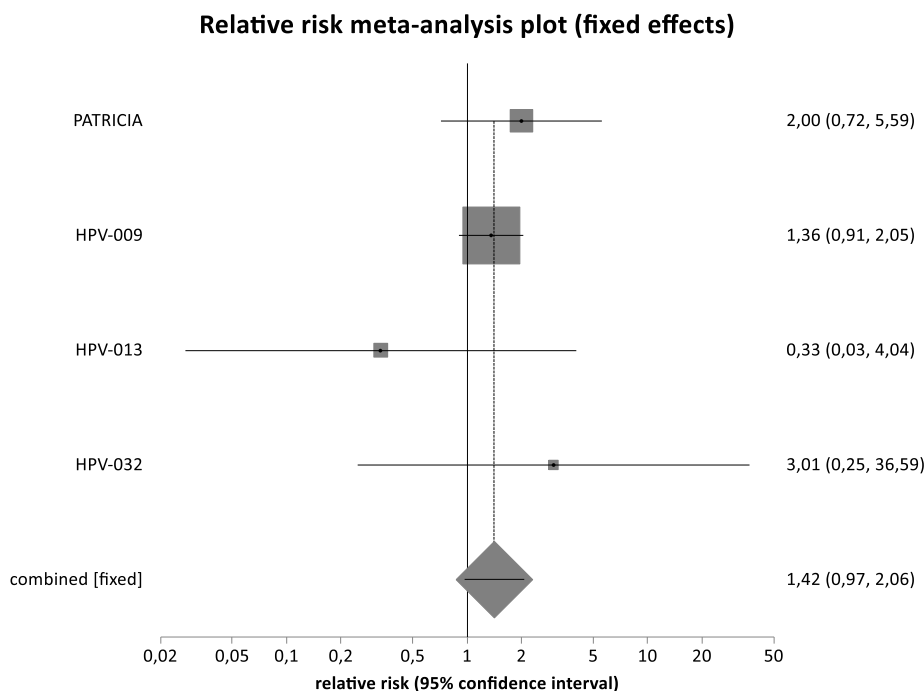


Tabela 49. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--------------------------|---------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 10/9319 | 0,1 | 5/9325 | 0,1 | 2,00 [0,72; 5,59] | -0,001 [-0,0003; 0,002] | NS | wysoki |
| HPV-001/007/023 | 27 mies. | 0/531 | 0,0 | 0/538 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| | 5,9 lat | 0/393 | 0,0 | 0/383 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| | 36 mies.* | 0/224 | 0,0 | 0/213 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-009 | 53,8 mies. | 53/3727 | 1,4 | 39/3739 | 1,0 | 1,36 [0,91; 2,05] | 0,004 [-0,001; 0,01] | NS | wysoki |
| HPV-013 | 12 mies. | 0/1035 | 0,0 | 1/1032 | 0,1 | 0,33 [0,03; 4,04] | -0,001 [-0,01; 0,002] | NS | niski |
| HPV-021 | 12 mies. | 0/450 | 0,0 | 0/226 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-029 | 12 mies. | 0/270 | 0,0 | 0/271 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-030 | 12 mies. | 0/247 | 0,0 | 0/247 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-032 | 48 mies. | 1/519 | 0,2 | 0/521 | 0,0 | 3,01 [0,25; 36,59] | 0,002 [-0,003; 0,01] | NS | średni |
| HPV-033 | 7 mies. | 0/160 | 0,0 | 0/161 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-038 | 7 mies. | 0/149 | 0,0 | 0/76 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-058 | 12 mies. | 0/374 | 0,0 | 0/376 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| Khatun 2012 | 7 mies. | 0/50 | 0,0 | 0/17 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| Wynik metaanalizy | 12 -54 mies. | 64/14600 | 0,4 | 45/14617 | 0,3 | 1,42 [0,97; 2,06] | 0,001 [0,001; 0,003] | NS | wysoki |

Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,434008 (df = 3) P = 0,6976

* - dotyczy podgrupy brazylijskiej (HPV-23) badania HPV-001/007, wyniki podano dla okresu 36 miesięcy po zakończeniu uczestnictwa w badaniu HPV-007 (po 6,4 latach obserwacji)

8.5.6. Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe lub choroby autoimmunologiczne

W 10 badaniach klinicznych podano informacje dotyczące liczby osób, u których po szczepieniu zdiagnozowano nowe choroby przewlekłe (NOCD - *new onset of chronic diseases*; nowy początek choroby przewlekłej; niepożądane odczyny poszczepienne klasyfikowane jako odczyny poszczepienne o nagłym początku prowadzące do późniejszych chorób przewlekłych). W jednej pracy (HPV-029) podano jedynie liczbę zdarzeń, a nie liczbę osób, u których one wystąpiły, dlatego badanie to nie zostało uwzględnione w kumulacji ilościowej wyników badań. W żadnej z prac nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą Cervarix® a grupą placebo w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego. W badaniu HPV-013 wyniki podano dla pierwszych 7 miesięcy obserwacji (te wyniki uwzględniono w metaanalizie) oraz dla okresu od 7. do 12. miesiąca po szczepieniu. W badaniu HPV-001/007/023 wyniki zaprezentowano dla kilku okresów obserwacji. W metaanalizie wykorzystano wyniki tego badania dla najdłuższego okresu obserwacji (wynoszącego średnio 5,9 lat; okres obserwacji wynoszący do 6,4 lat – zakończenie badania HPV-007).

Kumulacja ilościowa wyników 9 badań klinicznych nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nowo zdiagnozowanych chorób przewlekłych (RR=0,92 [0,83; 1,01]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 50, Rysunek 30).

Rysunek 30. Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe dla porównania Cervarix® vs PLC

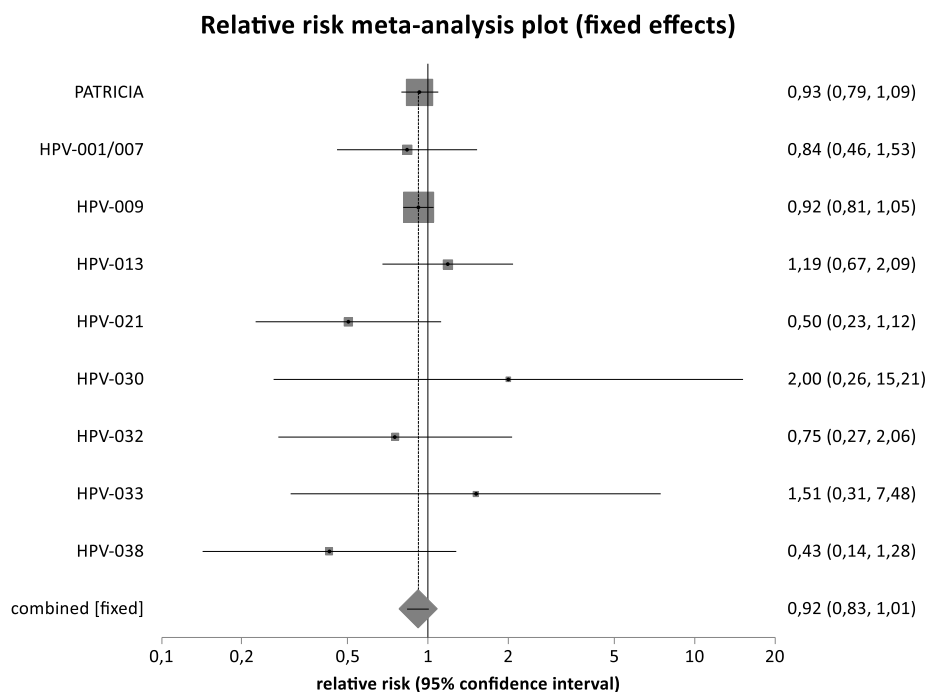


Tabela 50. Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--------------------------|--------------------------|------------------|------------|------------------|------------|------------------------------------|--|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 285/9319 | 3,1 | 307/9325 | 3,3 | 0,93 [0,79; 1,09] | -0,002 [-0,01; 0,003] | NS | wysoki |
| HPV-001/007/023 | 47,7 mies. | 10/373 | 2,7 | 18/371 | 4,9 | 0,55 [0,26; 1,16] | -0,02 [-0,05; 0,01] | NS | średni |
| | 5,9 lat | 18/393 | 4,6 | 21/383 | 5,5 | 0,84 [0,46; 1,53] | -0,01 [-0,04; 0,02] | NS | wysoki |
| | 36 mies.** | 6/224 | 2,7 | 3/213 | 1,4 | 1,90 [0,53; 6,88] | 0,01 [-0,02; 0,04] | NS | wysoki |
| HPV-009 | 53,8 mies. | 383/3727 | 10,3 | 417/3739 | 11,2 | 0,92 [0,81; 1,05] | -0,01 [-0,02; 0,01] | NS | wysoki |
| HPV-013 | 7 mies. | 25/1035 | 2,4 | 21/1032 | 2,0 | 1,19 [0,67; 2,09] | 0,004 [-0,01; 0,02] | NS | średni |
| | między 7-12 mies. | 3/1014 | 0,3 | 6/1009 | 0,6 | 0,50 [0,14; 1,81] | -0,003 [-0,01; 0,003] | NS | niski |
| HPV-021 | 12 mies. | 11/450 | 2,4 | 11/226 | 4,9 | 0,50 [0,23; 1,12] | -0,02 [-0,06; 0,004] | NS | wysoki |
| HPV-029* | 12 mies. | 5/270 | bd | 8/271 | bd | - | - | - | - |
| HPV-030 | 12 mies. | 2/247 | 0,8 | 1/247 | 0,4 | 2,00 [0,26; 15,21] | 0,004 [-0,02; 0,03] | NS | niski |
| HPV-032 | 48 mies. | 6/519 | 1,2 | 8/521 | 1,5 | 0,75 [0,27; 2,06] | -0,004 [-0,02; 0,01] | NS | średni |
| HPV-033 | 7 mies. | 3/160 | 1,9 | 2/161 | 1,2 | 1,51 [0,31; 7,48] | 0,01 [-0,03; 0,04] | NS | średni |
| HPV-038 | 7 mies. | 5/149 | 3,4 | 6/76 | 7,9 | 0,43 [0,14; 1,28] | -0,05 [-0,13; 0,01] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 7 mies. - 5,9 lat | 738/15999 | 4,6 | 794/15710 | 5,1 | 0,92 [0,83; 1,01] | -0,004 [-0,01; 0,001] | NS | wysoki |

Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,516391 (df = 8) P = 0,7012

*- liczba NOCD, ** - dotyczy podgrupy brazylijskiej (HPV-23) badania HPV-001/007, wyniki podano dla okresu 36 miesięcy po zakończeniu uczestnictwa w badaniu HPV-007 (po 6,4 latach obserwacji)

W 6 pracach podano informacje dotyczące liczby osób z nowo zdiagnozowanymi chorobami autoimmunologicznymi (NOAD). W pracy HPV-030 u żadnej z osób w obu grupach nie zdiagnozowano choroby autoimmunologicznej w 12-miesięcznym okresie obserwacji. W pozostałych badaniach nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Cervarix® a placebo w odniesieniu do ryzyka NOAD.

Kumulacja ilościowa wyników 5 badań klinicznych nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nowo zdiagnozowanych chorób autoimmunologicznych (RR=1,06 [0,81; 1,38]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 51, Rysunek 31).

Rysunek 31. Nowo zdiagnozowane choroby autoimmunologiczne dla porównania Cervarix® vs PLC

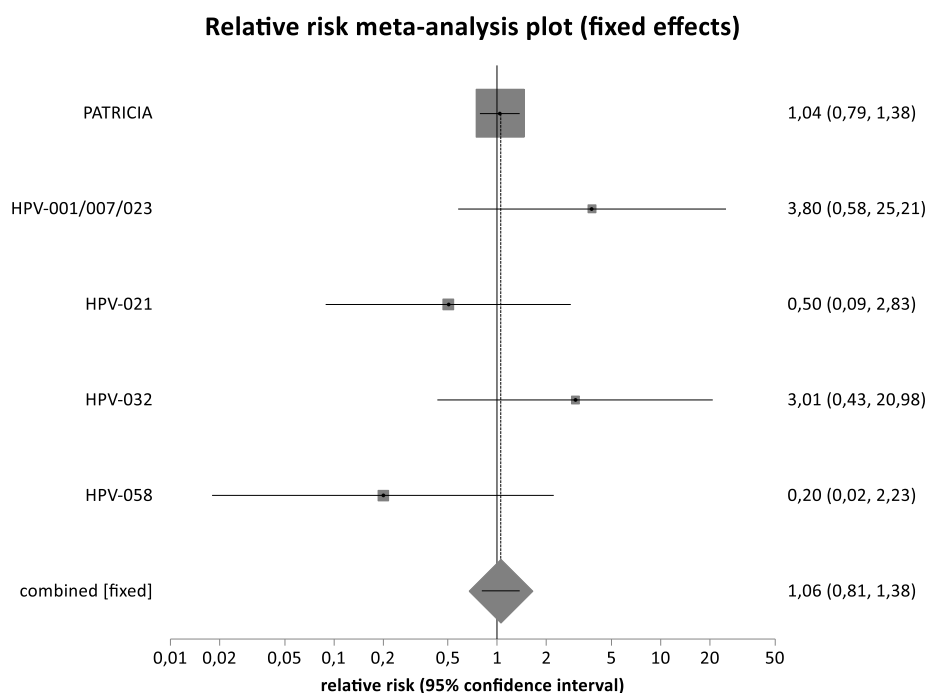


Tabela 51. Nowo zdiagnozowane choroby autoimmunologiczne dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--------------------------|-------------------|------------------|------------|------------------|------------|--------------------------|-------------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 99/9319 | 1,1 | 95/9325 | 1,0 | 1,04 [0,79; 1,38] | 0,0004 [-0,003; 0,003] | NS | wysoki |
| HPV-001/007/023 | 36 mies.** | 4/224 | 1,8 | 1/213 | 0,5 | 3,80 [0,58; 25,21] | 0,01 [-0,01; 0,04] | NS | wysoki |
| HPV-021 | 12 mies. | 2/450 | 0,4 | 2/226 | 0,9 | 0,50 [0,09; 2,83] | 0,004 [-0,03; 0,01] | NS | średni |
| HPV-030 | 12 mies. | 0/247 | 0,0 | 0/247 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| HPV-032 | 48 mies. | 3/519 | 0,6 | 1/521 | 0,2 | 3,01 [0,43; 20,98] | 0,004 [-0,01; 0,02] | NS | średni |
| HPV-058 | 12 mies. | 0/374 | 0,0 | 2/376 | 0,5 | 0,20 [0,02; 2,23] | -0,01 [-0,02; 0,01] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 12-48mies. | 108/10886 | 1,0 | 101/10661 | 0,9 | 1,06 [0,81; 1,38] | 0,0005 [-0,002; 0,003] | NS | wysoki |

Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,861688 (df = 4) P = 0,425

** - okres pomiędzy 76 mies. a 113 mies. trwania badania

8.5.7. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

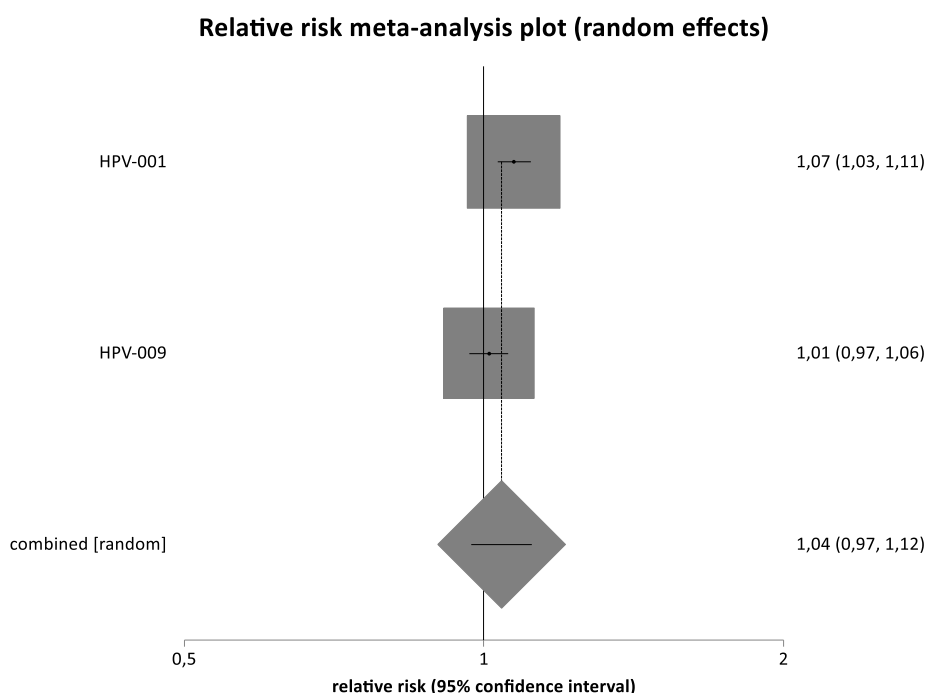
W 4 pracach podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne, jedynie w 2 z nich przedstawiono dane dotyczące tych zdarzeń ogółem. Poszczególne miejscowe NOP (ból, obrzęk oraz rumień) raportowano w 3 badaniach

w okresie do 7 dni po podaniu każdej dawki szczepionki, natomiast miejscowe NOP ogółem oceniano w 2 pacach w różnych okresach obserwacji - 60 min. po każdej dawce i 3-6 dni w pracy HPV-009 oraz w okresie 30 dni po podaniu każdej dawki szczepienia w badaniu HPV-001.

W 2 włączonych pracach (HPV-001 i HPV-009 dla okresu obserwacji 3-6 dni) wykazano, że szczepionka Cervarix® w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych. W pracy HPV-009 dla 60 min. okresu obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Kumulacja ilościowa wyników 2 badań klinicznych nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia miejscowych NOP (RR=1,04 [0,97; 1,12] dla okresu obserwacji 3-30 dni oraz RR=1,69 [0,45; 6,34] dla okresu obserwacji od 60 min. do 30 dni) (Rysunek 32, Tabela 52).

Rysunek 32. Miejscowe NOP ogółem dla porównania Cervarix® vs PLC



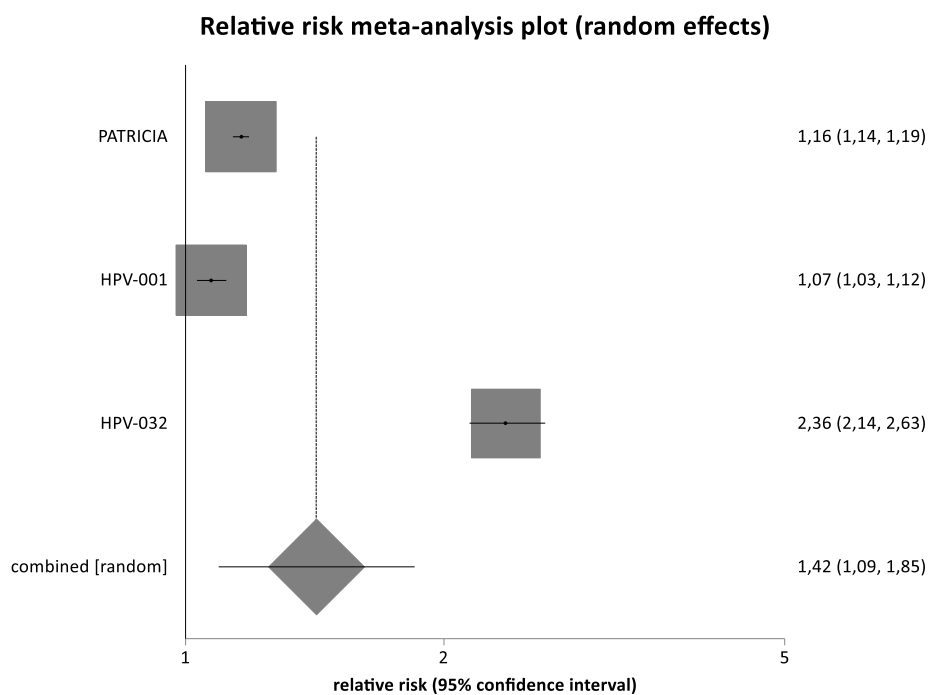
W pracy HPV-009 w 60-minutowym okresie obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do spodziewanych miejscowych NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości (RR=1,14 [0,65; 2,00]), natomiast w przypadku dłuższego okresu obserwacji (3-6 dni) wykazano znamienne statystycznie wyższe ryzyko miejscowych NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości w grupie Cervarix® w porównaniu do grupy placebo (RR=14,84 [1,48; 149,67]).

Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że w grupie Cervarix® w porównaniu z grupą placebo ryzyko wystąpienia bólu, obrzęku oraz rumienia w okresie do 7 dni po

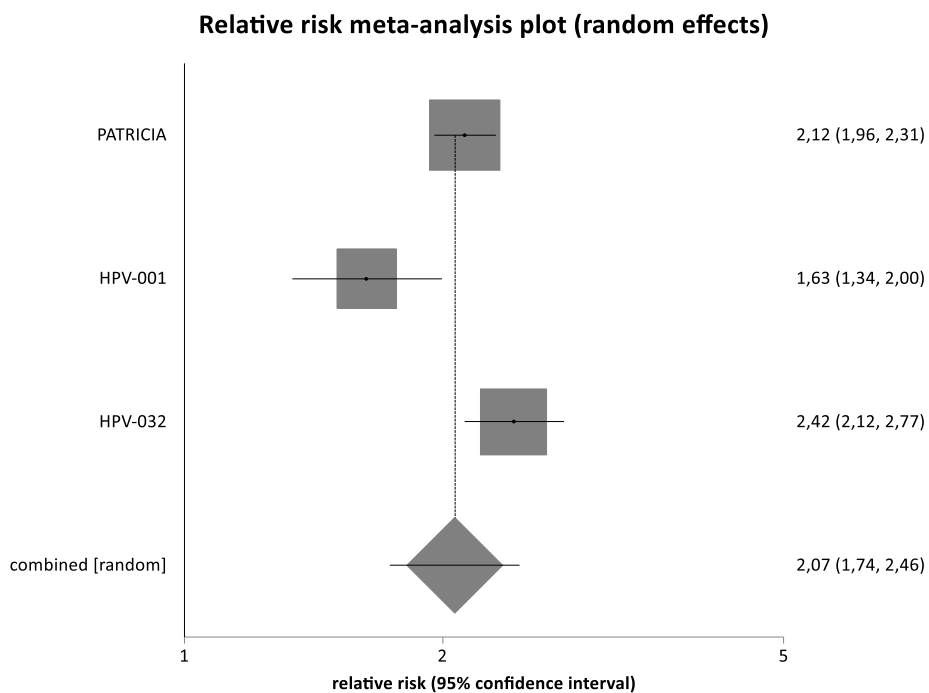
podaniu interwencji jest istotnie statystycznie wyższe. Istotne statystycznie różnice na korzyść placebo uzyskano również w przypadku bólu, obrzęku oraz rumienia 3 stopnia ciężkości (Tabela 52, Rysunek 33, Rysunek 34, Rysunek 35).

Trzeba jednak zaznaczyć, że większość miejscowych NOP cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i ustępowała samoistnie po kilku dniach od szczepienia.

Rysunek 33. Ból w miejscu wkłucia dla porównania Cervarix® vs PLC



Rysunek 34. Obrzęk w miejscu wkłucia dla porównania Cervarix® vs PLC



Rysunek 35. Rumień w miejscu wkłucia dla porównania Cervarix® vs PLC

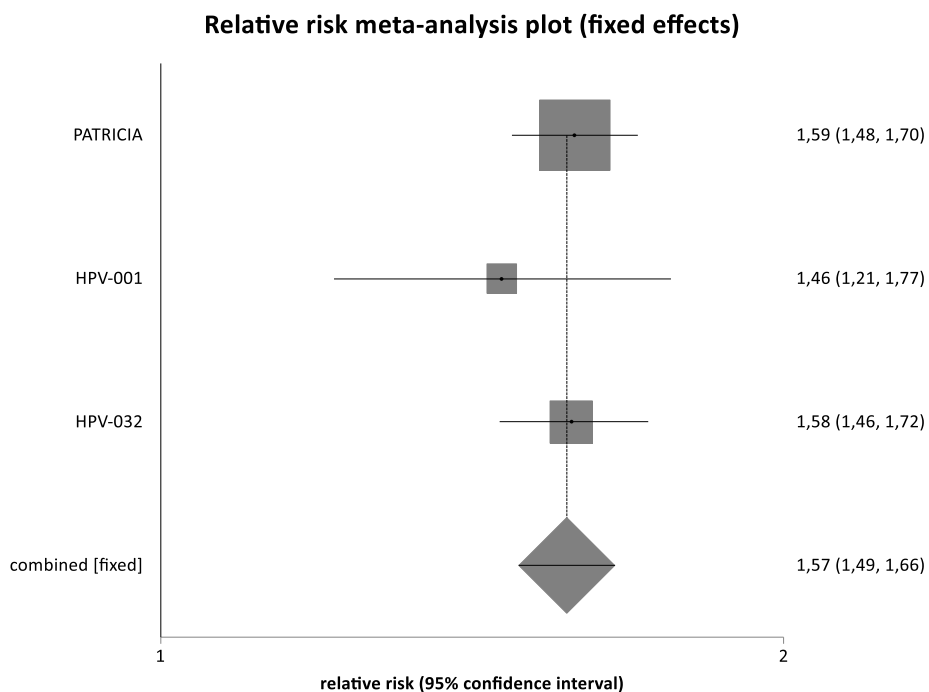


Tabela 52. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Cervarix® vs PLC (liczba osób)

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|-----------------------------------|-------------------------|--|-------------|------------------|-------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Ogółem | | | | | | | | | |
| HPV-001 | 30 dni | 499/531 | 94,0 | 472/538 | 87,7 | 1,07 [1,03; 1,11] | 0,06 [0,03; 0,10] | 16 [10; 35] | wysoki |
| HPV-009 | 60 min. | 1918/3727 | 51,5 | 1902/3739 | 50,9 | 1,01 [0,97; 1,06] | 0,01 [-0,02; 0,03] | NS | wysoki |
| | 3-6 dni | 204/380 | 53,7 | 75/376 | 19,9 | 2,69 [2,16; 3,37] | 0,34 [0,27; 0,40] | 2 [2; 3] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 60 min. – 30 dni | 2417/4258 | 56,8 | 2374/4277 | 55,5 | 1,04 [0,97; 1,12] | 0,03 [-0,03; 0,09] | NS | średni |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,713771 (df = 1) P = 0,0168 | | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | 3 dni. – 30 dni | 703/911 | 77,2 | 547/914 | 59,8 | 1,69 [0,45; 6,34] | 0,20 [-0,10; 0,50] | NS | niski |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 136,353117 (df = 1) P < 0,0001 | | | | | | | |
| Ogółem 3 stopnia ciężkości | | | | | | | | | |
| HPV-009 | 60 min. | 25/3727 | 0,7 | 22/3739 | 0,6 | 1,14 [0,65; 2,00] | 0,001 [-0,003; 0,005] | NS | wysoki |
| | 3-6 dni | 7/380 | 1,8 | 0/376 | 0,0 | 14,84 [1,48; 149,67] | 0,02 [0,01; 0,04] | 54 [24; 93] | średni |
| Ból | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 7 dni | 2786/3077 | 90,5 | 2402/3080 | 78,0 | 1,16 [1,14; 1,19] | 0,13 [0,11; 0,14] | 7 [6; 9] | wysoki |
| HPV-001 | 7 dni | 496/531 | 93,4 | 469/538 | 87,2 | 1,07 [1,03; 1,12] | 0,06 [0,03; 0,10] | 16 [10; 36] | wysoki |
| HPV-032 | 7 dni | 508/512 | 99,2 | 214/510 | 42,0 | 2,36 [2,14; 2,63] | 0,57 [0,53; 0,62] | 1 [1; 1] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 3790/4120 | 92,0 | 3085/4128 | 74,7 | 1,42 [1,09; 1,85] | 0,25 [0,002; 0,50] | 3 [1; 546] | średni |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 231,104488 (df = 2) P < 0,0001 | | | | | | | |
| Obrzęk | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 7 dni | 1292/3077 | 42,0 | 609/3080 | 19,8 | 2,12 [1,96; 2,31] | 0,22 [0,20; 0,24] | 4 [4; 5] | wysoki |
| HPV-001 | 7 dni | 182/531 | 34,3 | 113/538 | 21,0 | 1,63 [1,34; 2,00] | 0,13 [0,08; 0,19] | 7 [5; 12] | wysoki |
| HPV-032 | 7 dni | 401/512 | 78,3 | 165/510 | 32,4 | 2,42 [2,12; 2,77] | 0,46 [0,40; 0,51] | 2 [1; 2] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 1875/4120 | 45,5 | 887/4128 | 21,5 | 2,07 [1,74; 2,46] | 0,27 [0,12; 0,43] | 3 [2; 8] | średni |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 10,272377 (df = 2) P = 0,0059 | | | | | | | |
| Rumień | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 7 dni | 1348/3077 | 43,8 | 851/3080 | 27,6 | 1,59 [1,48; 1,70] | 0,16 [0,14; 0,19] | 6 [5; 7] | wysoki |
| HPV-001 | 7 dni | 189/531 | 35,6 | 131/538 | 24,3 | 1,46 [1,21; 1,77] | 0,11 [0,06; 0,17] | 8 [6; 17] | wysoki |
| HPV-032 | 7 dni | 455/512 | 88,9 | 287/510 | 56,3 | 1,58 [1,46; 1,72] | 0,33 [0,27; 0,38] | 3 [2; 3] | wysoki |

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|--|------|-----------|------|------------------------|-----------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 1992/4120 | 48,3 | 1269/4128 | 30,7 | 1,57 [1,49; 1,66] | 0,18 [0,16; 0,20] | 5 [5; 6] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,646857 (df = 2) P = 0,7237 | | | | | | | |
| Ból 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność) | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 7 dni | 502/3077 | 16,3 | 136/3080 | 4,4 | 3,69 [3,08; 4,44] | 0,12 [0,10; 0,13] | 8 [7; 9] | wysoki |
| Obrzęk 3 stopnia ciężkości (>50 mm) | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 7 dni | 74/3077 | 2,4 | 15/3080 | 0,5 | 4,94 [2,86; 8,53] | 0,02 [0,01; 0,03] | 52 [39; 73] | wysoki |
| Rumień 3 stopnia ciężkości (>50 mm) | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 7 dni | 37/3077 | 1,2 | 3/3080 | 0,1 | 12,35 [4,04; 37,72] | 0,01 [0,008; 0,02] | 90 [63; 134] | wysoki |

W 7 badaniach klinicznych podano wyłącznie liczbę dawek szczepionki/placebo, po których wystąpiły spodziewane miejscowe NOP w okresie do 7 dni po podaniu interwencji. Ból w miejscu podania był najczęściej występującym miejscowym NOP i wystąpił po podaniu 55,9-88,8% dawek szczepionki Cervarix® oraz po podaniu 30,4-66,2% dawek placebo. Rumień występował rzadziej niż miejscowy ból, jednak w badaniu HPV-038 stwierdzono go po podaniu co drugiej dawki szczepionki Cervarix® oraz po podaniu co trzeciej dawki placebo. Najrzadziej raportowanym spodziewanym miejscowym NOP był obrzęk, który stwierdzono po podaniu 0,5-39,9% dawek szczepionki Cervarix® oraz po podaniu 0,0-11,9% dawek placebo. Rumień lub obrzęk 3 stopnia ciężkości (>50 mm) występowały stosunkowo rzadko i raportowano je po podaniu mniej niż 2% dawek szczepionki Cervarix®, natomiast ból 3 stopnia (uniemożliwiający codzienną aktywność) stwierdzono po podaniu od 0,2% do 8% dawek Cervarix® w zależności od badania klinicznego (Tabela 53).

Tabela 53. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Cervarix® vs PLC (liczba dawek)

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | Cervarix® vs PLC |
|---------------|------------------|-----------|------|-----------|------|--------------------------------|
| | | n/N | % | n/N | % | |
| Ból | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 2150/3065 | 70,1 | 1263/3058 | 41,3 | 55,9-88,8% vs 30,4-66,2% |
| HPV-029 | | 634/795 | 79,7 | 419/802 | 52,2 | |
| HPV-030 | | 635/728 | 87,2 | 352/731 | 48,2 | |
| HPV-033 | | 286/474 | 60,3 | 147/483 | 30,4 | |
| HPV-038 | | 381/429 | 88,8 | 139/210 | 66,2 | |
| HPV-058 | | bd | 76,8 | bd | 55,1 | |
| HPV-021 | | 726/1298 | 55,9 | 249/643 | 38,7 | |
| Rumień | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 850/3065 | 27,7 | 418/3058 | 13,7 | 25,1-55,7% vs |
| HPV-029 | | 319/795 | 40,1 | 115/802 | 14,3 | |

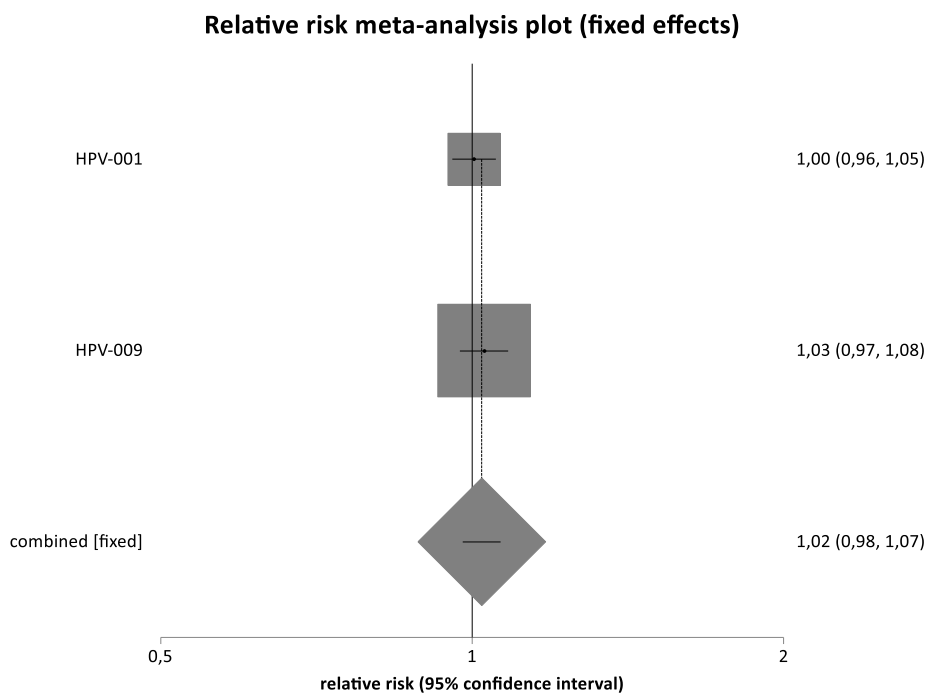
| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | Cervarix® vs PLC |
|---|------------------|-----------|------|----------|------|------------------------------|
| | | n/N | % | n/N | % | |
| HPV-030 | | 218/728 | 29,9 | 96/731 | 13,1 | 11,2-30,0% |
| HPV-033 | | 119/474 | 25,1 | 54/483 | 11,2 | |
| HPV-038 | | 239/429 | 55,7 | 63/210 | 30,0 | |
| Obrzęk | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 721/3065 | 23,5 | 261/3058 | 8,5 | 0,5-39,9% vs 0,0-11,9% |
| HPV-029 | | 241/795 | 30,3 | 79/802 | 9,9 | |
| HPV-030 | | 172/728 | 23,6 | 66/731 | 9,0 | |
| HPV-033 | | 99/474 | 20,9 | 27/483 | 5,6 | |
| HPV-038 | | 171/429 | 39,9 | 25/210 | 11,9 | |
| HPV-021 | | 6/1298 | 0,5 | 0/643 | 0,0 | |
| Ból 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność) | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 154/3065 | 5,0 | 26/3058 | 0,9 | 0,2-8% vs 0,0-1,0% |
| HPV-029 | | 47/795 | 5,9 | 8/802 | 1,0 | |
| HPV-030 | | 42/728 | 5,8 | 5/731 | 0,7 | |
| HPV-033 | | 3/474 | 0,6 | 0/483 | 0,0 | |
| HPV-038 | | 19/429 | 4,4 | ≤1/210 | ≤0,5 | |
| HPV-021 | | 2/1298 | 0,2 | 0/643 | 0,0 | |
| Rumień 3 stopnia ciężkości (>50 mm) | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 11/3065 | 0,4 | 4/3058 | 0,1 | 0,4-1,5% vs ≤0,5% |
| HPV-029 | | 12/795 | 1,5 | 1/802 | 0,1 | |
| HPV-030 | | 5/728 | 0,7 | 1/731 | 0,1 | |
| HPV-033 | | 5/474 | 1,1 | 0/483 | 0,0 | |
| HPV-038 | | 4/429 | 0,9 | ≤1/210 | ≤0,5 | |
| Obrzęk 3 stopnia ciężkości (>50 mm) | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 36/3065 | 1,2 | 7/3058 | 0,2 | 0,6-1,9% vs ≤0,5% |
| HPV-029 | | 14/795 | 1,8 | 4/802 | 0,5 | |
| HPV-030 | | 14/728 | 1,9 | 1/731 | 0,1 | |
| HPV-033 | | 3/474 | 0,6 | 0/483 | 0,0 | |
| HPV-038 | | 5/429 | 1,2 | ≤1/210 | ≤0,5 | |

8.5.8. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne

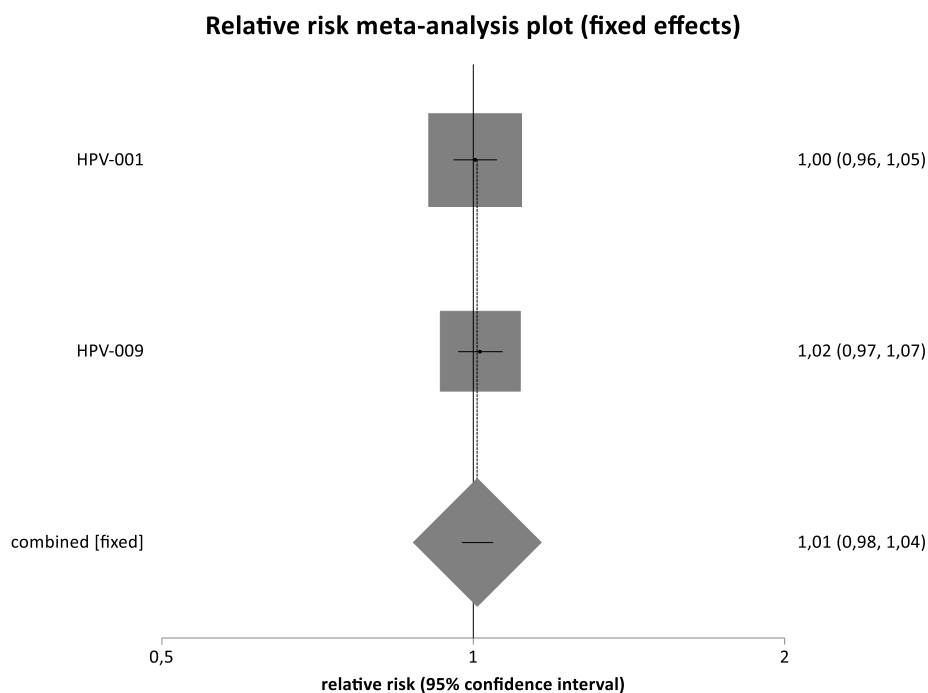
W 4 pracach podano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpiły spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne, natomiast jedynie w 2 z nich przedstawiono dane dotyczące tych zdarzeń ogółem. Poszczególne systemowe NOP raportowano w 3 badaniach w okresie do 7 dni po podaniu każdej dawki szczepionki, natomiast systemowe NOP ogółem oceniano w 2 pacach w różnych okresach obserwacji 60 min. po każdej dawce i 3-6 dni w pracy HPV-009 oraz w okresie 30 dni po podaniu każdej dawki szczepienia w badaniu HPV-001.

W żadnej z 2 włączonych prac (HPV-001, HPV-009) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka systemowych NOP. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań klinicznych również nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia systemowych NOP (RR=1,02 [0,98; 1,07] dla okresu obserwacji od 60 min. do 30 dni oraz RR=1,01 [0,98; 1,04] dla okresu obserwacji 3-30 dni) (Rysunek 36, Rysunek 37, Tabela 54).

Rysunek 36. Systemowe NOP ogółem dla porównania Cervarix® vs PLC dla okresu obserwacji od 60 min. do 30 dni



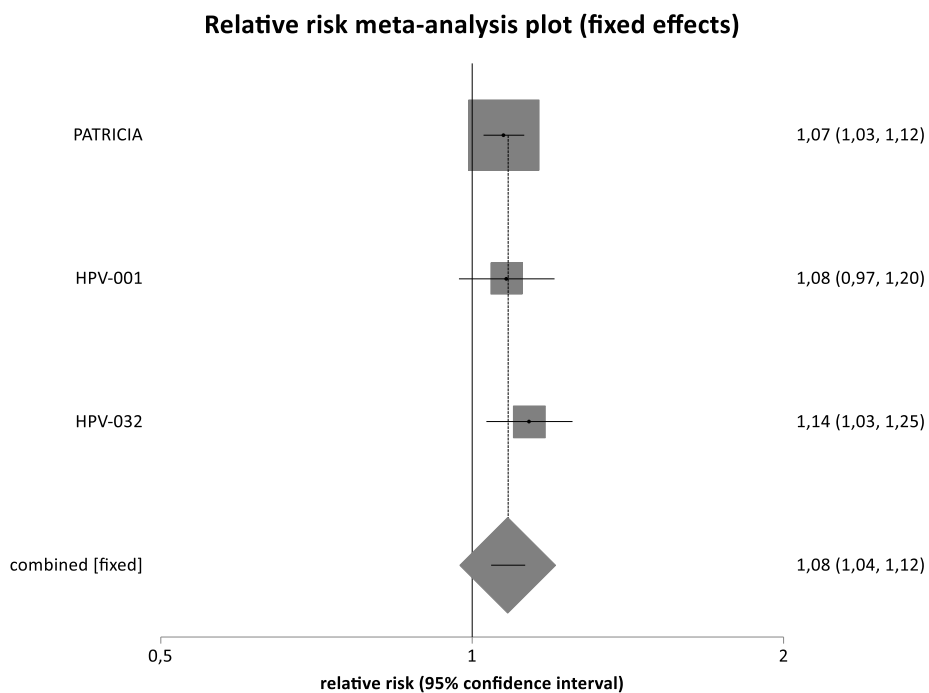
Rysunek 37. Systemowe NOP ogółem dla porównania Cervarix® vs PLC dla okresu obserwacji 3-30 dni



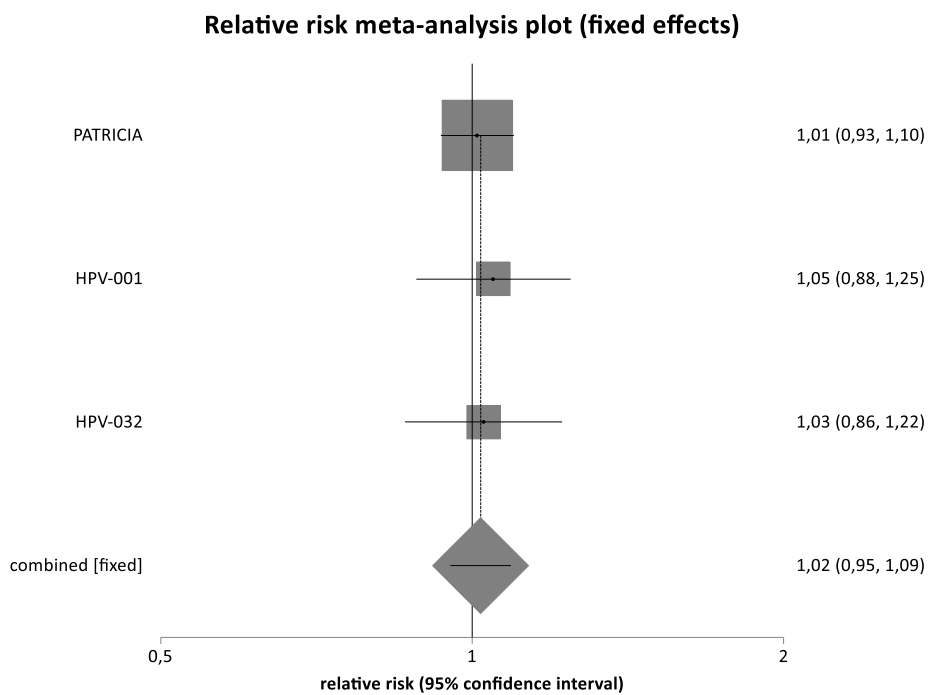
W pracy HPV-009 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do spodziewanych systemowych NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości, zarówno w 60-minutowym okresie obserwacji (RR=1,34 [0,49; 3,69]), jaki i w 3-6 dniowym okresie obserwacji (RR=1,98 [0,43; 9,20]).

Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że w grupie szczepionki Cervarix® ryzyko zmęczenia, bólu głowy, wysypki, gorączki oraz pokrzywki w okresie 7 dni po szczepieniu jest istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do grupy placebo. W przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych, bólu mięśni oraz bólu stawów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Rysunek 38-Rysunek 45, Tabela 54).

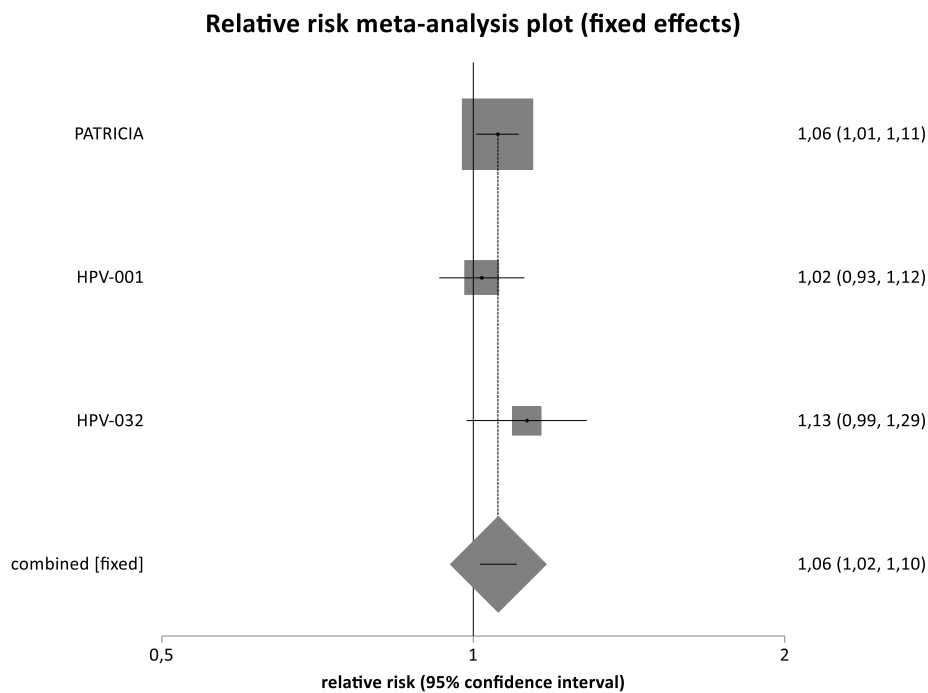
Rysunek 38. Zmęczenie dla porównania Cervarix® vs PLC



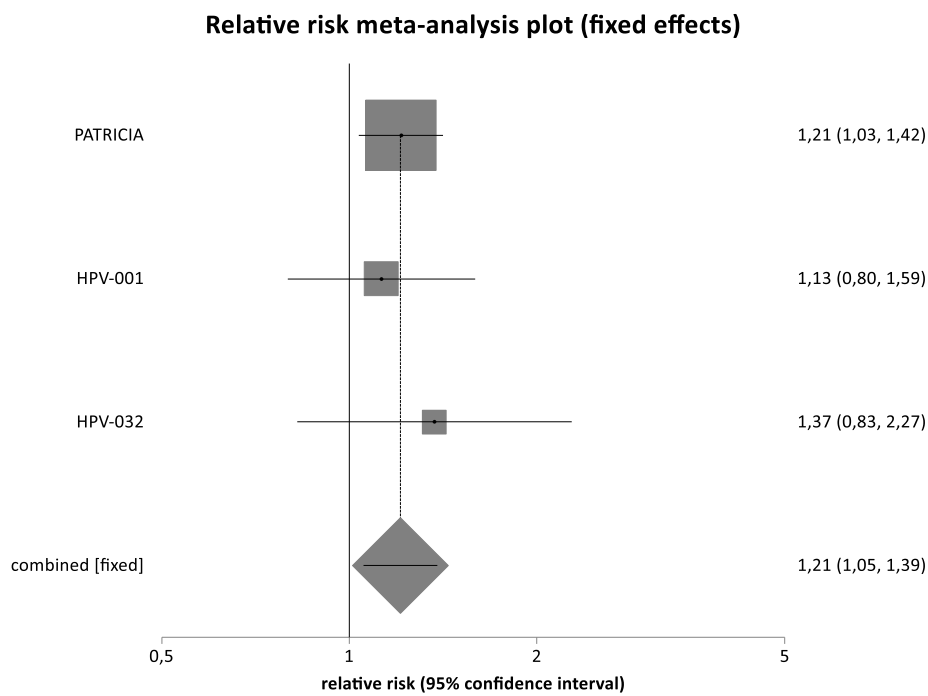
Rysunek 39. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe dla porównania Cervarix® vs PLC



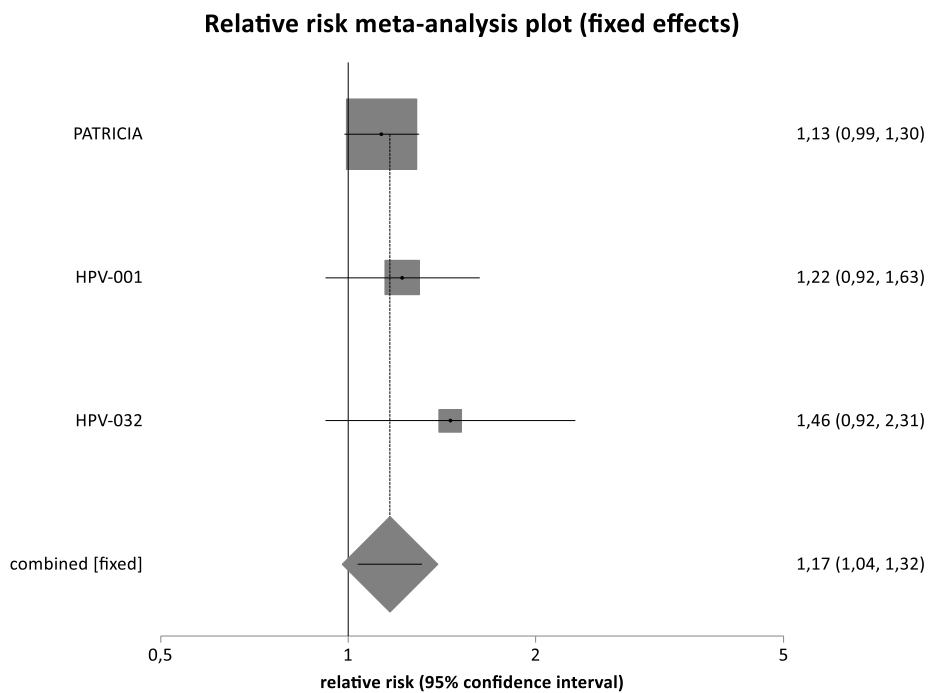
Rysunek 40. Ból głowy dla porównania Cervarix® vs PLC



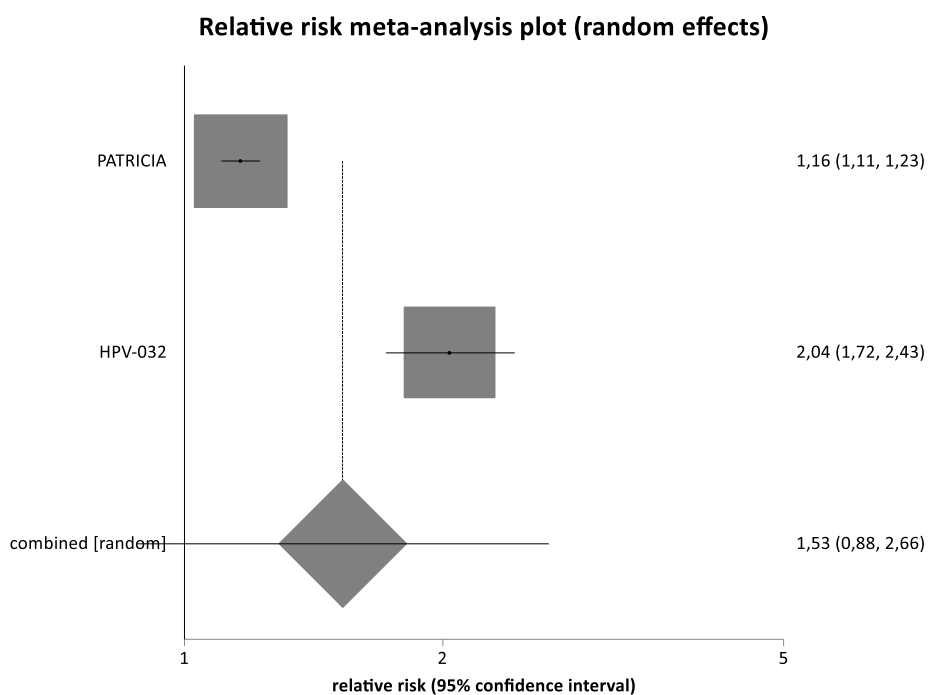
Rysunek 41. Wysypka dla porównania Cervarix® vs PLC



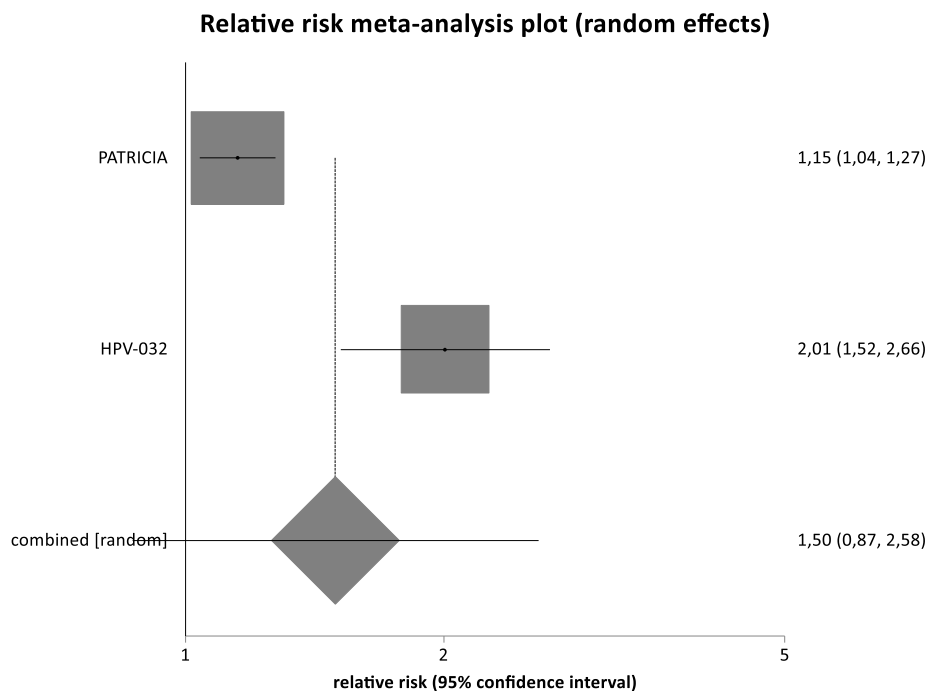
Rysunek 42. Gorączka dla porównania Cervarix® vs PLC



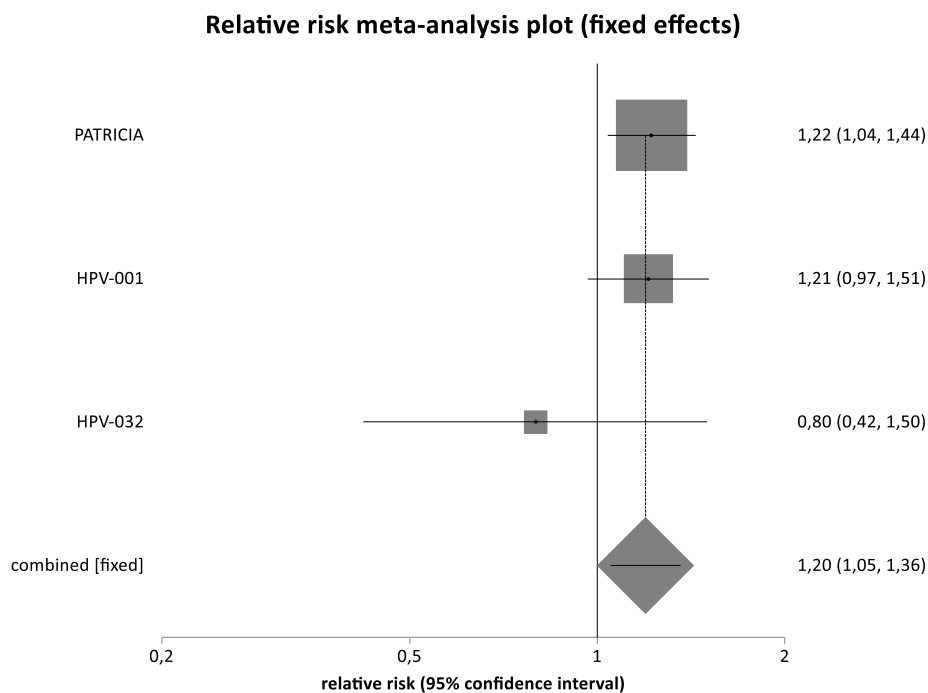
Rysunek 43. Ból mięśni dla porównania Cervarix® vs PLC



Rysunek 44. Ból stawów dla porównania Cervarix® vs PLC



Rysunek 45. Pokrzywka dla porównania Cervarix® vs PLC



W odniesieniu do poszczególnych systemowych NOP 3 stopnia ciężkości, raportowanych jedynie w badaniu PATRICIA, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami z wyjątkiem bólu mięśni, który częściej występował w grupie Cervarix® w porównaniu z grupą placebo (RR=3,00 [2,17; 4,16]) (Tabela 54).

Tabela 54. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Cervarix® vs PLC (liczba osób)

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--------------------------------------|-------------------------|--|------|-----------|------|----------------------|--------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Ogółem | | | | | | | | | |
| HPV-001 | 30 dni | 458/531 | 86,3 | 462/538 | 85,9 | 1,00 [0,96; 1,05] | 0,004 [-0,04; 0,05] | NS | wysoki |
| HPV-009 | 60 min. | 1580/3727 | 42,4 | 1543/3739 | 41,3 | 1,03 [0,97; 1,08] | 0,01 [-0,01; 0,03] | NS | wysoki |
| HPV-009 | 3-6 dni | 344/380 | 90,5 | 335/376 | 89,1 | 1,02 [0,97; 1,07] | 0,01 [-0,03; 0,06] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 60 min. – 30 dni | 2038/4258 | 47,9 | 2005/4277 | 46,9 | 1,02 [0,98; 1,07] | 0,01 [-0,01; 0,03] | NS | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,534155 (df = 1) P = 0,4649 | | | | | | | |
| Wynik metaanalizy | 3 – 30 dni | 802/911 | 88,0 | 797/914 | 87,2 | 1,01 [0,98; 1,04] | 0,01 [-0,02; 0,04] | NS | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,112766 (df = 1) P = 0,737 | | | | | | | |
| Ogółem 3 stopnia ciężkości | | | | | | | | | |
| HPV-009 | 60 min. | 8/3727 | 0,2 | 6/3739 | 0,2 | 1,34 [0,49; 3,69] | 0,001 [-0,002; 0,003] | NS | niski |
| HPV-009 | 3-6 dni | 4/380 | 1,1 | 2/376 | 0,5 | 1,98 [0,43; 9,20] | 0,01 [-0,01; 0,02] | NS | niski |
| Zmęczenie | | | | | | | | | |
| PATRICIA (ogółem) | 7 dni | 1771/3076 | 57,6 | 1652/3080 | 53,6 | 1,07 [1,03; 1,12] | 0,04 [0,01; 0,06] | 25 [15; 68] | wysoki |
| PATRICIA (3 stopień) | 7 dni | 126/3076 | 4,1 | 99/3080 | 3,2 | 1,27 [0,98; 1,65] | 0,01 [-0,001; 0,02] | NS | wysoki |
| HPV-001 | 7 dni | 308/531 | 58,0 | 289/538 | 53,7 | 1,08 [0,97; 1,20] | 0,04 [-0,02; 0,10] | NS | wysoki |
| HPV-032 | 7 dni | 341/512 | 66,6 | 299/510 | 58,7 | 1,14 [1,03; 1,25] | 0,08 [0,02; 0,14] | 12 [7; 48] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 2420/4119 | 58,8 | 2240/4128 | 54,3 | 1,08 [1,04; 1,12] | 0,04 [0,02; 0,07] | 22 [15; 42] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,122763 (df = 2) P = 0,5704 | | | | | | | |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | | | | | | | | | |
| PATRICIA (ogółem) | 7 dni | 850/3076 | 27,6 | 841/3080 | 27,3 | 1,01 [0,93; 1,10] | 0,003 [-0,02; 0,03] | NS | wysoki |
| PATRICIA (3 stopień) | 7 dni | 60/3076 | 2,0 | 61/3080 | 2,0 | 0,98 [0,69; 1,40] | -0,0003 [-0,01; 0,01] | NS | wysoki |
| HPV-001 | 7 dni | 178/531 | 33,5 | 172/538 | 32,0 | 1,05 [0,88; 1,25] | 0,02 [-0,04; 0,07] | NS | wysoki |
| HPV-032 | 7 dni | 172/512 | 33,6 | 167/510 | 32,7 | 1,03 [0,86; 1,22] | 0,01 [-0,05; 0,07] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 1200/4119 | 29,1 | 1180/4128 | 28,6 | 1,02 [0,95; 1,09] | 0,01 [-0,01; 0,03] | NS | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,139221 (df = 2) P = 0,9328 | | | | | | | |
| Ból głowy | | | | | | | | | |
| PATRICIA (ogółem) | 7 dni | 1665/3076 | 54,1 | 1579/3080 | 51,3 | 1,06 [1,01; 1,11] | 0,03 [0,004; 0,05] | 34 [18; 271] | wysoki |

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|---|-------------|------------------|-------------|--------------------------|---------------------------|---------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| PATRICIA (3 stopień) | 7 dni | 131/3076 | 4,3 | 108/3080 | 3,5 | 1,21 [0,95; 1,56] | 0,01 [-0,002; 0,02] | NS | wysoki |
| HPV-001 | 7 dni | 331/531 | 62,3 | 329/538 | 61,2 | 1,02 [0,93; 1,12] | 0,01 [-0,05; 0,07] | NS | wysoki |
| HPV-032 | 7 dni | 250/512 | 48,8 | 221/510 | 43,4 | 1,13 [0,99; 1,29] | 0,05 [-0,01; 0,12] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 2246/4119 | 54,5 | 2129/4128 | 51,6 | 1,06 [1,02; 1,10] | 0,03 [0,01; 0,05] | 33 [19; 121] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,461661 (df = 2) P = 0,4815 | | | | | | | |
| Wysypka | | | | | | | | | |
| PATRICIA (ogółem) | 7 dni | 312/3076 | 10,1 | 258/3080 | 8,4 | 1,21 [1,03; 1,42] | 0,02 [0,003; 0,03] | 56 [31; 313] | wysoki |
| PATRICIA (3 stopień) | 7 dni | 8/3076 | 0,3 | 5/3080 | 0,2 | 1,60 [0,55; 4,65] | 0,001 [-0,002; 0,004] | NS | wysoki |
| HPV-001 | 7 dni | 60/531 | 11,3 | 54/538 | 10,0 | 1,13 [0,80; 1,59] | 0,01 [-0,02; 0,05] | NS | wysoki |
| HPV-032 | 7 dni | 33/512 | 6,4 | 24/510 | 4,7 | 1,37 [0,83; 2,27] | 0,02 [-0,01; 0,05] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 405/4119 | 9,8 | 336/4128 | 8,1 | 1,21 [1,05; 1,39] | 0,02 [0,01; 0,03] | 58 [34; 214] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,39078 (df = 2) P = 0,8225 | | | | | | | |
| Gorączka / podwyższona temperatura | | | | | | | | | |
| PATRICIA (ogółem) | 7 dni | 381/3076 | 12,4 | 337/3080 | 10,9 | 1,13 [0,99; 1,30] | 0,01 [-0,002; 0,03] | NS | wysoki |
| PATRICIA (3 stopień) | 7 dni | 18/3076 | 0,6 | 10/3080 | 0,3 | 1,80 [0,85; 3,83] | 0,003 [-0,001; 0,01] | NS | wysoki |
| HPV-001 | 7 dni | 88/531 | 16,6 | 73/538 | 13,6 | 1,22 [0,92; 1,63] | 0,03 [-0,01; 0,07] | NS | wysoki |
| HPV-032 | 7 dni | 41/512 | 8,0 | 28/510 | 5,5 | 1,46 [0,92; 2,31] | 0,03 [-0,01; 0,06] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 510/4119 | 12,4 | 438/4128 | 10,6 | 1,17 [1,04; 1,32] | 0,02 [0,004; 0,03] | 56 [31; 246] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,169839 (df = 2) P = 0,5572 | | | | | | | |
| Ból mięśni | | | | | | | | | |
| PATRICIA (ogółem) | 7 dni | 1606/3076 | 52,2 | 1382/3080 | 44,9 | 1,16 [1,11; 1,23] | 0,07 [0,05; 0,10] | 13 [10; 20] | wysoki |
| PATRICIA (3 stopień) | 7 dni | 141/3076 | 4,6 | 47/3080 | 1,5 | 3,00 [2,17; 4,16] | 0,03 [0,02; 0,04] | 32 [25; 45] | wysoki |
| HPV-032 | 7 dni | 262/512 | 51,2 | 128/510 | 25,0 | 2,04 [1,72; 2,43] | 0,26 [0,20; 0,32] | 3 [3; 4] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 1868/3588 | 52,1 | 1510/3590 | 42,1 | 1,53 [0,88; 2,66] | 0,17 [-0,02; 0,35] | NS | średni |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 37,775648 (df = 1) P < 0,0001 | | | | | | | |
| Ból stawów | | | | | | | | | |
| PATRICIA (ogółem) | 7 dni | 633/3076 | 20,6 | 551/3080 | 17,9 | 1,15 [1,04; 1,27] | 0,03 [0,01; 0,05] | 37 [21; 138] | wysoki |

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|--------------------------|---------------------------|---------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| PATRICIA (3 stopień) | 7 dni | 32/3076 | 1,0 | 23/3080 | 0,7 | 1,39 [0,82; 2,36] | 0,003 [-0,002; 0,01] | NS | wysoki |
| HPV-032 | 7 dni | 123/512 | 24,0 | 61/510 | 11,9 | 2,01 [1,52; 2,66] | 0,12 [0,07; 0,17] | 8 [5; 13] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 756/3588 | 21,1 | 612/3590 | 17,0 | 1,50 [0,87; 2,58] | 0,07 [-0,02; 0,16] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 13,318395 (df = 1) P = 0,0003 | | | | | | | | | |
| Pokrzywka | | | | | | | | | |
| PATRICIA (ogółem) | 7 dni | 298/3076 | 9,7 | 244/3080 | 7,9 | 1,22 [1,04; 1,44] | 0,02 [0,004; 0,03] | 56 [31; 284] | wysoki |
| PATRICIA (3 stopień) | 7 dni | 29/3076 | 0,9 | 30/3080 | 1,0 | 0,97 [0,59; 1,60] | -0,0003 [-0,01; 0,01] | NS | wysoki |
| HPV-001 | 7 dni | 130/531 | 24,5 | 109/538 | 20,3 | 1,21 [0,97; 1,51] | 0,04 [-0,01; 0,09] | NS | wysoki |
| HPV-032 | 7 dni | 16/512 | 3,1 | 20/510 | 3,9 | 0,80 [0,42; 1,50] | -0,01 [-0,03; 0,02] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 dni | 444/4119 | 10,8 | 373/4128 | 9,0 | 1,20 [1,05; 1,36] | 0,02 [0,01; 0,03] | 56 [32; 201] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,599261 (df = 2) P = 0,4495 | | | | | | | | | |

W 6 badaniach klinicznych podano wyłącznie dane dotyczące liczby dawek szczepionki/placebo, po których wystąpiły spodziewane systemowe NOP w okresie do 7 dni po podaniu interwencji. Wyniki tych prac przedstawiono poniżej. Do najczęściej występujących spodziewanych systemowych NOP należą zmęczenie, ból głowy i mięśni oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Tabela 55).

Tabela 55. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Cervarix® vs PLC (liczba dawek)

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | Cervarix® vs PLC |
|--------------------------------------|------------------|-----------|------|----------|------|------------------------------|
| | | n/N | % | n/N | % | |
| Zmęczenie | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 893/3066 | 29,1 | 752/3057 | 24,6 | 4,0-49,0% vs 2,8-32,9% |
| HPV-029 | | 217/795 | 27,3 | 208/802 | 25,9 | |
| HPV-030 | | 187/728 | 25,7 | 187/730 | 25,6 | |
| HPV-033 | | 90/474 | 19,0 | 87/483 | 18,0 | |
| HPV-038 | | 210/429 | 49,0 | 69/210 | 32,9 | |
| HPV-021 | | 52/1298 | 4,0 | 18/643 | 2,8 | |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 382/3066 | 12,5 | 346/3057 | 11,3 | 5,1-17,5% vs 5,4-13,4% |
| HPV-029 | | 82/795 | 10,3 | 97/802 | 12,1 | |
| HPV-030 | | 94/728 | 12,9 | 98/730 | 13,4 | |
| HPV-033 | | 24/474 | 5,1 | 33/483 | 6,8 | |
| HPV-038 | | 75/429 | 17,5 | 17/210 | 8,1 | |
| HPV-021 | | 69/1298 | 5,3 | 35/643 | 5,4 | |

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | Cervarix® vs PLC |
|-------------------|------------------|-----------|------|----------|------|--------------------------------|
| | | n/N | % | n/N | % | |
| Ból głowy | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 891/3066 | 29,1 | 778/3057 | 25,4 | 13,1-29,6% vs 15,7-28,6% |
| HPV-029 | | 210/795 | 26,4 | 180/802 | 22,4 | |
| HPV-030 | | 210/728 | 28,8 | 209/730 | 28,6 | |
| HPV-033 | | 62/474 | 13,1 | 76/483 | 15,7 | |
| HPV-038 | | 127/429 | 29,6 | 43/210 | 20,5 | |
| HPV-021 | | 191/1298 | 14,7 | 109/643 | 17,0 | |
| Wysypka | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 137/3066 | 4,5 | 80/3057 | 2,6 | 0,3-9,6% vs 0,5-3,8% |
| HPV-029 | | 25/795 | 3,1 | 15/802 | 1,9 | |
| HPV-030 | | 17/728 | 2,3 | 12/730 | 1,6 | |
| HPV-033 | | 19/474 | 4,0 | 9/483 | 1,9 | |
| HPV-038 | | 41/429 | 9,6 | 8/210 | 3,8 | |
| HPV-021 | | 4/1298 | 0,3 | 3/643 | 0,5 | |
| Gorączka | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 239/3066 | 7,8 | 208/3057 | 6,8 | 1,6-13,4% vs 1,0-13,4% |
| HPV-029 | | 29/795 | 3,6 | 16/802 | 2,0 | |
| HPV-030 | | 26/728 | 3,6 | 39/730 | 5,3 | |
| HPV-033 | | 13/474 | 2,7 | 7/483 | 1,4 | |
| HPV-038 | | 7/429 | 1,6 | 2/210 | 1,0 | |
| HPV-021 | | 174/1298 | 13,4 | 86/643 | 13,4 | |
| Ból mięśni | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 890/3066 | 29,0 | 522/3057 | 17,1 | 2,8-44,1% vs 1,9-25,7% |
| HPV-029 | | 160/795 | 20,1 | 113/802 | 14,1 | |
| HPV-030 | | 70/728 | 9,6 | 74/730 | 10,1 | |
| HPV-033 | | 79/474 | 16,7 | 40/483 | 8,3 | |
| HPV-038 | | 189/429 | 44,1 | 54/210 | 25,7 | |
| HPV-021 | | 36/1298 | 2,8 | 12/643 | 1,9 | |
| Ból stawów | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 369/3066 | 12,0 | 238/3057 | 9,3 | 1,1-12,0% vs 0,9-9,3% |
| HPV-029 | | 59/795 | 7,4 | 61/802 | 7,6 | |
| HPV-030 | | 24/728 | 3,3 | 28/730 | 3,8 | |
| HPV-033 | | 26/474 | 5,5 | 18/483 | 3,7 | |
| HPV-038 | | 46/429 | 10,7 | 9/210 | 4,3 | |
| HPV-021 | | 14/1298 | 1,1 | 6/643 | 0,9 | |
| Pokrzywka | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 82/3066 | 2,7 | 65/3057 | 2,1 | 0,0-3,0% vs 0,2-2,1% |
| HPV-029 | | 12/795 | 1,5 | 13/802 | 1,6 | |
| HPV-030 | | 7/728 | 1,0 | 6/730 | 0,8 | |

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | Cervarix® vs PLC |
|---|------------------|-----------|-----|---------|-----|----------------------------|
| | | n/N | % | n/N | % | |
| HPV-033 | | 5/474 | 1,1 | 5/483 | 1,0 | |
| HPV-038 | | 13/429 | 3,0 | 3/210 | 1,4 | |
| HPV-021 | | 0/1298 | 0,0 | 1/643 | 0,2 | |
| Zmęczenie 3 stopnia (uniemożliwiający codzienną aktywność) | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 48/3066 | 1,6 | 35/3057 | 1,1 | 0,0-1,6% vs 0,0-1,6% |
| HPV-029 | | 10/795 | 1,3 | 13/802 | 1,6 | |
| HPV-030 | | 8/728 | 1,1 | 10/730 | 1,4 | |
| HPV-033 | | 1/474 | 0,2 | 2/483 | 0,4 | |
| HPV-021 | | 0/1298 | 0,0 | 0/643 | 0,0 | |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 stopnia (uniemożliwiający codzienną aktywność) | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 31/3066 | 1,0 | 23/3057 | 0,8 | 0,0-1,0% vs 0,0-1,4% |
| HPV-029 | | 4/795 | 0,5 | 6/802 | 0,7 | |
| HPV-030 | | 6/728 | 0,8 | 10/730 | 1,4 | |
| HPV-033 | | 0/474 | 0,0 | 0/483 | 0,0 | |
| HPV-021 | | 0/1298 | 0,0 | 0/643 | 0,0 | |
| Ból głowy 3 stopnia (uniemożliwiający codzienną aktywność) | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 82/3066 | 2,7 | 48/3057 | 1,6 | 0,0-2,7% vs 0,0-1,6% |
| HPV-029 | | 14/795 | 1,8 | 13/802 | 1,6 | |
| HPV-030 | | 11/728 | 1,5 | 4/730 | 0,5 | |
| HPV-033 | | 0/474 | 0,0 | 1/483 | 0,2 | |
| HPV-021 | | 0/1298 | 0,0 | 0/643 | 0,0 | |
| Wysypka 3 stopnia (uniemożliwiający codzienną aktywność) | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 9/3066 | 0,3 | 3/3057 | 0,1 | 0,0-0,3% vs 0,0-0,1% |
| HPV-029 | | 0/795 | 0,0 | 0/802 | 0,0 | |
| HPV-030 | | 1/728 | 0,1 | 0/730 | 0,0 | |
| HPV-033 | | 0/474 | 0,0 | 0/483 | 0,0 | |
| HPV-021 | | 0/1298 | 0,0 | 0/643 | 0,0 | |
| Gorączka 3 stopnia (>39,0 °C) | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 21/3066 | 0,7 | 17/3057 | 0,6 | 0,0-0,7% vs 0,0-0,6% |
| HPV-029 | | 1/795 | 0,1 | 2/802 | 0,2 | |
| HPV-030 | | 2/728 | 0,3 | 3/730 | 0,4 | |
| HPV-033 | | 1/474 | 0,2 | 0/483 | 0,0 | |
| HPV-021 | | 0/1298 | 0,0 | 0/643 | 0,0 | |
| Ból mięśni 3 stopnia (uniemożliwiający codzienną aktywność) | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 65/3066 | 2,1 | 14/3057 | 0,5 | 0,0-2,1% vs 0,0-0,5% |
| HPV-029 | | 7/795 | 0,9 | 2/802 | 0,2 | |
| HPV-030 | | 3/728 | 0,4 | 1/730 | 0,1 | |
| HPV-033 | | 0/474 | 0,0 | 0/483 | 0,0 | |
| HPV-021 | | 0/1298 | 0,0 | 0/643 | 0,0 | |

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | Cervarix® vs PLC |
|---|------------------|-----------|-----|--------|-----|----------------------------|
| | | n/N | % | n/N | % | |
| Ból stawów 3 stopnia (uniemożliwiający codzienną aktywność) | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 22/3066 | 0,7 | 5/3057 | 0,2 | 0,0-0,7% vs 0,0-0,4% |
| HPV-029 | | 4/795 | 0,5 | 3/802 | 0,4 | |
| HPV-030 | | 0/728 | 0,0 | 0/730 | 0,0 | |
| HPV-033 | | 0/474 | 0,0 | 0/483 | 0,0 | |
| HPV-021 | | 0/1298 | 0,0 | 0/643 | 0,0 | |
| Pokrzywka 3 stopnia (obejmująca co najmniej 4 obszary ciała) | | | | | | |
| HPV-013 | 7 dni | 9/3066 | 0,3 | 6/3057 | 0,2 | 0,0-0,3% vs 0,0-0,2% |
| HPV-029 | | 1/795 | 0,1 | 1/802 | 0,1 | |
| HPV-030 | | 0/728 | 0,0 | 1/730 | 0,1 | |
| HPV-033 | | 0/474 | 0,0 | 1/483 | 0,2 | |
| HPV-021 | | 0/1298 | 0,0 | 0/643 | 0,0 | |

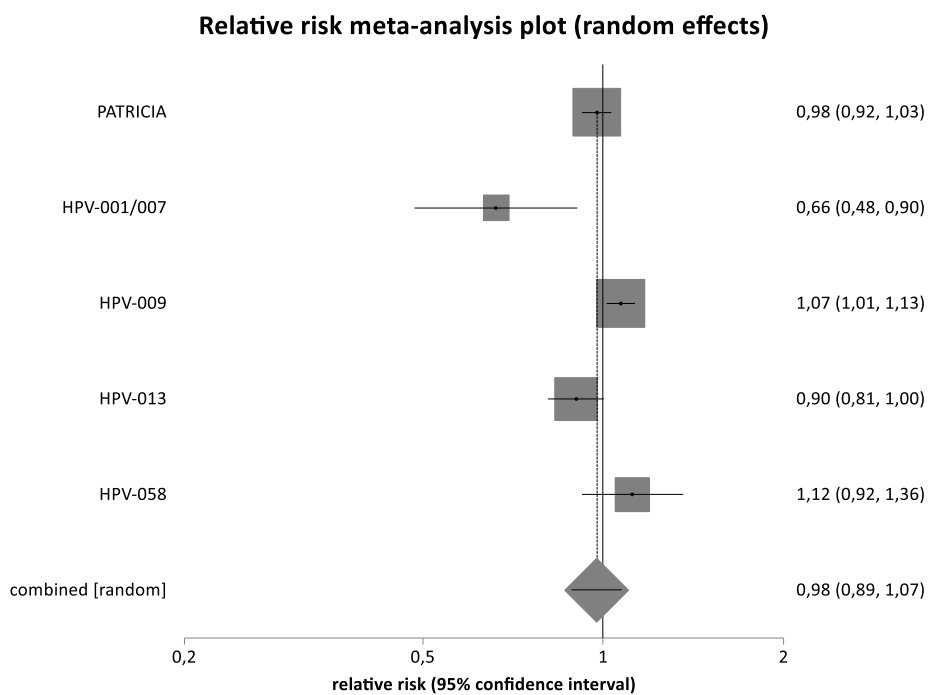
8.5.9. Niespodziewane zdarzenia niepożądane

Występowanie niespodziewanych zdarzeń niepożądanych (raportowanych spontanicznie) oceniano w 9 badaniach dla porównania Cervarix® z placebo. W 5 pracach podano dane o liczbie osób, u których wystąpił punkt końcowy (Tabela 56), natomiast w 4 badaniach podano wyłącznie liczbę lub odsetek dawek szczepionki/placebo, po których odnotowano zdarzenia (Tabela 57).

W większości prac niespodziewane zdarzenia niepożądane raportowano w okresie 30 dni po każdej dawce szczepionki, w pracy HPV-001/007 niespodziewane zdarzenia niepożądane raportowano natomiast w okresie obserwacji wynoszącym 47,7 miesięcy.

Kumulacja ilościowa wyników włączonych do metaanalizy badań klinicznych nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,98 [0,89; 1,07]), jak również w odniesieniu do ryzyka niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu ciężkości (RR=0,93 [0,69; 1,25]). Wyniki przedstawione w pracy HPV-013 wskazują również na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka niespodziewanych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem (RR=1,10 [0,75; 1,62]) (Tabela 56, Rysunek 46, Rysunek 47).

Rysunek 46. Nie spodziewane zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania Cervarix® vs PLC



Rysunek 47. Nie spodziewane zdarzenia niepożądane ogółem w 3 stopniu ciężkości dla porównania Cervarix® vs PLC

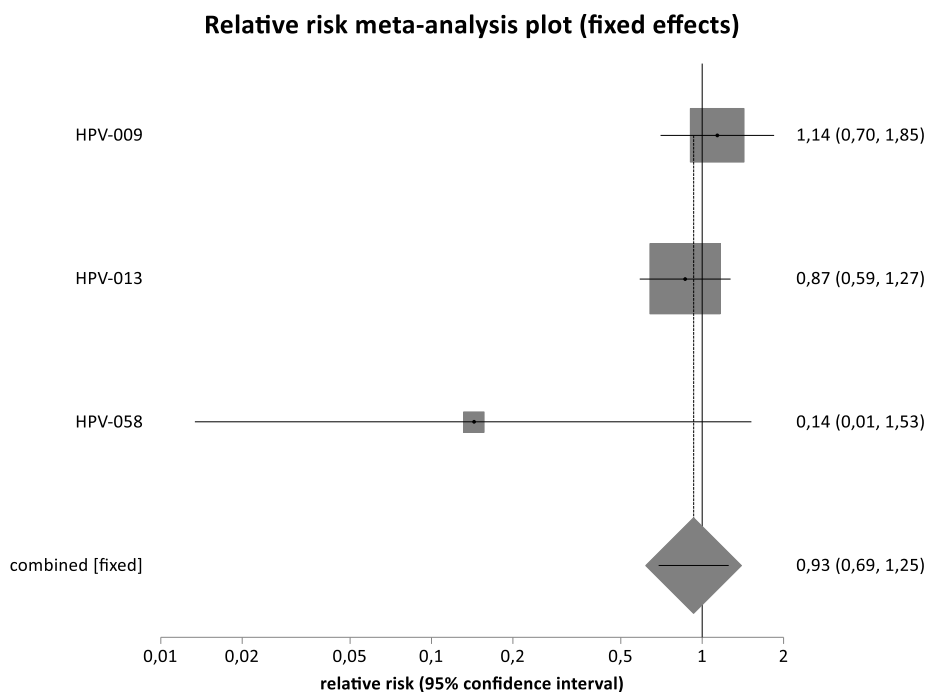


Tabela 56. Niespodziewane zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs PLC (liczba osób)

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|---|---------------------|---|-------------|------------------|-------------|------------------------------------|--|--------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Ogółem | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 30 dni | 1354/3184 | 42,5 | 1389/3187 | 43,6 | 0,98 [0,92; 1,03] | -0,01 [-0,03; 0,01] | NS | wysoki |
| HPV-001/007 | 47,7 mies. | 54/373 | 14,5 | 81/371 | 21,8 | 0,66 [0,48; 0,90] | -0,07 [-0,13; -0,02] | 14 [8; 55] | wysoki |
| HPV-009 | 30 dni | 1638/3727 | 43,9 | 1536/3739 | 41,1 | 1,07 [1,01; 1,13] | 0,03 [0,01; 0,05] | 34 [19; 159] | wysoki |
| HPV-013 | 30 dni | 386/1035 | 37,3 | 427/1032 | 41,4 | 0,90 [0,81; 1,003] | -0,04 [-0,08; 0,001] | NS | średni |
| HPV-058 | 30 dni | 139/374 | 37,2 | 125/376 | 33,2 | 1,12 [0,92; 1,36] | 0,04 [-0,03; 0,11] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 1-47,7 mies. | 3571/8693 | 41,1 | 3558/8705 | 40,9 | 0,98 [0,89; 1,07] | -0,01 [-0,05; 0,03] | NS | średni |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 18,321022 (df = 4) P = 0,0011 | | | | | | | |
| Ocenione jako związane ze szczepieniem | | | | | | | | | |
| HPV-013 | 30 dni | 52/1035 | 5,0 | 47/1032 | 4,6 | 1,10 [0,75; 1,62] | 0,01 [-0,01; 0,02] | NS | średni |
| 3 stopnia ciężkości | | | | | | | | | |
| HPV-009 | 30 dni | 34/3727 | 0,9 | 30/3739 | 0,8 | 1,14 [0,70; 1,85] | 0,001 [-0,003; 0,01] | NS | wysoki |
| HPV-013 | 30 dni | 46/1035 | 4,4 | 53/1032 | 5,1 | 0,87 [0,59; 1,27] | -0,01 [-0,03; 0,01] | NS | średni |
| HPV-058 | 30 dni | 0/374 | 0,0 | 3/376 | 0,8 | 0,14 [0,01; 1,53] | -0,01 [-0,03; 0,0004] | 126 [37; 2 476] | średni |
| Wynik metaanalizy | 30 dni | 80/5136 | 1,6 | 86/5147 | 1,7 | 0,93 [0,69; 1,25] | -0,001 [-0,01; 0,004] | NS | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,312946 (df = 2) P = 0,3146 | | | | | | | |

W 4 badaniach klinicznych podano wyłącznie liczbę dawek szczepionki/placebo, po których wystąpiły niespodziewane zdarzenia niepożądane w okresie do 30 dni po każdej dawce. Niespodziewane zdarzenia niepożądane występowały po podaniu 14,9-29,0% dawek szczepionki Cervarix® oraz po podaniu 10,2-30,2% dawek placebo. Niespodziewane zdarzenia niepożądane w 3 stopniu nasilenia objawów występowały natomiast po podaniu 0,5-2,6% dawek szczepionki Cervarix® oraz po podaniu 0,2-2,2% dawek placebo (Tabela 57).

Tabela 57. Niespodziewane zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs PLC (liczba dawek)

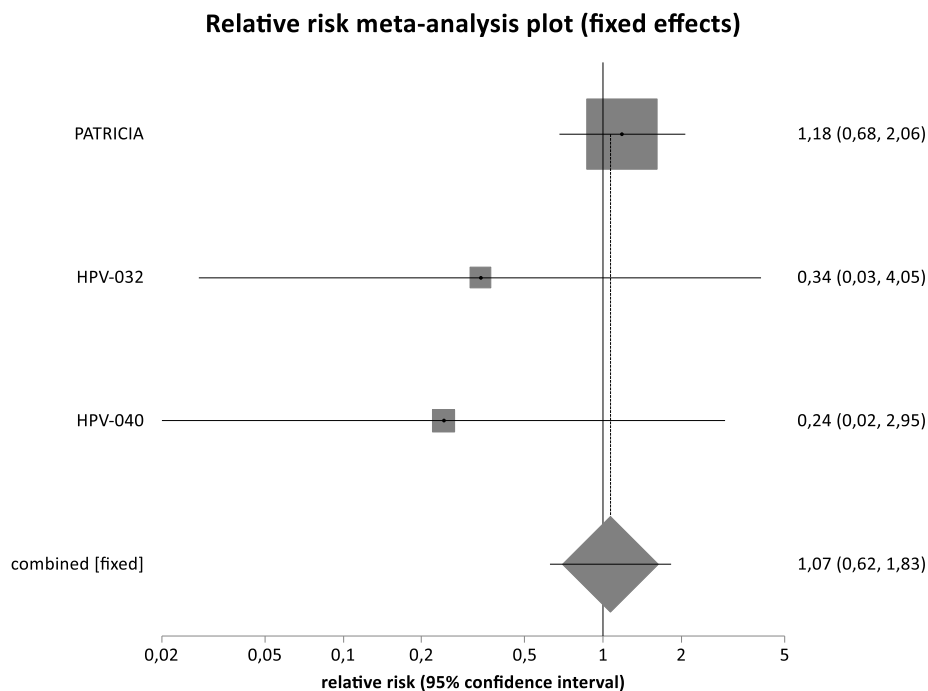
| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | Cervarix® vs PLC |
|-------------------------|------------------|-----------|------|---------|------|--------------------------------|
| | | n/N | % | n/N | % | |
| Ogółem | | | | | | |
| HPV-029 | 30 dni | bd | 14,9 | bd | 13,2 | 14,9-29,0% vs 10,2-30,2% |
| HPV-030 | | 135/732 | 18,4 | 129/736 | 17,5 | |
| HPV-038 | | 107/436 | 20,4 | 22/216 | 10,2 | |
| HPV-021 | | 329/1298 | 25,3 | 194/643 | 30,2 | |
| Ogółem 3 stopnia | | | | | | |
| HPV-030 | 30 dni | 19/732 | 2,6 | 16/736 | 2,2 | 0,5-2,6% vs 0,2-2,2% |
| HPV-038 | | 4/436 | 0,9 | 1/216 | 0,5 | |
| HPV-021 | | 6/1298 | 0,5 | 1/643 | 0,2 | |

8.5.10. Wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych

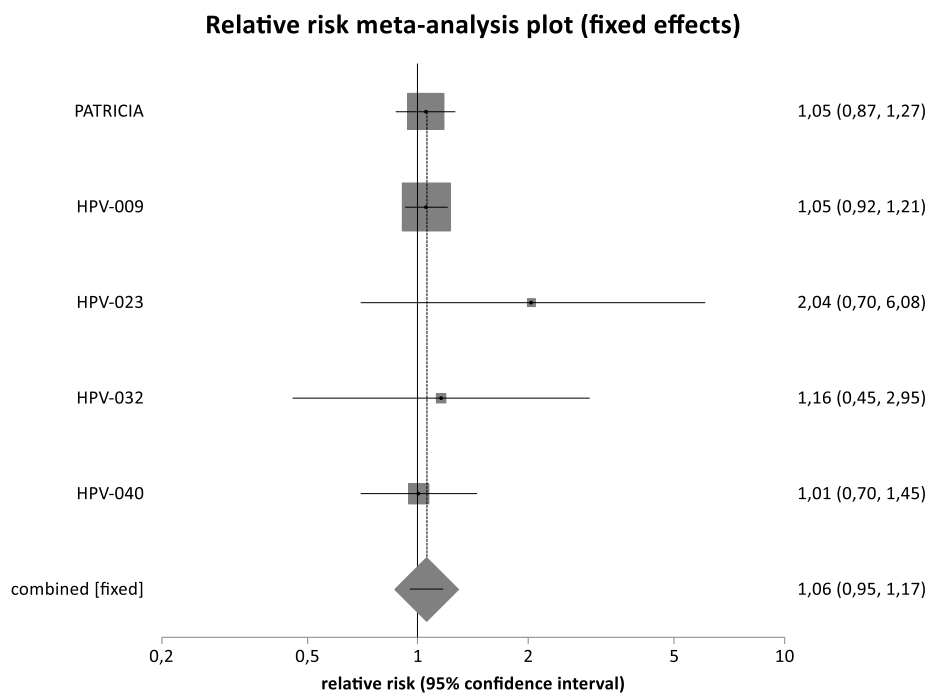
Wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych oceniano w 7 badaniach dla porównania Cervarix® z placebo. Wyniki odnalezionych badań klinicznych wskazują, że szczepienie przeciwko HPV szczepionką Cervarix® nie wpływa istotnie na przebieg ciąży u zaszczepionych kobiet oraz na występowanie wad rozwojowych u noworodków.

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 3 badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wad rozwojowych u niemowląt (RR=1,07 [0,62; 1,83]). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Cervarix® a placebo w odniesieniu do ryzyka poronienia samoistnego (RR=1,06 [0,95; 1,17]) oraz aborcji (RR=0,97 [0,89; 1,06]) (Rysunek 48, Rysunek 49, Rysunek 50, Tabela 58).

Rysunek 48. Wady rozwojowe dla porównania Cervarix® vs PLC



Rysunek 49. Poronienia dla porównania Cervarix® vs PLC



Rysunek 50. Aborcje dla porównania Cervarix® vs PLC

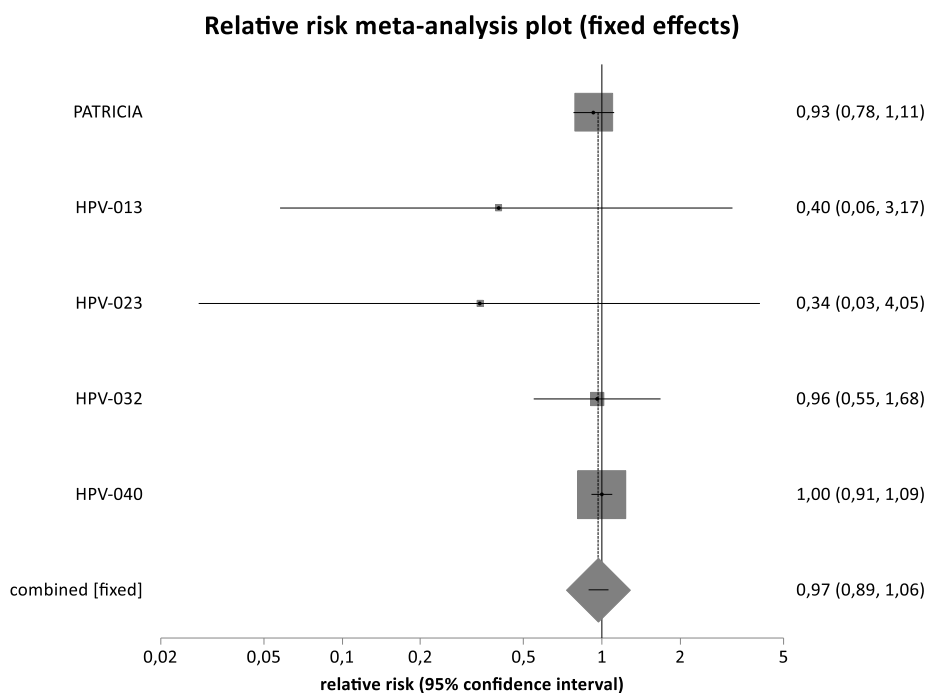


Tabela 58. Wpływ szczepienia na przebieg ciąży dla porównania Cervarix® vs PLC

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|-------------------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|--------------------------|------------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Wady rozwojowe | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 26/2257 | 1,2 | 22/2257 | 1,0 | 1,18 [0,68; 2,06] | 0,002 [-0,004; 0,01] | NS | wysoki |
| HPV-032 | 48 mies. | 0/83 | 0,0 | 1/84 | 1,2 | 0,34 [0,03; 4,05] | -0,01 [-0,08; 0,02] | NS | średni |
| HPV-040 | 4-6 lat | 0/777 | 0,0 | 1/567 | 0,2 | 0,24 [0,02; 2,95] | -0,002 [-0,01; 0,001] | NS | niski |
| Wynik metaanalizy | 44 mies. – 6 lat | 26/3117 | 0,8 | 24/2908 | 0,8 | 1,07 [0,62; 1,83] | 0,001 [-0,004; 0,005] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,447856 (df = 2) P = 0,4848 | | | | | | | | | |
| Poronienia | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 205/2257 | 9,1 | 195/2257 | 8,6 | 1,05 [0,87; 1,27] | 0,004 [-0,01; 0,02] | NS | wysoki |
| HPV-009 | 48 mies. | 451/3394 | 13,3 | 316/2507 | 12,6 | 1,05 [0,92; 1,21] | 0,01 [-0,01; 0,02] | NS | wysoki |
| HPV-023 | 36 mies. | 8/51 | 15,7 | 4/52 | 7,7 | 2,04 [0,70; 6,08] | 0,08 [-0,05; 0,22] | NS | wysoki |
| HPV-032 | 48 mies. | 8/83 | 9,6 | 7/84 | 8,3 | 1,16 [0,45; 2,95] | 0,01 [-0,08; 0,11] | NS | średni |
| HPV-040 | 4-6 lat | 62/777 | 8,0 | 45/567 | 7,9 | 1,01 [0,70; 1,45] | 0,0004 [-0,03; 0,03] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 36 mies. – 6 lat | 734/6562 | 11,2 | 567/5467 | 10,4 | 1,06 [0,95; 1,17] | 0,01 [-0,01; 0,02] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,587006 (df = 4) P = 0,8111 | | | | | | | | | |

| Badania | Okres obserwacji | Cervarix® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Aborcje | | | | | | | | | |
| PATRICIA | 43,7 mies. | 212/2257 | 9,4 | 228/2257 | 10,1 | 0,93 [0,78; 1,11] | -0,01 [-0,02; 0,01] | NS | wysoki |
| HPV-013 | 12 mies. | 1/5 | 20,0 | 1/2 | 50,0 | 0,40 [0,06; 3,17] | -0,30 [-0,82; 0,39] | NS | średni |
| HPV-023 | 36 mies. | 0/51 | 0,0 | 1/52 | 1,9 | 0,34 [0,03; 4,05] | -0,02 [-0,13; 0,03] | NS | średni |
| HPV-032 | 48 mies. | 18/83 | 21,7 | 19/84 | 22,6 | 0,96 [0,55; 1,68] | -0,01 [-0,14; 0,12] | NS | wysoki |
| HPV-038 | 7 mies. | 0/0 | - | 1/1 | 100 | - | - | - | wysoki |
| HPV-040 | 4-6 lat | 454/777 | 58,4 | 332/567 | 58,6 | 1,00 [0,91; 1,09] | -0,001 [-0,05; 0,05] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 7 mies. – 6 lat | 685/3173 | 21,6 | 581/2962 | 19,6 | 0,97 [0,89; 1,06] | -0,01 [-0,02; 0,01] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,622204 (df = 4) P = 0,8048 | | | | | | | | | |

9. Wyniki bezpośredniego porównania Gardasil® vs brak szczepienia przeciwko HPV

9.1. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy

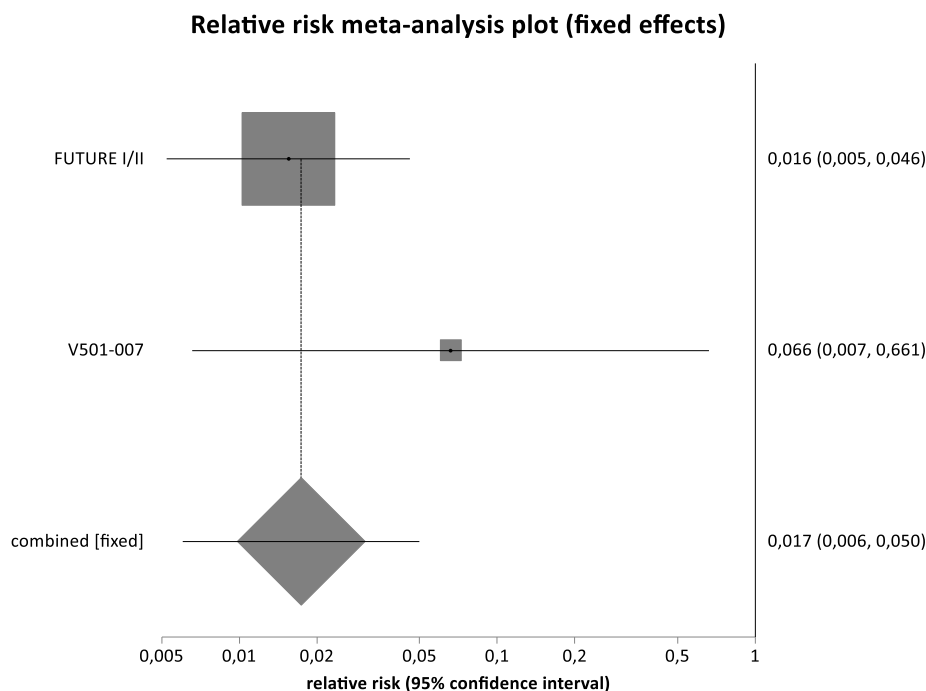
9.1.1. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Gardasil® względem placebo (wyniki dla FUTURE I oraz FUTURE II podano łącznie) podano dane dotyczące liczby kobiet, u których zdiagnozowano śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (CIN) związaną z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18. Zaobserwowano pewne różnice w sposobie prezentacji danych i definicjach punktów końcowych pomiędzy badaniami. W badaniu V501-007 zaprezentowano wyniki dotyczące CIN1-3 związanych z HPV-6/11/16/18, co mogło wynikać z braku AIS lub ich nie oceniano. W badaniu FUTURE I/II natomiast wyniki dla CIN przedstawiono oddzielnie dla każdego stopnia zaawansowania zmiany (zarówno w kohorcie ITT-*naive*, jak również ITT). Na potrzeby niniejszej analizy wyniki dla poszczególnych CIN zostały zsumowane, co mogło spowodować zawyżenie uzyskanych danych w przypadku, gdy u jednej osoby można było wykryć zmiany o różnych stopniach zaawansowania, co jednak, jak się ocenia, mogło potencjalnie wystąpić w pojedynczych przypadkach.

W 3 pracach (FUTURE I/II oraz V501-007) wyniki dotyczące śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 analizowano w kohorcie kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki oraz były seronegatywne i DNA negatywne wobec HPV-16 i HPV-18 na początku badania (populacja ITT-*naive*). We wszystkich uwzględnionych w analizie badaniach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® względem placebo niezależnie od stopnia zaawansowania zmian CIN (Tabela 59).

W kumulacji ilościowej wyników badań klinicznych (model efektów stałych) wykazano, że ryzyko śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia co najmniej 1 (CIN1+) związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 jest istotnie statystycznie niższe w grupie Gardasil® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,02 [0,01; 0,05]). NNT wynosi 25 [22; 29], co oznacza, że stosując u 25 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN1+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie wynoszącym średnio 3-5 lat. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 51, Tabela 59).

Rysunek 51. CIN1+ związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive)



Tylko w jednej pracy prezentującej zbiorcze wyniki dla badań FUTURE I i FUTURE II podano informacje dotyczące ryzyka występowania śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy w stopniu co najmniej 2 lub nieinwazyjnego gruczolakoraka szyjki macicy (CIN2+) związanych z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18. W pracy tej wykazano, że ryzyko CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 jest istotnie statystycznie niższe w grupie Gardasil® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,01 [0,001; 0,05]). NNT wynosi 53 [43; 64], co oznacza, że stosując u 53 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie wynoszącym średnio 3,6 lat (Tabela 59).

Tylko w jednej pracy prezentującej zbiorcze wyniki dla badań FUTURE I i FUTURE II podano także informacje dotyczące ryzyka występowania śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy w stopniu 3 lub nieinwazyjnego gruczolakoraka szyjki macicy (CIN3+) związanych z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18. W pracy tej wykazano, że ryzyko CIN3+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 jest istotnie statystycznie niższe w grupie Gardasil® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,01 [0,001; 0,11]). NNT wynosi 107 [80; 143], co oznacza, że stosując u 107 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN3+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie wynoszącym średnio 3,6 lat (Tabela 59).

Tabela 59. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|---------------|------------|-----------------|------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II# | 3,6 lat | 3/4616 | 0,1 | 196/4680 | 4,2 | 0,02 [0,01; 0,05] | -0,04 [-0,05; -0,04] | 25 [22; 28] | wysoki |
| V501-007* | 3-5 lat | 0/258 | 0,0 | 7/256 | 2,7 | 0,07 [0,01; 0,66] | -0,03 [-0,06; -0,02] | 37 [17; 63] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 3-5 lat | 3/4874 | 0,1 | 203/4936 | 4,1 | 0,02 [0,01; 0,05] | -0,04 [-0,05; -0,03] | 25 [22; 29] | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,877681 (df = 1) P = 0,3488 | | | | | | | | | |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II# | 3,6 lat | 0/4616 | 0,0 | 89/4680 | 1,9 | 0,01 [0,001; 0,05] | -0,019 [-0,024; -0,016] | 53 [43; 64] | wysoki |
| CIN3+ | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II# | 3,6 lat | 0/4616 | 0,0 | 44/4680 | 0,9 | 0,01 [0,001; 0,11] | -0,01 [-0,013; -0,007] | 107 [80; 143] | wysoki |

ITT-naive - osoby, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki, seronegatywne i DNA negatywne wobec danego typu wirusa na początku badania, u których odbyła się przynajmniej jedna wizyta kontrolna;

*- CIN1-3 związane z HPV-6/11/16/18;

- w ramach niniejszej analizy przeprowadzono własne obliczenia według wzoru: CIN1+= CIN1+CIN2+CIN3+AIS; CIN2+=CIN2+CIN3+AIS; CIN3+=CIN3+AIS; istnieje możliwość, iż jedna osoba mogła być uwzględniona w >1 kategorii, co może skutkować zawyżeniem wyników w poszczególnych kategoriach

Poniżej przedstawiono wyniki badania FUTURE I/II dla poszczególnych stopni zaawansowania CIN. Istotnie statystycznie mniejsze ryzyko CIN w grupie Gardasil® w porównaniu do grupy placebo wykazano niezależnie od stopnia zaawansowania zmiany (Tabela 60).

Tabela 60. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy w poszczególnych stopniach zaawansowania związana z zakażeniem HPV-16/18 (FUTURE I/II) dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-------------|------------------|-----------|-----|----------|-----|--------------------|------------------------|---------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1 | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 3,6 lat | 3/4616 | 0,1 | 107/4680 | 2,3 | 0,03 [0,01; 0,08] | -0,022 [-0,03; -0,018] | 46 [38; 55] | wysoki |
| CIN2 | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 3,6 lat | 0/4616 | 0,0 | 45/4680 | 1,0 | 0,01 [0,001; 0,11] | -0,01 [-0,013; -0,007] | 105 [77; 136] | wysoki |
| CIN3 | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 3,6 lat | 0/4616 | 0,0 | 41/4680 | 0,9 | 0,01 [0,001; 0,12] | -0,01 [-0,012; -0,007] | 115 [83; 151] | wysoki |

Tylko w jednej pracy prezentującej zbiorcze wyniki dla badań FUTURE I i FUTURE II wyniki dotyczące występowania śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 analizowano także w kohorcie kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki,

bez względu na ich status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania (populacja ITT). W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® względem placebo niezależnie od stopnia zaawansowania zmian w okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat (Tabela 61).

Wyniki pracy FUTURE I/II wskazują, że ryzyko CIN1+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 jest istotnie statystycznie niższe w grupie Gardasil® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,43 [0,38; 0,49]). NNT wynosi 23 [20; 27], co oznacza, że stosując u 23 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN1+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie wynoszącym średnio 3,6 lat (Tabela 61).

Wyniki pracy FUTURE I/II wskazują również, że ryzyko CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 jest istotnie statystycznie niższe w grupie Gardasil® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,52 [0,43; 0,61]). NNT wynosi 50 [40; 67], co oznacza, że stosując u 50 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie wynoszącym średnio 3,6 lat (Tabela 61).

W pracy FUTURE I/II wykazano także, że ryzyko CIN3+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 jest istotnie statystycznie niższe w grupie Gardasil® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,55 [0,44; 0,70]). NNT wynosi 101 [72; 165], co oznacza, że stosując u 101 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć CIN3+ związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 w okresie wynoszącym średnio 3,6 lat (Tabela 61).

Tabela 61. Śródnaślónkowa neoplazja szyjki macicy zwiázana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------|-----------|-----|----------|-----|-------------------|------------------------|---------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II# | 3,6 lat | 284/8562 | 3,3 | 664/8598 | 7,7 | 0,43 [0,38; 0,49] | -0,04 [-0,05; -0,037] | 23 [20; 27] | wysoki |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II# | 3,6 lat | 185/8562 | 2,2 | 360/8598 | 4,2 | 0,52 [0,43; 0,61] | -0,02 [-0,03; -0,015] | 50 [40; 67] | wysoki |
| CIN3+ | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II# | 3,6 lat | 106/8562 | 1,2 | 192/8598 | 2,2 | 0,55 [0,44; 0,70] | -0,01 [-0,014; -0,006] | 101 [72; 165] | wysoki |

Populacja ITT - obejmuje wszystkie zaszczepione osoby, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki i u których odbyła się przynajmniej jedna wizyta kontrolna, bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania;

- przeprowadzono własne obliczenia wg wzoru: CIN1+= CIN1+CIN2+CIN3+AIS; CIN2+=CIN2+CIN3+AIS; CIN3+=CIN3+AIS; istnieje możliwość, iż jedna osoba mogła być uwzględniona w >1 kategorii, co może skutkować zawyżeniem wyników w poszczególnych kategoriach

Poniżej przedstawiono wyniki badania FUTURE I/II dla poszczególnych stopni zaawansowania CIN. Istotnie statystycznie mniejsze ryzyko CIN w grupie Gardasil® w porównaniu do grupy placebo wykazano niezależnie od stopnia zaawansowania zmiany (Tabela 62).

Tabela 62. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy w poszczególnych stopniach zaawansowania związana z zakażeniem HPV-16/18 w badaniu FUTURE I/II dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-------------|------------------|-----------|-----|----------|-----|----------------------|---------------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1 | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 3,6 lat | 99/8562 | 3,3 | 304/8598 | 7,7 | 0,33 [0,26; 0,41] | -0,024 [-0,03; -0,02] | 43 [36; 52] | wysoki |
| CIN2 | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 3,6 lat | 79/8562 | 2,2 | 168/8598 | 4,2 | 0,47 [0,36; 0,62] | -0,01 [-0,014; -0,007] | 97 [72; 147] | wysoki |
| CIN3 | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 3,6 lat | 100/8562 | 1,2 | 177/8598 | 2,2 | 0,57 [0,45; 0,72] | -0,01 [-0,013; -0,051] | 113 [79; 194] | wysoki |

9.1.2. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa

Tylko w jednej publikacji, będącej analizą zbiorczą wyników dwóch badań klinicznych (FUTURE I oraz FUTURE II) podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których zdiagnozowano śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (CIN) związaną z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa.

W okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat w grupie osób zaszczepionych szczepionką Gardasil® (N=4 616) stwierdzono 272 przypadki CIN1+ oraz 77 przypadków CIN2+ związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ HPV wykryty w zmianach chorobowych, natomiast w grupie kontrolnej (N=4 680) stwierdzono odpowiednio 390 oraz 136 takich przypadków. Analiza została przeprowadzona w populacji kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, były HPV DNA negatywne wobec 14 typów HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), seronegatywne wobec HPV-6/11/16 i 18 na początku badania oraz miały prawidłowy wynik badania cytologicznego (populacja ITT-naive).

Zarówno w odniesieniu do ryzyka CIN1+, jak również CIN2+ zaobserwowano istotnie statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio RR=0,71 [0,61; 0,82] oraz RR=0,57 [0,44; 0,76]). Dla zmian CIN1+ wartość NNT wynosi 41 [29; 72], co oznacza, że stosując u 41 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia co najmniej 1 związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa w okresie średnio 3,6 lat. Dla zmian CIN2+ NNT wynosi natomiast

81 [54; 158], co oznacza, że stosując u 81 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia co najmniej 2 związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa w okresie średnio 3,6 lat (Tabela 63).

Tabela 63. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naïve)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------|-----------|-----|----------|-----|-------------------|-----------------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 3,6 lat | 272/4616 | 5,9 | 390/4680 | 8,3 | 0,71 [0,61; 0,82] | -0,02 [-0,03; -0,01] | 41 [29; 72] | wysoki |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 3,6 lat | 77/4616 | 1,7 | 136/4680 | 2,9 | 0,57 [0,44; 0,76] | -0,01 [-0,02; -0,006] | 81 [54; 158] | wysoki |

W kohorcie ITT (kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status serologiczny lub też obecność infekcji HPV na początku badania) dla okresu obserwacji wynoszącego średnio 3,6 lat w grupie osób zaszczepionych szczepionką Gardasil® (N=8 562) stwierdzono natomiast 975 przypadków CIN1+ i 421 przypadków CIN2+ bez względu na typ HPV wykryty w zmianach chorobowych, a w grupie placebo (N=8 598) odpowiednio 1 199 i 520 takich przypadków.

Zarówno w odniesieniu do ryzyka CIN1+, jak również CIN2+ zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,82 [0,75; 0,88] i RR=0,81 [0,72; 0,92]). Dla zmian CIN1+ wartość NNT wynosi 40 [29; 64], co oznacza, że stosując u 40 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia co najmniej 1 związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa w okresie średnio 3,6 lat. Dla zmian CIN2+ wartość NNT wynosi natomiast 89 [56; 223], co oznacza, że stosując u 89 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia co najmniej 2 związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa w okresie średnio 3,6 lat (Tabela 64).

Tabela 64. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------|-----------|------|-----------|------|-------------------|-----------------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 3,6 lat | 975/8562 | 11,4 | 1199/8598 | 13,9 | 0,82 [0,75; 0,88] | -0,03 [-0,04; -0,02] | 40 [29; 64] | wysoki |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 3,6 lat | 421/8562 | 4,9 | 520/8598 | 6,0 | 0,81 [0,72; 0,92] | -0,01 [-0,02; -0,005] | 89 [56; 223] | wysoki |

9.1.3. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-16/18

Tylko w jednej publikacji, będącej analizą zbiorczą wyników dwóch badań klinicznych (FUTURE I oraz FUTURE II) podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których zdiagnozowano śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (CIN) wywołaną przez 10 typów HPV niezawartych w szczepionce (HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), ale filogenetycznie związanych z HPV-16 lub HPV-18.

W kohorcie ITT-naive (kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, były HPV DNA negatywne wobec 14 typów HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), seronegatywne wobec HPV-6/11/16 i 18 na początku badania oraz miały prawidłowy wynik badania cytologicznego) stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do placebo w odniesieniu do ryzyka CIN1+ i CIN2+ niezależnie od ustalonych grup typów HPV, które powodowały chorobę z wyjątkiem grupy HPV-39, 45, 59 (Tabela 65).

Tabela 65. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive)

| Badanie | Typ wirusa | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|--|------------------|-----------|-----|----------|-----|-------------------|------------------------|------------------|--------|
| | | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II* | HPV-31, 45 | 3,6 lat | 34/4616 | 0,7 | 61/4680 | 1,3 | 0,57 [0,37; 0,86] | -0,006 [-0,01; -0,002] | 177 [101; 620] | wysoki |
| | HPV-31, 33, 45, 52, 58 | | 103/4616 | 2,2 | 147/4680 | 3,1 | 0,71 [0,55; 0,91] | -0,01 [-0,02; -0,003] | 110 [64; 394] | wysoki |
| | HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 | | 205/4616 | 4,4 | 270/4680 | 5,8 | 0,77 [0,65; 0,92] | -0,01 [-0,02; -0,004] | 76 [45; 231] | wysoki |
| | HPV-31, 33, 35, 52, 58 | | 101/4616 | 2,2 | 150/4680 | 3,2 | 0,68 [0,53; 0,88] | -0,01 [-0,02; -0,004] | 99 [60; 278] | wysoki |
| | HPV-39, 45, 59 | | 54/4616 | 1,2 | 75/4680 | 1,6 | 0,73 [0,52; 1,03] | 0,004 [-0,01; 0,0004] | NS | wysoki |
| CIN2+ | | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II* | HPV-31, 45 | 3,6 lat | 11/4616 | 0,2 | 27/4680 | 0,6 | 0,41 [0,21; 0,82] | 0,003 [-0,01; -0,001] | 296 [161; 1 195] | wysoki |
| | HPV-31, 33, 45, 52, 58 | | 44/4616 | 1,0 | 66/4680 | 1,4 | 0,68 [0,46; 0,99] | -0,005 [-0,01; 0,0002] | 219 [110; 5 650] | wysoki |
| | HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 | | 62/4616 | 1,3 | 93/4680 | 2,0 | 0,68 [0,49; 0,93] | -0,01 [-0,01; -0,001] | 156 [86; 800] | wysoki |
| | HPV-31, 33, 35, 52, 58 | | 44/4616 | 1,0 | 69/4680 | 1,5 | 0,65 [0,44; 0,94] | -0,005 [-0,01; -0,001] | 192 [102; 1 299] | wysoki |
| | HPV-39, 45, 59 | | 11/4616 | 0,2 | 21/4680 | 0,4 | 0,53 [0,26; 1,08] | 0,002 [-0,005; 0,0003] | NS | średni |

*- włączono kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, seronegatywne i DNA negatywne przeciwko HPV-6, 11, 16, 18; DNA negatywne wobec HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59, z wynikiem cytologii prawidłowym

W kohorcie ITT (kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na status serologiczny lub też obecność infekcji HPV na początku badania) istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do placebo po średnio 3,6 latach w odniesieniu do ryzyka CIN1+ stwierdzono jedynie w wybranych grupach typów HPV, które wywoływały chorobę. Istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® względem placebo wykazano w przypadku CIN1+ związanych z infekcją typami HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 oraz typami HPV-31, 33, 35, 52, 58. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami stwierdzono natomiast w przypadku CIN1+ związanych z HPV-39, 45, 59. W przypadku ryzyka CIN2+ związanych z zakażeniem HPV-31 lub 45, jak również CIN2+ związanych z HPV-31, 33, 45, 52 lub 58 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Gardasil® a placebo w okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat (Tabela 66).

Tabela 66. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT)

| Badanie | Typ wirusa | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|--|------------------|-----------|-----|----------|-----|-------------------|-----------------------|--------------|--------|
| | | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 | 3,6 lat | 696/8562 | 8,1 | 818/8598 | 9,5 | 0,85 [0,78; 0,94] | -0,01 [-0,02; -0,005] | 73 [45; 187] | wysoki |
| | HPV-31, 33, 35, 52, 58 | | 420/8562 | 4,9 | 519/8598 | 6,0 | 0,81 [0,72; 0,92] | -0,01 [-0,02; -0,005] | 89 [56; 222] | wysoki |
| | HPV-39, 45, 59 | | 182/8562 | 2,1 | 213/8598 | 2,5 | 0,86 [0,71; 1,04] | 0,004 [-0,01; 0,001] | NS | wysoki |
| CIN2+ | | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | HPV-31, 45 | 3,6 lat | 84/8562 | 1,0 | 107/8598 | 1,2 | 0,79 [0,59; 1,05] | 0,003 [-0,01; 0,001] | NS | wysoki |
| | HPV-31, 33, 45, 52, 58 | | 216/8562 | 2,5 | 253/8598 | 2,9 | 0,86 [0,72; 1,03] | 0,004 [-0,01; 0,001] | NS | wysoki |

9.2. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy

9.2.1. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-16/18

Tylko w jednej publikacji, będącej analizą zbiorczą wyników dwóch badań klinicznych (FUTURE I i FUTURE II) podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których zdiagnozowano nieinwazyjnego gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18. Okres obserwacji w tych badaniach wynosił średnio 3,6 lat (Tabela 67).

W kohorcie ITT-naive rak *in situ* związany z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 wystąpił u 3 z 4 680 osób z grupy placebo, natomiast w grupie 4 616 kobiet zaszczepionych szczepionką Gardasil® nie stwierdzono takiego przypadku. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic

między grupami w odniesieniu do ryzyka raka *in situ* (RR=0,14 [0,01; 1,55]) (różnice wyników dla parametrów bezwzględnych są istotne statystycznie; ze względu na brak przypadków w grupie badanej, wyniki analizy obarczone są pewnym błędem oszacowania).

Analiza przeprowadzona w populacji kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania (kohorta ITT), również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR=0,40 [0,16; 1,002]). W okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat w grupie 8 562 kobiet zaszczepionych szczepionką Gardasil® oraz w grupie placebo liczącej 8 598 kobiet stwierdzono odpowiednio 6 oraz 15 przypadków raka *in situ* (Tabela 67).

Tabela 67. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|---------------|------------------|-----------|-----|---------|-----|--------------------|--------------------------|---------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 0/4616 | 0,0 | 3/4680 | 0,1 | 0,14 [0,01; 1,55] | -0,001 [-0,002; <-0,001] | 1 565 [456; 43 479] | średni |
| FUTURE I/II** | | 6/8562 | 0,1 | 15/8598 | 0,2 | 0,40 [0,16; 1,002] | -0,001 [-0,002; <-0,001] | NS | wysoki |

* - populacja ITT-naive; ** - populacja ITT

9.2.2. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa

Tylko w jednej publikacji, będącej analizą zbiorczą wyników dwóch badań klinicznych (FUTURE I oraz FUTURE II) podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których wystąpił nieinwazyjny gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV niezależnie od typu wirusa. Okres obserwacji w tych badaniach wynosił średnio 3,6 lat (Tabela 68).

W kohorcie ITT-naive rak *in situ* wystąpił u 3 z 4 680 osób z grupy placebo, natomiast w grupie 4 616 kobiet zaszczepionych szczepionką Gardasil® nie stwierdzono takiego przypadku. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka raka *in situ* (RR=0,14 [0,01; 1,55]) (różnice wyników dla parametrów bezwzględnych są istotne statystycznie; ze względu na brak przypadków w grupie badanej, wyniki analizy obarczone są pewnym błędem oszacowania).

Analiza przeprowadzona w populacji kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania (kohorta ITT), wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka raka *in situ* (RR=0,38 [0,15; 0,93]). NNT wynosi 863 [418; 10 205], co oznacza, że stosując u 863 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć nieinwazyjnego

gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV niezależnie od typu wirusa w okresie 3,6 lat (Tabela 68).

Tabela 68. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|---------------|------------------|-----------|-----|---------|-----|----------------------|-----------------------------|------------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 0/4616 | 0,0 | 3/4680 | 0,1 | 0,14 [0,01; 1,55] | -0,001 [-0,002; -0,0001] | 1 565 [456; 43 479] | średni |
| FUTURE I/II** | | 6/8562 | 0,1 | 16/8598 | 0,2 | 0,38 [0,15; 0,93] | -0,001 [-0,002; -0,001] | 863 [418; 10 205] | wysoki |

* - populacja ITT-naïve; ** - populacja ITT.

9.2.3. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18

Tylko w jednej publikacji, będącej analizą zbiorczą wyników dwóch badań klinicznych (FUTURE I oraz FUTURE II) podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których wystąpił nieinwazyjny gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem wirusem HPV niezawartym w szczepionce. Okres obserwacji w tych badaniach wynosił średnio 3,6 lat.

Analiza przeprowadzona w populacji kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania (kohorta ITT), nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka AIS związanego z zakażeniem HPV-31 lub 45 (RR=0,33 [0,03; 4,07]) (jeden przypadek w grupie placebo oraz brak ocenianego rozpoznania w grupie Gardasil®), ani AIS związanego z zakażeniem HPV-31, 33, 45, 52 i 58 (RR=0,20 [0,03; 1,30]) (5 przypadków w grupie placebo oraz 1 przypadek w grupie Gardasil®) (Tabela 69).

Tabela 69. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT)

| Badanie | Typ wirusa | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-------------|------------------------|------------------|-----------|------|--------|------|----------------------|-----------------------------|--------------|--------|
| | | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I/II | HPV-31, 45 | 3,6 lat | 0/8562 | 0,0 | 1/8598 | <0,1 | 0,33 [0,03; 4,07] | -0,0001 [-0,001; 0,0002] | NS | średni |
| | HPV-31, 33, 45, 52, 58 | | 1/8562 | <0,1 | 5/8598 | 0,1 | 0,20 [0,03; 1,30] | -0,0005 [-0,001; 0,0001] | NS | średni |

9.3. Inwazyjny rak szyjki macicy

W badaniach FUTURE I/II nie stwierdzono raka szyjki macicy u żadnej z kobiet ani w grupie badanej, ani w grupie kontrolnej w okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 roku. W pozostałych pracach nie oceniano częstości występowania tego punktu końcowego. Kobiety uczestniczące w badaniach klinicznych były stale monitorowane, a w przypadku wykrycia śródnałtkowej neoplazji szyjki macicy lub raka przedinwazyjnego szyjki macicy rozpoczynano odpowiednią terapię w zależności od stopnia zaawansowania zmiany przednowotworowej lub postaci przedinwazyjnej raka szyjki macicy.

9.4. Skuteczność szczepień we wskazaniach innych niż profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy i raka szyjki macicy

9.4.1. Śródnałtkowa neoplazja sromu/pochwy związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18

W dwóch pracach, w tym jednej będącej analizą zbiorczą wyników dwóch badań klinicznych (FUTURE I oraz FUTURE II) podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których zdiagnozowano śródnałtkową neoplazję sromu (VIN) lub pochwy (VaIN) w stopniu 1 związaną z zakażeniem wirusem HPV zawartym w szczepionce.

W okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat w grupie osób zaszczepionych szczepionką Gardasil® (N=4 689) stwierdzono jeden przypadek VIN/VaIN w stopniu 1 związany z zakażeniem HPV obecnym w szczepionce, natomiast w grupie kontrolnej (N=4 735) stwierdzono 21 takich przypadków. Analizę przeprowadzono w populacji kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, były HPV DNA negatywne wobec 10 typów HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), seronegatywne i DNA negatywne wobec HPV-6/11/16 i 18 na początku badania oraz miały prawidłowy wynik badania cytologicznego (ITT-*naive*).

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do ryzyka VIN/VaIN w stopniu 1 związanej z zakażeniem HPV obecnym w szczepionce (RR=0,05 [0,01; 0,28]). NNT wynosi 237 [152; 391], co oznacza, że stosując u 237 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć śródnałtkowej neoplazji sromu lub pochwy stopnia 1 związanej z zakażeniem HPV-6/11/16/18 w okresie średnio 3,6 lat. Istotne statystycznie różnice wykazano również, biorąc pod uwagę zakażenie wirusem HPV niskiego ryzyka (HPV-6/11) zawartego w szczepionce (RR=0,08 [0,01; 0,50]), jak i wysokiego ryzyka (HPV-16/18) zawartego w szczepionce (RR=0,04 [0,004; 0,37]) (Tabela 70).

Tabela 70. Śródnabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 1 związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naïve)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|-----------|------|---------|-----|-----------------------|----------------------------|-------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| VIN/VaIN stopnia 1 związana zakażeniem HPV-6/11/16/18 | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 1/4689 | <0,1 | 21/4735 | 0,4 | 0,05 [0,01; 0,28] | -0,004 [-0,007; -0,003] | 237 [152; 391] | wysoki |
| VIN/VaIN stopnia 1 związana zakażeniem HPV-6/11 | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 1/4689 | <0,1 | 12/4735 | 0,3 | 0,08 [0,01; 0,50] | -0,002 [-0,004; -0,001] | 431 [237; 996] | wysoki |
| VIN/VaIN stopnia 1 związana zakażeniem HPV-16/18 | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 0/4689 | 0,0 | 13/4735 | 0,3 | 0,04 [0,004; 0,37] | -0,003 [-0,005; -0,002] | 365 [202; 568] | wysoki |

* - w analizie uwzględniono kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo i zostały poddane obserwacji, w momencie włączenia do badania były seronegatywne i HPV DNA negatywne wobec HPV-6/11/16/18; były HPV DNA negatywne wobec 10 typów nieszczepionkowych, w tym HPV-31/ 33/ 35/ 39/ 45/ 51/ 52/ 56/ 58/ 59; oraz wynik badania cytologicznego był w normie;

** - w analizie uwzględniono kobiety, które były seronegatywne i miały ujemny wynik HPV DNA w teście PCR wobec HPV-6/11/16/18 w dniu 1, bez względu na naruszenia protokołu oraz wynik badania cytologicznego w dniu włączenia do badania

We włączonym do analizy badaniu klinicznym przeprowadzono również analizę w populacji kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na obecność infekcji/chorób związanych z zakażeniem HPV przed szczepieniem (populacja ITT). W okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat w grupie osób zaszczepionych szczepionką Gardasil® (N=8 689) stwierdzono 12 przypadków VIN/VaIN w stopniu 1 związanych z zakażeniem HPV obecnym w szczepionce, natomiast w grupie kontrolnej (N=8 702) stwierdzono 50 takich przypadków.

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do ryzyka VIN/VaIN w stopniu 1 związanej z zakażeniem wirusem HPV obecnym w szczepionce (RR=0,24 [0,13; 0,45]). NNT wynosi 230 [159; 373], co oznacza, że stosując u 230 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć śródnabłonkowej neoplazji sromu lub pochwy stopnia 1 związanej z zakażeniem HPV-6/11/16/18 w okresie średnio 3,6 lat. Istotne statystycznie różnice wykazano również, biorąc pod uwagę zakażenie wirusem HPV niskiego ryzyka (HPV-6/11) zawartego w szczepionce (RR=0,32 [0,16; 0,65]), jak i wysokiego ryzyka (HPV-16/18) zawartego w szczepionce (RR=0,13 [0,04; 0,39]) (Tabela 71).

Tabela 71. Śródnabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 1 związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|-----------|-----|---------|-----|----------------------|----------------------------|-------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| VIN/VaIN stopnia 1 związana zakażeniem HPV-6/11/16/18 | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 12/8689 | 0,1 | 50/8702 | 0,6 | 0,24 [0,13; 0,45] | -0,004 [-0,006; -0,003] | 230 [159; 373] | wysoki |
| VIN/VaIN stopnia 1 związana zakażeniem HPV-6/11 | | | | | | | | | |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|-----------|------|---------|-----|----------------------|----------------------------|-------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 10/8689 | 0,1 | 31/8702 | 0,4 | 0,32 [0,16; 0,65] | -0,002 [-0,004; -0,001] | 415 [250; 981] | wysoki |
| VIN/VaIN stopnia 1 związana zakażeniem HPV-16/18 | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 3/8689 | <0,1 | 24/8702 | 0,3 | 0,13 [0,04; 0,39] | -0,002 [-0,004; -0,001] | 415 [264; 739] | wysoki |

*- analiza w kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na obecność infekcji/chorób związanych z zakażeniem HPV przed szczepieniem;

** - do analizy włączono kobiety, bez względu na status serologiczny czy też obecność infekcji lub choroby związanej HPV na początku badania, bez względu na naruszenia protokołu badawczego oraz wynik badania cytologicznego w dniu włączenia do badania

W dwóch pracach, w tym jednej będącej analizą zbiorczą wyników dwóch badań klinicznych (FUTURE I oraz FUTURE II) podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których zdiagnozowano śródnabłonkową neoplazję sromu (VIN) lub pochwy (VaIN) w stopniu 2 lub 3 związaną z zakażeniem wirusem HPV zawartym w szczepionce.

W pracy, w której przedstawiono wyniki zbiorcze badań FUTURE I oraz FUTURE II, analiza została przeprowadzona m. in. w populacji kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, były HPV DNA negatywne wobec 10 typów HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), seronegatywne i DNA negatywne wobec HPV-6/11/16/18 na początku badania oraz miały prawidłowy wynik badania cytologicznego (populacja ITT-naive). W okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat w grupie osób zaszczepionych szczepionką Gardasil® (N=4 689) stwierdzono jeden przypadek VIN/VaIN w stopniu 2 lub 3 związany z zakażeniem HPV obecnym w szczepionce, natomiast w grupie kontrolnej (N=4 735) stwierdzono 22 takie przypadki. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do ryzyka VIN/VaIN w stopniu 2 lub 3 związanej z zakażeniem HPV obecnym w szczepionce (RR=0,05 [0,01; 0,27]). NNT wynosi 226 [147; 366], co oznacza, że stosując u 226 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć śródnabłonkowej neoplazji sromu lub pochwy stopnia 2 lub 3 związanej z zakażeniem HPV-6/11/16/18 w okresie średnio 3,6 lat. Istotne statystycznie różnice wykazano również, biorąc pod uwagę zakażenie wirusem HPV niskiego ryzyka (HPV-6/11) zawartego w szczepionce (RR=0,09 [0,01; 0,94]), jak i wysokiego ryzyka (HPV-16/18) zawartego w szczepionce (RR=0,05 [0,01; 0,30]) (Tabela 72).

Tabela 72. Śródnabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 2 lub 3 związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|-----------|---|-----|---|-------------|-------------|--------------|-------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| VIN/VaIN stopnia 2 lub 3 związana zakażeniem HPV-6/11/16/18 | | | | | | | | | |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE | |
|---|------------------|-----------|-----|---------|-----|-------------------|-------------------------|------------------|--------|--|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 1/4689 | 0,0 | 22/4735 | 0,5 | 0,05 [0,01; 0,27] | -0,004 [-0,007; -0,003] | 226 [147; 366] | wysoki | |
| VIN/VaIN stopnia 2 lub 3 związana zakażeniem HPV-6/11 | | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 0/4689 | 0,0 | 5/4735 | 0,1 | 0,09 [0,01; 0,94] | -0,001 [-0,003; 0,0004] | 948 [363; 2 233] | wysoki | |
| VIN/VaIN stopnia 2 lub 3 związana zakażeniem HPV-16/18 | | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 1/4689 | 0,0 | 20/4735 | 0,4 | 0,05 [0,01; 0,30] | -0,004 [-0,006; -0,002] | 250 [159; 419] | wysoki | |

*- w analizie uwzględniono kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo i zostały poddane obserwacji, w momencie włączenia do badania były seronegatywne i HPV DNA negatywne wobec HPV-6/11/16/18; były HPV DNA negatywne wobec 10 typów nieszczepionkowych, w tym HPV-31/ 33/ 35/ 39/ 45/ 51/ 52/ 56/ 58/ 59; oraz wynik badania cytologicznego był w normie;

** w analizie uwzględniono kobiety, które były seronegatywne i miały ujemny wynik HPV DNA w teście PCR wobec HPV-6/11/16/18 w dniu 1, bez względu na naruszenia protokołu oraz wynik badania cytologicznego w dniu włączenia do badania

Analiza w kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na obecność infekcji/chorób związanych z zakażeniem HPV przed szczepieniem (populacja ITT), również została przeprowadzona w pracy, w której przedstawiono wyniki zbiorcze badań FUTURE I oraz FUTURE II. W okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat w grupie osób zaszczepionych szczepionką Gardasil® (N=8 689) stwierdzono 9 przypadków VIN/VaIN w stopniu 2 lub 3 związanej z zakażeniem HPV obecnym w szczepionce, natomiast w grupie kontrolnej (N=8 702) stwierdzono 42 takie przypadki. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do ryzyka VIN/VaIN w stopniu 2 lub 3 związanej z zakażeniem HPV obecnym w szczepionce (RR=0,21 [0,11; 0,43]). NNT wynosi 264 [180; 440], co oznacza, że stosując u 264 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć śródnamłonkowej neoplazji sromu lub pochwy stopnia 2 lub 3 związanej z zakażeniem HPV-6/11/16/18 w okresie średnio 3,6 lat. Istotne statystycznie różnice wykazano również, biorąc pod uwagę zakażenie wirusem HPV niskiego ryzyka (HPV-6/11) zawartego w szczepionce (RR=0,09 [0,02; 0,55]), jak również wysokiego ryzyka (HPV-16/18) zawartego w szczepionce (RR=0,24 [0,12; 0,50]) (Tabela 73).

Tabela 73. Śródnamłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 2 lub 3 związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE | |
|--|------------------|-----------|------|---------|-----|-------------------|-------------------------|------------------|--------|--|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | | |
| VIN/VaIN stopnia 2 lub 3 związana zakażeniem HPV-6/11/16/18 | | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 9/8689 | 0,1 | 42/8702 | 0,5 | 0,21 [0,11; 0,43] | -0,004 [-0,006; -0,002] | 264 [180; 440] | wysoki | |
| VIN/VaIN stopnia 2 lub 3 związana zakażeniem HPV-6/11 | | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 1/8689 | <0,1 | 11/8702 | 0,1 | 0,09 [0,02; 0,55] | -0,001 [-0,002; 0,0005] | 871 [463; 2 198] | wysoki | |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|-----------|-----|---------|-----|----------------------|----------------------------|-------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| VIN/VaIN stopnia 2 lub 3 związana zakażeniem HPV-16/18 | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 9/8689 | 0,1 | 37/8702 | 0,4 | 0,24 [0,12; 0,50] | -0,003 [-0,005; -0,002] | 311 [204; 566] | wysoki |

*- analiza w kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na obecność infekcji/chorób związanych z zakażeniem HPV przed szczepieniem;

** - do analizy włączono kobiety, bez względu na status serologiczny czy też obecność infekcji lub choroby związanej HPV na początku badania, bez względu na naruszenia protokołu badawczego oraz wynik badania cytologicznego w dniu włączenia do badania

W pracy Garland 2007 prezentującej wyniki badania FUTURE I opisano jeden przypadek raka płaskonabłonkowego zlokalizowanego w kroczu, który zdiagnozowano w 24 miesiącu u kobiety, która otrzymała trzy dawki szczepionki Gardasil®. Osoba ta była seronegatywna i DNA negatywna wobec wirusów HPV typu szczepionkowego oraz 7 innych onkogennych typów HPV, jak również miała negatywny wynik badania cytologicznego. Badanie materiału pobranego ze zmiany, nie wykazało obecności DNA wirusa HPV typu szczepionkowego, jak i 10 innych onkogennych typów HPV. Wynik badania cytologicznego był negatywny podczas wszystkich zaplanowanych wizyt (miesiące 7, 12, 18, 24, 30 i 36). Wymazy z szyjki macicy i pochwy pobrane podczas tych wizyt były ujemne na obecność HPV, z wyjątkiem 24 miesiąca, kiedy wymaz uzyskany z zewnętrznych narządów płciowych (z okolic sromu, krocza i okolicy odbytu) był dodatni na obecność HPV-16 i HPV-59. W badaniu nie zidentyfikowano żadnych nowotworów związanych z jakimkolwiek wirusem HPV typu szczepionkowego.

9.4.2. Śródnabłonkowa neoplazja sromu/pochwy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa

Tylko w jednej publikacji, będącej analizą zbiorczą wyników dwóch badań klinicznych (FUTURE I oraz FUTURE II) podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których zdiagnozowano śródnabłonkową neoplazję sromu (VIN) lub pochwy (VaIN) w stopniu 1 związaną z zakażeniem wirusem HPV bez względu na jego typ.

W okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat w grupie osób zaszczepionych szczepionką Gardasil® (N=4 689) stwierdzono 25 przypadków VIN/VaIN w stopniu 1 związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa, natomiast w grupie kontrolnej (N=4 735) stwierdzono 56 takich przypadków. Analizę przeprowadzono w populacji kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, były HPV DNA negatywne wobec 10 typów HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), seronegatywne i DNA negatywne wobec HPV-6/11/16/18 na początku badania oraz miały prawidłowy wynik badania cytologicznego (populacja ITT-naive).

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do ryzyka VIN/VaIN w stopniu 1 związanej z zakażeniem HPV bez względu na jego typ (RR=0,45 [0,28; 0,72]). NNT wynosi 154 [96; 353], co oznacza, że stosując u 154 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć śródnamłonkowej neoplazji sromu lub pochwy stopnia 1 związanej z zakażeniem wirusem HPV bez względu na jego typ w okresie średnio 3,6 lat (Tabela 74).

Tabela 74. Śródnamłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 1 związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------|-----------|-----|---------|-----|-------------------|-------------------------|---------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 25/4689 | 0,5 | 56/4735 | 1,2 | 0,45 [0,28; 0,72] | -0,006 [-0,010; -0,003] | 154 [96; 353] | wysoki |

*- w analizie uwzględniono kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo i zostały poddane obserwacji, w momencie włączenia do badania były seronegatywne i HPV DNA negatywne wobec HPV-6/11/16/18; były HPV DNA negatywne wobec 10 typów nieszczepionkowych, w tym HPV-31/ 33/ 35/ 39/ 45/ 51/ 52/ 56/ 58/ 59; oraz wynik badania cytologicznego był w normie

Tylko w jednej publikacji, będącej analizą zbiorczą wyników dwóch badań klinicznych (FUTURE I oraz FUTURE II) podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których zdiagnozowano śródnamłonkową neoplazję sromu (VIN) lub pochwy (VaIN) w stopniu 2 lub 3 związaną z zakażeniem wirusem HPV bez względu na jego typ.

W okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat w grupie osób zaszczepionych szczepionką Gardasil® (N=4 689) stwierdzono 7 przypadków VIN/VaIN w stopniu 2 lub 3 związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa, natomiast w grupie kontrolnej (N=4 735) stwierdzono 31 takich przypadków. Analizę przeprowadzono w populacji kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, były HPV DNA negatywne wobec 10 typów HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), seronegatywne i DNA negatywne wobec HPV-6/11/16/18 na początku badania oraz miały prawidłowy wynik badania cytologicznego (populacja ITT-naive).

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do ryzyka VIN/VaIN w stopniu 2 lub 3 związanej z zakażeniem HPV bez względu na jego typ (RR=0,23 [0,10; 0,51]). NNT wynosi 198 [127; 379], co oznacza, że stosując u 198 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć śródnamłonkowej neoplazji sromu lub pochwy stopnia 2 lub 3 związanej z zakażeniem wirusem HPV bez względu na jego typ w okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat (Tabela 75).

Tabela 75. Śródnabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 2 lub 3 związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------|-----------|-----|---------|-----|-------------------|-------------------------|----------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 7/4689 | 0,1 | 31/4735 | 0,7 | 0,23 [0,10; 0,51] | -0,005 [-0,008; -0,003] | 198 [127; 379] | wysoki |

*- w analizie uwzględniono kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo i zostały poddane obserwacji, w momencie włączenia do badania były seronegatywne i HPV DNA negatywne wobec HPV-6/11/16/18; były HPV DNA negatywne wobec 10 typów nieszczepionkowych, w tym HPV-31/ 33/ 35/ 39/ 45/ 51/ 52/ 56/ 58/ 59; oraz wynik badania cytologicznego był w normie

Analizę w kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na obecność infekcji/chorób związanych z zakażeniem HPV przed szczepieniem (populacja ITT) przedstawiono w dwóch pracach. W badaniu FUTURE I/II w okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat w grupie osób zaszczepionych szczepionką Gardasil® (N=8 689) stwierdzono 89 przypadków VIN/VaIN w stopniu 1 związanej z zakażeniem wirusem HPV bez względu na jego typ, natomiast w grupie kontrolnej (N=8 702) stwierdzono 127 takich przypadków. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do ryzyka VIN/VaIN w stopniu 1 związanej z zakażeniem wirusem HPV bez względu na jego typ (RR=0,70 [0,54; 0,92]). NNT wynosi 230 [130; 936], co oznacza, że stosując u 230 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć śródnabłonkowej neoplazji sromu lub pochwy stopnia 1 związanej z zakażeniem wirusem HPV bez względu na jego typ w okresie średnio 3,6 lat (Tabela 76).

Tabela 76. Śródnabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 1 związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------|-----------|-----|----------|-----|-------------------|-------------------------|----------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 89/8689 | 1,0 | 127/8702 | 1,5 | 0,70 [0,54; 0,92] | -0,004 [-0,008; -0,001] | 230 [130; 936] | wysoki |

*- analiza w kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na obecność infekcji/chorób związanych z zakażeniem HPV przed szczepieniem

W pracy FUTURE I/II w okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat w grupie osób zaszczepionych szczepionką Gardasil® (N=8 689) stwierdzono 30 przypadków VIN/VaIN w stopniu 2 lub 3 związanej z zakażeniem wirusem HPV bez względu na jego typ, natomiast w grupie kontrolnej (N=8 702) stwierdzono 61 takich przypadków.

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do ryzyka VIN/VaIN w stopniu 2 lub 3 związanej z zakażeniem wirusem HPV bez względu na jego typ (RR=0,49 [0,32; 0,76]). NNT wynosi 282 [173; 693], co oznacza, że stosując u 282 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć

śródnabłonkowej neoplazji sromu lub pochwy stopnia 2 lub 3 związanej z zakażeniem wirusem HPV bez względu na jego typ w okresie średnio 3,6 lat (Tabela 77).

Tabela 77. Śródnabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 2 lub 3 związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------|-----------|-----|---------|-----|-------------------|-------------------------|----------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 30/8689 | 0,3 | 61/8702 | 0,7 | 0,49 [0,32; 0,76] | -0,004 [-0,006; -0,001] | 282 [173; 693] | wysoki |

*- analiza w kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na obecność infekcji/chorób związanych z zakażeniem HPV przed szczepieniem

9.4.3. Przetrwale 6-miesięczne infekcje związane z zakażeniem HPV-6/11

Tylko w jednej pracy (Yoshikawa 2013) podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których wystąpiła przetrwała 6-miesięczna infekcja związana z zakażeniem HPV niskiego ryzyka (HPV-6/11).

W okresie obserwacji wynoszącym średnio 30 miesięcy w grupie osób zaszczepionych szczepionką Gardasil® (N=400) stwierdzono 2 przypadki przetrwałej 6-miesięcznej infekcji lub choroby związanej z zakażeniem HPV-6/11 obecnym w szczepionce, natomiast w grupie kontrolnej (N=376) stwierdzono 7 takich przypadków. Analiza została przeprowadzona zgodnie z protokołem badawczym (w populacji kobiet, które otrzymały wszystkie trzy dawki szczepienia w okresie 1 roku, u których nie stwierdzono naruszeń protokołu, były seronegatywne w 1. dniu i DNA negatywne w dniach od 1. do 7. dla odpowiednich typów HPV). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka przetrwałej 6-miesięcznej infekcji lub choroby związanej z zakażeniem HPV-6/11 (RR=0,27 [0,06; 1,13] (Tabela 78).

Tabela 78. Przetrwale 6-miesięczne infekcje lub choroba związana z zakażeniem HPV-6/11 dla porównania Gardasil® vs PLC (PP)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-----------------|------------------|-----------|-----|-------|-----|-------------------|----------------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Yoshikawa 2013* | 30 mies. | 2/400 | 0,5 | 7/376 | 1,9 | 0,27 [0,06; 1,13] | -0,01 [-0,03; 0,002] | NS | średni |

* - analiza w kohorcie kobiet, u których nie stwierdzono naruszeń protokołu, otrzymały wszystkie trzy dawki szczepienia w okresie 1 roku i były seronegatywne w 1. dniu i DNA negatywne w dniach od 1. do 7. dla odpowiednich typów HPV

9.4.4. Infekcje wirusowe sromu związane z zakażeniem HPV-16/18

W odnalezionych badaniach klinicznych nie oceniano analizowanego punktu końcowego.

9.4.5. Infekcje wirusowe odbytu związane z zakażeniem HPV-16/18

W odnalezionych badaniach klinicznych nie oceniano analizowanego punktu końcowego.

9.4.6. Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18

W 3 badaniach klinicznych podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których zdiagnozowano brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem wirusem HPV zawartym w szczepionce.

W 3 pracach (FUTURE I, FUTURE II oraz V501-007) wyniki dotyczące brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV obecnym w szczepionce (HPV-6/11/16/18) analizowano w kohorcie kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki oraz były seronegatywne i DNA negatywne wobec HPV-6/11/16/18 na początku badania (ITT-*naive*). W badaniu FUTURE I/II przedstawiono również wyniki dla populacji spełniającej bardziej restrykcyjne kryteria (dodatkowo DNA negatywne wobec HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, i 59). We wszystkich uwzględnionych w analizie badaniach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® względem placebo w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (Tabela 79).

W kumulacji ilościowej wyników 2 badań klinicznych wykazano, że ryzyko brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem typem HPV zawartym w szczepionce (HPV-6/11/16/18) jest istotnie statystycznie niższe w grupie Gardasil® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,04 [0,02; 0,08]). NNT wynosi 37 [33; 42], co oznacza, że stosując u 37 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV-6/11/16/18 w okresie 3-5 lat. Istotne statystycznie różnice wykazano również, biorąc pod uwagę zakażenie wirusem HPV niskiego ryzyka (HPV-6/11) zawartego w szczepionce (RR=0,03 [0,01; 0,08] lub RR=0,04 [0,02; 0,07] w zależności od analizowanej kohorty), jak i wysokiego ryzyka (HPV-16/18) zawartego w szczepionce (RR=0,04 [0,01; 0,23]) (Tabela 79, Rysunek 52).

Rysunek 52. Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC

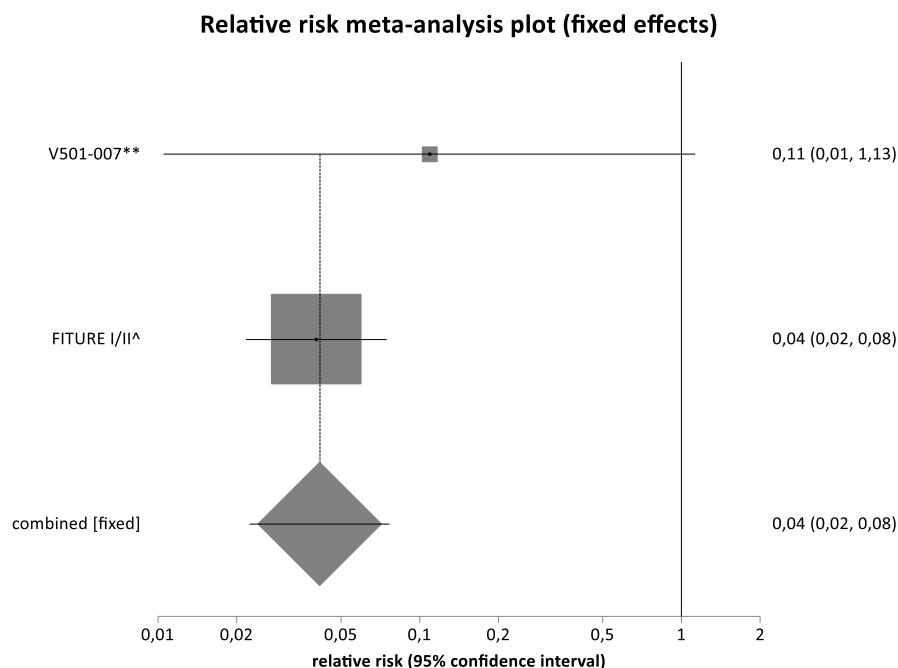


Tabela 79. Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|----------------|------------|-----------------|------------|--------------------------|------------------------------|--------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | | | | | | | | | |
| V501-007 ** | 3-5 lat | 0/265 | 0,0 | 4/261 | 1,5 | 0,11 [0,01; 1,13] | -0,015 [-0,04; -0,001] | 66 [26; 1 118] | średni |
| FUTURE I/II ^ | 42 mies. | 10/8497 | 0,1 | 249/8532 | 2,9 | 0,04 [0,02; 0,08] | -0,03 [-0,03; -0,02] | 36 [32; 41] | wysoki |
| FUTURE I/II * | 3,6 lat | 5/4689 | 0,1 | 140/4735 | 3,0 | 0,04 [0,02; 0,09] | -0,03 [-0,034; -0,02] | 36 [30; 42] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 3-5 lat | 10/8762 | 0,1 | 253/8793 | 2,9 | 0,04 [0,02; 0,08] | -0,028 [-0,03; -0,02] | 37 [33; 42] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,432013 (df = 1) P = 0,511 | | | | | | | | | |
| Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11 | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II ^ | 42 mies. | 9/8497 | 0,1 | 243/8532 | 2,8 | 0,04 [0,02; 0,07] | -0,027 [-0,03; -0,02] | 37 [33; 42] | wysoki |
| FUTURE I/II * | 3,6 lat | 4/4689 | 0,1 | 138/4735 | 3,4 | 0,03 [0,01; 0,08] | -0,03 [-0,034; -0,02] | 36 [30; 43] | wysoki |
| Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-16/18 | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II * | 3,6 lat | 1/4689 | <0,1 | 26/4735 | 0,5 | 0,04 [0,01; 0,23] | -0,005 [-0,008; -0,003] | 190 [128; 292] | wysoki |

* - w analizie uwzględniono kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo i zostały poddane obserwacji, w momencie włączenia do badania były seronegatywne i HPV DNA negatywne wobec HPV-6/11/16/18; były HPV DNA negatywne wobec 10 typów nieszczepionkowych, w tym HPV-31/ 33/ 35/ 39/ 45/ 51/ 52/ 56/ 58/ 59; oraz wynik badania cytologicznego był w normie; ** - w analizie uwzględniono kobiety, które w momencie włączenia do badania miały ujemny wynik testu na obecność wirusa HPV zawartego w szczepionce (HPV6/11/16/18) oraz otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki. Włączono osoby, u których stwierdzono naruszenie protokołu badawczego; ^ - w analizie uwzględniono kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, otrzymały negatywny wynik testu (PCR i serologiczny) na obecność HPV6/11/16/18 w dniu włączenia do badania oraz odbyły wizytę kontrolną

W 2 pracach (FUTURE I FUTURE II) wyniki dotyczące występowania brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem typem HPV obecnego w szczepionce (HPV-6/11/16/18) analizowano w kohorcie kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na ich status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania (populacja ITT).

W publikacji będącej analizą zbiorczą wyników dwóch badań klinicznych (FUTURE I oraz FUTURE II) w okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat w grupie osób zaszczepionych szczepionką Gardasil® (N=8 689) stwierdzono 63 przypadki brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV obecnym w szczepionce, natomiast w grupie kontrolnej (N=8 702) stwierdzono 305 takich przypadków. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do ryzyka brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV obecnym w szczepionce (RR=0,21 [0,16; 0,27]). NNT wynosi 36 [32; 43], co oznacza, że stosując u 36 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV-6/11/16/18 w okresie średnio 3,6 lat. Istotne statystycznie różnice wykazano również, biorąc pod uwagę zakażenie wirusem HPV niskiego ryzyka (HPV-6/11) zawartego w szczepionce (RR=0,21 [0,16; 0,27]), jak i wysokiego ryzyka (HPV-16/18) zawartego w szczepionce (RR=0,08 [0,03; 0,20]) (Tabela 80).

Tabela 80. Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|-----------|------|----------|-----|-------------------|-------------------------|----------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | | | | | | | | | |
| FIGURE I/II* | 3,6 lat | 63/8689 | 0,7 | 305/8702 | 3,5 | 0,21 [0,16; 0,27] | -0,028 [-0,03; -0,02] | 36 [32; 43] | wysoki |
| Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11 | | | | | | | | | |
| FIGURE I/II* | 3,6 lat. | 62/8689 | 0,7 | 298/8702 | 3,4 | 0,21 [0,16; 0,27] | -0,03 [-0,03; -0,02] | 37 [32; 44] | wysoki |
| Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-16/18 | | | | | | | | | |
| FIGURE I/II* | 3,6 lat | 4/8689 | <0,1 | 52/8702 | 0,6 | 0,08 [0,03; 0,20] | -0,006 [-0,007; -0,004] | 182 [136; 251] | wysoki |

*- analiza w kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na obecność infekcji/chorób związanych z zakażeniem HPV przed szczepieniem

W badaniu Yoshikawa 2013 przedstawiono dane dotyczące występowania złożonego punktu końcowego obejmującego oprócz brodawek narządów płciowych również inne choroby w obrębie szyjki macicy, pochwy i sromu związane z zakażeniem typem wirusa HPV obecnego w szczepionce (HPV-6/11/16/18). Wyniki przedstawiono jedynie dla populacji zgodnej z protokołem (PP). W okresie obserwacji wynoszącym 30 miesięcy nie odnotowano żadnej choroby związanej z infekcją HPV-6/11/16/18 w grupie Gardasil® (N=419), natomiast 5 przypadków w grupie placebo (N=422), z czego tylko jeden przypadek był wywołany zakażeniem wirusem HPV niskiego ryzyka (HPV-6/11).

Tabela 81. Choroby związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (PP)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|----------------|------------------|--------------------|-----|--------------------|-----|----------------------|--------------------------|-----------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Yoshikawa 2013 | 30 mies. | 0/400 ^a | 0,0 | 1/376 ^a | 0,3 | 0,31 [0,03; 3,80] | -0,003 [-0,02; 0,004] | NS | średni |
| Yoshikawa 2013 | 30 mies. | 0/419 ^b | 0,0 | 5/422 ^b | 1,2 | 0,09 [0,01; 0,94] | -0,01 [-0,03; -0,01] | 85 [33; 197] | wysoki |

^a- związane z 6/11, ^b- związane 6/11/16/18

9.4.7. Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa

Tylko w jednej publikacji, będącej analizą zbiorczą wyników dwóch badań klinicznych (FUTURE I oraz FUTURE II), podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których zdiagnozowano brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem wirusem HPV bez względu na jego typ.

W okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat w grupie osób zaszczepionych szczepionką Gardasil® (N=4 689) stwierdzono 29 przypadków brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa, natomiast w grupie kontrolnej (N=4 735) stwierdzono 169 takich przypadków. Analiza została przeprowadzona w populacji kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, były HPV DNA negatywne wobec 10 typów HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), seronegatywne i DNA negatywne wobec HPV-6/11/16/18 na początku badania oraz miały prawidłowy wynik badania cytologicznego (populacja ITT-naive).

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do ryzyka brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa (RR=0,17 [0,12; 0,26]). NNT wynosi 34 [29; 42], co oznacza, że stosując u 34 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa w okresie średnio 3,6 lat (Tabela 82).

Tabela 82. Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------|-----------|-----|----------|-----|----------------------|-------------------------|----------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 29/4689 | 0,6 | 169/4735 | 3,6 | 0,17 [0,12; 0,26] | -0,03 [-0,04; -0,02] | 34 [29; 42] | wysoki |

*- w analizie uwzględniono kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo i zostały poddane obserwacji, w momencie włączenia do badania były seronegatywne i HPV DNA negatywne wobec HPV-6/11/16/18; były HPV DNA negatywne wobec 10 typów nieszczepionkowych, w tym HPV-31/ 33/ 35/ 39/ 45/ 51/ 52/ 56/ 58/ 59; oraz wynik badania cytologicznego był w normie

We włączonym do analizy badaniu klinicznym przeprowadzono również analizę w populacji kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na obecność infekcji/chorób

związanych z zakażeniem HPV przed szczepieniem (populacja ITT). W okresie obserwacji wynoszącym średnio 3,6 lat w grupie osób zaszczepionych szczepionką Gardasil® (N=8 689) stwierdzono 134 przypadki brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa, natomiast w grupie kontrolnej (N=8 702) stwierdzono 351 takich przypadków.

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do ryzyka brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa (RR=0,38 [0,31; 0,47]). NNT wynosi 41 [34; 50], co oznacza, że stosując u 41 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa w okresie średnio 3,6 lat (Tabela 83).

Tabela 83. Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------|-----------|-----|----------|-----|-------------------|-----------------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I/II* | 3,6 lat | 134/8689 | 1,5 | 351/8702 | 4,0 | 0,38 [0,31; 0,47] | -0,025 [-0,03; -0,02] | 41 [34; 50] | wysoki |

*- analiza w kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, bez względu na obecność infekcji/chorób związanych z zakażeniem HPV przed szczepieniem

9.5. Ocena bezpieczeństwa

9.5.1. Zgony

W 6 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Gardasil® z placebo podano informacje dotyczące liczby zgonów. W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego. W pracach Mugo 2014, V501-028 i Yoshikawa 2013 nie odnotowano zgonu w żadnej z ocenianych grup.

Kumulacja wyników 3 badań nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów (RR=1,31 [0,51; 3,36]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 84, Rysunek 53).

Rysunek 53. Zgony dla porównania Gardasil® vs PLC

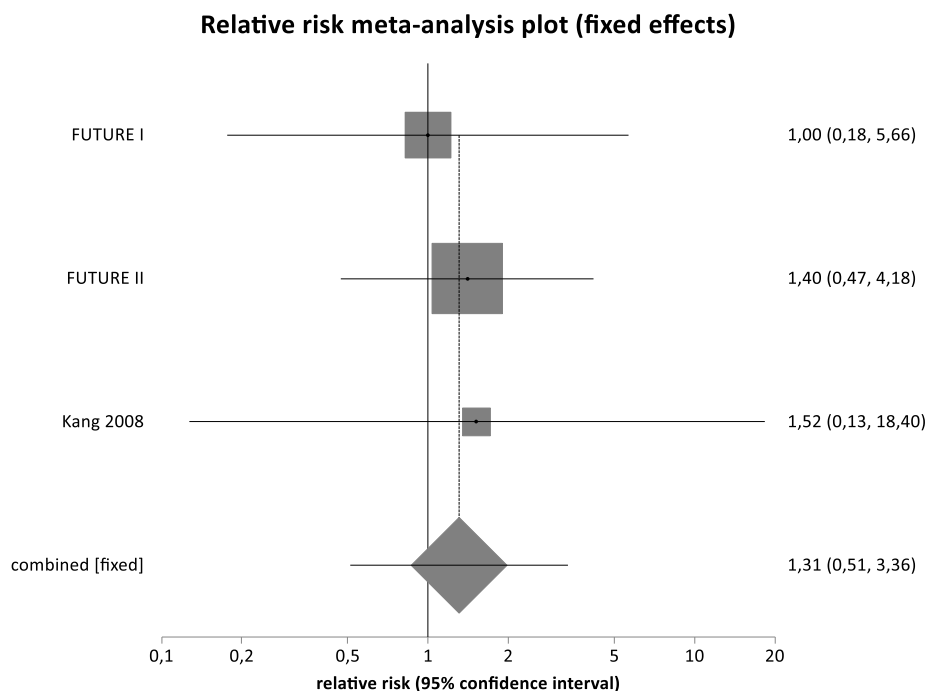


Tabela 84. Zgony dla porównania Gardasil® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|---------------------|-----------|-----|--------|-----|--------------------|------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I | 3 lata | 2/2673 | 0,1 | 2/2672 | 0,1 | 1,00 [0,18; 5,66] | 0,000 [-0,002; 0,002] | NS | średni |
| FUTURE II | 3 lata | 7/6019 | 0,1 | 5/6031 | 0,1 | 1,40 [0,47; 4,18] | 0,0003 [-0,001; 0,002] | NS | średni |
| Kang 2008 | 7 mies. | 1/117* | 0,9 | 0/59 | 0,0 | 1,52 [0,13; 18,40] | 0,004 [-0,04; 0,06] | NS | średni |
| Mugo 2015 | 7 mies | 0/79 | 0,0 | 0/19 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| V501-028 | 30 mies. | 0/82 | 0,0 | 0/25 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| Yoshikawa 2013 | 30 mies | 0/480 | 0,0 | 0/468 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| Wynik metaanalizy | 7 – 36 mies. | 10/8809 | 0,1 | 7/8762 | 0,1 | 1,31 [0,51; 3,36] | 0,0003 [-0,001; 0,001] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,095112 (df = 2) P = 0,9536 | | | | | | | | | |

* - zgon z powodu wypadku samochodowego

9.5.2. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W 7 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Gardasil® z placebo podano informacje dotyczące liczby osób utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w pracy FUTURE II podano wyłącznie liczbę utraconych z badania z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych). W trzech badaniach (Kang 2008, Mugo 2015, V501-028) nie odnotowano utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, dlatego prace te nie zostały uwzględnione w kumulacji

ilościowej. W żadnym z pozostałych badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Kumulacja wyników 4 badań nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Gardasil® a placebo w odniesieniu do ryzyka utraty z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=0,92 [0,41; 2,08]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 85, Rysunek 54).

Rysunek 54. Utrata z badania powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Gardasil® vs PLC

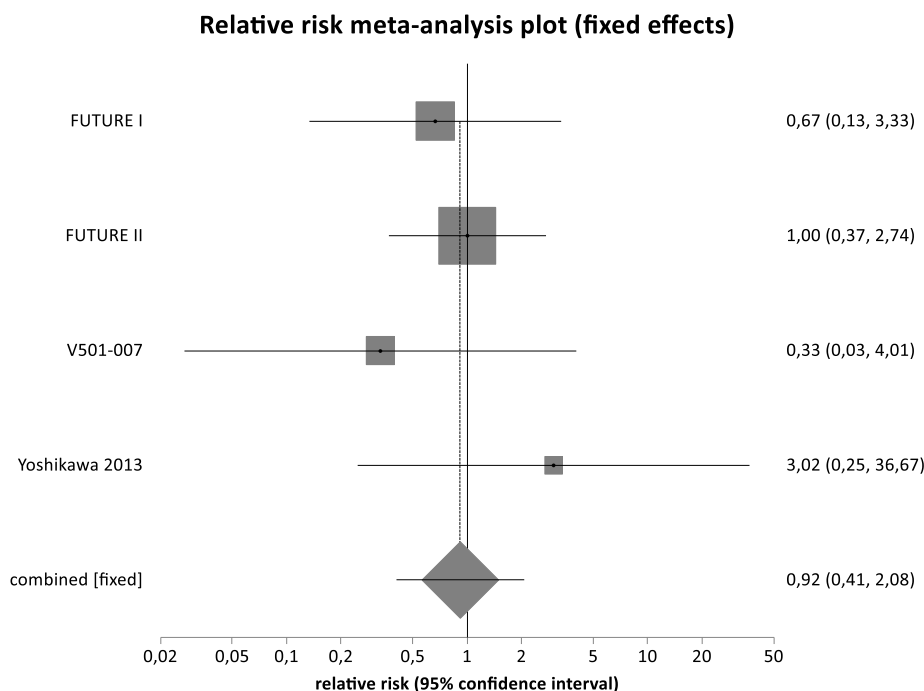


Tabela 85. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Gardasil® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|----------------|------------------|-----------|-----|--------|-----|--------------------|------------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I | 3 lata | 2/2673 | 0,1 | 3/2672 | 0,1 | 0,67 [0,13; 3,33] | 0,0004 [-0,003; 0,002] | NS | średni |
| FUTURE II* | 3 lata | 7/6019 | 0,1 | 7/6031 | 0,1 | 1,00 [0,37; 2,74] | 0,0000 [-0,001; 0,001] | NS | średni |
| FUTURE I/II | 15 dni | 8/8692 | 0,1 | 9/8703 | 0,1 | 0,89 [0,35; 2,23] | 0,00 [-0,001; 0,001] | NS | średni |
| V501-007 | 36 mies. | 0/277 | 0,0 | 1/275 | 0,4 | 0,33 [0,03; 4,01] | 0,004 [-0,03; 0,01] | NS | średni |
| Kang 2008 | 7 mies. | 0/117 | 0,0 | 0/59 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| Mugo 2015 | 7 mies. | 0/79 | 0,0 | 0/19 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| V501-028 | 30 mies. | 0/82 | 0,0 | 0/25 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| Yoshikawa 2013 | 30 mies. | 1/509 | 0,2 | 0/512 | 0,0 | 3,02 [0,25; 36,67] | 0,002 [-0,004; 0,01] | NS | średni |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|-----------|-----|---------|-----|----------------------|---------------------------|---------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Wynik metaanalizy | 30-36 mies. | 10/9478 | 0,1 | 11/9490 | 0,1 | 0,92 [0,41; 2,08] | 0,0001 [-0,001; 0,001] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,073341 (df = 3) P = 0,7835 | | | | | | | | | |

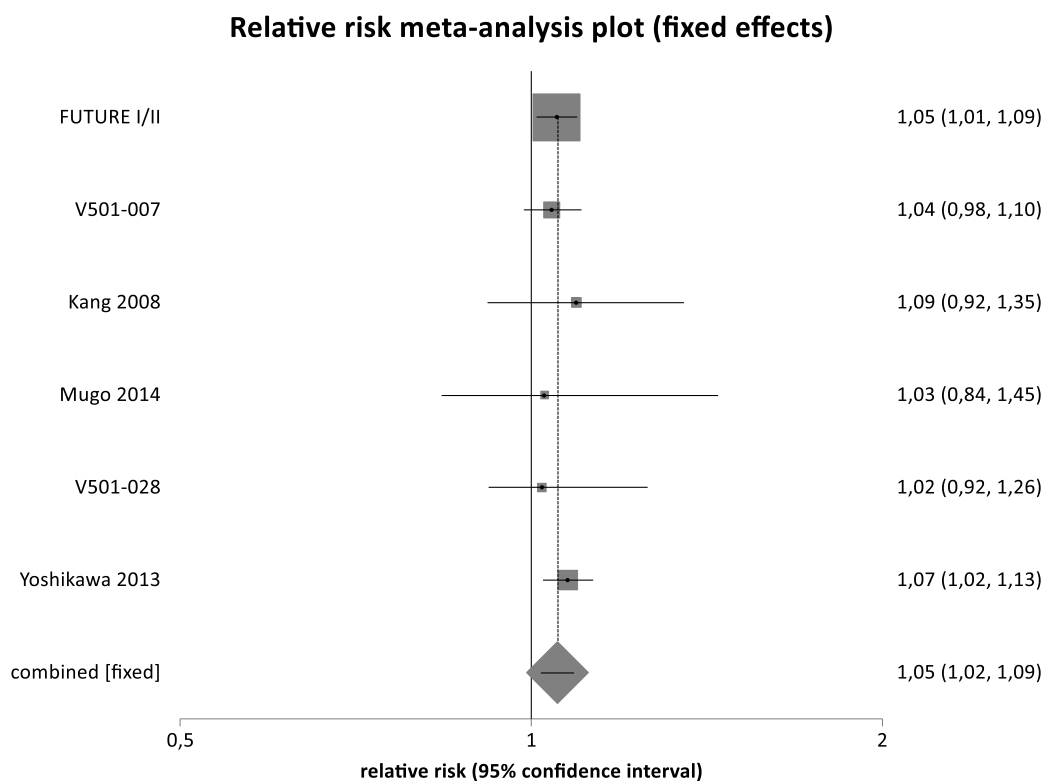
* - z powodu SAE

9.5.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

W 7 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Gardasil® z placebo podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne ogółem (wyniki badania FUTURE I oraz FUTURE II podano łącznie). W uwzględnionych pracach oceny ryzyka wystąpienia NOP dokonano w okresie do 14 lub do 15 dni po podaniu każdej dawki szczepionki. W badaniach FUTURE I/II oraz Yoshikawa 2013 wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka NOP w grupie Gardasil® w porównaniu do grupy placebo.

W kumulacji wyników badań klinicznych wykazano, że szczepionka Gardasil® w porównaniu do grupy placebo znamienne statystycznie zwiększa ryzyko NOP ogółem (RR=1,05 [1,02; 1,09]). NNH wynosi 48 [29; 134], co oznacza, że stosując u 48 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich może wystąpić NOP w okresie do 14-15 dni po podaniu szczepienia. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 86, Rysunek 55).

Rysunek 55. Niepożądane odczyny poszczeniowe ogółem dla porównania Gardasil® vs PLC



W 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Gardasil® z placebo podano informacje dotyczące liczby osób z niepożądanymi odczynami poszczeniowymi związanymi ze szczepieniem. We wszystkich pracach oceny ryzyka NOP związanych ze szczepieniem dokonano w okresie do 14 lub do 15 dni po podaniu każdej dawki szczepionki. W 2 z 3 uwzględnionych w analizie badań klinicznych (V501-007, Yoshikawa 2013) wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka NOP związanych ze szczepieniem w grupie Gardasil® w porównaniu do grupy placebo.

W wyniku kumulacji danych z 3 badań wykazano znamienne statystycznie wzrost ryzyka NOP związanych ze szczepieniem w grupie zaszczepionej szczepionką Gardasil® w porównaniu do grupy placebo (RR=1,15 [1,10; 1,20]). NNH wynosi 9 [6; 13], co oznacza, że stosując u 9 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich może wystąpić NOP związany ze szczepieniem w okresie do 15 dni po podaniu szczepionki. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 86, Rysunek 56).

Rysunek 56. Niepożądane odczyny poszczepienne związane ze szczepieniem dla porównania Gardasil® vs PLC

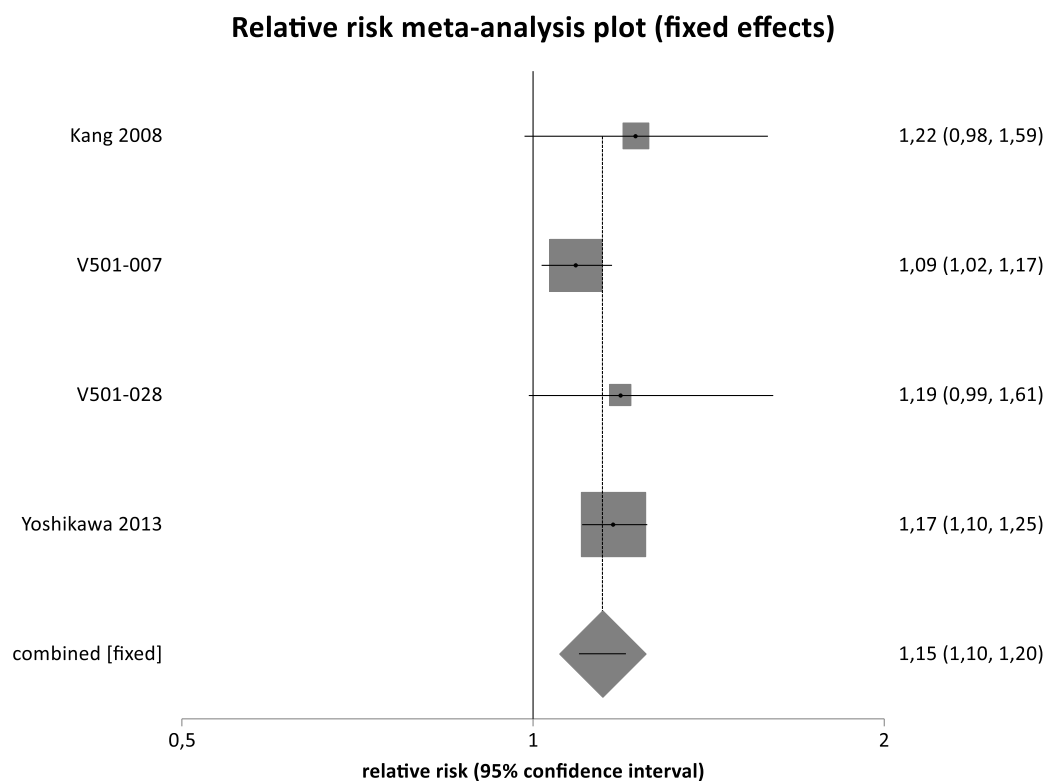


Tabela 86. Niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Gardasil® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|-----------|------|-----------|------|-------------------|---------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Ogółem | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 15 dni | 3155/8692 | 36,3 | 3007/8703 | 34,6 | 1,05 [1,01; 1,09] | 0,017 [0,003; 0,03] | 57 [31; 307] | wysoki |
| V501-007 | 15 dni | 250/272 | 91,9 | 242/274 | 88,3 | 1,04 [0,98; 1,10] | 0,04 [-0,01; 0,09] | NS | wysoki |
| Kang 2008 | 14 dni | 91/117 | 77,8 | 42/59 | 71,2 | 1,09 [0,92; 1,35] | 0,07 [-0,07; 0,21] | NS | wysoki |
| Mugo 2015 | 15 dni | 64/79 | 81,0 | 15/19 | 78,9 | 1,03 [0,84; 1,45] | 0,02 [-0,14; 0,26] | NS | wysoki |
| V501-028 | 15 dni | 77/82* | 93,9 | 23/25* | 92,0 | 1,02 [0,92; 1,26] | 0,02 [-0,08; 0,19] | NS | wysoki |
| Yoshikawa 2013 | 15 dni | 433/480 | 90,2 | 393/468 | 84,0 | 1,07 [1,02; 1,13] | 0,06 [0,02; 0,11] | 16 [9; 50] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 14-15 dni | 4070/9722 | 41,9 | 3722/9548 | 39,0 | 1,05 [1,02; 1,09] | 0,02 [0,01; 0,03] | 48 [29; 134] | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,233313 (df = 5) P = 0,9416 | | | | | | | | | |
| Związane ze szczepieniem | | | | | | | | | |
| Kang 2008 | 14 dni | 85/117 | 72,7 | 35/59 | 59,3 | 1,22 [0,98; 1,59] | 0,13 [-0,01; 0,28] | NS | wysoki |
| V501-007 | 15 dni | 243/272 | 89,3 | 225/274 | 82,1 | 1,09 [1,02; 1,17] | 0,07 [0,01; 0,13] | 13 [7; 73] | wysoki |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|-----------|------|---------|------|----------------------|-----------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| V501-028 | 15 dni | 74/82 | 90,2 | 19/25 | 76,0 | 1,19 [0,99; 1,61] | 0,14 [-0,01; 0,35] | NS | wysoki |
| Yoshikawa 2013 | 15 dni | 417/480 | 86,9 | 347/468 | 74,1 | 1,17 [1,10; 1,25] | 0,13 [0,08; 0,18] | 7 [5; 12] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 14-15 dni | 819/951 | 86,1 | 626/826 | 75,8 | 1,15 [1,10; 1,20] | 0,11 [0,07; 0,15] | 9 [6; 13] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,078188 (df = 3) P = 0,3797 | | | | | | | | | |

*- dane z clinicaltrials.gov

9.5.4. Medycynie istotne zdarzenia niepożądane

W odnalezionych randomizowanych badaniach klinicznych porównujących Gardasil® z placebo nie oceniano częstości występowania istotnych medycznie zdarzeń niepożądanych.

9.5.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W 7 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Gardasil® z placebo podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. W pracy V501-007 oceny ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych dokonano tylko w okresie do 15 dni po podaniu każdej dawki szczepionki, w dwóch pracach (Kang 2008, Mugo 2015) ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano w całym okresie obserwacji (7 miesięcy), zaś w czterech badaniach (FUTURE I, FUTURE II, V501-028, Yoshikawa 2013) ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych oceniono zarówno w krótkim okresie po szczepieniu (do 15 dni), jak również w całym okresie obserwacji (do 3 lat). W ilościowej kumulacji wyników odnalezionych badań klinicznych uwzględniono wyniki dla jak najdłuższego okresu obserwacji. W żadnym z włączonych do metaanalizy badań klinicznych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych ani w krótkim ani w dłuższym okresie obserwacji, z wyjątkiem pracy Yoshikawa 2013, gdzie w 30-miesięcznym okresie obserwacji zaobserwowano zmniejszenie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów zaszczepionych w porównaniu do grupy placebo (RR= 0,59 [0,40; 0,85]). Różnice te wynikają z mniejszej liczby zmian dysplastycznych szyłki macicy w grupie Gardasil® w porównaniu do grupy placebo (20 i 46 przypadków odpowiednio).

W wyniku kumulacji danych z 6 badań wykazano, że w grupie Gardasil® w porównaniu z placebo ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych jest istotnie statystycznie niższe (RR=0,80 [0,64; 0,99]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 57, Tabela 87).

Rysunek 57. Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Gardasil® vs PLC

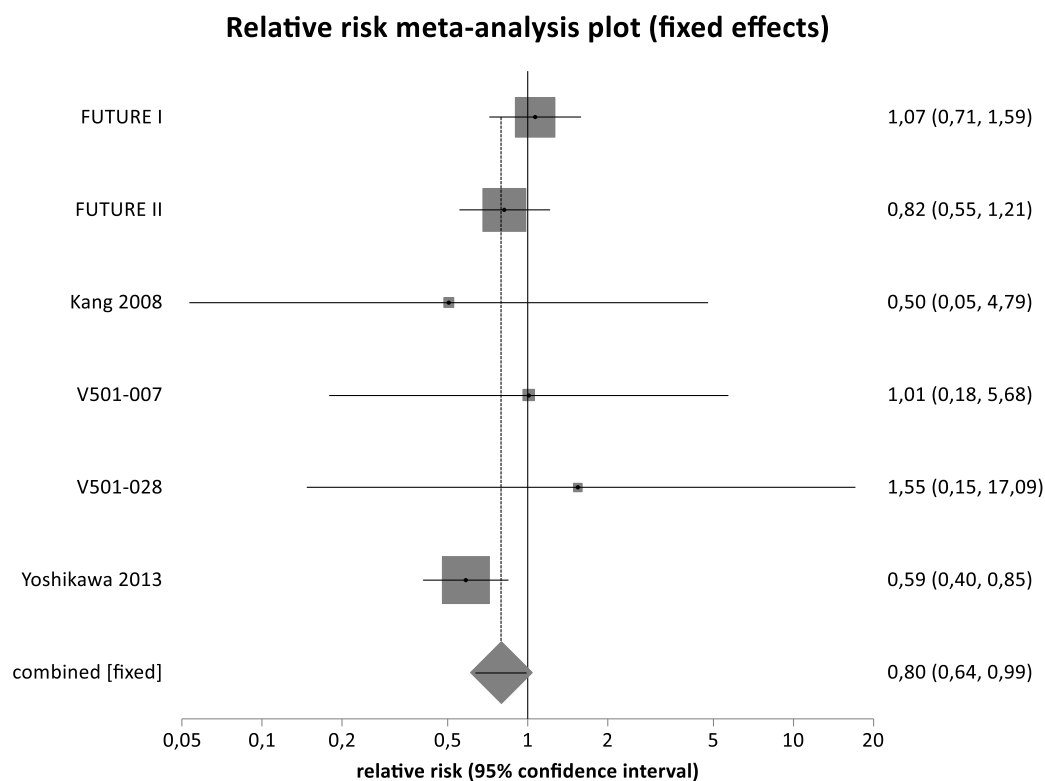


Tabela 87. Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Gardasil® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--------------------------|------------------------|-----------|-----|----------|------|--------------------|------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I | 3 lata | 48/2673 | 1,8 | 45/2672 | 1,7 | 1,07 [0,71; 1,59] | 0,001 [-0,01; 0,01] | NS | wysoki |
| FUTURE II | 3 lata | 44/6019 | 0,7 | 54/6031 | 0,9 | 0,82 [0,55; 1,21] | 0,002 [-0,005; 0,002] | NS | wysoki |
| FUTURE I/II | 15 dni | 44/8692 | 0,5 | 40/8703 | 0,5 | 1,10 [0,72; 1,68] | 0,0005 [-0,002; 0,003] | NS | wysoki |
| V501-007 | 15 dni | 2/272 | 0,7 | 2/274 | 0,7 | 1,01 [0,18; 5,68] | 0,000 [-0,02; 0,02] | NS | średni |
| Kang 2008 | 7 mies. | 1/117 | 0,9 | 1/59 | 1,7 | 0,50 [0,05; 4,79] | -0,01 [-0,08; 0,03] | NS | średni |
| Mugo 2015 | 7 mies. | 0/79 | 0,0 | 0/19 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| V501-028 | 15 dni | 0/82 | 0,0 | 0/25 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| | 30 mies. | 2/82* | 2,4 | 0/25* | 0,0 | 1,55 [0,15; 17,09] | 0,01 [-0,11; 0,09] | NS | średni |
| Yoshikawa 2013 | 15 dni | 3/480 | 0,6 | 1/468 | 0,2 | 2,93 [0,42; 20,38] | 0,004 [-0,006; 0,016] | NS | średni |
| | 30 mies. | 39/480* | 8,1 | 65/468* | 13,9 | 0,59 [0,40; 0,85] | -0,06 [-0,10; -0,02] | 18 [11; 56] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 15 dni – 3 lata | 136/9643 | 1,4 | 167/9529 | 1,8 | 0,80 [0,64; 0,99] | -0,004 [-0,007; 0,000] | 278 [142; 8 265] | wysoki |

Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,961406 (df = 5) P = 0,4206

*- dane z clinicaltrials.gov

W 7 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Gardasil® z placebo podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem. W 5 włączonych badaniach klinicznych (Kang 2008, Mugo 2015, V501-007, V501-028 oraz Yoshikawa 2013) nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane ze szczepieniem. W badaniach FUTURE I i FUTURE II (jak również w pracy przedstawiającej wyniki skumulowane obu tych badań) stwierdzono pojedyncze przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem i nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego. W wyniku kumulacji danych z 2 badań klinicznych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą Gardasil® a placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem (RR=1,80 [0,38; 8,46]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 88).

Rysunek 58. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania Gardasil® vs PLC

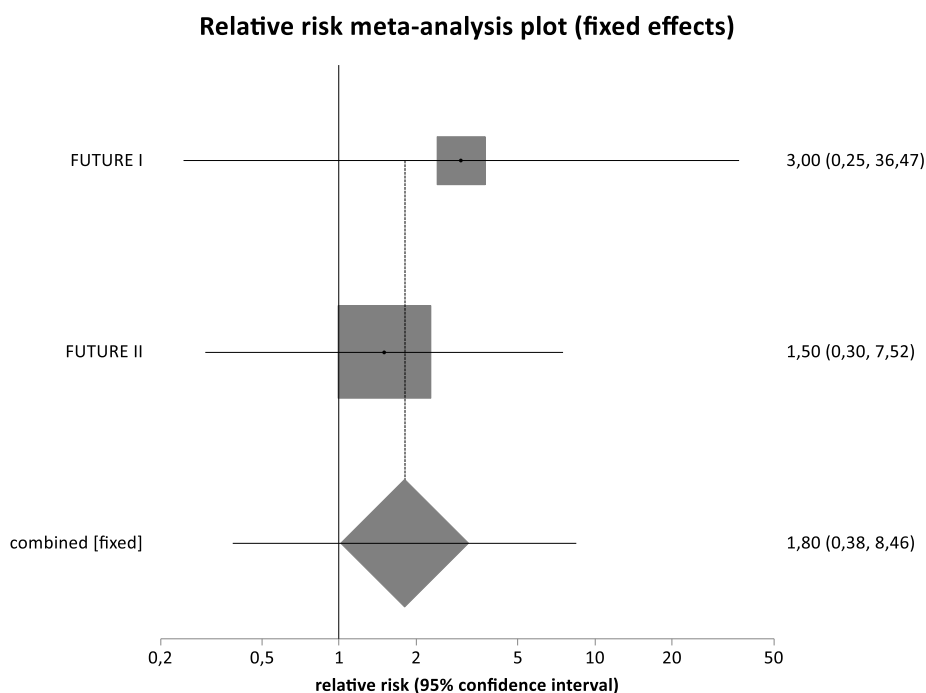


Tabela 88. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania Gardasil® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|-------------|------------------|-----------|------|--------|------|--------------------|-------------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I | 3 lata | 1/2673 | <0,1 | 0/2672 | 0,0 | 3,00 [0,25; 36,47] | 0,0004 [-0,001; 0,003] | NS | średni |
| FUTURE II | 3 lata | 3/6019 | <0,1 | 2/6031 | <0,1 | 1,50 [0,30; 7,52] | 0,0002 [-0,001; 0,001] | NS | średni |
| FUTURE I/II | 15 dni | 4/8692 | <0,1 | 2/8703 | <0,1 | 2,00 [0,43; 9,34] | 0,0002 [-0,0004; 0,001] | NS | średni |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|------------------------------------|---|---------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| V501-007 | 15 dni | 0/272 | 0,0 | 0/274 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| Kang 2008 | 7 mies. | 0/117 | 0,0 | 0/59 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| Mugo 2015 | 7 mies. | 0/79 | 0,0 | 0/19 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| V501-028 + Yoshikawa 2013 | 15 dni | 0/562 | 0,0 | 0/493 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |
| Wynik metaanalizy | 3 lata | 4/8692 | <0,1 | 2/8703 | <0,1 | 1,80 [0,38; 8,46] | 0,0002 [0,0004; 0,001] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,136847 (df = 1) P = 0,7114 | | | | | | | | | |

9.5.6. Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe lub choroby autoimmunologiczne

W odnalezionych randomizowanych badaniach klinicznych porównujących Gardasil® z placebo nie oceniano częstości występowania nowo zdiagnozowanych chorób przewlekłych ani nowo zdiagnozowanych chorób autoimmunologicznych.

9.5.7. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

We wszystkich włączonych pracach dotyczących porównania Gardasil® względem placebo podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP). Miejscowe NOP raportowano w okresie obserwacji do 14 lub do 15 dni od podania każdej z dawek szczepionki. W pracy FUTURE I 466 kobiet w grupie Gardasil® oraz 467 kobiet w grupie placebo otrzymało również szczepionkę przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, a NOP ocenione jako związane z podaniem szczepionki przeciwko WZW B nie zostały uwzględnione w wynikach dla tego badania przedstawionych poniżej (Tabela 89).

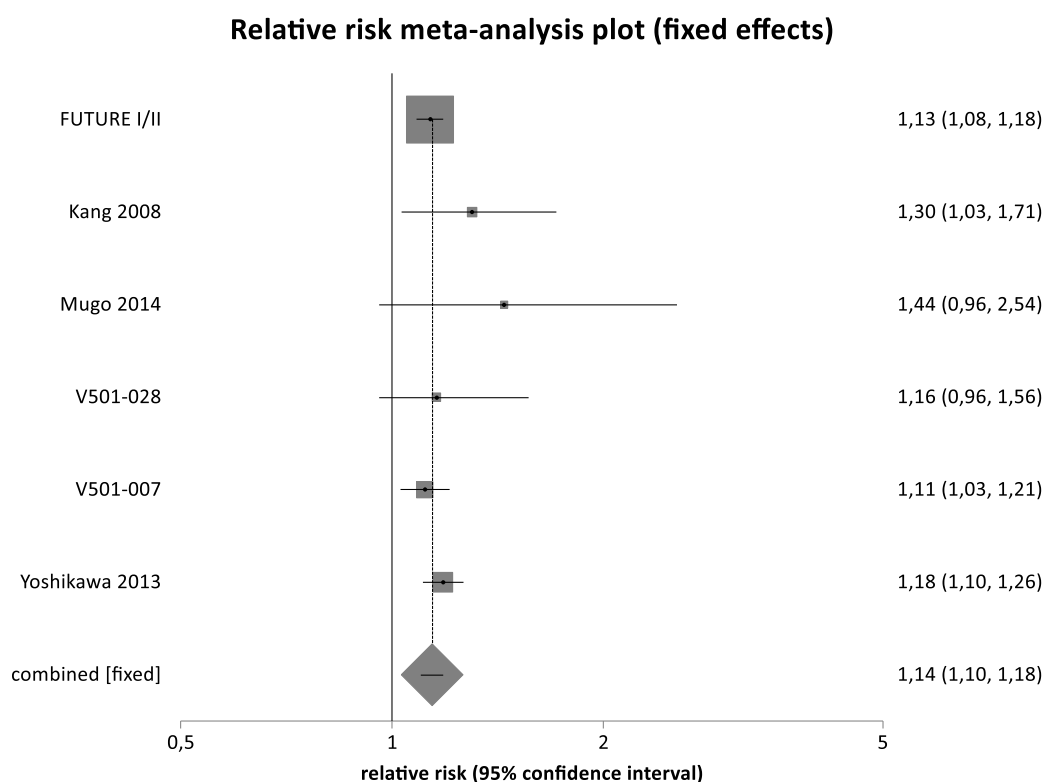
Wyniki dotyczące liczby osób, u których wystąpiły miejscowe NOP ogółem zaprezentowano w 7 pracach (dla FUTURE I oraz FUTURE II łącznie). Kumulacja ilościowa wyników tych badań wykazała, że w grupie Gardasil® w porównaniu z placebo ryzyko spodziewanych miejscowych NOP ogółem jest istotnie statystycznie wyższe (RR=1,14 [1,10; 1,18]). NNH wynosi 21 [16; 30], co oznacza, że stosując u 21 osób Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich może wystąpić miejscowe NOP w okresie do 15 dni po szczepieniu. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 89, Rysunek 59).

W 2 pracach (Yoshikawa 2013 i V501-028) raportowano również miejscowe NOP ocenione jako związane lub prawdopodobnie związane ze szczepieniem. Kumulacja ilościowa wyników tych badań wykazała, że ryzyko tych zdarzeń jest istotnie statystycznie wyższe w grupie osób szczepionych szczepionką Gardasil® niż w grupie placebo (RR=1,18 [1,10; 1,25]). NNH wynosi 7 [5; 12], co oznacza, że stosując u 7 kobiet Gardasil® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich może wystąpić

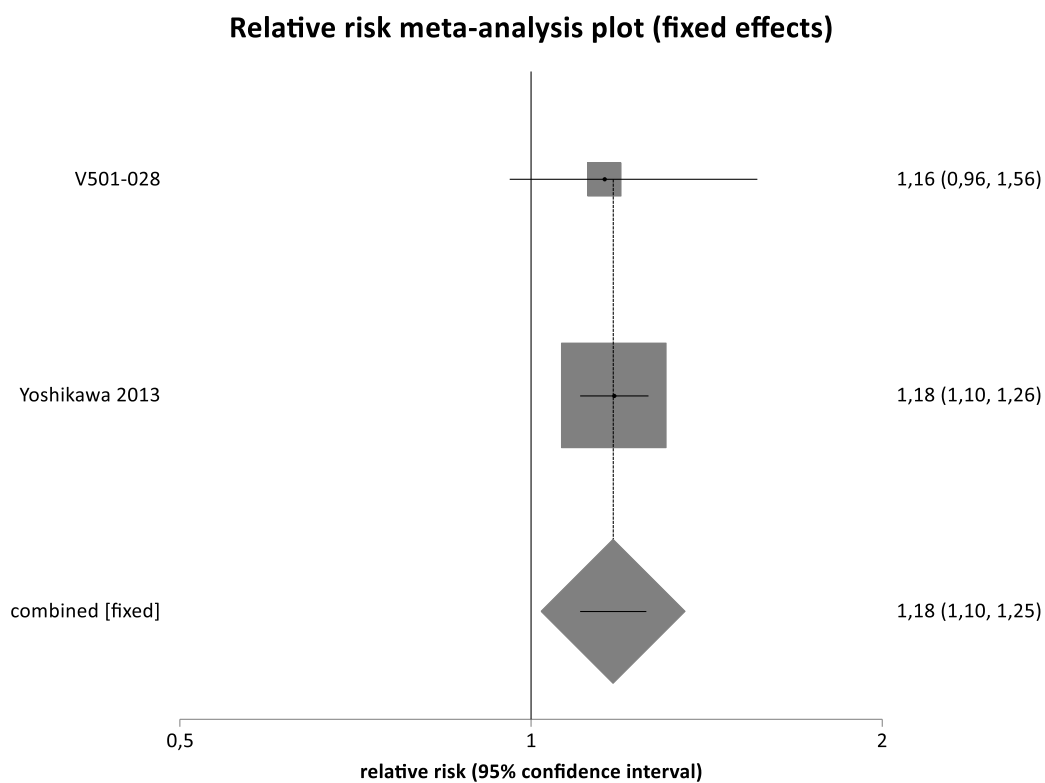
miejscowy NOP związany lub prawdopodobnie związany ze szczepieniem w okresie do 15 dni po szczepieniu (Tabela 89, Rysunek 59).

Dodatkowo wykazano, że w grupie Gardasil® w porównaniu z grupą placebo ryzyko poszczególnych spodziewanych miejscowych NOP tj. bólu, obrzęku, rumienia oraz świądu jest istotnie statystycznie wyższe (Tabela 89). Podanie szczepionki Gardasil® zwiększa ryzyko spodziewanych miejscowych NOP, jednak należy zaznaczyć, że większość tych zdarzeń cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i ustępowała samoistnie po kilku dniach od szczepienia.

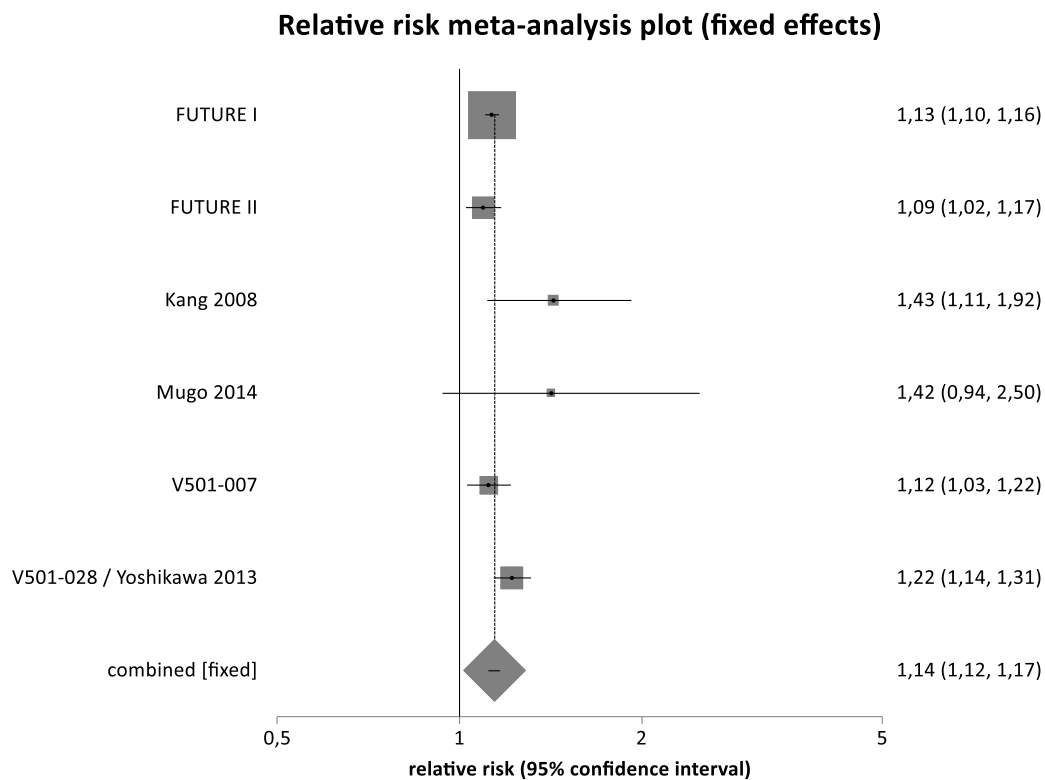
Rysunek 59. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne ogółem dla porównania Gardasil® vs PLC



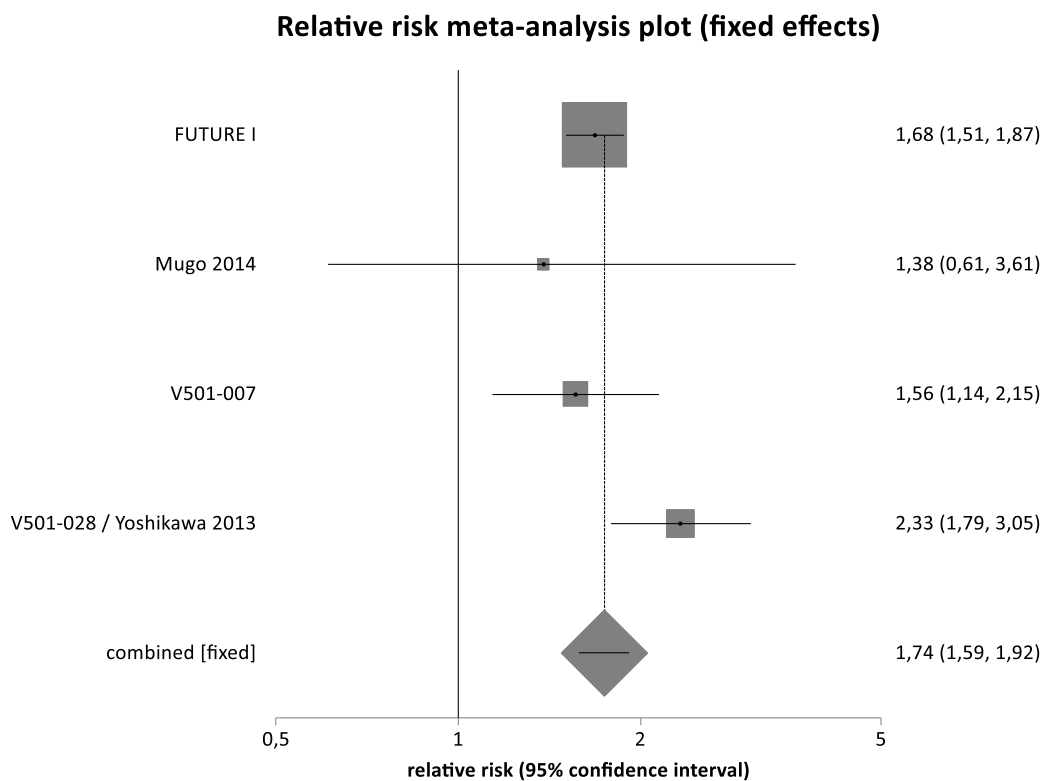
Rysunek 60. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne ogółem związane ze szczepieniem dla porównania Gardasil® vs PLC



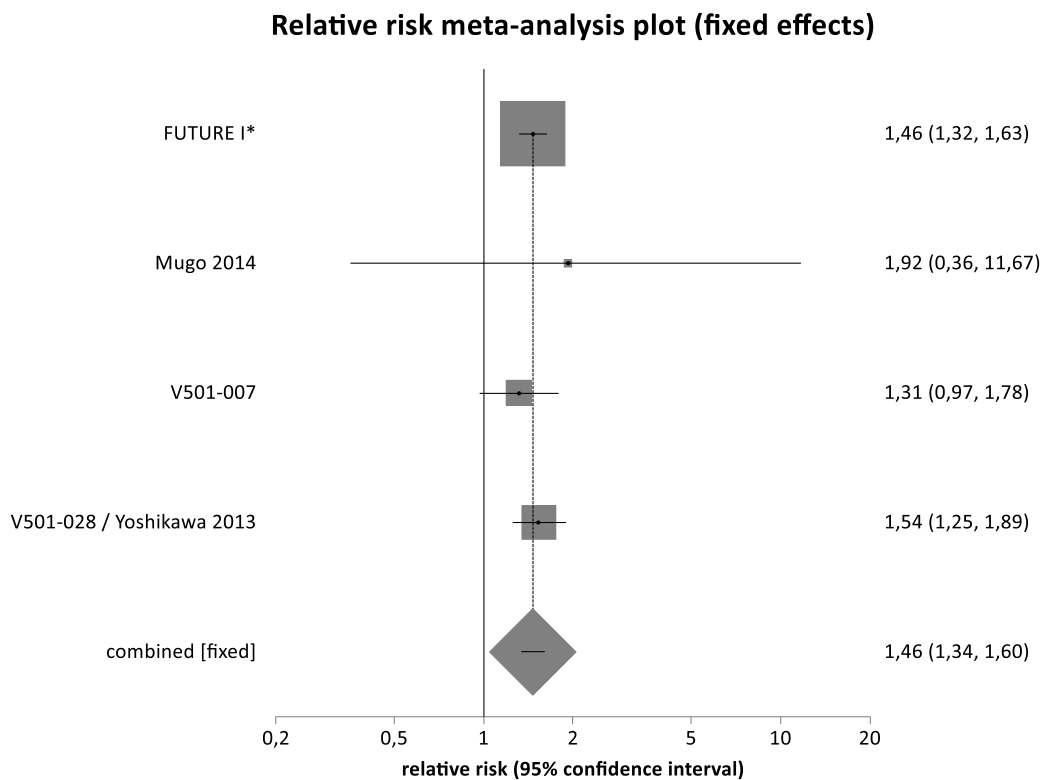
Rysunek 61. Ból dla porównania Gardasil® vs PLC



Rysunek 62. Obrzęk dla porównania Gardasil® vs PLC



Rysunek 63. Rumień dla porównania Gardasil® vs PLC



Rysunek 64. Świąd dla porównania Gardasil® vs PLC

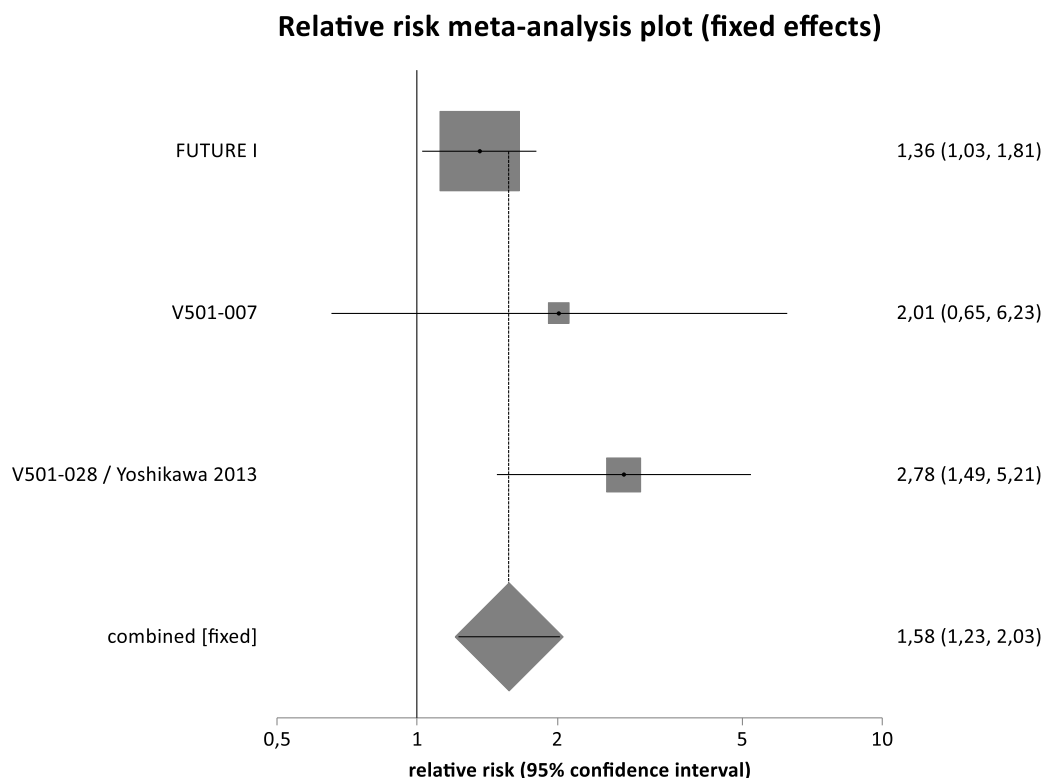


Tabela 89. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Gardasil® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|------------------|-------------|------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Ogółem | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 15 dni | 2854/8692 | 32,8 | 2526/8703 | 29,0 | 1,13 [1,08; 1,18] | 0,04 [0,02; 0,05] | 26 [19; 41] | wysoki |
| V501-007 | 15 dni | 234/272 | 86 | 212/274 | 77 | 1,11 [1,03; 1,21] | 0,09 [0,02; 0,15] | 11 [6; 45] | wysoki |
| Kang 2008 | 14 dni | 85/117 | 72,7 | 33/59 | 55,9 | 1,30 [1,03; 1,71] | 0,17 [0,02; 0,32] | 5 [3; 52] | wysoki |
| Mugo 2015 | 15 dni | 54/79 | 68,4 | 9/19 | 47,4 | 1,44 [0,96; 2,54] | 0,21 [-0,03; 0,44] | NS | wysoki |
| V501-028 | 15 dni | 72/82 | 87,8 | 19/25 | 76,0 | 1,16 [0,96; 1,56] | 0,12 [-0,04; 0,32] | NS | wysoki |
| Yoshikawa 2013 | 15 dni | 409/480 | 85,2 | 338/468 | 72,2 | 1,18 [1,10; 1,26] | 0,13 [0,08; 0,18] | 7 [5; 12] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 5-15 dni | 3708/9722 | 38,1 | 3137/9548 | 32,9 | 1,14 [1,10; 1,18] | 0,05 [0,03; 0,06] | 21 [16; 30] | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,405459 (df = 5) P = 0,6377 | | | | | | | | | |
| Związane ze szczepieniem | | | | | | | | | |
| Yoshikawa 2013 | 15 dni | 408/480 | 85,0 | 338/468 | 72,2 | 1,18 [1,10; 1,26] | 0,13 [0,08; 0,18] | 7 [5; 13] | wysoki |
| V501-028 | 15 dni | 72/82 | 87,8 | 19/25 | 76,0 | 1,16 [0,96; 1,56] | 0,12 [-0,04; 0,32] | NS | wysoki |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|---------------------------------|------------------|--|------|-----------|------|-----------------------|-----------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Wynik metaanalizy | 15 dni | 480/562 | 85,4 | 357/493 | 72,4 | 1,18 [1,10; 1,25] | 0,13 [0,08; 0,18] | 7 [5; 12] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,022107 (df = 1) P = 0,8818 | | | | | | | |
| Ból | | | | | | | | | |
| FUTURE I* | 5 dni | 2281/2673 | 85,3 | 2014/2672 | 75,4 | 1,13 [1,10; 1,16] | 0,10 [0,08; 0,12] | 10 [8; 12] | wysoki |
| FUTURE II | 15 dni | 372/448 | 83,0 | 339/447 | 75,8 | 1,09 [1,02; 1,17] | 0,07 [0,02; 0,12] | 13 [8; 52] | wysoki |
| V501-007 | 15 dni | 232/272 | 85,3 | 209/274 | 76,3 | 1,12 [1,03; 1,22] | 0,09 [0,02; 0,16] | 11 [6; 41] | wysoki |
| Kang 2008 | 14 dni | 85/117 | 72,6 | 30/59 | 50,8 | 1,43 [1,11; 1,92] | 0,22 [0,07; 0,37] | 4 [2; 14] | wysoki |
| Mugo 2015 | 15 dni | 53/79 | 67,1 | 9/19 | 47,4 | 1,42 [0,94; 2,50] | 0,20 [-0,04; 0,43] | NS | wysoki |
| V501-028 + Yoshikawa 2013 | 15 dni | 466/562 | 82,9 | 335/493 | 68,0 | 1,22 [1,14; 1,31] | 0,15 [0,10; 0,20] | 6 [4; 10] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 5-15 dni | 3489/4151 | 84,1 | 2936/3964 | 74,1 | 1,14 [1,12; 1,17] | 0,11 [0,09; 0,12] | 9 [8; 11] | średni |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 8,816969 (df = 5) P = 0,1166 | | | | | | | |
| Obrzęk | | | | | | | | | |
| FUTURE I* | 5 dni | 694/2673 | 26,0 | 413/2672 | 15,5 | 1,68 [1,51; 1,87] | 0,11 [0,08; 0,13] | 9 [7; 11] | wysoki |
| V501-007 | 15 dni | 76/272 | 27,9 | 49/274 | 17,9 | 1,56 [1,14; 2,15] | 0,10 [0,03; 0,17] | 9 [5; 33] | wysoki |
| Mugo 2015 | 15 dni | 23/79 | 29,1 | 4/19 | 21,1 | 1,38 [0,61; 3,61] | 0,08 [-0,16; 0,25] | NS | wysoki |
| V501-028 + Yoshikawa 2013 | 15 dni | 162/562 | 28,8 | 61/493 | 12,4 | 2,33 [1,79; 3,05] | 0,16 [0,12; 0,21] | 6 [4; 8] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 5-15 dni | 955/3586 | 26,6 | 527/3458 | 15,2 | 1,74 [1,59; 1,92] | 0,11 [0,09; 0,13] | 8 [7; 10] | średni |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,619564 (df = 3) P = 0,1317 | | | | | | | |
| Rumień | | | | | | | | | |
| FUTURE I* | 5 dni | 659/2673 | 24,7 | 450/2672 | 16,8 | 1,46 [1,32; 1,63] | 0,08 [0,06; 0,10] | 12 [10; 17] | wysoki |
| V501-007 | 15 dni | 73/272 | 26,8 | 56/274 | 20,4 | 1,31 [0,97; 1,78] | 0,06 [-0,01; 0,14] | NS | wysoki |
| Mugo 2015 | 15 dni | 8/79 | 10,1 | 1/19 | 5,3 | 1,92 [0,36; 11,67] | 0,05 [-0,15; 0,15] | NS | średni |
| V501-028 + Yoshikawa 2013 | 15 dni | 182/562 | 32,4 | 104/493 | 21,1 | 1,54 [1,25; 1,89] | 0,11 [0,06; 0,17] | 8 [6; 16] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 5-15 dni | 922/3586 | 25,7 | 611/3458 | 17,7 | 1,46 [1,34; 1,60] | 0,08 [0,06; 0,10] | 12 [9; 15] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,757717 (df = 3) P = 0,8596 | | | | | | | |
| Świąd | | | | | | | | | |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|-----------------|------------|----------------|------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE I* | 5 dni | 109/2673 | 4,1 | 80/2672 | 3,0 | 1,36 [1,03; 1,81] | 0,01 [0,001; 0,02] | 92 [47; 1 060] | wysoki |
| V501-007 | 15 dni | 8/272 | 2,9 | 4/274 | 1,5 | 2,01 [0,65; 6,23] | 0,01 [-0,01; 0,04] | NS | wysoki |
| V501-028 + Yoshikawa 2013 | 15 dni | 38/562 | 6,8 | 12/493 | 2,4 | 2,78 [1,49; 5,21] | 0,04 [0,02; 0,07] | 23 [14; 53] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 5-15 dni | 155/3507 | 4,4 | 96/3439 | 2,8 | 1,58 [1,23; 2,03] | 0,02 [0,01; 0,02] | 62 [40; 136] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,21704 (df = 2) P = 0,1214 | | | | | | | | | |

* - 466 kobiet w grupie Gardasil® oraz 467 kobiet w grupie placebo otrzymało również szczepionkę przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, NOP związane z podaniem szczepionki przeciwko WZW B nie zostały uwzględnione w analizie

9.5.8. Systemowe niepożądane odczyny poszczepienne

We wszystkich pracach dotyczących porównania Gardasil® względem placebo podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły systemowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP). Systemowe NOP raportowano w okresie obserwacji do 15 dni od podania każdej dawki szczepionki. W pracy FUTURE I 466 kobiet w grupie Gardasil® oraz 467 kobiet w grupie placebo otrzymało również szczepionkę przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, a NOP ocenione jako związane z podaniem szczepionki przeciwko WZW B nie zostały uwzględnione w wynikach dla tego badania przedstawionych poniżej (

Tabela 90).

Wyniki dotyczące liczby osób, u których wystąpiły systemowe NOP ogółem zaprezentowano w 7 pracach (dla FUTURE I oraz FUTURE II łącznie). W żadnej z prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego. W wyniku kumulacji ilościowej również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Gardasil® a placebo (RR=1,01 [0,97; 1,06]). Nie stwierdzono także istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (

Tabela 90, Rysunek 65).

W 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Gardasil® z placebo podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły systemowe NOP ocenione jako związane lub prawdopodobnie związane ze szczepieniem. W żadnej z prac nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami dla tego punktu końcowego. W wyniku kumulacji ilościowej również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Gardasil® a placebo w tym zakresie (RR=1,17 [0,97; 1,40]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (

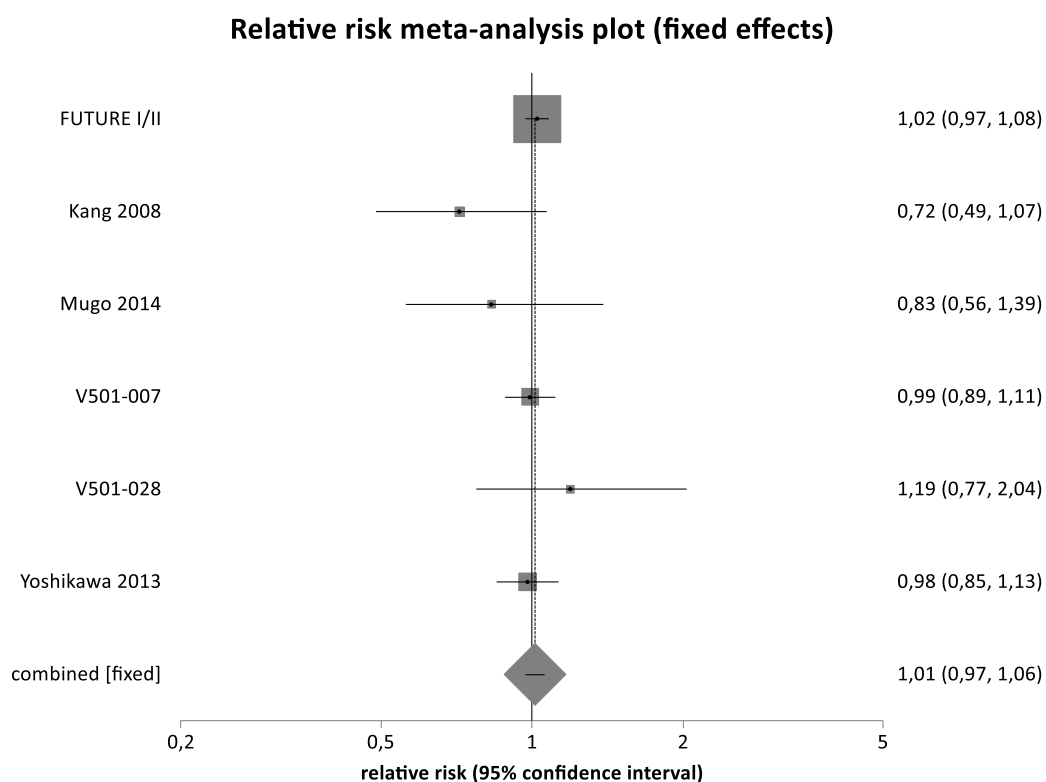
Tabela 90, Rysunek 66).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy Gardasil® a placebo w odniesieniu do ryzyka poszczególnych systemowych NOP z wyjątkiem gorączki, która występowała istotnie statystycznie częściej w grupie, w której podano szczepionkę Gardasil® względem grupy placebo (

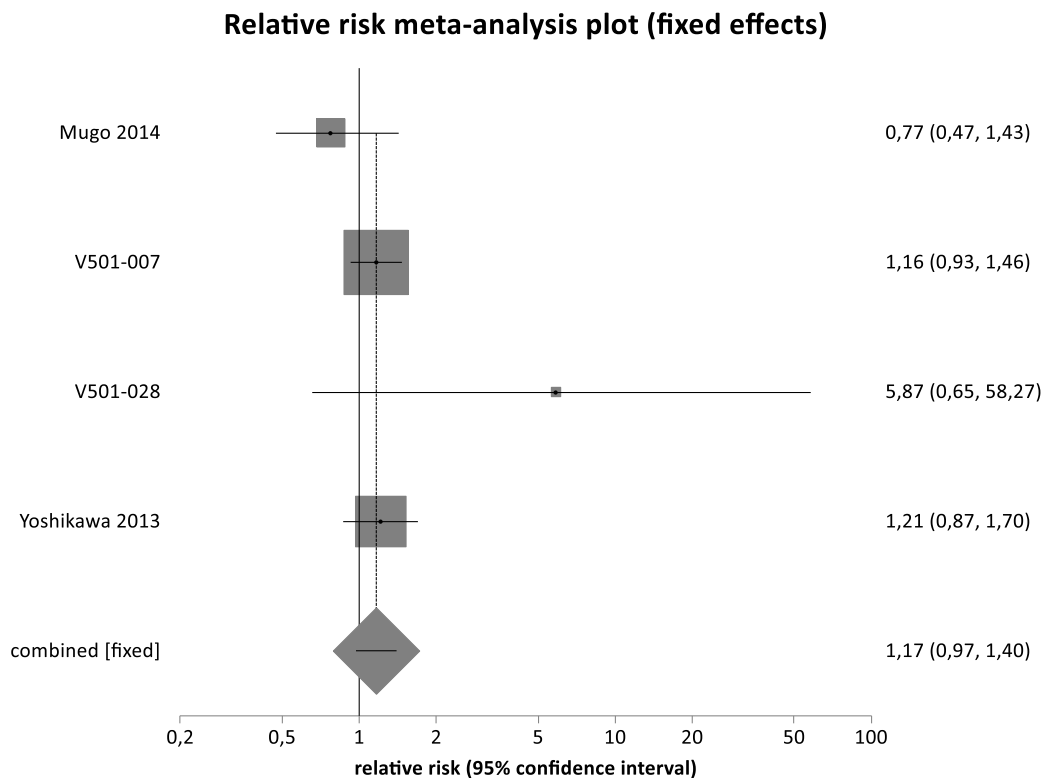
Tabela 90).

Ponadto w badaniu FUTURE II odnotowano wzrost ryzyka bólu szyi (RD=1,8 [0,3; 3,7]) w grupie placebo oraz alergii sezonowych w grupie Gardasil® (RD=-1,8 [-3,7; -0,3]), a w badaniu FUTURE I w grupie Gardasil® względem grupy placebo stwierdzono istotny wzrost ryzyka infekcji i zakażeń (RD=0,3 [0,0; 0,6]).

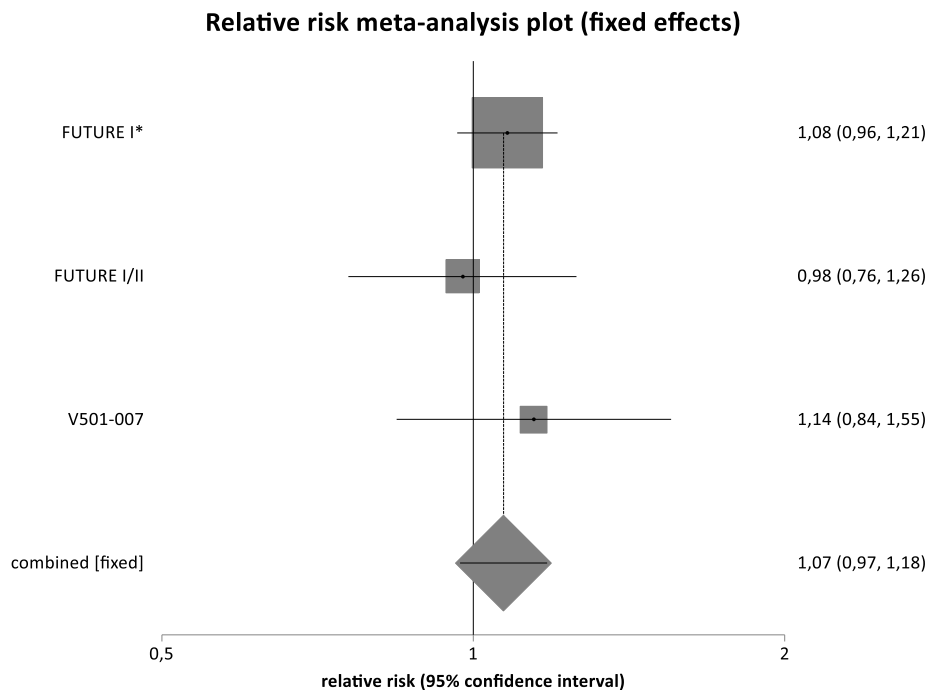
Rysunek 65. Systemowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Gardasil® vs PLC



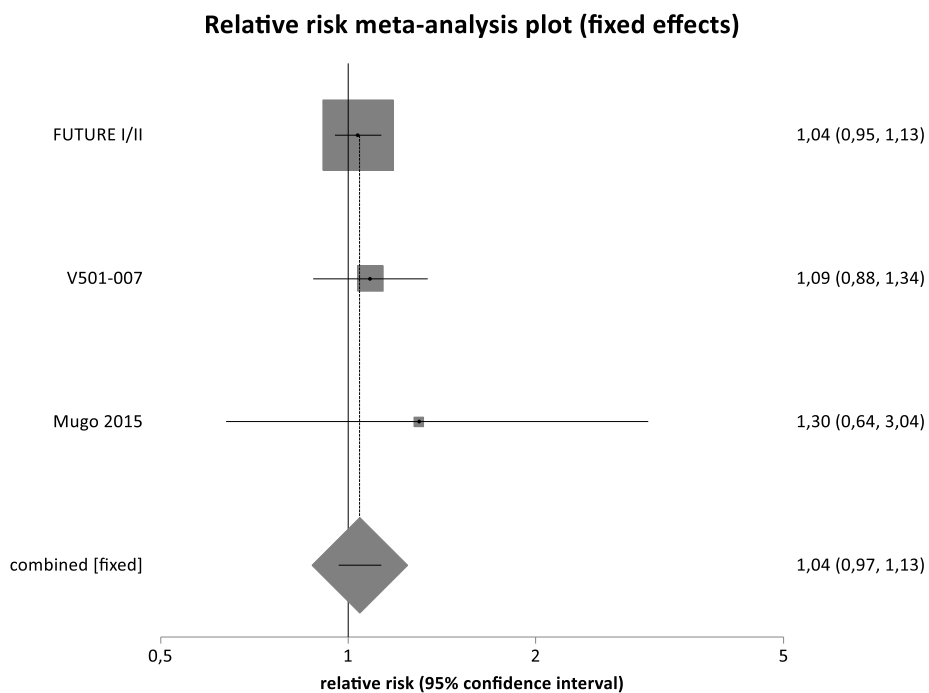
Rysunek 66. Systemowe niepożądane odczyny poszczepienne związane ze szczepieniem dla porównania Gardasil® vs PLC



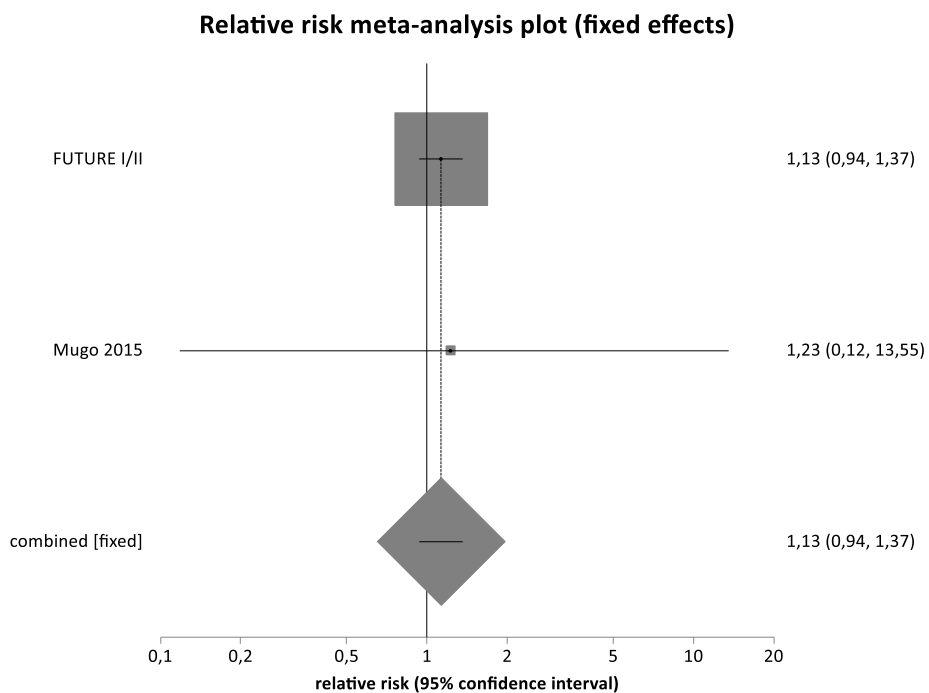
Rysunek 67. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe dla porównania Gardasil® vs PLC



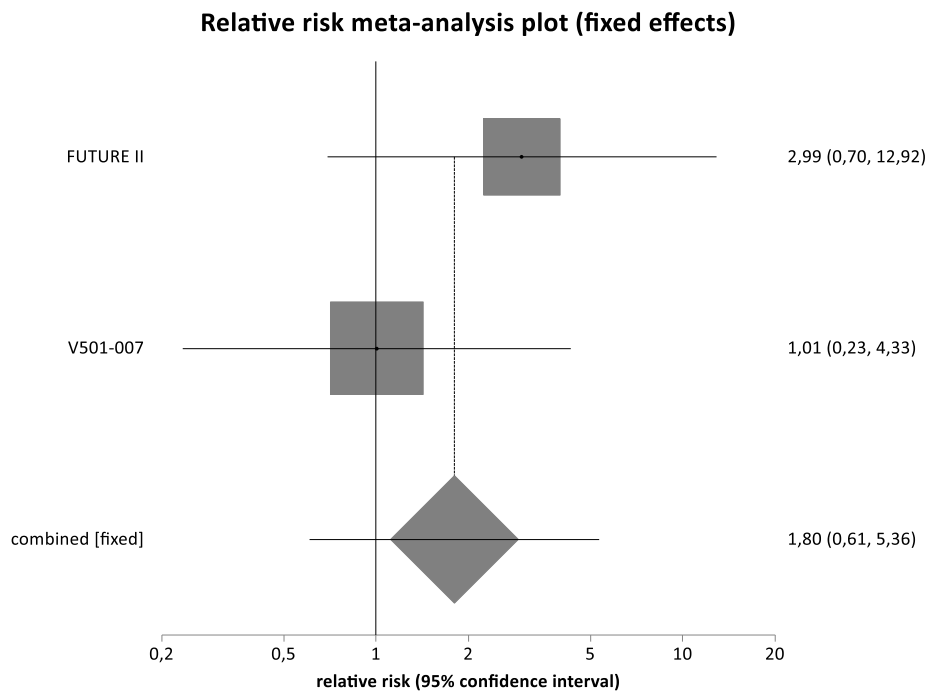
Rysunek 68. Ból głowy dla porównania Gardasil® vs PLC



Rysunek 69. Zapalenie górnych dróg oddechowych dla porównania Gardasil® vs PLC



Rysunek 70. Wysypka dla porównania Gardasil® vs PLC



Rysunek 71. Gorączka dla porównania Gardasil® vs PLC

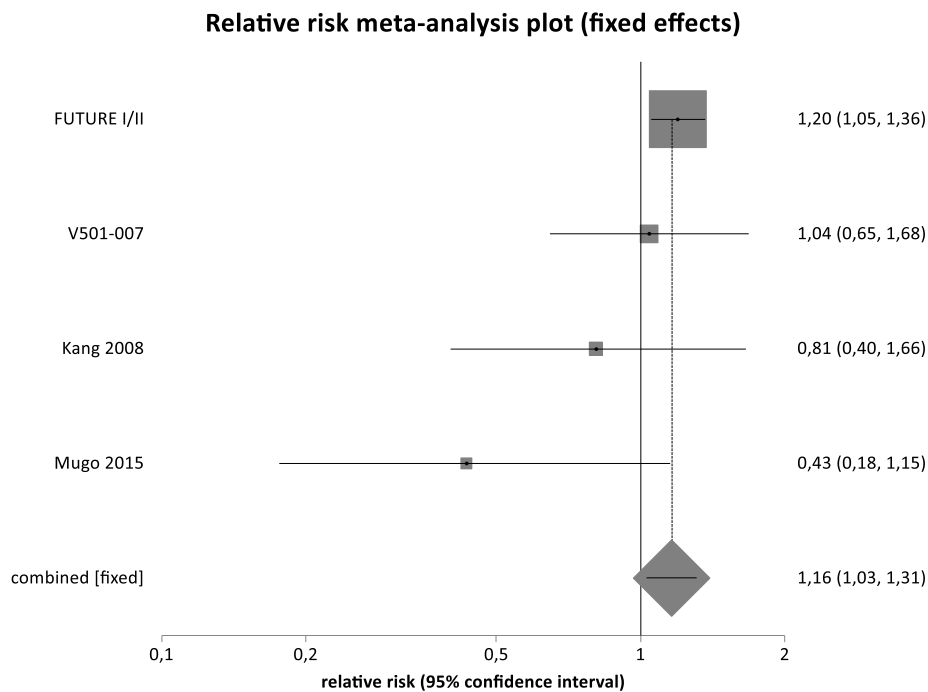


Tabela 90. Systemowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Gardasil® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Ogółem | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 15 dni | 2151/8692 | 24,7 | 2103/8703 | 24,2 | 1,02 [0,97; 1,08] | 0,01 [-0,01; 0,02] | NS | wysoki |
| V501-007 | 15 dni | 187/272 | 68,8 | 190/274 | 69,3 | 0,99 [0,89; 1,11] | -0,01 [-0,08; 0,07] | NS | wysoki |
| Kang 2008 | 14 dni | 37/117 | 31,6 | 26/59 | 44,1 | 0,72 [0,49; 1,07] | -0,12 [-0,28; 0,03] | NS | wysoki |
| Mugo 2015 | 15 dni | 38/79 | 48,1 | 11/19 | 57,9 | 0,83 [0,56; 1,39] | -0,10 [-0,32; 0,15] | NS | wysoki |
| V501-028 | 15 dni | 43/82 | 52,4 | 11/25 | 44,0 | 1,19 [0,77; 2,04] | 0,08 [-0,14; 0,29] | NS | wysoki |
| Yoshikawa 2013 | 15 dni | 212/480 | 44,2 | 211/468 | 45,1 | 0,98 [0,85; 1,13] | -0,01 [-0,07; 0,05] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 14-15 dni | 2668/9722 | 27,4 | 2552/9548 | 26,7 | 1,01 [0,97; 1,06] | 0,00 [-0,01; 0,02] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,68817 (df = 5) P = 0,4551 | | | | | | | | | |
| Związane lub prawdopodobnie związane ze szczepieniem | | | | | | | | | |
| V501-007 | 15 dni | 104/272 | 38,2 | 90/274 | 32,8 | 1,16 [0,93; 1,46] | 0,05 [-0,03; 0,13] | NS | wysoki |
| Mugo 2015 | 15 dni | 29/79 | 36,7 | 9/19 | 47,4 | 0,77 [0,47; 1,43] | -0,11 [-0,34; 0,13] | NS | średni |
| V501-028 | 15 dni | 9/82 | 11,0 | 0/25 | 0,0 | 5,87 [0,65; 58,27] | 0,10 [-0,01; 0,21] | NS | średni |
| Yoshikawa 2013 | 15 dni | 66/480 | 13,8 | 53/468 | 11,3 | 1,21 [0,87; 1,70] | 0,02 [-0,02; 0,07] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 15 dni | 208/913 | 22,8 | 152/786 | 19,3 | 1,17 [0,97; 1,40] | 0,03 [-0,01; 0,07] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,417302 (df = 3) P = 0,3316 | | | | | | | | | |
| Nudności | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 15 dni | 252/8692 | 2,9 | 218/8703 | 2,5 | 1,16 [0,97; 1,38] | 0,004 [-0,001; 0,01] | NS | wysoki |
| Zawroty głowy | | | | | | | | | |
| V501-007 | 15 dni | 13/272 | 4,8 | 6/274 | 2,2 | 2,18 [0,87; 5,49] | 0,03 [-0,01; 0,06] | NS | wysoki |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | | | | | | | | | |
| FUTURE I* | 15 dni | 516/2673 | 19,3 | 478/2672 | 17,9 | 1,08 [0,96; 1,21] | 0,01 [-0,01; 0,04] | NS | wysoki |
| FUTURE II | 15 dni | 93/448 | 20,8 | 95/447 | 21,3 | 0,98 [0,76; 1,26] | 0,005 [-0,06; 0,05] | NS | wysoki |
| V501-007 | 15 dni | 67/272 | 24,6 | 59/274 | 21,5 | 1,14 [0,84; 1,55] | 0,03 [-0,04; 0,10] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 15 dni | 676/3393 | 19,9 | 632/3393 | 18,6 | 1,07 [0,97; 1,18] | 0,01 [-0,01; 0,03] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,698167 (df = 2) P = 0,7053 | | | | | | | | | |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Ból głowy | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 15 dni | 965/8692 | 11,1 | 931/8703 | 10,7 | 1,04 [0,95; 1,13] | 0,004 [-0,005; 0,01] | NS | wysoki |
| V501-007 | 15 dni | 110/272 | 40,4 | 102/274 | 37,2 | 1,09 [0,88; 1,34] | 0,03 [-0,05; 0,11] | NS | wysoki |
| Mugo 2015 | 15 dni | 27/79 | 34,2 | 5/19 | 26,3 | 1,30 [0,64; 3,04] | 0,08 [-0,17; 0,27] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 15 dni | 1102/9043 | 12,2 | 1038/8996 | 11,5 | 1,04 [0,97; 1,13] | 0,01 [-0,004; 0,01] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,431396 (df = 2) P = 0,806 | | | | | | | | | |
| Przeziębienie | | | | | | | | | |
| Kang 2008 | 14 dni | 10/117 | 8,5 | 10/59 | 16,9 | 0,50 [0,23; 1,13] | -0,08 [-0,21; 0,01] | NS | średni |
| Zapalenie górnych dróg oddechowych | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II | 15 dni | 226/8692 | 2,6 | 200/8703 | 2,3 | 1,13 [0,94; 1,37] | 0,003 [-0,002; 0,01] | NS | wysoki |
| Mugo 2015 | 15 dni | 2/79 | 2,5 | 0/19 | 0,0 | 1,23 [0,12; 13,55] | 0,01 [-0,14; 0,09] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 15 dni | 228/8771 | 2,6 | 200/8722 | 2,3 | 1,13 [0,94; 1,37] | 0,003 [-0,002; 0,01] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,002771 (df = 1) P = 0,958 | | | | | | | | | |
| Wysypka | | | | | | | | | |
| FUTURE II | 15 dni | 6/448 | 1,3 | 2/447 | 0,4 | 2,99 [0,70; 12,92] | 0,001 [-0,004; 0,03] | NS | wysoki |
| V501-007 | 15 dni | 3/272 | 1,1 | 3/274 | 1,1 | 1,01 [0,23; 4,33] | 0,0001 [-0,02; 0,02] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 15 dni | 9/720 | 1,3 | 5/721 | 0,7 | 1,80 [0,61; 5,36] | 0,006 [-0,005; 0,02] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,902149 (df = 1) P = 0,3422 | | | | | | | | | |
| Zmęczenie | | | | | | | | | |
| V501-007 | 15 dni | 15/272 | 5,5 | 17/274 | 6,2 | 0,89 [0,46; 1,72] | -0,01 [-0,05; 0,03] | NS | średni |
| Podwyższona temperatura / gorączka | | | | | | | | | |
| FUTURE I* | 15 dni | 361/2673 | 13,5 | 272/2672 | 10,2 | 1,33 [1,14; 1,54] | 0,03 [0,02; 0,05] | 30 [19; 62] | wysoki |
| FUTURE I/II | 15 dni | 478/8692 | 5,5 | 400/8703 | 4,6 | 1,20 [1,05; 1,36] | 0,00 [0,003; 0,02] | 110 [64; 395] | wysoki |
| V501-007 | 15 dni | 30/272 | 11,0 | 29/274 | 10,6 | 1,04 [0,65; 1,68] | 0,00 [-0,05; 0,06] | NS | wysoki |
| Kang 2008 | 14 dni | 16/117 | 13,7 | 10/59 | 16,9 | 0,81 [0,40; 1,66] | -0,03 [-0,16; 0,07] | NS | średni |
| Mugo 2015 | 15 dni | 9/79 | 11,4 | 5/19 | 26,3 | 0,43 [0,18; 1,15] | -0,15 [-0,38; 0,02] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 15 dni | 533/9160 | 5,8 | 444/9055 | 4,9 | 1,16 [1,03; 1,31] | 0,01 [0,001; 0,02] | 125 [68; 684] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,327809 (df = 3) P = 0,1493 | | | | | | | | | |
| Ból mięśni | | | | | | | | | |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--------------------|------------------|-----------|-----|-------|-----|-----------------------|--------------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| FUTURE II | 15 dni | 4/448 | 0,9 | 9/447 | 2,0 | 0,44 [0,15; 1,35] | -0,01 [-0,03; 0,01] | NS | średni |
| Ból stawów | | | | | | | | | |
| FUTURE II | 15 dni | 4/448 | 0,9 | 3/447 | 0,7 | 1,33 [0,34; 5,29] | 0,002 [-0,01; 0,02] | NS | średni |
| Ból brzucha | | | | | | | | | |
| Mugo 2015 | 15 dni | 7/79 | 8,9 | 1/19 | 5,3 | 1,68 [0,31; 10,33] | 0,04 [-0,16; 0,14] | NS | średni |
| Malaria | | | | | | | | | |
| Mugo 2015 | 15 dni | 2/79 | 2,5 | 1/19 | 5,3 | 0,48 [0,07; 3,62] | -0,03 [-0,22; 0,05] | NS | średni |
| Pokrzywka | | | | | | | | | |
| FUTURE II | 15 dni | 2/448 | 0,4 | 2/447 | 0,4 | 1,00 [0,18; 5,63] | 0,00001 [-0,01; 0,01] | NS | średni |

* - 466 kobiet w grupie Gardasil® oraz 467 kobiet w grupie placebo otrzymało również szczepionkę przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, zdarzenia niepożądane związane z podaniem szczepionki przeciw WZW B nie zostały uwzględnione w analizie

9.5.9. Wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych

Dane zaprezentowane w odnalezionych badaniach klinicznych wskazują, że szczepionka Gardasil® nie wpływa istotnie na przebieg ciąży ani występowanie wad rozwojowych u dzieci kobiet, które były szczepione w czasie ciąży.

W pracy Villa 2007 przedstawiono wyniki dotyczące kobiet w ciąży, które uczestniczyły w badaniu FUTURE I i FUTURE II oraz badaniach o protokołach badawczych nr 016 i 018. Łącznie w przypadku 64 z 868 żywo urodzonych dzieci w grupie Gardasil® oraz 50 z 848 żywo urodzonych dzieci w grupie placebo stwierdzono wady rozwojowe. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego (RR=1,25 [0,88; 1,79]). Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic między szczepionką Gardasil® a placebo w odniesieniu do ryzyka poronienia (RR= 0,94 [0,82; 1,08]) ani aborcji (RR=0,89 [0,72; 1,09]) (Tabela 91).

Analiza przeprowadzona w podgrupie noworodków poczętych do 30 dni od szczepienia w badaniu FUTURE II (Villa 2007) wykazała wzrost ryzyka wad rozwojowych w grupie Gardasil® względem placebo (RD=4,5 [1,1; 10,1]). Badacze uznali, że występujące wady rozwojowe są relatywnie powszechne w populacji, nie stwierdzając jednocześnie ich związku ze szczepieniem. Analiza w podgrupie noworodków poczętych po 30 dniach nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Gardasil® a placebo.

Tabela 91. Wpływ szczepienia na przebieg ciąży dla porównania Gardasil® vs PLC

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil® | | PLC | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|-----------------------|------------------|------------|------|------------|------|----------------------|------------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Wady rozwojowe | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II# | 3 lata | 64/868* | 7,4 | 50/848* | 5,9 | 1,25 [0,88; 1,79] | 0,01 [-0,01; 0,04] | NS | wysoki |
| Poronienia | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II# | 3 lata | 288/1315** | 21,9 | 311/1337** | 23,3 | 0,94 [0,82; 1,08] | -0,01 [-0,05; 0,02] | NS | wysoki |
| Aborcje | | | | | | | | | |
| FUTURE I/II# | 3 lata | 146/1315** | 11,1 | 167/1337** | 12,5 | 0,89 [0,72; 1,09] | -0,01 [-0,04; 0,01] | NS | wysoki |

*- N oznacza liczbę żywych urodzeń; ** - N oznacza liczbę poczętych dzieci; # - dodatkowo, obok wyników FUTURE I/II, uwzględniono wyniki dwóch badań klinicznych, nr protokołów badawczych 016 i 018

10. Wyniki bezpośredniego porównania Gardasil9® vs Gardasil®

10.1. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy

10.1.1. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18

Tylko w jednym z 2 odnalezionych badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania Gardasil9® względem Gardasil® podano dane dotyczące liczby kobiet, u których zdiagnozowano śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (CIN) związaną z zakażeniem HPV-6/11/16/18.

W badaniu V503-001 wyniki dotyczące śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy co najmniej 2 stopnia (CIN2+) związanej z zakażeniem HPV-6/11/16/18 w kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki i dla których dostępne były wyniki dla ocenianego punktu końcowego (zmodyfikowana ITT) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą zaszczepioną Gardasil9® a grupą zaszczepioną szczepionką Gardasil® (RR= 1,20 [0,95; 1,52]) (Tabela 92). W kohorcie kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki oraz nie były zakażone HPV w momencie szczepienia (populacja ITT-naive) nie odnotowano żadnego przypadku CIN2+ w porównywanych grupach (Tabela 93).

Tabela 92. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (ITT)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------|------------|-----|-----------|-----|-------------------|----------------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 147/6883 | 2,1 | 122/6871 | 1,8 | 1,20 [0,95; 1,52] | 0,004 [-0,001; 0,01] | NS | wysoki |

ITT - osoby, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki, u których odbyła się przynajmniej jedna wizyta kontrolna

Tabela 93. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (ITT-naive)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------|------------|-----|-----------|-----|-------------|-------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 0/2976 | 0,0 | 0/3009 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | wysoki |

ITT-naive - osoby, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki, niezakażone HPV w momencie szczepienia, u których odbyła się przynajmniej jedna wizyta kontrolna

Wyniki dotyczące CIN1+ oraz CIN3+ przedstawiono jedynie dla populacji zgodnej z protokołem (PP). Kohorta ta obejmowała kobiety, które otrzymały wszystkie trzy dawki szczepionki w okresie roku, były seronegatywne w dniu podania pierwszej dawki oraz DNA negatywne od dnia podania pierwszej

dawki do 7 miesiąca oraz w przypadku których nie stwierdzono naruszeń protokołu. Uzyskane w badaniu V503-001 wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka CIN1+ (RR=0,33 [0,05; 2,33]) oraz CIN3+ (RR=0,33 [0,03; 4,06]) związanych z zakażeniem HPV-6/11/16/18 w okresie obserwacji wynoszącym 4 lata (Tabela 94).

Tabela 94. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (PP)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------|------------|------|-----------|------|-------------------|-------------------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 1/5824 | <0,1 | 3/5832 | 0,1 | 0,33 [0,05; 2,33] | -0,0003 [-0,001; 0,001] | NS | średni |
| CIN3+ | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 0/5824 | 0,0 | 1/5832 | <0,1 | 0,33 [0,03; 4,06] | -0,0002 [-0,001; 0,000] | NS | średni |

10.1.2. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa

Tylko w jednej pracy (V503-001) podano informacje dotyczące ryzyka występowania śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy w co najmniej stopniu 2 (CIN2+) związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa.

W kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki i dla których dostępne były wyniki dla ocenianego punktu końcowego (zmodyfikowana ITT) wyniki dotyczące śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia co najmniej 2 związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą zaszczepioną szczepionką Gardasil9® a grupą zaszczepioną szczepionką Gardasil® (RR= 1,00 [0,86; 1,16]) (Tabela 95).

Tabela 95. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (ITT)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------|------------|-----|-----------|-----|-------------------|-----------------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 325/6882 | 4,7 | 326/6871 | 4,7 | 1,00 [0,86; 1,16] | -0,0002 [-0,01; 0,01] | NS | wysoki |

W kohorcie kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki oraz nie były zakażone HPV w momencie szczepienia (populacja ITT-naive) wykazano natomiast, że ryzyko CIN2+ związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa jest istotnie statystycznie niższe w grupie Gardasil9® w porównaniu do grupy Gardasil® (RR=0,60 [0,37; 0,96]) (Tabela 96).

Tabela 96. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (ITT-naive)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------|------------|-----|-----------|-----|-------------------|-----------------------|-----------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN2+ | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 26/2976 | 0,9 | 44/3009 | 1,5 | 0,60 [0,37; 0,96] | -0,01 [-0,01; 0,0005] | 167 [87; 2 218] | wysoki |

10.1.3. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18

Tylko w jednym badaniu podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których zdiagnozowano śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (CIN) wywołaną przez serotypy niezawarte w szczepionce Gardasil® a obecne w szczepionce Gardasil9® (HPV-31/33/45/52/58) oraz serotypy niezawarte ani w szczepionce Gardasil® ani w szczepionce Gardasil9®.

W badaniu V503-001 wyniki dotyczące śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy co najmniej 2 stopnia (CIN2+) związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 w kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki i dla których dostępne były wyniki dla ocenianego punktu końcowego (zmodyfikowana ITT) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą zaszczepioną Gardasil9® a grupą zaszczepioną Gardasil® (RR= 0,83 [0,67; 1,04]) (Tabela 97).

Tabela 97. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (ITT)

| Badanie | Typ wirusa | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------------|------------------|------------|-----|-----------|-----|-------------------|------------------------|--------------|--------|
| | | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN2+ | | | | | | | | | | |
| V503-001 | HPV-31, 33, 45, 52, 58 | 4 lata | 136/6883 | 2,0 | 163/6871 | 2,4 | 0,83 [0,67; 1,04] | -0,004 [-0,009; 0,001] | NS | wysoki |

W kohorcie ITT-naive (kobiety, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki oraz nie były zakażone HPV w momencie szczepienia) stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil9® w porównaniu do szczepionki Gardasil® w odniesieniu do ryzyka CIN2+ związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 (RR=0,04 [0,01; 0,26]), natomiast w przypadku CIN2+ wywołanych przez typy wirusa niezawarte w szczepionce 9-walentnej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (RR=0,85 [0,51; 1,42]) (Tabela 98).

Tabela 98. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (ITT-naive)

| Badanie | Typ wirusa | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------------|------------------|------------|------|-----------|-----|-------------------|------------------------|---------------|--------|
| | | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN2+ | | | | | | | | | | |
| V503-001 | HPV-31, 33, 45, 52, 58 | 4 lata | 1/2976 | <0,1 | 23/3009 | 0,8 | 0,04 [0,01; 0,26] | -0,007 [-0,01; -0,005] | 137 [90; 219] | wysoki |
| V503-001 | niezawarte w 9vHPV | 4 lata | 26/2976 | 0,9 | 31/3009 | 1,0 | 0,85 [0,51; 1,42] | -0,002 [-0,007; 0,003] | NS | wysoki |

Wyniki dotyczące CIN1+ oraz CIN3+ przedstawiono jedynie dla populacji zgodnej z protokołem (PP). Kohorta ta obejmowała kobiety, które otrzymały wszystkie trzy dawki szczepionki w okresie roku, były seronegatywne w dniu podania pierwszej dawki oraz DNA negatywne od dnia podania pierwszej dawki do 7 miesiąca oraz w przypadku których nie stwierdzono naruszeń protokołu. Uzyskane w badaniu V503-001 wyniki wskazują na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko CIN1+ oraz CIN3+ związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 w grupie zaszczepionej Gardasil9® w porównaniu do grupy zaszczepionej Gardasil® (odpowiednio RR=0,02 [0,005; 0,07] oraz RR=0,07 [0,01; 0,67]) w okresie obserwacji wynoszącym 4 lata (Tabela 99).

Tabela 99. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (PP)

| Badanie | Typ wirusa | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--------------|------------------------|------------------|------------|------|-----------|-----|--------------------|-------------------------|------------------|--------|
| | | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| CIN1+ | | | | | | | | | | |
| V503-001 | HPV-31, 33, 45, 52, 58 | 4 lata | 2/5949 | <0,1 | 110/5943 | 1,9 | 0,02 [0,005; 0,07] | -0,02 [-0,02; -0,01] | 56 [46; 67] | wysoki |
| CIN3+ | | | | | | | | | | |
| V503-001 | HPV-31, 33, 45, 52, 58 | 4 lata | 0/5949 | 0,0 | 7/5943 | 0,1 | 0,07 [0,01; 0,67] | -0,001 [-0,003; -0,001] | 849 [377; 1 467] | wysoki |

10.2. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy

10.2.1. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-6/11/16/18

Tylko w jednym z 2 odnalezionych badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania Gardasil9® z Gardasil® podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których zdiagnozowano nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-6/11/16/18.

W kohorcie kobiet, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki oraz nie były zakażone HPV w momencie szczepienia (populacja ITT-naive) nie odnotowano żadnego przypadku nieinwazyjnego gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-6/11/16/18 w porównywanych grupach w okresie obserwacji wynoszącym 4 lata (Tabela 100).

Tabela 100. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (ITT-naive)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|----------|------------------|------------|-----|-----------|-----|-------------|-------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 0/2976 | 0,0 | 0/3009 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | wysoki |

10.2.2. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa

W odnalezionych badaniach nie przedstawiono wyników dotyczących tego punktu końcowego.

10.2.3. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18

Tylko w jednym z 2 odnalezionych badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania Gardasil9® z Gardasil® podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których stwierdzono wystąpienie nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58.

W kohorcie kobiet, które otrzymały wszystkie trzy dawki szczepionki w okresie roku, były seronegatywne w dniu podania pierwszej dawki oraz DNA negatywne od dnia podania pierwszej dawki do 7 miesiąca oraz w przypadku których nie stwierdzono naruszeń protokołu (analiza PP) nie odnotowano żadnego przypadku nieinwazyjnego gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 w porównywanych grupach w okresie obserwacji wynoszącym 4 lata (Tabela 101).

Tabela 101. Nieinwazyjny (*in situ*) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV- 31/33/45/52/58 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (PP)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|----------|------------------|------------|-----|-----------|-----|-------------|-------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 0/5694 | 0,0 | 0/5692 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | wysoki |

10.3. Inwazyjny rak szyjki macicy

W żadnej z włączonych do analizy prac nie oceniano występowania inwazyjnego raka szyjki macicy (nie raportowano braku takich przypadków, jednak ocenia się, iż u żadnej z kobiet nie stwierdzono inwazyjnego raka szyjki macicy ani w grupie badanej ani w grupie kontrolnej). Kobiety uczestniczące w badaniach klinicznych były stale monitorowane, a w przypadku wykrycia śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy lub raka przedinwazyjnego szyjki macicy rozpoczynano odpowiednią terapię w zależności od stopnia zaawansowania zmiany przednowotworowej lub postaci przedinwazyjnej raka szyjki macicy.

10.4. Skuteczność szczepień we wskazaniach innych niż profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy i raka szyjki macicy

10.4.1. Choroby sromu/pochwy związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18

Tylko w jednym badaniu klinicznym (V503-001) włączonym do analizy dla porównania Gardasil9® z Gardasil® podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których stwierdzono choroby sromu lub pochwy związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18. Wyniki przedstawiono jedynie dla populacji zgodnej z protokołem badania, obejmującej kobiety, które otrzymały wszystkie trzy dawki szczepionki w okresie roku, były seronegatywne w dniu podania pierwszej dawki oraz DNA negatywne od dnia podania pierwszej dawki do 7 miesiąca oraz w przypadku których nie stwierdzono naruszeń protokołu (PP).

W okresie 4 lat obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka:

- chorób sromu/pochwy dowolnego stopnia związanych z zakażeniem HPV-6/11/16/18 (RR=0,84 [0,27; 2,58]),
- chorób sromu/pochwy małego stopnia związanych z zakażeniem HPV-6/11/16/18 (RR=1,00 [0,31; 3,24]),
- chorób sromu/pochwy dużego stopnia związanych z zakażeniem HPV-6/11/16/18 (RR=0,20 [0,02; 2,23]),
- śród nabłonkowej neoplazji sromu/pochwy małego stopnia (VIN1 lub VaIN1) związanej z zakażeniem HPV-6/11/16/18 (RR=0,14 [0,01; 1,53]),
- śród nabłonkowej neoplazji sromu dużego stopnia (VIN2/3) lub raka sromu związanego z zakażeniem HPV-6/11/16/18 (nie odnotowano zdarzenia w żadnej z grup),
- śród nabłonkowej neoplazji pochwy dużego stopnia (VaIN2/3) lub raka pochwy związanego z zakażeniem HPV-6/11/16/18 (RR=0,20 [0,02; 2,23]) (Tabela 102).

Tabela 102. Choroby sromu/pochwy związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (PP)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|------------|-----|-----------|-----|-------------------|------------------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Choroby sromu/pochwy dowolnego stopnia związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 5/5876 | 0,1 | 6/5893 | 0,1 | 0,84 [0,27; 2,58] | -0,002 [-0,001; 0,001] | NS | średni |
| Choroby sromu/pochwy małego stopnia związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 5/5876 | 0,1 | 5/5893 | 0,1 | 1,00 [0,31; 3,24] | 0,000 [-0,001; 0,001] | NS | średni |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|------------|-----|-----------|------|----------------------|------------------------------|------------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Choroby sromu/pochwy dużego stopnia związana zakażeniem HPV-6/11/16/18 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 0/5876 | 0,0 | 2/5893 | <0,1 | 0,20 [0,02; 2,23] | -0,0003 [-0,001; 0,0003] | NS | średni |
| VIN1 lub VaIN1 związana zakażeniem HPV-6/11/16/18 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 0/5876 | 0,0 | 3/5893 | 0,1 | 0,14 [0,01; 1,53] | -0,001 [-0,002; -0,00003] | 1 965 [574; 40 000] | średni |
| VIN2/3 lub rak sromu związany zakażeniem HPV-6/11/16/18 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 0/5876 | 0,0 | 0/5893 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | wysoki |
| VaIN2/3 lub rak pochwy związany zakażeniem HPV-6/11/16/18 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 0/5876 | 0,0 | 2/5893 | <0,1 | 0,20 [0,02; 2,23] | -0,0003 [-0,001; 0,0001] | NS | średni |

10.4.2. Choroby sromu/pochwy związane z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18

Tylko w jednym badaniu klinicznym (V503-001) włączonym do analizy dla porównania Gardasil9® z Gardasil® podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których stwierdzono choroby sromu lub pochwy związane z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58. Wyniki przedstawiono jedynie dla populacji zgodnej z protokołem badania, obejmującej kobiety, które otrzymały wszystkie trzy dawki szczepionki w okresie roku, były seronegatywne w dniu podania pierwszej dawki oraz DNA negatywne od dnia podania pierwszej dawki do 7 miesiąca oraz w przypadku których nie stwierdzono naruszeń protokołu (PP).

W okresie 4 lat (mediana) obserwacji stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil9® w porównaniu do szczepionki Gardasil® w odniesieniu do ryzyka:

- chorób sromu/pochwy dowolnego stopnia związanych z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 (RR=0,06 [0,01; 0,33]),
- chorób sromu/pochwy małego stopnia związanych z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 (RR=0,06 [0,01; 0,37]),
- śródnamionkowej neoplazji sromu/pochwy małego stopnia (VIN1 lub VaIN1) związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 (RR=0,08 [0,01; 0,46]).

W okresie 4 lat (mediana) obserwacji nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do:

- chorób sromu/pochwy dużego stopnia związanych z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 (RR=0,14 [0,01; 1,53]),
- śródnamionkowej neoplazji sromu dużego stopnia (VIN2/3) lub raka sromu związanego z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 (nie odnotowano zdarzenia w żadnej z grup),

- śródnabłonkowej neoplazji pochwy dużego stopnia (VaIN2/3) lub raka pochwy związanego z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 (RR=0,14 [0,01; 1,53]) (Tabela 103).

Tabela 103. Choroby sromu/pochwy związane z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (PP)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|------------|------|-----------|------|-------------------|-------------------------|---------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Zmiany sromu/pochwy dowolnego stopnia związane z zakażeniem HPV 31/33/45/52/58 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 1/6009 | <0,1 | 18/6012 | 0,3 | 0,06 [0,01; 0,33] | -0,003 [-0,005; -0,002] | 354 [219; 621] | wysoki |
| Zmiany sromu/pochwy małego stopnia związana zakażeniem HPV 31/33/45/52/58 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 1/6009 | <0,1 | 16/6012 | 0,3 | 0,06 [0,01; 0,37] | -0,002 [-0,004; -0,001] | 401 [240; 746] | wysoki |
| Zmiany sromu/pochwy dużego stopnia związana zakażeniem HPV 31/33/45/52/58 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 0/6009 | 0,0 | 3/6012 | <0,1 | 0,14 [0,01; 1,53] | 0,000 [-0,002; <-0,001] | 2 005 [585; 38 462] | średni |
| VIN1 lub VaIN1 związana z zakażeniem HPV 31/33/45/52/58 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 1/6009 | <0,1 | 13/6012 | 0,2 | 0,08 [0,01; 0,46] | -0,002 [-0,004; -0,001] | 501 [282; 1 072] | wysoki |
| VIN2/3 lub rak sromu związany z zakażeniem HPV 31/33/45/52/58 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 0/6009 | 0,0 | 0/6012 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | wysoki |
| VaIN2/3 lub rak pochwy związany z zakażeniem HPV 31/33/45/52/58 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 0/6009 | 0,0 | 3/6012 | <0,1 | 0,14 [0,01; 1,53] | 0,00 [-0,002; <-0,001] | 2 005 [585; 38 462] | średni |

10.4.3. Kłykciny kończyste związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18

Tylko w jednym badaniu klinicznym (V503-001) włączonym do analizy dla porównania Gardasil9® z Gardasil® podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których stwierdzono kłykciny kończyste (brodawki narządów płciowych) związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18.

Wyniki przedstawiono jedynie dla populacji zgodnej z protokołem badania, obejmującej kobiety, które otrzymały wszystkie trzy dawki szczepionki w okresie roku, były seronegatywne w dniu podania pierwszej dawki oraz DNA negatywne od dnia podania pierwszej dawki do 7 miesiąca oraz w przypadku których nie stwierdzono naruszeń protokołu (PP). W okresie 4 lat obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka kłykciny kończystych związanych z zakażeniem HPV-6/11/16/18 (RR=2,51 [0,56; 11,19]) (Tabela 104).

Tabela 104. Kłykciny kończyste związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (PP)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|----------|------------------|------------|-----|-----------|------|--------------------|------------------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 5/5876 | 0,1 | 2/5893 | <0,1 | 2,51 [0,56; 11,19] | 0,001 [>-0,001; 0,002] | NS | wysoki |

10.4.4. Kłykciny kończyste związane z zakażeniem innym wirusem niż HPV-6/11/16/18

Tylko w jednym badaniu klinicznym (V503-001) włączonym do analizy dla porównania Gardasil9® z Gardasil® podano informacje dotyczące liczby kobiet, u których stwierdzono kłykciny kończyste (brodawki narządów płciowych) związane z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58. Wyniki przedstawiono jedynie dla populacji zgodnej z protokołem badania, obejmującej kobiety, które otrzymały wszystkie trzy dawki szczepionki w okresie roku, były seronegatywne w dniu podania pierwszej dawki oraz DNA negatywne od dnia podania pierwszej dawki do 7 miesiąca oraz w przypadku których nie stwierdzono naruszeń protokołu (PP).

W okresie 4 lat obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 (RR=0,11 [0,01; 1,16]) (Tabela 105).

Tabela 105. Kłykciny kończyste związane z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (PP)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|----------|------------------|------------|-----|-----------|-----|-------------------|--------------------------|---------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 0/6009 | 0,0 | 4/6012 | 0,1 | 0,11 [0,01; 1,16] | -0,001 [-0,002; <-0,001] | 1 504 [585; 38 462] | średni |

10.5. Odpowiedź immunologiczna

10.5.1. Seropozytywność wobec HPV-6, HPV-11, HPV-16 i HPV-18

Seropozytywność w pracach V503-001 i V503-009 definiowano jako poziom przeciwciał powyżej wartości odcięcia (*cut-off*). Dla HPV-16, 18, 6 i 11 wartości te wynosiły odpowiednio 20, 24, 30, 16 mMU/ml. Poziom przeciwciał przeciwko oznaczano przy użyciu testu cLIA (*9v-competitive Luminex immunoassay* - kompetencyjna próba immunologiczna w technologii Luminex).

Analizę przeprowadzono u kobiet, które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepionki, uzyskały wynik badania serologicznego po miesiącu od podania 3 dawki, były seronegatywne dla odpowiedniego typu HPV w dniu podania 1. dawki szczepionki i nie naruszyły protokołu, w sposób mogący wpływać na odpowiedź immunologiczną (PP).

Po miesiącu od podania ostatniej dawki szczepionki w grupie zaszczepionych szczepionką Gardasil9® i Gardasil® niezależnie od badania u wszystkich kobiet stwierdzono seropozytywność wobec HPV-16 w teście cLIA. Odsetek osób seropozytywnych wobec HPV-18 w grupie Gardasil9® i Gardasil® był na poziomie 100% w 7. miesiącu okresu obserwacji w badaniu V503-009 i bliski 100% w badaniu V503-001. W przypadku HPV-6 i HPV-11 odsetek kobiet seropozytywnych w obu grupach wynosił

100% lub był bliski tej wartości. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka osób seropozytywnych HPV-16, HPV-18, HPV-6 oraz HPV-11 (wynik na granicy istotności statystycznej).

W pracy V503-001 przedstawiono również dane dotyczące odsetka osób seropozytywnych w okresie obserwacji do 60 miesięcy, aczkolwiek dane dla najdłuższego okresu obserwacji umożliwiające porównanie obu grup przedstawiono dla 42 miesięcy po szczepieniu. Po 42 miesiącach od szczepienia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka osób seropozytywnych wobec HPV-16, HPV-6 oraz HPV-11. W przypadku HPV-18 odsetek kobiet seropozytywnych był istotnie statystycznie wyższy w grupie zaszczepionej szczepionką Gardasil9® w porównaniu do grupy zaszczepionej szczepionką Gardasil® (RR=1,06 [1,01; 1,12]) (Tabela 106).

Tabela 106. Seropozytywność wobec HPV-6, HPV-11, HPV-16 i HPV-18 określona za pomocą metody cLIA dla porównania Gardasil 9® vs Gardasil® (PP)

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RB [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-------------------------------------|------------------|------------|------|-----------|------|--------------------------|---------------------------|----------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Seropozytywność wobec HPV-16 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 7 mies. | 4032/4032 | 100 | 4062/4062 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| | 42 mies. | 698/709 | 98,4 | 680/690 | 98,6 | 1,00 [0,99; 1,01] | -0,001 [-0,015; 0,013] | NS | wysoki |
| V503-009 | 7 mies. | 276/276 | 100 | 270/270 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| Seropozytywność wobec HPV-18 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 7 mies. | 4530/4539 | 99,8 | 4527/4541 | 99,7 | 1,001 [0,999; 1,003] | 0,001 [-0,001; 0,003] | NS | wysoki |
| | 42 mies. | 658/806 | 81,6 | 593/770 | 77,0 | 1,06 [1,01; 1,12] | 0,05 [0,01; 0,09] | 22 [12; 160] | wysoki |
| V503-009 | 7 mies. | 276/276 | 100 | 269/269 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| Seropozytywność wobec HPV-6 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 7 mies. | 3985/3993 | 99,8 | 3967/3975 | 99,8 | 1,00 [0,998; 1,002] | 0,00 [-0,002; 0,002] | NS | wysoki |
| | 42 mies. | 661/692 | 95,5 | 638/675 | 94,5 | 1,01 [0,99; 1,04] | 0,01 [-0,01; 0,03] | NS | wysoki |
| V503-009 | 7 mies. | 273/273 | 100 | 261/261 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |
| Seropozytywność wobec HPV-11 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 7 mies. | 3995/3995 | 100 | 3978/3982 | 99,9 | 1,001 [0,9997; 1,002] | 0,00 [>0,000; 0,003] | 996 [388; 23 256] | wysoki |
| | 42 mies. | 664/696 | 95,4 | 655/677 | 96,8 | 0,99 [0,96; 1,01] | -0,01 [-0,03; 0,01] | NS | wysoki |
| V503-009 | 7 mies. | 273/273 | 100 | 261/261 | 100 | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | wysoki |

10.5.2. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-6, HPV-11, HPV-16 i HPV-18 w surowicy

Wyników przedstawionych w badaniach nie poddano analizie w niniejszej pracy z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z Cervarix® poprzez wspólną grupę referencyjną Gardasil®, ze względu na zastosowanie odmiennych testów do pomiaru poziomu przeciwciał (ELISA lub PBNA vs cLIA).

10.5.3. Seropozytywność wobec innych serotypów niż HPV-6, HPV-11, HPV-16 i HPV-18

Seropozytywność w pracach V503-001 i V503-009 definiowano jako poziom przeciwciał powyżej wartości odcięcia (*cut-off*). Dla typów HPV-31, 33, 45, 52, 58 wartości te wynosiły odpowiednio 10, 8, 8, 8, 8 mMU/ml. Poziom przeciwciał oznaczano przy użyciu testu cLIA (*9v-competitive Luminex immunoassay* - kompetencyjna próba immunologiczna w technologii Luminex).

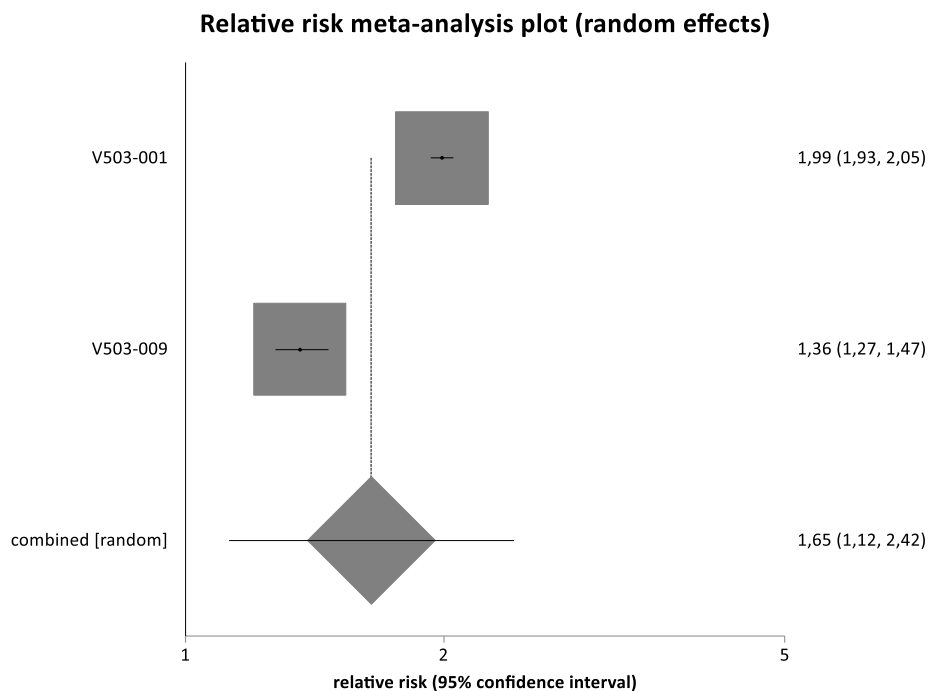
Analizę przeprowadzono u kobiet, które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepionki, uzyskały wynik badania serologicznego po miesiącu od podania 3 dawki, były seronegatywne dla odpowiedniego typu HPV w dniu podania 1. dawki szczepionki i nie naruszyły protokołu, w sposób mogący wpływać na odpowiedź immunologiczną (PP).

Niezależnie od badania oraz długości okresu obserwacji u kobiet zaszczepionych Gardasil9® odsetek osób seropozytywnych wobec HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52, HPV-58 w większości przypadków był bliski lub wynosił 100%, natomiast w grupie zaszczepionej szczepionką Gardasil® odsetki te były znacznie niższe i w większości przypadków nie przekraczały 13% (nieco wyższe wskaźniki odnotowano dla seropozytywności wobec HPV-31 oraz HPV-58). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Przedstawione w badaniach dane wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek kobiet seropozytywnych w grupie Gardasil9® w porównaniu do grupy Gardasil® wobec HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-45, HPV-52, HPV-58 zarówno dla 7- i 42-miesięcznego okresu obserwacji.

W wyniku kumulacji ilościowej wyników dwóch badań dla 7-miesięcznych okresów obserwacji wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek osób seropozytywnych wobec HPV-31 w grupie Gardasil9® w porównaniu do grupy Gardasil® (RR=1,65 [1,12; 2,42]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, która może wynikać z różnic w charakterystyce populacji włączonej do poszczególnych badań (np. wiek) (Rysunek 72, Tabela 107).

Rysunek 72. Seropozytywność wobec HPV-31 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (test cLIA)



W wyniku kumulacji ilościowej wyników dwóch badań dla 7-miesięcznych okresów obserwacji wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek osób seropozytywnych wobec HPV-58 w grupie Gardasil9® w porównaniu do grupy Gardasil® (RR=2,99 [1,09; 8,22]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, która może wynikać z różnic w charakterystyce populacji włączonej do poszczególnych badań (np. wiek) (Rysunek 73, Tabela 107).

Rysunek 73. Seropozytywność wobec HPV-58 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (test cLIA)

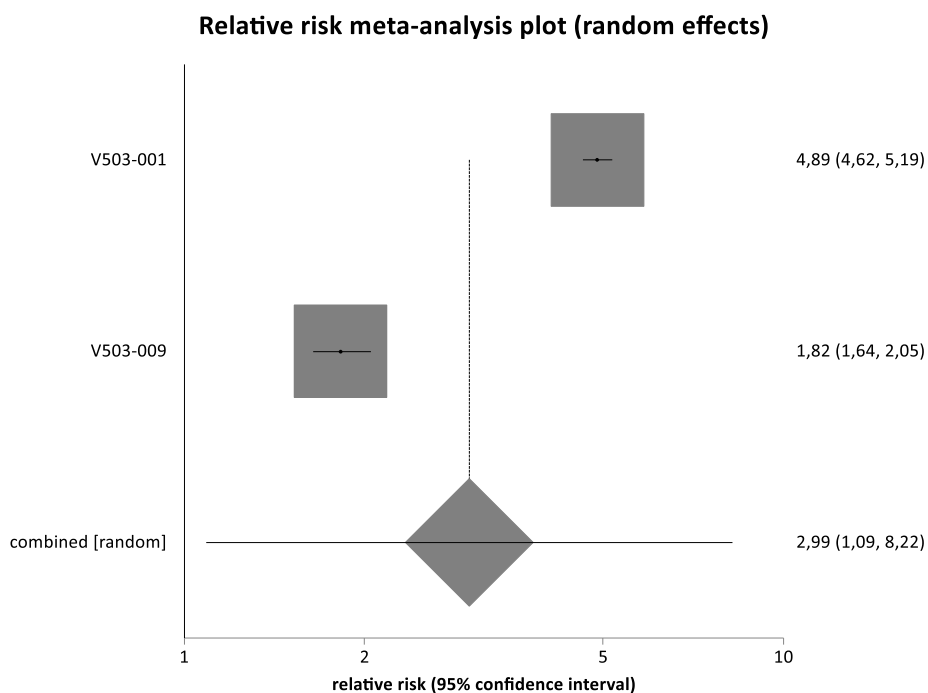


Tabela 107. Seropozytywność wobec innych serotypów (metoda cLIA) dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RB [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-------------------------------------|------------------|---|-------------|------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Seropozytywność wobec HPV-31 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 7 mies. | 4457/4466 | 99,8 | 2193/4377 | 50,1 | 1,99 [1,93; 2,05] | 0,50 [0,48; 0,51] | 3 [2; 3] | wysoki |
| | 42 mies. | 733/783 | 93,6 | 95/730 | 13,0 | 7,19 [5,98; 8,70] | 0,81 [0,77; 0,83] | 2 [2; 2] | wysoki |
| V503-009 | 7 mies. | 276/276 | 100 | 197/268 | 73,5 | 1,36 [1,27; 1,47] | 0,26 [0,21; 0,32] | 4 [4; 5] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 mies. | 4733/4742 | 99,8 | 2390/4645 | 51,5 | 1,65 [1,12; 2,42] | 0,38 [0,15; 0,61] | 3 [2; 7] | średni |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 96,403623 (df = 1) P < 0,0001 | | | | | | | |
| Seropozytywność wobec HPV-33 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 7 mies. | 4688/4702 | 99,7 | 596/4691 | 12,7 | 7,85 [7,28; 8,46] | 0,87 [0,86; 0,88] | 2 [2; 2] | wysoki |
| | 42 mies. | 790/835 | 94,6 | 60/789 | 7,6 | 12,44 [9,78; 15,90] | 0,87 [0,84; 0,89] | 2 [2; 2] | wysoki |
| Seropozytywność wobec HPV-45 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 7 mies. | 4773/4792 | 99,6 | 437/4750 | 9,2 | 10,83 [9,91; 11,84] | 0,90 [0,895; 0,91] | 2 [2; 2] | wysoki |
| | 42 mies. | 667/846 | 78,8 | 10/802 | 1,2 | 63,23 [34,55; 116,28] | 0,78 [0,75; 0,80] | 2 [2; 2] | wysoki |
| Seropozytywność wobec HPV-52 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 7 mies. | 4446/4455 | 99,8 | 113/4335 | 2,6 | 38,29 [31,94; 45,93] | 0,97 [0,97; 0,98] | 2 [2; 2] | wysoki |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RB [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-------------------------------------|------------------|--|-------------|------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| | 42 mies. | 753/791 | 95,2 | 41/735 | 5,6 | 17,07 [12,72; 23,01] | 0,90 [0,87; 0,92] | 2 [2; 2] | wysoki |
| Seropozytywność wobec HPV-58 | | | | | | | | | |
| V503-001 | 7 mies. | 4477/4486 | 99,8 | 907/4446 | 20,4 | 4,89 [4,62; 5,19] | 0,79 [0,78; 0,81] | 2 [2; 2] | wysoki |
| | 42 mies. | 740/784 | 94,4 | 42/756 | 5,6 | 16,99 [12,71; 22,83] | 0,89 [0,86; 0,91] | 2 [2; 2] | wysoki |
| V503-009 | 7 mies. | 267/267 | 100 | 143/261 | 54,8 | 1,82 [1,64; 2,05] | 0,45 [0,39; 0,51] | 3 [2; 3] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7 mies. | 4744/4753 | 99,8 | 1050/4707 | 22,3 | 2,99 [1,09; 8,22] | 0,62 [0,29; 0,96] | 2 [2; 4] | średni |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 264,037273 (df = 1) P < 0,0001 | | | | | | | |

10.5.4. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-31 i HPV-45 w surowicy

Wyników przedstawionych w badaniach nie poddano analizie w niniejszej pracy z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z Cervarix® poprzez wspólną grupę referencyjną Gardasil® z uwagi na zastosowanie odmiennych testów do pomiaru poziomu przeciwciał (ELISA lub PBNA vs cLIA).

10.6. Ocena bezpieczeństwa

10.6.1. Zgony

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Gardasil9® z Gardasil® podano informację o liczbie zgonów.

W pracy V503-001 w 4-letnim okresie obserwacji odnotowano 6 zgonów w grupie Gardasil9® oraz 5 zgonów w grupie Gardasil®. W ocenie badaczy odnotowane zgony nie były związane z podaniem szczepionki. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów (RR=1,20 [0,39; 3,71]). W pracy V503-009 dla okresu obserwacji wynoszącego 7 miesięcy nie stwierdzono zgonu w żadnej z porównywanych grup (Tabela 108).

Tabela 108. Zgony dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|----------|------------------|------------|-----|-----------|-----|-------------------|-----------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| V501-001 | 4 lata | 6/7071 | 0,1 | 5/7087 | 0,1 | 1,20 [0,39; 3,71] | 0,000 [-0,001; 0,001] | NS | średni |
| V503-009 | 7 mies. | 0/299 | 0,0 | 0/300 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |

10.6.2. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Gardasil9® z Gardasil® podano informację o liczbie osób utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W badaniu klinicznym V503-001 dane te przedstawiono dla 4-letniego okresu obserwacji. Z powodu zdarzeń niepożądanych utracono z badania 11 z 7 106 osób w grupie Gardasil9® oraz 5 z 7 109 osób w grupie Gardasil®. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego (RR=2,20 [0,80; 6,06]) (Tabela 109).

W pracy V503-009 w okresie obserwacji wynoszącym 7 miesięcy odnotowano po jednym przypadku utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównywanych grupach. Również nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego (RR=1,00 [0,11; 9,59]) (Tabela 109).

W wyniku kumulacji ilościowej wyników 2 badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=2,00 [0,75; 5,33]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 109, Rysunek 74).

Rysunek 74. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®

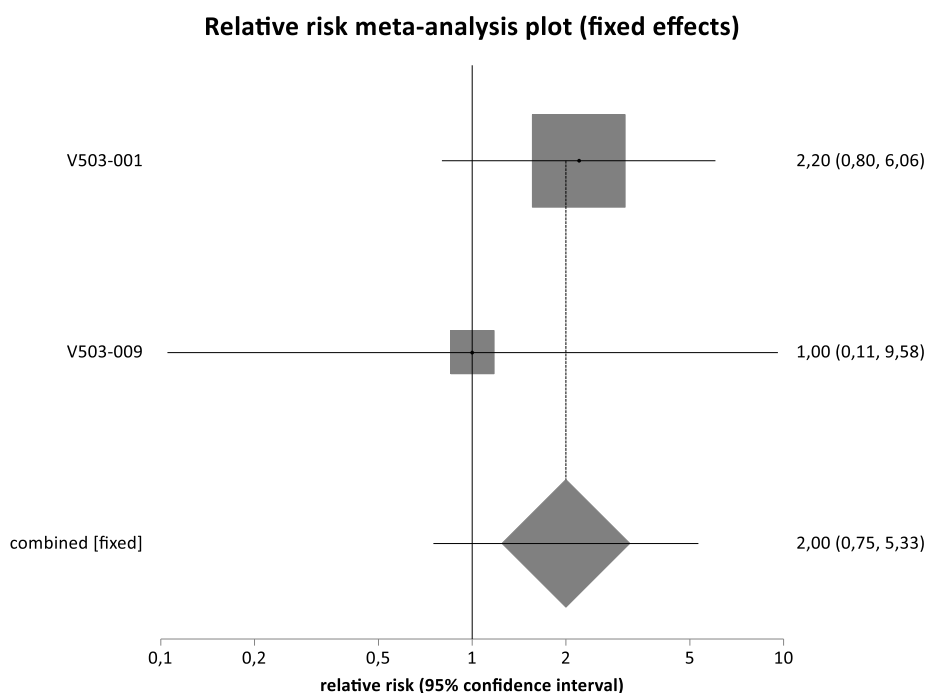


Tabela 109. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|-------------------|------------------|--|------------|---------------|------------|------------------------------------|--|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 11/7106 | 0,2 | 5/7109 | 0,1 | 2,20 [0,80; 6,06] | 0,001 [<0,001; 0,002] | NS | wysoki |
| V503-009 | 7 mies. | 1/299 | 0,3 | 1/300 | 0,3 | 1,00 [0,11; 9,59] | 0,00 [-0,02; 0,02] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 7-48 mies. | 12/7405 | 0,2 | 6/7409 | 0,1 | 2,00 [0,75; 5,33] | 0,001 [<-0,001; 0,002] | NS | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,270277 (df = 1) P = 0,6031 | | | | | | | |

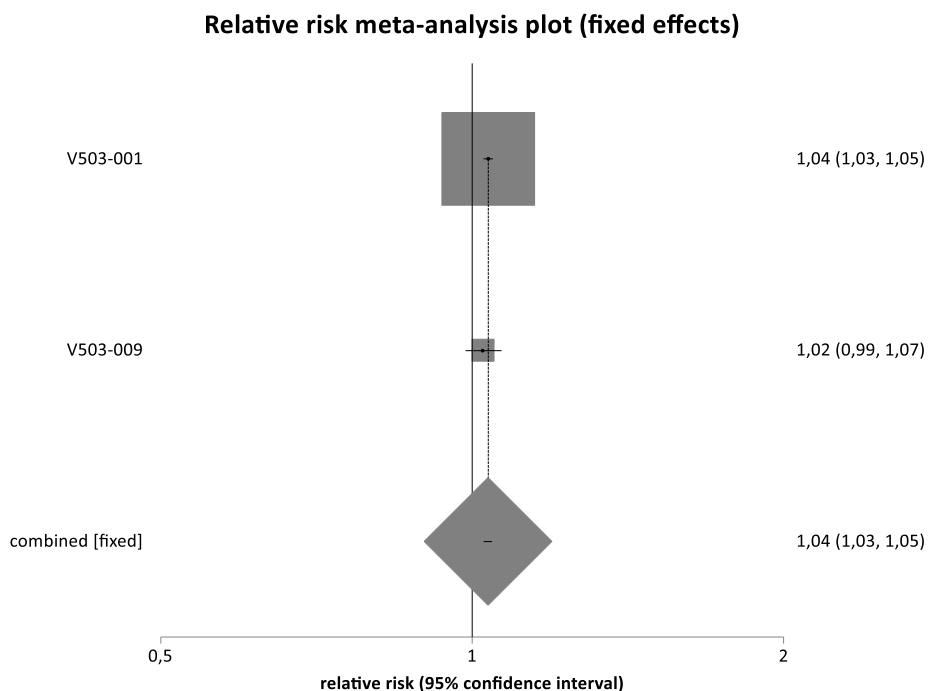
10.6.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Gardasil9® z Gardasil® podano informację o liczbie osób, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem.

W obu pracach raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych przez cały okres trwania badania, co w przypadku pracy V503-001 obejmowało okres do 54 miesięcy, a w przypadku pracy V503-009 7 miesięcy. Nieco wyższy odsetek osób, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane odnotowano w grupie Gardasil9®, ale tylko w badaniu V503-001 zaobserwowane pomiędzy grupami różnice były istotne statystycznie. W wyniku kumulacji ilościowej wyników 2 badań wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie Gardasil9® w porównaniu do grupy Gardasil® (RR=1,04 [1,03; 1,05]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Rysunek 75, Tabela 110).

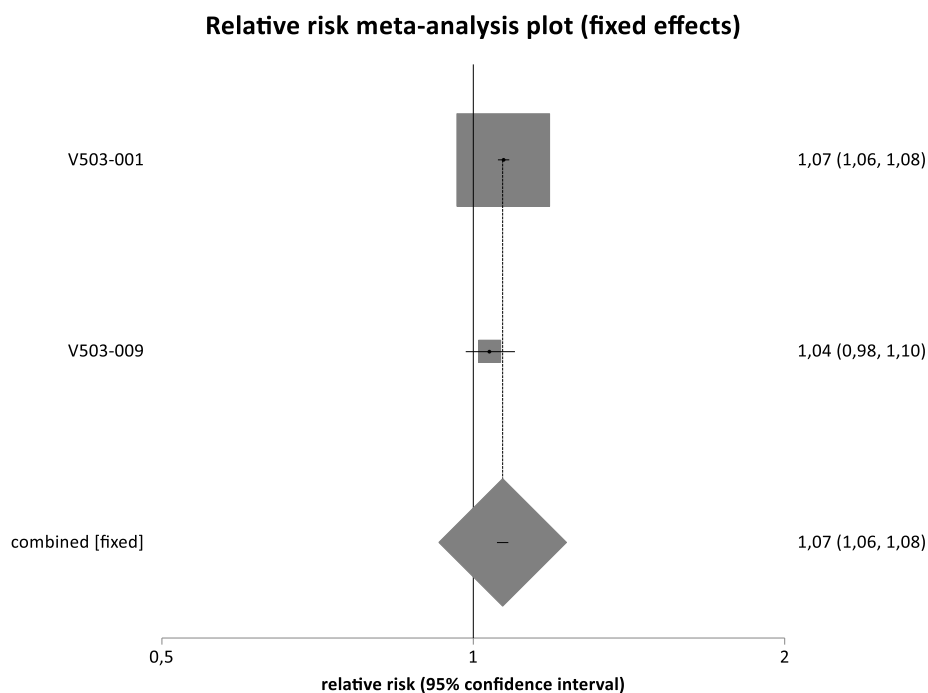
W badaniu V503-009 przedstawiono również liczbę zdarzeń niepożądanych ogółem związanych ze szczepieniem. Ponownie nieco wyższy odsetek tych zdarzeń wystąpił w grupie Gardasil9® w porównaniu do grupy Gardasil® (93,3% vs 90,3%), ale zaobserwowana różnica nie była istotna statystycznie (RR=1,03 [0,98; 1,09]) (Tabela 110).

Rysunek 75. Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®



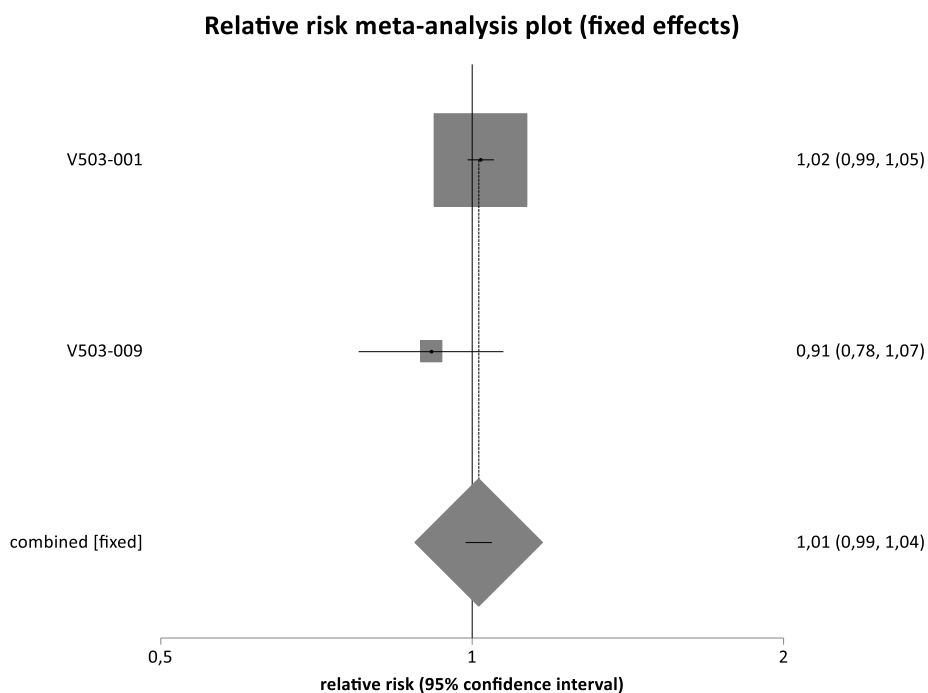
W obu pracach raportowano występowanie miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych w okresie do 5 dni po każdej dawce szczepionki. Nieco wyższy odsetek osób z miejscowymi NOP ogółem odnotowano w grupie Gardasil9®, ale tylko w badaniu V503-001 zaobserwowane różnice były istotne statystycznie. W wyniku kumulacji ilościowej wyników 2 badań wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko miejscowych NOP w grupie Gardasil9® w porównaniu do grupy Gardasil® (RR=1,07 [1,06; 1,08]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 110, Rysunek 76).

Rysunek 76. Miejscowe NOP ogółem dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®



W obu pracach raportowano występowanie systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych w okresie do 15 dni po każdej dawce szczepionki. W żadnym z włączonych badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do liczby kobiet, u których wystąpiły systemowe NOP. W wyniku kumulacji ilościowej wyników 2 badań również nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka systemowych NOP pomiędzy grupami (RR=1,01 [0,99; 1,04]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 110, Rysunek 77).

Rysunek 77. Systemowe NOP ogółem dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®



W obu odnalezionych pracach raportowano występowanie systemowych NOP związanych ze szczepieniem w okresie do 15 dni po każdej dawce szczepionki. Tylko w badaniu V503-001 zaobserwowane różnice były istotne statystycznie na korzyść Gardasil®, zaś w pracy V503-009 nieco wyższy odsetek kobiet z ogólnoustrojowymi NOP związanymi ze szczepieniem stwierdzono w grupie zaszczonej szczepionką Gardasil®, ale różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W wyniku kumulacji ilościowej wyników 2 badań wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko systemowych NOP związanych ze szczepieniem w grupie Gardasil9® w porównaniu do grupy Gardasil® (RR=1,08 [1,02; 1,13]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 110, Rysunek 78).

Rysunek 78. Systemowe NOP ogółem związane ze szczepieniem dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®

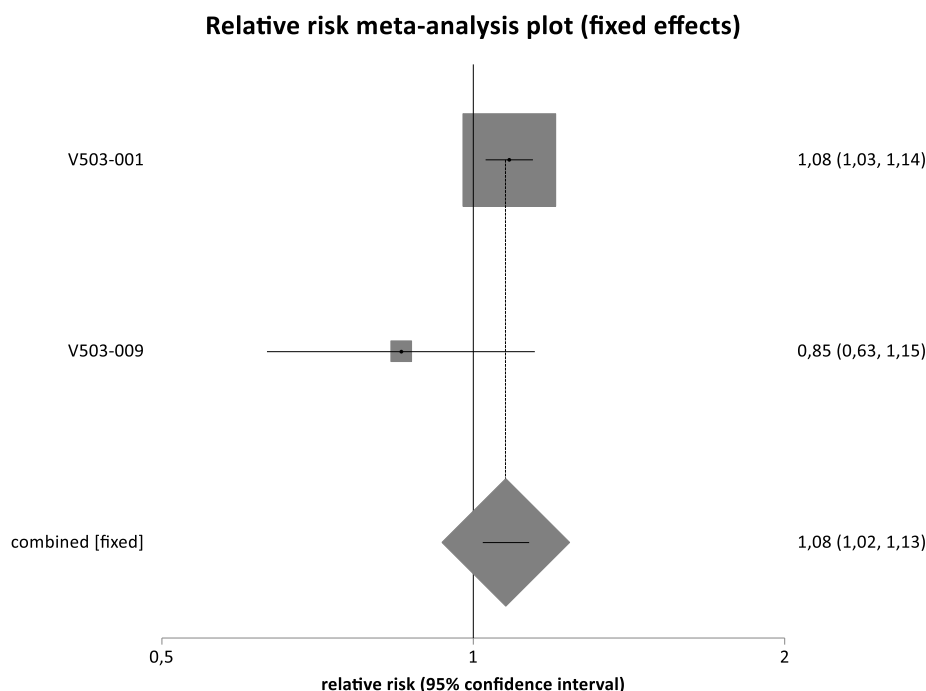


Tabela 110. Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|-------------------|------------------|-------------|------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| AE ogółem | | | | | | | | | |
| V503-001 | do 54 mies. | 6640/7071 | 93,9 | 6419/7078 | 90,7 | 1,04 [1,03; 1,05] | 0,03 [0,02; 0,04] | 30 [23; 40] | wysoki |
| V503-009 | 7 mies. | 287/299 | 96,0 | 281/300 | 93,7 | 1,02 [0,99; 1,07] | 0,02 [-0,01; 0,06] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 7-54 mies. | 6927/7370 | 94,0 | 6700/7387 | 90,7 | 1,04 [1,03; 1,05] | 0,03 [0,02; 0,04] | 30 [24; 41] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,350762 (df = 1) P = 0,5537 | | | | | | | | | |
| AE ogółem związane ze szczepieniem | | | | | | | | | |
| V503-009 | 7 mies. | 279/299 | 93,3 | 271/300 | 90,3 | 1,03 [0,98; 1,09] | 0,03 [-0,01; 0,08] | NS | wysoki |
| Miejscowe NOP ogółem | | | | | | | | | |
| V503-001 | 5 dni. | 6414/7071 | 90,7 | 6012/7078 | 84,9 | 1,07 [1,06; 1,08] | 0,06 [0,05; 0,07] | 17 [14; 20] | wysoki |
| V503-009 | 5 dni | 274/299 | 91,6 | 265/300 | 88,3 | 1,04 [0,98; 1,10] | 0,03 [-0,02; 0,08] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 5 dni | 6688/7370 | 90,7 | 6277/7387 | 85,0 | 1,07 [1,06; 1,08] | 0,06 [0,05; 0,07] | 17 [14; 21] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,167364 (df = 1) P = 0,2799 | | | | | | | | | |
| Systemowe NOP | | | | | | | | | |
| V503-001 | 15 dni | 3948/7071 | 55,8 | 3883/7078 | 54,9 | 1,02 [0,99; 1,05] | 0,01 [-0,01; 0,03] | NS | wysoki |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|--|-------------|------------------|-------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| V503-009 | 15 dni. | 142/299 | 47,5 | 156/300 | 52,0 | 0,91 [0,78; 1,07] | -0,05 [-0,12; 0,04] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 15 dni | 4090/7370 | 55,5 | 4039/7387 | 54,7 | 1,01 [0,99; 1,04] | 0,01 [-0,01; 0,02] | NS | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,714652 (df = 1) P = 0,1904 | | | | | | | |
| Systemowe NOP związane ze szczepieniem | | | | | | | | | |
| V503-001 | 15 dni | 2086/7071 | 29,5 | 1929/7078 | 27,3 | 1,08 [1,03; 1,14] | 0,02 [0,01; 0,04] | 43 [26; 125] | wysoki |
| V503-009 | 15 dni | 62/299 | 20,7 | 73/300 | 24,3 | 0,85 [0,63; 1,15] | -0,04 [-0,10; 0,03] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 15 dni | 2148/7370 | 29,1 | 2002/7387 | 27,1 | 1,08 [1,02; 1,13] | 0,02 [0,01; 0,03] | 48 [28; 168] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,424032 (df = 1) P = 0,1195 | | | | | | | |

10.6.4. Medycznie istotne zdarzenia niepożądane

W odnalezionych badaniach włączonych dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® nie przedstawiono danych dotyczących tego punktu końcowego.

10.6.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Gardasil9® vs Gardasil® podano informację o liczbie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz liczbie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem.

W badaniu V503-001 o największej liczbie próbie i najdłuższym okresie obserwacji (4 lata) ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 3,3% osób z grupy Gardasil9® oraz u 2,6% osób z grupy Gardasil® i zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie. W drugim badaniu o znacznie mniejszej liczbie próbie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, odnotowując ciężkie zdarzenia niepożądane u odpowiednio 1 i 2 osób w grupie Gardasil9® i Gardasil®. W wyniku kumulacji ilościowej wyników 2 badań wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie Gardasil9® w porównaniu do grupy Gardasil® (RR=1,26 [1,04; 1,52]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 111, Rysunek 79).

Ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako prawdopodobnie związane z podaniem szczepionki odnotowano tylko w pracy V503-001 u 4 i 3 kobiet w grupie Gardasil9® i Gardasil® odpowiednio. Trzy z 7 odnotowanych zdarzeń wystąpiły po zakończeniu badania (>3 lat od podania ostatniej dawki

szczepionki), 2 przypadki w grupie Gardasil9® i jeden w grupie Gardasil®. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR=1,34 [0,34; 5,33]) (Tabela 111).

Rysunek 79. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®

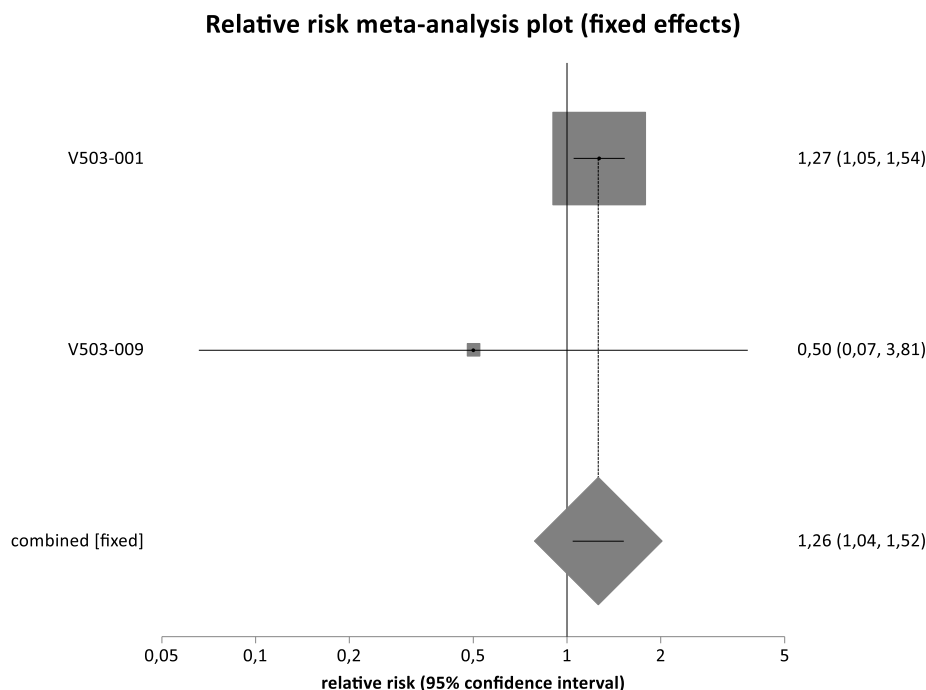


Tabela 111. Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|-------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 233/7071 | 3,3 | 184/7087 | 2,6 | 1,27 [1,05; 1,54] | 0,007 [0,001; 0,013] | 143 [79; 702] | wysoki |
| V503-009 | 7 mies. | 1/299 | 0,3 | 2/300 | 0,7 | 0,50 [0,07; 3,81] | -0,003 [-0,021; 0,013] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 7-48 mies. | 234/7370 | 3,2 | 186/7387 | 2,5 | 1,26 [1,04; 1,52] | 0,007 [0,001; 0,012] | 152 [83; 828] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,573328 (df = 1) P = 0,4489 | | | | | | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem | | | | | | | | | |
| V503-001 | 4 lata | 4/7071 | 0,1 | 3/7087 | 0,0 | 1,34 [0,34; 5,33] | 0,00 [-0,001; 0,001] | NS | średni |
| V503-009 | 7 mies. | 0/299 | 0,0 | 0/300 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | średni |

10.6.6. Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe lub choroby autoimmunologiczne

W odnalezionych badaniach dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® nie przedstawiono danych dotyczących tego punktu końcowego.

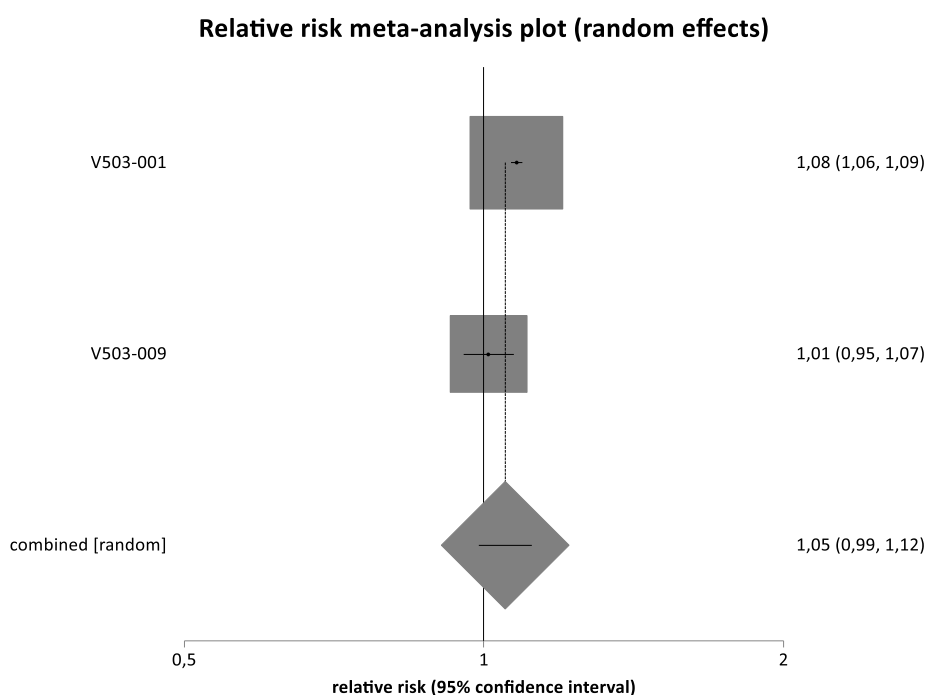
10.6.7. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W 2 pracach podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły spodziewane miejscowe NOP. Poszczególne miejscowe NOP (ból, obrzęk, rumień oraz świąd) raportowano w okresie do 5 dni po podaniu każdej dawki szczepionki.

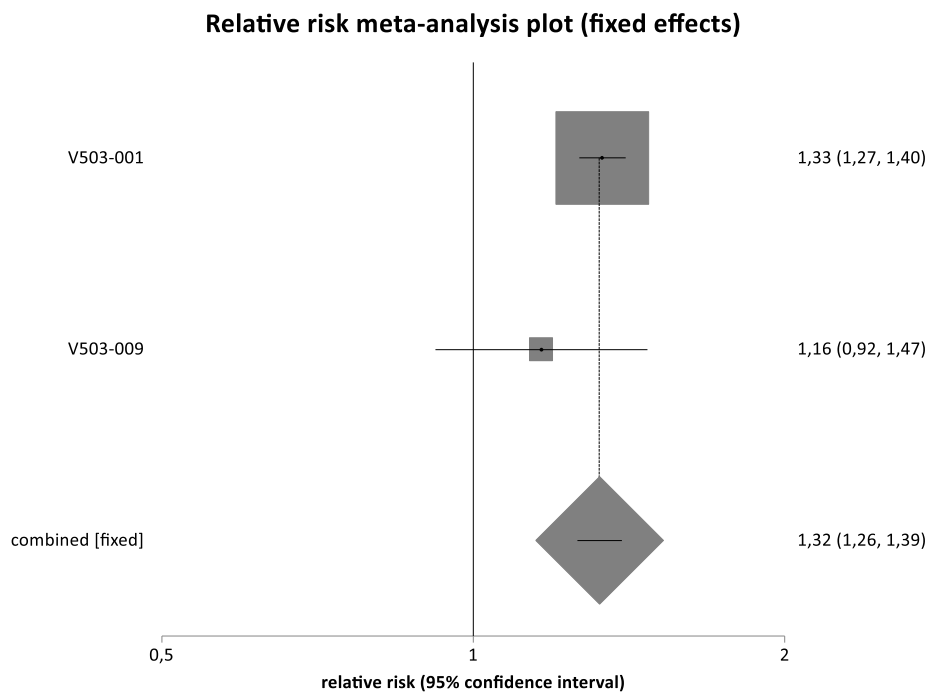
Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że w grupie Gardasil9® w porównaniu z grupą Gardasil® ryzyko wystąpienia świądu, obrzęku oraz rumienia w okresie do 5 dni po podaniu interwencji jest istotnie statystycznie wyższe. W przypadku natomiast zdarzeń o 3 stopniu ciężkości istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Gardasil® uzyskano w przypadku bólu i obrzęku, a dla rumienia i świądu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 112; Rysunek 80-Rysunek 83).

W pracy V503-001 autorzy podkreślają, że większość (powyżej 90%) raportowanych miejscowych NOP charakteryzowało się łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem.

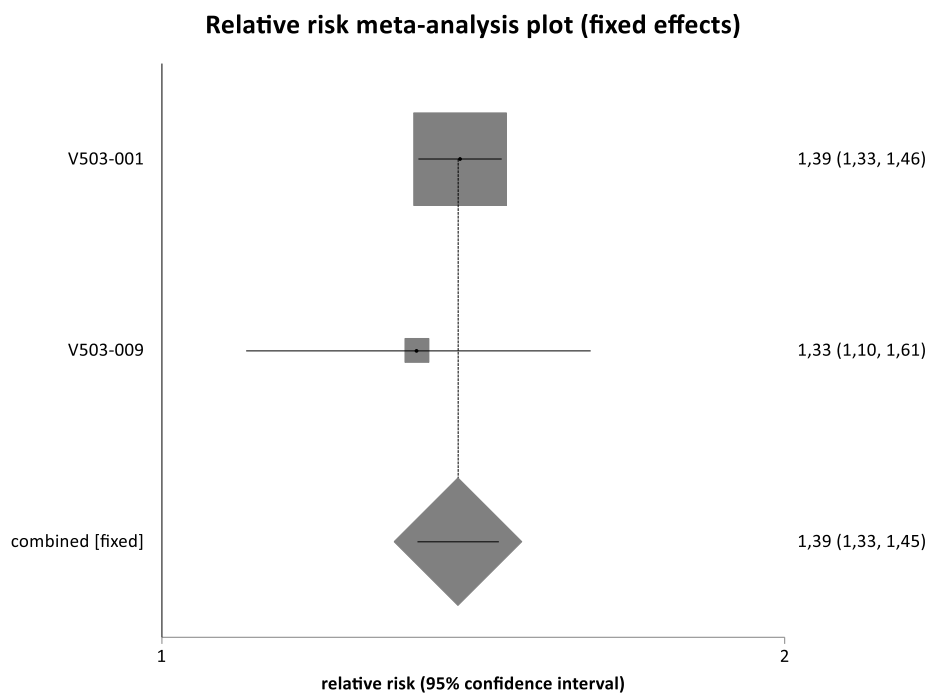
Rysunek 80. Ból dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®



Rysunek 81. Rumień dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®



Rysunek 82. Obrzęk dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®



Rysunek 83. Rumień 3 stopnia dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®

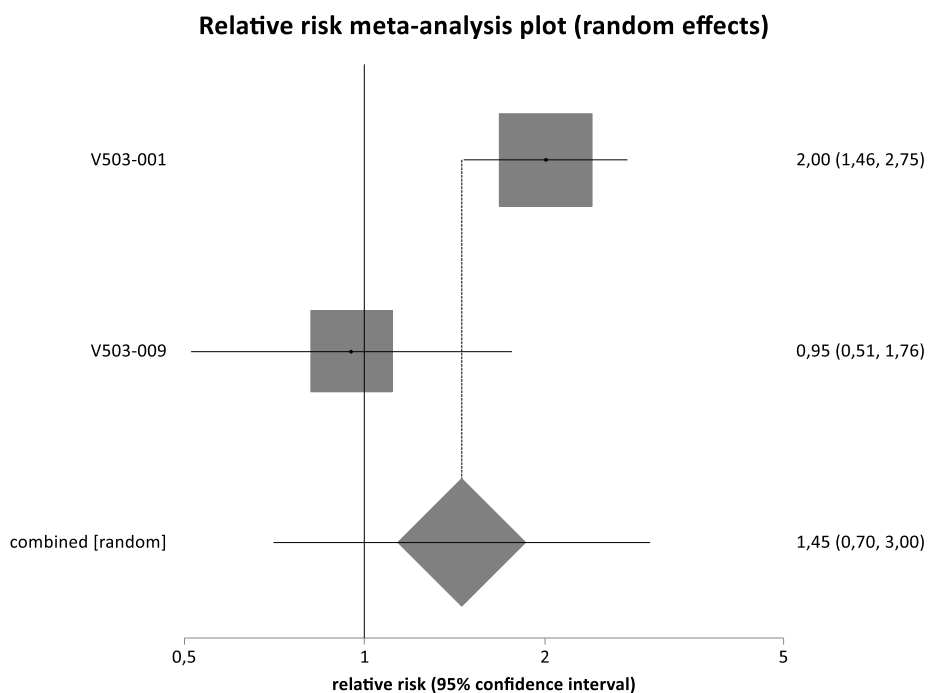


Tabela 112. Spodziewane miejscowe NOP dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|------------|------|-----------|------|-------------------|--------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Ból | | | | | | | | | |
| V503-001 | 5 dni | 6356/7071 | 89,9 | 5910/7078 | 83,5 | 1,08 [1,06; 1,09] | 0,06 [0,05; 0,08] | 15 [13; 18] | wysoki |
| V503-009 | 5 dni | 267/299 | 89,3 | 265/300 | 88,3 | 1,01 [0,95; 1,07] | 0,01 [-0,04; 0,06] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 5 dni | 6623/7370 | 89,9 | 6175/7387 | 83,6 | 1,05 [0,99; 1,12] | 0,04 [-0,01; 0,10] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,656798 (df = 1) P = 0,0309 | | | | | | | | | |
| Rumień | | | | | | | | | |
| V503-001 | 5 dni | 2407/7071 | 34,0 | 1810/7078 | 25,6 | 1,33 [1,27; 1,40] | 0,09 [0,07; 0,10] | 11 [10; 14] | wysoki |
| V503-009 | 5 dni | 102/299 | 34,1 | 88/300 | 29,3 | 1,16 [0,92; 1,47] | 0,05 [-0,03; 0,12] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 5 dni | 2509/7370 | 34,0 | 1898/7387 | 25,7 | 1,32 [1,26; 1,39] | 0,08 [0,07; 0,10] | 11 [10; 14] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,225013 (df = 1) P = 0,2684 | | | | | | | | | |
| Obrzęk | | | | | | | | | |
| V503-001 | 5 dni | 2830/7071 | 40,0 | 2035/7078 | 28,8 | 1,39 [1,33; 1,46] | 0,11 [0,10; 0,13] | 8 [7; 10] | wysoki |
| V503-009 | 5 dni | 143/299 | 47,8 | 108/300 | 36,0 | 1,33 [1,10; 1,61] | 0,12 [0,04; 0,20] | 8 [5; 25] | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 5 dni | 2973/7370 | 40,3 | 2143/7387 | 29,0 | 1,39 [1,33; 1,45] | 0,11 [0,10; 0,13] | 8 [7; 10] | wysoki |

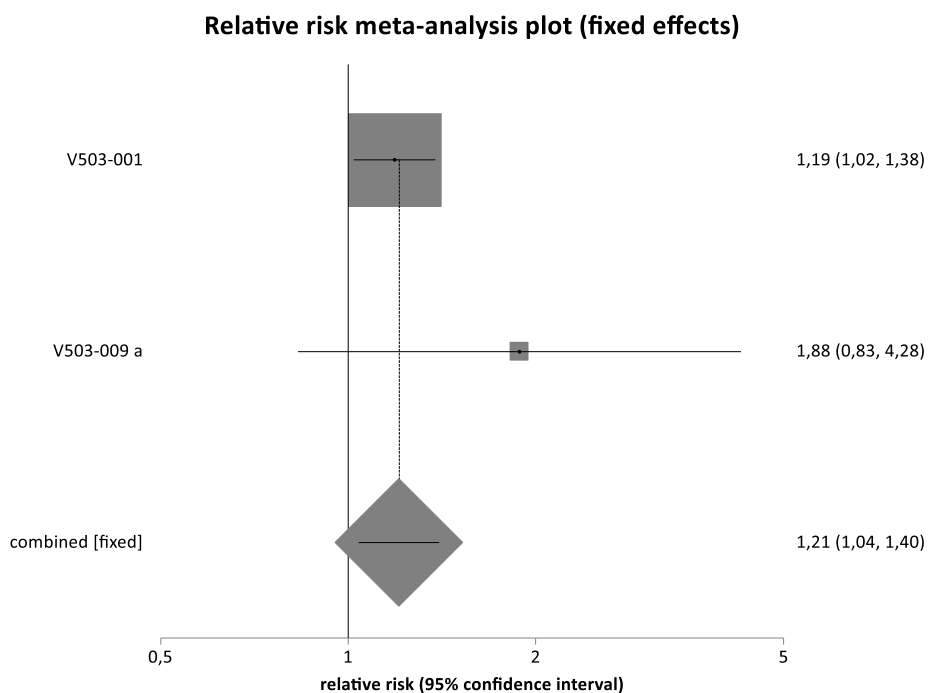
| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|--|-----|-----------|------|----------------------|--------------------------|---------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,227355 (df = 1) P = 0,6335 | | | | | | | | | |
| Świąd | | | | | | | | | |
| V503-001 | 5 dni | 388/7071 | 5,5 | 282/7078 | 4,0 | 1,38 [1,19; 1,60] | 0,02 [0,01; 0,02] | 66 [45; 123] | wysoki |
| Ból 3 stopnia (uniemożliwiający codzienną aktywność) | | | | | | | | | |
| V503-001 | 5 dni | 302/7071 | 4,3 | 185/7078 | 2,6 | 1,64 [1,37; 1,96] | 0,02 [0,01; 0,02] | 60 [44; 93] | wysoki |
| Rumień 3 stopnia (>50 mm) | | | | | | | | | |
| V503-001 | 5 dni | 114/7071 | 1,6 | 57/7078 | 0,8 | 2,00 [1,46; 2,75] | 0,01 [0,005; 0,012] | 123 [84; 220] | wysoki |
| V503-009 | 5 dni | 18/299 | 6,0 | 19/300 | 6,3 | 0,95 [0,51; 1,76] | -0,003 [-0,04; 0,04] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 5 dni | 132/7370 | 1,8 | 76/7387 | 1,0 | 1,45 [0,70; 3,00] | 0,01 [0,004; 0,012] | 125 [86; 227] | średni |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,371264 (df = 1) P = 0,0365 | | | | | | | |
| Obrzęk 3 stopnia (>50 mm) | | | | | | | | | |
| V503-001 | 5 dni | 272/7071 | 3,8 | 109/7078 | 1,5 | 2,50 [2,01; 3,11] | 0,02 [0,017; 0,03] | 43 [35; 56] | wysoki |
| Świąd 3 stopnia | | | | | | | | | |
| V503-001 | 5 dni | 7/7071 | 0,1 | 3/7078 | <0,1 | 2,34 [0,66; 8,29] | 0,001 [<0,001; 0,002] | NS | średni |

10.6.8. Systemowe niepożądane odczyny poszczepienne

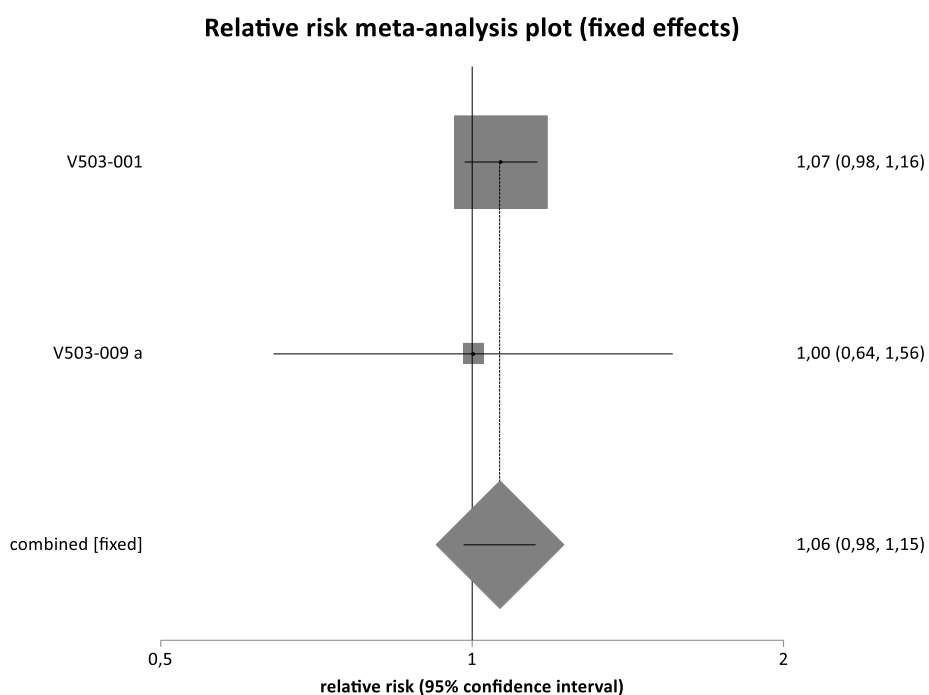
W 2 pracach podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły systemowe niepożądane odczyny poszczepienne. Poszczególne systemowe niepożądane NOP raportowano w tych badaniach w okresie obserwacji do 15 dni od podania każdej dawki szczepionki. W obu pracach przedstawiono liczbę osób z ogólnoustojowymi NOP związanymi ze szczepieniem.

Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz stwierdzono, że w grupie Gardasil9® ryzyko gorączki oraz nudności w okresie 15 dni po szczepieniu jest istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do grupy Gardasil®. W przypadku zmęczenia, bólów głowy, bólów brzucha i zawrotów głowy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Rysunek 84-Rysunek 86, Tabela 113).

Rysunek 84. Gorączka dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®



Rysunek 85. Ból głowy dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®



Rysunek 86. Nudności dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®

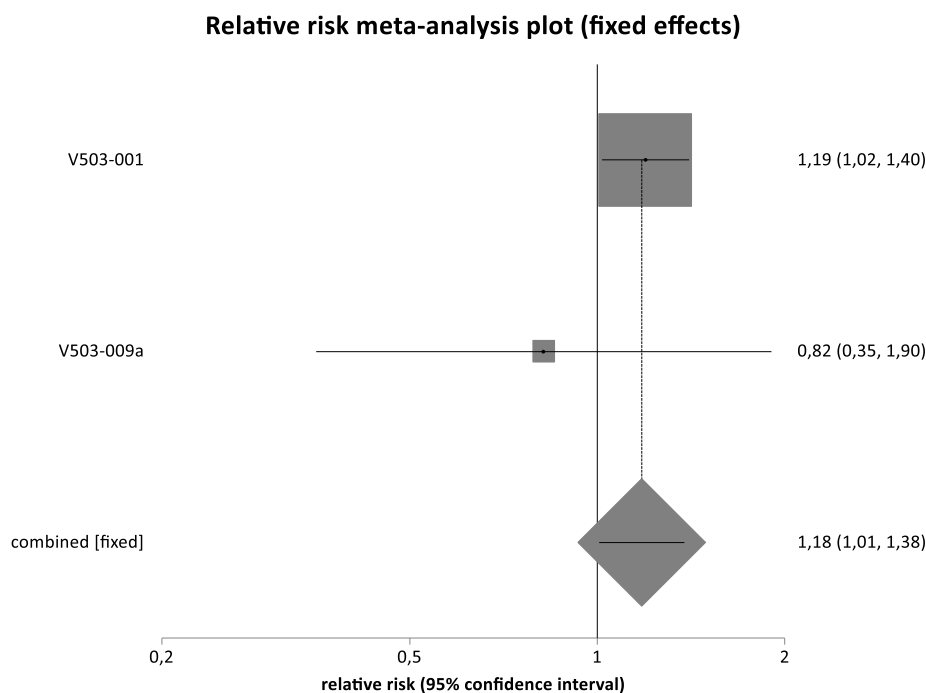


Tabela 113. Systemowe niepożądane NOP dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|------------------|-------------|------------------|-------------|--------------------------|----------------------------|----------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Zmęczenie | | | | | | | | | |
| V503-001 | 15 dni | 166/7071 | 2,3 | 150/7078 | 2,1 | 1,11 [0,89; 1,38] | 0,002 [-0,003; 0,01] | NS | wysoki |
| Gorączka (≥37,5 °C) | | | | | | | | | |
| V503-001 | 15 dni | 357/7071 | 5,0 | 301/7078 | 4,3 | 1,19 [1,02; 1,38] | 0,01 [0,001; 0,02] | 124 [66; 923] | wysoki |
| V503-009 | 15 dni. | 15/299 | 5,0 | 8/300 | 2,7 | 1,88 [0,83; 4,28] | 0,02 [-0,01; 0,06] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 15 dni | 372/7370 | 5,0 | 309/7387 | 4,2 | 1,21 [1,04; 1,40] | 0,01 [0,002; 0,02] | 115 [64; 533] | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,104471 (df = 1) P = 0,2933 | | | | | | | | | |
| Ból głowy | | | | | | | | | |
| V503-001 | 15 dni | 1031/7071 | 14,6 | 969/7078 | 13,7 | 1,07 [0,98; 1,16] | 0,01 [-0,002; 0,02] | NS | wysoki |
| V503-009 | 15 dni | 34/299 | 11,4 | 34/300 | 11,3 | 1,00 [0,64; 1,56] | 0,00 [-0,05; 0,05] | NS | wysoki |
| Wynik metaanalizy | 15 dni | 1065/7370 | 14,5 | 1003/7387 | 13,6 | 1,06 [0,98; 1,15] | 0,01 [-0,002; 0,02] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,068949 (df = 1) P = 0,7929 | | | | | | | | | |
| Ból brzucha | | | | | | | | | |
| V503-009 | 15 dni | 5/299 | 1,7 | 4/300 | 1,3 | 1,25 [0,37; 4,28] | 0,003 [-0,02; 0,03] | NS | średni |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|----------------------|------------------|--|------------|-----------------|------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Nudności | | | | | | | | | |
| V503-001 | 15 dni | 311/7071 | 4,4 | 261/7078 | 3,7 | 1,19 [1,02; 1,40] | 0,01 [0,001; 0,01] | 139 [73; 1 492] | wysoki |
| V503-009 | 15 dni | 9/299 | 0,3 | 11/300 | 3,7 | 0,82 [0,35; 1,90] | -0,01 [-0,04; 0,02] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 15 dni | 320/7370 | 4,3 | 272/7387 | 3,7 | 1,18 [1,01; 1,38] | 0,01 [<0,001; 0,01] | 151 [77; 3 759] | wysoki |
| | | Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,695298 (df = 1) P = 0,4044 | | | | | | | |
| Zawroty głowy | | | | | | | | | |
| V503-001 | 15 dni | 211/7071 | 3,0 | 197/7078 | 2,8 | 1,07 [0,89; 1,30] | 0,002 [-0,003; 0,01] | NS | wysoki |

10.6.9. Wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych

W badaniu V503-001, w okresie obserwacji wynoszącym do 54 miesięcy, w grupie Gardasil9® odnotowano 1 161 ciąż. W przypadku 874 (75,3%) z nich ciąża zakończyła się urodzeniem zdrowego dziecka, natomiast w przypadku 287 ciąż wystąpiły komplikacje. W grupie Gardasil® odnotowano natomiast 1 108 ciąż. W przypadku 823 (74,3%) z nich ciąża zakończyła się urodzeniem zdrowego dziecka, natomiast w przypadku 285 ciąż wystąpiły komplikacje.

Wśród 287 ciąż z komplikacjami u kobiet w grupie Gardasil9® odnotowano 3 przypadki późnego obumarcia płodu, 12 przypadków ciąży ektopowej, 137 przypadków aborcji z wyboru, 121 przypadków poronienia samoistnego, a w 14 przypadkach u noworodków stwierdzono wadę wrodzoną. W grupie Gardasil® odnotowano natomiast 4 przypadki późnego obumarcia płodu, 7 przypadków ciąży ektopowej, 113 przypadków aborcji z wyboru, 143 przypadki poronienia samoistnego, a w 18 przypadkach u noworodków stwierdzono wadę wrodzoną (Tabela 114).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ani w odniesieniu do ryzyka utraty ciąży ogółem (RR=0,98 [0,84; 1,13]), ani ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u dzieci (RR=0,74 [0,38; 1,47]), aborcji z wyboru (RR=1,16 [0,92; 1,46]), wystąpienia ciąży ektopowej (RR=1,64 [0,67; 4,02]) oraz poronień samoistnych (RR=0,81 [0,64; 1,01]), a także późnego obumarcia płodu (RR=0,72 [0,18; 2,85]) (Tabela 114).

Tabela 114. Wpływ szczepienia na przebieg ciąży dla porównania Gardasil9® vs Gardasil®

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--------------------------------------|------------------|------------|------|-----------|------|-------------------|---------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Liczba utraconych ciąż ogółem | | | | | | | | | |
| V503-001 | Do 54 mies. | 273/1161 | 23,5 | 267/1108 | 24,1 | 0,98 [0,84; 1,13] | -0,01 [-0,04; 0,03] | NS | wysoki |

| Badanie | Okres obserwacji | Gardasil9® | | Gardasil® | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|----------------------------------|------------------|------------|------|-----------|------|----------------------|--------------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Późne obumarcie płodu | | | | | | | | | |
| V503-001 | Do 54 mies. | 3/1161 | 1,1 | 4/1108 | 1,5 | 0,72 [0,18; 2,85] | -0,001 [-0,01; 0,004] | NS | średni |
| Noworodki z wadą wrodzoną | | | | | | | | | |
| V503-001 | Do 54 mies. | 14/1161 | 1,6 | 18/1108 | 2,1 | 0,74 [0,38; 1,47] | -0,004 [-0,02; 0,01] | NS | średni |
| Ciąża ektopowa | | | | | | | | | |
| V503-001 | Do 54 mies. | 12/1161 | 1,0 | 7/1108 | 0,6 | 1,64 [0,67; 4,02] | 0,004 [-0,004; 0,01] | NS | średni |
| Aborcja z wyboru | | | | | | | | | |
| V503-001 | Do 54 mies. | 137/1161 | 50,2 | 113/1108 | 42,3 | 1,16 [0,92; 1,46] | 0,02 [-0,01; 0,04] | NS | wysoki |
| Poronienie samoistne | | | | | | | | | |
| V503-001 | Do 54 mies. | 121/1161 | 44,3 | 143/1108 | 53,6 | 0,81 [0,64; 1,01] | -0,03 [-0,05; 0,002] | NS | wysoki |

11. Ocena efektywności klinicznej szczepionki Cervarix® stosowanej w schemacie 3-dawkowym vs 2-dawkowym

11.1. Odpowiedź immunologiczna

11.1.1. Seropozytywność wobec HPV-16 i HPV-18

Seropozytywność w badaniach definiowano jako poziom przeciwciał wynoszący co najmniej 8 EU/ml dla HPV-16 oraz 7 EU/ml dla HPV-18. Poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 oznaczano przy użyciu testu ELISA. Analizę przeprowadzono u osób seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały wszystkie dawki szczepionki oraz dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza PP).

W pracy Romanowski po 60 miesiącach okresu obserwacji u wszystkich osób stwierdzono seropozytywność wobec HPV-16 oraz HPV-18 w obydwu grupach. Również w badaniu Puthanakit 2016 u wszystkich osób stwierdzono seropozytywność wobec HPV-16 oraz HPV-18 w obu grupach niezależnie od długości okresu obserwacji oraz zastosowanego schematu podania szczepienia (Tabela 115).

Tabela 115. Seropozytywność wobec HPV-16 i HPV-18 dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki (test ELISA)

| Badanie | Okres obserwacji | 3 dawki (wiek 15-25 lat) | | 2 dawki (wiek 9-14 lat) | | RB [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|-------------------------------------|---|--------------------------|------|-------------------------|------|--------------|--------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Seropozytywność wobec HPV-16 | | | | | | | | | |
| Romanowski 2016 | 60 mies. | 79/79 | 100% | 45/45 | 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | średni |
| Puthanakit 2016 ^a | 7 mies. (1 mies. po ostatniej dawce) | 352/352 | 100% | 488/488 | 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | średni |
| Puthanakit 2016 ^b | 7 i 13 mies. (1 mies. po ostatniej dawce) | 347/347 | 100% | 355/355 | 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | średni |
| Puthanakit 2016 ^a | 36 mies. | 330/330 | 100% | 455/455 | 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | średni |
| Puthanakit 2016 ^b | 36 mies. | 330/330 | 100% | 339/339 | 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | średni |
| Seropozytywność wobec HPV-18 | | | | | | | | | |
| Romanowski 2016 | 60 mies. | 76/76 | 100% | 43/43 | 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | średni |
| Puthanakit 2016 ^a | 7 mies. (1 mies. po ostatniej dawce) | 382/382 | 100% | 493/493 | 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | średni |
| Puthanakit 2016 ^b | 7 i 13 mies. (1 mies. po 3 dawce) | 376/376 | 100% | 369/369 | 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | 100% vs 100% | średni |

| Badanie | Okres obserwacji | 3 dawki (wiek 15-25 lat) | | 2 dawki (wiek 9-14 lat) | | RB [95% CI] | RD [95% CI] | NNT [95% CI] | GRADE |
|------------------------------|------------------|--------------------------|------|-------------------------|------|----------------------|-------------------------|--------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Puthanakit 2016 ^a | 36 mies. | 355/356 | 99,8 | 461/462 | 99,8 | 1,00 [0,99; 1,01] | -0,001 [-0,01; 0,01] | NS | średni |
| Puthanakit 2016 ^b | 36 mies. | 355/356 | 99,7 | 355/355 | 100 | 1,00 [0,99; 1,01] | -0,003 [-0,02; 0,01] | NS | średni |

^a - wyniki dla porównania 3 dawki w schemacie 0., 1., 6. miesiąc badania vs 2 dawki w schemacie 0., 6. miesiąc badania. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy po 3 dawce szczepionki; ^b - wyniki dla porównania 3 dawki w schemacie 0., 1., 6. miesiąc badania vs 2 dawki w schemacie 0., 12. miesiąc badania. Okres obserwacji wynosił 1 miesiąc po 3 dawce szczepionki

11.1.2. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 w surowicy

Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 oznaczano w surowicy przy użyciu testu ELISA. Analizę przeprowadzono u osób seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały wszystkie dawki szczepionki oraz dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza PP).

W obu pracach oceniano, czy schemat 2-dawkowy jest nie mniej immunogenny niż schemat 3-dawkowy szczepienia (*non-inferiority*). Nie mniejszą immunogenność stwierdzano w sytuacji, gdy górna granica 95% przedziału ufności dla wskaźnika GMT wynosiła mniej niż 2 (2-krotna różnica pomiędzy grupami). W badaniu Puthanakit 2016 wyniki dotyczące odpowiedzi immunologicznej w grupie dziewcząt w wieku 9-14 lat stosujących schemat 2-dawkowy porównano z grupą kobiet w wieku 15-25 lat stosujących schemat 3-dawkowy. W badaniu Romanowski 2016 po 60 miesiącach okresu obserwacji wykazano, że poziom przeciwciał przeciwko HPV-16, jak i HPV-18 po zastosowaniu schematu 2-dawkowego był nie mniejszy niż w przypadku schematu 3-dawkowego. Również w pracy Puthanakit 2016 jeden miesiąc od podania ostatniej dawki szczepienia wykazano, że schemat 2-dawkowy w 0. i 12. miesiącu jest nie mniej immunogenny niż schemat 3-dawkowy w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej mierzonej poziomem przeciwciał przeciwko HPV-16 jak i HPV-18. Również po 6 miesiącach, jak i po 36 miesiącach immunogenność u osób stosujących schemat 2-dawkowy była nie mniejsza niż u osób, które przyjęły pełny (3-dawkowy) schemat szczepienia (Tabela 116).

W pracy Puthanakit 2016 poziom przeciwciał oznaczano również przy użyciu testu PBNA. Po miesiącu od ostatniej dawki szczepienia poziom przeciwciał przeciw HPV-16 i HPV-18 w grupie dziewcząt w wieku 9-14 lat, które otrzymały schemat 2-dawkowy były nieco wyższy niż u kobiet, u których zastosowano schemat 3-dawkowy. Po 6 miesiącach poziom przeciwciał był zbliżony w obu porównywanych grupach (schemat 2-dawkowy w 0. i 6. miesiącu vs schemat 3-dawkowy). W badaniach nie przedstawiono jednak szczegółowych danych liczbowych w tym zakresie. W pracy Puthanakit 2016 zbliżone wyniki uzyskano również w analizie ITT.

Tabela 116. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki (test ELISA)

| Badanie | Okres obserwacji | 3 dawki (wiek 15-25 lat) | | 2 dawki (wiek 9-14 lat) | | Wskaźnik GMT [95% CI] | GRADE |
|---|---|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------|
| | | N | Średnia [95% CI] | N | Średnia [95% CI] | | |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-16 | | | | | | | |
| Romanowski 2016 | 60 mies. | 79 | 1454,5 [1187,2; 1782,1] | 45 | 1369,0 [1104,0; 1697,5] | 1,06 [0,78; 1,45] | średni |
| Puthanakit 2016 ^a | 7 mies. (1 mies. po ostatniej dawce) | 352 | 10234,5 [9258,3; 11313,6] | 488 | 9400,1 [8818,3; 10020,4] | 1,09 [0,97; 1,22] | średni |
| Puthanakit 2016 ^b | 7 i 13 mies. (1 mies. po 3 dawce) | 347 | 10175,6 [9202,4; 11251,8] | 355 | 11449,7 [10635,3; 12326,5] | 0,89 [0,79; 1,01] | średni |
| Puthanakit 2016 ^a | 36 mies. | 330 | 1326,4 [1193,9; 1473,5] | 455 | 1210,2 [1124,8; 1302,1] | 1,10 [0,97; 1,24] | średni |
| Puthanakit 2016 ^b | 36 mies. | 330 | 1326,4 [1193,9; 1473,5] | 339 | 1559,3 [1431,2; 1699,0] | 0,85 [0,74; 0,97] | średni |
| GMT przeciwciał przeciwko HPV-18 | | | | | | | |
| Romanowski 2016 | 60 mies. | 76 | 634,8 [497,9; 809,3] | 43 | 627,2 [476,1; 826,1] | 1,01 [0,75; 1,11] | średni |
| Puthanakit 2016 ^a | 7 mies. (1 mies. po ostatniej dawce) | 382 | 5002,6 [4572,6; 5473,1] | 493 | 5909,1 [5508,9; 6338,4] | 0,85 [0,76; 0,95] | średni |
| Puthanakit 2016 ^b | 7 i 13 mies. (1 mies. po 3 dawce) | 376 | 5018,7 [4583,4; 5495,3] | 369 | 6656,3 [6153,6; 7200,2] | 0,75 [0,67; 0,85] | średni |
| Puthanakit 2016 ^a | 36 mies. | 356 | 552,6 [494,1; 618,0] | 462 | 562,8 [516,4; 613,4] | 0,98 [0,85; 1,13] | średni |
| Puthanakit 2016 ^b | 36 mies. | 356 | 552,6 [494,1; 618,0] | 355 | 804,0 [731,8; 883,4] | 0,69 [0,59; 0,8] | średni |

^a - wyniki dla porównania 3 dawki w schemacie 0.,1.,6. miesiąc badania vs 2 dawki w schemacie 0., 6. miesiąc badania;

^b - wyniki dla porównania 3 dawki w schemacie 0.,1.,6. miesiąc badania vs 2 dawki w schemacie 0.,12. miesiąc badania

11.2. Ocena bezpieczeństwa

11.2.1. Zgony

W obu badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania schematu 3-dawkowego ze schematem 2-dawkowym szczepionki Cervarix® podano informacje dotyczące zgonów. W żadnej z prac nie odnotowano zgonu ani w grupie stosującej schemat 3-dawkowy ani w grupie, w której zastosowano schemat 2-dawkowy w okresie obserwacji wynoszącym od 3 do 5 lat (Tabela 117).

Tabela 117. Zgony dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki

| Badanie | Okres obserwacji | 3 dawki (wiek 15-25 lat) | | 2 dawki (wiek 9-14 lat) | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|------------------|------------------|--------------------------|-----|-------------------------|-----|-------------|-------------|------------------|-------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Puthanakit 2016 | 36 mies. | 0/482 | 0,0 | 0/550 ^a | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | niski |
| | | | | 0/415 ^b | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | niski |
| Romanowski 2016* | 60 mies. | 0/239 | 0 | 0/240 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | niski |

^a - wyniki w grupie dziewcząt, w której podano 2 dawki w schemacie 0.,6. miesiąc badania; ^b - wyniki w grupie dziewcząt, w której podano 2 dawki w schemacie 0.,12. miesiąc badania; * - w obu grupach uwzględniono osoby w wieku 9-25 lat

11.2.2. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W obu badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania schematu 3-dawkowego ze schematem 2-dawkowym szczepionki Cervarix® podano informacje dotyczące liczby osób utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Puthanakit 2016 odnotowano dwa takie przypadki, po jednym w grupie stosującej schemat 2-dawkowy albo w 0. i 12. miesiącu albo w 0. i 6. miesiącu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. W pracy Romanowski 2016 w okresie obserwacji wynoszącym 48 miesięcy nie odnotowano utraty z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w żadnej z analizowanych grup (Tabela 118).

Tabela 118. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki

| Badanie | Okres obserwacji | 3 dawki (wiek 15-25 lat) | | 2 dawki (wiek 9-14 lat) | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|------------------------------|------------------|--------------------------|-----|-------------------------|-----|-------------------|------------------------|------------------|-------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Puthanakit 2016 | 36 mies. | 0/482 | 0,0 | 1/550 ^a | 0,2 | 0,38 [0,03; 4,61] | -0,002 [-0,01; 0,004] | NS | niski |
| | | | | 1/415 ^b | 0,2 | 0,29 [0,02; 3,48] | -0,003 [-0,017; 0,003] | NS | niski |
| Romanowski 2016 ^c | 48 mies. | 0/239 | 0,0 | 0/240 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | niski |

^a - wyniki w grupie dziewcząt, w której podano 2 dawki w schemacie 0.,6. miesiąc badania; ^b - wyniki w grupie dziewcząt, w której podano 2 dawki w schemacie 0.,12. miesiąc badania; ^c - w obu grupach uwzględniono osoby w wieku 9-25 lat

11.2.3. Niespodziewane zdarzenia niepożądane

W obu badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania schematu 3-dawkowego ze schematem 2-dawkowym szczepionki Cervarix® podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły niespodziewane zdarzenia niepożądane. W obu pracach analizowano zdarzenia które wystąpiły w okresie 30 dni po którejkolwiek dawce szczepionki. W pracy Puthanakit 2016

przedstawiono również informacje na temat niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia objawów.

W obu pracach wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w grupie, w której stosowano schemat 3-dawkowy w porównaniu do grupy, w której stosowano schemat 2-dawkowy (niezależnie od tego, czy drugą dawkę podano po 6. czy po 12. miesiącach od 1 dawki szczepionki). Kumulacja ilościowa wyników 2 badań klinicznych wykazała znamienne statystycznie wyższe ryzyko niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej schemat 3-dawkowy w porównaniu do grupy zaszczepionej 2 dawkami (RR= 1,67 [1,21; 2,31]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, która może wynikać z różnic w charakterystyce populacji w obu badaniach (Tabela 119, Rysunek 87).

Rysunek 87. Niespodziewane zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki

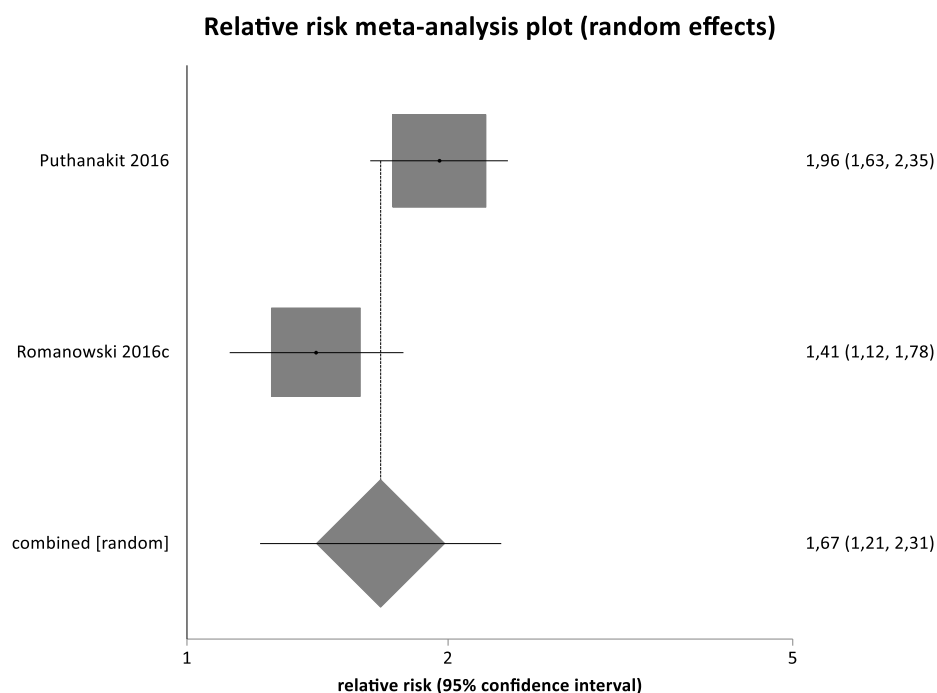


Tabela 119. Niespodziewane zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki

| Badanie | Okres obserwacji | 3 dawki (wiek 15-25 lat) | | 2 dawki (wiek 9-14 lat) | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|------------------------------|------------------|--------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Puthanakit 2016 | 30 dni | 167/482 | 34,6 | 97/550 ^a | 17,6 | 1,96 [1,58; 2,45] | 0,17 [0,12; 0,22] | 5 [4; 8] | średni |
| | | | | 74/415 ^b | 17,8 | 1,94 [1,53; 2,47] | 0,17 [0,11; 0,22] | 5 [4; 8] | średni |
| Romanowski 2016 ^c | 30 dni | 108/239 | 45,2 | 77/240 | 32,1 | 1,41 [1,12; 1,78] | 0,13 [0,04; 0,22] | 7 [4; 22] | średni |

| Badanie | Okres obserwacji | 3 dawki (wiek 15-25 lat) | | 2 dawki (wiek 9-14 lat) | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|---|------------------|--------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Wynik metaanalizy | 30 dni | 275/721 | 38,1 | 248/1205 | 20,6 | 1,67 [1,21; 2,31] | 0,16 [0,12; 0,20] | 6 [4; 8] | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,765585 (df = 1) P = 0,029 | | | | | | | | | |

^a - wyniki w grupie dziewcząt, w której podano 2 dawki w schemacie 0., 6. miesiąc badania; ^b - wyniki w grupie dziewcząt, w której podano 2 dawki w schemacie 0., 12. miesiąc badania; ^c - w obu grupach uwzględniono osoby w wieku 9-25 lat

W pracy Puthanakit 2016 wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia objawów w grupie, w której stosowano schemat 3-dawkowy w porównaniu do grupy, w której stosowano schemat 2-dawkowy, niezależnie czy drugą dawkę podano po 6 miesiącach (RR=9,70 [2,51; 37,62]), czy po 12 miesiącach (RR=2,44 [1,003; 5,96]) od 1 dawki szczepionki. Dla porównania Cervarix® w schemacie 3-dawkowym względem Cervarix® w schemacie 2-dawkowym w 0. i 6. miesiącu wartość NNH wynosiła 31 [19; 60], co oznacza, iż podając 31 osobom szczepionkę w schemacie 3-dawkowym zamiast w schemacie 2-dawkowym w 0. i 6. miesiącu, u jednej z nich może wystąpić niespodziewane działanie niepożądane w 3 stopniu ciężkości w okresie 30 dni po zaszczepieniu. Dla porównania Cervarix® w schemacie 3-dawkowym w porównaniu do Cervarix® w schemacie 2-dawkowym w 0. i 12. miesiącu wartość NNH wynosiła 48 [23; 16 393], co oznacza, iż podając 48 osobom szczepionkę w schemacie 3-dawkowym zamiast w schemacie 2-dawkowym w 0. i 12. miesiącu, u jednej z nich może wystąpić niespodziewane działanie niepożądane w 3 stopniu ciężkości w okresie 30 dni po zaszczepieniu (Tabela 120).

Tabela 120. Niespodziewane zdarzenia niepożądane w 3 stopniu dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki

| Badanie | Okres obserwacji | 3 dawki (wiek 15-25 lat) | | 2 dawki (wiek 9-14 lat) | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|-----------------|------------------|--------------------------|-----|-------------------------|-----|--------------------|--------------------|------------------|--------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Puthanakit 2016 | 30 dni. | 17/482 | 3,5 | 2/550 ^a | 0,4 | 9,70 [2,51; 37,62] | 0,03 [0,02; 0,05] | 31 [19; 60] | średni |
| | | | | 6/415 ^b | 1,4 | 2,44 [1,003; 5,96] | 0,02 [0,001; 0,04] | 48 [23; 16 393] | średni |

^a - wyniki w grupie dziewcząt, w której podano 2 dawki w schemacie 0., 6. miesiąc badania; ^b - wyniki w grupie dziewcząt, w której podano 2 dawki w schemacie 0., 12. miesiąc badania

11.2.4. Medycznie istotne zdarzenia niepożądane

W obu badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania schematu 3-dawkowego ze schematem 2-dawkowym szczepionki Cervarix® podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły medycznie istotne zdarzenia niepożądane.

W pracy Romanowski 2016 w grupie stosującej schemat 3-dawkowy odnotowano 89 zdarzeń u 239 kobiet, a w grupie stosującej schemat 2-dawkowy stwierdzono 92 takie przypadki u 240 kobiet w okresie obserwacji wynoszącym 60 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (RR=0,97 [0,77; 1,22]).

W pracy Puthanakit 2016 wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko medycznie istotnych zdarzeń niepożądanych w grupie, w której stosowano schemat 3-dawkowy w porównaniu do grupy, w której stosowano schemat 2-dawkowy, niezależnie od tego, czy drugą dawkę podano po 6 miesiącach (RR=1,43 [1,13; 1,81]), czy po 12 miesiącach (RR=1,75 [1,33; 2,31]) od pierwszej dawki szczepionki. Dla porównania Cervarix® w schemacie 3-dawkowym w porównaniu do Cervarix® w schemacie 2-dawkowym w 0. i 6. miesiącu wartość NNH wynosiła 12,94 [7,80; 37,20], co oznacza, iż podając 12 osobom szczepionkę w schemacie 3-dawkowym zamiast w schemacie 2-dawkowym w 0. i 6. miesiącu, u jednej z nich może wystąpić medycznie istotne działanie niepożądane w okresie 12 miesięcy. Dla porównania Cervarix® w schemacie 3-dawkowym w porównaniu do Cervarix® w schemacie 2-dawkowym w 0. i 12. miesiącu wartość NNH wynosiła 9,07 [6,18; 17,25], co oznacza, iż podając 9 osobom szczepionkę w schemacie 3-dawkowym zamiast w schemacie 2-dawkowym w 0. i 12. miesiącu, u jednej z nich może wystąpić medycznie istotne działanie niepożądane w okresie 13 miesięcy.

Kumulacja ilościowa wyników 2 badań klinicznych nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka medycznie istotnych zdarzeń niepożądanych (RR=1,17 [0,83; 1,66]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, która może wynikać z różnic w charakterystyce populacji w obu badaniach (Tabela 121, Rysunek 88).

Rysunek 88. Medycznie istotne zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki

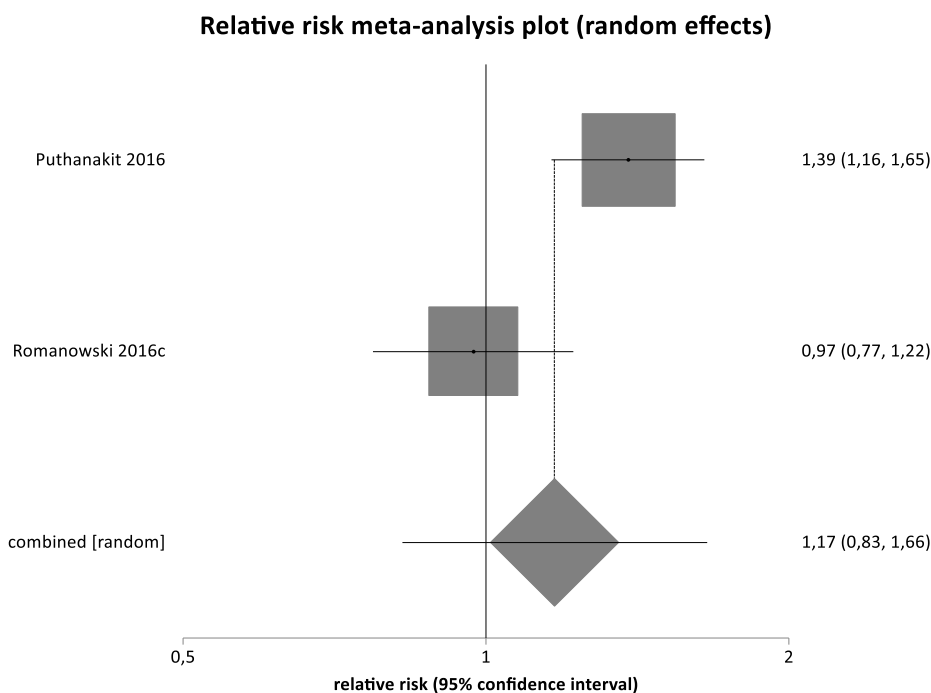


Tabela 121. Medycznie istotne zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki

| Badanie | Okres obserwacji | 3 dawki (wiek 15-25 lat) | | 2 dawki (wiek 9-14 lat) | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|--------------------|--------------------------|-------------|-------------------------|-------------|--------------------------|---------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Puthanakit 2016 | 36 mies. | 153/482 | 31,7 | 134/550 ^a | 24,4 | 1,30 [1,07; 1,59] | 0,07 [0,02; 0,13] | 13 [7; 52] | średni |
| | | | | 87/415 ^b | 21,0 | | | | |
| Romanowski 2016 ^c | 60 mies. | 89/239 | 37,2 | 92/240 | 38,3 | 0,97 [0,77; 1,22] | -0,01 [-0,10; 0,08] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 36-60 mies. | 242/721 | 33,6 | 313/1205 | 26,0 | 1,17 [0,83; 1,66] | 0,05 [-0,05; 0,14] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,833811 (df = 1) P = 0,0157 | | | | | | | | | |

^a - wyniki w grupie dziewcząt, w której podano 2 dawki w schemacie 0., 6. miesiąc badania; ^b - wyniki w grupie dziewcząt, w której podano 2 dawki w schemacie 0., 12. miesiąc badania; ^c - w obu grupach uwzględniono osoby w wieku 9-25 lat

11.2.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W obu badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania schematu 3-dawkowego ze schematem 2-dawkowym szczepionki Cervarix® podano informacje dotyczące liczby osób z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi. W żadnej z włączonych prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schemat 3-dawkowym a schematem 2-dawkowym w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (Tabela 122). W grupie stosującej 2-dawkowy schemat szczepienia w 0. i 6. miesiącu, 264 dni po pierwszej dawce szczepionki, odnotowano toczeń rumieniowaty

układowy, który uznany został za potencjalnie związany ze szczepieniem w opinii badacza (Puthanakit 2016).

Kumulacja ilościowa wyników 2 badań klinicznych nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR= 1,09 [0,75; 1,58]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 122, Rysunek 89).

Rysunek 89. Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki

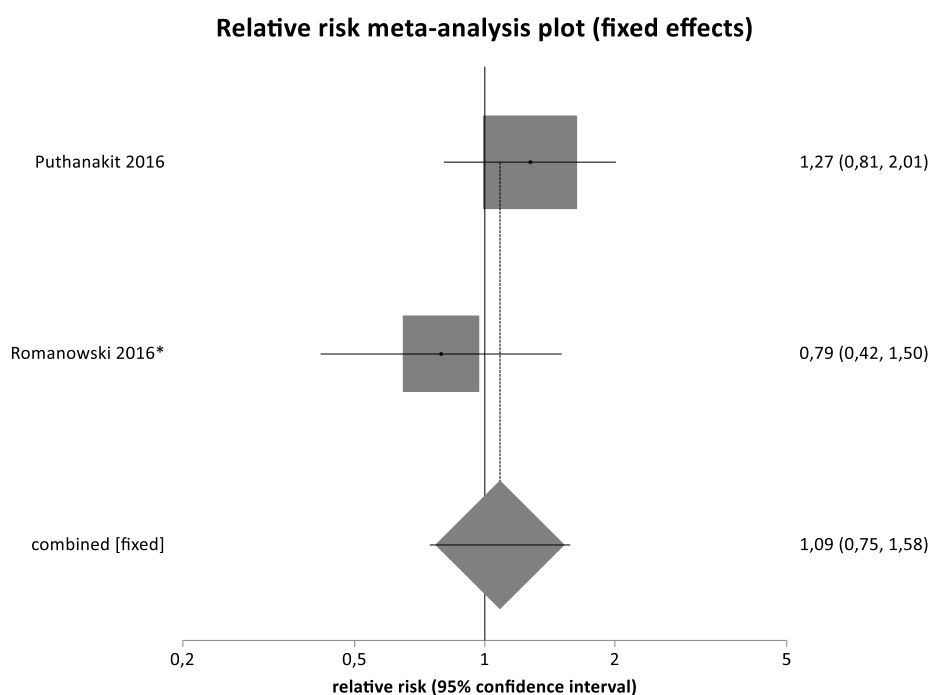


Tabela 122. Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki

| Badanie | Okres obserwacji | 3 dawki (wiek 15-25 lat) | | 2 dawki (wiek 9-14 lat) | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|--------------------|--------------------------|------------|-------------------------|------------|--------------------------|----------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Puthanakit 2016 | 36 mies. | 28/482 | 5,8 | 20/550 ^a | 3,6 | 1,60 [0,92; 2,78] | 0,02 [-0,004; 0,05] | NS | średni |
| | | | | 24/415 ^b | 5,8 | 1,00 [0,60; 1,70] | 0,00 [-0,03; 0,03] | | |
| Romanowski 2016 ^c | 60 mies. | 15/239 | 6,3 | 19/240 | 7,9 | 0,79 [0,42; 1,50] | -0,02 [-0,06; 0,03] | NS | niski |
| Wynik metaanalizy | 36-60 mies. | 43/721 | 6,0 | 63/1205 | 5,2 | 1,09 [0,75; 1,58] | 0,005 [-0,02; 0,03] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,353761 (df = 1) P = 0,2446 | | | | | | | | | |

^a - wyniki w grupie dziewcząt, w której podano 2 dawki w schemacie 0., 6. miesiąc badania; ^b - wyniki w grupie dziewcząt, w której podano 2 dawki w schemacie 0., 12. miesiąc badania; ^c - w obu grupach uwzględniono osoby w wieku 9-25 lat

11.2.6. Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe lub choroby autoimmunologiczne

W obu badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania schematu 3-dawkowego ze schematem 2-dawkowym szczepionki Cervarix® podano informacje dotyczące liczby osób z nowo zdiagnozowanymi chorobami autoimmunologicznymi, a w pracy Romanowski 2016 raportowano również nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe. W żadnej z włączonych prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schemat 3-dawkowym a schematem 2-dawkowym w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego.

Kumulacja ilościowa wyników 2 badań klinicznych nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka nowo zdiagnozowanych chorób autoimmunologicznych (RR=1,13 [0,43; 2,97]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 123, Rysunek 90).

Rysunek 90. Nowo zdiagnozowane choroby autoimmunologiczne dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki

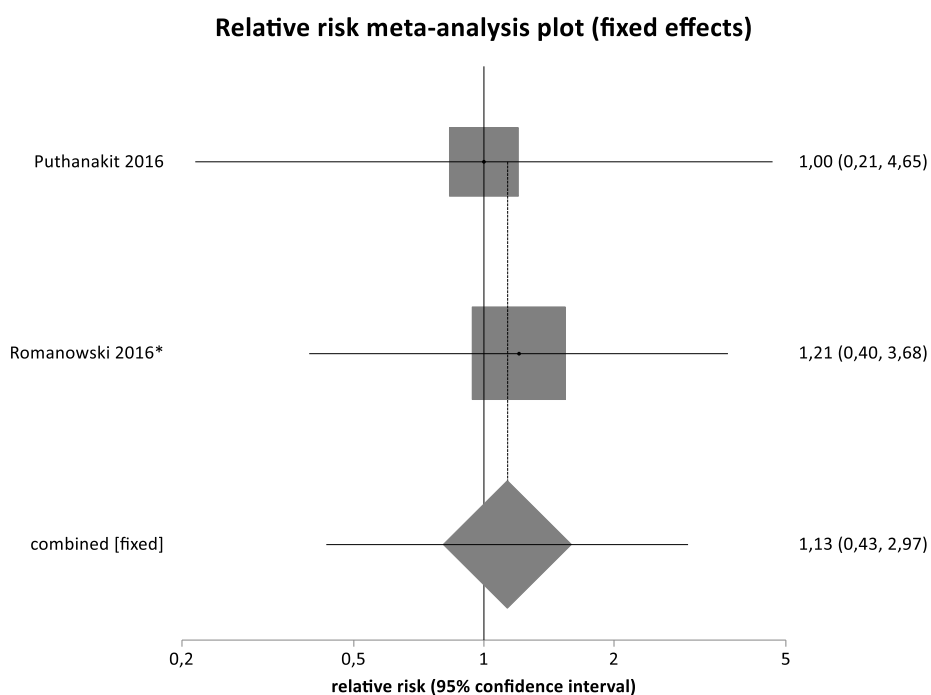


Tabela 123. Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe oraz choroby autoimmunologiczne dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki

| Badanie | Okres obserwacji | 3 dawki (wiek 15-25 lat) | | 2 dawki (wiek 9-14 lat) | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|-----------------|------------------|--------------------------|-----|-------------------------|-----|-------------------|-----------------------|------------------|-------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| NOAD | | | | | | | | | |
| Puthanakit 2016 | 12-13 mies. | 2/482 | 0,4 | 2/550 ^a | 0,4 | 1,14 [0,20; 6,45] | 0,001 [-0,009; 0,012] | NS | niski |

| Badanie | Okres obserwacji | 3 dawki (wiek 15-25 lat) | | 2 dawki (wiek 9-14 lat) | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|--------------------------|------------|-------------------------|------------|--------------------------|----------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| | | | | 2/415 ^b | 0,5 | 0,86 [0,15; 4,86] | -0,001 [-0,014; 0,011] | NS | niski |
| Romanowski 2016* | 60 mies. | 6/239 | 2,5 | 5/240 | 2,1 | 1,21 [0,40; 3,68] | 0,004 [-0,026; 0,035] | NS | niski |
| Wynik metaanalizy | 1-5 lat | 8/721 | 1,1 | 9/1205 | 0,7 | 1,13 [0,43; 2,97] | 0,001 [-0,01; 0,01] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,031123 (df = 1) P = 0,86 | | | | | | | | | |
| NOCD | | | | | | | | | |
| Romanowski 2016* | 48 mies. | 6/239 | 2,5 | 13/240 | 5,4 | 0,46 [0,18; 1,16] | -0,03 [-0,07; 0,01] | NS | niski |

^a - wyniki w grupie dziewcząt, w której podano 2 dawki w schemacie 0.,6. miesiąc badania; ^b - wyniki w grupie dziewcząt, w której podano 2 dawki w schemacie 0.,12. miesiąc badania; ^c - w obu grupach uwzględniono osoby w wieku 9-25 lat

11.2.7. Wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych

W obu badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania schematu 3-dawkowego ze schematem 2-dawkowym szczepionki Cervarix® podano informacje dotyczące wpływu szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych.

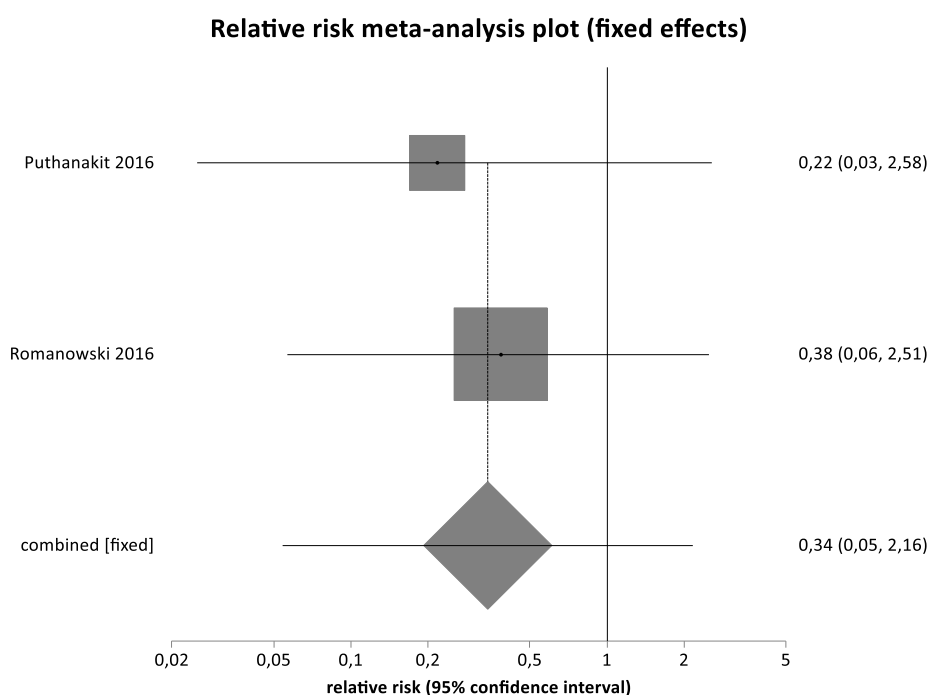
W pracy Romanowski 2016 w okresie obserwacji wynoszącym 60 miesięcy w grupie stosującej Cervarix® w schemacie 3-dawkowym 26 kobiet zaszło w ciążę. Osiemnaście z nich (69,2%) urodziło bez komplikacji zdrowe dziecko, natomiast u 8 kobiet wystąpiły komplikacje. W grupie stosującej Cervarix® w schemacie 2-dawkowym 30 kobiet zaszło w ciążę. Dwadzieścia dwie (73,3%) z nich urodziło bez komplikacji zdrowe dziecko, natomiast w przypadku 8 kobiet wystąpiły komplikacje. Spośród 8 kobiet z komplikacjami w grupie stosującej Cervarix® w schemacie 3-dawkowym u jednej wystąpiła ciąża ektopowa, u 1 – poronienie samoistne, natomiast u 6 kobiet przeprowadzono aborcję z wyboru. W grupie stosującej Cervarix® w schemacie 2-dawkowym u 4 kobiet wykonano zabieg aborcji z wyboru, u jednej wykonano zabieg aborcji z powodu wady genetycznej, natomiast 3 kobiety poroniły. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ani w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u dzieci (RR=0,38 [0,03; 4,48]), ani aborcji z wyboru (RR=1,73 [0,58; 5,24]), wystąpienia ciąży ektopowej (RR=3,45 [0,29; 41,30]) oraz poronień samoistnych (RR=0,38 [0,06; 2,51]).

W pracy Puthanakit 2016 w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy w grupie stosującej Cervarix® w schemacie 3-dawkowym 34 kobiety zaszły w ciążę. Trzydzieści z nich (88,2%) urodziło bez komplikacji zdrowe dziecko, natomiast u 4 wystąpiły komplikacje. W grupie stosującej Cervarix® w schemacie 2-dawkowym, z uwagi na wiek włączonych do badania osób tylko 2 kobiety zaszły w ciążę, która zakończyła się urodzeniem zdrowego dziecka. Spośród 4 kobiet z komplikacjami

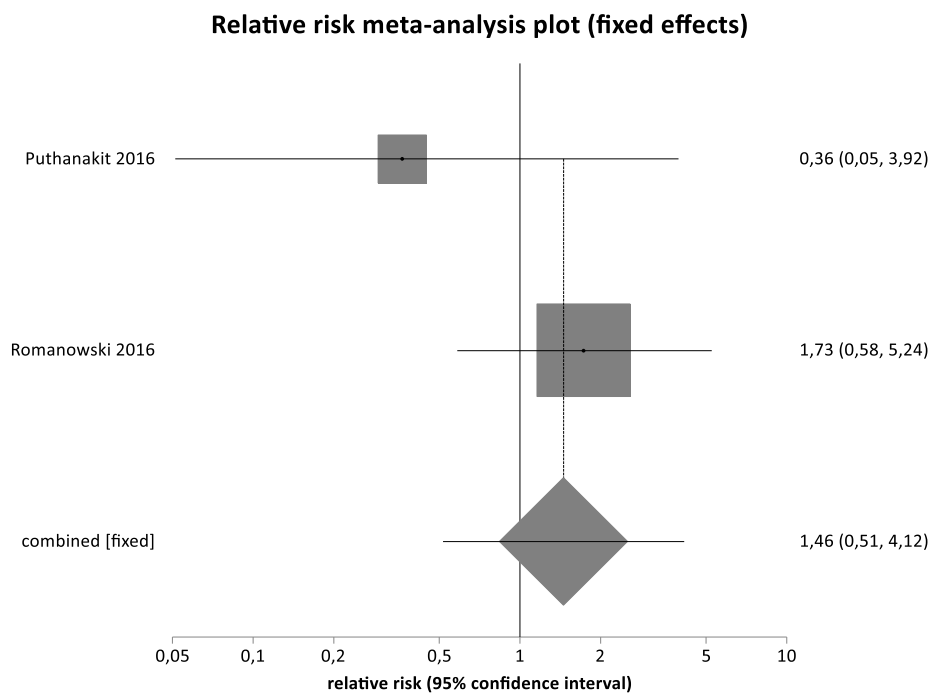
w grupie stosującej Cervarix® w schemacie 3-dawkowym u jednej odnotowano ciążę ektopową, u 2 – przeprowadzono aborcję z wyboru, natomiast jedna kobieta urodziła martwe dziecko. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka jakichkolwiek z raportowanych powikłań ciąży (Tabela 124).

Kumulacja ilościowa wyników 2 badań klinicznych nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka poronienia (RR= 0,34 [0,05; 2,16]), aborcji (RR=1,46 [0,51; 4,12]) oraz ciąży pozamacicznej (RR=1,29 [0,19; 8,60]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 124, Rysunek 91-Rysunek 93).

Rysunek 91. Poronienia dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki



Rysunek 92. Aborcje dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki



Rysunek 93. Cięża pozamaciczne dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki

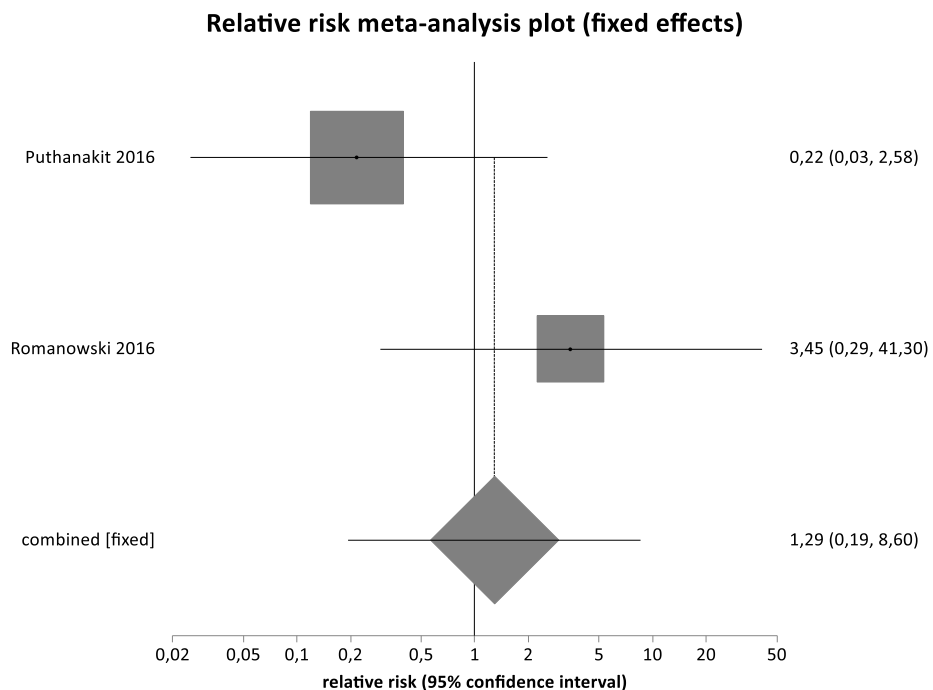


Tabela 124. Wpływ szczepienia na przebieg ciąży dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki

| Badanie | Okres obserwacji | 3 dawki (wiek 15-25 lat) | | 2 dawki (wiek 9-14 lat) | | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] | GRADE |
|--|------------------|--------------------------|-------------|-------------------------|-------------|--------------------------|----------------------------|------------------|---------------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Wady rozwojowe | | | | | | | | | |
| Puthanakit 2016 | 36 mies. | 0/34 | 0,0 | 0/2 | 0,0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 | niski |
| Romanowski 2016 | 60 mies. | 0/26 | 0,0 | 1/30 | 3,3 | 0,38 [0,03; 4,48] | -0,03 [-0,22; 0,07] | NS | niski |
| Poronienia | | | | | | | | | |
| Puthanakit 2016 | 36 mies. | 1/34 | 2,9 | 0/2 | 0,0 | 0,22 [0,03; 2,58] | -0,16 [-0,61; 0,19] | NS | niski |
| Romanowski 2016 | 60 mies. | 1/26 | 3,8 | 3/30 | 10,0 | 0,38 [0,06; 2,51] | -0,06 [-0,23; 0,10] | NS | niski |
| Wynik metaanalizy | 3-5 lat | 2/60 | 3,3 | 3/32 | 9,4 | 0,34 [0,05; 2,16] | -0,08 [-0,21; 0,06] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,103122 (df = 1) P = 0,7481 | | | | | | | | | |
| Aborcje | | | | | | | | | |
| Puthanakit 2016 | 36 mies. | 2/34 | 5,9 | 0/2 | 0,0 | 0,36 [0,05; 3,92] | -0,13 [-0,61; 0,19] | NS | niski |
| Romanowski 2016 | 60 mies. | 6/26 | 23,1 | 4/30 | 13,3 | 1,73 [0,58; 5,24] | 0,10 [-0,11; 0,31] | NS | średni |
| Wynik metaanalizy | 3-5 lat | 8/60 | 13,3 | 4/32 | 12,5 | 1,46 [0,51; 4,12] | 0,07 [-0,12; 0,25] | NS | wysoki |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,068263 (df = 1) P = 0,3013 | | | | | | | | | |
| Ciąża pozamaciczna | | | | | | | | | |
| Puthanakit 2016 | 36 mies. | 1/34 | 2,9 | 0/2 | 0,0 | 0,22 [0,03; 2,58] | -0,16 [-0,61; 0,19] | NS | niski |
| Romanowski 2016 | 60 mies. | 1/26 | 3,8 | 0/30 | 0,0 | 3,45 [0,29; 41,30] | 0,04 [-0,04; 0,24] | NS | niski |
| Wynik metaanalizy | 3-5 lat | 2/60 | 3,3 | 0/32 | 0,0 | 1,29 [0,19; 8,60] | 0,01 [-0,10; 0,12] | NS | średni |
| Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,792915 (df = 1) P = 0,1806 | | | | | | | | | |

12. Porównanie pośrednie Cervarix® vs Gardasil®

[Redacted text block]

12.1. Wybór i charakterystyka badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12.2. Wyniki porównania pośredniego

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

13. Porównanie pośrednie Cervarix® vs Gardasil9®

[Redacted text block]

13.1. Wybór i charakterystyka badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Large redacted text block]

13.2. Wyniki porównania pośredniego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

14. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciw HPV

Oprócz oceny profilu bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® oraz Gardasil® i Gardasil9® względem placebo oraz pomiędzy sobą, opartej na wynikach randomizowanych badań klinicznych przedstawionych powyżej, przeprowadzono również poszerzoną analizę bezpieczeństwa.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych, technologii często powodujących działania niepożądane, a także technologii powodujących ciężkie lub poważne działania niepożądane [1].

Szczepionki przeciwko HPV zostały zarejestrowane przez EMA do stosowania na terenie UE odpowiednio w 2006 r. (Gardasil®), w 2007 r. (Cervarix®) oraz w 2015 r. (Gardasil9®). Z uwagi na fakt, iż uwzględnione w niniejszej pracy randomizowane badania kliniczne to próby o wieloletnim okresie obserwacji, przeprowadzone na bardzo dużej liczbie próbie i ukierunkowane także na ocenę profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV (oceniało się nie tylko występowanie miejscowych i systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych po podaniu każdej z dawek szczepienia, ale również raportowano m.in. ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia ocenione jako medycznie istotne oraz nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe, w tym choroby autoimmunologiczne, a także badano wpływ szczepienia przeciwko HPV na przebieg ciąży i występowanie wad wrodzonych u dzieci kobiet zaszczepionych), zdecydowano, że poszerzona analiza bezpieczeństwa będzie opierała się przede wszystkim na przedstawieniu informacji na temat bezpieczeństwa pochodzących ze stron internetowych urzędów i organizacji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (komunikaty URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency - EMA*) (w tym EPAR, w szczególności ChPL) oraz
- agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (*Food and Drug Administration*) (analizy FDA),
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa prezentowane w aktualnych Charakterystykach Produktu Leczniczego Cervarix®, Gardasil® oraz Gardasil9®.

Dodatkowo przedstawiono także dane dotyczące zarejestrowanych NOP przez NIZP-PZH w Polsce. W rozdziale 21.3 przedstawiono również wyniki przeglądów systematycznych, w których oceniano m.in. bezpieczeństwo szczepionek przeciwko HPV.

14.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa szczepionek zawarte w ChPL

14.1.1. Bezpieczeństwo szczepionki Cervarix® (ChPL Cervarix®)

Cervarix powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Cervarix, ukończyli cykl szczepienia przy użyciu szczepionki Cervarix.

Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix u dzieci w wieku poniżej 9 lat, z uwagi na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności u pacjentów z tej grupy wiekowej.

Szczepionka Cervarix w żadnym wypadku nie może być podawana donaczyniowo ani śródskórnio. Brak danych dotyczących podawania szczepionki Cervarix podskórnio.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego leczenia i odpowiedni nadzór medyczny na wypadek rzadko występujących reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki.

Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Podanie szczepionki Cervarix należy odroczyć u osób, u których występują ostre, ciężkie choroby przebiegające z gorączką. Jednak obecność łagodnej infekcji, takiej jak przeziębienie, nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia.

Szczepionki tej w żadnym przypadku nie wolno podawać donaczyniowo ani śródskórnio.

Nie są dostępne dane na temat podawania podskórnego szczepionki Cervarix.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, Cervarix należy podawać ostrożnie pacjentom z małopłytkowością lub z jakimikolwiek zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszyscy szczepieni uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

Szczepionka Cervarix będzie chronić tylko przed chorobami wywołanymi przez HPV typu 16 i 18 i w pewnym stopniu przed chorobami wywołanymi przez inne określone onkogenne typy HPV. Z tego powodu należy nadal stosować odpowiednie środki ochrony przed chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Szczepionka ta jest stosowana tylko jako metoda profilaktyki i nie ma wpływu na aktywne infekcje wirusem HPV ani na rozwinięte już choroby.

Nie wykazano, aby szczepionka ta wykazywała działanie lecznicze. Nie zaleca się zatem stosowania szczepionki w celu leczenia raka szyjki macicy lub śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (ang.: *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). Nie zaleca się też stosowania szczepionki w celu zapobiegania rozwojowi innych istniejących zmian chorobowych o ustalonym związku z zakażeniem HPV lub występujących już infekcji spowodowanych zarówno przez objęte szczepionką jak i inne, nie zawarte w szczepionce typy HPV.

Szczepienie nie zastępuje regularnych badań cytologicznych szyjki macicy. W związku z tym, iż żadna szczepionka nie jest w 100% skuteczna oraz z uwagi na fakt, że szczepionka Cervarix nie zapewni ochrony przed wszystkimi typami HPV lub działania przeciw istniejącym zakażeniom wirusem HPV, regularne badania cytologiczne szyjki macicy w dalszym ciągu mają zasadnicze znaczenie i należy je wykonywać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Nie ustalono dokładnie czasu utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę. Konieczność i czas podania dawki (dawek) przypominającej nie zostały dotąd ustalone.

Z wyjątkiem przypadków zastosowania u osób z bezobjawowym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), dla których istnieją dane dotyczące immunogenności, nie są dostępne dane na temat stosowania szczepionki Cervarix u osób z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci otrzymujący leki immunosupresyjne. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszyscy zaszczepieni pacjenci z tej grupy uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

Nie ma aktualnie danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności, które pozwalałyby na wymienne zastosowanie szczepionki Cervarix i innych szczepionek przeciw HPV.

Identyfikowalność produktu leczniczego

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na podawanie szczepionki kobietom w ciąży. Dane dotyczące kobiet w ciąży, uzyskane z rejestrów ciążowych, badań epidemiologicznych oraz na skutek nieumyślnej ekspozycji podczas badań klinicznych, są niewystarczające aby stwierdzić, czy podanie szczepionki Cervarix wpływa na ryzyko wystąpienia niekorzystnych wyników ciąży, w tym poronień samoistnych.

Jednakże w trakcie badań klinicznych zgłoszono 10 476 przypadki ciąży, z czego 5387 przypadków u kobiet otrzymujących Cervarix. Ogółem, odsetek kobiet w ciąży, u których wystąpiły określone zdarzenia (np. urodzenie zdrowego dziecka, urodzenie dziecka z wadami wrodzonymi, poród przedwczesny oraz samoistne poronienie) był podobny w obu grupach.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie ani pośrednie szkodliwe działanie szczepionki na płodność, przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania szczepionki Cervarix w czasie ciąży. Kobietom w ciąży oraz starającym się zajść w ciążę zaleca się odroczenie lub przerwanie szczepienia do czasu zakończenia ciąży.

Karmienie piersią

W badaniach klinicznych nie oceniano wpływu szczepionki Cervarix, stosowanej u matek, na niemowlęta karmione piersią. Cervarix może być stosowany w okresie karmienia piersią wyłącznie, gdy potencjalne korzyści z jego stosowania przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych, które objęły dziewczęta i kobiety w wieku od 10 do 72 lat (w tej grupie 79,2% było w wieku 10-25 lat w momencie włączenia do badania), szczepionkę Cervarix podano 16 142 kobietom, a 13 811 kobiet stanowiło grupę kontrolną. Uczestniczki badania były objęte obserwacją pod kątem ciężkich zdarzeń niepożądanych przez cały czas trwania badania. We wcześniej zdefiniowanej podgrupie osób (8 130 otrzymujących Cervarix i 5 786 z grupy kontrolnej) obserwacja pod kątem zdarzeń niepożądanych była prowadzona przez 30 dni po każdym wstrzyknięciu. W dwóch badaniach klinicznych, które objęły chłopców w wieku od 10 do 18 lat,

szczepionkę Cervarix podano 2 617 mężczyznom, a następnie przeprowadzono aktywną ocenę bezpieczeństwa stosowania.

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym po podaniu szczepionki był ból w miejscu wstrzyknięcia, który wystąpił po podaniu 78% wszystkich dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie utrzymywała się długo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, których związek ze szczepieniem uznano za co najmniej możliwy, podzielono na następujące kategorie według częstości występowania.

Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Działania niepożądane |
|---|----------------|---|
| Badania kliniczne | | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Niezbyt często | Zakażenie górnych dróg oddechowych |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często | Ból głowy |
| | Niezbyt często | Zawroty głowy |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Często | Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Często | Swędzenie/świąd, wysypka, pokrzywka |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często | Bóle mięśniowe |
| | Często | Bóle stawowe |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | Reakcje w miejscu podania w tym ból, zaczerwienienie, obrzęk, zmęczenie |
| | Często | Gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) |
| | Niezbyt często | Inne reakcje w miejscu podania takie jak stwardnienie, miejscowe parestezje |
| Dane po wprowadzeniu do obrotu | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Nieznana* | Limfadenopatia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nieznana* | Reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne), obrzęk naczynioruchowy |
| Zaburzenia układu nerwowego | Nieznana* | Utrata przytomności lub wazowagalna odpowiedź na szczepienie, której czasami mogą towarzyszyć ruchy toniczno-kloniczne. |

* ponieważ te działania niepożądane zgłaszano w ramach raportów spontanicznych, nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania częstości ich występowania

W badaniach klinicznych zaobserwowano podobny profil bezpieczeństwa u osób z przebytą lub obecną infekcją HPV, jak również u uczestników, u których nie stwierdzono obecności DNA

onkogennych typów wirusa HPV lub u uczestników seronegatywnych pod względem obecności przeciwciał przeciw HPV-16 i HPV-18.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

14.1.2. Bezpieczeństwo szczepionki Gardasil® (ChPL Gardasil®)

Zastosowanie szczepionki Gardasil® powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Gardasil u dzieci w wieku poniżej 9 lat. Dane nie są dostępne.

Zaleca się, aby osoby, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki Gardasil, ukończyły cykl szczepień, stosując szczepionkę Gardasil.

Szczepionki Gardasil nie wolno wstrzykiwać do naczyń krwionośnych. Nie przeprowadzono badań dotyczących podania podskórnego ani śródskórnego. Te drogi podania nie są zalecane.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Osoby, u których po podaniu dawki szczepionki Gardasil wystąpiły objawy wskazujące na nadwrażliwość, nie powinny otrzymać kolejnych dawek szczepionki Gardasil.

Należy przełożyć termin podania szczepionki Gardasil u osób z ostrym przypadkiem choroby z wysoką gorączką. Jednakże obecność niewielkiego zakażenia, takiego jak łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych lub niewielka gorączka, nie jest przeciwwskazaniem do uodpornienia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Podejmując decyzję o zaszczepieniu określonej osoby, należy wziąć pod uwagę ryzyko jej wcześniejszego kontaktu z HPV oraz potencjalne korzyści z jej zaszczepienia.

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zawsze zapewnić dostęp do właściwego leczenia na wypadek wystąpienia rzadkiej reakcji anafilaktycznej spowodowanej podaniem szczepionki.

Omdlenie (zemdlenie), związane czasem z upadkiem, może nastąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki, zwłaszcza w przypadku młodzieży, jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Dlatego osoby zaszczepione powinny pozostać pod obserwacją przez około 15 minut po podaniu szczepionki. Ważne jest, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia.

Podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek szczepionki, zaszczepienie szczepionką Gardasil może nie być skuteczną ochroną u wszystkich zaszczepionych.

Gardasil będzie chronił wyłącznie przed chorobami, które wywoływane są przez HPV typu 6, 11, 16 i 18 oraz w ograniczonym zakresie przed chorobami wywoływanymi przez pewne, pokrewne typy HPV. Z tego względu należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciw chorobom przenoszonym drogą płciową.

Gardasil przeznaczony jest wyłącznie do stosowania profilaktycznego i nie wpływa na aktywne zakażenia HPV ani na stwierdzone objawy kliniczne. Nie wykazano leczniczego działania szczepionki Gardasil. Dlatego też, szczepionka nie jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy, zmian dysplastycznych dużego stopnia szyjki macicy, sromu i pochwy czy brodawek narządów płciowych. Nie jest również przeznaczona do zapobiegania rozwojowi innych wykrytych zmian, związanych z wirusem HPV.

Gardasil nie zapobiega wystąpieniu zmian wywoływanych przez typy HPV zawarte w szczepionce u osób, które w momencie zaszczepienia były zakażone wirusem HPV tego typu.

W przypadku stosowania szczepionki Gardasil u dorosłych kobiet należy uwzględnić zmienność częstości występowania zakażeń danym typem HPV w różnych regionach geograficznych.

Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Ponieważ żadna szczepionka nie jest w 100% skuteczna, a Gardasil nie zapewni ochrony przeciw każdemu typowi HPV ani przeciw istniejącym zakażeniom HPV, rutynowe badania przesiewowe szyjki macicy pozostają niezwykle ważne i powinny być prowadzone zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki oceniono u osób w wieku od 7 do 12 lat z potwierdzonym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). U osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną, albo w wyniku stosowania silnego leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, bądź z innych przyczyn, może nie być odpowiedzi na szczepienie.

Szczepionkę należy stosować ostrożnie u osób z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po podaniu domięśniowym może u tych osób wystąpić krwawienie.

Przeprowadzono długoterminowe badania kontrolne mające na celu określenie czasu trwania ochrony poszczepiennej.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, immunogenności lub skuteczności przemawiających za możliwością zmiany szczepionki Gardasil podczas szczepienia na inne szczepionki przeciw HPV, które nie obejmują tych samych typów wirusa HPV. W związku z tym ważne jest przepisanie tej samej szczepionki dla całego schematu szczepienia.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono specyficznych badań szczepionki z udziałem kobiet ciężarnych. Podczas klinicznego programu rozwojowego 3819 kobiet (szczepionka = 1894 vs. placebo = 1925) zgłosiło zajście w ciążę co najmniej jeden raz. Nie było znaczących różnic w rodzajach wad lub odsetku ciąż, w których wystąpiły działania niepożądane, u osób otrzymujących Gardasil i placebo. Dane uzyskane u kobiet w ciąży (ponad 1000 przypadków) nie wskazują na ryzyko deformacji lub toksycznego wpływu na płód/novorodka.

Dane dotyczące szczepionki Gardasil podawanej w okresie ciąży nie wykazały jakiegokolwiek działania związanego z bezpieczeństwem stosowania. Jednak dane te są niewystarczające, aby polecić stosowanie szczepionki Gardasil w okresie ciąży. Należy przełożyć termin szczepienia do czasu zakończenia ciąży.

Karmienie piersią

U matek karmiących piersią, którym podano Gardasil lub placebo podczas okresu szczepień w ramach badań klinicznych częstość występowania działań niepożądanych u matki i niemowlęcia karmionego piersią była porównywalna w grupach zaszczepionych i placebo. Ponadto, immunogenność była porównywalna u matek karmiących piersią i u kobiet, które podczas podania szczepionki nie karmiły piersią. Gardasil może być więc stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. U samców szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność.

Działania niepożądane

A. Streszczenie profilu bezpieczeństwa

W 7 badaniach klinicznych (6 kontrolowanych placebo) osobom badanym podawano Gardasil lub placebo w dniu włączenia do badania oraz około 2 i 6 miesięcy później. Niewielka liczba osób (0,2%) wycofała się z badania z powodu działań niepożądanych. Bezpieczeństwo oceniano albo wśród całej populacji, poddanej badaniom (6 badań), lub też u określonej wcześniej (jedno badanie) części populacji przy użyciu karty szczepień (ang. vaccination report card, VRC) w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki Gardasil lub placebo. Używając karty szczepień, monitorowano 10 088 osób (6 995 osób płci żeńskiej w wieku 9 do 45 lat i 3 093 osób płci męskiej w wieku 9 do 26 lat w chwili włączenia do badania), które otrzymały szczepionkę Gardasil i 7 995 osób (5 692 kobiet i 2 303 mężczyzn), które otrzymały placebo.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały reakcje w miejscu podania (77,1% zaszczepionych w okresie 5 dni po podaniu dawki szczepionki) i ból głowy (16,6% zaszczepionych). Były one na ogół łagodne lub umiarkowane.

B. Tabelaryczne streszczenie działań niepożądanych

Badania kliniczne

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane wśród osób zaszczepionych szczepionką Gardasil, występujące z częstością co najmniej 1,0%, a także z większą częstością niż obserwowana wśród otrzymujących placebo. Sklasyfikowane są one według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Doświadczenie po wprowadzeniu szczepionki do obrotu

Tabela poniżej przedstawia również inne działania niepożądane zgłaszane spontanicznie w okresie po wprowadzeniu szczepionki Gardasil do obrotu na całym świecie. Ponieważ były to działania zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości, nie można w sposób wiarygodny określić częstości ich występowania lub ustalić, dla wszystkich przypadków, związku przyczynowego ze stosowaniem szczepionki. Z tego względu częstość występowania tych zdarzeń została określona jako „nieznana”.

Działania niepożądane po podaniu szczepionki Gardasil obserwowane w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|------------------------------------|-----------------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Nieznana | Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia* |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Nieznana | Idiopatyczna plamica małopłytkowa*, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych* |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|--|-----------------------|--|
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nieznana | Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne* |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często | Ból głowy |
| | Nieznana | Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia*, zawroty głowy ¹ *, zespół Guillaina-Barrégo*, omdlenia, którym czasem towarzyszą ruchy toniczno-kloniczne* |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | Często | Nudności |
| | Nieznana | Wymioty* |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości | Często | Ból kończyn |
| | Nieznana | Ból stawów*, Ból mięśni* |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | W miejscu wstrzyknięcia: rumień, ból, obrzęk |
| | Często | Gorączka, w miejscu wstrzyknięcia: krwiak, świąd |
| | Nieznana | Astenia*, dreszcze*, zmęczenie*, złe samopoczucie* |

* - działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych);

1 - W badaniach klinicznych zawroty głowy były częstym działaniem niepożądanym u kobiet. U mężczyzn, częstość występowania zawrotów głowy w grupie przyjmującej szczepionkę nie była wyższa niż w grupie placebo.

Dodatkowo w badaniach klinicznych działania niepożądane ocenione przez badacza jako związane ze szczepionką lub placebo obserwowano z częstościami mniejszymi niż 1%:

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: pokrzywka.

Dziewięć przypadków (0,06%) pokrzywki odnotowano w grupie stosującej Gardasil a 20 przypadków (0,15%) obserwowano w grupie placebo zawierającego adiuwant.

W badaniach klinicznych, podczas obserwacji prowadzonych u osób w populacji badanej pod względem bezpieczeństwa odnotowywano pewne nowe uwarunkowania medyczne. Wśród 15 706 osób, które otrzymały Gardasil i 13 617 osób, które otrzymały placebo, odnotowano 39 przypadków niespecyficznego zapalenia stawów lub artropatii, 24 w grupie stosujących Gardasil i 15 w grupie placebo.

W badaniu klinicznym z udziałem 843 zdrowych, młodych mężczyzn i kobiet w wieku 11-17 lat jednoczesne podanie pierwszej dawki szczepionki Gardasil z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi [komponent bezkomórkowy] oraz poliomyelitis [inaktywowanej] wykazało większą częstość występowania obrzęku w miejscu wstrzyknięcia oraz

bólu głowy, zgłaszanych po jednoczesnym podaniu. Obserwowane różnice wynosiły <10% i u większości osób działania niepożądane zgłaszano jako łagodne do umiarkowanych pod względem nasilenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

14.1.3. Bezpieczeństwo szczepionki Gardasil9® (ChPL Gardasil9®)

Zastosowanie szczepionki Gardasil 9 powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.

Zaleca się, aby pacjenci, którzy otrzymali pierwszą dawkę szczepionki Gardasil 9, ukończyli cykl szczepień, stosując szczepionkę Gardasil 9.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Gardasil 9 u dzieci w wieku poniżej 9 lat. Dane nie są dostępne.

Szczepionki Gardasil 9 nie wolno podawać donaczyniowo, podskórnie lub śródskórnie. Nie należy mieszać szczepionki Gardasil 9 z jakąkolwiek inną szczepionką i roztworem w tej samej strzykawce.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Osoby, u których po wcześniejszym podaniu szczepionki Gardasil 9 lub Gardasil/Silgard wystąpiła nadwrażliwość, nie powinny otrzymać szczepionki Gardasil 9.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Podjmując decyzję o zaszczepieniu określonej osoby, należy wziąć pod uwagę ryzyko jej wcześniejszego kontaktu z wirusem HPV oraz potencjalne korzyści z zaszczepienia.

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zawsze zapewnić dostęp do właściwego leczenia oraz opiekę na wypadek wystąpienia rzadkiej reakcji anafilaktycznej spowodowanej podaniem szczepionki.

Omdlenie, związane niekiedy z upadkiem, może nastąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem jakiegokolwiek szczepionki, zwłaszcza w przypadku młodzieży, jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Dlatego osoby zaszczepione powinny pozostać pod obserwacją przez około 15 minut po podaniu szczepionki. Ważne jest, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia.

Należy przełożyć termin podania szczepionki u osób, u których występują ciężkie choroby przebiegające z wysoką gorączką. Jednakże obecność niewielkiego zakażenia, takiego jak łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych lub stan podgorączkowy, nie są przeciwwskazaniem do zaszczepienia.

Podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek szczepionki, zaszczepienie szczepionką Gardasil 9 może nie być skuteczną ochroną u wszystkich zaszczepionych.

Szczepionka będzie chroniła wyłącznie przed chorobami, które wywoływane są przez typy wirusa HPV, przeciwko którym skierowana jest szczepionka. Z tego względu należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciw chorobom przenoszonym drogą płciową.

Szczepionka jest przeznaczona wyłącznie do stosowania profilaktycznego i nie wpływa na aktywne zakażenia HPV, ani na stwierdzoną kliniczną postać choroby. Nie wykazano leczniczego działania szczepionki. Z tego względu szczepionka nie jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytnicy, zmian dysplastycznych dużego stopnia szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytnicy, czy brodawek narządów płciowych. Nie jest również przeznaczona do zapobiegania rozwojowi innych wykrytych zmian, związanych z wirusem HPV.

Gardasil 9 nie zapobiega wystąpieniu zmian wywołanych przez szczepionkowe typy HPV u osób, które w momencie zaszczepienia były zakażone wirusem HPV tego typu.

Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Ponieważ żadna szczepionka nie jest skuteczna w 100%, a Gardasil 9 nie zapewni ochrony przed każdym typem HPV, ani przed istniejącymi w momencie zaszczepienia zakażeniami HPV, rutynowe badania przesiewowe szyjki macicy pozostają niezwykle ważne i powinny być prowadzone zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionki Gardasil 9 u osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną. Bezpieczeństwo stosowania i immunogenność szczepionki qHPV oceniono u osób w wieku 7 do 12 lat ze stwierdzonym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

U osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną w wyniku stosowania silnego leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) bądź z innych przyczyn, może nie wystąpić odpowiedź na szczepienie.

Szczepionkę należy stosować ostrożnie u osób z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po podaniu domięśniowym może u tych osób wystąpić krwawienie.

Obecnie prowadzone są długoterminowe badania kontrolne mające na celu określenie czasu trwania ochrony poszczepiennej.

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, immunogenności lub skuteczności potwierdzających możliwość zamiennego stosowania szczepionki Gardasil 9 z dwuwalentnymi lub czterowalentnymi szczepionkami przeciw HPV.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań szczepionki w okresie ciąży wskazują, że Gardasil 9 nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję.

Jednak dane te są uznawane za niewystarczające, aby zalecić stosowanie szczepionki Gardasil9 w okresie ciąży. Termin szczepienia należy przełożyć do czasu zakończenia ciąży.

Karmienie piersią

Gardasil 9 może być stosowany podczas karmienia piersią. Łącznie 92 kobiety karmiły piersią podczas okresu szczepień w ramach badań klinicznych szczepionki Gardasil 9 u kobiet w wieku 16 do 26 lat. W badaniach immunogenność szczepionki u kobiet karmiących piersią była porównywalna do obserwowanej u kobiet, które podczas podania szczepionki nie karmiły piersią. Ponadto, profil działań niepożądanych u kobiet karmiących piersią był porównywalny do obserwowanego u kobiet z całej populacji objętej badaniem bezpieczeństwa. U dzieci karmionych piersią podczas okresu szczepień nie wystąpiły żadne ciężkie działania niepożądane związane ze szczepieniem.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu szczepionki Gardasil 9 na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

Działania niepożądane

A. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W 7 badaniach klinicznych osobom badanym podawano Gardasil 9 w dniu włączenia do badania oraz około 2 i 6 miesięcy później. Bezpieczeństwo stosowania oceniano przy użyciu karty szczepień (ang. VRC, *vaccination report card*) w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki Gardasil 9. W sumie 15 776 osób otrzymało szczepionkę Gardasil9 (10 495 osób w wieku 16 do 26 lat oraz 5281 osób z populacji młodzieży w wieku 9 do 15 lat w chwili

włączenia do badania). Niewielka liczba osób (0,1%) wycofała się z badania z powodu działań niepożądanych.

W badaniu klinicznym, w którym wzięło udział 640 osób w wieku 27 do 45 lat oraz 570 osób w wieku 16 do 26 lat otrzymujących szczepionkę Gardasil 9, profil bezpieczeństwa stosowania szczepionki Gardasil 9 był porównywalny w dwóch grupach wiekowych.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem szczepionki Gardasil 9 należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (84,8% zaszczepionych w okresie 5 dni po podaniu szczepionki) oraz ból głowy (13,2% zaszczepionych w okresie 15 dni po podaniu szczepionki). Te działania niepożądane miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie.

B. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Badania kliniczne

Działania niepożądane, których związek ze szczepieniem uznano za co najmniej możliwy, podzielono na następujące kategorie według częstości występowania.

Częstości występowania są podane jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane obserwowane po podaniu szczepionki Gardasil9 występujące z częstością co najmniej 1,0% w badaniach klinicznych*

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Działania niepożądane |
|---|---------------|---|
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często | Ból głowy |
| | Często | Zawroty głowy |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Często | Nudności |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | W miejscu wstrzyknięcia: ból, obrzęk, rumień |
| | Często | Gorączka, zmęczenie, w miejscu wstrzyknięcia: świąd, zasinienie |

* Działania niepożądane zawarte w tej tabeli pochodzą z 7 badań klinicznych (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 i 009, N=15 776 osób)

W badaniu klinicznym z udziałem 1053 zdrowych osób z populacji młodzieży w wieku 11 do 15 lat jednoczesne podanie pierwszej dawki szczepionki Gardasil 9 z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi [komponent bezkomórkowy] oraz poliomyelitis [inaktywowanej] wykazało większą częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia (obrzęk, rumień), bólu głowy i gorączki. Obserwowane różnice wynosiły $< 10\%$ i u większości osób działania niepożądane miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Dane uzyskane po wprowadzeniu szczepionki do obrotu

W okresie po wprowadzeniu do obrotu szczepionki qHPV spontanicznie zgłoszono następujące działania niepożądane i mogą one także występować po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Gardasil 9. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z okresu po wprowadzeniu do obrotu szczepionki qHPV odnoszą się także do szczepionki Gardasil 9, ponieważ szczepionki te zawierają białka L1 tych samych 4 typów wirusa HPV.

Ponieważ te działania były zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości, nie można w sposób wiarygodny określić częstości ich występowania lub ustalić, dla wszystkich przypadków, związku przyczynowego ze stosowaniem szczepionki.

Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu szczepionki qHPV do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Działania niepożądane |
|---|-------------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Częstość nieznana | Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Częstość nieznana | Idiopatyczna plamica małopłytkowa, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Częstość nieznana | Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i (lub) rzekomoanafilaktyczne, skurcz oskrzeli oraz pokrzywka |
| Zaburzenia układu nerwowego | Częstość nieznana | Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Guillain-Barré, omdlenia, którym czasem towarzyszą ruchy toniczno-kloniczne |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Częstość nieznana | Wymioty |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Częstość nieznana | Ból stawów, ból mięśni |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Częstość nieznana | Astenia, dreszcze, złe samopoczucie |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

14.2. Niepożądane odczyny poszczepienne zarejestrowane przez NIZP-PZH w Polsce

NIZP-PZH publikuje corocznie biuletyn „Szczepienia ochronne w Polsce”, w którym prezentowane są m.in. dane dotyczące niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) zarejestrowanych w Polsce. Najbardziej aktualne opublikowane dane dotyczą występowania NOP w 2017 roku (w biuletynie dotyczącym 2018 r. nie przedstawiono danych o NOP) [22].

W tabeli poniżej zestawiono dane o liczbie NOP ogółem oraz NOP związanych z podaniem szczepionek przeciwko HPV, w tym Cervarix®/Gardasil®/Silgard®/Gardasil9®, w latach 2013-2017 wraz ze wskazaniem dotyczącym rodzaju NOP. W analizowanych latach zarejestrowano tylko jeden przypadek NOP o charakterze odczynu ogólnego związanego z podaniem szczepionki Cervarix® (odczyn zakwalifikowany jako „inny odczyn”), natomiast po podaniu szczepionki Gardasil®/Silgard® wystąpiło łącznie 27 NOP o charakterze odczynów ogólnych oraz 9 NOP o charakterze odczynów miejscowych (Tabela 132).

Tabela 132. Niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) w latach 2013-2017 w Polsce na podstawie danych NIZP-PZH

| NOP* | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|---|------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|------------------------|
| ogółem (zdarzenia zakwalifikowane jako NOP) | 1 848 | 2 346 | 2 111 | 2 341 | 3 535 |
| - w tym związane z podaniem szczepionki przeciwko HPV: | 4 | 3 | 12 | 7 | 11 |
| - Cervarix | 0 | 0 | 1 (0 / 1)⁴ | 0 | 0 |
| - Gardasil | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1 / 2) ¹ |
| - Silgard | 4 (1 / 3) ⁷ | 3 (1 / 2) ⁶ | 11 (3 / 8) ⁵ | 7 (1 / 6) ³ | 8 (2 / 6) ² |
| - Gardasil9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

* liczby nie sumują się do ogólnej liczby przypadków NOP, ponieważ poszczególne NOP ze względu na ich charakter mogły zostać wykazane w więcej niż jednej kategorii;

- 1 – 3 NOP, w tym 1 - odczyny miejscowe (1 - ropnie) oraz 2 - odczyny ogólne (1- drgawki niegorączkowe, 1 – omdlenie, 2 - inny odczyn);
- 2 – 8 NOP, w tym 2 - odczyny miejscowe (1 - odczyny o średnicy 6-9 cm, 1 – odczyny utrzymujące się ponad 3 dni, 1 - odczyny węzłowe) oraz 6 - odczyny ogólne (1 – gorączka >39°C, 1 – drgawki niegorączkowe, 3 – omdlenie, 1 - wymioty, 6 – inny odczyn);
- 3 – 7 NOP, w tym 1 – odczyny miejscowe (1 – odczyny węzłowe) oraz 6 - odczyny ogólne (1 – drgawki niegorączkowe, 1 - pokrzywka, 1 – wysypka uogólniona, 1 – wybroczyny skórne, 2 – wymioty, 4 – inny odczyn);
- 4 – 1 NOP, w tym 1 – odczyny ogólne (1 – inny odczyn);
- 5 – 11 NOP, w tym 3 odczyny miejscowe (1 – odczyn o średnicy 3-5 cm, 2 – odczyn o średnicy >10 cm) oraz 8 – odczyny ogólne (2 – odczyny gorączkowe, w tym 1 gorączka >39°C, 1 – pokrzywka, 1 – wysypka uogólniona, 1 – wybroczyny skórne, 1 – wysypka ograniczona do określonych obszarów skóry, 1 – omdlenie, 1 – porażenie splotu barkowego, 1 - wymioty, 6 – inny odczyn);
- 6 – 3 NOP, w tym 1 – odczyny miejscowe (1 – odczyn o średnicy 3-5 cm) oraz 2 – odczyny ogólne (1 – odczyny gorączkowe, 1 – wymioty, 2 – inny odczyn);
- 7 – 4 NOP, w tym 1 – odczyny miejscowe (1 – odczyn o średnicy >10 cm) oraz 3 – odczyny ogólne (1 – gorączka >39°C, 1 - drgawki niegorączkowe, 1 – pokrzywka, 1 – wymioty, 3 – inny odczyn).

14.3. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA oraz WHO

W celu przeprowadzenia poszerzonej analizy bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV poszukiwano informacji na ten temat na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA – *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA – *Food and Drug Administration*), a także Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – *World Health Organization*).

W ramach przeszukiwania powyższych źródeł odnaleziono jeden komunikat wydany przez URPL i dotyczący bezpieczeństwa stosowania szczepionki Cervarix® oraz Gardasil® i Gardasil9®.

Komunikat ten odnosił się do oceny przeprowadzonej przez EMA w 2015 r. dotyczącej analizy związku przyczynowego między szczepionkami oraz występowaniem kompleksowego zespołu bólu regionalnego (*complex regional pain syndrome* - CRPS) i zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej (*postural orthostatic tachycardia syndrome* - POTS) u młodych kobiet. EMA potwierdziła, że dane nie wskazują na związek przyczynowy między szczepionkami (Cervarix®, Gardasil®/Silgard® i Gardasil 9®) oraz występowaniem CRPS lub POTS, dlatego też nie ma uzasadnienia do zmian w stosowaniu tych szczepionek lub aktualizowania obecnie obowiązujących druków informacyjnych [29, 10] (Tabela 133).

Odnaleziono dodatkowo 3 inne komunikaty EMA na temat bezpieczeństwa stosowania dotyczące szczepionki Gardasil® [6, 5, 7] (Tabela 133).

Odpowiednie zmiany porejestracyjne [4, 8, 9], w tym te dotyczące profilu bezpieczeństwa wprowadzane były przez EMA do druków informacyjnych i są uwzględnione w aktualnych ChPL poszczególnych szczepionek, które przedstawiono w rozdziale powyżej (rozdział 14.1).

Podobnie w przypadku FDA, urząd ten również od czasu rejestracji szczepionki Gardasil® w 2006 r. i następnie Gardasil9® w 2014 r., monitoruje bezpieczeństwo tych szczepionek m.in. przy wykorzystaniu systemu *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) (jest to rządowa strona internetowa, na której każdy może zgłosić dowolne informacje na temat NOP) i wprowadza ewentualnie odpowiednie zmiany do druków informacyjnych [13, 12, 14] (Tabela 133).

Oceniana interwencja, szczepionka Cervarix®, została zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych w 2009 r., jednak nie jest tam obecnie stosowana i nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa jej stosowania na stronie internetowej FDA [11].

Tabela 133. Komunikaty EMA i FDA dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionek przeciwko HPV

| Tytuł i data wydania komunikatu | Podsumowanie treści komunikatu |
|--|--|
| <p><i>HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS</i> (20 XI 2015 r.) [10]</p> | <p>Szczepionki przeciwko HPV: EMA informuje, że dostępne dane nie potwierdzają związku między szczepieniem a wystąpieniem zespołów CRPS i POTS</p> <p>Zgłoszenia dotyczące działań niepożądanych po szczepieniach przeciwko HPV są zgodne z tym, czego można się spodziewać w tej grupie wiekowej.</p> <p>Zgodnie ze swoim wstępnym zaleceniem, EMA potwierdza, że dane nie wskazują na związek przyczynowy między szczepionkami (Cervarix, Gardasil/Silgard i Gardasil 9) oraz występowaniem CRPS lub POTS. Dlatego też nie ma uzasadnienia do zmian w stosowaniu tych szczepionek lub aktualizowania obecnie obowiązujących druków informacyjnych. (...) Przegląd danych przeprowadzony przez Agencję obejmował opublikowane badania, dane z badań klinicznych i zgłoszenia podejrzeń wystąpienia działań niepożądanych od pacjentów i lekarzy, a także dane dostarczone przez państwa członkowskie. (...) Komitet CHMP doszedł do wniosku, że dostępne dowody nie potwierdzają, że CRPS i POTS są wywoływane przez szczepionki przeciw HPV.</p> |
| <p><i>European Medicines Agency replies to concerns of Sane Vax Inc.</i> (23 IX 2011 r.) [6] / <i>FDA Information on Gardasil – Presence of DNA Fragments Expected, No Safety Risk</i> (21 X 2011 r.) [13]</p> | <p>EMA: List Sane Vax Inc. dotyczył potencjalnego zanieczyszczenia preparatu Gardasil® fragmentami rekombinowanego DNA wirusa HPV. Po analizie dostępnych danych CHMP stwierdził, że obecność fragmentów rekombinowanego DNA w preparacie nie stanowi jego zanieczyszczenia i nie jest zagrożeniem dla pacjentów. Zawartość małych fragmentów DNA jest dopuszczalna we wszystkich produktach medycznych wytwarzanych przy użyciu techniki rekombinacji. W preparacie Gardasil® fragmenty DNA są pozostałością procesu produkcyjnego prowadzonego przy wykorzystaniu komórek drożdży lub plazmidów jako układów ekspresji rekombinowanego DNA. Pozostałości łańcuchów DNA są wysoce pofragmentowane, nie mają zdolności do replikacji, a co za tym idzie nie są cząstkami infekcyjnymi. Co więcej ilość DNA w preparacie jest zminimalizowana dzięki wydajnemu procesowi produkcyjnemu. Informacje przesłane przez Sane Vax Inc. nie mają zatem istotnego wpływu na zmianę stanowiska CHMP odnośnie jakości preparatu Gardasil®.</p> <p>Ze względu na ograniczone dane CHMP nie może stwierdzić także, sugerowanego przez autora listu, związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy podaniem trzeciej dawki preparatu Gardasil® a wystąpieniem młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów. Podsumowując, informacje przesłane przez Sane Vax Inc. nie zostały uznane za mające wpływ na profil bezpieczeństwa preparatu Gardasil®.</p> <p>FDA: obecność fragmentów rekombinowanego DNA w preparacie nie stanowi jego zanieczyszczenia i nie jest zagrożeniem dla pacjentów. Gardasil nadal jest bezpieczny i skuteczny, a jego korzyści nadal przeważają nad ryzykiem.</p> |
| <p><i>European Medicines Agency recommends continued vaccination with Gardasil</i> (19 II 2009 r.) [5]</p> | <p>EMA przeanalizowała dostępne dane dotyczące zgłoszenia dwóch przypadków stanu padaczkowego przebiegającego z drgawkami mioklonicznymi u dwóch dziewcząt po podaniu preparatu Gardasil® w Hiszpanii. Na podstawie aktualnych danych CHMP stwierdził, że związek pomiędzy wystąpieniem stanu padaczkowego a szczepieniem jest mało prawdopodobny i że korzyści wynikające ze stosowania preparatu Gardasil® nadal przewyższają potencjalne ryzyko. CHMP zaleca kontynuację narodowych programów szczepień przeciwko HPV w krajach członkowskich. Oba przypadki stanu padaczkowego wystąpiły po podaniu szczepionki z tej samej serii. Szczepienia preparatami tej serii zostały wstrzymane w Hiszpanii 9 lutego 2009 r., a dzień później także we Włoszech. Sytuacja ta jest nadal badana. Podmiot odpowiedzialny został poproszony o dostarczenie wszelkich informacji mogących mieć związek ze zgłoszonymi zdarzeniami niepożądanymi. Po zapoznaniu się z nimi CHMP podejmie decyzję o ewentualnym dalszym działaniu. Jednocześnie w wyniku ciągłego monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych CHMP zaleca aktualizację druków informacyjnych produktu Gardasil® polegającą na podkreśleniu informacji o możliwości wystąpienia utraty przytomności oraz wskazaniu, że mogą jej towarzyszyć ruchy toniczno-kloniczne.</p> |
| <p><i>European Medicines Agency statement on the safety of Gardasil</i> (24 I 2008 r.) [7]</p> | <p>Niniejszy komunikat jest odpowiedzią na otrzymane przez EMA zgłoszenia dotyczące zgonów występujących u kobiet, które były zaszczepione preparatem Gardasil®. Dwa z otrzymanych zgłoszeń dotyczyły niespodziewanych zgonów młodych kobiet na terenie Unii Europejskiej (Austria i Niemcy). Zgłoszenia te były elementem systemu ciągłego monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. W żadnym z przypadków nie ustalono przyczyny zgonu. Nie stwierdzono także związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zgonami a podaniem preparatu Gardasil®. Na podstawie aktualnie dostępnych danych Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP</i>) działający w ramach EMA stoi na stanowisku, że korzyści wynikające ze stosowania preparatu Gardasil® przewyższają potencjalne zagrożenia.</p> <p>W związku z tym Komitet nie zaleca wprowadzania zmian w dotychczasowych drukach informacyjnych produktu. Jednocześnie EMA będzie kontynuowała staranne monitorowanie bezpieczeństwa preparatu Gardasil® i podejmie stosowne działania w przypadku pojawienia się nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa, które mogą mieć wpływ na profil bezpieczeństwa produktu.</p> |

WHO w latach 2007-2020 opublikowała na swojej stronie internetowej 9 podsumowań ze spotkań oraz 4 sprawozdania GACVS dotyczące bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV [32]. W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze wnioski WHO dotyczące profilu bezpieczeństwa szczepień przeciwko HPV (Tabela 134).

Tabela 134. Ocena bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV przeprowadzona przez WHO

| Data publikacji (spotkania) / Stanowisko | Zakres oceny | Wnioski/stanowisko |
|---|---|--|
| 24.01.2020 (4-5.12.2019) [33] | Szczepienia HPV a niepłodność | <p>GACVS (<i>Global Advisory Committee on Vaccine Safety</i>) stwierdził, że dostępne dane nie potwierdzają związku między szczepieniem przeciwko HPV a niepłodnością ani pierwotną niewydolnością jajników.</p> <p>Profil bezpieczeństwa jest nadal oceniany jako wyjątkowo korzystny i spójny z profilem bezpieczeństwa przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.</p> <p>Bezpieczeństwo szczepionek przeciwko HPV będzie nadal monitorowane i będzie odpowiednio weryfikowane przez GACVS.</p> <p>GACVS zaleca, aby strategie komunikacyjne dotyczące bezpieczeństwa szczepionek zapewniały właściwe zrozumienie profilu bezpieczeństwa.</p> |
| 12.07.2019 (5-6.06.2019) [34] | Komunikacja w zakresie bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV | <p>Odpowiednie strategie komunikacyjne są niezbędne przez cały cykl życia wszystkich szczepionek, a nie tylko w ramach zarządzania kryzysowego.</p> <p>Dezinformacja, sporadyczne przypadkowe zgony i reakcje po szczepieniu związane ze stresem mogą wywoływać kontrowersje i kwestionowanie bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV.</p> <p>Przekazy muszą być spójne i opinia publiczna musi być informowana o korzyściach wynikających ze szczepienia.</p> <p>Należy więcej uwagi poświęcić edukacji młodych osób na temat wartości szczepień.</p> |
| 14.07.2017 (7-8.06.2017) [35] | Aktualizacja danych o bezpieczeństwie szczepionek przeciwko HPV | <p>Ryzyko anafilaksji określono na około 1,7 przypadków na milion dawek, a omdlenie uznano za częstą reakcję lękową lub stresową na wstrzyknięcie.</p> <p>Od czasu rejestracji szczepionek przeciwko HPV, GACVS nie znalazł żadnych nowych niepokojących zdarzeń niepożądanych w oparciu o wyniki wielu bardzo dużych, wysokiej jakości badań klinicznych.</p> <p>Nowe dane przedstawione na spotkaniu wzmocniły tę pozycję.</p> <p>GACVS wskazał na znaczenie zapewnienia łatwego dostępu do streszczeń informacji o bezpieczeństwie szczepionek, aby pomóc w podejmowaniu decyzji opartych na dowodach. Jednym z działań powinna być aktualizacja ChPL/ulotki dla pacjenta uwzględniająca najnowsze dostępne dowody naukowe.</p> |
| 22.01.2016 (2-3.12.2015) [36] / Stanowisko GACVS z dnia 17.12.2015 r. [37] | Bezpieczeństwo szczepionek przeciwko HPV | <p>Pomimo trudności w diagnozowaniu lub pełnym scharakteryzowaniu, wskazaniu etiologii CRPS i POTS, przeglądy danych przed i dopuszczeniem do stosowania nie dostarczają dowodów na to, że te zespoły są związane ze szczepieniem przeciwko HPV.</p> <p>Niektóre objawy CRPS i POTS pokrywają się również z objawami zespołu chronicznego zmęczenia, w przypadku którego opublikowane badanie obserwacyjne nie wykazało związku ze szczepionkami przeciwko HPV.</p> |

| Data publikacji (spotkania) / Stanowisko | Zakres oceny | Wnioski/stanowisko |
|---|---|---|
| 14.02.2014 (11-12.12.2013) [38] / Stanowisko GACVS z dnia 12.03.2014 r. [39] / Stanowisko GACVS z dnia 17.12.2013 r. [40] | Bezpieczeństwo szczepionek przeciwko HPV | <p>Liczne badania wykazały brak wzrostu ryzyka chorób autoimmunologicznych, w tym stwardnienia rozsianego, wśród dziewcząt, które otrzymały szczepionkę przeciwko HPV w porównaniu z tymi, które jej nie otrzymały.</p> <p>Zwrócono uwagę na znaczenie ciągłego nadzoru i badań z naciskiem na gromadzenie wysokiej jakości danych dotyczących wszelkich zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić po szczepieniu.</p> <p>Do chwili obecnej nie ma naukowych dowodów na to, że szczepionki zawierające glin powodują szkody, ani że fragmenty DNA HPV są odpowiedzialne za stan zapalny, zapalenie naczyń mózgowych lub inne zjawiska o podłożu immunologicznym.</p> <p>Zarzuty dotyczące szkodliwości szczepień oparte na niekompletnych informacjach mogą prowadzić do rzeczywistych szkód, gdy w rezultacie nie będą stosowane skuteczne szczepionki.</p> |
| 19.07.2013 (12-13.06.2013) [41] / Stanowisko GACVS z dnia 13.06.2013 r. [42] | Aktualizacja danych o szczepionkach przeciwko HPV | <p>4 lata po ostatnim przeglądzie bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV i przy ponad 170 milionach dawek zastosowanych na całym świecie, Komitet nadal jest pewien odpowiedniego profilu bezpieczeństwa dostępnych szczepionek.</p> <p>Anafilaksja i omdlenia, które wcześniej budziły obawy, zostały uwzględnione w dalszych badaniach i dokonano odpowiednich zmian w oznakowaniu produktu.</p> <p>Poważne zdarzenia niepożądane, które były obserwowane po podaniu szczepienia, zostały zbadane bardziej szczegółowo, w tym zespół Guillain-Barré, drgawki, udar, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, anafilaksja i inne reakcje alergiczne.</p> <p>Nie wykryto żadnych działań niepożądanych z wyjątkiem spodziewanych w przypadku kobiet zaszczepionych w czasie ciąży na podstawie spontanicznych zgłoszeń i rejestrów.</p> |
| 7.08.2009 (17-18.06.2009) [43] | Bezpieczeństwo szczepionek przeciwko HPV | <p>Komitet przeprowadził ocenę szczepień przeciwko HPV.</p> <p>Zgromadzone dowody dotyczące bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV są uspokajające.</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia i bóle mięśni. Zgłaszano również reakcje alergiczne.</p> <p>Informację o potencjalnym ryzyku obrażeń po szczepieniu wynikającym z zawrotów głowy i omdleń umieszczono w ulotce szczepionki.</p> |
| 30.01.2009 (17-18.12.2008) [44] | Bezpieczeństwo szczepionek przeciwko HPV | <p>Komitet dokonał przeglądu najnowszych zaleceń SAGE dotyczących szczepionek przeciwko HPV, a także danych związanych z ich stosowaniem na dużą skalę oraz publikacji dotyczących wczesnego nadzoru po wprowadzeniu do obrotu.</p> <p>Dane uzyskane po wydaniu pozwolenia w Stanach Zjednoczonych dotyczące jednej szczepionki przeciw HPV (Gardasil) były uspokajające; profil bezpieczeństwa jest podobny do tego wykazanego w badaniach przeprowadzonych przed rejestracją szczepionki.</p> <p>W wielu krajach dopiero niedawno wprowadzono szczepionki przeciwko HPV na szczeblu krajowym, albo planuje się wprowadzenie tych szczepień.</p> <p>Komitet wskazał na konieczność kompleksowej aktualizacji przeglądu profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV po wprowadzeniu do obrotu na kolejnym posiedzeniu, w czerwcu 2009 roku.</p> |

| Data publikacji (spotkania) / Stanowisko | Zakres oceny | Wnioski/stanowisko |
|--|--|---|
| 20.07.2007 (12-13.06.2007) [45] | Bezpieczeństwo szczepionek przeciwko HPV | <p>Na wniosek Strategicznej Grupy Doradczej Ekspertów ds. Szczepień (SAGE), Komitet dokonał przeglądu bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV. Obecne dowody na bezpieczeństwo szczepionek przeciwko HPV są uspokajające.</p> <p>Przeanalizowane dane obejmowały zdarzenia miejscowe i ogólnoustrojowe występujące krótko i długoterminowo do 6 lat po szczepieniu, w tym wpływ na przebieg ciąży.</p> <p>Częstą obserwacją było wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia i bólu mięśni. Podczas kampanii szczepień młodzieży zgłaszano pewne masowe choroby socjogenne, takie jak poszczepienne zawroty głowy i omdlenia. Zdarzeniom tym zapobiegano, obserwując młodzież przez 15 minut po szczepieniu i zachęcając do dobrego nawodnienia.</p> |

15. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe

15.1. Porównanie bezpośrednio Cervarix® vs Gardasil®

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Cervarix® w porównaniu ze szczepionką Gardasil® w odniesieniu do odsetka kobiet, które pozostały seropozytywne wobec HPV-18 po 3-5 latach obserwacji, zarówno w teście PBNA, jak i ELISA. W przypadku seropozytywności wobec HPV-16 po 3-5 latach obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Odpowiedź immunologiczna przeciwko HPV-16 i HPV-18 do 84 miesięcy obserwacji oceniana na podstawie pomiaru przeciwciał przeciwko tym typom HPV w wydzielinie szyjkowo-pochwowej jest istotnie statystycznie wyższa w przypadku szczepionki Cervarix® względem szczepionki Gardasil®. Ocena odpowiedzi immunologicznej wobec HPV-31 (test ELISA) i HPV-45 (test PBNA i ELISA) po 2-7 latach od zaszczepienia również wskazuje na istotną przewagę szczepionki Cervarix® w porównaniu ze szczepionką Gardasil®. Ponadto szczepionka Cervarix® względem szczepionki Gardasil® pozwala uzyskać wyższy odsetek seropozytywnych kobiet wobec HPV-33, HPV-35, HPV-52 oraz HPV-58 po miesiącu od podania 3 dawki szczepionki.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka zgonu, utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a także ryzyka wystąpienia spodziewanych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych, niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych ze szczepieniem oraz medycznie istotnych zdarzeń niepożądanych. Brak istotnych statystycznie różnic między szczepionkami stwierdzono także w przypadku ryzyka wystąpienia nowo zdiagnozowanych chorób przewlekłych oraz nowo zdiagnozowanych chorób autoimmunologicznych, jak również w odniesieniu do wpływu na przebieg ciąży. Szczepionka Cervarix® w porównaniu do szczepionki Gardasil® istotnie statystycznie zwiększa natomiast ryzyko wystąpienia spodziewanych miejscowych (ból, rumień i obrzęk w miejscu podania), a także niespodziewanych (raportowanych spontanicznie) zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia objawów (Tabela 135).

Tabela 135. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania bezpośredniego Cervarix® vs Gardasil®

| Punkt końcowy | Typ analizy | RB/RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] |
|---|-------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Immunogenność | | | | |
| Seropozytywność wobec HPV-16 (test PBNA) | PP | RB=1,02 [0,98; 1,07] | 0,02 [-0,01; 0,06] | NS |
| Seropozytywność wobec HPV-18 (test PBNA) | PP | RB=1,14 [1,01; 1,30] | 0,13 [0,02; 0,24] | NNT=8 [5; 47] |
| Seropozytywność wobec HPV-16 (test ELISA) | PP | 100% vs 100% ^a | 100% vs 100% ^a | 100% vs 100% ^a |
| Seropozytywność wobec HPV-18 (test ELISA) | PP | RB=1,14 [1,10; 1,19] | 0,13 [0,09; 0,16] | NNT=8 [7; 11] |
| Seropozytywność wobec HPV-31 | PP | RB=1,44 [0,97; 2,12] | 0,18 [-0,01; 0,36] | NS |
| Seropozytywność wobec HPV-33 | PP | RB=1,40 [1,12; 1,77] | 0,21 [0,07; 0,34] | NNT=5 [3; 14] |
| Seropozytywność wobec HPV-35 | PP | RB=3,39 [1,88; 6,27] | 0,27 [0,15; 0,39] | NNT=4 [3; 7] |
| Seropozytywność wobec HPV-39 | PP | RB=2,13 [0,47; 9,80] | 0,02 [-0,03; 0,09] | NS |
| Seropozytywność wobec HPV-45 | PP | RB=7,22 [1,37; 38,16] | 0,18 [0,06; 0,30] | NNT=6 [4; 18] |
| Seropozytywność wobec HPV-52 | PP | RB=1,39 [1,17; 1,68] | 0,24 [0,12; 0,36] | NNT=5 [3; 9] |
| Seropozytywność wobec HPV-58 | PP | RB=1,96 [1,23; 3,18] | 0,19 [0,06; 0,31] | NNT=6 [4; 17] |
| Seropozytywność wobec HPV-59 | PP | RB=3,20 [0,27; 38,69] | 0,01 [-0,02; 0,08] | NS |
| Seropozytywność wobec HPV-62 | PP | RB=3,20 [0,47; 22,12] | 0,02 [-0,03; 0,08] | NS |
| Seropozytywność wobec HPV-31 (ELISA) | PP | RB=1,40 [1,11; 1,76] | 0,21 [0,07; 0,36] | NNT=5 [3; 14] |
| Seropozytywność wobec HPV-45 (ELISA) | PP | RB=2,34 [0,34; 16,00] | 0,16 [0,04; 0,28] | NNT=7 [4; 28] |
| Bezpieczeństwo | | | | |
| Zgony | ITT | RR=3,00 [0,25; 36,46] | 0,00 [-0,003; 0,01] | NS |
| Utrata z badania z powodu AE | ITT | RR=1,25 [0,37; 4,28] | 0,00 [-0,01; 0,02] | NS |
| Spodziewane miejscowe AE | ITT | RR=1,15 [1,09; 1,22] | 0,12 [0,07; 0,17] | NNH=8 [5; 13] |
| Spodziewane systemowe AE | ITT | RR=0,99 [0,91; 1,08] | -0,01 [-0,07; 0,05] | NS |
| Niespodziewane AE | ITT | RR=1,09 [0,96; 1,24] | 0,03 [-0,01; 0,07] | NS |
| Niespodziewane AE w 3 stopniu nasilenia objawów | ITT | RR=2,24 [1,01; 4,98] | 0,03 [0,00; 0,06] | NNH=36 [17; 3 039] |
| Medycznie istotne AE | ITT | RR=1,10 [0,97; 1,24] | 0,03 [-0,01; 0,08] | NS |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) | ITT | RR=1,37 [0,96; 1,95] | 0,02 [-0,002; 0,04] | NS |
| SAE prawdopodobnie związane ze szczepieniem | ITT | RR=1,00 [0,10; 9,56] | 0,00 [-0,01; 0,01] | NS |
| NOCD | ITT | RR=0,91 [0,60; 1,37] | -0,01 [-0,04; 0,02] | NS |
| NOAD | ITT | RR=0,62 [0,29; 1,37] | -0,01 [-0,02; 0,004] | NS |

^a – dla większości włączonych badań

15.2. Porównanie bezpośrednio Cervarix® vs brak szczepienia przeciwko HPV

W kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo oraz były seronegatywne i DNA negatywne przed szczepieniem wykazano, że szczepionka Cervarix® w porównaniu do placebo/braku szczepienia przeciwko HPV pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko:

- śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+, CIN3+) związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18,
- śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+, CIN3+) związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa,
- śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN3+) związanej z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż typ HPV-16/18,
- śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58,
- nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-16/18,
- nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa,
- przetrwałych 6-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-6/11,
- infekcji wirusowych odbytu związanych z zakażeniem HPV-16/18.

W grupie tej nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Cervarix® a placebo w odniesieniu do ryzyka śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-16/18 oraz przetrwałych 12-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-6/11.

W kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania wykazano, że szczepionka Cervarix® w porównaniu do placebo pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko:

- śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+, CIN3+) związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18,
- śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+, CIN3+) związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa,
- śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN3+) związanej z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż typ HPV-16/18,

- śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+) związanej z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem HPV,
- śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58,
- nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa,
- śródnabłonkowa neoplazja sromu/pochwy (VIN/VaIN1+) związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18,
- infekcji wirusowych sromu związanych z zakażeniem HPV-16/18,
- infekcji wirusowych odbytu związanych z zakażeniem HPV-16/18.

W kohorcie tej nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Cervarix® a placebo w odniesieniu do ryzyka śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-16/18, nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-16/18, oraz przetrwałych 6-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-6 i/lub 11.

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

W odniesieniu do spodziewanych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem oraz niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również związanych ze szczepieniem nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie Cervarix® względem placebo odnotowano dla każdego z miejscowych spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (ból, rumień i obrzęk w miejscu podania; również te 3 stopnia ciężkości) oraz systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych takich jak zmęczenie, ból głowy, wysypka, gorączka oraz pokrzywka (w odniesieniu do pozostałych spodziewanych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami) (Tabela 136).

Tabela 136. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania bezpośredniego Cervarix® vs PLC

| Punkt końcowy | Typ analizy | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] |
|---|-------------|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Skuteczność | | | | |
| CIN1+ związana z zakażeniem HPV-16/18 | ITT-naive | 0,04 [0,02; 0,09] | -0,03 [-0,03; -0,02] | NNT=40 [34; 48] |
| | ITT | 0,36 [0,29; 0,43] | -0,02 [-0,03; -0,02] | NNT=42 [35; 51] |
| CIN2+ związana z zakażeniem HPV-16/18 | ITT-naive | 0,02 [0,004; 0,07] | -0,01 [-0,02; -0,01] | NNT=69 [58; 85] |
| | ITT | 0,37 [0,30; 0,47] | -0,017 [-0,02; -0,01] | NNT=59 [48; 76] |
| CIN3+ związana z zakażeniem HPV-16/18 | ITT-naive | 0,04 [0,004; 0,37] | -0,002 [-0,004; -0,001] | NNT=484 [268; 754] |
| | ITT | 0,54 [0,39; 0,76] | -0,005 [-0,01; -0,002] | NNT=203 [130; 443] |
| CIN1+ związana z zakażeniem HPV bez względu na typ | ITT-naive | 0,50 [0,42; 0,59] | -0,03 [-0,04; -0,02] | NNT=31 [25; 41] |
| | ITT | 0,59 [0,42; 0,82] | -0,04 [-0,07; -0,01] | NNT=24 [15; 71] |
| CIN1+ związana z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem HPV | ITT | 0,38 [0,22; 0,66] | -0,03 [-0,05; -0,01] | NNT=35 [23; 76] |
| CIN2+ związana z zakażeniem HPV bez względu na typ | ITT-naive | 0,33 [0,25; 0,43] | -0,02 [-0,02; -0,01] | NNT=53 [44; 69] |
| | ITT | 0,64 [0,56; 0,74] | -0,018 [-0,02; -0,01] | NNT=56 [43; 81] |
| CIN2+ związana z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem HPV | ITT | 0,33 [0,14; 0,77] | -0,015 [-0,03; -0,004] | NNT=66 [39; 242] |
| CIN3+ związana z zakażeniem HPV bez względu na typ | ITT-naive | 0,11 [0,05; 0,26] | -0,006 [-0,01; -0,004] | NNT=156 [118; 231] |
| | ITT | 0,55 [0,43; 0,71] | -0,008 [-0,01; -0,005] | NNT=120 [85; 204] |
| CIN2+ związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 | ITT-naive | 0,78 [0,56; 1,08] | -0,003 [-0,01; 0,001] | NS |
| | ITT | 0,95 [0,79; 1,14] | -0,001 [-0,01; 0,003] | NS |
| CIN3+ związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 | ITT-naive | 0,18 [0,06; 0,56] | 0,003 [-0,004; -0,001] | NNT=390 [223; 926] |
| | ITT | 0,55 [0,36; 0,82] | 0,003 [-0,01; -0,001] | NNT=301 [177; 901] |
| CIN2+ związana z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 | ITT-naive | 0,29 [0,17; 0,52] | -0,007 [-0,009; -0,004] | NNT=154 [108; 272] |
| | ITT | 0,68 [0,53; 0,89] | -0,005 [-0,01; -0,002] | NNT=199 [118; 614] |
| AIS związany z zakażeniem HPV-16/18 | ITT-naive | 0,08 [0,01; 0,78] | 0,00 [-0,002; -0,0004] | NNT=909 [417; 2 513] |
| | ITT | 0,30 [0,09; 1,01] | 0,00 [-0,002; 0,00001] | NS |
| AIS związany z zakażeniem HPV bez względu na typ | ITT-naive | 0,07 [0,01; 0,67] | -0,00 [-0,003; -0,001] | NNT=779 [346; 1 345] |
| | ITT | 0,23 [0,07; 0,76] | -0,00 [-0,002; -0,0003] | NNT=872 [446; 3 534] |
| VIN/VaIN1+ związana z zakażeniem HPV-16/18 | ITT | 0,27 [0,12; 0,61] | -0,002 [-0,003; -0,001] | NNT=491 [294; 1 130] |
| VIN/VaIN2+ związana z zakażeniem HPV-16/18 | ITT | 0,45 [0,17; 1,25] | -0,001 [-0,002; 0,0002] | NS |
| Przetrwale 6-miesięczne infekcje wirusowe związane z zakażeniem HPV-6/11 | ITT-naive | 0,66 [0,50; 0,86] | -0,007 [-0,011; -0,002] | NNT=150 [91; 418] |
| | ITT | 0,89 [0,75; 1,06] | -0,003 [-0,008; 0,002] | NS |
| Przetrwale 12-miesięczne infekcje wirusowe związane z zakażeniem HPV-6/11 | ITT-naive | 0,74 [0,47; 1,17] | -0,002 [-0,004; 0,001] | NS |
| Infekcje wirusowe sromu związane z zakażeniem HPV-16/18 | ITT | 0,46 [0,22; 0,94] | -0,023 [-0,046; -0,002] | NNT=44 [22; 474] |
| Infekcje wirusowe odbytu związane z zakażeniem HPV-16/18 | ITT-naive | 0,15 [0,07; 0,32] | -0,04 [-0,06; -0,03] | NNT=25 [18; 37] |
| | ITT | 0,38 [0,27; 0,53] | -0,04 [-0,05; -0,03] | NNT=28 [21; 40] |

| Punkt końcowy | Typ analizy | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] |
|---|-------------|-------------------|------------------------|------------------|
| Bezpieczeństwo | | | | |
| Zgony | ITT | 0,95 [0,51; 1,77] | 0,0001 [-0,001; 0,001] | NS |
| Utrata z badania z powodu AE | ITT | 0,62 [0,35; 1,09] | 0,00 [-0,002; <0,001] | NS |
| AE ogółem | ITT | 0,85 [0,69; 1,05] | -0,05 [-0,11; 0,02] | NS |
| Spodziewane miejscowe AE | ITT | 1,04 [0,97; 1,12] | 0,03 [-0,03; 0,09] | NS |
| Spodziewane systemowe AE | ITT | 1,02 [0,98; 1,07] | 0,01 [-0,01; 0,03] | NS |
| Niespodziewane AE | ITT | 0,98 [0,89; 1,07] | -0,01 [-0,05; 0,03] | NS |
| Niespodziewane AE prawdopodobnie związane ze szczepieniem | ITT | 1,10 [0,75; 1,62] | 0,01 [-0,01; 0,02] | NS |
| Medycznie istotne AE | ITT | 0,97 [0,91; 1,05] | -0,003 [-0,02; 0,01] | NS |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) | ITT | 1,00 [0,95; 1,07] | 0,001 [-0,01; 0,01] | NS |
| SAE związane ze szczepieniem | ITT | 1,42 [0,97; 2,06] | 0,001 [0,0008; 0,003] | NS |
| NOCD | ITT | 0,92 [0,83; 1,01] | -0,004 [-0,01; 0,001] | NS |
| NOAD | ITT | 1,06 [0,81; 1,38] | 0,0005 [-0,002; 0,003] | NS |
| Wady rozwojowe u dzieci | ITT | 1,07 [0,62; 1,83] | 0,001 [-0,004; 0,005] | NS |
| Poronienia | ITT | 1,06 [0,95; 1,17] | 0,01 [-0,01; 0,02] | NS |
| Aborcje | ITT | 0,97 [0,89; 1,06] | -0,01 [-0,02; 0,01] | NS |

15.3. Porównanie bezpośrednie Gardasil® vs brak szczepienia przeciwko HPV

W kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo oraz były seronegatywne i DNA negatywne przed szczepieniem wykazano, że szczepionka Gardasil® w porównaniu do placebo/braku szczepienia przeciwko HPV pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko:

- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+, CIN3+) związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18,
- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+) związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa,
- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+) związanej z zakażeniem HPV-31/45,
- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+) związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58,
- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+) związanej z zakażeniem HPV-31/33/35/39/45/51/52/56/58/59,
- AIS związanego z zakażeniem HPV/16/18,
- AIS związanego z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa,

- śródnabłonkowej neoplazji sromu lub pochwy (VIN1 lub VaIN1, VIN2-3 lub VaIN2-3) związanej z zakażeniem HPV-6/11/16/18,
- śródnabłonkowej neoplazji sromu lub pochwy (VIN1 lub VaIN1, VIN2-3 lub VaIN2-3) związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa,
- brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV-6/11/16/18,
- brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa.

W kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania wykazano, że szczepionka Gardasil® w porównaniu do placebo pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko:

- śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+, CIN3+) związanej z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18,
- śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN2+) związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa,
- śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+) związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58,
- śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+) związanej z zakażeniem HPV-31/33/35/39/45/51/52/56/58/59,
- nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV bez względu na typ,
- śródnabłonkowej neoplazji sromu lub pochwy (VIN1 lub VaIN1, VIN2-3 lub VaIN2-3) związanej z zakażeniem HPV-6/11/16/18,
- śródnabłonkowej neoplazji sromu lub pochwy (VIN1 lub VaIN1, VIN2-3 lub VaIN2-3) związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa,
- brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV-6/11/16/18,
- brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa.

W tej populacji nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Gardasil® a placebo w odniesieniu do ryzyka śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem HPV-31/45 oraz HPV-31/33/45/52/58, śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+) związanej z zakażeniem HPV-39/45/59, nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-16/18 i związanego z zakażeniem HPV-31/45 i HPV-31/33/45/52/58.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów, utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych ani ryzyka ciężkich zdarzeń

niepożądanych związanych ze szczepieniem. Szczepionka Gardasil® w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych. Brak istotnych statystycznie różnic między grupami stwierdzono w przypadku ryzyka systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, jak również prawdopodobnie związanych ze szczepieniem. Spośród systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych znamienne statystycznie wzrost ryzyka związanego z podaniem szczepionki stwierdzono jedynie w odniesieniu do gorączki. Szczepionka Gardasil® w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa także ryzyko miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, jak również miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych związanych ze szczepieniem. Istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie Gardasil® względem placebo odnotowano dla takich miejscowych spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych jak ból, rumień, obrzęk i świąd w miejscu podania. Nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu szczepionki Gardasil® na przebieg ciąży czy występowanie wad rozwojowych u noworodków (Tabela 137).

Tabela 137. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania bezpośredniego Gardasil® vs PLC

| Punkt końcowy | Typ analizy | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] |
|--|-------------------|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Skuteczność | | | | |
| CIN1+ związana z zakażeniem HPV-16/18 | ITT- <i>naive</i> | 0,02 [0,01; 0,05] | -0,04 [-0,05; -0,03] | NNT=25 [22; 29] |
| | ITT | 0,43 [0,38; 0,49] | -0,044 [-0,05; -0,037] | NNT=23 [20; 27] |
| CIN2+ związana z zakażeniem HPV-16/18 | ITT- <i>naive</i> | 0,01 [0,001; 0,05] | -0,019 [-0,024; -0,016] | NNT=53 [43; 64] |
| | ITT | 0,52 [0,43; 0,61] | -0,02 [-0,026; -0,015] | NNT=50 [40; 67] |
| CIN3+ związana z zakażeniem HPV-16/18 | ITT- <i>naive</i> | 0,01 [0,001; 0,11] | -0,01 [-0,013; -0,007] | NNT=107 [80; 143] |
| | ITT | 0,55 [0,44; 0,70] | -0,01 [-0,014; -0,006] | NNT=101 [72; 165] |
| CIN1+ związana z zakażeniem HPV bez względu na typ | ITT- <i>naive</i> | 0,71 [0,61; 0,82] | -0,02 [-0,03; -0,01] | NNT=41 [29; 72] |
| | ITT | 0,82 [0,75; 0,88] | -0,03 [-0,04; -0,02] | NNT=40 [29; 64] |
| CIN2+ związana z zakażeniem HPV bez względu na typ | ITT- <i>naive</i> | 0,57 [0,44; 0,76] | -0,01 [-0,02; -0,01] | NNT=81 [54; 158] |
| | ITT | 0,81 [0,72; 0,92] | -0,01 [-0,02; -0,005] | NNT=89 [56; 223] |
| CIN1+ związana z zakażeniem HPV-31, 45 | ITT- <i>naive</i> | 0,57 [0,37; 0,86] | -0,01 [-0,01; -0,002] | NNT=177 [101; 620] |
| CIN2+ związana z zakażeniem HPV-31, 45 | ITT- <i>naive</i> | 0,41 [0,21; 0,82] | 0,00 [-0,006; -0,001] | NNT=296 [161; 1 195] |
| | ITT | 0,79 [0,59; 1,05] | 0,00 [-0,01; 0,001] | NS |
| CIN1+ związana z zakażeniem HPV-39, 45, 59 | ITT | 0,86 [0,71; 1,04] | 0,00 [-0,01; 0,001] | NS |
| CIN1+ związana z zakażeniem HPV-31, 33, 45, 52, 58 | ITT- <i>naive</i> | 0,71 [0,55; 0,91] | -0,01 [-0,02; -0,003] | NNT=110 [64; 394] |
| | ITT | 0,81 [0,72; 0,92] | -0,01 [-0,02; -0,01] | NNT=89 [56; 222] |
| CIN2+ związana z zakażeniem HPV-31, 33, 45, 52, 58 | ITT- <i>naive</i> | 0,68 [0,46; 0,99] | -0,005 [-0,01; 0,0002] | NNT=219 [110; 5 650] |
| | ITT | 0,86 [0,72; 1,03] | 0,00 [-0,01; 0,001] | NS |
| CIN1+ związana z zakażeniem HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 | ITT- <i>naive</i> | 0,77 [0,65; 0,92] | -0,01 [-0,02; -0,004] | NNT=76 [45; 231] |
| | ITT | 0,85 [0,78; 0,94] | -0,01 [-0,02; -0,01] | NNT=73 [45; 187] |

| Punkt końcowy | Typ analizy | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] |
|---|-------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| CIN2+ związana z zakażeniem HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 | ITT- <i>naive</i> | 0,68 [0,49; 0,93] | -0,01 [-0,012; -0,001] | NNT=156 [86; 800] |
| AIS związany z zakażeniem HPV-16/18 | ITT- <i>naive</i> | 0,14 [0,01; 1,55] | -0,00 [-0,002; <-0,001] | NNT=1 565 [456; 43 479] |
| | ITT | 0,40 [0,16; 1,002] | -0,00 [-0,002; <-0,001] | NS |
| AIS związany z zakażeniem HPV bez względu na typ | ITT- <i>naive</i> | 0,14 [0,01; 1,55] | -0,00 [-0,002; <-0,001] | NNT=1 565 [456; 43 479] |
| | ITT | 0,38 [0,15; 0,93] | -0,00 [-0,002; <-0,001] | NNT=863 [418; 10 205] |
| AIS związany z zakażeniem HPV-31, 45 | ITT | 0,33 [0,03; 4,07] | -0,00 [-0,001; 0,0002] | NS |
| AIS związany z zakażeniem HPV-31, 33, 45, 52, 58 | ITT | 0,20 [0,03; 1,30] | -0,00 [-0,001; 0,0001] | NS |
| VIN/VaIN stopnia 1 związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | ITT- <i>naive</i> | 0,05 [0,01; 0,28] | -0,004 [-0,01; -0,003] | NNT=237 [152; 391] |
| | ITT | 0,24 [0,13; 0,45] | -0,004 [-0,01; -0,003] | NNT=230 [159; 373] |
| VIN/VaIN stopnia 2-3 związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | ITT- <i>naive</i> | 0,05 [0,01; 0,27] | -0,004 [-0,01; -0,003] | NNT=226 [147; 366] |
| | ITT | 0,21 [0,11; 0,43] | -0,004 [-0,01; -0,002] | NNT=264 [180; 440] |
| VIN/VaIN stopnia 1 związana z zakażeniem HPV bez względu na typ | ITT- <i>naive</i> | 0,45 [0,28; 0,72] | -0,01 [-0,01; -0,003] | NNT=154 [96; 353] |
| | ITT | 0,70 [0,54; 0,92] | -0,004 [-0,01; -0,001] | NNT=230 [130; 936] |
| VIN/VaIN stopnia 2 lub 3 związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa | ITT- <i>naive</i> | 0,23 [0,10; 0,51] | -0,01 [-0,01; -0,003] | NNT=198 [127; 379] |
| | ITT | 0,49 [0,32; 0,76] | -0,004 [-0,01; -0,001] | NNT=282 [173; 693] |
| Przetrwałe 6-miesięczne infekcje lub choroba związana z zakażeniem HPV-6/11 | PP | 0,27 [0,06; 1,13] | -0,01 [-0,03; 0,002] | NS |
| Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | ITT- <i>naive</i> | 0,04 [0,02; 0,08] | -0,028 [-0,03; -0,02] | NNT=37 [33; 42] |
| | ITT | 0,21 [0,16; 0,27] | -0,028 [-0,03; -0,02] | NNT=36 [32; 43] |
| Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa | ITT- <i>naive</i> | 0,17 [0,12; 0,26] | -0,03 [-0,04; -0,02] | NNT=34 [29; 42] |
| | ITT | 0,38 [0,31; 0,47] | -0,025 [-0,03; -0,02] | NNT=41 [34; 50] |
| Bezpieczeństwo | | | | |
| Zgony | - | 1,31 [0,51; 3,36] | 0,0003 [-0,001; 0,001] | NS |
| Utrata z badania z powodu AE | - | 0,92 [0,41; 2,08] | 0,0001 [-0,001; 0,001] | NS |
| AE ogółem | - | 1,05 [1,02; 1,09] | 0,02 [0,01; 0,03] | NNH=48 [29; 134] |
| AE związane ze szczepieniem | - | 1,15 [1,10; 1,20] | 0,11 [0,07; 0,15] | NNH=9 [6; 13] |
| Miejscowe AE | - | 1,14 [1,10; 1,18] | 0,05 [0,03; 0,06] | NNH=21 [16; 30] |
| Miejscowe AE związane ze szczepieniem | - | 1,18 [1,10; 1,25] | 0,13 [0,08; 0,18] | NNH=7 [5; 12] |
| Systemowe AE | - | 1,01 [0,97; 1,06] | 0,00 [-0,01; 0,02] | NS |
| Systemowe AE związane ze szczepieniem | - | 1,17 [0,97; 1,40] | 0,03 [-0,01; 0,07] | NS |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) | - | 0,80 [0,64; 0,99] | -0,004 [-0,01; 0,000] | NNT=278 [142; 8 265] |
| SAE związane ze szczepieniem | - | 1,80 [0,38; 8,46] | 0,00 [0,0004; 0,001] | NS |
| Wady rozwojowe | - | 1,25 [0,88; 1,79] | 0,01 [-0,01; 0,04] | NS |
| Poronienia | - | 0,94 [0,82; 1,08] | -0,01 [-0,05; 0,02] | NS |

| Punkt końcowy | Typ analizy | RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] |
|---------------|-------------|-------------------|---------------------|------------------|
| Aborcje | - | 0,89 [0,72; 1,09] | -0,01 [-0,04; 0,01] | NS |

15.4. Porównanie bezpośrednie Gardasil9® vs Gardasil®

W kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki oraz były seronegatywne i DNA negatywne przed szczepieniem (populacja ITT-*naive*) wykazano, że szczepionka Gardasil9® w porównaniu ze szczepionką Gardasil® pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko:

- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa,
- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58.

W tej populacji nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Gardasil9® a Gardasil® w odniesieniu do ryzyka śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem HPV-6/11/16/18 oraz nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-6/11/16/18.

W kohorcie kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego na początku badania (populacja ITT) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Gardasil9® a Gardasil® w odniesieniu do ryzyka śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem HPV-6/11/16/18, śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa, śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58, śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2+) związanej z zakażeniem HPV niezawartym w szczepionce Gardasil9®.

W kohorcie kobiet, które otrzymały natomiast 3 dawki szczepionki oraz były seronegatywne i DNA negatywne przed szczepieniem (populacja PP) wykazano, że szczepionka Gardasil9® w porównaniu do Gardasil® pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko:

- śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN3+) związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58,
- śródnamłonkowej neoplazji sromu/pochwy małego stopnia (VIN1 lub VaIN1) związanej z zakażeniem HPV-6/11/16/18,
- zmian sromu/pochwy dowolnego stopnia (jak również stopnia małego i stopnia dużego) związanych z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58,
- śródnamłonkowej neoplazji sromu/pochwy małego stopnia (VIN1 lub VaIN1) związanej z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58,

- śródnabłonkowej neoplazji pochwy (VaIN2-3) lub raka pochwy związanego z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58,
- brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58.

W tej populacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Gardasil9[®] a Gardasil[®] w odniesieniu do ryzyka śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN1+, CIN3+) związanej z zakażeniem HPV-6/11/16/18, nieinwazyjnego (*in situ*) gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58, zmian sromu/pochwy dowolnego stopnia (jak również stopnia małego i stopnia dużego) związanych z zakażeniem HPV-6/11/16/18, śródnabłonkowej neoplazji pochwy /sromu (VIN2-3/VaIN2-3) lub raka pochwy/sromu związanego z zakażeniem HPV-6/11/16/18, śródnabłonkowej neoplazji sromu (VIN2-3) lub raka sromu związanego z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 oraz brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV-6/11/16/18.

Po 42 miesiącach obserwacji odnotowano ponadto istotnie statystycznie wyższy odsetek kobiet seropozytywnych wobec HPV-18 w grupie Gardasil9[®] w porównaniu do grupy Gardasil[®], a w przypadku pozostałych wspólnych dla obu szczepionek serotypów HPV odsetek kobiet seropozytywnych nie różnił się pomiędzy grupami. Wykazano także istotnie statystycznie wyższy odsetek kobiet seropozytywnych wobec HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52 i HPV-58 w grupie Gardasil9[®] w porównaniu do grupy Gardasil[®].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka zgonu, utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a także ryzyka wystąpienia spodziewanych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych, zdarzeń niepożądanych ogółem związanych ze szczepieniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych ze szczepieniem.

Szczepionka Gardasil9[®] w porównaniu do szczepionki Gardasil[®] istotnie statystycznie zwiększa natomiast ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem, spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych (rumień, obrzęk, świąd w miejscu podania), a także spodziewanych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych związanych ze szczepieniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Brak istotnych statystycznie różnic między szczepionkami stwierdzono w przypadku ich wpływu na przebieg ciąży (Tabela 138).

Tabela 138. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania bezpośredniego Gardasil9® vs Gardasil®

| Punkt końcowy | Typ analizy | RR/RB [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] |
|--|-------------|--------------------|---------------------------|-------------------------|
| Skuteczność | | | | |
| CIN2+ związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | ITT-naïve | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 |
| | ITT | 1,20 [0,95; 1,52] | 0,004 [-0,001; 0,01] | NS |
| CIN1+ związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | PP | 0,33 [0,05; 2,33] | -0,0003 [-0,001; 0,001] | NS |
| CIN3+ związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | PP | 0,33 [0,03; 4,06] | -0,0002 [-0,001; 0,000] | NS |
| CIN2+ związana z zakażeniem HPV bez względu na typ | ITT-naïve | 0,60 [0,37; 0,96] | -0,006 [-0,01; 0,0005] | NNT=167 [87; 2 218] |
| | ITT | 1,00 [0,86; 1,16] | -0,0002 [-0,01; 0,01] | NS |
| CIN2+ związana z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 | ITT-naïve | 0,04 [0,01; 0,26] | -0,007 [-0,01; -0,005] | NNT=137 [90; 219] |
| | ITT | 0,83 [0,67; 1,04] | -0,004 [-0,009; 0,001] | NS |
| CIN2+ związana z zakażeniem HPV niezawartym w 9vHPV | ITT | 0,85 [0,51; 1,42] | -0,002 [-0,007; 0,003] | NS |
| CIN1+ związana z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 | PP | 0,02 [0,005; 0,07] | -0,02 [-0,02; -0,01] | NNT=56 [46; 67] |
| CIN3+ związana z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 | PP | 0,07 [0,01; 0,67] | -0,001 [-0,003; -0,001] | NNT=849 [377; 1 467] |
| AIS związany z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | ITT-naïve | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 |
| AIS związany z zakażeniem HPV - 31/33/45/52/58 | PP | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 |
| Zmiany sromu/pochwy dowolnego stopnia związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | PP | 0,84 [0,27; 2,58] | -0,0002 [-0,001; 0,001] | NS |
| VIN1/VaIN1 związana zakażeniem HPV-6/11/16/18 | PP | 0,14 [0,01; 1,53] | -0,001 [-0,002; -0,00003] | NNT=1 965 [574; 40 000] |
| VIN2-3 lub rak sromu związany zakażeniem HPV-6/11/16/18 | PP | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 |
| VaIN2-3 lub rak pochwy związany zakażeniem HPV-6/11/16/18 | PP | 0,20 [0,02; 2,23] | -0,0003 [-0,001; 0,0001] | NS |
| Zmiany sromu/pochwy dowolnego stopnia związane z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 | PP | 0,06 [0,01; 0,33] | -0,003 [-0,005; -0,002] | NNT=354 [219; 621] |
| VIN1/VaIN1 związana zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 | PP | 0,08 [0,01; 0,46] | -0,002 [-0,004; -0,001] | NNT=501 [282; 1 072] |
| VIN2-3 lub rak sromu związany zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 | PP | 0 vs 0 | 0 vs 0 | 0 vs 0 |
| VaIN2-3 lub rak pochwy związany zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 | PP | 0,14 [0,01; 1,53] | 0,00 [-0,002; <-0,001] | NNT=2 005 [585; 38 462] |
| Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 | PP | 2,51 [0,56; 11,19] | 0,001 [>-0,001; 0,002] | NS |
| Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 | PP | 0,11 [0,01; 1,16] | -0,001 [-0,002; <-0,001] | NNT=1 504 [585; 38 462] |

| Punkt końcowy | Typ analizy | RR/RB [95% CI] | RD [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] |
|---------------------------------------|-------------|-----------------------|------------------------|-------------------|
| Immunogenność | | | | |
| Seropozytywność wobec HPV-16 | PP | 1,00 [0,99; 1,01] | -0,001 [-0,015; 0,013] | NS |
| Seropozytywność wobec HPV-18 | PP | 1,06 [1,01; 1,12] | 0,05 [0,01; 0,09] | 22 [12; 160] |
| Seropozytywność wobec HPV-6 | PP | 1,01 [0,99; 1,04] | 0,01 [-0,01; 0,03] | NS |
| Seropozytywność wobec HPV-11 | PP | 0,99 [0,96; 1,01] | -0,01 [-0,03; 0,01] | NS |
| Seropozytywność wobec HPV-31 | PP | 1,65 [1,12; 2,42] | 0,38 [0,15; 0,61] | 3 [2; 7] |
| Seropozytywność wobec HPV-33 | PP | 12,44 [9,78; 15,90] | 0,87 [0,84; 0,89] | 2 [2; 2] |
| Seropozytywność wobec HPV-45 | PP | 63,23 [34,55; 116,28] | 0,78 [0,75; 0,80] | 2 [2; 2] |
| Seropozytywność wobec HPV-52 | PP | 17,07 [12,72; 23,01] | 0,90 [0,87; 0,92] | 2 [2; 2] |
| Seropozytywność wobec HPV-58 | PP | 2,99 [1,09; 8,22] | 0,62 [0,29; 0,96] | 2 [2; 4] |
| Bezpieczeństwo | | | | |
| Zgony | - | 1,20 [0,39; 3,71] | 0,000 [-0,001; 0,001] | NS |
| Utrata z badania z powodu AE | - | 2,00 [0,75; 5,33] | 0,001 [<-0,001; 0,002] | NS |
| AE ogółem | - | 1,04 [1,03; 1,05] | 0,03 [0,02; 0,04] | NNH=30 [24; 41] |
| AE ogółem związane ze szczepieniem | - | 1,03 [0,98; 1,09] | 0,03 [-0,01; 0,08] | NS |
| Spodziewane miejscowe AE | - | 1,07 [1,06; 1,08] | 0,06 [0,05; 0,07] | NNH=17 [14; 21] |
| Systemowe AE | - | 1,01 [0,99; 1,04] | 0,01 [-0,01; 0,02] | NS |
| Systemowe AE związane ze szczepieniem | - | 1,08 [1,02; 1,13] | 0,02 [0,01; 0,03] | NNH=48 [28; 168] |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) | - | 1,26 [1,04; 1,52] | 0,007 [0,001; 0,012] | NNH=152 [83; 828] |
| SAE związane ze szczepieniem | - | 1,34 [0,34; 5,33] | 0,00 [-0,001; 0,001] | NS |
| Wady rozwojowe u dzieci | - | 0,74 [0,38; 1,47] | -0,004 [-0,02; 0,01] | NS |
| Poronienia | - | 0,81 [0,64; 1,01] | -0,03 [-0,05; 0,002] | NS |
| Aborcje | - | 1,16 [0,92; 1,46] | 0,02 [-0,01; 0,04] | NS |

15.5. Porównanie Cervarix® w schemacie 3-dawkowym vs 2-dawkowym

Do 60 miesięcy okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka kobiet seropozytywnych wobec HPV-16 i HPV-18. W odnalezionych pracach wykazano również, że schemat 2-dawkowy jest nie mniej immunogeny niż schemat 3-dawkowy w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej mierzonej poziomem przeciwciał przeciwko HPV-16, jak i HPV-18.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi schematami dawkowania w odniesieniu do ryzyka zgonu, utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a także ryzyka wystąpienia medycznie istotnych zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

[Redacted text block]

15.7. Porównanie pośrednie Cervarix® vs Gardasil9®

[Redacted text block]

15.8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ChPL wszystkich szczepionek przeciwko HPV wskazano, że podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego leczenia i odpowiedni nadzór medyczny na wypadek rzadko występujących reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki. Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń. Szczepionki należy podawać ostrożnie

osobom z małopłytkowością lub z jakimikolwiek zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym. W przypadku kobiet w ciąży sugeruje się odroczyć szczepienie do momentu zakończenia ciąży.

Wśród zdarzeń niepożądanych raportowanych spontanicznie po wprowadzeniu szczepionki Cervarix® do obrotu wymienia się: limfadenopatie, reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne), obrzęk naczynioruchowy oraz utratę przytomności lub wazowagalną odpowiedź na szczepienie, której czasami mogą towarzyszyć ruchy toniczno-kloniczne. W przypadku szczepionki Gardasil® w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o ryzyku wystąpienia: zapalenia tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, idiopatycznej plamicy małopłytkowej, uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych, reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych /rzekomoanafilaktycznych, ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia, zawrotów głowy, zespołu Guillaina-Barrégo, omdleń, którym czasem towarzyszą ruchy toniczno-kloniczne, wymiotów, bólu stawów, bólu mięśni, astenii, dreszczy, zmęczenia oraz złego samopoczucia (w ChPL Gardasil9® wskazano, że dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z okresu po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Gardasil® odnoszą się także do szczepionki Gardasil9®, ponieważ szczepionki te zawierają białka L1 tych samych 4 typów wirusa HPV).

Szczepionki przeciwko HPV są stosowane w Polsce od wielu lat. Na podstawie danych NIZP-PZH można wskazać, że w latach 2013-2017 zarejestrowano tylko jeden przypadek NOP o charakterze odczynu ogólnego związanego z podaniem szczepionki Cervarix® (odczyn zakwalifikowany jako „inny odczyn”), natomiast po podaniu szczepionki Gardasil®/Silgard® wystąpiło łącznie 27 NOP o charakterze odczynów ogólnych oraz 9 NOP o charakterze odczynów miejscowych.

Odnaleziono jeden komunikat URPL dotyczący bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV. Komunikat ten odnosił się do oceny przeprowadzonej przez EMA w 2015 r. dotyczącej analizy związku przyczynowego między szczepionkami oraz występowaniem kompleksowego zespołu bólu regionalnego (*complex regional pain syndrome* - CRPS) i zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej (*postural orthostatic tachycardia syndrome* - POTS) u młodych kobiet. EMA potwierdziła, że dane nie wskazują na związek przyczynowy między szczepionkami (Cervarix®, Gardasil®/Silgard® i Gardasil 9®) a występowaniem CRPS lub POTS.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych/przeglądów systematycznych, w których oceniano bezpieczeństwo szczepionek przeciwko HPV są spójne z wynikami niniejszej analizy.

15.9. Wnioski końcowe

Zarówno szczepionka Cervarix®, jak również szczepionka Gardasil® i Gardasil9® są preparatami skutecznymi w prewencji zmian przedrakowych szyjki macicy, sromu oraz pochwy związanych

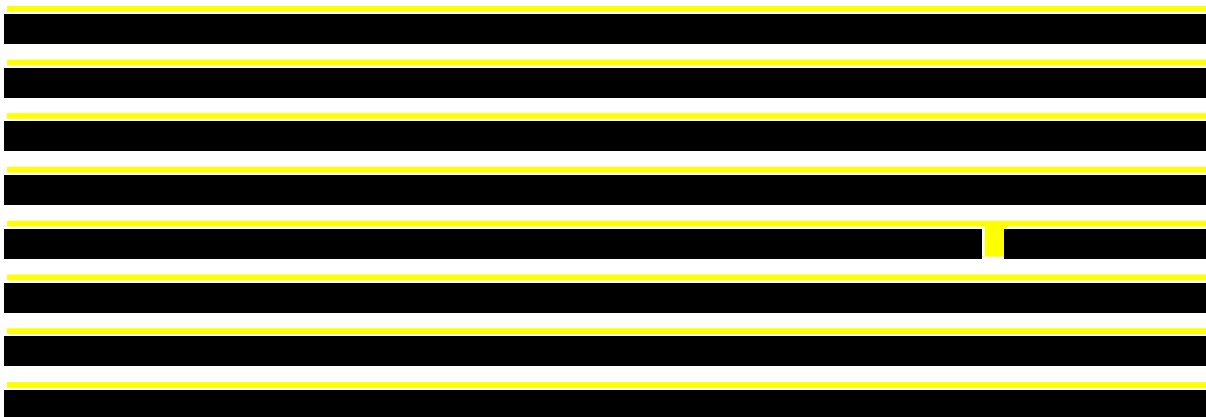
przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt i kobiet. Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia 2 lub 3 (CIN2/3) oraz nieinwazyjny gruczolakorak szyjki macicy (AIS) zostały wykorzystane w badaniach klinicznych jako zastępcze markery raka szyjki macicy, co jest rekomendowane przez WHO. Szczepionki Gardasil® i Gardasil9® dodatkowo pozwalają zmniejszyć ryzyko brodawek narządów płciowych. W ramach randomizowanych badań klinicznych skuteczność szczepionki Cervarix® została potwierdzona w okresie obserwacji do 8,9 lat od podania pierwszej dawki szczepienia, natomiast skuteczność szczepionki Gardasil® oceniano w okresie do 5 lat. Szczepionki przeciwko HPV charakteryzują się zadowalającym profilem bezpieczeństwa.

Szczepionka Cervarix®, jak i Gardasil® wykazują również pewien poziom ochrony krzyżowej, zmniejszając ryzyko śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy związanych z zakażeniem określonymi innymi onkogennymi typami HPV niż HPV-16 i HPV-18.

Szczepionka Cervarix® w porównaniu do szczepionki Gardasil® wykazuje silniejszą odpowiedź immunologiczną wobec HPV typu 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58. Przewagę tą zaobserwowano w okresie od 7 do 84 miesiąca po podaniu pierwszej dawki szczepienia.

Szczepionki Gardasil® oraz Gardasil9® charakteryzują się zbliżoną immunogennością i skutecznością wobec wirusa HPV typu 6, 11, 16 i 18. Szczepionka Gardasil9® w porównaniu do szczepionki Gardasil® zmniejsza ryzyko chorób związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52 i 58, w tym zmian przedrakowych szyjki macicy, sromu oraz pochwy.

Siła ocenianych interwencji (Cervarix®, Gardasil®) w porównaniu do placebo należy uznać za dużą a uzyskane wyniki za istotne klinicznie, pomimo niejednokrotnie stosunkowo wysokich wartości NNT (*Number Needed to Treat*). Trzeba jednak pamiętać, że ocenianą interwencją jest działanie profilaktyczne a nie lecznicze oraz uwzględniane jest ryzyko zachorowania w populacji ogólnej (nie u wszystkich zaszczepionych osób w przyszłości wystąpiłby analizowany punkt końcowy nawet, jeśli nie byłyby zaszczepione).



Cervarix® w schemacie 2-dawkowym pozwala uzyskać zbliżoną odpowiedź immunologiczną jak w przypadku zastosowania schematu 3-dawkowego w okresie obserwacji do 60 miesięcy, przy nieco korzystniejszym profilu bezpieczeństwa (mniejsze ryzyko niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia objawów).

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, że skuteczność praktyczna szczepień przeciwko HPV jest zbliżona do skuteczności eksperymentalnej. Wyniki większości odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że oceniane szczepionki są bezpieczne i dobrze tolerowane, nie wpływają na wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, chorób neurologicznych ani autoimmunologicznych.

Profil bezpieczeństwa ocenianych szczepionek należy uznać za akceptowalny, oceniane produkty lecznicze są dobrze tolerowane. Szczepionki przeciwko HPV nie wpływają na przebieg ciąży, ani nie zwiększają ryzyka wad wrodzonych u noworodków kobiet poddanych szczepieniu. Najczęściej występujące zdarzenia to zdarzenia niepożądane o charakterze miejscowym, takie jak ból, świąd, obrzęk oraz rumień, zdarzenia z reguły o łagodnym nasileniu. Wykazano, iż szczepionka Cervarix® w porównaniu do szczepionki Gardasil® istotnie statystycznie zwiększa ryzyko spodziewanych miejscowych oraz niespodziewanych (raportowanych spontanicznie) zdarzeń niepożądanych. Szczepionka Gardasil9® w porównaniu do szczepionki Gardasil® zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych, systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych związanych ze szczepieniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

16. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej, niemniej jednak uzyskane wyniki stanowią najpełniejsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianej interwencji (Cervarix®), która została w niniejszej pracy porównana nie tylko z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV, ale również z innymi szczepionkami przeciwko HPV dostępnymi na rynku (Gardasil® oraz Gardasil 9®). Ograniczenia odnalezionych danych lub analizy, które wpływają na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków to:

1. Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność szczepionki Cervarix® z efektywnością szczepionki Gardasil® w odniesieniu do takich punktów końcowych jak śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy, nieinwazyjny rak szyjki macicy oraz infekcje i przetrwałe infekcje wirusowe oraz inne punkty końcowe dotyczące skuteczności szczepień. Odnaleziono 5 badań klinicznych, w których przeprowadzono porównanie bezpośrednie obu szczepionek, jednak dotyczyły one jedynie oceny odpowiedzi immunologicznej oraz profilu bezpieczeństwa. Wobec tego koniecznym było przeprowadzenie porównania pośredniego szczepionek poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo).
2. Nie odnaleziono również badań porównujących bezpośrednio efektywność szczepionki Cervarix® i szczepionki Gardasil 9®.

[Redacted text block]

3. Porównanie pośrednie [Redacted text block]

4. Z uwagi na zaobserwowane różnice pomiędzy badaniami w zakresie rodzaju testów i analiz zastosowanych do oceny immunogenności (w pracach dla porównania Cervarix® vs Gardasil®

wykorzystano testy PBNA oraz ELISA, zaś w pracach porównujących Gardasil 9[®] vs Gardasil[®] użyto testu cLIA) odstąpiono od porównania szczepionek Cervarix[®] i Gardasil9[®] pod tym względem.

5. W przypadku badań klinicznych dla porównania szczepionki Cervarix[®] z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPB, jako komparator zastosowano szczepionkę przeciwko WZW typu A i/lub WZW typu B, bądź adiuwant szczepionkowy zawierający związki glinu. W badaniach dotyczących porównania szczepionki Gardasil[®] z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV jako komparator służył natomiast adiuwant szczepionkowy. Wydaje się, że w ocenie bezpieczeństwa zastosowanie szczepionki przeciwko WZW lub adiuwantu szczepionkowego jako komparatora mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki, utrudniając ocenę profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV. Zatem choć wnioski z analizowanych badań dotyczą szczepionek, to powinny odnosić się tylko do ich antygenów, które w rzeczywistości były w nich testowane. W niektórych badaniach autorzy podkreślali, że zdarzenia niepożądane ocenione jako związane z podaniem szczepionki przeciw WZW nie były brane pod uwagę w analizie, wydaje się jednak, że w niektórych przypadkach mogło to być trudne do określenia. Ze względu na obecność badań klinicznych bezpośrednio porównujących profil bezpieczeństwa szczepionek Cervarix[®] i Gardasil[®], a także ze względu na znaczne różnice badań klinicznych kontrolowanych placebo dla szczepionki Cervarix[®] i szczepionki Gardasil[®] w zakresie komparatora, a także definicji punktów końcowych oraz okresu obserwacji, w którym raportowane były poszczególne zdarzenia niepożądane, odstąpiono od porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa obu tych szczepionek.
6. Brak badań klinicznych oceniających skuteczność szczepionek przeciwko HPV w długim horyzoncie czasowym, umożliwiającym ocenę wpływu na częstość występowania raka szyjki macicy. Dopóki immunogenność / skuteczność szczepionki nie zostanie potwierdzona jako długotrwała, może się okazać, że kobiety szczepione jako dziewczęta mogą nie być chronione przed onkogennymi typami HPV, na które będą narażone wiele lat później. Należy jednak podkreślić, że w przypadku szczepionki Cervarix[®] uzyskano dane odnośnie skuteczności (CIN, infekcje wirusowe i przetrwałe infekcje wirusowe) dla okresu obserwacji wynoszącego średnio do 8,9 lat. Ze względu na fakt, iż od zakażenia do rozwoju zmian inwazyjnych mija zazwyczaj długi okres czasu, niezbędne stało się zdefiniowanie zastępczych punktów końcowych na tyle jednoznacznych, by ich uniknięcie można było uznać za tożsame z ochroną przed rakiem szyjki macicy. Dodatkowo rak szyjki macicy ze względów etycznych nie może stanowić punktu końcowego badań klinicznych. Niedopuszczalne etycznie jest przeprowadzanie badań prospektywnych z zaślepioną próbą z intencją stwierdzenia obecności nowotworu o często szybkim i śmiertelnym przebiegu. Osoby uczestniczące w badaniach były często kontrolowane (w przypadku podejrzenia zmian chorobowych kierowane były na kolposkopię), a zmiany śród nabłonkowe lub rak przedinwazyjny, które zostały wykryte, były adekwatnie leczone zgodnie z algorytmem opisanym w protokołach poszczególnych badań klinicznych. Ustalono, iż w przypadku szczepionek przeciwko HPV, odpowiednim surogatem

są zmiany przedrakowe średniego i dużego stopnia (CIN2 i CIN3). Światowa Organizacja Zdrowia określiła, iż zmniejszenie częstości występowania zmian chorobowych CIN2+ oraz raka *in-situ* jest akceptowalnym surogatem dla oceny wpływu szczepień na zmniejszenie częstości występowania inwazyjnego raka szyjki macicy [46, 47]. Obecnie w najnowszych wytycznych WHO dopuszczono 6-miesięczne przetrwałe infekcje jako akceptowalny i pierwszorzędowy punkt końcowy do oceny skuteczności kolejnych szczepionek przeciwko HPV [50]. FDA również akceptuje CIN2+ (z potwierdzeniem obecności HPV-16 lub HPV-18) jako punkt końcowy służący do oceny skuteczności szczepionek przeciw HPV [21]. Ostatnio opublikowane wyniki szwedzkiego rejestru wydają się potwierdzać te zalecenia i wskazują, że szczepienia przeciwko HPV u kobiet w wieku 10-30 lat (w latach 2006-2017 zaszczepiono ponad 1,5 mln dziewcząt i kobiet) wpływają na redukcję zachorowań na raka szyjki macicy (RR= 0,51 [0,32; 0,82], natomiast w populacji dziewcząt zaszczepionych przed 17 r.ż. wskaźnik ten wynosił RR=0,12 [0,00; 0,34]) [48]. Wyniki obserwacji prowadzonej w USA w latach 2001-2014 roku również potwierdzają skuteczność ochronną szczepień przeciwko HPV na zmniejszenie zachorowań na raka szyjki macicy o 29% (RR=0,71 [0,64; 0,80]) u kobiet w wieku 15-24 lata [49]. W chwili obecnej, gdy szczepionki przeciwko wirusowi HPV są stosowane i zalecane, jest mało prawdopodobne, aby pojawiły się jakiegokolwiek długoterminowe dane pochodzące z prospektywnych badań z grupą kontrolną dotyczące wpływu szczepień na redukcję zachorowań na raka szyjki macicy.

7. W większości badań klinicznych wiek kobiet odbiega od tego zakładanego w programie szczepień populacyjnych (tj. wiek przed inicjacją seksualną), ale spełnia wskazania rejestracyjne. Wynika to zapewne z faktu, że u dziewcząt i młodych dorastających kobiet pobranie próbek z szyjki macicy jest zwykle uważane za nieetyczne lub niepraktyczne. Dlatego dowody na skuteczność szczepionki w docelowej grupie wiekowej są pośrednie i oparte na wynikach badań skuteczności u kobiet w wieku od 15 do 25 lat oraz na badaniach immunologicznych, w których porównuje się immunogenność szczepionki u kobiet w wieku 9-13 lat z immunogennością u starszych kobiet. W niniejszej pracy przeprowadzono analizy w podgrupach wiekowych oraz podzielonych ze względu na status serologiczny przed szczepieniem.
8. W przypadku analizy wyników badania FUTURE I/II konieczne było przeprowadzenie własnych obliczeń w odniesieniu do częstości występowania zmian CIN1+, CIN2+ oraz CIN3+, które wobec braku dostępu do indywidualnych danych kobiet uczestniczących w badaniu obarczone są dużą niepewnością przeszacowania wyników na korzyść szczepionki Gardasil® w porównaniu do placebo. Sposób wykonanych obliczeń opisano w rozdziale 9.1. Obliczenia te były niezbędne, by móc przeprowadzić porównanie pośrednie obu szczepionek przeciwko HPV, Cervarix® oraz Gardasil®, w zakresie oceny parametrów skuteczności.
9. Przy ekstrakcji wyników z odnalezionych doniesień naukowych napotkano na sytuacje, w których wyniki prezentowane w recenzowanych publikacjach pełnotekstowych nie pokrywały się

nieznacznie z tymi pochodzącymi z raportów dostępnych w rejestrach badań klinicznych. W niniejszej analizie za bardziej wiarygodne i sprawdzone uznano dane, które zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach medycznych. W przypadku jednak braku danych w publikacjach korzystano również z danych dostępnych w rejestrach (np. *Clinicaltrials.gov*).

17. Dyskusja

Niniejsza analiza kliniczna, dotycząca porównania skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® względem braku szczepienia przeciwko HPV, a także względem szczepionki Gardasil® oraz Gardasil9® w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), przeprowadzona została zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [16]. Analiza spełnia również minimalne wymagania dla analiz klinicznych, określone w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. [26].

W toku prac nad analizą przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (Medline, Embase, The Cochrane Library), jak również rejestry badań klinicznych, co zaowocowało identyfikacją łącznie 29 badań RCT (5 prac dla porównania szczepionki Cervarix® ze szczepionką Gardasil®, 13 badań dla porównania szczepionki Cervarix® z placebo, 7 prac dla porównania szczepionki Gardasil® z placebo, 2 badania dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® oraz dwie prace dla porównania szczepionki Cervarix® w schemacie 2-dawkowym vs 3-dawkowym). Większość prac cechowała się wysoką wiarygodnością metodyczną, chociaż wśród włączonych do analizy badań RCT są również prace o umiarkowanej wiarygodności oraz badania o niskiej wiarygodności. Na dzień opracowania niniejszej analizy uwzględnione w niej wyniki stanowią najlepsze dostępne źródło informacji umożliwiające porównanie skuteczności ocenianych szczepionek w wybranej populacji kobiet i dziewcząt w wieku do 26 lat (przegląd baz informacji medycznej przeprowadzono 5-8 sierpnia 2020 r., następnie go zaktualizowano w dniu 29 stycznia 2021 roku). Randomizowane próby kliniczne obejmują łącznie około 83 tys. osób, z tego około 27,5 tys. kobiet zostało zaszczepionych szczepionką Cervarix®, około 18 tys. szczepionką Gardasil® i blisko 7,5 tys. szczepionką Gardasil9®.

W niniejszej analizie opartej na przeglądzie systematycznym doniesień naukowych przeprowadzono również systematyczne wyszukiwanie **innych przeglądów systematycznych oraz raportów HTA** dotyczących ocenianych interwencji i przedstawiono wnioski z odnalezionych prac. W odnalezionych przeglądach systematycznych nie włączono innych randomizowanych badań klinicznych niż te uwzględnione w niniejszej analizie z wyłączeniem prac oceniających skuteczność szczepień przeciwko HPV również w populacji kobiet w wieku powyżej 26 lat oraz prac skupiających się na ocenie efektywności praktycznej, w których uwzględniano również badania obserwacyjne. Wyniki opisanych przeglądów są zbieżne z wynikami niniejszej analizy, która jest jednak opracowaniem aktualniejszym

i uwzględnia również doniesienia naukowe opublikowane w ostatnich miesiącach oraz wyniki randomizowanych badań klinicznych dla dłuższego okresu obserwacji. Wśród odnalezionych przeglądów systematycznych dwa zostały wykonane przez *The Cochrane Collaboration*, uznanej niezależnej organizacji zajmującej się m.in. wykonywaniem przeglądów systematycznych. Jeden z odnalezionych przeglądów (Arbyn 2018) dotyczący szczepienia przeciwko HPV został poddany krytyce w pracy Jørgensen 2018 [52, 53]. Zarzuty kierowane pod adresem autorów przeglądu *The Cochrane Collaboration* to przede wszystkim:

- nieuwzględnienie w analizie znacznej ilości dostępnych badań,
- błędy w danych uwzględnionych w analizie / nie korzystanie z dostępnych raportów z badań,
- brak porównania z placebo,
- zastosowanie zastępczych punktów końcowych,
- występowanie konfliktu interesów.

Odpowiedź na zarzuty została przedstawiona w publikacji Tovey 2018 [51]. Część z podnoszonych zarzutów została uwzględniona w kolejnych aktualizacjach przeglądu, bez wpływu na zmianę kierunku wnioskowania. Część badań potencjalnie spełniających kryteria włączenia do przeglądu jest nadal w trakcie oceny przez analityków Cochrane. Włączenie niektórych z badań pozostaje nadal kwestią sporną i w ocenie analityków Cochrane zależy od interpretacji zastosowanych kryteriów włączenia i wykluczenia. W przeglądzie Cochrane nie włączono m.in. badań IV fazy, w tym pracy o dużej liczbie próbie (HPV-040). W badaniu tym uczestniczyły osoby obu płci. Badanie to zostało włączone do niniejszej analizy, jednak nie odnaleziono wyników w podgrupie dziewcząt, stąd do analizy wykorzystano jedynie dane dotyczące wpływu szczepionki Cervarix® na przebieg ciąży. Większość badań, których włączenie zakwestionowano nie zostały włączone również do niniejszej analizy z powodu niespełniania kryteriów włączenia lub z powodu braku dostępu do wyników tych badań. Wyjątek stanowiły prace HPV-040, HPV-029, HPV-030, HPV-023, przedłużenie badania HPV-032 - HPV-063, Mugo 2015 (V501-046), które zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Brak badań porównujących szczepionki z placebo (w znakomitej większości w odnalezionych badaniach klinicznych w grupie kontrolnej stosowano adiuwant szczepionkowy zawierający związki glinu lub inną szczepionkę np. przeciwko WZW A) stanowi poważne utrudnienie w ocenie wpływu szczepionek przeciwko HPV na bezpieczeństwo, a wybór komparatora w postaci adiuwantu nie ma uzasadnienia klinicznego [58]. Ocena bezpieczeństwa szczepionek z uwagi na użyte komparatory jest utrudniona, gdyż one same mogą powodować wzrost ryzyka zdarzeń niepożądanych, fałszując prawdziwy profil bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV. Aspekt ten został omówiony w ograniczeniach niniejszej analizy (rozdział powyżej). W niniejszej analizie pod pojęciem placebo rozumiano, tak jak w przeglądzie Cochrane Collaboration, również podanie innej szczepionki bądź

adiuwantu ocenianej szczepionki. Może to być mylące i trzeba mieć na uwadze analizując wyniki przeglądów. Szczegóły jasno opisano także w metodyce niniejszego opracowania (rozdział 4). Wśród odnalezionych badań w ramach niniejszej analizy tylko w jednej włączonej pracy, o niskiej liczbie próbie, w grupie kontrolnej nie podano substancji czynnej (Khatun 2012), inne takie badanie nie spełniało kryteriów włączenia do analizy i zostało z niej wykluczone (Reisinger 2007). Inny zarzut dotyczący oceny skuteczności szczepionek na podstawie zastępczych punktów końcowych jak CIN2+ również został omówiony w ograniczeniach niniejszej analizy. Trzeba jednak podkreślić, że w żadnym z odnalezionych w ramach niniejszej pracy przeglądów systematycznych (rozdział 21.3) opublikowanych w ostatnich 5 latach, nie podważono skuteczności i zasadności stosowania szczepień przeciwko HPV, a pojawiające się pierwsze wyniki badań przesiewowych potwierdzają skuteczność ochronną szczepień w odniesieniu do raka szyjki macicy [48, 49]. Wśród odnalezionych w ramach niniejszej analizy przeglądów systematycznych są też takie, które oceniały efektywność praktyczną szczepień, opierając się w całości lub w części na danych pochodzących tzw. *real world data* (rejstry, badania obserwacyjne). Dane te wspierają wyniki uzyskane w pracach eksperymentalnych, wskazując, że kilkanaście lat szczepień przeciwko HPV stanowi udaną i skuteczną inicjatywę w zakresie zdrowia publicznego. Odnalezione przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa wskazują na brak wpływu szczepień przeciw HPV na wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem, chorób autoimmunologicznych, neurologicznych i innymi rzadkimi chorobami. Wyjątek stanowi praca Jorgensen 2020 [177], gdzie wykazano istotny wzrost ryzyka ciężkich zaburzeń układu nerwowego (RR=1,49 [1,02; 2,16], NNH=1325) u osób poddanych szczepieniu przeciwko HPV oraz praca Rosillon 2020 [184], gdzie u zaszczepionych Cervarix® stwierdzono wzrost ryzyka autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Wyniki rejestru prowadzonego w Danii i Szwecji również nie wskazują na wzrost ryzyka chorób autoimmunologicznych i neurologicznych u kobiet w wieku 18-44 lata zaszczepionych przeciwko HPV. Wykazano jedynie wpływ szczepienia przeciwko HPV na wzrost ryzyka celiakii (RR=1,56 [1,29; 1,89]), co można tłumaczyć sporą liczbą nierozpoznanych przypadków celiakii zwłaszcza w Danii, a wizyty związane ze szczepieniem mogły spowodować uruchomienie procedur skutkujących postawieniem diagnozy [57]. Dane z rejestrów krajowych wskazują, że wśród innych chorób autoimmunologicznych, których wzrost częstości występowania odnotowano po rozpoczęciu szczepień przeciwko HPV (Gardasil®), można wymienić chorobę Behçeta, chorobę Reynauda, cukrzycę typu I, bielactwo nabyte i narkolepsję [66, 67]. Nie stwierdzono spójności między zdarzeniami w zakresie okresu po szczepieniu lub dawki szczepionki bliższej względem wystąpienia zdarzenia, nie można było również zidentyfikować związku przyczynowego pomiędzy szczepieniem a wymienionymi wyżej schorzeniami. Dane brytyjskiej NHS wskazują na brak dowodów na wzrost ryzyka zespołu Guillain-Barré po szczepieniu przeciwko HPV (Cervarix® i Gardasil®) w Anglii [61]. Z kolei wyniki rejestru francuskiego, obejmującego łącznie 2 252 716 dziewcząt, wskazują na brak

wzrostu ryzyka chorób autoimmunologicznych po szczepieniu (Cervarix® i Gardasil®) z wyjątkiem zespołu Guillain-Barré (HR= 3,78 [1,79; 7,98]) [62]. Związek ten wykazano w wielu analizach wrażliwości i był szczególnie widoczny w pierwszych miesiącach po szczepieniu. Wyniki pokazują, że 1–2 przypadków tej choroby na 100 000 zaszczepionych dziewcząt można przypisać szczepionce przeciwko HPV. W pracy Martinez-Lavin 2017, na podstawie danych z badania Joura 2015 [100], wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie zaszczepionej Gardasil9® w porównaniu do grupy, która otrzymała szczepionkę Gardasil®. Autor pracy zwraca uwagę, że innowacyjna szczepionka (Gardasil9®) zawiera dwukrotnie więcej wirusopodobnych cząsteczek oraz związków glinu jako adiuwantu niż poprzednia formuła (Gardasil®). Obliczenia wykonane w ramach niniejszej analizy, jak również wyniki przeglądu systematycznego *The Cochrane Collaboration*, również potwierdzają tę obserwację. W liście Hawkes 2017 autor podkreśla, że wnioski o istotnej statystycznie różnicy pomiędzy szczepionką 9-walentną a 4-walentną w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych nie są uprawnione, gdyż obliczenia nie uwzględniają potencjalnych czynników zakłócających, wśród których wymienia palenie, zakażenia chlamydiami, historię życia seksualnego i stosowanie antykoncepcji), a ciężkie zdarzenia niepożądane obejmują 25 różnych kategorii. Dodatkowo jedynie 25 z 233 zaobserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych wystąpiło w okresie do 15 dni po szczepieniu, a dla części z nich nie ma nawet jasnego biologicznego mechanizmu tłumaczącego związek przyczynowo skutkowy między szczepieniem a wystąpieniem któregośkolwiek z tych zdarzeń. Należy tu zaznaczyć, że w badaniu Joura 2015 nie wskazano na obecność różnic w charakterystyce wyjściowej populacji pomiędzy porównywanymi grupami („*the baseline characteristics were similar in the two vaccination groups*”). W badaniu Joura 2015 autorzy podają jedynie informacje o wystąpieniu 2 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych w każdej z porównywanych grup, które oceniono jako związane ze szczepieniem.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] porównania pośredniego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę bezpieczeństwa w niniejszej analizie oparto przede wszystkim na wynikach badań RCT uwzględnionych w ocenie skuteczności. Dodatkowo rozszerzono ją zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz klinicznych. Na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych o kilkuletnim okresie obserwacji i obejmujących kilkadziesiąt tysięcy osób wykazano, iż szczepionki przeciwko HPV cechują się akceptowalnym klinicznie profilem bezpieczeństwa. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są zdarzenia miejscowe, które ustępują po kilku dniach od podania szczepionki. W przypadku szczepionki Cervarix® nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu ryzyka nowo zdiagnozowanych chorób przewlekłych ani autoimmunologicznych (w badaniach dla szczepionki Gardasil® nie oceniano natomiast występowania tego typu niekorzystnych zdarzeń w badaniach randomizowanych). Dotychczas ani w badaniach klinicznych, ani w rejestrach prowadzonych po dopuszczeniu szczepionek do obrotu, nie stwierdzono istotnego wpływu szczepionek przeciwko HPV na wzrost ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych, ani też ich wpływu na przebieg ciąży lub ryzyko wad wrodzonych u noworodków matek poddanych szczepieniu. W przeglądzie Cochrane stwierdzono wzrost ryzyka zgonu na podstawie badań uwzględniających kobiety w wieku powyżej 25 lat, a więc badań niespełniających kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu (kobiety niekwalifikujące się do szczepień planowanych w ramach PSO w Polsce). Badacze Cochrane stwierdzili, że znaczny odsetek zgonów miał miejsce wiele lat po szczepieniu i z przyczyn niezwiązanych w oczywisty sposób z podawaniem szczepionek [161]. W ramach rejestrów prowadzonych w USA *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS) oraz *Vaccine Safety Datalink* (VSD) nie odnotowano żadnych sygnałów dotyczących podwyższonego ryzyka określonych zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem omdleń) ani zgonów po szczepieniu przeciwko HPV [64, 65]. Warto zauważyć, że szczepionka Cervarix® zawiera nowy typ adiuwantu AS04. W pracy Verstraeten 2009 oceniano zastosowanie tego typu adiuwantu w szczepionkach przeciwko wirusowi HPV, opryszczki (HSV) i WZW B [30]. W analizie tej uwzględniono wyniki dla ponad 65 tys. osób, nie wykazując wzrostu ryzyka zaburzeń autoimmunologicznych u osób, które otrzymały szczepionkę zawierającą adiuwant AS04 w porównaniu do grupy kontrolnej. W innej pracy (Jefferson 2004) stwierdzono, że sole glinu (zastosowane jako element adiuwantu w szczepionce Gardasil®) nie wpływają na wzrost ryzyka ciężkich lub długotrwałych zdarzeń niepożądanych [18].

W pracy Giannini 2006, w której porównywano adiuwant AS04 (połączenie MPL z solami glinu) z solami glinu wykazano natomiast, iż dzięki zastosowanemu w szczepionce Cervarix® adiuwanta możliwa jest poprawa **odpowiedzi immunologicznej** po szczepieniu [15]. Na podstawie wyników odnalezionych w ramach niniejszej analizy badań klinicznych ocenia się, że odpowiedź immunologiczna po szczepieniu szczepionką Cervarix® jest istotnie wyższa niż w przypadku

szczepionki Gardasil®. W opublikowanych badaniach wykazano, że w grupie Cervarix® 100% kobiet pozostało seropozytywnych wobec HPV-16 i HPV-18 w okresie nawet do 10 lat od podania pierwszej dawki. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał IgG przeciwko zarówno HPV-16, jak i HPV-18, indukowanych szczepieniem, osiągnęły wartości maksymalne w 7. miesiącu, a następnie spadały do stałego poziomu utrzymującego się od 18. miesiąca do okresu obserwacji (107-113 mies.). Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał, mierzone przy użyciu testu ELISA, przeciwko obu typom wirusa HPV-16 i HPV-18 były co najmniej wciąż 10-krotnie wyższe niż średnie geometryczne miana (GMT), mierzone przy użyciu testu ELISA, obserwowane u kobiet, które zwalczyły naturalną infekcję wirusem HPV [2]. W przypadku szczepionki Gardasil®, zaobserwowano, że okres odporności uzyskanej w wyniku przyjęcia cyklu 3 dawek wynosi do 14 lat po szczepieniu. Dla okresu obserwacji wynoszącego 10 lat 96-98% osób pozostało seropozytywnych wobec HPV-16 oraz 60-78% wobec HPV-18 [3]. W badaniach klinicznych dla porównania szczepionki Cervarix® z placebo oraz Gardasil® z placebo stosowano inne testy do oceny immunogenności, dlatego wnioski odnośnie względnego stopnia odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu obiema szczepionkami należy oprzeć na wynikach badań bezpośrednio porównujących obie szczepionki. Wyniki przeprowadzonych w ramach niniejszej pracy obliczeń wskazują na pewną przewagę szczepionki Cervarix® nad szczepionką Gardasil® w odniesieniu do immunogenności wobec serotypu HPV-18, jak również serotypów reagujących krzyżowo (np. HPV-45, HPV-31). Schiller i Lowy wskazywali, iż w przypadku, gdy dwie szczepionki są takie same w pozostałych parametrach, należałoby faworyzować szczepionkę, która cechuje się lepszą immunogennością. W przypadku szczepionek przeciwko HPV nie określono do tej pory minimalnego poziomu przeciwciał koniecznego do zapewnienia ochrony przed zmianami przednowotworowymi ani rakiem szyjki macicy lub przed przetrwałymi zakażeniami związanymi z typami HPV objętymi szczepionką, jednak ocenia się, że im wyższe poziomy przeciwciał, tym lepsza ochrona przed infekcją. Wysoki i utrzymujący się poziom przeciwciał przeciwko HPV jest uważany za najlepszy surogat ochrony przed infekcją HPV po szczepieniu [23, 27]. W pracy Lockett 2016 ponadto zauważono, że istnieje również pewna niepewność, czy dodanie dodatkowych typów wirusa do szczepionki nie wywołuje interferencji w odpowiedzi immunologicznej i nie obniża długoterminowej odpowiedzi swoistej dla danego typu wirusa. Jeśli immunogenność szczepionki z czasem słabnie, wpływ na raka szyjki macicy może być mniejszy niż przewidują to obecnie dostępne dane [54].

W większości uwzględnionych w analizie badań klinicznych uczestniczyły **kobiety starsze**, niż to zakłada projekt programu szczepień populacyjnych w Polsce, aczkolwiek odnaleziono również prace, w których uczestniczyły dziewczęta w wieku pomiędzy 9 a 15 rokiem życia. W badaniach tych oceniano bezpieczeństwo oraz immunogenność szczepionek. Wyniki w tej podgrupie wiekowej były zbliżone do wyników badań uwzględniających młodzież i młode kobiety. Odnalezione badania wskazują, że kobiety w szerokim przedziale wiekowym mogą odnieść korzyści ze szczepienia

przeciwko HPV (wyniki badania VIVIANE, w którym uczestniczyły również kobiety w wieku powyżej 45 lat, wskazują na zmniejszenie ryzyka CIN1+ u kobiet zaszczepionych) [31]. Docelową grupą w programach profilaktycznych są jednak kobiety przed inicjacją seksualną, gdyż ocenia się, iż szczepienie w tej grupie może przynieść największe korzyści. Korzyści w tej grupie wiekowej wiążą się z siłą odpowiedzi immunologicznej, możliwością zaszczepienia przed potencjalną ekspozycją na HPV oraz w połączeniu z innymi szczepieniami stosowanymi w tym wieku w ramach jednej wizyty w punkcie szczepień. Przy czym należy podkreślić, że fakt zaszczepienia przeciwko HPV nie powoduje wzrostu aktywności seksualnej, w tym ryzykownych zachowań seksualnych u młodych osób, co było przedmiotem wielu badań [59, 60].

Badania pokazały, że szczepienie przeciwko HPV jest również skuteczne w grupie kobiet, które były **zarażone HPV przed szczepieniem**. Często zdarza się, że poziom przeciwciał przeciwko HPV indukowany naturalnym zakażeniem jest niewystarczający i nie zabezpiecza przed ponowną infekcją. W badaniu PATRICIA wykazano, że u kobiet wyjściowo seropozytywnych i DNA negatywnych, po szczepieniu uzyskano zbliżony poziom przeciwciał jak u kobiet, które nie miały kontaktu z wirusem przed szczepieniem (seronegatywnych i DNA negatywnych). Nie zaobserwowano również różnic w bezpieczeństwie w obu podgrupach. W przypadku natomiast kobiet DNA pozytywnych szczepienie wydaje się nie mieć uzasadnienia. Zgodnie z ChPL Cervarix® jest stosowany tylko jako metoda profilaktyki i nie ma wpływu na aktywne infekcje wirusem HPV ani na rozwinięte już choroby.

Szczepionki Cervarix® i Gardasil® zapewniają również tzw. **ochronę krzyżową** przeciw infekcjom oraz zmianom chorobowym związanym z niektórymi typami wirusa HPV niezawartymi w szczepionce u osób DNA negatywnych względem tych typów wirusa przed szczepieniem. Oprócz istotnego wpływu na zmniejszenie częstości występowania zmian chorobowych (CIN, przetrwałe infekcje) związanych ogółem z innymi typami wirusa HPV niż typy HPV-16 i HPV-18, obserwowano również, iż szczepionka Cervarix® w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko rozwoju zmian związanych z poszczególnymi typami HPV, szczególnie typem HPV-33 oraz HPV-31 [155] (ocena wpływu szczepienia na występowanie zmian chorobowych związanych z poszczególnymi typami HPV nie była przedmiotem niniejszej analizy; w pracy analizowano występowanie zmian chorobowych związanych z HPV-16/18, zmian chorobowych niezależnie od typu wirusa HPV oraz zmian chorobowych związanych z innymi niż HPV-16/18 grupami typów wirusa HPV (podstawowe analizy w większości badań klinicznych), ponieważ **przy podejmowaniu decyzji o finansowaniu szczepienia przeciwko HPV ze środków publicznych należy brać pod uwagę całkowity wpływ szczepionki na ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy, niezależnie od związku choroby z którymkolwiek typem wirusa HPV**). W niniejszej pracy wykazano pewną przewagę szczepionki Cervarix® w zakresie protekcji krzyżowej w porównaniu do szczepionki Gardasil®. Do podobnych wniosków doszli autorzy opracowania Malagon 2012 [55], stwierdzając, że szczepionka Cervarix®

cechuje się wyższą skutecznością niż szczepionka Gardasil® w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka przetrwałych 6-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-31 ($p=0,003$), przetrwałych 6-miesięcznych infekcji wirusowych związanych z zakażeniem HPV-45 ($p=0,0003$), CIN2+ związanych z zakażeniem HPV-33 ($p=0,02$) oraz CIN2+ związanych z zakażeniem HPV-45 ($p=0,04$). Autorzy podkreślali, że różnice pomiędzy porównywanymi szczepionkami nie były znaczne i mogły wynikać z różnic w metodyce uwzględnionych w analizie badań. Wskazano także, iż różnice pomiędzy szczepionkami mogą wynikać z odmiennych adiuwantów. W badaniu porównującym bezpośrednio obie szczepionki (badanie HPV-010) wykazano wyższą odpowiedź limfocytów T specyficznych dla HPV-31 oraz HPV-45 u kobiet z grupy Cervarix®. Różnice w zakresie metodyki we włączonych badaniach mogą potwierdzać zaobserwowane znaczne różnice w ryzyku wyjściowym (w grupach referencyjnych). W badaniu FUTURE I/II do testów w kierunku infekcji używano materiału pobranego z szyjki macicy, pochwy oraz okolic okołodbytnicznych, natomiast w badaniu PATRICIA ograniczono się do materiału wydzieliny szyjki macicy. Zaobserwowane różnice w ryzyku wyjściowym mogą również wynikać z czułości i swoistości testów zastosowanych do detekcji infekcji wirusowych. W pracy Malagon 2012 zaobserwowano również, że skuteczność szczepionki Cervarix® w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka przetrwałych infekcji związanych z zakażeniem HPV-31 i HPV-45 wydaje się spadać wraz z wydłużaniem się okresu obserwacji, co może sugerować zanik ochrony krzyżowej, jednak jak podkreślali autorzy badania, aktualne dane nie pozwalają w pełni na ustalenie czasu trwania ochrony krzyżowej, a powyższe wnioski uznano za wstępne i wymagające potwierdzenia. Jak wskazano w pracy Lockett 2016 istnieją dowody wskazujące na słabnięcie odpowiedzi immunologicznej przeciwko typom wirusa niezawartymi w szczepionce Cervarix® a reagującymi krzyżowo, jednak dla typu HPV-45 wykazano zmniejszenie częstości zakażeń w okresie obserwacji wynoszącym 9,4 lata, w przypadku szczepionki Gardasil® skuteczność ochrony krzyżowej w dłuższym horyzoncie czasowym nie jest znana [54].

Należy pamiętać, że szczepienie przeciwko HPV-16/18 **nie eliminuje konieczności wykonywania badań cytologicznych**. Szczepienie nie zabezpiecza w 100% przed rakiem szyjki macicy i innymi chorobami, bowiem są znane inne, oprócz zakażenia HPV, czynniki ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy i pozostałe schorzenia, którym ma zapobiegać szczepionka. Skuteczność samego szczepienia również nie jest 100%. Może się okazać, że zaszczepiona osoba została wcześniej zainfekowana wirusem HPV, co wobec braku dowodów na działanie lecznicze szczepionki, może nie zapobiec rozwojowi zakażenia i powstania zmian dysplastycznych czy przetrwałych infekcji. Z drugiej strony nie można też twierdzić, że profilaktyczne badania cytologiczne, których skuteczność w redukcji zachorowań i śmiertelności z powodu raka szyjki macicy jest nie do przecenienia, eliminują potrzebę szczepień przeciwko HPV. Należy tu podkreślić, że badania cytologiczne nie pozwalają na wykrywanie innych niż rak szyjki macicy nowotworów okolicy płciowo-odbytniczej (raka sromu, pochwy, penisa

czy odbytu) oraz jamy ustnej i gardła związanych z zakażeniem HPV. Zmiany wysokiego ryzyka (CIN2/3) wykrywane w badaniach cytologicznych, które zwykle inicjują rozpoczęcie leczenia, to te same zmiany przedrakowe, które były używane jako punkty końcowe w wielu badaniach klinicznych nad szczepionką przeciwko HPV. Często spotykane twierdzenie, że te punkty końcowe nie są odpowiednie do oceny skuteczności szczepień przeciwko HPV jako metody zapobiegania rakowi, byłoby podobne do stwierdzenia, że badania cytologiczne nie zapobiegły żadnym przypadkom raka szyjki macicy, a jedynie służyły jako mechanizm leczenia zmian o dużym stopniu ryzyka [63].

W pracy Szarewski 2012 autorka wskazuje, że **największe korzyści ze szczepienia** można odnieść w krajach, gdzie nie ma programów skriningowych (lub źle funkcjonują), aczkolwiek w krajach, gdzie takie programy istnieją i dobrze funkcjonują, szczepienie (przy wysokiej wyszczepialności) również przynosi korzyści, redukując liczbę nieprawidłowych wyników cytologicznych, a co się z tym wiąże badań kolposkopowych oraz konieczności zastosowania leczenia. W Polsce, pomimo programów profilaktycznych, zachorowalność i umieralność z powodu raka szyjki macicy jest wysoka w porównaniu do krajów Europy Zachodniej, dlatego niewątpliwie program profilaktyki pierwotnej mógłby przynieść wymierne korzyści w tym obszarze [56].

W przypadku szczepień z zastosowaniem **schematu kilkudawkowego** problemem może być uzyskanie u wszystkich osób wyszczepienia wszystkimi dawkami szczepionki. Jak wykazano jednak w odnalezionych badaniach klinicznych, ryzyko zachorowań związanych z infekcją HPV nie jest wyższe w grupie stosującej schemat 2-dawkowy w porównaniu z grupą stosującą schemat 3-dawkowy. Nie wykazano również wyższości schematu 3-dawkowego względem schematu 2-dawkowego Cervarix® w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej przeciwko HPV-16 i HPV-18. Obecnie w wielu krajach stosuje się schemat 2-dawkowy niezależnie od zastosowanej w ramach programu szczepionki.

18. Bibliografia

Problem zdrowotny, interwencje, metodyka, poszerzona ocena bezpieczeństwa, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016; http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp: 25.07.2020]
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cervarix - https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.12.2020]
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gardasil - https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.12.2020]
4. EMA. Cervarix. Procedural steps taken and scientific information after the authorization - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000721/WC500024639.pdf [dostęp: 14.11.2020]
5. EMA. European Medicines Agency recommends continued vaccination with Gardasil - <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-continued-vaccination-gardasil> [dostęp 14.11.2020]
6. EMA. European Medicines Agency replies to concerns of Sane Vax Inc. - <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-replies-concerns-sane-vax-inc> [dostęp 14.11.2020]
7. EMA. European Medicines Agency statement on the safety of Gardasil - <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-statement-safety-gardasil> [dostęp 14.11.2020]
8. EMA. Gardasil. Procedural steps taken and scientific information after the authorization - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000703/WC500021147.pdf [dostęp 14.11.2020]
9. EMA. Gardasil9. Procedural steps taken and scientific information after the authorization - https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/gardasil-9-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp 14.11.2020]
10. EMA. HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS - <https://www.ema.europa.eu/en/news/hpv-vaccines-ema-confirms-evidence-does-not-support-they-cause-crps-pots> [dostęp: 14.11.2020]
11. FDA. Cervarix – <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/cervarix> [15.11.2020]
12. FDA. Gardasil - <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil> [dostęp: 15.11.2020]
13. FDA. Gardasil Vaccine Safety. Information from FDA and CDC on the Safety of Gardasil Vaccine - 02/01/2018 - <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/gardasil-vaccine-safety> [dostęp 15.11.2020]
14. FDA. Gardasil9 – <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil-9> [dostęp: 15.11.2020]
15. Giannini SL, Hanon E, Moris P et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only; *Vaccine* 2006 (24):5937–5949.
16. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. www.training.cochrane.org/handbook [dostęp: 15.11.2020]
17. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
18. Jefferson T, Rudin M, and Di Pietrantonj C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. *The Lancet Infectious Diseases* 2004, 4(2):84-90.
19. Krzakowski M (red.), *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok* (<http://onkologia.zalecenia.med.pl/>); Kornafel J., Mądry R. (red.) *Nowotwory kobiecego układu płciowego* -

- http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_2013_0301.pdf [dostęp: 14.08.2020]
20. Krzakowski M (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok (<http://onkologia.zalacenia.med.pl/>); Potemski P., Polkowski W. (red.) Nowotwory układu pokarmowego - http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf [dostęp: 14.08.2020]
 21. Macioch T, Niewada M, Wierzba W et al. Zapobieganie chorobom zależnym od zakażenia HPV – aspekty kliniczne i ekonomiczne stosowania szczepień profilaktycznych. *Curr Gynecol. Oncol.* 2010, 8(2):69-81.
 22. NIZP-PZH. Biuletyn „Szczepienia ochronne w Polsce” - http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html [dostęp: 15.11.2020]
 23. Pichichero ME. Booster Vaccinations: can immunologic memory outpace disease pathogenesis? *Pediatrics* 2009;124(6):1633-41.
 24. Pracownia HTA. Analiza problemu decyzyjnego. Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego Cervarix® w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu (Kraków, luty 2021 r.)
 25. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii - <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 22.11.2020]
 26. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*Dz.U. 2021 poz. 74*)
 27. Schiller JT, Lowy DR. Immunogenicity testing in human papillomavirus virus-like-particle vaccine trials; *J Infect Dis* 2009;200(2):166-71.
 28. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct;62(10):1013-20.
 29. URPL. Informacja Europejskiej Agencji Leków odnośnie szczepień przeciw HPV: dostępne dane nie potwierdzają związku między szczepieniem a wystąpieniem zespołów CRPS i POTS - <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-europejskiej-agencji-lek%C3%B3w-odno%C5%9Bnie-szczepie%C5%84-przeciw-hpv-dost%C4%99pne-dane-nie-potwierdzaj%C4%85> [dostęp: 13.11.2020]
 30. 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. *Vaccine.* 2008 Dec 2;26(51):6630-8.
 31. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Oct;16(10):1154-1168.
 32. WHO. Safety of human papillomavirus vaccines – https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/en/ [dostęp: 16.11.2020]
 33. WHO. Human papilloma virus vaccines and infertility - <https://www.who.int/publications/m/item/human-papilloma-virus-vaccines-and-infertility> [dostęp: 16.11.2020]
 34. WHO. Communication about the safety of human papillomavirus vaccines - https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/July_2019/en/ [dostęp: 16.11.2020]
 35. WHO. Safety update of HPV vaccines - https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/ [dostęp: 16.11.2020]
 36. WHO. Safety of HPV vaccines - https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Dec_2015/en/ [dostęp: 16.11.2020]
 37. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine safety Statement on Safety of HPV vaccines 17 December 2015 - https://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPV_statement_17Dec2015.pdf?ua=1 [dostęp: 16.11.2020]
 38. WHO. Human papillomavirus vaccines safety (HPV)- https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/dec_2013/en/ [dostęp: 16.11.2020]
 39. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination - https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf?ua=1 [dostęp: 16.11.2020]
 40. WHO. GACVS Safety update on HPV Vaccines - https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Dec_2013_HPV_France_Dec20_Final.pdf?ua=1 [dostęp: 16.11.2020]
 41. WHO. Update on human papillomavirus vaccines - https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Jun_2013/en/ [dostęp: 16.11.2020]

42. WHO. GACVS Safety update on HPV Vaccines - https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/130619_HPV_VaccinesGACVSv2.pdf?ua=1 [dostęp: 16.11.2020]
43. WHO. Safety of human papillomavirus vaccines - https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Jun_2009/en/ [dostęp: 16.11.2020]
44. WHO. Safety of human papillomavirus vaccines - https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Dec_2008/en/ [dostęp: 16.11.2020]
45. WHO. Safety of human papillomavirus vaccine - https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Jun_2007/en/ [dostęp: 16.11.2020]
46. WHO. Human papillomavirus (HPV) position paper. who, 2017. http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hpv/en/ [dostęp: 07.01.2021]
47. IARC HPV Working Group. Primary end-points for Prophylactic HPV Vaccine Trials [Internet]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2014 -<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304971/> [dostęp: 07.01.2021]
48. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-1348.
49. Guo F, Cofie LE, Berenson AB. Cervical cancer incidence in young U.S. females after human papillomavirus vaccine introduction. *Am J Prev Med*. 2018;55(2):197–204.
50. Prabhu M, Eckert LO. Development of World Health Organization (WHO) recommendations for appropriate clinical trial endpoints for next-generation Human Papillomavirus (HPV) vaccines. *Papillomavirus Res*. 2016 Dec;2:185-189.
51. Tovey D, Soares-Weiser K. Cochrane’s Editor in Chief responds to a BMJ EvidenceBased Medicine article criticizing the Cochrane Review of HPV vaccines. https://www.cochrane.org/sites/default/files/public/uploads/cochrane_hpv_response_3sep18.pdf [dostęp: 08.01.2021]
52. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evid Based Med*. 2018 Oct;23(5):165-168.
53. Jørgensen LJ, Gøtzsche PC, Jefferson T. Response to the Cochrane editors. <https://blogs.bmj.com/bmjebmspotlight/2018/09/23/response-to-cochrane-editors-jorgensen-gotszche-and-jefferson/> [dostęp: 08.01.2021]
54. Luckett R, Feldman S. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Jun 2;12(6):1332-42.
55. 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. *Lancet Infect Dis*. 2012 Oct;12(10):781-9.
56. Szarewski A. Cervarix®: a bivalent vaccine against HPV types 16 and 18, with cross-protection against other high-risk HPV types. *Expert Rev Vaccines*. 2012 Jun;11(6):645-57.
57. Hviid A, Svanström H, Scheller NM, et al. Human papillomavirus vaccination of adult women and risk of autoimmune and neurological diseases. *J Intern Med*. 2018 Feb;283(2):154-165
58. Doshi P, Bourgeois F, Hong K, et al. Adjuvant-containing control arms in pivotal quadrivalent human papillomavirus vaccine trials: restoration of previously unpublished methodology. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2020;25:213-219.
59. Coles VA, Patel AS, Allen FL, Keeping ST, Carroll SM. The association of human papillomavirus vaccination with sexual behaviours and human papillomavirus knowledge: a systematic review. *Int J STD AIDS*. 2015;26(11):777–88
60. Kasting ML, Shapiro GK, Rosberger Z, Kahn JA, Zimet GD. Tempest in a teapot: A systematic review of HPV vaccination and risk compensation research. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(6):1435–50.
61. Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017 Mar 23;35(13):1729-1732.
62. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine*. 2017 Aug 24;35(36):4761-4768.
63. Bednarczyk RA. Addressing HPV vaccine myths: practical information for healthcare providers. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(7-8):1628-1638.
64. Arana JE, Harrington T, Cano M, et al. Postlicensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015. *Vaccine*. 2018;36(13):1781–88.
65. Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*. 2011;29(46):8279–84.
66. Klein NP, Hansen J, Chao C, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(12):1140–48
67. Frisch M, Besson A, Clemmensen KKB, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in boys and risk of autoimmune diseases, neurological diseases and venous thromboembolism. *Int J Epidemiol*. 2018;47 (2):634–41.

Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy

68. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol.* 2015 Apr;22(4):361-73.
69. Ault KA, Joura EA, Kjaer SK, et al. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Int J Cancer* 2011 Mar 15;128(6):1344-53.
70. Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, et al. Multisite HPV16/18 Vaccine Efficacy Against Cervical, Anal, and Oral HPV Infection. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Oct 14;108(1):djv302.
71. Bi D, Apter D, Eriksson T, et al. Safety of the AS04-adjuvanted human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in adolescents aged 12-15 years: end-of-study results from a community-randomized study up to 6.5 years. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Jun 2;16(6):1392-1403.
72. 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. *Journal of Infectious Diseases* (2009) 199:7 (926-935).
73. Chen YH, Gesser R, Luxembourg A. A seamless phase IIB/III adaptive outcome trial: design rationale and implementation challenges. *Clin Trials.* 2015 Feb;12(1):84-90.
74. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins C.M. et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* (2010) 28:38 (6247-6255).
75. Draper E, Bissett SL, Howell-Jones R, et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix(®) and Gardasil(®) Human Papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. *PLoS One.* 2013 May 1;8(5):e61825.
76. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: Follow-up from months 12-24 in a phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines* (2011) 7:12 (1343-1358).
77. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix(trademark) and Gardasil(registered trademark) human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines* (2009) 5:10 (705-719).
78. Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A, et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(12):3435-45.
79. Einstein MH, Levin MJ, Chatterjee A, et al. Comparative humoral and cellular immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: follow-up through Month 48 in a Phase III randomized study. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(12):3455-65.
80. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines* (2011) 7:12 (1359-1373).
81. Frederick PJ, Huh WK. Evaluation of the interim analysis from the PATRICIA study group: Efficacy of a vaccine against HPV 16 and 18. *Expert Review of Anticancer Therapy* (2008) 8:5 (701-705).
82. FUTURE I II Study Group. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)* (2010) 341 (c3493).
83. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine* (2007) 356:19 (1928-1943).
84. 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. *Clinical and Vaccine Immunology* (2007) 14:6 (792-795).
85. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, et al. HPV PATRICIA Study Group. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer.* 2016 Dec 15;139(12):2812-2826.
86. Godi A, Bissett SL, Miller E, Beddows S. Relationship between Humoral Immune Responses against HPV16, HPV18, HPV31 and HPV45 in 12-15 Year Old Girls Receiving Cervarix® or Gardasil® Vaccine. *PLoS One.* 2015 Oct 23;10(10):e0140926.
87. Godi A, Panwar K, Haque M, et al. Durability of the neutralizing antibody response to vaccine and non-vaccine HPV types 7 years following immunization with either Cervarix® or Gardasil® vaccine. *Vaccine.* 2019 Apr 24;37(18):2455-2462.

88. 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) 364:9447 (1757-1765).
89. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4(middle dot)5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* (2006) 367:9518 (1247-1255).
90. Haskins-Coulter T, Southern J, Andrews N, Miller E. Reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) vaccines in a randomized single blind trial in healthy UK adolescent females. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Jun 3;13(6):1-9.
91. Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov*. 2011 Oct;1(5):408-19.
92. Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine* (2008) 26:37 (4795-4808).
93. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013 Jul 17;8(7):e68329.
94. Herrin DM, Coates EE, Costner PJ, et al. Comparison of adaptive and innate immune responses induced by licensed vaccines for Human Papillomavirus. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(12):3446-54.
95. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: A randomized trial. *Journal of the American Medical Association* (2007) 298:7 (743-753).
96. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine*. 2014 Sep 3;32(39):5087-97.
97. Huang LM, Puthanakit T, Cheng-Hsun C, et al. Sustained Immunogenicity of 2-dose Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine Schedules in Girls Aged 9-14 Years: A Randomized Trial. *J Infect Dis*. 2017 Jun 1;215(11):1711-1719.
98. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2143-2159.
99. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* (2008) 26:52 (6844-6851).
100. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):711-23.
101. 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. *International Journal of Gynecological Cancer* (2008) 18:5 (1013-1019).
102. Khatun S, Akram Hussain SM, Chowdhury S, et al. Safety and immunogenicity profile of human papillomavirus-16/18 as04 adjuvant cervical cancer vaccine: A randomized controlled trial in healthy adolescent girls of Bangladesh. *Japanese Journal of Clinical Oncology* (2012) 42:1 (36-41).
103. Kim SC, Song YS, Kim YT, et al. Human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Immunogenicity and safety in 15-25 years old healthy Korean women. *Journal of Gynecologic Oncology* (2011) 22:2 (67-75).
104. Kim YJ, Kim KT, Kim JH, et al. Vaccination with a human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in Korean girls aged 10-14 years. *Journal of Korean Medical Science* (2010) 25:8 (1197-1204).
105. Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04Adjuvanted vaccine in japanese women. *International Journal of Gynecological Cancer* (2009) 19:5 (905-911).
106. 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. *International Journal of Gynecological Cancer* (2010) 20:3 (404-410).
107. 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. *International Journal of Gynecological Cancer* (2010) 20:5 (847-855).
108. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25years old enrolled in a clinical study. *Cancer Science* (2011) 102:4 (877-882).

109. Konno R, Yoshikawa H, Okutani M, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(7):1781-94.
110. Kreimer AR, Gonzalez P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: A nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *The Lancet Oncology* (2011) 12:9 (862-870).
111. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *Journal of the National Cancer Institute* (2011) 103:19 (1444-1451).
112. Lang Kuhs KA, Gonzalez P, Rodriguez AC, et al. Reduced prevalence of vulvar HPV16/18 infection among women who received the HPV16/18 bivalent vaccine: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *J Infect Dis.* 2014 Dec 15;210(12):1890-9.
113. Lang Kuhs KA, Porras C, Schiller JT, et al. Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates. *Am J Epidemiol.* 2014 Sep 15;180(6):599-607.
114. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, 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. *The Lancet Oncology* (2012) 13:1 (89-99).
115. Lehtinen M, Eriksson T, Apter D, et al. Safety of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in adolescents aged 12-15 years: Interim analysis of a large community-randomized controlled trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Dec;12(12):3177-3185.
116. Lehtinen M, Apter D, Baussano I, et al. Characteristics of a cluster-randomized phase IV human papillomavirus vaccination effectiveness trial. *Vaccine.* 2015 Mar 3;33(10):1284-90.
117. Leung TF, Liu AP, Lim FS, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 12 from a randomized trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(7):1689-702.
118. Leung TF, Liu AP, Lim FS, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and 4vHPV vaccine administered according to two- or three-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 36 from a randomized trial. *Vaccine.* 2018 Jan 2;36(1):98-106.
119. Luxembourg A, Bautista O, Moeller E, et al. Design of a large outcome trial for a multivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine. *Contemp Clin Trials.* 2015 May;42:18-25.
120. Mugo N, Ansah NA, Marino D, et al. Evaluation of safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in healthy females between 9 and 26 years of age in Sub-Saharan Africa. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(6):1323-30.
121. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *Journal of the National Cancer Institute* (2010) 102:5 (325-339).
122. Murata S, Shirakawa M, Sugawara Y, Shuto M, Sawata M, Tanaka Y. Post-hoc analysis of injection-site reactions following vaccination with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese female clinical trial participants. *Papillomavirus Res.* 2020 Dec;10:100205.
123. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(8):2147-62.
124. Olsson SE, Villa LL, Costa RLR, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* (2007) 25:26 (4931-4939).
125. 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) 369:9580 (2161-2170).
126. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet* (2009) 374:9686 (301-314).
127. Palmroth J, Merikukka M, Paavonen J, et al. Occurrence of vaccine and non-vaccine human papillomavirus types in adolescent Finnish females 4 years post-vaccination. *Int. J. Cancer:* 131, 2832–2838 (2012).
128. Panagiotou OA, Befano BL, Gonzalez P, et al. Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV Vaccine Trial. *BMJ.* 2015 Sep 7;351:h4358.
129. Pedersen C, Breindahl M, Aggarwal N, et al. Randomized trial: Immunogenicity and safety of coadministered human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and combined hepatitis A and B vaccine in girls. *Journal of Adolescent Health* (2012) 50:1 (38-46).

130. Puthanakit T, Huang LM, Chiu CH, et al. Randomized Open Trial Comparing 2-Dose Regimens of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Girls Aged 9-14 Years Versus a 3-Dose Regimen in Women Aged 15-25 Years. *J Infect Dis.* 2016 Aug 15;214(4):525-36.
131. Rivera Medina DM, Valencia A, de Velasquez A, Huang LM, et al. Safety and Immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: A Randomized, Controlled Trial in Adolescent Girls. *Journal of Adolescent Health* (2010) 46:5 (414-421).
132. Romanowski B, de Borba PC, Naud PS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *The Lancet* (2009) 374:9706 (1975-1985).
133. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study *Human Vaccines* (2011) 7:12 (1374-1386).
134. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(5):1155-65.
135. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson L, et al. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(1):20-9.
136. Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Up to 8.4 years of follow-up. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* (2012) 8:3 (390-397).
137. Sangar VC, Ghongane BB, Gupte R, et al. Comparison of post-licensure safety surveillance of bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines in healthy mumbai women. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* (2015) 7:3 (437-442).
138. Schmeink CE, Bekkers RLM, Josefsson A, et al. Co-administration of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine with hepatitis B vaccine: Randomized study in healthy girls. *Vaccine* (2011) 29:49 (9276-9283).
139. Schwarz TF, Huang LM, Medina DMR, et al. Four-year follow-up of the immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine when administered to adolescent girls aged 10-14 years. *Journal of Adolescent Health* (2012) 50:2 (187-194).
140. Sigurdsson K, Sigvaldason H, Gudmundsdottir T, et al. The efficacy of HPV 16/18 vaccines on sexually active 18-23 year old women and the impact of HPV vaccination on organized cervical cancer screening. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (2009) 88:1 (27-35).
141. Sow PS, Watson-Jones D, Kiviat N et al. Safety and Immunogenicity of Human Papillomavirus-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: A Randomized Trial in 10-25-Year-Old HIV-Seronegative African Girls and Young Women. *J Infect Dis.* 2013 Jun 1;207(11):1753-63.
142. Szarewski A, Poppe WAJ, Skinner SR, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *International Journal of Cancer* (2012) 131:1 (106-116).
143. Szarewski A, Skinner SR, Garland SM, et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation. *J Infect Dis.* 2013 Nov 1;208(9):1391-6.
144. Tota JE, Struyf F, Merikukka M, et al. Evaluation of Type Replacement Following HPV16/18 Vaccination: Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Jan 28;109(7):djw300.
145. Tota JE, Struyf F, Sampson JN, et al. Efficacy of the AS04-Adjuvanted HPV16/18 Vaccine: Pooled Analysis of the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Randomized Controlled Trials. *J Natl Cancer Inst.* 2020 Aug 1;112(8):818-828.
146. Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Sep;34(9):992-8.
147. 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) 24:27-28 (5571-5583).
148. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. A quadrivalent vaccine prevented persistent infection and disease associated with HPV types 6, 11, 16, and 18. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology* (2005) 7:3 (160-161).
149. Villa LL, Costa RLR, 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. *British Journal of Cancer* (2006) 95:11 (1459-1466).
150. Villa LL, Costa RLR, 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. *Lancet Oncology* (2005) 6:5 (271-278).

151. Villa LL, Perez G, Kjaer SK, et al. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV Infection. *Journal of Infectious Diseases* (2007) 196:10 (1438-1446).
152. Villa LL, Perez G, Kjaer SK, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine* (2007) 356:19 (1915-1927).
153. Watson-Jones D, Baisley K, Brown J, et al. High prevalence and incidence of human papillomavirus in a cohort of healthy young African female subjects. *Sex Transm Infect.* 2013 Aug;89(5):358-65.
154. 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) 26:5 (686-696).
155. Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, 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. *The Lancet Oncology* (2012) 13:1 (100-110).
156. 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. *Journal of Infectious Diseases* (2009) 199:7 (936-944).
157. Woodhall S, Eriksson T, Nyknen AM, et al. Impact of HPV vaccination on young women's quality of life A five year follow-up study. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* (2011) 16:1 (3-8).
158. Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y, 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 Apr;104(4):465-72.
159. Zhu F, Li J, Hu Y, Zhang X, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese girls and women aged 9 to 45 years. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(7):1795-806.

Opracowania wtórne włączone do analizy

160. Angioli R, Lopez S, Aloisi A, Terranova C, De Cicco C, et al. Ten years of HPV vaccines: State of art and controversies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Jun;102:65-72.
161. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 9;5(5):CD009069.
162. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garrity C, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Nov 22;2019(11):CD013479.
163. Coelho PL, da Silva Caletini GL, Alvo FS, de Moura Freitas JM, Castro PM, Konstantyner T. Segurança da vacina papillomavirus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante): revisão sistemática e metanálise [Safety of human papillomavirus 6, 11, 16 and 18 (recombinant): systematic review and meta-analysis]. *Rev Paul Pediatr.* 2015 Dec;33(4):474-82.
164. Costa APF, Cobucci RNO, da Silva JM, da Costa Lima PH, Giraldo PC, Gonçalves AK. Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-analysis of Randomized Trials. *J Immunol Res.* 2017;2017:3736201.
165. D'Addario M, Redmond S, Scott P, Egli-Gany D, Riveros-Balta AX, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2017 May 19;35(22):2892-2901.
166. Di Mario S, Basevi V, Lopalco PL, Balduzzi S, D'Amico R, Magrini N. Corrigendum to "Are the Two Human Papillomavirus Vaccines Really Similar? A Systematic Review of Available Evidence: Efficacy of the Two Vaccines against HPV". *J Immunol Res.* 2017;2017:4583487.
167. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015 May;15(5):565-80.
168. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019 Aug 10;394(10197):497-509.
169. Foerster V, Khangura S, Severn M. HPV Vaccination in Men: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. CADTH rapid response report: summary with critical appraisal). ISSN: 1922-8147.
170. García-Perdomo HA, Osorio JC, Fernandez A, Zapata-Copete JA, Castillo A. The effectiveness of vaccination to prevent the papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2019 Jan;147:e156.
171. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis.* 2016 Aug 15;63(4):519-27.

172. Genovese C, La Fauci V, Trimarchi G, et al. HPV vaccine and neurological diseases: systematic review and meta-analysis of the literature. *Acta Medica Mediterranea*, 2019, 35: 2203.
173. Genovese C, LA Fauci V, Squeri A, Trimarchi G, Squeri R. HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Prev Med Hyg*. 2018 Sep 28;59(3):E194-E199.
174. Haghshenas MR, Mousavi T, Kheradmand M, Afshari M, Moosazadeh M. Efficacy of Human Papillomavirus L1 Protein Vaccines (Cervarix and Gardasil) in Reducing the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Meta-analysis. *Int J Prev Med*. 2017 Jun 1;8:44.
175. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Med*. 2018 Jul 18;16(1):110.
176. Jiang HY, Shi YD, Zhang X, Pan LY, Xie YR, et al. Human papillomavirus vaccination and the risk of autoimmune disorders: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 21;37(23):3031-3039.
177. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports. *Syst Rev*. 2020 Feb 28;9(1):43.
178. Li Y, Zhu P, Wu M, Zhang Y, Li L. Immunogenicity and safety of human papillomavirus vaccine coadministered with other vaccines in individuals aged 9-25 years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020 Jan 10;38(2):119-134.
179. Lukács A, Máté Z, Farkas N, Mikó A, Tenk J, et al. The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2020 May 28;20(1):691.
180. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*. 2018 Aug 6;36(32 Pt A):4806-4815.
181. Meggiolaro A, Migliara G, La Torre G. Association between Human Papilloma Virus (HPV) vaccination and risk of Multiple Sclerosis: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 May 4;14(5):1266-1274.
182. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, et al. Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases-A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2018 Jun;132:108-118.
183. Ogawa Y, Takei H, Ogawa R, Mihara K. Safety of human papillomavirus vaccines in healthy young women: a meta-analysis of 24 controlled studies. *J Pharm Health Care Sci*. 2017 Jul 11;3:18.
184. Rosillon D, Willame C, Tavares Da Silva F, Guignard A, Caterina S, et al. Meta-analysis of the risk of autoimmune thyroiditis, Guillain-Barré syndrome, and inflammatory bowel disease following vaccination with AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020 Sep;29(9):1159-67.
185. Signorelli C, Odone A, Ciorba V, Cella P, Audisio RA, et al. Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. *Epidemiol Infect*. 2017 Jul;145(10):1962-1982.
186. Steben M, Tan Thompson M, Rodier C, Mallette N, Racovitan V, et al. A Review of the Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 Dec;40(12):1635-1645.
187. Tan J, Xiong YQ, He Q, Liu YM, Wang W, et al. Peri-conceptual or pregnancy exposure of HPV vaccination and the risk of spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Aug 19;19(1):302.
188. Tejada RA, Vargas KG, Benites-Zapata V, Mezones-Holguín E, Bolaños-Díaz R, Hernandez AV. Human papillomavirus vaccine efficacy in the prevention of anogenital warts: systematic review and meta-analysis. *Salud Publica Mex*. 2017 Jan-Feb;59(1):84-94.
189. Ventimiglia E, Horenblas S, Muneer A, Salonia A. Human Papillomavirus Infection and Vaccination in Males. *Eur Urol Focus*. 2016 Oct;2(4):355-362.
190. Villa A, Patton LL, Giuliano AR, Estrich CG, Pahlke SC, et al. Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews. *J Am Dent Assoc*. 2020 Apr;151(4):245-254.e24.
191. Wang A, Liu C, Wang Y, Yin A, Wu J, Zhang C, et al. Pregnancy Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination in Periconceptual Period or During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Mar 3;16(3):581-589.
192. Willame C, Gadroen K, Bramer W, Weibel D, Sturkenboom M. Systematic Review and Meta-analysis of Postlicensure Observational Studies on Human Papillomavirus Vaccination and Autoimmune and Other Rare Adverse Events. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Apr;39(4):287-293.
193. Yakely AE, Avni-Singer L, Oliveira CR, Niccolai LM. Human Papillomavirus Vaccination and Anogenital Warts: A Systematic Review of Impact and Effectiveness in the United States. *Sex Transm Dis*. 2019 Apr;46(4):213-220.

Doniesienia naukowe wykluczone z analizy

194. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening *J Clin Virol.* 2007 Mar;38(3):189-97.
195. Arbyn M, De Sanjose S, Saraiya M, et al. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease *International Journal of Cancer* (2012); May 24.
196. Arbyn M. Effects of quadrivalent human papillomavirus vaccination *Lancet* (2007) 370:9592 (1031-1032-1033).
197. Ault K.A. 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) 369:9576 (1861-1868).
198. Barr E, Gause C.K, Bautista O.M, 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 *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2008) 198:3 (261.e1-261.e11).
199. Barr E, Gause C.K, Bautista O.M, 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 *Obstetrical and Gynecological Survey* (2008) 63:6 (367-368).
200. Bartels HC, Postle J, Rogers AC, Brennan D. Prophylactic human papillomavirus vaccination to prevent recurrence of cervical intraepithelial neoplasia: A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Jun;30(6):777-782
201. Baussano I, Dillner J, Lazzarato F, et al. Upscaling human papillomavirus vaccination in high-income countries: impact assessment based on transmission model. *Infectious Agents and Cancer* 2014;9(1):4.
202. Beachler DC, Lang Kuhs KA, Struijk L, Schussler J, Herrero R, et al. The Natural History of Oral Human Papillomavirus in Young Costa Rican Women. *Sex Transm Dis.* 2017 Jul;44(7):442-449.
203. Beller U, Abu-Rustum N.R. Cervical cancers after human papillomavirus vaccination *Obstetrics and Gynecology* (2009) 113:2 PART 2 (550-552)
204. Berkhof J, Bogaards J.A. Vaccination against human papillomavirus types 16 and 18: The impact on cervical cancer *Future Oncology* (2010) 6:12 (1817-1821)
205. Bhatla N, Nene BM, Joshi S, Esmay PO, Poli URR, et al. Are two doses of human papillomavirus vaccine sufficient for girls aged 15-18 years? Results from a cohort study in India. *Papillomavirus Res.* 2018 Jun;5:163-171.
206. Bhatla N, Suri V, Basu P, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in healthy Indian women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2010;36(1):123-132.
207. Bissett SL, Godi A, Jit M, Beddows S. Seropositivity to non-vaccine incorporated genotypes induced by the bivalent and quadrivalent HPV vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2017 Jul 13;35(32):3922-3929.
208. Block J.P. Quadrivalent HPV vaccine moderately efficacious in preventing HPV infection and related disease in women aged 24 to 45 year. *Journal of Clinical Outcomes Management* 2009;16(8):354-6.
209. Block S.L, Brown D.R, Chatterjee A, 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 *Pediatric Infectious Disease Journal* (2010) 29:2 (95-101)
210. Block S.L, 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) 118:5 (2135-2145)
211. Bonanni P, Cohet C, Kjaer S.K, et al. A summary of the post-licensure surveillance initiatives for GARDASIL/SILGARD((registered trademark)) Vaccine (2010) 28:30 (4719-4730)
212. Bosch FX, de Sanjose S, Castellsague X. The prospects of HPV vaccination in cervical cancer prevention: results of a new independent trial *Cancer Discov.* 2011 Oct;1(5):377-80
213. Boussageon R, Riva C, Michal-Teitelbaum C, Spinosa JP. VIVIANE study of HPV vaccination. *Lancet Infect Dis.* 2019 Dec;19(12):1281-1282.
214. Boxus M, Lockman L, Fochesato M, et al. Antibody avidity measurements in recipients of Cervarix vaccine following a two-dose schedule or a three-dose schedule. *Vaccine.* 2014 May 30;32(26):3232-6.
215. Brak autora. HPV vaccine for all *Lancet.* 2009 Jul 25;374(9686):268-70
216. Brak autora. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions *Obstetrical and Gynecological Survey* (2007) 62:9 (578-579)
217. Brown B, Blas M, Cabral A, Carcamo C, Gravitt P, Halsey N. Randomized trial of HPV4 vaccine assessing the response to HPV4 vaccine in two schedules among Peruvian female sex workers. *Vaccine* (2012) 30:13 (2309-2314)
218. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings *Journal of Infectious Diseases* (2010) 202:12 (1789-1799)

219. Bryan S, Barbara C, Thomas J, Olaitan A. HPV vaccine in the treatment of usual type vulval and vaginal intraepithelial neoplasia: A systematic review. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):3.
220. Budenholzer B. HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine prevented cervical intraepithelial neoplasia \geq grade 3 in young women. *Ann Intern Med*. 2012 Jul 17;157(2):JC2-7
221. Burns JJ, Flock N, Lopez M, Hobby L, et al. A Blinded Comparison of Injection Pain With Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine Versus Other Vaccines. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015 Dec;4(4):396-7.
222. Callejo D, Lopez-Polin A, Blasco J.A. Cost utility of human papiloma virus vaccine in Spain *Value in Health (2010) 13:7 (A258)*
223. Carozzi FM, Ocello C, Burrioni E, Faust H, Zappa M, et al. Effectiveness of HPV vaccination in women reaching screening age in Italy. *J Clin Virol*. 2016 Nov;84:74-81.
224. Castellsague X, Muoz N, Pitisuttithum P. et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *British Journal of Cancer* 2011;105(1):28-37.
225. Castellsagué X, Naud P, Chow SN. et al. Risk of newly detected infections and cervical abnormalities in women seropositive for naturally acquired human papillomavirus type 16/18 antibodies: analysis of the control arm of PATRICIA. *J Infect Dis*. 2014 Aug 15;210(4):517-34.
226. Castellsagué X, Paavonen J, Jaisamrarn U. et al. Risk of first cervical HPV infection and pre-cancerous lesions after onset of sexual activity: analysis of women in the control arm of the randomized, controlled PATRICIA trial. *BMC Infect Dis*. 2014 Oct 30;14:551.
227. Chen W, Zhao Y, Xie X, Liu J, Li J, et al. Safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial among Chinese women during 90 months of follow-up. *Vaccine*. 2019 Feb 4;37(6):889-897.
228. Clark LR, Myers ER, Huh W. et al. Clinical trial experience with prophylactic human papillomavirus 6/11/16/18 vaccine in young black women. *J Adolesc Health*. 2013 Mar;52(3):322-9.
229. Clarke M, Schiffman M, Wacholder S, et al. A prospective study of absolute risk and determinants of human papillomavirus incidence among young women in Costa Rica. *BMC Infect Dis*. 2013 Jul 8;13:308.
230. Coates EE, Costner PJ, Nason MC, Herrin DM, Conant S, et al. Lymph Node Activation by PET/CT Following Vaccination With Licensed Vaccines for Human Papillomaviruses. *Clin Nucl Med*. 2017 May;42(5):329-334.
231. da Costa Nunes JF, Pires S, Chade DC. Human papillomavirus vaccination and prevention of intraepithelial neoplasia and penile cancer: review article. *Curr Opin Urol*. 2020 Mar;30(2):208-212.
232. De Carvalho N, Roteli-Martins C, Teixeira J. et al. Sustained levels of total and neutralising antibodies and favourable long term safety with the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine (Cervarix(registered trademark)): Follow-up to 7.3 years *International Journal of Gynecology and Obstetrics (2009) 107 SUPPL. 2 (S357-S358)*
233. Di Mario. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):e50; author reply e50
234. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May 1;309(17):1793-802.
235. Donken R, Dobson SRM, Marty KD, Cook D, Sauvageau C, et al. Immunogenicity of 2 and 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine up to 120 Months Postvaccination: Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2019 Sep 6:ciz887.
236. Donken R, Knol MJ, Bogaards JA, et al. Inconclusive evidence for non-inferior immunogenicity of two- compared with three-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2015 Jul;71(1):61-73.
237. Donken R, Knol M.J, Bogaards J.A. et al. Immunogenicity of three-versus two-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls and young women: A systematic review and meta-analysis *European Journal of Epidemiology (2015) 30:8 (861-862)*.
238. Doran M. Assessing the effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination to prevent cervical cancer: Perspectives from Germany *Journal of Epidemiology and Community Health (2010) 64:2 (103-104)*
239. Dunne EF, Friedman A, Datta SD et al. Updates on human papillomavirus and genital warts and counseling messages from the 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines *Clin Infect Dis*. 2011 Dec;53 Suppl 3:S143-52.
240. Ebell MH 9-valent HPV vaccine offers only small advantage over quadrivalent vaccine. *American family physician*, 2015; 92:1: 54-60
241. Eriksson T, Torvinen S, Woodhall SC, et al. Impact of HPV16/18 vaccination on quality of life: a pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013 Oct;18(5):364-71.
242. Esposito S, Birlutiu V, Jarcuska P. 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 *Pediatric Infectious Disease Journal* (2011) 30:3 (e49-e55)
243. Ferris D, Samakoses R, Block SL, et al. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics*. 2014 Sep;134(3):e657-65.
 244. Ferris D.G. The effect of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccination on papanicolaou smears and cervical procedures in women aged 24 to 45 *Journal of Lower Genital Tract Disease* (2010) 14:3 (245)
 245. Ferris DG, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, et al. 4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years. *Pediatrics*. 2017 Dec;140(6):e20163947.
 246. Fiala C. Reduction in subsequent HPV related disease was unrelated to vaccination *BMJ (Online)* (2012) 344:7856 Article Number: e3195
 247. Finocchiaro-Kessler S, Wexler C, Maloba M, Mabachi N, Ndikum-Moffor F, Bukusi E. Cervical cancer prevention and treatment research in Africa: a systematic review from a public health perspective. *BMC Womens Health*. 2016 Jun 4;16:29.
 248. Frazer I.H. Levin M.J. Paradigm shifting vaccines: Prophylactic vaccines against latent varicella-zoster virus infection and against HPV-associated cancer *Current Opinion in Virology* (2011) 1:4 (268-279)
 249. Gabutti G. Vaccine against Papilloma virus: A review of the clinical studies *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* (2009) 50:2 (79-89)
 250. Garcia-Sicilia J. Schwarz T.F. Carmona A. 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 *Journal of Adolescent Health* (2010) 46:2 (142-151)
 251. Garland S. Paavonen J. Teixeira J. et al. Cross-protective efficacy of Cervarix(registered trademark) against HPV-45 in a double blind randomized controlled Phase III efficacy trial *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2009) 107 SUPPL. 2 (S188)
 252. Garland S.M. Ault K.A. Gall S.A. et al. 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 *Obstetrics and Gynecology* (2009) 114:6 (1179-1188)
 253. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2015 Nov 27;33(48):6855-64.
 254. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2016 Dec 15;139(12):2812-2826.
 255. Garland SM, Pitisuttithum P, Ngan HYS, Cho CH, Lee CY, et al. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine: Subgroup Analysis of Participants From Asian Countries. *J Infect Dis*. 2018 Jun 5;218(1):95-108.
 256. Gasparini R. Bonanni P. Levi M. et al. Safety and tolerability of bivalent HPV vaccine: An Italian post-licensure study *Human Vaccines* (2011) 7:SUPPL. (136-146)
 257. Gee J. Weinbaum C. Sukumaran L. Markowitz L.E. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States *Human Vaccines and Immunotherapeutics* (2016) 12:6 (1406-1417)
 258. Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, et al. The effect of a booster dose of quadrivalent or bivalent HPV vaccine when administered to girls previously vaccinated with two doses of quadrivalent HPV vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(3):732-8.
 259. Giuliano A.R. 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 *Journal of Infectious Diseases* (2007) 196:8 (1153-1162)
 260. Giuliano AR, Botha MH, Zeier M, et al. High HIV, HPV, and STI prevalence among young Western Cape, South African women: EVRI HIV prevention preparedness trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Feb 1;68(2):227-35.
 261. Goeser A.L. Quadrivalent HPV recombinant vaccine (Gardasil) for the prevention of cervical cancer *American Family Physician* (2007) 76:4 (573)
 262. Goldie S.J. Grima D. Kohli M. et al. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine *International Journal of Cancer* (2003) 106:6 (896-904)
 263. Gonzalez P, Hildesheim A, Herrero R, et al Rationale and design of a long term follow-up study of women who did and did not receive HPV 16/18 vaccination in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine*. 2015 Apr 27;33(18):2141-51.

264. Gray P, Luostarinen T, Vänskä S, Eriksson T, Lagheden C, et al. Occurrence of human papillomavirus (HPV) type replacement by sexual risk-taking behaviour group: Post-hoc analysis of a community randomized clinical trial up to 9 years after vaccination (IV). *Int J Cancer*. 2019 Aug 1;145(3):785-796.
265. Gray P, Palmroth J, Luostarinen T, Apter D, Dubin G, et al. Evaluation of HPV type-replacement in unvaccinated and vaccinated adolescent females-Post-hoc analysis of a community-randomized clinical trial (II). *Int J Cancer*. 2018 Jun 15;142(12):2491-2500.
266. Griesser H, Sander H, Walczak C, Hilfrich R.A. HPV vaccine protein L1 predicts disease outcome of high-risk HPV+ early squamous dysplastic lesions *American Journal of Clinical Pathology* (2009) 132:6 (840-845)
267. Guerry SL, De Rosa CJ, Markowitz LE et al. Human papillomavirus vaccine initiation among adolescent girls in high-risk communities *Vaccine* 2011, VL: 29, NO: 12, PG: 2235-41
268. Harari A, Chen Z, Rodríguez AC, Hildesheim A, Porras C, et al. Cross-protection of the Bivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Against Variants of Genetically Related High-Risk HPV Infections. *J Infect Dis*. 2016 Mar 15;213(6):939-47.
269. Harper D.M. Impact of vaccination with Cervarix(trademark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15-25 years of age *Gynecologic Oncology* (2008) 110:3 SUPPL.1 (S11-S17)
270. Harper D.M. Prophylactic human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer: Review of the Phase II and III trials *Therapy* (2008) 5:3 (313-324)
271. Harper 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 randomized, controlled trial - Commentary *Obstetrical and Gynecological Survey* (2005) 60:5 (303-305)
272. Haupt R.M. Sattler C. HPV vaccine continues to be safe and effective, and its benefits continue to outweigh its risks *Expert Review of Vaccines* (2010) 9:7 (697-701)
273. Haupt R.M. Sings H.L. The efficacy and safety of the quadrivalent human papillomavirus 6/11/16/18 vaccine Gardasil *Journal of Adolescent Health* (2011) 49:5 (467-475)
274. Haupt R.M. Wheeler C.M. Brown D.R. et al. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. *International Journal of Cancer* 2011;129(11):2632-42.
275. Hendrix S.L. Assessing human papillomavirus vaccine efficacy and safety *Journal of the American Osteopathic Association* (2008) 108:4 SUPPL 2 (S8-S12)
276. Hibbitts S. 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 *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* (2012) 38:2 (72)
277. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, Wacholder S, Schussler J, Rodriguez AC, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Aug;215(2):212.e1-212.e15.
278. Howard M. Lytwyn A. The HPV vaccine: An analysis of the FUTURE II study *Canadian Family Physician* (2007) 53:12 (2157-2159)
279. Hu YM, Guo M, Li CG, Chu K, He WG, et al. Immunogenicity noninferiority study of 2 doses and 3 doses of an Escherichia coli-produced HPV bivalent vaccine in girls vs. 3 doses in young women. *Sci China Life Sci*. 2020 Apr;63(4):582-591.
280. Huang QT, Zhong M, Gao YF, et al. Can HPV vaccine have other health benefits more than cancer prevention? A systematic review of association between cervical HPV infection and preterm birth. *J Clin Virol*. 2014 Nov;61(3):321-8.
281. Huang T, Liu Y, Li Y, Liao Y, Shou Q, et al. Evaluation on the persistence of anti-HPV immune responses to the quadrivalent HPV vaccine in Chinese females and males: Up to 3.5 years of follow-up. *Vaccine*. 2018 Mar 7;36(11):1368-1374.
282. Huh W, Joura E, Garland S. et al. Impact of the quadrivalent HPV6/11/16/18 vaccine in women who have undergone definitive therapy: Do these women benefit from vaccination? *Gynecologic Oncology* (2010) 117:2 (394)
283. Husein-EIAhmed H. Could the human papillomavirus vaccine prevent recurrence of ano-genital warts?: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2020 Jun;31(7):606-612.
284. Huygen F, Verschueren K, McCabe C. et al. Investigating Reports of Complex Regional Pain Syndrome: An Analysis of HPV-16/18-Adjuvanted Vaccine Post-Licensure Data. *EBioMedicine*. 2015 Jul 6;2(9):1114-21.
285. Insinga R.P. Dasbach E.J. Allen S.E. Carides G.W. Myers E.R. Reductions in human papillomavirus-disease resource use and costs with quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) recombinant vaccination: The FUTURE study economic evaluation *Value in Health* (2008) 11:7 (1022-1032)

286. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Choikephaibulkit K. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women *Obstetrical & gynecological survey* 2017;72:412-413.
287. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA*. 2016 Dec 13;316(22):2411-2421.
288. Iwata S, Murata S, Rong Han S, Wakana A, Sawata M, Tanaka Y. Safety and Immunogenicity of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Administered to 9- to 15-Year-Old Japanese Girls. *Jpn J Infect Dis*. 2017 Jul 24;70(4):368-373.
289. Jacobsen S.J, Sy L.S, Ackerson B.K, et al. An unmasking phenomenon in an observational post-licensure safety study of adolescent girls and young women *Vaccine* (2012) 30:31 (4585-4587)
290. Jaisamrarn U, Castellsagué X, Garland S.M, et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: Analysis of the control arm of the large, RANDOMised PATRICIA study *PLoS ONE* (2013) 8:11 Article Number: e79260
291. Jefferson T, Jørgensen L. Human papillomavirus vaccines, complex regional pain syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome, and autonomic dysfunction - a review of the regulatory evidence from the European Medicines Agency. *Indian J Med Ethics*. 2017 Jan-Mar;2(1):30-37
292. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: comparison of trial data from clinical study reports with corresponding trial register entries and journal publications. *Syst Rev*. 2020 Feb 28;9(1):42.
293. Joura E.A, Garland S.M, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: Retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ (Online; Clinical research ed.)* 2012;344(7851):e1401.
294. Joura E.A, Giuliano A.R, Iversen O.-E, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial Neoplasia in women *Obstetrical and Gynecological Survey* (2015) 70:7 (446-448).
295. Joura E.A, 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 *Lancet* (2007) 369:9574 (1693-1702)
296. Kasting ML, Shapiro GK, Rosberger Z, Kahn JA, Zimet GD. Tempest in a teapot: A systematic review of HPV vaccination and risk compensation research. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Jun 2;12(6):1435-50.
297. Kaufmann A.M, Nitschmann S. Vaccine against human papillomavirus: PATRICIA study (Papilloma TRial against Cancer in young Adults) *Internist* (2010) 51:3 (410-413)
298. Keam S.J, Harper D.M. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix(trademark)]: Profile report *BioDrugs* (2008) 22:3 (205-208)
299. Keam S.J, Harper D.M. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix(trademark)] *Drugs* (2008) 68:3 (359-372)
300. Khatun S, Choudhury S, Hussain S, 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 SUPPL. 1 (S541)
301. Kim C-J, Song R, Chen J, Da Silva FT, Gopala KB, et al. Six-year multi-centre, observational, post-marketing surveillance of the safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 10-25 years in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Jul;26(7):837-842.
302. Kim J.J. Effect of quadrivalent HPV vaccination on HPV related disease in women treated for cervical or vulvar/vaginal disease *BMJ (Online)* (2012) 344:7851 Article Number: e1544
303. Kim Y, Chung D, Lee M, et al. IgA immune response in saliva induced by AS04-adjuvant HPV-16/18 vaccine *Gynecologic Oncology* (2012) 125 SUPPL. 1 (S112-S113)
304. Kjaer S.K, Sigurdsson K, Iversen O.-E, 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 *Cancer Prevention Research* (2009) 2:10 (868-878)
305. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect Dis*. 2018 Jan 18;66(3):339-345.
306. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadottir L, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine*. 2020 Jun 20;23:100401.
307. Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, et al. An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jun;34(6):627-34.
308. Koulova A, Tsui J, Irwin et al. Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high-income countries, June 2006-January 2008. *Vaccine*. 2008 Dec 2;26(51):6529-41

309. Krajden M, Cook D, Yu A, et al. Assessment of HPV 16 and HPV 18 antibody responses by pseudovirus neutralization, Merck cLIA and Merck total IgG LIA immunoassays in a reduced dosage quadrivalent HPV vaccine trial. *Vaccine*, 2014; 32:5: 624-30
310. Krajden M, Cook D, Yu A, et al. Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive luminex assays in a two- versus three-dose HPV vaccine trial *Clinical and Vaccine Immunology* (2011) 18:3 (418-423)
311. Kreimer AR, Herrero R, Sampson JN, Porras C, Lowy DR, et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine-Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine*. 2018 Aug 6;36(32 Pt A):4774-4782.
312. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, Schiller JT, Kemp T, et al. Evaluation of durability of a single-dose of the bivalent HPV vaccine: the CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Feb 24:djaa011.
313. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):775-86.
314. Laccourreye O. HPV vaccination: Strong messages from a meta-analysis, a report and a press-release. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020 Mar;137(2):95.
315. Lahue B.J, Lin A.Y, Crilly H.J. Data linkage for hpv vaccination, screening, and cervical cancer outcomes: Is there an evidence base for public health decisionmaking on cervical cancer prevention strategies? *Value in Health* (2012) 15:4 (A232)
316. Lamontagne DS, Thiem VD, Huong VM, et al. Immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine among girls 11 to 13 Years of age vaccinated using alternative dosing schedules: results 29 to 32 months after third dose. *J Infect Dis*. 2013 Oct 15;208(8):1325-34.
317. Lang Kuhs KAL, Gonzalez P, Struijk L, et al. Prevalence of and risk factors for oral human papillomavirus among young women in costa rica *Journal of infectious diseases*, 2013; 208: 10: 1643-52
318. Lazcano-Ponce E, Torres-Ibarra L, Cruz-Valdez A, et al. Persistence of Immunity When Using Different Human Papillomavirus Vaccination Schedules and Booster-Dose Effects 5 Years After Primary Vaccination. *J Infect Dis*. 2019 Jan 1;219(1):41-49.
319. Lazcano-Ponce E, Perez G, Cruz-Valdez A, et al. Impact of a Quadrivalent HPV6/11/16/18 Vaccine in Mexican Women: Public Health Implications for the Region. *Archives of Medical Research* 2009;40(6):514-24.
320. Lazcano-Ponce E, Stanley M, Muñoz N, et al. Overcoming barriers to HPV vaccination: Non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months *Vaccine* (2014) 32:6 (725-732).
321. Lehtinen M, Apter D, Baussano I, et al. Characteristics of a cluster-randomized phase IV human papillomavirus vaccination effectiveness trial. *Vaccine*. 2015 Mar 3;33(10):1284-90.
322. Lehtinen M, Apter D, Eriksson T, Harjula K, Hokkanen M, et al. Effectiveness of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in reducing oropharyngeal HPV infections in young females-Results from a community-randomized trial. *Int J Cancer*. 2020 Jul 1;147(1):170-174.
323. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, Eriksson T, Apter D, et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. *BMJ Open*. 2017 Aug 18;7(8):e015867.
324. Lehtinen M, Luostarinen T, Vänskä S, Söderlund-Strand A, Eriksson T, et al. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomized trial (III). *Int J Cancer*. 2018 Nov 1;143(9):2299-2310.
325. Lehtinen M, Söderlund-Strand A, Vänskä S, Luostarinen T, Eriksson T, et al. Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against human papillomavirus-Results of a community-randomized clinical trial (I). *Int J Cancer*. 2018 Mar 1;142(5):949-958.
326. 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 *International Journal of STD and AIDS* (2006) 17:8 (517-521)
327. Lehtinen M, Idanpaan-Heikkila I, Lunnas T, et al. Population-based enrolment of adolescents in a long-term follow-up trial of human papillomavirus vaccine efficacy *International Journal of STD and AIDS* (2006) 17:4 (237-246)
328. Lehtinen M. Long-term follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy *Clinical Investigation* (2013) 3:2 (97-99).
329. Leroux-Roels G, Haelterman E, Maes C, et al. 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 *Clinical and Vaccine Immunology* (2011) 18:9 (1510-1518)
330. Levi M, Bonanni P, Burrioni E, et al. Evaluation of bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine safety and tolerability in a sample of 25 year old Tuscan women. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 2013; 9:7: 1407-12

331. Li R, Li Y, Radley D, Liu Y, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females. *Vaccine* 2012;30(28):4284-91.
332. Liao CI, Klein DA, Mann AK, Kapp DS., Chan J.K. Abandoning the HPV vaccine in Japan due to safety concerns - where is the evidence? *Gynecol Oncol.* 2019;154 (Supplement 1):225
333. Lim BK, Ng KY, Omar J, et al. Immunogenicity and Safety of the AS04-adjuvanted Human Papillomavirus-16/18 Cervical Cancer Vaccine in Malaysian Women Aged 18-35 years: A Randomized Controlled Trial. *Med J Malaysia.* 2014 Feb;69:2-8.
334. Lin L, Macias Parra M, Sierra VY, Salas Cespedes A, et al. Long-term Immunogenicity and Safety of the AS04-adjuvanted Human Papillomavirus-16/18 Vaccine in Four- to Six-year-old Girls: Three-year Follow-up of a Randomized Phase III Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Oct;38(10):1061-1067.
335. Lin L, Parra MM, Sierra VY, Cespedes AS, Granados MA, et al. Safety and Immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted Vaccine in 4-6-year-old Girls: Results to Month 12 From a Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Apr;37(4):e93-e102.
336. Looker KJ, Rönn MM, Brock PM, Brisson M, Drolet M, et al. Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. *J Int AIDS Soc.* 2018 Jun;21(6):e25110
337. Lockett R, Feldman S. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer *Human Vaccines and Immunotherapeutics* (2016) 12:6 (1332-1342).
338. Luna J, Plata M, Gonzalez M, et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS One.* 2013 Dec 31;8(12):e83431.
339. Luxembourg A, Brown D, Bouchard C, et al. Phase II studies to select the formulation of a multivalent HPV L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(6):1313-22.
340. Luxembourg A, Kjaer SK, Nygard M, Ellison MC, Marshall JB, et al. Design of a long-term follow-up effectiveness, immunogenicity and safety study of women who received the 9-valent human papillomavirus vaccine. *Contemp Clin Trials.* 2017 Jan;52:54-61.
341. Luxembourg A, Moreira ED Jr, Samakoses R, et al. Phase III, randomized controlled trial in girls 9-15 years old to evaluate lot consistency of a novel nine-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(6):1306-12.
342. Macki M, Dabaja AA. Literature review of vaccine-related adverse events reported from HPV vaccination in randomized controlled trials. *Basic Clin Androl.* 2016 Nov 21;26:16
343. Madhivanan P, Pierre-Victor D, Mukherjee S, et al. Human Papillomavirus Vaccination and Sexual Disinhibition in Females: A Systematic Review. *Am J Prev Med.* 2016 Sep;51(3):373-83.
344. Majewski S, Bosch F, Dillner J, 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 *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2009) 23:10 (1147-1155)
345. Makhija S. Efficacy of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine against persistent infection or disease in subjects with prior vaccine HPV type infection *Gynecologic Oncology* (2010) 116:3 SUPPL. 1 (S60-S61)
346. Makhija S. Quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against persistent infection or disease in subjects with prior vaccine HPV-type infection *Gynecologic Oncology* (2010) 116:3 SUPPL. 1 (S37)
347. Mariani L, Preti M, Cristoforoni P, Stigliano CM, Perino A. Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine. *Int J Gynaecol Obstet .* 2017 Mar;136(3):258-265.
348. Mariani L, Vici P, Suligoi B, et al. Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. *Adv Ther.* 2015 Jan;32:10-30.
349. Markman M. Human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer *Lancet* (2007) 369:9576 (1837-1839)
350. Marquez-Calderon S, Lopez-Valcarcel BG, Segura A. Medical societies' recommendations for immunization with Human Papillomavirus vaccine and disclosure of conflicts of interests *Prev Med.* 2009 May;48(5):449-53
351. Marra F, Cloutier K, Oteng B, et al. Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: A systematic review *PharmacoEconomics* (2009) 27:2 (127-147)
352. Martínez-Lavín M, Amezcua-Guerra L. Serious adverse events after HPV vaccination: a critical review of randomized trials and post-marketing case series *Clin Rheumatol.* 2017 Oct;36(10):2169-2178.
353. Matys K, Mallary S, Bautista O, et al. Mother-infant transfer of anti-human papillomavirus (HPV) antibodies following vaccination with the quadrivalent HPV (type 6/11/16/18) virus-like particle vaccine. *Clinical and Vaccine Immunology* 2012;19(6):881-5.
354. Mauri D, Polyzos N.P. Effects of quadrivalent human papillomavirus vaccination *Lancet* (2007) 370:9592 (1031)

355. McCormack P.L. Joura E.A. Spotlight on quadrivalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil (registered trademark)) in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer, and genital warts in women *BioDrugs* (2011) 25:5 (339-343).
356. Menezes LJ, Pokharel U, Sudenga SL, Botha MH, Zeier M, et al. Patterns of prevalent HPV and STI co-infections and associated factors among HIV-negative young Western Cape, South African women: the EVRI trial. *Sex Transm Infect.* 2018 Feb;94(1):55-61.
357. Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine.* 2019 Mar 14;37(12):1651-1658.
358. Moreira E.D. Block S.L. Ferris D. et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: A combined analysis of 7 phase III clinical trials. *Pediatrics.* 138 (2) (no pagination), 2016. Article Number: e20154387.
359. Moreira ED Jr, Giuliano AR, Palefsky J, et al. Incidence, clearance, and disease progression of genital human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis.* 2014 Jul 15;210(2):192-9.
360. Moreira ED, Giuliano AR, de Hoon J, Iversen OE, Joura EA, et al. Safety profile of the 9-valent human papillomavirus vaccine: assessment in prior quadrivalent HPV vaccine recipients and in men 16 to 26 years of age. *Hum Vaccin Immunother.* 2018 Feb 1;14(2):396-403.
361. Moris P, Janssens M, Dubin G, Schuid A, Van Mechelen M. Cervarix (registered trademark) induces higher HPV-16/18-specific T cell responses compared to Gardasil (registered trademark) in healthy women aged 18-45 years *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2009) 107 SUPPL. 2 (S274-S275)
362. Mousavi T, Moosazadeh M, Afshari M, Davoodi L, Haghshenas M. Efficacy of L1 protein vaccines against cervical and vaginal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Iran Red Crescent Med J.* 2017;19(4):e42732
363. Munoz N, Manalastas Jr. R, Pitisuttithum P. et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet* 2009;373(9679):1949-57.
364. Murata S, Takeuchi Y, Yamanaka K, Hayakawa J, Yoshida M, et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent HPV Vaccine in Japanese Boys: a Phase 3, Open-label Study. *Jpn J Infect Dis.* 2019 Sep 19;72(5):299-305.
365. Museridze N, Khomassuridze A. Prevention of HPV reinfection with vaccination after Laser Vaporisation and Conisation in reproductive age patients with HSIL (open controlled study) *Journal fur Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* (2010) 7:4 (344)
366. Nakalembe M, Mirembe F.M, Banura C. Vaccines against human papillomavirus in low and middle income countries: A review of safety, immunogenicity and efficacy *Infectious Agents and Cancer* (2015) 10:1 Article Number: 17
367. Nelson EA, Lam HS, Choi KC, 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 Jul 25;31(34):3452-60.
368. Neuzil K.M, Canh D.G, Thiem V.D. et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: A cluster randomized noninferiority trial *JAMA - Journal of the American Medical Association* (2011) 305:14 (1424-1432)
369. Ngan H.Y.S, Cheung A.N.Y, Tam K.F. et al. Human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Immunogenicity and safety in healthy Chinese women from Hong Kong. *Hong Kong Medical Journal* 2010;16(3):171-9.
370. Nicolaisen SK, Thomsen RW, Petersen I, Oztürk B, Varming K, et al. Hospital-diagnosed adverse events after HPV vaccination: A self-controlled case series analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (2018) 27 Supplement 2 (12).
371. Nygård M, Saah A, Munk C, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol.* 2015 Aug;22(8):943-8.
372. Ogilvie G, Sauvageau C, Dionne M, McNeil S, Kraiden M, et al. Immunogenicity of 2 vs 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls Aged 9 to 13 Years After 60 Months. *JAMA.* 2017 Apr 25;317(16):1687-1688.
373. Olsson et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection *Human Vaccines* (2009) 5:10 (696-704)
374. Olsson S. Quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and external genital disease in subjects with prior vaccine HPV type infection *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2009) 107 SUPPL. 2 (S298)
375. Paavonen J. Efficacy of a prophylactic human papillomavirus vaccine against high-grade vulval and vaginal intraepithelial neoplasia *Therapy* (2008) 5:3 (325-328)
376. Paavonen J, Lehtinen M, Rana M, Apter D, Luostarinen T, Pukkala E. Long-term efficacy of human papillomavirus vaccination against CIN3 and invasive cervical carcinoma: A registry based passive follow-up of the phase III trial (patricia) *Sexually Transmitted Infections* (2011) 87 SUPPL. 1 (A71)

377. Paavonen J, Rana M, Apter D, Luostarinen T, Pukkala E, Lehtinen M. 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 SUPPL. 1 (A71-A72)
378. Paolini F, Venuti A. Further good news from prophylactic human papillomavirus vaccines: Long-term duration of immunity *Women's Health* (2010) 6:3 (361-363)
379. Park H.S. Systemic review for efficacy of human papillomavirus vaccines *Journal of Bacteriology and Virology* (2011) 41:4 (313-318)
380. Pathirana D, Hillemanns P, Petry KU et al. Short version of the German evidence-based Guidelines for prophylactic vaccination against HPV-associated neoplasia *Vaccine*. 2009 Jul 23;27(34):4551-9
381. 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 *Journal of Adolescent Health* (2007) 40:6 (564-571)
382. 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 *International Journal of Cancer* (2008) 122:6 (1311-1318)
383. Perkins R.B. Efficacy data and HPV vaccination studies *JAMA : the journal of the American Medical Association* (2009) 302:24 (2659; author reply 2659-2660)
384. Petaja T, Pedersen C, Poder A, 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 *International Journal of Cancer* (2011) 129:9 (2147-2157)
385. Petersen LK, Restrepo J, Moreira ED, Iversen O-E, Pitisuttithum P, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine - A combined analysis of five phase III clinical trials. *Papillomavirus Res*. 2017 Jun;3:105-115
386. Porras C, Hildesheim A, González P, et al. Performance of self-collected cervical samples in screening for future precancer using human papillomavirus DNA testing. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Dec 5;107:400.
387. Qiao YL, Wu T, Li RC, Hu YM, Wei LH, et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of an Escherichia coli-Produced Bivalent Human Papillomavirus Vaccine: An Interim Analysis of a Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Feb 1;112(2):145-153.
388. Ramanakumar AV, Naud P, Roteli-Martins CM, de Carvalho NS, de Borja PC, et al. Incidence and duration of type-specific human papillomavirus infection in high-risk HPV-naïve women: results from the control arm of a phase II HPV-16/18 vaccine trial. *BMJ Open*. 2016 Aug 26;6(8):e011371.
389. Rambout L. High efficacy of HPV 16/18 AS04-adjuvanted vaccine shown against CIN2+ associated with HPV-16/18 and non-vaccine oncogenic HPV types *Evidence-Based Medicine* (2010) 15:1 (7-8)
390. Rana MM, Huhtala H, Apter D, et al. Understanding long-term protection of human papillomavirus vaccination against cervical carcinoma: Cancer registry-based follow-up. *International Journal of Cancer*, 2013;132:12: 2833-8
391. Rees CP, Brhlikova P, Pollock AM. Will HPV vaccination prevent cervical cancer? *J R Soc Med*. 2020 Feb;113(2):64-78
392. Reisinger K.S, Block S.L, Collins-Ogle M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of gardasil given concomitantly with Menactra and Adacel *Pediatrics* (2010) 125:6 (1142-1151)
393. Reisinger K.S, Block S.L, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: A randomized controlled trial. *Pediatric Infectious. Disease Journal* (2007) 26:3 (201-209)
394. Riaz H, Denyer M. The efficacy of bivalent and tetravalent HPV vaccination against cervical intraepithelial neoplasia and persistent HPV 16 and 18 infection *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* (2012) 119 SUPPL. 1 (176-177)
395. Rodríguez AC, Solomon D, Herrero R, et al. Impact of human papillomavirus vaccination on cervical cytology screening, colposcopy, and treatment. *Am J Epidemiol*. 2013 Sep 1;178(5):752-60.
396. Rodriguez AM, Do TQN, Goodman M, Schmeler KM, Kaul S, Kuo YF. Human Papillomavirus Vaccine Interventions in the U.S.: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2019 Apr;56(4):591-602.
397. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: Review of currently available vaccines *Human Vaccines* (2011) 7:2 (161-169)
398. Rossi P.G, Zorzi M. Efficacy of HPV 16/18 vaccines on sexually active young women and the impact on organized cervical cancer screening *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (2010) 89:6 (846-847)
399. Ruiz-Sternberg ÁM, Moreira ED Jr, Restrepo JA, Lazcano-Ponce E, Cabello R, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus Res*. 2018 Jun;5:63-74.
400. Saah A. An evaluation of the long-term effectiveness, immunogenicity, and safety of gardasil in previously vaccinated women *Sexually Transmitted Infections* (2011) 87 SUPPL. 1 (A357-A358)

401. Safaeian M, Castellsagué X, Hildesheim A, Wacholder S, Schiffman MH, et al. Risk of HPV-16/18 Infections and Associated Cervical Abnormalities in Women Seropositive for Naturally Acquired Antibodies: Pooled Analysis Based on Control Arms of Two Large Clinical Trials. *J Infect Dis*. 2018 Jun 5;218(1):84-94.
402. Safaeian M, Kemp TJ, Pan DY, et al. Cross-protective vaccine efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV31 is associated with humoral immune responses: results from the Costa Rica Vaccine Trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Jul;9(7):1399-406.
403. Safaeian M, Porras C, Pan Y, et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013 Nov;6(11):1242-50.
404. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, Porras C, Kemp TJ, et al. Durability of Protection Afforded by Fewer Doses of the HPV16/18 Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Feb 1;110(2):205-12.
405. Safaeian M, Porras C, Schiffman M, et al. Epidemiological study of Anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections *Journal of the National Cancer Institute* (2010) 102:21 (1653-1662)
406. Sakamoto M.; Miyagi E.; Sumi Y.; Aisaka K.; Kuno N, et al. Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women. *J Infect Chemother*. 2019 Jul;25(7):520-525
407. Sangar V.C. Ghongane B.B. Chowdhary A. Post-marketing passive surveillance of bivalent and Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant vaccines *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* (2015) 7:4 (393-397)
408. Sangar V.C. Ghongane B.B. Mathur G. Chowdhary A.S. Safety and adverse events of prophylactic HPV vaccines among healthy women: A systematic review & meta analysis *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* (2015) 6:4 (1779-1791).
409. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmay PO, Basu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018 Aug 6;36(32 Pt A):4783-4791.
410. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2016 Jan;17(1):67-77.
411. Sankaranarayanan R, Prabhu P.R. Pawlita M. et al Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: A multicentre prospective cohort study *The Lancet Oncology* (2016) 17:1 (67-77).
412. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors *CA Cancer J Clin*. 2007 Jan-Feb;57(1):7-28
413. Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012 May-Jun;62(3):147-72
414. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, LS Jr et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012 Apr;137(4):516-42
415. Sauvageau C, Gilca V, Donken R, Fan SY, Ogilvie G, Dobson S. The immune response to a two-dose schedule of quadrivalent HPV vaccine in 9-13 year-old girls: Is it influenced by age, menarche status or body mass index? *Vaccine*. 2019 Nov 20;37(49):7203-7206.
416. Schauer S, Lyon C. Bivalent HPV Recombinant Vaccine (Cervarix) for the Prevention of Cervical Cancer. *American family physician* (2010) 82:12 (1541-1542)
417. Schauer S, Lyon C. Bivalent HPV recombinant vaccine (Cervarix) for the prevention of cervical cancer *American Family Physician* (2010) 82:12 (1546-1547)
418. Schiffman M, Kjaer S.K. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* (2003) :31 (14-19)
419. Schiffman Success of HPV vaccination is now a matter of coverage *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):10-2
420. Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, Restrepo J, Ucros S, et al. Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics*. 2015 Sep;136(3):e563-72.
421. Schwarz T, Spaczynski M, Kaufmann A, et al Persistence of immune responses to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-55 years and first-time modelling of antibody responses in mature women: results from an open-label 6-year follow-up study. *BJOG*. 2015 Jan;122:107-18.
422. Schwarz T.F. Kocken M. Petaja T. 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 *Human Vaccines* (2010) 6:12 (1054-1061)

423. Schwarz T.F. Spaczynski M. Schneider A. et al. Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years *Human Vaccines* (2011) 7:9 (958-965)
424. Schwarz TF, Huang LM, Lin TY, et al. Long-term immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in 10- to 14-year-old girls: open 6-year follow-up of an initial observer-blinded, randomized trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Dec;33(12):1255-61.
425. Schwarz TF, Huang LM, Valencia A, Panzer F, Chiu CH, et al. A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(7-8):1970-1979.
426. Schwarz TF. Clinical update of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 cervical cancer vaccine, Cervarix *Adv Ther*. 2009 Nov;26(11):983-98
427. Setiawan D, Luttjeboer J, Pouwels KB, Wilschut JC, Postma MJ. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV) vaccination in Asian populations from six countries: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2017 Mar 1;47(3):265-276
428. Siddiqui M.A.A. Perry C.M. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil(registered trademark)) *Drugs* (2006) 66:9 (1263-1271)
429. Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, Gregorich SE, Huchko MJ, et al. Effectiveness of catch-up human papillomavirus vaccination on incident cervical neoplasia in a US health-care setting: a population-based case-control study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Oct;2(10):707-714.
430. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet*. 2014 Dec 20;384(9961):2213-27.
431. Smith L.M. Srighanthan J. Poon K.K.Y. Levesque L.E. Quality of reporting of harms in randomized controlled trials: An example using human papillomavirus (HPV) vaccines *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (2010) 19 SUPPL. 1 (S82)
432. Smith-McCune K. Quadrivalent HPV vaccine administered to women who became pregnant during trials did not appear to adversely affect pregnancy outcome; however, use during pregnancy is not recommended *Evidence-Based Medicine* (2010) 15:3 (80-81)
433. Solomon D. Castle P. Hildesheim A. et al. HPV vaccination in women aged 24-45 years. *Lancet* (2009) 374:9697 (1238-9; 1239; author reply 1239-1240)
434. Struyf F, Colau B, Wheeler CM, et al. Post hoc analysis of the PATRICIA randomized trial of the efficacy of human papillomavirus type 16 (HPV-16)/HPV-18 AS04-adjuvanted vaccine against incident and persistent infection with nonvaccine oncogenic HPV types using an alternative multiplex type-specific PCR assay for HPV DNA. *Clin Vaccine Immunol*. 2015 Feb;22(2):235-44.
435. Sudenga SL, Torres BN, Botha MH, Zeier M, Abrahamsen ME, et al. Cervical HPV natural history among young Western Cape, South African women: The randomized control EVRI Trial. *J Infect*. 2016 Jan;72(1):60-9.
436. Sudenga SL, Torres BN, Botha MH, Zeier M, Abrahamsen ME, et al. HPV serostatus pre- and post-vaccination in a randomized phase ii preparedness trial among young western cape, south african women: THE EVRI TRIAL. *Papillomavirus Res*. 2017 Jun;3:50-56.
437. Szarewski A. Cervarix(registered trademark), the benefits to girls and women: From clinical trials to clinical practice *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2009) 107 SUPPL. 2 (S83)
438. Szarewski A. Kitchener H. Romanowski B. et al. Cross-protective efficacy of Cervarix(registered trademark) against oncogenic types beyond HPV-16/18: Analysis of the according-to-protocol (atp) cohort in a double blind, randomized controlled Phase III efficacy trial *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2009) 107 SUPPL. 2 (S353)
439. Takeuchi J, Noma H, Sakanishi Y, Kawamura T. Adverse events associated with human papillomavirus vaccines: a protocol for systematic review with network meta-analysis incorporating all randomised controlled trials comparing with placebo, adjuvants and other vaccines. *BMJ Open*. 2019 Aug 21;9(8):e026924
440. Tay E.H. 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 *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2008) 102:3 (275-283)
441. Teixeira CSC, Teixeira JC, Oliveira ERZM, Machado HC, Zeferino LC. Detection of High-Risk Human Papillomavirus in Cervix Sample in an 11.3-year Follow-Up after Vaccination against HPV 16/18. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017 Aug;39(8):408-414.
442. Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog*. 2020 Mar 26;16(3):e1008376.
443. Van Damme P, Leroux-Roels G, Simon P, et al. Effects of varying antigens and adjuvant systems on the immunogenicity and safety of investigational tetravalent human oncogenic papillomavirus vaccines: results from two randomized trials. *Vaccine*. 2014 Jun 17;32(29):3694-705.

444. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine*. 2016 Jul 29;34(35):4205-4212.
445. Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics*. 2015 Jul;136:e28-39.
446. Vänskä S, Luostarinen T, Baussano I, Apter D, Eriksson T, et al. Vaccination with moderate coverage eradicates oncogenic human papillomaviruses if a gender-neutral strategy is applied. *J Infect Dis*. 2020 Aug 17;222(6):948-956.
447. Velicer C, Zhu X, Vuocolo S, Liaw KL, Saah A. Prevalence and incidence of HPV genital infection in women. *Sex Transm Dis*. 2009 Nov;36(11):696-703
448. Vesikari T, Van Damme P, Lindblad N, 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 *Pediatric Infectious Disease Journal* (2010) 29:4 (314-318)
449. Wacholder S, Chen B.E, Wilcox A, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)* (2010) 340 (c712).
450. Watson-Jones D, Baisley K, Ponsiano R et al. Human Papillomavirus Vaccination in Tanzanian Schoolgirls: Cluster-Randomized Trial Comparing 2 Vaccine-Delivery Strategies *J Infect Dis*. 2012 Sep;206(5):678-86
451. Wei L, Xie X, Liu J, Zhao Y, Chen W, et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up. *Vaccine*. 2019 Jun 12;37(27):3617-3624.
452. Wheeler C, Paavonen J, Naud P, et al. Efficacy of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in reduction of abnormal cytology, colposcopy referrals and cervical excision therapies: PATRICIA end-of-study results *Gynecologic Oncology* (2011) 120 SUPPL. 1 (S16-S17)
453. Wheeler C.M, Harvey B.M, Pichichero M.E, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine coadministered 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 *Pediatric Infectious Disease Journal* (2011) 30:12 (e225-e234)
454. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Oct;16(10):1154-1168.
455. Wheeler CM, Struyf F; VIVIANE study group. VIVIANE study of HPV vaccination - Authors' reply. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):1282-1283.
456. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, Mounier-Jack S, Mwanjiri G, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*. 2020 Feb 5;38(6):1302-1314.
457. Wu T, Hu YM, Li J, et al. Immunogenicity and safety of an E. coli-produced bivalent human papillomavirus (type 16 and 18) vaccine: A randomized controlled phase 2 clinical trial. *Vaccine*. 2015 Jul 31;33(32):3940-6.
458. Yang DY, Bracken K. Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention. *Can Fam Physician*. 2016 May;62(5):399-402.
459. Zhao C, Wei L, Li J, Zhao Y, Li M. Long-term efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine in Chinese women during 10 years of follow-up. *Journal of Lower Genital Tract Disease* (2020) 24 Supplement 1 (S21).
460. Zhu FC, Chen W, Hu YM, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18-25 years: results from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2014 Dec 1;135(11):2612-22.
461. Zhu FC, Hu SY, Hong Y, Hu YM, Zhang X, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Chinese women aged 18-25 years: event-triggered analysis of a randomized controlled trial. *Cancer Med*. 2017 Jan;6(1):12-25.
462. Zhu FC, Hu SY, Hong Y, Hu YM, Zhang X, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18-25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial. *Cancer Med*. 2019 Oct;8(14):6195-6211.
463. Zimmerman R.K, Nowalk M.P, Lin C.J, et al. Randomized trial of an alternate human papillomavirus vaccine administration schedule in college-aged women *Journal of Women's Health* (2010) 19:8 (1441-1447).

Doniesienia naukowe wykluczone z analizy (etap aktualizacji analizy)

464. Gray P, Kann H, Pimenoff VN, et al. Long-term follow-up of human papillomavirus type replacement among young pregnant Finnish females before and after a community-randomised HPV vaccination trial with moderate coverage. *Int J Cancer*. 2020 Dec 15;147(12):3511-3522.
465. Hu S, Xu X, Zhu F, et al. Efficacy of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in young Chinese women with oncogenic HPV infection at baseline: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Nov 12:1-10.
466. Hu Y, Zhang X, He Y, et al. Long-term persistence of immune response to the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in Chinese girls aged 9-17 years: Results from an 8-9-year follow-up phase III open-label study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020 Dec;16(6):392-399.
467. Porras C, Tsang SH, Herrero R et al. Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica Vaccine Trial *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1643-1652.
468. Sierra MS, Tsang SH, Hu S, et al. Risk Factors for NON-HPV16/18 Cervical Infections and Associated Lesions Among HPV-DNA-Negative Women Vaccinated Against HPV16/18 in the Costa Rica Vaccine Trial (CVT). *J Infect Dis*. 2020 Dec 16:jiaa768.
469. Tota JE, Struyf F, Hildesheim A Efficacy of AS04-Adjuvanted Vaccine Against Human Papillomavirus (HPV) Types 16 and 18 in Clearing Incident HPV Infections: Pooled Analysis of Data From the Costa Rica Vaccine Trial and the PATRICIA Study *J Infect Dis*. 2020 Sep 5:jiaa561
470. Zhao S, Hu S, Xu X, et al. Impact of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine on preventing subsequent infection and disease after excision treatment: post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2020 Nov 16;20(1):846

19. Spis tabel

| | | |
|------------|--|----|
| Tabela 1. | Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania | 34 |
| Tabela 2. | Charakterystyka badań RCT dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 43 |
| Tabela 3. | Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 43 |
| Tabela 4. | Charakterystyka badań RCT dla porównania Cervarix® vs PLC..... | 45 |
| Tabela 5. | Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu dla porównania Cervarix® vs PLC | 46 |
| Tabela 6. | Charakterystyka badań RCT dla porównania Gardasil® vs PLC..... | 48 |
| Tabela 7. | Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu dla porównania Gardasil® vs PLC | 49 |
| Tabela 8. | Charakterystyka badania RCT dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 50 |
| Tabela 9. | Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 50 |
| Tabela 10. | Charakterystyka badania RCT dla porównania Cervarix® w schemacie 3-dawkowym vs 2-dawkowym | 52 |
| Tabela 11. | Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu dla porównania Cervarix® w schemacie 3-dawkowym vs 2-dawkowym | 52 |
| Tabela 12. | Seropozytywność wobec HPV-16 i HPV-18 (test PBNA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 55 |
| Tabela 13. | Seropozytywność wobec HPV-16 i HPV-18 (test ELISA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 57 |
| Tabela 14. | Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 (test PBNA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 59 |
| Tabela 15. | Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 (test ELISA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 60 |
| Tabela 16. | Seropozytywność wobec innych niż HPV-16 i HPV-18 serotypów (test PBNA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 63 |
| Tabela 17. | Seropozytywność wobec innych niż HPV-16 i HPV-18 serotypów (test ELISA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 65 |
| Tabela 18. | Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-31 i HPV-45 (test PBNA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 67 |
| Tabela 19. | Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-31 i HPV-45 (test ELISA) dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 68 |
| Tabela 20. | Zgony dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 68 |
| Tabela 21. | Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 69 |
| Tabela 22. | Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 70 |
| Tabela 23. | Medycznie istotne zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 71 |
| Tabela 24. | Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 72 |
| Tabela 25. | Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe lub autoimmunologiczne dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 73 |
| Tabela 26. | Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 73 |

| | | |
|------------|---|-----|
| Tabela 27. | Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 76 |
| Tabela 28. | Wpływ szczepienia na przebieg ciąży dla porównania Cervarix® vs Gardasil® | 80 |
| Tabela 29. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive) | 83 |
| Tabela 30. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT) | 86 |
| Tabela 31. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC – analiza w podgrupach badania PATRICIA | 87 |
| Tabela 32. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive) | 92 |
| Tabela 33. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT) | 98 |
| Tabela 34. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Cervarix® vs PLC – analiza w podgrupach badania PATRICIA | 100 |
| Tabela 35. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive) | 104 |
| Tabela 36. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT) | 107 |
| Tabela 37. | Nieinwazyjny (in situ) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC | 108 |
| Tabela 38. | Nieinwazyjny (in situ) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Cervarix® vs PLC | 109 |
| Tabela 39. | Śród nabłonkowa neoplazja sromu/pochwy związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT) | 111 |
| Tabela 40. | Przetrwale 6-miesięczne infekcje związane z zakażeniem HPV-6/11 dla porównania Cervarix® vs PLC | 112 |
| Tabela 41. | Przetrwale 12-miesięczne infekcje związane z zakażeniem HPV-6/11 dla porównania Cervarix® vs PLC | 113 |
| Tabela 42. | Infekcje wirusowe sromu związane z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC | 114 |
| Tabela 43. | Infekcje wirusowe odbytu związane z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC | 115 |
| Tabela 44. | Zgony dla porównania Cervarix® vs PLC | 116 |
| Tabela 45. | Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Cervarix® vs PLC | 117 |
| Tabela 46. | Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania Cervarix® vs PLC | 118 |
| Tabela 47. | Medyczne istotne zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs PLC | 120 |
| Tabela 48. | Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs PLC | 121 |
| Tabela 49. | Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania Cervarix® vs PLC | 123 |
| Tabela 50. | Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe dla porównania Cervarix® vs PLC | 125 |
| Tabela 51. | Nowo zdiagnozowane choroby autoimmunologiczne dla porównania Cervarix® vs PLC | 126 |
| Tabela 52. | Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Cervarix® vs PLC (liczba osób) | 130 |
| Tabela 53. | Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Cervarix® vs PLC (liczba dawek) | 131 |
| Tabela 54. | Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Cervarix® vs PLC (liczba osób) | 139 |

| | | |
|------------|--|-----|
| Tabela 55. | Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Cervarix® vs PLC (liczba dawek)..... | 141 |
| Tabela 56. | Niespodziewane zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs PLC (liczba osób)..... | 146 |
| Tabela 57. | Niespodziewane zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs PLC (liczba dawek)..... | 147 |
| Tabela 58. | Wpływ szczepienia na przebieg ciąży dla porównania Cervarix® vs PLC | 149 |
| Tabela 59. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive) | 153 |
| Tabela 60. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy w poszczególnych stopniach zaawansowania związana z zakażeniem HPV-16/18 (FUTURE I/II) dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive) | 153 |
| Tabela 61. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT) | 154 |
| Tabela 62. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy w poszczególnych stopniach zaawansowania związana z zakażeniem HPV-16/18 w badaniu FUTURE I/II dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT) | 155 |
| Tabela 63. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive) | 156 |
| Tabela 64. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT) | 156 |
| Tabela 65. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive)..... | 157 |
| Tabela 66. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT)..... | 158 |
| Tabela 67. | Nieinwazyjny (in situ) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC | 159 |
| Tabela 68. | Nieinwazyjny (in situ) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC | 160 |
| Tabela 69. | Nieinwazyjny (in situ) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT)..... | 160 |
| Tabela 70. | Śród nabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 1 związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive)..... | 162 |
| Tabela 71. | Śród nabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 1 związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT) | 162 |
| Tabela 72. | Śród nabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 2 lub 3 związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive)..... | 163 |
| Tabela 73. | Śród nabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 2 lub 3 związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT) | 164 |
| Tabela 74. | Śród nabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 1 związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive) | 166 |
| Tabela 75. | Śród nabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 2 lub 3 związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive) | 167 |
| Tabela 76. | Śród nabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 1 związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT) | 167 |
| Tabela 77. | Śród nabłonkowa neoplazja sromu lub pochwy stopnia 2 lub 3 związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT) | 168 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| Tabela 78. | Przetrwale 6-miesięczne infekcje lub choroba związana z zakażeniem HPV-6/11 dla porównania Gardasil® vs PLC (PP)..... | 168 |
| Tabela 79. | Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive) | 170 |
| Tabela 80. | Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT)..... | 171 |
| Tabela 81. | Choroby związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (PP) | 172 |
| Tabela 82. | Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive) | 172 |
| Tabela 83. | Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT) | 173 |
| Tabela 84. | Zgony dla porównania Gardasil® vs PLC | 174 |
| Tabela 85. | Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Gardasil® vs PLC..... | 175 |
| Tabela 86. | Niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Gardasil® vs PLC..... | 178 |
| Tabela 87. | Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Gardasil® vs PLC | 180 |
| Tabela 88. | Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania Gardasil® vs PLC | 181 |
| Tabela 89. | Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Gardasil® vs PLC | 186 |
| Tabela 90. | Systemowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Gardasil® vs PLC..... | 193 |
| Tabela 91. | Wpływ szczepienia na przebieg ciąży dla porównania Gardasil® vs PLC..... | 196 |
| Tabela 92. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (ITT) | 197 |
| Tabela 93. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (ITT-naive)..... | 197 |
| Tabela 94. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (PP) | 198 |
| Tabela 95. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (ITT) | 198 |
| Tabela 96. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (ITT-naive) | 199 |
| Tabela 97. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (ITT) | 199 |
| Tabela 98. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (ITT-naive) | 200 |
| Tabela 99. | Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (PP) | 200 |
| Tabela 100. | Nieinwazyjny (in situ) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (ITT-naive)..... | 201 |
| Tabela 101. | Nieinwazyjny (in situ) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV- 31/33/45/52/58 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (PP) | 201 |
| Tabela 102. | Choroby sromu/pochwy związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (PP) | 202 |
| Tabela 103. | Choroby sromu/pochwy związane z zakażeniem innym typem wirusa niż HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (PP) | 204 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| Tabela 104. | Kłykciny kończyste związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (PP)..... | 204 |
| Tabela 105. | Kłykciny kończyste związane z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (PP)..... | 205 |
| Tabela 106. | Seropozytywność wobec HPV-6, HPV-11, HPV-16 i HPV-18 określona za pomocą metody cLIA dla porównania Gardasil 9® vs Gardasil® (PP)..... | 206 |
| Tabela 107. | Seropozytywność wobec innych serotypów (metoda cLIA) dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 209 |
| Tabela 108. | Zgony dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 210 |
| Tabela 109. | Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 212 |
| Tabela 110. | Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 216 |
| Tabela 111. | Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 218 |
| Tabela 112. | Spodziewane miejscowe NOP dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 221 |
| Tabela 113. | Systemowe niepożądane NOP dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 224 |
| Tabela 114. | Wpływ szczepienia na przebieg ciąży dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 225 |
| Tabela 115. | Seropozytywność wobec HPV-16 i HPV-18 dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki (test ELISA)..... | 227 |
| Tabela 116. | Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki (test ELISA)..... | 229 |
| Tabela 117. | Zgony dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki | 230 |
| Tabela 118. | Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki..... | 230 |
| Tabela 119. | Niespodziewane zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki..... | 231 |
| Tabela 120. | Niespodziewane zdarzenia niepożądane w 3 stopniu dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki | 232 |
| Tabela 121. | Medycznie istotne zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki..... | 234 |
| Tabela 122. | Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki | 235 |
| Tabela 123. | Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe oraz choroby autoimmunologiczne dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki..... | 236 |
| Tabela 124. | Wpływ szczepienia na przebieg ciąży dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki | 240 |
| Tabela 125. | Charakterystyka badań klinicznych zakwalifikowanych do porównania pośredniego – Cervarix® vs Gardasil® | 242 |
| Tabela 126. | Wyniki porównania pośredniego Cervarix® vs Gardasil® w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem HPV-16/18 | 243 |
| Tabela 127. | Wyniki porównania pośredniego Cervarix® vs Gardasil® w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa | 244 |
| Tabela 128. | Wyniki porównania pośredniego Cervarix® vs Gardasil® w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 | 245 |
| Tabela 129. | Wyniki porównania pośredniego Cervarix® vs Gardasil® w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem HPV-31/33/35/52/58 | 245 |
| Tabela 130. | Charakterystyka badań klinicznych zakwalifikowanych do porównania pośredniego Cervarix® vs Gardasil9® | 247 |
| Tabela 131. | Wyniki porównania pośredniego Cervarix® vs Gardasil9® w zakresie bezpieczeństwa | 248 |
| Tabela 132. | Niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) w latach 2013-2017 w Polsce na podstawie danych NIZP-PZH | 264 |
| Tabela 133. | Komunikaty EMA i FDA dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionek przeciwko HPV | 266 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| Tabela 134. | Ocena bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV przeprowadzona przez WHO | 267 |
| Tabela 135. | Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania bezpośredniego Cervarix® vs Gardasil® | 271 |
| Tabela 136. | Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania bezpośredniego Cervarix® vs PLC..... | 274 |
| Tabela 137. | Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania bezpośredniego Gardasil® vs PLC..... | 277 |
| Tabela 138. | Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania bezpośredniego Gardasil9® vs Gardasil® | 281 |
| Tabela 139. | Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania bezpośredniego Cervarix® w schemacie 3-dawkowym vs Cervarix® w schemacie 2-dawkowym..... | 283 |
| Tabela 140. | Charakterystyka badania HPV-010 | 333 |
| Tabela 141. | Charakterystyka badania Draper 2013 | 336 |
| Tabela 142. | Charakterystyka badania Herrin 2014 | 338 |
| Tabela 143. | Charakterystyka badania Leung 2015..... | 340 |
| Tabela 144. | Charakterystyka badania Sangar 2015..... | 342 |
| Tabela 145. | Charakterystyka badania 001/007/023 | 344 |
| Tabela 146. | Charakterystyka badania HPV-009 | 346 |
| Tabela 147. | Charakterystyka badania HPV-013 | 348 |
| Tabela 148. | Charakterystyka badania HPV-040 | 350 |
| Tabela 149. | Charakterystyka badania HPV-058 | 352 |
| Tabela 150. | Charakterystyka badania HPV-029 | 354 |
| Tabela 151. | Charakterystyka badania HPV-030 | 356 |
| Tabela 152. | Charakterystyka badania HPV-032 | 358 |
| Tabela 153. | Charakterystyka badania HPV-033 | 360 |
| Tabela 154. | Charakterystyka badania HPV-038 | 362 |
| Tabela 155. | Charakterystyka badania Khatun 2012 | 364 |
| Tabela 156. | Charakterystyka badania HPV-021 | 366 |
| Tabela 157. | Charakterystyka badania PATRICIA..... | 368 |
| Tabela 158. | Charakterystyka badania FUTURE I..... | 371 |
| Tabela 159. | Charakterystyka badania FUTURE II..... | 373 |
| Tabela 160. | Charakterystyka badania Kang 2008..... | 375 |
| Tabela 161. | Charakterystyka badania V501-007 | 377 |
| Tabela 162. | Charakterystyka badania V501-028 | 379 |
| Tabela 163. | Charakterystyka badania V501-046 | 381 |
| Tabela 164. | Charakterystyka badania Yoshikawa 2013..... | 383 |
| Tabela 165. | Charakterystyka badania Romanowski 2016 | 385 |
| Tabela 166. | Charakterystyka badania Puthanakit 2016 | 387 |
| Tabela 167. | Charakterystyka badania V503-001 | 389 |
| Tabela 168. | Charakterystyka badania Vesikari 2015..... | 392 |
| Tabela 169. | Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)..... | 394 |
| Tabela 170. | Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier) | 395 |
| Tabela 171. | Wyszukiwanie w The Cochrane Library | 396 |
| Tabela 172. | Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej..... | 397 |
| Tabela 173. | Odnalezione przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV | 401 |
| Tabela 174. | Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV z zastosowaniem skali AMSTAR | 421 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 175. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia | 423 |
| Tabela 176. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia (etap aktualizacji analizy) | 442 |
| Tabela 177. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych [1] | 443 |
| Tabela 178. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration | 444 |
| Tabela 179. Formularz do oceny badań randomizowanych z zastosowaniem skali Jadad | 444 |
| Tabela 180. Formularz ekstrakcji charakterystyki i oceny wiarygodności randomizowanych badań klinicznych | 445 |
| Tabela 181. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych | 445 |
| Tabela 182. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych | 446 |
| Tabela 183. Formularz oceny przeglądów systematycznych z zastosowaniem skali AMSTAR | 446 |
| Tabela 184. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych | 446 |

20. Spis rysunków

| | | |
|-------------|--|-----|
| Rysunek 1. | Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA) | 41 |
| Rysunek 2. | Seropozytywność wobec HPV-16 dla porównania Cervarix® vs Gardasil® (test PBNA) | 54 |
| Rysunek 3. | Seropozytywność wobec HPV-18 dla porównania Cervarix® vs Gardasil® (test PBNA) | 55 |
| Rysunek 4. | Seropozytywność wobec HPV-18 dla porównania Cervarix® vs Gardasil® (test ELISA) | 57 |
| Rysunek 5. | Seropozytywność wobec HPV-31 dla porównania Cervarix® vs Gardasil® (test PBNA) | 62 |
| Rysunek 6. | Seropozytywność wobec HPV-45 dla porównania Cervarix® vs Gardasil® (test PBNA) | 62 |
| Rysunek 7. | Seropozytywność wobec HPV-31 dla porównania Cervarix® vs Gardasil® (test ELISA) | 64 |
| Rysunek 8. | Seropozytywność wobec HPV-45 dla porównania Cervarix® vs Gardasil® (test ELISA) | 65 |
| Rysunek 9. | CIN1+ związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive) | 82 |
| Rysunek 10. | CIN2+ związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive) | 83 |
| Rysunek 11. | CIN1+ związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT) | 85 |
| Rysunek 12. | CIN2+ związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT) | 86 |
| Rysunek 13. | CIN1+ związana z zakażeniem HPV bez względu na typ dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive) | 90 |
| Rysunek 14. | CIN2+ związana z zakażeniem HPV bez względu na typ dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive) | 91 |
| Rysunek 15. | CIN3+ związana z zakażeniem HPV bez względu na typ dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive) | 92 |
| Rysunek 16. | CIN1+ związana z zakażeniem HPV bez względu na jego typ dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)..... | 94 |
| Rysunek 17. | CIN1+ związana z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem HPV dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)..... | 95 |
| Rysunek 18. | CIN2+ związana z zakażeniem HPV bez względu na jego typ dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)..... | 96 |
| Rysunek 19. | CIN2+ związana z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem HPV dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)..... | 97 |
| Rysunek 20. | CIN3+ związana z zakażeniem jakimkolwiek typem HPV dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT) | 98 |
| Rysunek 21. | CIN2+ związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive)..... | 102 |
| Rysunek 22. | CIN2+ związana z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive)..... | 103 |
| Rysunek 23. | CIN2+ związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż HPV-16/18 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT)..... | 106 |
| Rysunek 24. | Przetrwale 6-miesięczne infekcje związane z zakażeniem HPV-6/11 dla porównania Cervarix® vs PLC (ITT-naive)..... | 112 |
| Rysunek 25. | Zgony dla porównania Cervarix® vs PLC | 116 |
| Rysunek 26. | Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Cervarix® vs PLC | 117 |
| Rysunek 27. | Medycznie istotne zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs PLC..... | 119 |
| Rysunek 28. | Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® vs PLC | 121 |
| Rysunek 29. | Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania Cervarix® vs PLC..... | 123 |
| Rysunek 30. | Nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe dla porównania Cervarix® vs PLC | 124 |
| Rysunek 31. | Nowo zdiagnozowane choroby autoimmunologiczne dla porównania Cervarix® vs PLC..... | 126 |
| Rysunek 32. | Miejscowe NOP ogółem dla porównania Cervarix® vs PLC | 127 |
| Rysunek 33. | Ból w miejscu wkłucia dla porównania Cervarix® vs PLC..... | 128 |
| Rysunek 34. | Obrzęk w miejscu wkłucia dla porównania Cervarix® vs PLC..... | 129 |
| Rysunek 35. | Rumień w miejscu wkłucia dla porównania Cervarix® vs PLC..... | 129 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| Rysunek 36. | Systemowe NOP ogółem dla porównania Cervarix® vs PLC dla okresu obserwacji od 60 min. do 30 dni | 133 |
| Rysunek 37. | Systemowe NOP ogółem dla porównania Cervarix® vs PLC dla okresu obserwacji 3-30 dni | 134 |
| Rysunek 38. | Zmęczenie dla porównania Cervarix® vs PLC | 135 |
| Rysunek 39. | Zaburzenia żołądkowo-jelitowe dla porównania Cervarix® vs PLC | 135 |
| Rysunek 40. | Ból głowy dla porównania Cervarix® vs PLC..... | 136 |
| Rysunek 41. | Wysypka dla porównania Cervarix® vs PLC..... | 136 |
| Rysunek 42. | Gorączka dla porównania Cervarix® vs PLC..... | 137 |
| Rysunek 43. | Ból mięśni dla porównania Cervarix® vs PLC..... | 137 |
| Rysunek 44. | Ból stawów dla porównania Cervarix® vs PLC..... | 138 |
| Rysunek 45. | Pokrzywka dla porównania Cervarix® vs PLC | 138 |
| Rysunek 46. | Niespodziewane zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania Cervarix® vs PLC | 145 |
| Rysunek 47. | Niespodziewane zdarzenia niepożądane ogółem w 3 stopniu ciężkości dla porównania Cervarix® vs PLC | 145 |
| Rysunek 48. | Wady rozwojowe dla porównania Cervarix® vs PLC | 148 |
| Rysunek 49. | Poronienia dla porównania Cervarix® vs PLC..... | 148 |
| Rysunek 50. | Aborcje dla porównania Cervarix® vs PLC..... | 149 |
| Rysunek 51. | CIN1+ związana z zakażeniem HPV-16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC (ITT-naive)..... | 152 |
| Rysunek 52. | Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18 dla porównania Gardasil® vs PLC | 170 |
| Rysunek 53. | Zgony dla porównania Gardasil® vs PLC..... | 174 |
| Rysunek 54. | Utrata z badania powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Gardasil® vs PLC | 175 |
| Rysunek 55. | Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem dla porównania Gardasil® vs PLC | 177 |
| Rysunek 56. | Niepożądane odczyny poszczepienne związane ze szczepieniem dla porównania Gardasil® vs PLC..... | 178 |
| Rysunek 57. | Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Gardasil® vs PLC..... | 180 |
| Rysunek 58. | Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem dla porównania Gardasil® vs PLC | 181 |
| Rysunek 59. | Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne ogółem dla porównania Gardasil® vs PLC | 183 |
| Rysunek 60. | Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne ogółem związane ze szczepieniem dla porównania Gardasil® vs PLC..... | 184 |
| Rysunek 61. | Ból dla porównania Gardasil® vs PLC | 184 |
| Rysunek 62. | Obrzęk dla porównania Gardasil® vs PLC | 185 |
| Rysunek 63. | Rumień dla porównania Gardasil® vs PLC | 185 |
| Rysunek 64. | Świąd dla porównania Gardasil® vs PLC..... | 186 |
| Rysunek 65. | Systemowe niepożądane odczyny poszczepienne dla porównania Gardasil® vs PLC | 189 |
| Rysunek 66. | Systemowe niepożądane odczyny poszczepienne związane ze szczepieniem dla porównania Gardasil® vs PLC | 190 |
| Rysunek 67. | Zaburzenia żołądkowo-jelitowe dla porównania Gardasil® vs PLC | 190 |
| Rysunek 68. | Ból głowy dla porównania Gardasil® vs PLC..... | 191 |
| Rysunek 69. | Zapalenie górnych dróg oddechowych dla porównania Gardasil® vs PLC | 191 |
| Rysunek 70. | Wysypka dla porównania Gardasil® vs PLC..... | 192 |
| Rysunek 71. | Gorączka dla porównania Gardasil® vs PLC..... | 192 |
| Rysunek 72. | Seropozytywność wobec HPV-31 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (test cLIA)..... | 208 |
| Rysunek 73. | Seropozytywność wobec HPV-58 dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® (test cLIA)..... | 209 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| Rysunek 74. | Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 211 |
| Rysunek 75. | Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 213 |
| Rysunek 76. | Miejscowe NOP ogółem dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 214 |
| Rysunek 77. | Systemowe NOP ogółem dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 215 |
| Rysunek 78. | Systemowe NOP ogółem związane ze szczepieniem dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 216 |
| Rysunek 79. | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 218 |
| Rysunek 80. | Ból dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 219 |
| Rysunek 81. | Rumień dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 220 |
| Rysunek 82. | Obrzęk dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 220 |
| Rysunek 83. | Rumień 3 stopnia dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 221 |
| Rysunek 84. | Gorączka dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 223 |
| Rysunek 85. | Ból głowy dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 223 |
| Rysunek 86. | Nudności dla porównania Gardasil9® vs Gardasil® | 224 |
| Rysunek 87. | Niespodziewane zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki | 231 |
| Rysunek 88. | Medycznie istotne zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki | 234 |
| Rysunek 89. | Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki | 235 |
| Rysunek 90. | Nowo zdiagnozowane choroby autoimmunologiczne dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki | 236 |
| Rysunek 91. | Poronienia dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki | 238 |
| Rysunek 92. | Aborcje dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki | 239 |
| Rysunek 93. | Ciąże pozamaciczne dla porównania Cervarix® 3 dawki vs 2 dawki | 239 |

21. Aneks

21.1. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań RCT włączonych do analizy

Tabela 140. Charakterystyka badania HPV-010

| Badanie HPV-010 [76, 77, 78, 79, 80] | |
|---|---|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs 4vHPV (badanie <i>non-inferiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe kobiety w wieku 18-45 lat 2. nieuszkodzona szyjka macicy (np. brak kauteryzacji lub zabiegów chirurgicznych obejmujących szyjkę macicy, a mogących skutkować uszkodzeniem strefy przekształceń nabłonkowych szyjki) 3. negatywny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki szczepionki 4. zgoda na abstynencję seksualną lub stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcyjnej w ciągu 30 dni przed szczepieniem oraz w ciągu 2 mies. po podaniu ostatniej dawki | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. wcześniejsze przyjęcie jakiegokolwiek szczepionki przeciwko HPV lub jakiegokolwiek preparatu zawierającego MPL lub AS04 (liczba partnerów seksualnych nie była kryterium wykluczenia) |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja (brak opisu metody randomizacji) / przeprowadzono stratyfikację ze względu na wiek (18-26, 27-35, 36-45 lat) |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby (<i>observer-blind</i> ; szczepionki były przygotowywane i podawane przez wykwalifikowany personel medyczny niezaangażowany w prowadzenie badania; natomiast personel zaangażowany w prowadzenie badania oraz kobiety biorące udział w badaniu były zaślepieni; kobiety otrzymywały PLC ([Al(OH) ₃]) odpowiednio po 1 lub 2 mies. po pierwszej dawce) |
| Ukrycie kodu alokacji | Brak danych |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 4 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “The treatment allocation at the investigator site was performed using a web-based central randomization system.” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “The treatment allocation at the investigator site was performed using a web-based central randomization system.” |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – “In order to maintain the blind, women received one dose of placebo (<i>aluminum hydroxide</i>) at either Month 1 or 2, as appropriate. The subjects, investigator, study personnel, and sponsor remained blinded until database freeze of the study.” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – “All testing was performed by laboratory technicians blinded to treatment group assignment. Serum and CVS anti-HPV-16 and -18 neutralizing antibody titers elicited by Cervarix™ or Gardasil® were measured using PBNA at GlaxoSmithKline (GSK) laboratories where the methodology underwent further validation ² There is a high correlation between data generated with the PBNA, for both HPV-16 and -18, when testing is performed by GSK laboratories compared with the independent laboratory that developed the assay (the NCI).” |

Badanie HPV-010 [76, 77, 78, 79, 80]

| | |
|---|--|
| Niekompletność wyników (attrition bias) | Low risk – przeprowadzono analizę wg zmodyfikowanej ITT. Przedstawiono powody utraty z badania. Kalkulacja mocy statystycznej: brak informacji Liczba osób zrandomizowanych: 1106 Liczba osób włączonych do analizy: 1106 analiza ITT i 734 analiza PP dla immunogenności, 1106 dla bezpieczeństwa Analiza ITT: Tak (zmodyfikowana ITT) |
| Kompletność punktów końcowych (reporting bias) | Low risk – Protokół badania dostępny, Artykuł zawiera wyniki dla wstępnie określonych punktów końcowych. Brak oceny skuteczności ocenianych terapii. |
| Analiza wyników | Skuteczność: analiza <i>non-inferiority</i> została przeprowadzona na populacji kobiet PP, które przed szczepieniem były HPV seronegatywne i HPV DNA negatywne wobec typu wirusa objętego szczepieniem; analiza <i>superiority</i> - populacja ITT bez względu na status serologiczny i HPV DNA przed szczepieniem Bezpieczeństwo: ITT (wszystkie zaszczepione kobiety bez względu na status serologiczny i HPV DNA przed szczepieniem) |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 2vHPV: 27,1% po 24 mies. (nie podano przyczyn utraty), po 7 mies. obserwacji: 17,0% (5 – nie ciężkie AE, 1 – naruszenie protokołu, 19 – wycofanie zgody, 5 – przeprowadzka, 60 – utrata z okresu obserwacji, 4 – inne) 4vHPV: 28,4% po 24 mies. (nie podano przyczyn utraty), po 7 mies. obserwacji: 16,6% (1 – SAE, 3 – nie ciężkie AE, 25 – wycofanie zgody, 4 – przeprowadzka, 51 – utrata z okresu obserwacji, 8 – inne) |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (40 ośrodków); Stany Zjednoczone |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals / w prowadzeniu badania i analizie wyników brali udział pracownicy GlaxoSmithKline Biologicals |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | Seropozytywność wobec HPV-16, 18, 31 i 45; poziom przeciwciał przeciwko HPV-16, 18, 31 i 45 w surowicy oraz w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, odpowiedź limfocytów B pamięci wobec HPV-16, 18, 31 i 45, odpowiedź limfocytów T CD4+ wobec HPV-16, 18, 31 i 45, zgony, AE ogółem, medycznie istotne AE, SAE, SAE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, poszczególne AE (miejscowe i systemowe), NOCD, w tym NOAD, utrata z badania z powodu AE, ciąża (ogółem, prawidłowa i powikłana) |

Charakterystyka populacji

| | 2vHPV | 4vHPV | p |
|---|-----------------------|-----------------------|----|
| Liczba osób | 553 (ITT) 370 (PP) | 553 (ITT) 364 (PP) | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | 30,7 (8,0) | 30,2 (7,7) | NS |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | 312 (84,3) | 308 (84,6) | NS |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób w wieku 18-26 lat | 132 (35,7) | 137 (37,6) | bd |
| Liczba (%) osób w wieku 27-35 lat | 117 (31,6) | 116 (31,9) | bd |
| Liczba (%) osób w wieku 36-45 lat | 121 (32,7) | 111 (30,5) | bd |
| Liczba (%) osób seronegatywnych i DNA negatywnych | 290 (78,4) | 271 (74,5) | NS |
| Liczba (%) osób seropozytywnych i DNA pozytywnych | 13 (3,5) | 11 (3,0) | NS |
| Liczba (%) osób seropozytywnych i DNA negatywnych | 52 (14,1) | 70 (19,2) | NS |
| Liczba (%) osób seronegatywnych i DNA negatywnych | 330 (89,2) | 323 (88,7) | NS |

| Badanie HPV-010 [76, 77, 78, 79, 80] | | | | |
|---|--|------------|------------|----|
| Liczba (%) osób seropozytywnych i DNA pozytywnych | | 2 (0,5) | 5 (1,4) | NS |
| Liczba (%) osób seropozytywnych i DNA negatywnych | | 28 (7,6) | 34 (9,3) | NS |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki | | 468 (84,6) | 467 (84,4) | NS |
| Charakterystyka procedur / schemat szczepienia | | | | |
| Interwencja | Cervarix® podawany domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. | | | |
| Komparator | Gardasil® podawany domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. | | | |
| Okres obserwacji | 60 miesięcy (główna analiza po 7 mies. od podania pierwszej dawki) | | | |
| Dodatkowe informacje / uwagi | | | | |
| <p>Uznano, iż ze względów etycznych do badania nie będą włączane kobiety poniżej 18 r.ż. (konieczność badania z użyciem wziernika przy pobieraniu próbki wydzieliny szyjkowo-pochwowej). W niniejszej analizie uwzględniono jedynie podgrupę kobiet w wieku 18-26 lat.</p> | | | | |

Tabela 141. Charakterystyka badania Draper 2013

| Badanie Draper 2013 [75, 86, 87, 90] | |
|---|---|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs 4vHPV (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>5. dziewczęta w wieku 12-15 lat</p> <p>6. brak przeciwwskazań do szczepień określonych w wytycznych (Green Book)</p> <p>7. pisemna zgoda rodzica lub opiekuna prawnego na uczestnictwo w badaniu</p> | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>2. wcześniejsze szczepienie przeciw HPV</p> <p>3. ciąża lub zajście w ciążę w trakcie badania</p> <p>4. karmienie piersią</p> <p>5. reakcja alergiczna na szczepienie</p> |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja za pomocą systemu komputerowego / przydział do grupy metodą blokową / brak stratyfikacji |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby (<i>observer-blind</i> ; personel wykonujący testy laboratoryjne oraz uczestniczki badania byli zaślepieni |
| Ukrycie kodu alokacji | Brak danych |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 4 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “A computerized block randomisation list was produced with each vaccine research nurse allocated blocks of sequential numbers in accordance with the block size used for randomisation.” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak informacji |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – “The study was conducted in a blinded manner such that the laboratory staff and the subjects receiving the vaccine were unaware of the vaccine used until after completion of the laboratory testing (laboratory staff) or dosing schedule (subjects).” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – “The study was conducted in a blinded manner such that the laboratory staff and the subjects receiving the vaccine were unaware of the vaccine used until after completion of the laboratory testing (laboratory staff) or dosing schedule (subjects).” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Unclear risk – dla immunogenności tylko analiza PP, przedstawiono powody utraty z badania. Kalkulacja mocy statystycznej: Tak, 80% Liczba osób zrandomizowanych: 198 Liczba osób włączonych do analizy: 188 analiza PP dla immunogenności, 198 dla bezpieczeństwa Analiza ITT: tylko dla bezpieczeństwa. |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – Protokół badania dostępny, Artykuł zawiera wyniki dla wstępnie określonych punktów końcowych. Brak oceny skuteczności ocenianych terapii. |
| Analiza wyników | Skuteczność: PP (dziewczęta, które otrzymały wszystkie dawki szczepionki, bez istotnego naruszenia protokołu badania) Bezpieczeństwo: ITT (wszystkie osoby przydzielone do danej grupy) |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 2vHPV: 3,1% po 12 mies. (3 – utrata z okresu obserwacji) 4vHPV: 4,9% po 12 mies. (5 – utrata z okresu obserwacji) |
| Miejsce badania | 2 ośrodki; Wielka Brytania |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | Badanie wsparte finansowo przez the United Kingdom Medical Research Council (grant nr G0701217), the Department of Health Research and Development Directorate (grant nr 039/0031), Department of Health, UK / brak |

Badanie Draper 2013 [75, 86, 87, 90]

Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)

Seropozytywność wobec HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59 i 69; poziom przeciwciał przeciwko HPV--16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59 i 69 w surowicy oraz w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, poszczególne AE (miejscowe i systemowe)

Charakterystyka populacji

| | 2vHPV | 4vHPV | p |
|--|---------------------|----------------------|----------|
| Liczba osób | 96 (ITT) 92 (PP) | 102 (ITT) 96 (PP) | ND |
| Wiek (w latach) – mediana (zakres) | 12 (12-15) | 12 (12-15) | NS |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | bd) | bd | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-16) | 0 (0) | 3 (3,0) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-31) | 1 (1,1) | 0 (0) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-33) | 0 (0) | 2 (2,2) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-35) | 0 (0) | 1 (1,1) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-52) | 30 (31,9) | 37 (39,8) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-58) | 1 (1,1) | 0 (0) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-18) | 1 (1,1) | 0 (0) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-39) | 0 (0) | 0 (0) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-45) | 0 (0) | 0 (0) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-59) | 0 (0) | 0 (0) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-68) | 0 (0) | 1 (1,1) | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki | 96 (100) | 102 (100) | NS |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|------------------|--|
| Interwencja | Cervarix® podawany domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Komparator | Gardasil® podawany domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Okres obserwacji | 84 miesiące (główna analiza po 7 mies. od podania pierwszej dawki) |

Dodatkowe informacje / uwagi

-

Tabela 142. Charakterystyka badania Herrin 2014

| Badanie Herrin 2014 [94] | | | |
|---|---|--------------------------------------|----|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs 4vHPV (badanie <i>superiority</i>) | | | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | | | |
| Kryteria włączenia: 1. kobiety w wieku 12-15 lat | | Kryteria wykluczenia: brak danych | |
| Metodyka badania | | | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja / brak danych / brak danych | | |
| Zaślepienie próby | Brak zaślepienia | | |
| Ukrycie kodu alokacji | Brak danych | | |
| Podtyp badania wg Wytucznych AOTMI | IIA | | |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 2 | | |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak opisu metody randomizacji | | |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak opisu metody randomizacji | | |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | High risk – brak zaślepienia | | |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Unclear risk – brak informacji | | |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Unclear risk – przedstawiono powody utraty z badania. Kalkulacja mocy statystycznej: brak informacji Liczba osób zrandomizowanych: 27 Liczba osób włączonych do analizy: wszystkie osoby otrzymały 3 dawki szczepionki. 18 osób ukończyło 6-miesięczny okres obserwacji Analiza ITT: brak informacji. | | |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – Protokół badania dostępny, Artykuł zawiera wyniki dla wstępnie określonych punktów końcowych. Brak oceny skuteczności ocenianych terapii. | | |
| Analiza wyników | Brak danych | | |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 2vHPV: 33,3% po 24 mies. (4 – utrata z okresu obserwacji) 4vHPV: 33,3% po 24 mies. (4 – utrata z okresu obserwacji, 1-wycofanie) | | |
| Miejsce badania | 1 ośrodek; USA | | |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | Badanie wsparte finansowo przez the National Institutes of Health, National Institutes Intramural Research Program, the National Cancer Institute, National Institutes of Health / jeden z autorów jest wynalazcą patentów będących w posiadaniu rządu, a licencjonowanych przez firmy Merck i GSK. | | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | poziom przeciwciał przeciwko HPV-16, 18, 31, 45, 58 w surowicy, awidność, odpowiedź limfocytów T | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| | 2vHPV | 4vHPV | p |
| Liczba osób | 12 (ITT) | 15 (ITT) | ND |
| Wiek (w latach) – mediana (zakres) | bd) | bd) | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | bd) | bd) | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd) | bd) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-16) | bd) | bd) | bd |

| Badanie Herrin 2014 [94] | | | |
|--|--|----------|----|
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-18) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki | 12 (100) | 15 (100) | NS |
| Charakterystyka procedur / schemat szczepienia | | | |
| Interwencja | Cervarix [®] podawany w schemacie 0, 1 (2), 6 mies. | | |
| Komparator | Gardasil [®] podawany w schemacie 0, 1 (2), 6 mies. | | |
| Okres obserwacji | 24 miesiące | | |
| Dodatkowe informacje / uwagi | | | |
| - | | | |

Tabela 143. Charakterystyka badania Leung 2015

| Badanie Leung 2015 [117, 118] | |
|--|---|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs 4vHPV (badanie <i>non-inferiority/superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> zdrowe dziewczęta w wieku 9-14 lat dziewczęta w wieku rozrodczym, mogły być włączone do badania po warunkiem abstynencji seksualnej, stosowania właściwych metod antykoncepcji na 30 dni przed szczepieniem, negatywny wynik testu ciążyowego i zgoda na stosowanie antykoncepcji do 2 miesięcy po zakończeniu szczepienia pisemna zgoda rodzica lub opiekuna prawnego na uczestnictwo w badaniu | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Brak danych</p> |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja / brak opisu metody randomizacji / przeprowadzono stratyfikację ze względu na wiek |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby (<i>observer-blind</i> ; szczepionki były przygotowywane i podawane przez wykwalifikowany personel medyczny niez zaangażowany w prowadzenie badania; natomiast personel zaangażowany w prowadzenie badania oraz kobiety biorące udział w badaniu byli zaślepieni; dziewczyny w grupach szczepionych w schemacie 2 dawkowym otrzymywały PLC ([Al(OH) ₃]) jako trzecią dawkę |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMIT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 4 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “The randomization code was generated using MATEX, a program developed for use in SAS (Cary, NC, USA), by GSK Vaccines, Belgium” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “Treatment allocation at the investigator site was performed using a centralized internet-based randomization system.” |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – “The study was conducted in an observer-blind manner (ie, vaccines were prepared and administered by qualified medical personnel not otherwise involved in the conduct of this study). Personnel involved in subject evaluation and subjects themselves were blinded to group assignments. Girls in the 2D groups received placebo [Al(OH) ₃] at M2 to maintain the observer blinding.” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – „Personnel involved in subject evaluation and subjects themselves were blinded to group assignments.” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk – przedstawiono powody utraty z badania. Kalkulacja mocy statystycznej: Tak, 95%, 99% Liczba osób zrandomizowanych: 1075 Liczba osób włączonych do analizy: 1054 analiza ITT oraz 983 analiza PP dla immunogenności, 1072 dla bezpieczeństwa Analiza ITT: mITT dla immunogenności i bezpieczeństwa. |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – Protokół badania dostępny na clinical trial.gov, Artykuł zawiera wyniki dla wstępnie określonych punktów końcowych. Brak oceny skuteczności ocenianych terapii. Brak wyników dla końca okresu obserwacji – 36 mies. |
| Analiza wyników | Skuteczność: analiza <i>non-inferiority</i> została przeprowadzona na populacji kobiet PP, które otrzymały wszystkie dawki szczepionki, spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, nie naruszyły protokołu badania oraz były dostępne dla nich wyniki; analiza <i>superiority</i> - populacja ITT została przeprowadzona na populacji kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki Bezpieczeństwo: ITT (wszystkie kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki) |

| Badanie Leung 2015 [117, 118] | | | |
|---|---|-----------------------|----------|
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | <p>2vHPV: 7,0% po 12 mies. (6 – przyjęcie zabronionej szczepionki, 1 – złamanie kodu randomizacji, 3-szczepionka podana nie w zgodzie z protokołem, 1- naruszenie protokołu, 13 – brak współpracy, 2- brak danych serologicznych, 1 -inne)</p> <p>4vHPV: 6,4% po 12 mies. (2 – przyjęcie zabronionej szczepionki, 1 – złamanie kodu randomizacji, 3-szczepionka podana nie w zgodzie z protokołem, 1- naruszenie protokołu, 14 – brak współpracy, 1-brak zaślepienia w 7 miesiącu badania, 1- brak danych serologicznych, 1-inne)</p> | | |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (21 ośrodków); Szwecja, Hong Kong, Francja, Singapur | | |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | <p>Badanie finansowane przez firmę GSK / autorzy Ting Fan Leung, Fong Seng Lim, Bee Wah Lee, Ngiap Chuan Tan lub ich instytucje otrzymały grant na prowadzenie badania klinicznego od firmy GSK. Ting Fan Leung otrzymał honoraria od firm PT Wyeth Nutrition Indonesia (za udzielenie wykładu), MSD Ltd (za konsultacje), GSK (za udział w konferencji) i Nestle. Fong Seng Lim otrzymał refundacje kosztów podróży od firmy GSK group. Franck Thollot otrzymał osobiste wynagrodzenie za prowadzenie badania od firmy GSK. Lars Rombo otrzymał honorarium za wykład od firm GSK i Sanofi-Pasteur MSD. Bee Wah Lee otrzymał honorarium za wykład od firmy GSK. Roman Rouzier otrzymał wynagrodzenie za konsultacje od firmy GSK. Damien Friel, Benoit De Muynck, Stephanie De Simoni, Pemmaraju Suryakiran, Nicolas Folschweiller, Florence Thomas i Frank Struyf to pracownicy firmy GSK. Marjan Hezareh jest konsultantem Chiltern International współpracującej z GSK. Florence Thomas posiada akcje grupy GSK. Frank Struyf posiada udziały ograniczone i opcje na akcje firm grupy GSK. Anthony Liu i Helen May Lin Oh nie deklarują konfliktu interesów.</p> | | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | Seropozytywność wobec HPV-16, 18; poziom przeciwciał przeciwko HPV--16, 18, odpowiedź limfocytów B pamięci wobec HPV-16, 18, odpowiedź limfocytów T CD4+ wobec HPV-16, 18, AE ogółem, medycznie istotne AE, SAE, poszczególne AE (miejscowe i systemowe), NOAD, cięża | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| | 2vHPV | 4vHPV | p |
| Liczba osób | 359 (ITT) 331 (PP) | 358 (ITT) 325 (PP) | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | 11,5 (1,6) | 11,5 (1,6) | NS |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | 94 (26,2) | 93 (26,0) | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-16) | 7 (1,9) | 9 (2,5) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-18) | 3 (0,8) | 3 (0,8) | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki | 353 | 345 | bd |
| Charakterystyka procedur / schemat szczepienia | | | |
| Interwencja | Cervarix® podawany domięśniowo w schemacie 0, 6 mies. | | |
| Komparator | Gardasil® podawany domięśniowo w schemacie 0, 6 mies. | | |
| Okres obserwacji | 36 miesięcy (główna analiza po 7 mies. od podania pierwszej dawki) | | |
| Dodatkowe informacje / uwagi | | | |
| - | | | |

Tabela 144. Charakterystyka badania Sangar 2015

| Badanie Sangar 2015 [137] | |
|--|--|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs 4vHPV (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe kobiety w wieku 18-25 lat 2. nienaruszona szyjka macicy 3. negatywny wynik testu ciążowego przed przestąpieniem do badania i przed każdą kolejną dawką szczepionki 4. stosowania właściwych metod antykoncepcji na 30 dni przed szczepieniem i zgoda na stosowanie antykoncepcji do 2 miesięcy po zakończeniu szczepienia | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. przewlekłe choroby 2. reakcje nadwrażliwości na lateks 3. hospitalizacja w okresie 21 dni przed wejściem do badania 4. stosowanie produktów leczniczych w fazie badań klinicznych lub produktów niezarejestrowanych innych niż szczepionki stosowane w badaniu w okresie 30 dni przed pierwszą dawką szczepionki lub planowanie ich stosowania w okresie trwania badania |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja / brak opisu metody randomizacji / brak informacji |
| Zaślepienie próby | Wyniki były opracowywane przez zaślepionych techników laboratoryjnych |
| Ukrycie kodu alokacji | Brak informacji |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 2 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak informacji |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak informacji |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Unclear risk – “All testing was carried out by laboratory technicians who were blinded to treatment group assignment.” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – “All testing was carried out by laboratory technicians who were blinded to treatment group assignment.” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Unclear risk – przedstawiono powody utraty z badania. Kalkulacja mocy statystycznej: brak informacji Liczba osób zrandomizowanych: 69 Liczba osób włączonych do analizy: 62 dla bezpieczeństwa, 7 osób zrezygnowało po randomizacji z powodu obaw przed zdarzeniami niepożądanymi szczepień. Analiza ITT: nie |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Unclear risk – Brak protokołu badania. Brak oceny skuteczności ocenianych terapii. |
| Analiza wyników | Bezpieczeństwo: ITT (wszystkie kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki) |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 2vHPV: 40,0% (4-obawa przed zdarzeniami niepożądanymi, 4 wycofanie zgody na udział w badaniu, 2- utrata z okresu obserwacji, 2 – odmowa przyjazdu na kontrole z uwagi na brak funduszy, 2-pozytywny wynik testu ciążowego) 4vHPV: 32,4% (3-obawa przed zdarzeniami niepożądanymi, 2 – migracja do innego miasta, 3- presja ze strony partnera na założenie rodziny, 1-zalecenie ginekologiczne, 1-brak kontaktu przez 3 miesiące, 1-pozytywny wynik testu ciążowego) |
| Miejsce badania | Jednośrodkowe; Indie |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | Brak wsparcia finansowego od producentów szczepionek. Zakup szczepionek wsparty finansowo przez Mr. Madhusudan Vakharia and Byramjee Jeejeebhoy Trust / autorzy nie deklarują konfliktu interesów. |

Badanie Sangar 2015 [137]

Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)

Miejskowe i systemowe niepożądane odczyny poszczepienne, SAE

Charakterystyka populacji

| | 2vHPV | 4vHPV | p |
|--|--------------|--------------|----------|
| Liczba osób | 31(ITT) | 31 (ITT) | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-16) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-18) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki | 21 | 23 | bd |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|------------------|--|
| Interwencja | Cervarix® podawany domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Komparator | Gardasil® podawany domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. |
| Okres obserwacji | Do 14 dni po każdej z dawek szczepionki |

Dodatkowe informacje / uwagi

-

Tabela 145. Charakterystyka badania 001/007/023

| Badanie HPV-001/007/023 [74, 88, 89, 123, 132, 136] | |
|---|--|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat seronegatywny wynik wobec HPV-16 i 18 oraz DNA negatywny wobec HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68 na 3 mies. przed włączeniem do badania nie więcej niż 6 partnerów seksualnych w wywiadzie | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> nieprawidłowości cytologiczne w wywiadzie oraz obecny wynik nieprawidłowy zabiegi ablacyjne lub chirurgiczne w obrębie szyjki macicy trwające leczenie brodawek zewnętrzných narządów płciowych |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja centralna ze stratyfikacją (wiek – 15-17, 18-21 i 22-25 lat oraz region – Ameryka Północna/Brazylia) za pomocą systemu komputerowego (przydział do grupy metodą blokową) |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby (obie szczepionki były identyczne wizualnie, ponumerowane odpowiednio opakowania) |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 5 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – randomizacja ze stratyfikacją, metoda blokowa, listy randomizacyjne generowane centralnie zgodnie ze zwalidowanymi algorytmami za pomocą internetowego systemu |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – Przydział do grup pozostawał ukryty przed badaczami i kobietami uczestniczącymi w badaniu głównym oraz w fazie przedłużenia (<i>extension</i>) |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – podwójne zaślepienie (uczestnicy badania oraz personel medyczny) |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – „A central laboratory reported cytology results...The central histology laboratory made an initial diagnosis from the formalin-fixed tissue specimens for clinical management” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk – analiza wyników zarówno dla populacji zgodnej z protokołem oraz zgodnej z intencją, przedstawiono powody wykluczenia uczestnika badania z analizy |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny punktów końcowych |
| Analiza wyników | <p>Skuteczność: analiza I-rzędowych punktów końcowych ITT oraz PP (osoby, które otrzymały 3 dawki szczepionki i nie naruszyły protokołu), analiza II-rzędowych punktów końcowych PP (osoby, które otrzymały 3 dawki szczepionki, nie naruszyły protokołu, stosowały się do harmonogramu badań, nie stały się DNA-pozytywne podczas trwania badania, dla których dostępne były wyniki serologiczne na początku, po 7 i 18 mies. badania)</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT (osoby, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepienia i które spełniały minimalne wymogi protokołu badawczego)</p> |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | Podano szczegółowe dane odnośnie do liczby osób włączonych do poszczególnych analiz oraz przyczyny wykluczenia z analizy – 316 vs 291 (81 vs 59) osób ukończyło odpowiednio 21 (27) mies. okres obserwacji. 14,3% vs 13,6% kobiet nie ukończyło 18-mies. okresu obserwacji. |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (32 ośrodki); międzynarodowe (Kanada, USA, Brazylia) |

Badanie HPV-001/007/023 [74, 88, 89, 123, 132, 136]

| | |
|---|---|
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | GlaxoSmithKline Biologicals finansowało i koordynowało badanie / autorzy Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B i Dubin G są pracownikami sponsora, Franco F udzielał konsultacji firmom GlaxoSmithKline, 3M, Digene i Cytoc, Ferris D udzielał konsultacji firmie GlaxoSmithKline, Blutter M uczestniczył w badaniach prowadzonych przez GlaxoSmithKline, Aventis, MSD, Wyeth i MedImmune, Teixeira J otrzymał od GlaxoSmithKline Biologicals środki finansowe na prowadzenie badania, Quint W jest pracownikiem firmy Delft Diagnostic Laboratory, która wykonywała analizy molekularne na potrzeby badania, pozostali autorzy deklarowali brak konfliktu interesów |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | Infekcja i przetrwała infekcja HPV-16 lub 18, nieprawidłowy wynik badania cytologicznego, zmiany patologiczne szyjki macicy potwierdzone histologicznie, seropozytywność wobec HPV-16 i 18, poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18, AE ogółem (miejscowe i ogólne), SAE, AE i SAE związane ze szczepieniem, poszczególne AE, utrata z badania z powodu AE i SAE |

Charakterystyka populacji

| | 2vHPV | PLC | p^a |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| Liczba osób | 560 (ITT) 366 (PP skut.) | 553 (ITT) 355 (PP skut.) | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | 20,4 (3) (ITT) 20,2 (3) (PP skut.) | 20,5 (3) (ITT) 20,5 (3) (PP skut.) | NS |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | 389 (69,5%) ITT 244 (67%) PP skut. | 384 (69,4%) ITT 249 (70%) PP skut. | NS |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób w podgrupach wiekowych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (PP) | HPV-16 | 0 (0) | NS |
| Liczba (%) osób seronegatywnych (PP) | | | |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (PP) | HPV-18 | 0 (0) | NS |
| Liczba (%) osób seronegatywnych (PP) | | | |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (ITT) | 523 (93) | 513 (93) | NS |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|------------------|--|
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Komparator | PLC ([Al(OH) ₃]) podawane w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Okres obserwacji | 27 miesięcy (faza podstawowa do 18 mies., zaślepiona faza przedłużona do 27 mies. – kobiety, które ukończyły fazę podstawową i u których nie przeprowadzono zabiegów ablacji lub chirurgicznych w obrębie szyjki macicy ani histerektomii) Przedłużony okres obserwacji: do 8,4 lat |

Dodatkowe informacje / uwagi

Osoby, które wyraziły zgodę, obserwowano również w badaniu 001/007 (do 6,4 lat okresu obserwacji – średnio 5,9 lat) i w badaniu 001/007/023 (do 7,3 lat i 8,4 lat okresu obserwacji – odpowiednio średnio 7,0 i 7,9 lat) (w analizie uwzględniono również wyniki badania 001/007 dla okresu obserwacji do 4,5 lat wynoszącego średnio 47,7 mies. oraz wyniki badania 023 do 24 mies. obserwacji).

a – brak różnic odnośnie do charakterystyki populacji pomiędzy grupą badaną i kontrolną w kohorcie ITT i PP oraz pomiędzy kohortami ITT i PP

Tabela 146. Charakterystyka badania HPV-009

| Badanie HPV-009 (Costa Rica Vaccine Trial) [70, 91, 92, 93, 95, 96, 110, 111, 112, 113, 128, 144, 145] | |
|--|---|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe kobiety w wieku 18-25 lat 2. planowane pozostanie w miejscu prowadzenia badania przez co najmniej 6 mies. od włączenia do badania 3. znajomość języka hiszpańskiego 4. zobowiązanie się do stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji | <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. choroby przewlekłe lub o podłożu immunologicznym wymagające leczenia 2. reakcje alergiczne po wcześniejszych szczepieniach, alergia na składniki szczepionki badanej lub lateks 3. szczepienie przeciwko WZW A w wywiadzie 4. infekcja WZW A w wywiadzie 5. długotrwałe stosowanie immunosupresantów lub immunomodulatorów w okresie 6 mies. przed badaniem 6. ciąża lub karmienie piersią (≥3 miesiące po porodzie) 7. przebyta histerektomia 8. stosowanie leków będących w fazie badań w ciągu 30 dni przed badaniem |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja centralna, komputerowa |
| Zaślepienie próby | Potrójne zaślepienie próby (szczepionki miały identyczne opakowania i wygląd; etykietowane przez producenta) |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe (kod randomizacyjny przechowywany w centrali, komputerowy system internetowy) |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMIT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 5 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “HPV vaccines and placebo were assigned random vaccine identification numbers at the time of labelling by the manufacturer. These numbers were randomised by the study Data Management Centre with a standard SAS program” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk - “Codes were kept at the study's data management centre and GSK under controlled and secured access” |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – “All field workers were blinded to group assignment; as well as investigators from the USA and Costa Rica, participants, and medical monitors” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – “Analyses were conducted by an external group (Information Management Systems) under the direction of the investigators who remain masked to individuals' randomization” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk – punkty końcowe oceniono zarówno dla populacji PP i ITT |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – wyniki dla wszystkich wybranych do analizy punktów końcowych zostały przedstawione |
| Analiza wyników | Skuteczność: ITT (wszystkie zrandomizowane osoby) oraz PP (osoby, które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepionki, nie naruszyły protokołu badania, stosowały się do zaleceń dawkowania, nie były poddane biopsji w czasie trwania badania, były DNA-negatywne wobec typów wirusa objętych szczepieniem we wstępnym skriningu i podczas wizyty w 6 mies. badania) Bezpieczeństwo: ze względu na decyzję o kontynuowaniu monitorowania AE u kobiet biorących udział w badaniu i o utrzymaniu zaślepienia, w publikacji głównej brak wyników dotyczących bezpieczeństwa |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 2vHPV: 14,6% (257 –wycofanie zgody, 127 –ciąża, 58 –kolposkopia, 104 –inne) PLC: 15,2% (246 –wycofanie zgody, 137 –ciąża, 79 –kolposkopia, 106 –inne) |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (7 ośrodków); Kostaryka |
| Źródła finansowania badania | GlaxoSmithKline Biologicals / brak danych |

Badanie HPV-009 (Costa Rica Vaccine Trial) [70, 91, 92, 93, 95, 96, 110, 111, 112, 113, 128, 144, 145]

| | | | | |
|---|--|--|------------|----------|
| / konflikt interesów | | | | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | | Przetrwiała infekcja HPV-16 lub 18, infekcja HPV niezależnie od typu HPV i infekcja różnymi typami HPV | | |
| Charakterystyka populacji | | | | |
| | | 2vHPV | PLC | p |
| Liczba osób | | 3727 | 3739 | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (zakres) | | 21,1 (18-25) | | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | | 0 (0) | 0 (0) | ND |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | | 773 (21) | 819 (22) | bd |
| Liczba (%) osób w podgrupach wiekowych | | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych ^a | HPV-16 | 222 (6) | 266 (7) | 0,05 |
| Liczba (%) osób seropozytywnych ^b | HPV-18 | 95 (3) | 93 (3) | 0,52 |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (ITT) | | 5988 (80,2) | | bd |
| Charakterystyka procedur / schemat szczepienia | | | | |
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. | | | |
| Komparator | PLC (szczepionka przeciwko WZW A) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. | | | |
| Okres obserwacji | mediana 50,4 miesiące | | | |
| Dodatkowe informacje / uwagi | | | | |

a – 776 (20,8%) osób w grupie badanej i 819 (21,9%) w grupie kontrolnej nie poddano testom HPV-16

b – 776 (20,8%) osób w grupie badanej i 819 (21,9%) w grupie kontrolnej nie poddano testom HPV-18

Tabela 147. Charakterystyka badania HPV-013

| Badanie HPV-013 [131, 139] | |
|---|--|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1. zdrowe dziewczęta w wieku 10-14 lat</p> | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1.niedobór odporności immunologicznej 2.choroby alergiczne w wywiadzie mogące ulec zaostrzeniu po szczepieniu 3.istotne klinicznie ostre lub przewlekłe zaburzenia neurologiczne, zaburzenia czynności wątroby lub nerek 4.choroby przewlekłe wymagające leczenia 5.stan ostry w czasie rekrutacji (status HPV, wyniki wcześniejszych badań cytologicznych i dotychczasowa aktywność seksualna nie były czynnikami wykluczającymi)</p> |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja (brak opisu metody) / stratyfikacja ze względu na wiek (10-11 i 12-13 lat) i ośrodek |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby (<i>observer-blind</i> ; szczepionki były podawane przez personel medyczny niez zaangażowany w prowadzenie badania; dziewczęta szczepione i personel zaangażowany w prowadzenie badania pozostali zaślepieni) |
| Ukrycie kodu alokacji | Brak danych |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMIT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 4 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “The randomization algorithm accounted for center and age strata (10–11 years and 12–13 years).” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | High risk – nie zachowano z uwagi na odmienny wygląd szczepionek podawanych w grupie badanej i grupie kontrolnej |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – “Because of differences in vaccines appearance, study staff who administered them were not otherwise involved in study conduct; participants and staff involved in assessment remained blinded” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – “... staff involved in assessment remained blinded” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk – Wyniki dla wszystkich punktów przedstawiono dla populacji ITT. Przedstawiono przyczyny wykluczenia, które były zbalansowane pomiędzy grupami. |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – wyniki dla wszystkich wybranych do analizy punktów końcowych zostały przedstawione |
| Analiza wyników | Skuteczność: PP (uczestniczki spełniające kryteria włączenia i wymagania protokołu, dla których dostępne były dane dotyczące poziomu przeciwciał dla ≥ 1 antygeny) Bezpieczeństwo: do 7 mies. obserwacji analiza ITT (wszyscy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę), między 7 a 12 mies. obserwacji mITT (wykluczono osoby, z którymi nie można się było skontaktować telefonicznie po 12 mies.) |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 2vHPV: 1,7% (12 – wycofanie zgody, 4 – przeprowadzka, 2 – utrata z okresu obserwacji) / PLC: 2,1% (1 – SAE, 2 – AE nie klasyfikowane jako ciężkie, 12 – wycofanie zgody, 3 – przeprowadzka, 3 – utrata z okresu obserwacji, 1 – inne) |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (57 ośrodków); międzynarodowe (12 krajów: Australia, Kolumbia, Czechy, Francja, Niemcy, Honduras, Korea, Norwegia, Panama, Hiszpania, Szwecja, Tajwan) |

| Badanie HPV-013 [131, 139] | | | |
|--|---|-------------------------------------|----|
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | GlaxoSmithKline Biologicals / autorzy Huang L, Garcia-Sicilia J i Prymula R otrzymywali gratyfikację finansową od firm GlaxoSmithKline, Merck Sharpe and Dohme lub Sanofi Pasteur | | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | Poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18 w surowicy, seropozytywność wobec HPV-16 i 18, AE ogółem, istotne klinicznie AE, SAE, SAE związane ze szczepieniem, poszczególne AE (miejscowe i ogólne), NOCD, utrata z powodu AE, powikłania ciąży | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| | 2vHPV | PLC | p |
| Liczba osób | 1 035 (ITT), 1 014 (mITT), 675 (PP) | 1 032 (ITT), 1 009 (mITT), 666 (PP) | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | 12 (1) | 12 (1) | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | 571 (55) | 564 (55) | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób w podgrupach wiekowych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seronegatywnych wobec HPV-16 i 18 (ITT) | 938 (90,6) | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych wobec HPV-16 i/lub 18 (ITT) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (ITT) | 1016 (98) | 1013 (98) | bd |
| Charakterystyka procedur / schemat szczepienia | | | |
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. | | |
| Komparator | PLC (szczepionka przeciwko WZW A; GlaxoSmithKline Biologicals) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. | | |
| Okres obserwacji | Faza podstawowe: 7 mies. (po 12 mies. kontakt telefoniczny) / Faza przedłużona: do 48 mies. | | |
| Dodatkowe informacje / uwagi | | | |
| Badanie składało się z dwóch faz, podstawowej i przedłużonej. Faza podstawowa, trwająca 12 mies., miała charakter RCT. Po jej zakończeniu zniesiono podwójne zaślepienie i w fazie przedłużonej uczestniczyły tylko osoby z grupy badanej. | | | |

Tabela 148. Charakterystyka badania HPV-040

| HPV-040 (Lehtinen 2018) [71, 115, 116] | |
|--|---|
| Rodzaj badania: RCT 4 fazy, 2vHPV vs HBV (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> uczestnicy badania, co do których badacz lub delegat nie mają wątpliwości, że oni i/lub ich rodzice/prawni opiekunowie mogą i będą przestrzegać wymagań protokołu zdrowi chłopcy lub dziewczęta w wieku od 12 do 15 lat włącznie w momencie pierwszej dawki szczepienia uzyskanie pisemnej zgody dot. uczestnictwa w badaniu negatywny wynik testu ciążowego brak zdolności rozrodczych, stosowanie odpowiedniej antykoncepcji lub wstrzemięźliwość seksualna przez 30 dni przed szczepieniem i kontynuowana przez 2 miesiące po zakończeniu serii szczepień | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> wcześniejsze szczepienie przeciwko HPV lub WZW typu B historia chorób alergicznych lub reakcji alergicznych w wywiadzie, które mogą zostać zaostrzone przez którykolwiek składnik szczepionki ostra choroba w momencie włączenia do badania kobieta w ciąży lub karmiąca |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Badanie z randomizacją klasterową / przypisanie do grup z użyciem generatora „random number generator”/ stratyfikacja ze względu na rozpowszechnienie HPV-16/18 |
| Zaślepienie próby | Zaślepienie uczestników jedynie w 2 z 3 grup uczestniczących w badaniu |
| Ukrycie kodu alokacji | prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 3 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – randomizacja klasterowa: "communities were randomly assigned in equal numbers (1:1:1) to the three intervention arms using a random number generator" |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – centralny ośrodek randomizacji: "study participants were to be administered the vaccine dose according to a central randomisation system on Internet" |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | High risk – brak zaślepienia w 3 grupie gdzie wszyscy otrzymali szczepionkę przeciw HBV. Badacze oceniający wyniki nie byli zaślepieni. |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | High risk – "For investigators, the study was open" |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | High risk – czynne zbieranie wyników dotyczących bezpieczeństwa prowadzono jedynie dla chłopców, jest niejasne jak zostali wybrani. Pasywne zbieranie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla wszystkich zaszczepionych, bez przedstawienia odrębnych wyników dla chłopców |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | High risk – tylko niektóre wyniki przedstawiono dla chłopców i dziewcząt oddzielnie. Odrębne wyniki dotyczących bezpieczeństwa szczepionki u chłopców przedstawiono jedynie dla wybranej podgrupy. |
| Analiza wyników | skuteczność: PP – spełnienie wszystkich kryteriów włączenia, brak naruszenia protokołu badawczego, dostępne wyniki dotyczące immunogenności ITT – wszystkie osoby, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki, dostępne wyniki dotyczące immunogenności bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 2vHPV: 43,7% (3 – wycofanie zgody, 13 - przeprowadzka, 4790-utrata z okres obserwacji, 1685 - inne) PLC: 68,0% (4 – wycofanie zgody, 11 - przeprowadzka, 1874-utrata z okres obserwacji, 902 - inne) |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (6 ośrodków; Finlandia) |

HPV-040 (Lehtinen 2018) [71, 115, 116]

| | | | |
|--|---|---------------|----------|
| Źródła finansowania badania | Badanie sfinansowane przez GSK | | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | <ul style="list-style-type: none"> • infekcje związane z zakażeniem HPV -16/18 • infekcje związane z zakażeniem onkogennym HPV • infekcje jamy ustnej i gardła związane z zakażeniem HPV-16/18 • infekcje jamy ustnej i gardła związane z zakażeniem onkogennym HPV • bezpieczeństwo (miejscowe i systemowe NOP, medycznie istotne AE, NOAD, SAE, zgony, utrata z powodu AE, wpływ na przebieg ciąży) • immunogenność | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| | 2vHPV | PLC | p |
| Liczba osób | 14837 | 17338 | nd |
| Liczba (%) chłopców | 2438 (16,4) | 9219 (53,2) | bd |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | 14,1 (0,8) | 14,1 (0,8) | ns |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | 14669 (98,9%) | 17190 (99,1%) | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-16) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-18) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (ITT) | bd | bd | bd |
| Charakterystyka procedur / schemat szczepienia | | | |
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. | | |
| Komparator | PLC - HBV (Engerix-B®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. | | |
| Okres obserwacji | Do 9 lat po szczepieniu | | |
| Dodatkowe informacje / uwagi | | | |
| Badanie dotyczące efektywności praktycznej szczepionki 2vHPV w populacji mieszanej. W analizie uwzględniono jedynie wyniki dla podgrupy dziewcząt. | | | |

Tabela 149. Charakterystyka badania HPV-058

| Badanie HPV-058 (Zhu 2014a) [159] | |
|--|---|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe chińskie kobiety w wieku 9-17 lat 2. negatywny wynik testu ciążyowego przed włączeniem do badania 3. u kobiet w wieku rozrodczym zgoda na abstynencję seksualną lub stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcyjnej w począwszy od 30 dni przed szczepieniem do 2 mies. po podaniu ostatniej dawki | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ciążą lub karmienie piersią 2. podejrzenie lub potwierdzony niedobór odporności immunologicznej 3. reakcje alergiczne na jakikolwiek składnik szczepionki w historii |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego / brak opisu / stratyfikacja ze względu na wiek (9-11 lat, 12-14 lat, 15-17 lat) |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby (osoby szczepione, badacz, personel zaangażowany w przeprowadzenie badania) |
| Ukrycie kodu alokacji | prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 3 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak opisu metody randomizacji |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “The randomization schedules for each study were generated by GlaxoSmithKline Vaccines using validated software. Treatment allocation at site used a central randomization system on internet.” |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – “Blinding was maintained for all subjects, investigators and study staff, and sponsor personnel involved in the conduct of the studies.” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – “Blinding was maintained for all subjects, investigators and study staff, and sponsor personnel involved in the conduct of the studies.” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Unclear risk – dostępne wyniki jedynie dla analizy PP. Przedstawiono powody utraty z badania. Kalkulacja mocy statystycznej: Tak, 90% Liczba osób zrandomizowanych: 750 Liczba osób włączonych do analizy: 725 analiza PP dla immunogenności, 750 dla bezpieczeństwa Analiza ITT: tylko dla bezpieczeństwa |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – Protokół badania dostępny na clinical trial.gov. Artykuł zawiera wyniki dla wstępnie określonych punktów końcowych. Brak oceny skuteczności ocenianych terapii. |
| Analiza wyników | Immunogenność: PP - wszystkie osoby podlegające ocenie (spełniające kryteria włączenia, bez naruszenia protokołu badawczego), dla których dostępne były wyniki bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki i dla których dostępne były wyniki |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 2vHPV: 1,3% (1- przeprowadzka, 4-inne) PLC: 7,0% (2-AE, 6- przeprowadzka, 3-inne) |
| Miejsce badania | Jednośrodkowe; Chiny |

Badanie HPV-058 (Zhu 2014a) [159]

| | |
|---|--|
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | GlaxoSmithKline Biologicals SA / F.Z. otrzymał dotacje, wynagrodzenia i zwrot kosztów podróży od grupy GlaxoSmithKline. G.X., X.Y., J.Y. i X.Z. otrzymał grant za pośrednictwem swojej instytucji do prowadzenia badań od firm z grupy GlaxoSmithKline. J. L., Y.H., J.W., H.Z. nie deklaruje konfliktu interesów. H.T., P.S., S.K.D., D.D., D.B. i F.S. są pracownikami grupy GlaxoSmithKline. Q.D. jest byłym pracownikiem grupy GlaxoSmithKline. D.D., D.B. i F.S. posiada opcje na akcje / udziały / akcje z ograniczeniami grupy GlaxoSmithKline. |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18, seropozytywność wobec HPV-16 i 18, niespodziewane AE ogółem, niespodziewane AE 3 stopnia, SAE, SAE związane ze szczepieniem, zgony, spodziewane NOP (miejscowe i ogólne), istotne klinicznie AE, NOAD, utrata z powodu AE, powikłania ciąży |

Charakterystyka populacji

| | 2vHPV | PLC | p^a | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|----|
| Liczba osób | 374 (ITT) 362 (PP immunog.) | 376 (ITT) 363 (PP immunog.) | ND | |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | 13,1 (2,2) | 13,1 (2,4) | NS | |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | 0 | 0 | NS | |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | bd | bd | |
| Liczba (%) osób w podgrupach wiekowych | 9-11 | 112 (29,9) | 113 (30,1) | NS |
| | 12-14 | 125 (33,4) | 125 (33,2) | NS |
| | 15-17 | 137 (36,6) | 138 (36,7) | NS |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-16) | | 40 (11,0) | NS | |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-18) | 24 (6,6) | 19 (5,2) | NS | |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (ITT) | 369 (98,7) | 366 (97,3) | NS | |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|------------------|---|
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Komparator | PLC - wodorotlenek glinu podawany domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Okres obserwacji | 12 miesięcy |

Dodatkowe informacje / uwagi

-

Tabela 150. Charakterystyka badania HPV-029

| Badanie HPV-029 (Pedersen 2012) [129] | |
|--|--|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs PLC vs 2vHPV + PLC (badanie <i>non-inferiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> zdrowe dziewczęta w wieku 9-15 lat negatywny wynik testu ciążyowego przed podaniem każdej dawki szczepionki dla dziewcząt w okresie rozrodczym zobowiązanie do abstynencji seksualnej lub stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji | <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> infekcja WZW A lub B w wywiadzie narażenie na WZW A lub B w okresie 6 tyg. przed szczepieniem wcześniejsze lub planowane stosowanie szczepionek przeciwko HPV, WZW A, WZW B lub nie rutynowych szczepionek nie uwzględnionych w protokole badania |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja za pomocą systemu komputerowego ze stratyfikacją ze względu na wiek (9, 10-12 i 13-15 lat) |
| Zaślepienie próby | Brak zaślepienia osób szczepionych (badanie otwarte), osoby oceniające immunogenność były zaślepione co do przydziału dziewcząt do danej grupy |
| Ukrycie kodu alokacji | prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 3 |
| Metoda randomizacji (selection bias) | Low risk – “Participants were randomly allocated (1:1:1) using an Internet-based randomization system” |
| Utajnienie randomizacji (selection bias) | Low risk – “Participants were randomly allocated (1:1:1) using an Internet-based randomization system” |
| Zaślepienie próby (performance bias) | Unclear risk – “Personnel blinded to group assignment performed serological assays at a central laboratory.” |
| Ocena wyników (detection bias) | Unclear risk – “Personnel blinded to group assignment performed serological assays at a central laboratory.” |
| Niekompletność wyników (attrition bias) | Low risk – Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT. Wyniki dotyczące immunogenności przedstawiono dla populacji P. Powody wykluczenia z analizy zostały podane i ich liczba była zbalansowana pomiędzy grupami. |
| Kompletność punktów końcowych (reporting bias) | Low risk – zaprezentowano wszystkie wyniki |
| Analiza wyników | Skuteczność: PP (dziewczęta spełniające kryteria włączenia i wymagania protokołu, dla których dostępne były wyniki dotyczące immunogenności) Bezpieczeństwo: mITT (dziewczęta, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki i dla których dostępne były wyniki dot. AE) |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 2vHPV: 0,7% (1 – wycofanie zgody, 1 – utrata z okresu obserwacji) PLC: 1,5% (3 – wycofanie zgody, 1 - utrata z okresu obserwacji) 2vHPV + PLC: 1,8% (5 – wycofanie zgody) |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (21 ośrodków); międzynarodowe (Kanada, Dania, Węgry, Szwecja) |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | GlaxoSmithKline Biologicals / autorzy Pedersen C, Breindahl M, Berglund J, Silfverdal SA otrzymywali gratyfikację finansową od firmy GlaxoSmithKline, część z nich uczestniczyła także w badaniach prowadzonych przez Merck Sharpe and Dohme, Sanofi Pasteur, Wyeth, Tibotec, Roche, Schering – Plough, Pfizer, BristolMyersSquibb; David MP, Dobbelaere K, Dubin G, Descamps D są pracownikami GSK, którzy poza David MP posiadają udziały w firmie |

Badanie HPV-029 (Pedersen 2012) [129]

**Parametry podlegające ocenie w badaniu
(oceniane punkty końcowe)**

Poziom przeciwciał przeciwko WZW A, anti-HBs, anti-HBc, HPV-16 i 18 w surowicy, seropozytywność wobec WZW A, anti-HBs, anti-HBc, HPV-16 i 18, AE ogółem, istotne klinicznie AE, SAE, SAE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, poszczególne AE (miejscowe i ogólne), NOCD, w tym NOAD, utrata z powodu AE, stosowanie leków przeciwgorączkowych, powikłania ciąży

Charakterystyka populacji

| | 2vHPV | PLC | 2vHPV + PLC | p |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| Liczba osób | 270 (mITT) 259 (PP) | 271 (mITT) 263 (PP) | 272 (mITT) 257 (PP) | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) (mITT) | 11 (2) | 11 (2) | 11 (2) | NS |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej (mITT) | 230 (85) | 226 (83) | 232 (85) | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób w podgrupach wiekowych | bd | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seronegatywnych (PP) | bd | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (PP) | | | | |
| Liczba (%) osób seronegatywnych (PP) | bd | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (PP) | | | | |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (mITT) | ≥265 (98) | ≥266 (98) | ≥267 (98) | bd |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|------------------|--|
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Komparator | PLC (szczepionka przeciwko WZW AB Twinrix®) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| | 2vHPV + PLC (Cervarix® i Twinrix®) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Okres obserwacji | Skuteczność: 7 miesięcy Bezpieczeństwo: 12 miesięcy |

Dodatkowe informacje / uwagi

-

Tabela 151. Charakterystyka badania HPV-030

| Badanie HPV-030 (Schmeink 2011) [138] | |
|--|--|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs PLC vs 2vHPV + PLC (badanie <i>non-inferiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> zdrowe dziewczęta w wieku 9-15 lat negatywny wynik testu ciążyowego przed podaniem każdej dawki szczepionki zgoda na abstynencję seksualną lub stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcyjnej | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> przebyta infekcja WZW B lub narażenie na nią w ciągu 6 tyg. przed szczepieniem wcześniejsze szczepienie przeciwko HPV lub WZW B planowane szczepienie przeciwko HPV lub WZW B poza protokołem badania |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja centralna ze stratyfikacją ze względu na wiek: 9, 10-12 i 13-15 lat (lista generowana komputerowo, internetowy system randomizacji) |
| Zaślepienie próby | Brak zaślepienia próby (badanie otwarte) |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 3 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – A randomization list was computer-generated at GSK Biologicals, Rixensart. |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – A randomization list was computer-generated at GSK Biologicals, Rixensart. |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | High risk - This was an open study, i.e. the participants and investigators were aware of the group allocated and vaccine(s) given. |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | High risk - This was an open study, i.e. the participants and investigators were aware of the group allocated and vaccine(s) given. |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk – Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT. Wyniki dotyczące immunogenności przedstawiono dla populacji P. Powody wykluczenia z analizy zostały podane i ich liczba była zbalansowana pomiędzy grupami. |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – zaprezentowano wszystkie wyniki |
| Analiza wyników | Skuteczność: PP (dziewczęta, które spełniały kryteria włączenia i nie naruszyły protokołu i dla których dostępne były dane dotyczące immunogenności) Bezpieczeństwo: mITT (osoby, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki) |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 2vHPV: 2,8% (6 – wycofanie zgody, 1 – inne)/ PLC: 2,0% (2 – nie SAE, 1 – wycofanie zgody, 2 – utrata z okresu obserwacji)/ 2vHPV + PLC: 0,4% (1 – SAE) |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (7 ośrodków); Holandia i Szwecja |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | GlaxoSmithKline Biologicals / sponsor wspierał finansowo instytucje takie jak CES, RLMB, AJ, JHR i KBB w zakresie związanym z realizacją tego i innych badań klinicznych, autorzy David MP, Dobbelaere K i Descamps D są pracownikami GlaxoSmithKline Biologicals, posiadają oni także, poza David MP akcje firmy |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | Seropozytywność wobec WZW B, HPV-16 i HPV-18 oraz seroprotekcja wobec WZW B, poziom przeciwciał WZW B, HPV-16 i HPV-18, AE ogółem, istotne klinicznie AE, SAE, SAE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, poszczególne AE (miejscowe i ogólne), NOCD, w tym NOAD, utrata z badania z powodu AE, powikłania ciąży |
| Charakterystyka populacji | |

Badanie HPV-030 (Schmeink 2011) [138]

| | | 2vHPV | PLC | 2vHPV + PLC | p |
|---|--|------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| Liczba osób | | 247 (mITT) 222 (PP) | 247 (mITT) 229 (PP) | 247 (mITT) 225 (PP) | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) (mITT) | | 11 (2) | 11 (2) | 11 (2) | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej (mITT) | | 232 (94) | 230 (93) | 236 (95) | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | | bd | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób w podgrupach wiekowych | | bd | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seronegatywnych (PP) | HPV-16 | 199 (91) | bd | 207 (92) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (PP) | | 19 (9) | bd | 17 (8) | bd |
| Liczba (%) osób seronegatywnych (PP) | HPV-18 | 202 (92) | bd | 200 (89) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (PP) | | 16 (7) | bd | 24 (11) | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (mITT) | | ≥242 (98) | ≥242 (98) | ≥242 (98) | bd |
| Charakterystyka procedur / schemat szczepienia | | | | | |
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. | | | | |
| Komparator | PLC (szczepionka przeciwko WZW B Engerix-B® Junior) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. | | | | |
| | 2vHPV+PLC (Cervarix® i Engerix-B® Junior) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. | | | | |
| Okres obserwacji | Skuteczność: 7 miesięcy / Bezpieczeństwo: 12 miesięcy | | | | |
| Dodatkowe informacje / uwagi | | | | | |
| - | | | | | |

Tabela 152. Charakterystyka badania HPV-032

| Badanie HPV-032 [105, 106, 107, 108, 109] | |
|--|--|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> zdrowe kobiety pochodzenia japońskiego w wieku 20-25 lat negatywny wynik testu ciążyowego zobowiązanie do stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji nienaruszona szyjka macicy | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> wcześniejsze szczepienia przeciw HPV lub WZW A przyjmowanie preparatów zawierających monofosforylowany lipid A infekcja WZW A lub inne istotne klinicznie choroby wcześniejsze badanie kolposkopowe w celu weryfikacji nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego ciąża lub karmienie piersią (status serologiczny i HPV DNA oraz wyniki badania cytologicznego nie były czynnikiem wykluczającym) |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja (brak opisu metody randomizacji) |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby (<i>double-blind, observer-blind</i> ; brak opisu metody zaślepienia) |
| Ukrycie kodu alokacji | Brak danych |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 3 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak opisu metody randomizacji |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak informacji w badaniu |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – the study blinding was maintained for all GlaxoSmithKline personnel, investigators, study collaborators, and subjects. |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – “the study blinding was maintained for all GlaxoSmithKline personnel, investigators, study collaborators, and subjects. All CIN endpoints were confirmed by an expert histopathology review panel that was blinded to vaccine status, HPV DNA status before biopsy, and cytology reports.” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk – wyniki ocenianych punktów końcowych przedstawiono zarówno dla populacji ITT oraz PP |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – – zaprezentowano wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny p. końcowych |
| Analiza wyników | <p>Skuteczność: analiza główna I-rzędowych punktów końcowych zgodnie z PP obejmującą kobiety spełniające kryteria włączenia i wymagana protokołu, które otrzymały 3 dawki szczepionki, miały prawidłowy wynik badania cytologicznego podczas rekrutacji oraz dla których dostępne były dane dotyczące skuteczności; analiza uzupełniająca I-rzędowych punktów końcowych zgodnie z mITT obejmującą kobiety, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki, miały prawidłowy wynik badania cytologicznego podczas rekrutacji oraz dla których dostępne były dane dotyczące skuteczności; analiza dotycząca immunogenności zgodnie z analizą PP obejmującą kobiety bez infekcji HPV-16 lub 18, spełniające wymagana protokołu, które otrzymały 3 dawki szczepionki, dla których dostępne były dane dotyczące immunogenności</p> <p>Bezpieczeństwo: ITT (osoby, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki)</p> |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | Podano szczegółowe dane odnośnie do liczby osób włączonych do poszczególnych analiz oraz przyczyny wykluczenia z analizy |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (13 ośrodków); Japonia |

Badanie HPV-032 [105, 106, 107, 108, 109]

| | |
|---|--|
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | GlaxoSmithKline Biologicals i GlaxoSmithKline K.K. / autorzy otrzymali gratyfikację finansową lub byli zatrudnieni w firmie albo posiadali udziały GSK. |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | Infekcja HPV-16 i/lub 18 (przetrwiała lub krótkotrwała), cytologiczne i histopatologiczne zmiany w obrębie szyjki macicy związane z HPV-16, 18 lub innymi onkogennymi typami wirusa HPV, poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18 w surowicy, seropozytywność wobec HPV-16 i 18, AE ogółem, istotne medycznie AE, SAE, SAE związane ze szczepieniem, poszczególne AE, NOCD, powikłania ciąży |

Charakterystyka populacji

| | 2vHPV | PLC | p |
|--|--|--|----------|
| Liczba osób | 519 (ITT), 514 (mITT) 501 (PP), 381 (PP immunogenność) | 521 (ITT), 516 (mITT) 501 (PP), 347 (PP immunogenność) | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) (ITT) | 22 (2) | 23 (2) | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | 0 (0) | 0 (0) | ND |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób w podgrupach wiekowych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seronegatywnych (ITT) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (ITT) | 97 (19) | 83 (16) | bd |
| Liczba (%) osób HPV DNA negatywnych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób HPV DNA pozytywnych (ITT) | 32 (6) | 36 (7) | bd |
| Liczba (%) osób seronegatywnych (ITT) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (ITT) | 89 (17) | 75 (14) | bd |
| Liczba (%) osób HPV DNA negatywnych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób HPV DNA pozytywnych (ITT) | 17 (3) | 25 (5) | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (ITT) | 463 (89) | 469 (90) | bd |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|------------------|--|
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Komparator | PLC (szczepionka przeciwko WZW A Aimmugen®) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Okres obserwacji | 24 miesiące |

Dodatkowe informacje / uwagi

-

Tabela 153. Charakterystyka badania HPV-033

| Badanie HPV-033 (Kim 2010) [104] | |
|--|---|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1. zdrowe dziewczęta w wieku 10-14 lat</p> <p>2. dla dziewcząt w okresie rozrodczym zobowiązanie do abstynencji seksualnej lub stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji</p> | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1. stosowanie leków immunomodulujących lub jakichkolwiek leków będących w fazie badań klinicznych</p> <p>2. ciąża lub jej planowanie (testy ciążowe były przeprowadzane przed podaniem każdej dawki)</p> <p>3. karmienie piersią</p> <p>4. szczepienie przeciw HPV w wywiadzie</p> |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja komputerowa za pomocą systemu internetowego |
| Zaślepienie próby | Zaślepienie obserwatora (<i>observer-blind</i> ; szczepionki różniły się wyglądem, dlatego były podawane przez personel medyczny niezaangażowany w badanie i ocenę wyników) |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 3 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “Participants were randomly allocated to two groups in a 1:1 ratio using an Internet-based randomisation system” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “the syringes were prepared and administered by qualified medical personnel not otherwise involved in study conduct or in the assessment of symptoms, so treatment allocation remained blinded.” |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – “the syringes were prepared and administered by qualified medical personnel not otherwise involved in study conduct or in the assessment of symptoms, so treatment allocation remained blinded.” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – “the syringes were prepared and administered by qualified medical personnel not otherwise involved in study conduct or in the assessment of symptoms, so treatment allocation remained blinded.” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk – Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT. Wyniki dotyczące immunogenności przedstawiono dla populacji PP. Powody wykluczenia z analizy zostały podane i ich liczba była zbalansowana pomiędzy grupami. |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – zaprezentowano wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny p. końcowych |
| Analiza wyników | Skuteczność: PP (osoby spełniające kryteria włączenia i wymagania protokołu, dla których dostępne były wyniki dotyczące oceny poziomu przeciwciał dla co najmniej jednego antygeny wchodzącego w skład interwencji badanej) / Bezpieczeństwo: mITT (wszystkie zaszczepione osoby, dla których dostępne były wyniki dotyczące bezpieczeństwa po podaniu co najmniej 1 dawki szczepionki) |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 2vHPV: 1,3% (2 – wycofanie zgody, nie ze względu na AE) / PLC: 0% |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (8 ośrodków); Korea |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | GlaxoSmithKline Biologicals / autorzy deklarowali brak konfliktu interesów |

Badanie HPV-033 (Kim 2010) [104]

**Parametry podlegające ocenie w badaniu
(oceniające punkty końcowe)**

Seropozytywność i poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18, utrata z badania z powodu AE, poszczególne AE (miejscowe i ogólne), SAE, SAE i AE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, istotne medycznie AE, NOCD, powikłania ciąży

Charakterystyka populacji

| | | 2vHPV | PLC | p |
|--|--------|---------------------|---------------------|----------|
| Liczba osób | | 160 (ITT), 120 (PP) | 161 (ITT), 128 (PP) | ND |
| Wiek (w latach) (ITT) – średnia (SD) | | 11,9 (1,4) | | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób w podgrupach wiekowych | | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (PP) | HPV-16 | 7 (6) | 8 (6) | bd |
| Liczba (%) osób seronegatywnych (PP) | | 112 (93) | 120 (84) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (PP) | HPV-18 | 5 (4) | 9 (7) | bd |
| Liczba (%) osób seronegatywnych (PP) | | 115 (96) | 119 (93) | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (ITT) | | ≥159 (98,8) | 161 (100,0) | bd |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|------------------|--|
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Komparator | PLC (szczepionka przeciwko WZW A - Havrix®) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Okres obserwacji | 7 miesięcy |

Dodatkowe informacje / uwagi

-

Tabela 154. Charakterystyka badania HPV-038

| Badanie HPV-038 (Kim 2011) [103] | |
|--|---|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat 2. negatywny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki 3. zgoda na zastosowanie odpowiedniej antykoncepcji podczas badania | <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. przyjmowanie jakiegokolwiek leku lub szczepionki będących w fazie badań klinicznych lub niezarejestrowanych 2. przyjęcie szczepionki przeciwko HPV, jakiegokolwiek preparatu zawierającego adiuwant AS04 lub monofosforylolid A 3. choroba przewlekła tj. choroba autoimmunologiczna lub nowotwór 4. ciąża lub jej planowanie 5. karmienie piersią |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja centralna komputerowa (randomizacja blokowa, metoda minimalizacji) |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby (brak opisu metody zaślepienia) |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 4 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “The randomisation of the study vaccine/placebo was performed at GSK Biologicals, using a standard statistical analysis system programme. Random allocation of participants was done with a 2:1 blocking scheme using an internet based randomisation system (SBIR) at the investigator site. The randomisation algorithm used a minimisation procedure.” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “A single treatment number was utilised in the entire study to identify the doses to be administered to the participant” |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – “All participants and study personnel directly involved in the study conduct were blinded throughout the study until the last subject and last visit and the database was frozen” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – “All participants and study personnel directly involved in the study conduct were blinded throughout the study until the last subject and last visit and the database was frozen” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk - Wyniki dotyczące immunogenności przedstawiono dla populacji ITT oraz PP, analiza bezpieczeństwa dla populacji ITT. |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – zaprezentowano wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny p. końcowych |
| Analiza wyników | Skuteczność: PP (kobiety spełniające kryteria włączenia i wymagania protokołu, dla których dostępne były wyniki dotyczące immunogenności) Bezpieczeństwo: ITT (osoby zaszczepione co najmniej 1 dawką) |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 2vHPV: 5,4% (1 – naruszenie protokołu, 5 – wycofanie zgody z powodów innych niż AE, 2 – przeprowadzka) PLC: 11,8% (3 – naruszenie protokołu, 4 – wycofanie zgody z powodów innych niż AE, 2 – przeprowadzka) |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (6 ośrodków); Korea |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | GlaxoSmithKline Biologicals / autorzy Gunapalaiah B, Bock HL i Bi D są lub byli pracownikami GSK, Bi D posiada udziały w firmie GSK, Kim T otrzymywał honoraria od GSK, pozostali autorzy deklarowali brak konfliktu interesów |

Badanie HPV-038 (Kim 2011) [103]

**Parametry podlegające ocenie w badaniu
(oceniane punkty końcowe)**

Poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18, seropozytywność wobec HPV-16 i 18, AE ogółem, istotne klinicznie AE, SAE, SAE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, poszczególne AE (miejscowe i ogólne), NOCD, utrata z badania z powodu AE, powikłania ciąży

Charakterystyka populacji

| | 2vHPV | PLC | p | |
|--|---------------------|-------------------|----------|----|
| Liczba osób | 149 (ITT), 137 (PP) | 76 (ITT), 67 (PP) | ND | |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) (ITT) | 22,0 (2,4) | | bd | |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej (ITT) | 0 (0) | 0 (0) | bd | |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | bd | bd | |
| Liczba (%) osób w podgrupach wiekowych | bd | bd | bd | |
| Liczba (%) osób seronegatywnych (PP) | HPV-16 | 135 (92) | 70 (92) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (PP) | | 11 (8) | 6 (8) | bd |
| Liczba (%) osób seronegatywnych (PP) | HPV-18 | 132 (91) | 68 (89) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (PP) | | 13 (9) | 8 (11) | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC | 142 (95) | 68 (89) | bd | |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|------------------|---|
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Komparator | PLC ([Al(OH) ₃]) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Okres obserwacji | 7 miesięcy |

Dodatkowe informacje / uwagi

-

Tabela 155. Charakterystyka badania Khatun 2012

| Khatun 2012 [102] | | | |
|---|---|------------|----------|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | | | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | | | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <p>1. zdrowe, niezamężne dziewczęta w wieku 9-13 lat przed inicjacją seksualną</p> <p>2. zgoda na brak aktywności seksualnej w czasie trwania badania</p> | <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>1. choroby przebiegające z gorączką w momencie szczepienia</p> <p>2. udział w innym badaniu klinicznym</p> <p>3. wcześniejsze reakcje alergiczne na składniki szczepionek (w tym na związki glinu i drożdże)</p> <p>4. trombocytopenia</p> <p>5. jakiegokolwiek szczepienie w okresie 14 dni przed włączeniem do badania (21 dni w przypadku szczepionki żywej)</p> <p>6. transfuzja krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu 6 mies. przed szczepieniem</p> <p>7. stosowanie immunosupresantów</p> <p>8. biegunka, wymioty lub zaburzenia krzepliwości krwi</p> | | |
| Metodyka badania | | | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja (brak opisu metody randomizacji) | | |
| Zaślepienie próby | Brak informacji o zaślepieniu próby | | |
| Ukrycie kodu alokacji | Brak danych | | |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA | | |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 1 | | |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak opisu metody randomizacji | | |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak informacji w badaniu | | |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | High risk – brak informacji o zaślepieniu próby. „The control group did not receive any vaccine.” | | |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Unclear risk – brak informacji w badaniu | | |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | High risk – nie przedstawiono przyczyn utraty z badania, wyłącznie liczby. Dla immunogenności jedynie analiza PP | | |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – zaprezentowano wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny p. końcowych | | |
| Analiza wyników | <p>Skuteczność: PP (wszystkie osoby, które były obecne na wszystkich wizytach wg harmonogramu badania, ukończyły badanie i oceniono u nich poziom przeciwciał przeciwko HPV po 7 mies.)</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT (wszystkie osoby, dla których dostępne były dane)</p> | | |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | <p>2vHPV: 20,0% (nie podano przyczyn utraty)</p> <p>PLC: 11,8% (nie podano przyczyn utraty)</p> | | |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (3 ośrodki); Bangladesz | | |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | Grameenphone Ltd, Bangladesz / autorzy deklarowali brak konfliktu interesów | | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | Seropozytywność wobec HPV-16 i 18, AE ogółem i poszczególne AE po każdej dawce szczepionki, SAE związane ze szczepieniem (wyniki dot. bezpieczeństwa podano tylko dla grupy 2vHPV) | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| | 2vHPV | PLC | p |

| Khatun 2012 [102] | | | | |
|--|--|-----------------------|-----------------------|----|
| Liczba osób | | 50 ITT (40 PP) | 17 ITT (15 PP) | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) [zakres] | | 11,1 (1,4) [9-13] | 12,9 [9-23] | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | | 0 (0) | 0 (0) | ND |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | | 50 (100) | 17 (100) | bd |
| Liczba (%) osób w wieku 9-12 lat | | 39 (78) | 8 (47) | bd |
| Liczba (%) osób w wieku 13-15 lat | | 11 (22) | 7 (41) | bd |
| Liczba (%) osób w wieku 16-23 lat | | 0 (0) | 2 (12) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych | HPV-16 | 0 (0) | 0 (0) | NS |
| Liczba (%) osób seronegatywnych | | 50 (100) ^a | 17 (100) ^a | NS |
| Liczba (%) osób seropozytywnych | HPV-18 | 0 (0) | 0 (0) | NS |
| Liczba (%) osób seronegatywnych | | 50 (100) ^a | 17 (100) ^a | NS |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC | | 49 (98) | ND | ND |
| Charakterystyka procedur / schemat szczepienia | | | | |
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. | | | |
| Komparator | PLC (brak szczepienia) | | | |
| Okres obserwacji | 7 miesięcy | | | |
| Dodatkowe informacje / uwagi | | | | |
| Mimo, iż kryterium włączenia był wiek do 13 lat, w grupie kontrolnej włączono też starsze dziewczęta oraz dorosłe kobiety. Ponieważ włączone do badania dziewczęta były niezamężne i przed inicjacją seksualną, nie wykonywano przed szczepieniem cytologii, badania na obecność HPV ani badania szyjki macicy z zastosowaniem kwasu octowego. | | | | |

a – w badaniu założono, że 100%, ponieważ dziewczęta były niezamężne i przed inicjacją seksualną

Tabela 156. Charakterystyka badania HPV-021

| Badanie HPV-021 (Sow 2012) [141, 153] | |
|---|--|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe kobiety w wieku 10-25 lat 2. seronegatywny wynik wobec HIV 3. negatywny wynik testu ciążyowego 4. ≤6 partnerów seksualnych w wywiadzie 5. w przypadku kobiet w wieku rozrodczym zobowiązanie do abstynencji seksualnej lub stosowania antykoncepcji w okresie 30 dni przed szczepieniem i do 2 mies. po serii szczepień | <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. kobiety zaszczepione wcześniej przeciwko HPV lub wcześniejsze szczepienie szczepionką zawierającą 3-O-deacylo-4'-monofosforylolid A 2. leczenie choroby nowotworowej lub autoimmunologicznej w wywiadzie 3. potwierdzona obecność lub podejrzenie występowania zaburzeń/niedoboru odporności / leczenie immunosupresyjne 4. ostre stany chorobowe w chwili włączenia do badania (definiowane jako stany o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu z lub bez gorączki; łagodne stany chorobowe takie jak biegunka lub łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych z lub bez niewielkiej gorączki były dopuszczone) 5. istotne klinicznie zaburzenia funkcji płuc, wątroby, nerek lub układu sercowo-naczyniowego 6. zaburzenia neurologiczne lub napady drgawkowe w wywiadzie |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja centralna w stosunku 2:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek (10-14 lub 15-25 lat) za pomocą systemu komputerowego przy wykorzystaniu internetu (przydział do grupy metodą blokową) |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby (brak opisu metody zaślepienia; zaślepienie próby do czasu aż wszystkie kobiety zgłoszą się na wizytę w 12 mies. badania; po zakończeniu badania kobietom z grupy PLC proponowano Cervarix®, natomiast kobietom z grupy 2vHPV – inną szczepionkę firmy GSK np. Mencevax®) |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 4 |
| Metoda randomizacji (selection bias) | Low risk – The randomization list was computer generated at GlaxoSmithKline Biologicals SA, and subjects were assigned to groups according to an Internet-based randomization blocking scheme. |
| Utajnienie randomizacji (selection bias) | Low risk – Przypisanie do grupy ukryte do końca badania |
| Zaślepienie próby (performance bias) | Low risk – Investigators, study staff, and participants in each country were blinded to vaccine assignment until all subjects in that country had completed the month 12 visit. |
| Ocena wyników (detection bias) | Low risk – Investigators, study staff, and participants in each country were blinded to vaccine assignment until all subjects in that country had completed the month 12 visit. |
| Niekompletność wyników (attrition bias) | Low risk – Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT. Wyniki dotyczące immunogenności przedstawiono dla populacji PP. Niska utrata z badania, zbalansowana pomiędzy grupami. |
| Kompletność punktów końcowych (reporting bias) | Low risk – zaprezentowano wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny p. końcowych. |
| Analiza wyników | Skuteczność: analiza PP (osoby, dla których dostępne były wyniki dot. immunogenności, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC i nie naruszyły protokołu oraz które nie spełniały kryteriów wykluczenia) Bezpieczeństwo: mITT (osoby, które otrzymały ≥1 dawkę 2vHPV/PLC) |

Badanie HPV-021 (Sow 2012) [141, 153]

| | |
|---|---|
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | Podano szczegółowe dane odnośnie do liczby osób włączonych do poszczególnych analiz oraz przyczyny wykluczenia z analizy PP oraz badania – 418 (93%) vs 205 (91%) osób ukończyło badanie. Przyczyny nieukończenia badania: 2vHPV: 7% (16 – wycofanie zgody, 7 – przeprowadzka, 9 - utrata z okresu obserwacji), PLC: 9% (11 – wycofanie zgody, 3 – przeprowadzka, 7 - utrata z okresu obserwacji) |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (2 ośrodki: Senegal, Tanzania / Afryka subsaharyjska) |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | GlaxoSmithKline Biologicals finansowało i koordynowało badanie / autorzy Watson-Jones D, Changalucha J, Brown J, Kavishe B, Andreasen A, otrzymali od GlaxoSmithKline Biologicals środki finansowe na prowadzenie badania, Philippe Mayaud otrzymał od GlaxoSmithKline Research & Developement środki finansowe na prowadzenie badania, Florence Thomas, Dominique Descamps, Marie Lebacqz, Marjan Herazeh byli zatrudnieni w spółkach grupy GlaxoSmithKline, Florence Thomas, Dominique Descamps byli posiadaczami akcji spółek grupy GSK; pozostali autorzy deklarowali brak konfliktu interesów. |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniające punkty końcowe) | Seropozytywność wobec HPV-16 i 18, poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18, AE ogółem (miejscowe i ogólne), SAE, poszczególne AE, utrata z badania z powodu AE lub SAE, NOCD, NOAD, powikłania ciąży |

Charakterystyka populacji

| | | 2vHPV | PLC | p |
|--|--------|--------------|------------|----------|
| Liczba osób | | 450 | 226 | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | | 16,9 (4,4) | 16,8 (4,2) | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | | 0 (0) | 0 (0) | ND |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób w wieku 10-14 lat | | 155 (34) | 77 (34) | bd |
| Liczba (%) osób w wieku 15-25 lat | | 295 (66) | 149 (66) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (PP) | HPV-16 | 59 (16) | 22 (12) | NS |
| Liczba (%) osób seronegatywnych (PP) | | 320 (84) | 156 (88) | NS |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (PP) | HPV-18 | 36 (10) | 26 (14) | NS |
| Liczba (%) osób seronegatywnych (PP) | | 340 (90) | 154 (86) | NS |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (ITT) | | 411 (91) | 200 (89) | NS |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|-------------------------|--|
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Komparator | PLC (500 µg [Al(OH) ₃]) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Okres obserwacji | 12 miesięcy |

Dodatkowe informacje / uwagi

-

Tabela 157. Charakterystyka badania PATRICIA

| PATRICIA [68, 81, 85, 114, 125, 126, 127, 142, 143, 144, 145, 155] | |
|---|--|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat 2. ≤6 partnerów seksualnych w wywiadzie (kryterium to nie obowiązywało w ośrodkach w Finlandii) 3. brak wcześniejszych zabiegów chirurgicznych w obszarze szyjki macicy 4. negatywny wynik testu ciążowego 5. zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji | <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. wcześniejsze stosowanie badanej szczepionki lub jej komponentów 2. stosowanie innych szczepionek lub leków będących w fazie badań klinicznych w ciągu miesiąca przed rozpoczęciem badania 3. przewlekłe stosowanie immunosupresantów lub immunomodulatorów 4. stosowanie szczepionki przeciw WZW A lub przebyta infekcja WZW A 5. wcześniejsza lub planowana kolposkopia 6. choroba o podłożu alergicznym lub podejrzewane reakcje alergiczne na składniki badanej szczepionki w wywiadzie 7. nadwrażliwość na lateks 8. ostre lub przewlekłe dysfunkcje płucne, sercowo-naczyniowe, neurologiczne, wątrobowe lub nerkowe 9. otrzymywanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych 3 miesiące przed włączeniem do badania 10. obfite krwawienia (miesiączkowe/inne) lub wydzielina z pochwy uniemożliwiająca badanie 11. ciąża lub karmienie piersią 12. choroby przewlekłe, w tym o podłożu autoimmunologicznym 13. niedobór odporności immunologicznej (status HPV DNA, serologiczny oraz wynik cytologiczny nie był kryterium wykluczenia) (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00122681) |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja centralna ze stratyfikacją (ze względu na wiek i ośrodek) za pomocą systemu komputerowego (metoda minimalizacji) |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby (szczepionki nie różniły się wyglądem) |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMIT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 5 |
| Metoda randomizacji (selection bias) | Low risk – „Women were randomised in a 1:1 ratio with an Internet-based centralised randomisation system” |
| Utajnienie randomizacji (selection bias) | Low risk – “Allocation of treatment numbers was stratified by study site and by age. The trial remained double-blinded until all individuals had completed 48 months of follow-up after the first immunization” |
| Zaślepienie próby (performance bias) | Low risk – “Enrolled women and study investigators were masked to allocated vaccine” |
| Ocena wyników (detection bias) | Low risk – “All CIN cases were reviewed by a panel of three pathologists who were blinded to vaccine allocation. Analysis was done by an independent statistician to maintain the trial blinding” |
| Niekompletność wyników (attrition bias) | Low risk – Wyniki przedstawiono zarówno dla populacji ITT oraz PP. Przedstawiono powody utraty z badania |
| Kompletność punktów końcowych (reporting bias) | Low risk – zaprezentowano wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny p. końcowych. |

| | |
|---|---|
| Analiza wyników | <p>Skuteczność: mITT (osoby, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki oraz dla których dostępne były pomiary skuteczności niezależnie od statusu HPV serologicznego, cytologicznego oraz DNA), przeprowadzono również analizę dla osób, które otrzymały ≥ 1 dawkę, dla których dostępne były wyniki dla skuteczności oraz, które w momencie skriningu były HPV DNA-negatywne wobec 14 typów wirusa, seronegatywne wobec HPV-16 i 28 oraz miały prawidłowy wynik cytologiczny, PP (kobiety, które nie naruszyły protokołu, otrzymały 3 dawki szczepionki, miały prawidłowy wynik badania cytologicznego oraz dla których dostępne były wyniki dotyczące skuteczności)</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT (osoby, które otrzymały ≥ 1 dawkę oraz dla których dostępne były wyniki niezależnie od statusu HPV serologicznego, cytologicznego oraz DNA)</p> |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | <p>2vHPV: 16,3% (251 – wycofanie zgody, 192 – przeprowadzka, 905 – utrata z okresu obserwacji, 12 – utrata ze względu na SAE, 5 – utrata ze względu na AE, 10 – naruszenie protokołu, 146 – inne)</p> <p>PLC: 16,2% (257 – wycofanie zgody, 215 – przeprowadzka, 865 – utrata z okresu obserwacji, 15 – utrata ze względu na SAE, 5 – utrata ze względu na AE, 7 – naruszenie protokołu, 150 – inne)</p> |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (31 ośrodków); międzynarodowe (14 krajów: Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Finlandia, Niemcy, Włochy, Meksyk, Filipiny, Hiszpania, Tajlandia, Wielka Brytania, USA) |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | GlaxoSmithKline Biologicals / autorzy Descamps D, Dubin D, Struyf F i David M-P są pracownikami sponsora, pierwszych trzech z nich posiada udziały w firmie sponsora; wszyscy badacze otrzymywali gratyfikacje finansową od swoich macierzystych instytucji za udział w prowadzeniu badania; dodatkowo część autorów otrzymywała honoraria za udzielanie konsultacji, opinie, wykłady, prezentacje |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniające punkty końcowe) | Przetrwiała infekcja, CIN (1,2,3), rak przedinwazyjny szyjki macicy, nieprawidłowe wyniki badania cytologicznego, konieczność badania kolposkopowego, zabiegi chirurgiczne w obrębie szyjki macicy, poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18, seropozytywność wobec HPV-16 i 18, SAE, utrata z powodu AE, zgony, NOCD, w tym NOAD, AE istotne medycznie, poszczególne AE, powikłania ciąży |

Charakterystyka populacji (mITT)

| | | 2vHPV | PLC | p |
|--|--------------------|--------------|------------|----------|
| Liczba osób | | 9319 | 9325 | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | | 20 (3) | 20 (3) | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | | 5117 (55) | 5098 (55) | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób w podgrupach wiekowych | | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych i DNA negatywnych | HPV-16 (n=9222) | 1258 (14) | 1302 (14) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych i DNA pozytywnych | | 283 (3) | 250 (3) | bd |
| Liczba (%) osób seronegatywnych i DNA negatywnych | | 7448 (81) | 7431 (81) | bd |
| Liczba (%) osób seronegatywnych i DNA pozytywnych | | 230 (2) | 228 (2) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych i DNA negatywnych | HPV-18 (n=9211) | 985 (11) | 968 (10) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych i DNA pozytywnych | | 88 (1) | 102 (1) | bd |
| Liczba (%) osób seronegatywnych i DNA negatywnych | | 8035 (87) | 8058 (87) | bd |
| Liczba (%) osób seronegatywnych i DNA pozytywnych | | 127 (1) | 114 (1) | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC | | 8534 (92) | 8572 (92) | bd |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

PATRICIA [68, 81, 85, 114, 125, 126, 127, 142, 143, 144, 145, 155]

| | |
|------------------|--|
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Komparator | PLC (szczepionka przeciwko WZW A Havrix®) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. |
| Okres obserwacji | średnio 43,7 miesiące; mediana 47,4 miesiące (wszystkie kobiety pozostające w badaniu ukończyły co najmniej 48-mies. okres obserwacji) |

Dodatkowe informacje / uwagi

-

Tabela 158. Charakterystyka badania FUTURE I

| FUTURE I [69, 72, 82, 83, 84, 99, 121, 151, 154, 156] | |
|--|--|
| Rodzaj badania: RCT, 4vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> 1. zdrowe kobiety w wieku 16-24 lat 2. zgoda na stosowanie skutecznej antykoncepcji przez okres szczepień (od 1 dnia do końca 7 miesiąca) | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> 1. nieprawidłowy wynik badania cytologicznego w wywiadzie 2. brodawki narządów płciowych w wywiadzie 3. >4 partnerów seksualnych w ciągu dotychczasowego życia 4. ciąża |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja za pomocą systemu komputerowego z zastosowaniem permutowanych bloków z zachowaną równą liczbą osób w każdej grupie |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby (placebo i szczepionki wyglądały identycznie) |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 5 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “A computer-based randomised allocation schedule provided by the statistician was used for sequence allocation” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “An interactive voice response system was used to randomise participants within each study centre” |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – “The participants, investigator and sponsor were blinded to the allocated trial arm” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – “Central laboratory was unaware of treatment-group assignment and HPV status. A panel of 4 pathologists was unaware of diagnosis made at the central laboratory, clinical findings, treatment group, and HPV status” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk – Wyniki przedstawiono zarówno dla populacji ITT oraz PP. Przedstawiono powody utraty z badania |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – zaprezentowano wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny p. końcowych. |
| Analiza wyników | Skuteczność: PP (osoby, które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepionki lub placebo w ciągu 12 miesięcy, seronegatywne i DNA negatywne wobec HPV-6, 11,16 i 18 przed badaniem i których status pozostał ten sam w miesiąc po podaniu ostatniej dawki szczepionki, u których nie było istotnych odstępstw od protokołu; osoby, u których wyniki badania cytologicznego nie były prawidłowe w dniu włączenia do badania były uwzględniane w analizie); analizy dodatkowe: mITT (osoby seronegatywne i DNA negatywne wobec HPV-6, 11,16 i 18 przed badaniem; osoby, u których wystąpiły istotne odstępstwa od protokołu oraz te z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego były uwzględniane w analizie) oraz ITT / Bezpieczeństwo: ITT |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | W badaniu podano szczegółowe informacje o liczbie osób włączonych do poszczególnych analiz i przyczyny nie włączenia osób do tych analiz. |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (62 ośrodki w 16 krajach) |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | Merck / autorzy Garland, Hernandez-Avila, Wheeler, Perez, Koutsky, Harper, Ferris, Steben mieli powiązania finansowe z firmą Merck; autorzy Garland, Wheeler, Harper, Ferris, Steben, mieli powiązania finansowe z firmą GlaxoSmithKline; Garland otrzymywał także wsparcie finansowe od Commonwealth Serum Laboratories; Steben otrzymywał także wsparcie finansowe od firmy Digene i Roche Diagnostics; autorzy Bryan, Taddeo, Railkar, Esser, Sings, Nelson, Boslego, Sattler i Barr są lub byli pracownikami Merck Research Laboratories posiadającymi akcje firmy sponsora |

FUTURE I [69, 72, 82, 83, 84, 99, 121, 151, 154, 156]

**Parametry podlegające ocenie w badaniu
(oceniane punkty końcowe)**

kłykciny kończyste, śródnamłonkowa neoplazja (VIN 1-3) lub rak sromu lub pochwy związany z zakażeniem wirusem HPV-6, 11, 16 lub 18, śródnamłonkowa neoplazja (CIN 1-3) lub rak przedinwazyjny, rak szyjki macicy związany z zakażeniem wirusem HPV-6, 11, 16 lub 18, infekcje i przetrwałe infekcje HPV; AE ogółem (miejscowe i ogólne), poszczególne AE, SAE, w tym związane ze szczepieniem i prowadzące do utraty z badania, zgony

Charakterystyka populacji

| | | 4vHPV | PLC | p |
|--|--------|--------------|------------|----------|
| Liczba osób | | 2723 | 2732 | bd |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | | 20 (2) | 20 (2) | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób w podgrupach wiekowych | | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób DNA pozytywnych | HPV-6 | 102 (4) | 94 (3) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych | | 207 (8) | 194 (7) | bd |
| Liczba (%) osób DNA pozytywnych | HPV-11 | 17 (1) | 16 (1) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych | | 60 (2) | 61 (2) | bd |
| Liczba (%) osób DNA pozytywnych | HPV-16 | 238 (9) | 227(8) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych | | 312 (12) | 319 (12) | bd |
| Liczba (%) osób DNA pozytywnych | HPV-18 | 86 (3) | 83 (3) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych | | 93 (3) | 90 (3) | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC | | >90% | >90% | bd |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|------------------|---|
| Interwencja | Gardasil® podawany w schemacie 0, 2, 6 mies. |
| Komparator | PLC zawierające glin podawane w schemacie 0, 2, 6 mies. |
| Okres obserwacji | 48 miesięcy (dla najważniejszych punktów końcowych w analizie skuteczności najpełniejsze wyniki podano dla okresu obserwacji wynoszącego średnio 3,6 lat) |

Dodatkowe informacje / uwagi

Odnaleziono 10 publikacji, w których opublikowano wyniki badania FUTURE I oraz FUTURE II łącznie / brak wyników osobno

Tabela 159. Charakterystyka badania FUTURE II

| FUTURE II [69, 72, 82, 99, 121, 140, 151, 152, 156, 157] | |
|---|---|
| Rodzaj badania: RCT, 4vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> zdrowe kobiety w wieku 15-26 lat zgoda na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w okresie szczepienia (od 1 dnia do 7 mies. od podania pierwszej dawki) | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> nieprawidłowy wynik badania cytologicznego w wywiadzie >4 partnerów seksualnych w ciągu dotychczasowego życia ciąża |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji | Randomizacja za pomocą systemu komputerowego z zastosowaniem permutowanych bloków |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby (placebo i szczepionka wyglądały identycznie) |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 5 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “A computer-based randomised allocation schedule provided by the statistician was used for sequence allocation” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “An interactive voice response system was used to randomise participants within each study centre” |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – “The participants, investigator and sponsor were blinded to the allocated trial arm” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – “Central laboratory was unaware of treatment-group assignment and HPV status. A panel of 4 pathologists was unaware of diagnosis made at the central laboratory, clinical findings, treatment group, and HPV status” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk – Wyniki przedstawiono zarówno dla populacji ITT oraz PP. Przedstawiono powody utraty z badania |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – zaprezentowano wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny p. końcowych. |
| Analiza wyników | Skuteczność: PP (osoby HPV DNA negatywne i seronegatywne wobec HPV-16 i 18 w momencie włączenia oraz w 1 mies. po podaniu trzeciej dawki, które otrzymały wszystkie 3 dawki w ciągu 12 miesięcy, u których nie było odstępstw od protokołu), analizy dodatkowe zgodnie z mITT (osoby HPV DNA negatywne i seronegatywne wobec HPV-16 i 18 w momencie włączenia) oraz zgodnie z ITT / Bezpieczeństwo: kobiety, które uzupełniły karty raportu bezpieczeństwa w ciągu 15 dni po każdej z dawek |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | W badaniu podano szczegółowe informacje o liczbie osób włączonych do poszczególnych analiz i przyczyny nie włączenia osób do tych analiz. |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (90 ośrodków w 13 krajach) |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | Merck / autorzy Barr, Boslego, Bryan, Esser, Lupinacci, Gause, Sings, Taddeo and Hesley I Thornton są lub byli pracownikami firmy Merck, autorzy Tay, Lehtinen, Koutsky, Ferris, Bosch, Thoresen, Skjeldestad, Kjaer, Brown, Villa, Majewski, Kurman, Dillner, Sigurdsson, Olsson, Ault, Myers, García, Perez, Paavonen, Hernandez-Avila i Muñoz mają powiązania finansowe z firmą Merck, część autorów ma także powiązania finansowe z firmą GlaxoSmithKline, Gen-Probe, Digene, Sanofi Pasteur, Merck Sharp & Dohme |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | CIN 2 lub 3 stopnia, rak przedinwazyjny lub rak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-16 lub 18, seropozytywność, infekcje i przetrwałe infekcje, AE ogółem (miejscowe i ogólne), SAE, utrata z powodu SAE, zgon, ciąża i jej powikłania |

FUTURE II [69, 72, 82, 99, 121, 140, 151, 152, 156, 157]

Charakterystyka populacji

| | | 4vHPV | PLC | p |
|--|--------|--------------|------------|----------|
| Liczba osób | | 6087 | 6080 | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | | 20 (2) | 20 (2) | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób w podgrupach wiekowych | | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób DNA pozytywnych | HPV-16 | 543 (9) | 545 (9) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych | | 652 (11) | 688 (11) | bd |
| Liczba (%) osób DNA pozytywnych | HPV-18 | 230 (4) | 242 (4) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych | | 227 (4) | 236 (4) | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC | | >90% | >90% | bd |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|------------------|---|
| Interwencja | Gardasil® podawany w schemacie 0, 2, 6 mies. |
| Komparator | PLC zawierające glin podawane w schemacie 0, 2, 6 mies. |
| Okres obserwacji | 48 miesięcy (dla najważniejszych punktów końcowych w analizie skuteczności najpełniejsze wyniki podano dla okresu obserwacji wynoszącego średnio 3,6 lat) |

Dodatkowe informacje / uwagi

Odnaleziono 10 publikacji, w których opublikowano wyniki badania FUTURE I oraz FUTURE II łącznie, brak wyników osobno

Tabela 160. Charakterystyka badania Kang 2008

| Kang 2008 [101] | |
|---|--|
| Rodzaj badania: RCT, 4vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe dziewczęta w wieku 9-23 lat (narodowości koreańskiej) 2. negatywny wynik testu ciążyowego 3. brak wcześniejszych kontaktów seksualnych w stosunku do dziewczynek w wieku 9-15 lat oraz zgoda na wstrzeżliwość seksualną przez okres badania 4. <4 partnerów seksualnych (dla osób w wieku 16-23 lat) oraz zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. gorączka >37,8 C° w momencie szczepienia 2. udział w innym badaniu klinicznym 3. szczepienie przeciw HPV w wywiadzie 4. alergia na składniki szczepionki w wywiadzie (w tym na związki glinu, drożdże i benzoesan) 5. trombocytopenia 6. jakiegokolwiek szczepienie w okresie ostatnich 2 tyg. przed podaniem badanych interwencji (3 tyg. w przypadku żywej, atenuowanej szczepionki) 7. immunosupresja 8. przetoczenie krwi lub produktów krwiopochodnych w okresie 6 mies. przed badaniem 9. obecność zmian śródnamionkowych lub stanów przedrakowych/raka szyjki macicy stwierdzona w teście Papanicolaou i/lub na podstawie biopsji (osoby 16-23 lat) |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja blokowa (bloki o malejącej liczbie elementów) |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby (szczepionka i placebo identyczne wizualnie) |
| Ukrycie kodu alokacji | Brak danych |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 5 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “Randomisation was performed by the study centres using the block method with decreasing block sizes” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak informacji |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Unclear risk – badanie opisane jako podwójnie zaślepienie, nie przedstawiono szczegółów |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Unclear risk – brak informacji |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk – Niska utrata z badania i dobrze zbalansowana pomiędzy grupami. Do oceny immunogenności nie włączono osób seropozytywnych |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – zaprezentowano wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny p. końcowych. |
| Analiza wyników | Skuteczność: PP (osoby, które otrzymały 3 dawki szczepionki, które nie naruszyły protokołu badania, były seronegatywne wobec typów wirusa objętego szczepieniem na początku badania oraz u których wykonano badania serologiczne w 7 mies. badania) / Bezpieczeństwo: ITT |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 4vHPV: 0,9% (1 – zgon z powodu wypadku samochodowego) PLC: 0,0% |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (10 ośrodków); Korea Południowa |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | Merck & Company Inc. / brak danych |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | Poziom przeciwciał przeciwko HPV-6, 11, 16 i 18 w surowicy, seropozytywność wobec HPV-6, 11, 16, 18, AE ogółem (miejscowe i ogólne), SAE i AE (również związane ze szczepieniem), utrata z powodu AE i SAE |

Kang 2008 [101]

Charakterystyka populacji

| | 4vHPV | PLC | p |
|--|--------------|----------|-------|
| Liczba osób | 117 | 59 | ND |
| Wiek (w latach) - średnia (ITT) | 16,6 | | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | 0 (0) | 0 (0) | ND |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | 106 (91) | 55 (93) | bd |
| Liczba (%) osób w wieku 9-12 lat | 33 (28) | 19 (32) | bd |
| Liczba (%) osób w wieku 13-15 lat | 23 (20) | 9 (15) | bd |
| Liczba (%) osób w wieku 16-23 lat | 61 (52) | 31 (53) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych | HPV-6 lub 11 | 1 (1) | 0 (0) |
| | HPV-16 | 0 (0) | 0 (0) |
| | HPV-18 | 2 (2) | 0 (0) |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC | 116 (99) | 59 (100) | bd |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|------------------|---|
| Interwencja | Gardasil® podawany w schemacie 0, 2, 6 mies. |
| Komparator | PLC zawierające adiuwant szczepionki Gardasil® podawane w schemacie 0, 2, 6 mies. |
| Okres obserwacji | 7 miesięcy |

Dodatkowe informacje / uwagi

-

Tabela 161. Charakterystyka badania V501-007

| Badanie V501-007 [124, 147, 148, 149, 150] | |
|---|--|
| Rodzaj badania: RCT, 4vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe kobiety w wieku 16-23 lat 2. negatywny test ciąży 3. brak nieprawidłowości w badaniu cytologicznym 4. ≤4 partnerów seksualnych (mężczyzn) w wywiadzie 5. zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcyjnej | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Status serologiczny oraz DNA HPV (wcześniejsza lub obecna infekcja HPV) nie były kryterium wykluczenia</p> |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja za pomocą systemu komputerowego (metoda blokowa) |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby (szczepionka i PLC były wizualnie identyczne) |
| Ukrycie kodu alokacji | Brak informacji |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 5 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “Randomisation schedules were computer generated by use of a blocking factor of eight.” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak informacji w badaniu |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – “The placebo consisted of the same adjuvant and was visually indistinguishable from vaccine. Part B was a fully blinded dose-ranging evaluation of safety, efficacy and immunogenicity.” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – “Biopsy samples were processed and read by a central laboratory (Diagnostic Cytology Laboratories, Indianapolis, IN, USA) for medical management. Endpoint assignment was done by use of consensus diagnoses from a panel of pathologists (RJK, MHS, BMR, and AF) who were blinded to central-laboratory diagnoses, treatment group, and HPV status.” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk – Wyniki przedstawiono zarówno dla populacji ITT oraz PP. Przedstawiono powody utraty z badania |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – zaprezentowano wyniki dla wszystkich zaplanowanych do oceny p. końcowych. |
| Analiza wyników | Skuteczność: PP (osoby, które przed szczepieniem były seronegatywne wobec typów wirusa objętych szczepieniem, które pozostały seronegatywne do 7 mies. badania i które otrzymały 3 dawki szczepionki oraz nie naruszyły protokołu badania), mITT (osoby, które przed szczepieniem były seronegatywne DNA negatywne wobec typów wirusa objętych szczepieniem i które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki) / Bezpieczeństwo: mITT (z grupy 4vHPV wykluczono 3 kobiety, które nie miały wyników follow-up i 1 która otrzymała niewłaściwą dawkę, z grupy PLC wykluczono 1 kobietę bez wyników follow-up) |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 4vHPV^a: 13,7% (19 – wycofanie zgody, 10 – utrata z okresu obserwacji, 3 – ciąża, 2 – przeprowadzka, 1 – naruszenie protokołu, 1 – nie zaszczepiono; 2 – inne) / PLC^a: 12,0% (14 – wycofanie zgody, 10 – utrata z okresu obserwacji, 3 – naruszenie protokołu badania, 2 – ciąża, 2 – przeprowadzka, 1 – AE, 1 – inne) |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe; Brazylia, USA, Europa |

Badanie V501-007 [124, 147, 148, 149, 150]

| | |
|---|---|
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | Merck Research Laboratories / pracownicy sponsora zbierali dane, monitorowali przebieg badania, prowadzili analizę statystyczną i koordynowali pisanie artykułu; niektórzy z autorów to pracownicy Merck, udziałowcy albo osoby, które uzyskiwały granty na badania od firmy Merck |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | Przetrwiała infekcja HPV-6, 11, 16 i 18, wystąpienie choroby związanej z HPV-6, 11, 16 i 18, brodawki narządów płciowych, CIN1+, poziom przeciwciał przeciwko HPV-6, 11, 16 i 18, seropozytywność wobec HPV-6, 11, 16 i 18, AE ogółem (miejscowe i ogólne), SAE, SAE związane ze szczepieniem |

Charakterystyka populacji

| | | 4vHPV | PLC | p |
|--|--------------|--------------|------------|----------|
| Liczba osób | | 277 | 275 | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | | 20 (2) | 20 (2) | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | | 216 (78) | 214 (78) | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | | 17 (6) | 16 (6) | bd |
| Liczba (%) osób w podgrupach wiekowych | | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych i/lub DNA pozytywnych | HPV-6 lub 11 | 25 (9) | 28 (10) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych i/lub DNA pozytywnych | HPV-16 | 44 (16) | 42 (15) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych i/lub DNA pozytywnych | HPV-18 | 14 (5) | 16 (6) | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC | | 256 (92) | 260 (95) | bd |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|------------------|---|
| Interwencja | Gardasil® podawany domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. |
| Komparator | PLC zawierające adiuwant szczepionki Gardasil®, w tym związku glinu (225 µg tak jak w Gardasil® lub 450 µg), podawane domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. |
| Okres obserwacji | Faza podstawowa: 36 miesięcy; faza przedłużona: do 60 miesięcy |

Dodatkowe informacje / uwagi

Powyższe badanie było badaniem pięcioramiennym (3 grupy otrzymywały szczepionkę 4vHPV z różnym składem antygenowym poszczególnych typów wirusa, 2 grupy otrzymywały PLC o różnej zawartości adiuwanta). Miało ono na celu określenie właściwej dawki szczepionki, która następnie będzie poddana badaniom fazy III. Za właściwą, uznano najniższą dawkę szczepionki, zarejestrowaną obecnie pod nazwą Gardasil®. Przedstawiona powyżej charakterystyka dotyczy porównania szczepionki Gardasil® z PLC.

a – dotyczy fazy podstawowej badania trwającej 36 miesięcy

Tabela 162. Charakterystyka badania V501-028

| Badanie V501-028 [122] | | | |
|--|--|---|----------------|
| Rodzaj badania: RCT, 4vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | | | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | | | |
| <u>Kryteria włączenia:</u> | | <u>Kryteria wykluczenia:</u> | |
| 1. dziewczęta w wieku 9-17 lat | | 1. splenektomia lub znane zaburzenia układu immunologicznego | |
| 2. brak aktywności seksualnej | | 2. aktualne stosowanie immunosupresantów (z wyjątkiem terapii miejscowej kortykosteroidami) | |
| 3. brak planów rozpoczęcia aktywności seksualnej podczas trwania badania klinicznego | | 3. okresowe leczenie środkami immunosupresyjnymi | |
| 4. temperatura <37,5° podczas badania lekarskiego na 1 wizycie | | | |
| Metodyka badania | | | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego / brak informacji / brak informacji | | |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby | | |
| Ukrycie kodu alokacji | Brak informacji | | |
| Podtyp badania wg Wytocznych AOTM | IIA | | |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 3 | | |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak opisu metody randomizacji | | |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak opisu metody randomizacji | | |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – “Study V501-028 (NCT00411749; “Study 028”) were double-blind, placebo controlled phase II trial” | | |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Unclear risk – badanie opisane jako podwójnie zaślepienie. Nie przedstawiono jednak szczegółów. | | |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk – brak utraty z badania | | |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk –dostęp dla wszystkich wstępnie określonych punktów końcowych. | | |
| Analiza wyników | <p>immunogenność: PP - brak naruszenia protokołu badawczego, otrzymanie wszystkich dawek szczepionki w odpowiednich ramach czasowych, osoby seronegatywne przed badaniem wobec odpowiednich typów HPV, uzyskane materiały do badań w 30 miesi okresu obserwacji.</p> <p>bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki i dostępne były wyniki po szczepieniu</p> | | |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 4vHPV: 0,0 PLC: 0,0 | | |
| Miejsce badania | Japonia | | |
| Źródła finansowania badania | MSD | | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | - immunogenność (miano przeciwciał przeciwko HPV-6, 11, 16 i 18), - bezpieczeństwo (miejscowe i systemowe AEs, SAE, zgony, utrata z powodu AE). | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| | 4vHPV | PLC | p ^a |
| Liczba osób | 82 | 25 | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | 12,8 (2,4) | 12,6 (2,6) | NS |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | 0 (0) | 0 (0) | NS |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | 82 (100) | 25 (100) | NS |

| Badanie V501-028 [122] | | | |
|--|---|----------|----|
| Liczba (%) osób DNA negatywnych i seropozytywnych (HPV-16) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób DNA pozytywnych i seropozytywnych (HPV-16) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób DNA negatywnych i seropozytywnych (HPV-18) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób DNA pozytywnych i seropozytywnych (HPV-18) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC | 82 (100) | 25 (100) | NS |
| Charakterystyka procedur / schemat szczepienia | | | |
| Interwencja | 4vHPV (Gardasil®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. | | |
| Komparator | PLC/adiuwant szczepionki podawany domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. | | |
| Okres obserwacji | 30 mies. (24 mies. po 3 dawkach) | | |
| Dodatkowe informacje / uwagi | | | |
| - | | | |

Tabela 163. Charakterystyka badania V501-046

| Badanie V501-046 (Mugo 2015) [120] | |
|---|--|
| Rodzaj badania: RCT, 4vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1. zdrowe kobiety w wieku 9-12 lat</p> | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ciąża 2. reakcje alergiczne na jakikolwiek składnik szczepionki 3. zastosowanie produktów krwiopochodnych w ostatnich 6 mies. przed badaniem 4. zaburzenia układu immunologicznego lub zaburzenia krzepnięcia 5. otrzymanie inaktywowanej szczepionki w okresie 14 dni przed badaniem lub żywej szczepionki w okresie 21 dni przed badaniem |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja / brak informacji/ brak informacji |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby |
| Ukrycie kodu alokacji | Brak informacji |
| Podtyp badania wg Wytucznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 3 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “Girls were randomised in a 4:1 ratio to receive HPV vaccine or placebo” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Unclear risk – brak informacji |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Unclear risk – brak opisu metody zaślepienia “Merck Protocol V501–046 (NCT 01245764) was a 7-month, partially double-blind study... The qHPV vaccine with amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate adjuvant and visually indistinguishable aluminumcontaining placebo have been described previously.” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Unclear risk – brak informacji |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk – analiza bezpieczeństwa dla wszystkich zrandomizowanych osób (ITT), wyniki dot. immunogenności tylko dla analizy PP. Przedstawiono powody utraty z badania, utrata zbalansowana pomiędzy grupami. |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – Protokół badania dostępny na clinical trial.gov. Artykuł zawiera wyniki dla wszystkich wstępnie określonych punktów końcowych. Brak oceny skuteczności ocenianych terapii. |
| Analiza wyników | <p>immunogenność: PP - brak naruszenia protokołu badawczego, otrzymanie wszystkich dawek szczepionki w okresie 1 roku, osoby seronegatywne przed badaniem i PCR negatywne w 1 dniu i 7 miesiącu wobec odpowiednich typów HPV.</p> <p>bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki</p> |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | <p>4vHPV: 11,3% (9 – naruszenie protokołu badawczego)</p> <p>PLC: 15% (3 – naruszenie protokołu badawczego)</p> |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe; Ghana, Kenia, Senegal |
| Źródła finansowania badania | Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | <p>- immunogenność (poziom przeciwciał przeciwko HPV-6, 11, 16 i 18, seropozytywność wobec HPV-6, 11, 16 i 18),</p> <p>- bezpieczeństwo (miejscowe i systemowe AEs, SAE, zgony, utrata z powodu AE).</p> |

Badanie V501-046 (Mugo 2015) [120]

Charakterystyka populacji

| | 4vHPV | PLC | p^a |
|--|--------------|------------|----------------------|
| Liczba osób | 80 | 20 | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób DNA negatywnych i seropozytywnych (HPV-16) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób DNA pozytywnych i seropozytywnych (HPV-16) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób DNA negatywnych i seropozytywnych (HPV-18) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób DNA pozytywnych i seropozytywnych (HPV-18) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (ITT) | bd | bd | bd |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|------------------|---|
| Interwencja | 4vHPV (Gardasil®/Silgard®) podawana w schemacie 0, 2, 6 mies. |
| Komparator | PLC - adiuwant szczepionki podawany w schemacie 0, 2, 6 mies. |
| Okres obserwacji | 7 mies. |

Dodatkowe informacje / uwagi

-

Tabela 164. Charakterystyka badania Yoshikawa 2013

| Badanie Yoshikawa 2013 [158] | |
|---|--|
| Rodzaj badania: RCT, 4vHPV vs PLC (badanie <i>superiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe Japonki w wieku 18-26 lat 2. badanie cytologiczne w normie 3. max 4 partnerów seksualnych 4. stosowanie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ciąża |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja centralna za pomocą systemu komputerowego / metoda blokowa / brak informacji |
| Zasłepienie próby | Podwójne zasłepienie próby |
| Ukrycie kodu alokacji | prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytucznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 5 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “The person responsible for allocation of the investigational product prepared the randomization schedule for sets of 10 subjects (five subjects in each group), generated by the permuted block method.” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “The prepared randomization schedule was sealed with other corresponding randomization listings and retained strictly until unblinding by the Center for Patients Allocation (Tokyo, Japan).” |
| Zasłepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – “The present study was designed to compare qHPV vaccine with its matching placebo using the double-blind method.” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – “End-point assignment was done by use of consensus diagnoses from a panel of pathologists who were blinded to the central laboratory diagnoses, vaccination group and HPV status” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Unclear risk – dostępne wyniki jedynie dla analizy PP, przeprowadzono analizę wg zmodyfikowanej ITT, aczkolwiek wyniki są niedostępne. Przedstawiono powody utraty z badania. |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – Artykuł zawiera wyniki dla wszystkich wstępnie określonych punktów końcowych. |
| Analiza wyników | <p>skuteczność: PP - brak naruszenia protokołu badawczego, otrzymanie wszystkich dawek szczepionki w okresie 1 roku, osoby seronegatywne przed badaniem i PCR negatywne w 1 dniu i 7 miesiącu wobec odpowiednich typów HPV.</p> <p>ITT- wszystkie osoby również te z wcześniejszymi infekcjami HPV, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki i które odbyły przynajmniej jedną wizytę kontrolną po miesiącu od 1 dawki szczepionki.</p> <p>bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki</p> |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | <p>4vHPV: 9,4 (1 – AE, 2 – naruszenie protokołu badawczego, 18 – utrata z okresu obserwacji, 4-przeprowadzka, 16 – wycofanie zgody, 7-inne)</p> <p>PLC: 7,8% (15 – utrata z okresu obserwacji, 2-przeprowadzka, 18 – wycofanie zgody, 5-inne)</p> |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe; Japonia |
| Źródła finansowania badania | Brak informacji |

Badanie Yoshikawa 2013 [158]

**Parametry podlegające ocenie w badaniu
(oceniane punkty końcowe)**

- przetrwałe infekcje związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18
- choroby szyjki macicy i zewnętrznych organów płciowych związane z zakażeniem HPV-6/11/16/18
- immunogenność (poziom przeciwciał przeciwko HPV-6, 11, 16 i 18, seropozytywność wobec HPV-6, 11, 16 i 18),
- bezpieczeństwo (miejscowe i systemowe AEs, SAE, zgony, utrata z powodu AE).

Charakterystyka populacji

| | 4vHPV | PLC | p^a |
|--|--------------|------------|----------------------|
| Liczba osób | 509 | 512 | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | 22,7 (2,1) | 22,9 (2,1) | NS |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | 0 (0) | 0 (0) | NS |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | 33 (6,5) | 23 (4,5) | NS |
| Liczba (%) osób DNA negatywnych i seropozytywnych (HPV-16) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób DNA pozytywnych i seropozytywnych (HPV-16) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób DNA negatywnych i seropozytywnych (HPV-18) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób DNA pozytywnych i seropozytywnych (HPV-18) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (ITT) | bd | bd | bd |

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

| | |
|------------------|---|
| Interwencja | 4vHPV (Gardasil®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. |
| Komparator | Adiuwant szczepionki podawany domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. |
| Okres obserwacji | 22,7 mies. i 22,8 mies. w grupie 4vHPV i PLV po zaszczepieniu |

Dodatkowe informacje / uwagi

-

Tabela 165. Charakterystyka badania Romanowski 2016

| Badanie Romanowski 2016 [133, 134, 135] | |
|---|---|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV w schemacie 3 dawkowym vs 2vHPV w schemacie 2-dawkowym (badanie <i>noon-inferiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe dziewczęta i kobiety w wieku 9-25 lat 2. kobiety w wieku rozrodczym, mogły być włączone do badania po warunkiem stosowania właściwych metod antykoncepcji na 30 dni przed szczepieniem, negatywnego wyniku testu ciążyowego i zgody na stosowanie antykoncepcji do 2 miesięcy po zakończeniu szczepienia | <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ciąża lub karmienie piersią 2. choroby autoimmunologiczne lub zaburzenia układu immunologicznego 3. stosowanie immunosupresantów dłużej niż 14 dni lub leków modyfikujących układ immunologiczny w okresie 6 miesięcy przed pierwszą dawką szczepionki 4. wcześniejsze otrzymanie szczepionki przeciwko HPV, adiuwantu AS04 lub 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja za pomocą systemu komputerowego / metoda minimalizacji / stratyfikacja ze względu na wiek |
| Zaślepienie próby | częściowe (tylko grupy z dwudawkowym schematem) |
| Ukrycie kodu alokacji | prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 3 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “The randomization list was computer-generated at GlaxoSmithKline Biologicals. The randomization algorithm used a minimization procedure accounting for center and age (9–14, 15–19 and 20–25 y).” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “Treatment allocation at the investigator site was performed using a central randomization call-in system on the internet.” |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | High risk – “The trial was partially blinded within the 2-dose schedule groups (observers were blinded to group assignment) and open in the 3-dose schedule group.” |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | High risk – “The trial was partially blinded within the 2-dose schedule groups (observers were blinded to group assignment) and open in the 3-dose schedule group.” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Unclear risk – dostępne wyniki jedynie dla analizy PP, przeprowadzono analizę wg zmodyfikowanej ITT, aczkolwiek wyniki są niedostępne. Przedstawiono powody utraty z badania. Kalkulacja mocy statystycznej: Tak, 90% Liczba osób zrandomizowanych: 960 Liczba osób włączonych do analizy: 548 dla immunogenności w 60 miesiącu badania, 960 dla bezpieczeństwa Analiza ITT: Nie (zmodyfikowana ITT) |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – Protokół badania dostępny na clinical trial.gov. Artykuł zawiera wyniki dla wszystkich wstępnie określonych punktów końcowych. Brak oceny skuteczności ocenianych terapii. |
| Analiza wyników | immunogenność: PP – spełnienie wszystkich kryteriów włączenia, brak naruszenia protokołu badawczego, dostępne wyniki dotyczące immunogenności ITT – wszystkie osoby, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki, bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 3 dawki: 2,1% (2 - wycofanie zgody, 3 – utrata z okresu obserwacji) 2 dawki: 4,6% (4 - wycofanie zgody, 1- przeprowadzka, 5 – utrata z okresu obserwacji, 1- inne) |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (21 ośrodków); Niemcy Kanada |

Badanie Romanowski 2016 [133, 134, 135]

| | | | | |
|---|--|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| Źródła finansowania badania | Badanie finansowane przez firmę GSK Biologicals SA | | | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | - immunogenność (poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18, seropozytywność wobec HPV-16 i 18), - bezpieczeństwo (miejscowe i systemowe NOP, medycznie istotne AE, NOAD, NOCD, SAE, zgony, utrata z powodu AE, wpływ na przebieg ciąży). | | | |
| Charakterystyka populacji | | | | |
| | 3 dawki 2vHPV (wiek 9-14 lat) | 3 dawki 2vHPV (wiek 15-25 lat) | 2 dawki 2vHPV (wiek 9-14 lat) | p^a |
| Liczba osób | 58 | 109 | 55 | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | 12,4 (1,67) | 19,9 (3,12) | 12,5 (1,63) | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | 58 (100) | 107 (98,2) | 52 (94,5) | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | Bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-16) | 7 (12,7) | 12 (13,2) | 1 (2,2) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-18) | 6 (10,9) | 15 (16,5) | 3 (6,5) | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (ITT) | bd | bd | bd | bd |
| Charakterystyka procedur / schemat szczepienia | | | | |
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. | | | |
| Komparator | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 6 mies. | | | |
| Okres obserwacji | 60 mies. | | | |
| Dodatkowe informacje / uwagi | | | | |
| - | | | | |

Tabela 166. Charakterystyka badania Puthanakit 2016

| Badanie Puthanakit 2016 [97, 130] | |
|--|--|
| Rodzaj badania: RCT, 2vHPV w schemacie 3 dawkowym vs 2vHPV w schemacie 2-dawkowym (badanie <i>non-inferiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe dziewczęta i kobiety w wieku 9-25 lat 2. kobiety w wieku rozrodczym, mogły być włączone do badania po warunkiem stosowania abstencji seksualnej lub właściwych metod antykoncepcji na 30 dni przed szczepieniem, negatywnego wyniku testu ciążyowego i zgody na stosowanie antykoncepcji do 2 miesięcy po zakończeniu szczepienia | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ciąża lub karmienie piersią 2. choroby autoimmunologiczne lub zaburzenia układu immunologicznego 3. reakcje alergiczne na jakikolwiek składnik szczepionki 3. stosowanie immunosupresantów dłużej niż 14 dni lub leków modyfikujących układ immunologiczny w okresie 6 miesięcy przed pierwszą dawką szczepionki 4. wcześniejsze otrzymanie szczepionki przeciwko HPV, adiuwantu AS04 lub 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Randomizacja za pomocą systemu komputerowego / metoda blokowa / stratyfikacja ze względu na wiek |
| Zaślepienie próby | brak |
| Ukrycie kodu alokacji | prawidłowe |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 3 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “The randomization list was generated by GSK Vaccines using a standard SAS program. A randomization blocking scheme (1:1 ratio) ensured that balance between the two 2D schedules was maintained” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “Treatment allocation at each site used a central randomization system on the Internet.” |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | High risk – badanie typu otwartego |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | High risk – “Investigators and participants were not blinded to group assignment.” |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Unclear risk – dostępne wyniki jedynie dla analizy PP, przeprowadzono analizę wg zmodyfikowanej ITT, aczkolwiek wyniki są niedostępne. Przedstawiono powody utraty z badania. Kalkulacja mocy statystycznej: Tak, 98% Liczba osób zrandomizowanych: 1447 Liczba osób włączonych do analizy: 1355 dla immunogenności w 12 i 13 miesiącu badania, 1447 dla bezpieczeństwa Analiza ITT: Nie (zmodyfikowana ITT) |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – Protokół badania dostępny na clinical trial.gov. Artykuł zawiera wyniki dla wszystkich wstępnie określonych punktów końcowych. Brak oceny skuteczności ocenianych terapii. |
| Analiza wyników | immunogenność: PP – spełnienie wszystkich kryteriów włączenia, brak naruszenia protokołu badawczego, dostępne wyniki dotyczące immunogenności ITT – wszystkie osoby, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki, dostępne wyniki dotyczące immunogenności bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | 3 dawki: 3,1% (1- złamanie protokołu badawczego, 4 - wycofanie zgody, 3 – utrata z okresu obserwacji, 6 - przeprowadzka) 2 dawki (0,6 mies.): 0,5% (2 - wycofanie zgody, 1- inne) 2 dawki (0,12 mies.): 1,7% (1-AE, 1- złamanie protokołu badawczego, 4 - wycofanie zgody, 1- utrata z okresu obserwacji) |

Badanie Puthanakit 2016 [97, 130]

| | | | | |
|---|--|--|---|----------------------|
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (33 ośrodki); Niemcy Kanada | | | |
| Źródła finansowania badania | Badanie finansowane przez firmę GSK Biologicals SA | | | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniające punkty końcowe) | - immunogenność (poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18, seropozytywność wobec HPV-16 i 18), - bezpieczeństwo (miejskowe i systemowe NOP, medycznie istotne AE, NOAD, NOCD, SAE, zgony, utrata z powodu AE, wpływ na przebieg ciąży). | | | |
| Charakterystyka populacji | | | | |
| | 3 dawki 2vHPV (wiek 15-25 lat) | 2 dawki 2vHPV - 0,6 mies. (wiek 9-14 lat) | 2 dawki 2vHPV - 0,12 mies. (wiek 9-14 lat) | p^a |
| Liczba osób | 482 | 550 | 415 | ND |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | 19,6 (3,05) | 11,6 (1,56) | 11,4 (1,55) | IS |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | 263 (54,6) | 289 (52,5) | 224 (54,0) | NS |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | Bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-16) | 92 (19,2) | 55 (10,0) | 42 (10,1) | NS |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-18) | 58 (12,1) | 45 (8,3) | 23 (5,6) | NS |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (ITT) | bd | bd | bd | bd |
| Charakterystyka procedur / schemat szczepienia | | | | |
| Interwencja | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. | | | |
| Komparator | 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 6 mies. 2vHPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 12 mies. | | | |
| Okres obserwacji | 36 mies. | | | |
| Dodatkowe informacje / uwagi | | | | |
| - | | | | |

Tabela 167. Charakterystyka badania V503-001

| V503-001 (Joura 2015) [73, 98, 100, 119] | |
|---|---|
| Rodzaj badania: RCT 2b-3 fazy, 9vHPV vs 4vHPV (badanie <i>superiority</i> - skuteczność, <i>noninferiority</i> - immunogenność) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowe kobiety w wieku od 16 do 26 lat 2. prawidłowy wynik badania cytologicznego 3. co najwyżej 4 partnerów seksualnych 4. brak wcześniejszych nieprawidłowych wyników biopsji szyjki macicy | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nieprawidłowy wynik biopsji szyjki macicy w historii 2. pozytywny wynik testu na obecność wirusa HPV w historii 3. kłykciny kończyste zewnętrznych narządów płciowych lub pochwy w historii 4. przyjmowanie narkotyków lub nadużywanie alkoholu 5. historia ciężkiej reakcji alergicznej wymagającej pomocy medycznej 6. ciąża 7. uprzednie otrzymanie wprowadzonej do obrotu szczepionkę przeciwko HPV lub uczestnictwo we wcześniejszym badaniu klinicznym oceniającym szczepionki przeciwko HPV 8. uczestnictwo w innym badaniu klinicznym 9. określone choroby obecnie lub w historii, przyjmowanie określonych leków obecnie lub w wywiadzie |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Badanie z randomizacją blokową/ przypisanie do grup z użyciem modułu IVRS (<i>Interactive Voice Response System</i>) / brak |
| Zaślepienie próby | Podwójne zaślepienie próby |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe (randomizacja centralna) |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 5 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – "An Interactive Voice Response System (IVRS) was used to allocate study subjects and balance randomisation between sites. Subjects were assigned an allocation number from an allocation schedule via the IVRS. Study personnel utilized IVRS at each vaccination visit for assignment of the clinical material from the appropriate vaccination group to be administered to the subject." |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – "An Interactive Voice Response System (IVRS) was used to allocate study subjects and balance randomisation between sites. Subjects were assigned an allocation number from an allocation schedule via the IVRS. Study personnel utilized IVRS at each vaccination visit for assignment of the clinical material from the appropriate vaccination group to be administered to the subject." |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – "The subjects, investigators (and his/her staff), laboratory staff, members of the Scientific Advisory Committee, and HPV Vaccine Program Pathology Panel will remain blinded to subject vaccination group allocations for the duration of the study." |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – "The subjects, investigators (and his/her sta+), laboratory sta+, members of the Scientific Advisory Committee, and HPV Vaccine Program Pathology Panel will remain blinded to subject vaccination group allocations for the duration of the study. The SPONSOR will remain blinded to subject vaccination allocations until the required number of cases of the primary efficacy endpoint have been observed and the database is unblinded for the primary efficacy analysis, with the exception of unblinded personnel who will provide data summaries for dose selection and DSMB meetings, and those who will determine when the required number of cases of the primary efficacy endpoint have been observed. These unblinded personnel will not be associated with the conduct of the study or the design of any of the statistical analyses for the study (other than those requested by the DSMB)." |

| Niekompletność wyników (attrition bias) | Low risk – dane zostały odpowiednio przedstawione w opublikowanym raporcie, a dodatkowe dane zostały opublikowane w materiałach dostępnych online | | |
|---|--|------------------|----------|
| Kompletność punktów końcowych (reporting bias) | Low risk – pełny protokół pracy badawczej dostępny jako suplement do opublikowanego artykułu, wraz z planem analizy. | | |
| Analiza wyników | <p>skuteczność: PP – kobiety seronegatywne w dniu podania pierwszej dawki oraz DNA negatywne od dnia podania pierwszej dawki do 7 miesiąca, kobiety które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepionki w okresie roku, brak naruszeń protokołu mogących wpłynąć na ocenę skuteczności.</p> <p>ITT - kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki i uzyskały wynik w odniesieniu do odpowiedniego punktu końcowego, niezależnie od wyniku testu na obecność DNA HPV w momencie szczepienia</p> <p>ITT - kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki i uzyskały wynik w odniesieniu do odpowiedniego punktu końcowego, były seronegatywne i DNA negatywne wobec 9 typów HPV obecnych w szczepionce, DNA negatywne wobec pozostałych typów HPV dla których analiza była dostępna, negatywny wynik badań cytologicznych</p> <p>immunogenność: PP – kobiety, które otrzymały drugą i trzecią dawkę szczepionki odpowiednio w okresie 36–84 dni i 148–218 dni po pierwszej dawce oraz uzyskano od nich możliwy do oceny wynik serologiczny w okresie 21–49 dni po podaniu trzeciej dawki.</p> <p>bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki</p> | | |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | <p>9vHPV: 82,4% (482 – wycofanie zgody, 749-utrata z okres obserwacji, 11 – zdarzenia niepożądane, 6-naruszenie protokołu, 4 –decyzja badacza)</p> <p>4vHPV: 82,8% (503, – wycofanie zgody, 701-utrata z okres obserwacji, 5 – zdarzenia niepożądane, 6-naruszenie protokołu, 7 –decyzja badacza)</p> | | |
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (międzynarodowe) | | |
| Źródła finansowania badania | Badanie sfinansowane przez Merck & Co, Inc. | | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | <ul style="list-style-type: none"> • zmiany szyjki macicy wysokiego ryzyka (CIN 2-3, AIS, inwazyjny rak szyjki macicy) związane z zakażeniem HPV31/33/45/52/58, • choroba sromu (VIN 2-3, rak sromu) związane z zakażeniem HPV31/33/45/52/58, • choroby pochwy (VaIN 2-3, rak pochwy) związane z zakażeniem HPV31/33/45/52/58, • przewlekłe 6-miesięczne infekcje związane z HPV 31/33/45/52/58 • poziom przeciwciał przeciwko HPV-6, 11, 16, 18, • Seropozytywność wobec HPV- 6/11/16/18/ 31/33/45/52/58 • AE ogółem, SAE, poszczególne AE (miejscowe i systemowe) | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| | 9vHPV | 4vHPV | p |
| Liczba osób | 7106 | 7109 | nd |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | 21,9 (2,5) | 21,8 (2,5) | bd |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | 173 (2,4) | 200 (2,8) | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-6/11/16/18/31/33/45/52/58) | 3365/6970 (48,3) | 3345/6983 (47,9) | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (PP) | 6928 (97,5) | 6934 (97,5) | bd |
| Charakterystyka procedur / schemat szczepienia | | | |
| Interwencja | 9vHPV (Gardasil9®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. | | |
| Komparator | 4vHPV (Gardasil®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. | | |

V503-001 (Joura 2015) [73, 98, 100, 119]

Okres obserwacji

Do 6 lat po 1 dawce szczepionki (mediana 4 lata)

Dodatkowe informacje / uwagi

W pierwszym etapie badania oceniano immunogenność i bezpieczeństwo 3 dawek szczepionki Gardasil9® w porównaniu do szczepionki Gardasil®. W dalszym etapie badania ocenie skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa poddano jedynie jedną z trzech wybranych do dalszej analizy dawek Gardasil9® w porównaniu do grupy otrzymującej szczepionkę Gardasil®.

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki jedynie 2 etapu badania V503-001.

Tabela 168. Charakterystyka badania Vesikari 2015

| V503-009 (Vesikari 2015) [146] | |
|---|--|
| Rodzaj badania: RCT 3 fazy, 9vHPV vs 4vHPV (badanie <i>noninferiority</i>) | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <p>1. zdrowe dziewczęta w wieku od ≥ 9 do < 16 lat, przed rozpoczęciem współżycia seksualnego i nie planujące rozpoczęcia aktywności seksualnej w okresie 7 miesięcy uczestnictwa w badaniu</p> | <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Historia chorób alergicznych lub reakcji alergicznych na którykolwiek składnik szczepionki w wywiadzie 2. trombocytopenia, zaburzenia krzepnięcia, dodatni wynik testu ciążowego lub dodatnim wynikiem testu na obecność wirusa HPV 3. obniżona odporność (w tym osoby, które przeszły splenektomię) 4. terapia immunosupresyjna w ostatnim roku 5. stosowanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w okresie ostatnich 6 miesięcy 6. uczestnictwo w innym badaniu klinicznym 7. uprzednie otrzymanie wprowadzonej do obrotu szczepionkę przeciwko HPV lub uczestnictwo we wcześniejszym badaniu klinicznym oceniającym szczepionki przeciwko HPV (substancja czynna lub placebo) 8. inny czynnik w wywiadzie, który może wpływać na wyniki lub udział w badaniu |
| Metodyka badania | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | Badanie z randomizacją blokową/ przypisanie do grup z użyciem modułu IWRS (<i>Interactive Web Response System</i>) / stratyfikacja ze względu na wiek |
| Zaślepienie próby | Podwójne |
| Ukrycie kodu alokacji | Prawidłowe (randomizacja centralna) |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | IIA |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | 4 |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “A central randomisation system, which used an interactive web response system, assigned participants to a vaccine group (blinded) and an allocation number according to the randomised allocation schedules. ” |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | Low risk – “A central randomisation system, which used an interactive web response system, assigned participants to a vaccine group (blinded) and an allocation number according to the randomised allocation schedules. ” |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | Low risk – badanie opisane jako podwójnie zaślepienie. Brak opis metody zaślepienia, aczkolwiek obie grupy zostały zaszczepione w tym samym czasie. |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | Low risk – badanie opisane jako podwójnie zaślepienie, aczkolwiek brak informacji czy badacze oceniający wyniki byli zaślepieni. Biorąc pod uwagę , że ocena wyników była obiektywna (wyniki serologiczne), ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | Low risk – 98,2% zakończyło badanie, przedstawiono informacje o utracie i powodach wykluczenia z badania. |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | Low risk – brak powodów aby podejrzewać wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych przedstawionych w rejestrze badań klinicznych. |
| Analiza wyników | <p>immunogenność: PP – wszystkie osoby które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepionki, uzyskali wynik badania serologicznego w 7. miesiącu, byli seronegatywni dla odpowiedniego typu HPV w dniu 1. i nie naruszyły protokołu, w sposób mogący wpływać na odpowiedź immunologiczną</p> <p>bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki i dla których dostępne były wyniki</p> |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | <p>9vHPV: 98,0%% (2 – wycofanie zgody, 2-utrata z okres obserwacji, 1 – zdarzenia niepożądane, 1-naruszenie protokołu)</p> <p>4vHPV: 98,3% (3 – wycofanie zgody, 1-utrata z okres obserwacji, 1 – zdarzenia niepożądane)</p> |

| V503-009 (Vesikari 2015) [146] | | | |
|--|--|------------|----|
| Miejsce badania | Wieloośrodkowe (24 ośrodki; Belgia, Dania, Finlandia, Włochy, Hiszpania i Szwecja) | | |
| Źródła finansowania badania | Badanie sfinansowane przez Sanofi Pasteur MSD | | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | <ul style="list-style-type: none"> seropozytywność wobec HPV- 6,11,16,18; poziom przeciwciał przeciwko HPV-16, 18, poziom przeciwciał przeciwko HPV-6, 11, AE ogółem, SAE, poszczególne AE (miejscowe i systemowe) | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| | 9vHPV | 4vHPV | p |
| Liczba osób | 300 | 300 | nd |
| Wiek (w latach) – średnia (SD) | 12,6 (1,9) | 12,6 (1,9) | ns |
| Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób bez kontaktów seksualnych | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-6/11/16/18) | 17 (5,7) | 32 (10,7) | ns |
| Liczba (%) osób seropozytywnych (HPV-18) | bd | bd | bd |
| Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC (PP) | 276 | 271 | bd |
| Charakterystyka procedur / schemat szczepienia | | | |
| Interwencja | 9vHPV (Gardasil9®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. | | |
| Komparator | 4vHPV (Gardasil®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 2, 6 mies. | | |
| Okres obserwacji | 7 miesięcy (1 miesiąc po podaniu 3 dawki) | | |
| Dodatkowe informacje / uwagi | | | |
| - | | | |

21.2. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji

Wyszukiwanie publikacji w najważniejszych bazach informacji medycznej Medline, Embase oraz The Cochrane Library przeprowadzono 5 sierpnia 2020 r. uzyskując 2 989 doniesień naukowych w bazie Medline (Tabela 169), 2 242 prac w bazie Embase (Tabela 170) oraz 1 438 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library (Tabela 171).

Pozostałe źródła informacji medycznej przeszukano w dniu 8 sierpnia 2020 roku, uzyskując łącznie 627 pozycje bibliograficzne (wraz z powtórzeniami) (Tabela 172).

Aktualizację przeszukania przeprowadzono w dniu 29 stycznia 2021 roku.

Tabela 169. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)

| Lp. | Zapytanie | Wynik 05.VIII.2020 | Wynik 29.I.2021 |
|-----|---|-----------------------|--------------------|
| #30 | #26 AND #29 | 2,989 | 3,129 |
| #29 | #27 OR #28 | 3,084,481 | 3,213,644 |
| #28 | metaanalysis OR metaanalyses OR meta-analysis OR meta-analyses OR ((systematic OR systematically OR evidence-based OR scientific OR structured) AND (review OR overview OR review* OR search OR search*)) OR ((database OR database* OR search OR search* OR review OR review*) AND (medline OR pubmed OR cochrane OR embase OR central)) | 1,411,949 | 1,487,558 |
| #27 | randomized OR randomised OR randomly OR random* OR RCT OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR "single-blind" OR "double-blind" OR "triple-blind" OR blinding OR open-label OR placebo OR placebo-controlled OR (controlled AND (trial OR study)) | 1,881,183 | 1,948,062 |
| #26 | #13 AND #25 | 18,515 | 19,309 |
| #25 | #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 | 1,379,506 | 1,447,955 |
| #24 | gardasil-9 OR gardasil9 | 62 | 74 |
| #23 | silgard | 22 | 22 |
| #22 | gardasil | 1,008 | 1,031 |
| #21 | cervarix | 446 | 452 |
| #20 | immuni* | 486,256 | 502,704 |
| #19 | immunization | 1,237,312 | 1,301,703 |
| #18 | vaccin* | 399,043 | 413,568 |
| #17 | vaccination | 388,951 | 403,132 |
| #16 | vaccines | 388,951 | 403,132 |
| #15 | vaccine | 388,951 | 403,132 |
| #14 | "Papillomavirus Vaccines"[Mesh] | 7,909 | 8,195 |
| #13 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 | 66,428 | 68,485 |
| #12 | human papilloma virus* | 8,070 | 8,352 |
| #11 | human papilloma virus | 36,645 | 37,528 |
| #10 | human papillomavirus* | 47,875 | 49,453 |
| #9 | human papillomavirus | 49,690 | 43,570 |
| #8 | HPV* | 42,680 | 44,300 |
| #7 | HPV | 42,680 | 44,300 |
| #6 | Papillomaviridae | 32,891 | 33,572 |
| #5 | "Papillomaviridae"[Mesh] | 32,796 | 33,467 |
| #4 | Papillomavirus Infection | 42,230 | 43,443 |
| #3 | Papillomavirus Infection* | 36,282 | 37,447 |
| #2 | Papillomavirus Infections | 38,401 | 39,430 |
| #1 | "Papillomavirus Infections"[Mesh] | 34,672 | 35,588 |

Tabela 170. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier)

| Lp. | Zapytanie | Wynik 05.VIII.2020 | Wynik 29.I.2021 |
|-----|--|-----------------------|--------------------|
| #28 | #26 AND #27 AND [embase]/lim | 2,242 | 2,362 |
| #27 | #11 AND #23 | 22,446 | 23,447 |
| #26 | #24 OR #25 | 2,534,481 | 2,653,214 |
| #25 | metaanalysis:ab,ti,ta OR metaanalyses:ab,ti,ta OR 'meta analysis':ab,ti,ta OR 'meta analyses':ab,ti,ta OR ((systematic:ab,ti,ta OR systematically:ab,ti,ta OR 'evidence based':ab,ti,ta OR scientific:ab,ti,ta OR structured:ab,ti,ta) AND (review:ab,ti,ta OR overview:ab,ti,ta OR review*:ab,ti,ta OR search:ab,ti,ta OR search*:ab,ti,ta)) OR ((database:ab,ti,ta OR database*:ab,ti,ta OR search:ab,ti,ta OR search*:ab,ti,ta OR review:ab,ti,ta OR review*:ab,ti,ta) AND (medline:ab,ti,ta OR pubmed:ab,ti,ta OR cochrane:ab,ti,ta OR embase:ab,ti,ta OR central:ab,ti,ta)) | 761,762 | 811,904 |
| #24 | randomized:ta,ab,ti OR randomised:ta,ab,ti OR randomly:ta,ab,ti OR random*:ta,ab,ti OR rct:ta,ab,ti OR ((singl*:ta,ab,ti OR doubl*:ta,ab,ti OR trebl*:ta,ab,ti OR tripl*:ta,ab,ti) AND (blind*:ta,ab,ti OR mask*:ta,ab,ti)) OR 'single-blind':ta,ab,ti OR 'double-blind':ta,ab,ti OR 'triple-blind':ta,ab,ti OR blinding:ta,ab,ti OR 'open label':ta,ab,ti OR placebo:ta,ab,ti OR 'placebo controlled':ta,ab,ti OR (controlled:ta,ab,ti AND (trial:ta,ab,ti OR study:ta,ab,ti)) | 1,963,488 | 2,045,238 |
| #23 | #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 | 1,036,891 | 1,072,246 |
| #22 | gardasil-9 OR gardasil9 | 182 | 208 |
| #21 | silgard | 111 | 112 |
| #20 | gardasil | 2,556 | 2,614 |
| #19 | cervarix | 1,858 | 1,888 |
| #18 | immuni* | 701,389 | 724,798 |
| #17 | immunization | 191,160 | 195,262 |
| #16 | vaccination | 238,445 | 246,687 |
| #15 | vaccin* | 527,082 | 545,128 |
| #14 | vaccines | 139,901 | 146,345 |
| #13 | vaccine | 418,230 | 431,575 |
| #12 | 'papillomavirus'/exp OR papillomavirus AND ('vaccines'/exp OR vaccines) | 15,540 | 16,213 |
| #11 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 | 80,470 | 83,471 |
| #10 | human AND papilloma AND virus* | 11,749 | 12,190 |
| #9 | human AND papilloma AND virus | 11,622 | 12,060 |
| #8 | human AND papillomavirus* | 56,049 | 58,251 |
| #7 | human AND papillomavirus | 54,760 | 56,941 |
| #6 | hpv* | 60,879 | 63,316 |
| #5 | hpv | 58,301 | 60,653 |
| #4 | papillomaviridae | 10,941 | 11,129 |
| #3 | papillomavirus AND infection | 32,743 | 34,116 |
| #2 | papillomavirus AND infection* | 34,130 | 35,572 |
| #1 | 'papillomavirus'/exp OR papillomavirus AND infections | 10,573 | 10,938 |

Tabela 171. Wyszukiwanie w The Cochrane Library

| Lp. | Zapytanie | Wynik 05.VIII.2020 | Wynik 29.I.2021 |
|-----|---|-----------------------|--------------------|
| #26 | #13 AND #25 | 1438 | 1521 |
| #25 | #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 | 32922 | 34275 |
| #24 | gardasil-9 OR gardasil9 | 20 | 23 |
| #23 | silgard | 7 | 7 |
| #22 | gardasil | 169 | 178 |
| #21 | cervarix | 97 | 98 |
| #20 | immuni* | 16548 | 17199 |
| #19 | immunization | 8347 | 8588 |
| #18 | vaccin* | 25629 | 26640 |
| #17 | vaccination | 14549 | 15617 |
| #16 | vaccines | 15167 | 15617 |
| #15 | vaccine | 21644 | 22474 |
| #14 | MeSH descriptor Papillomavirus Vaccines explode all trees | 328 | 341 |
| #13 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 | 3637 | 3843 |
| #12 | human papilloma virus* | 389 | 406 |
| #11 | human papilloma virus | 385 | 402 |
| #10 | human papillomavirus* | 2122 | 2243 |
| #9 | human papillomavirus | 2099 | 2220 |
| #8 | HPV* | 2921 | 3101 |
| #7 | HPV | 2821 | 3005 |
| #6 | Papillomaviridae | 406 | 420 |
| #5 | MeSH descriptor [Papillomaviridae] explode all trees | 583 | 598 |
| #4 | Papillomavirus Infection* | 1423 | 1482 |
| #3 | Papillomavirus Infection | 958 | 1004 |
| #2 | Papillomavirus Infections | 1005 | 1038 |
| #1 | MeSH descriptor [Papillomavirus Infections] explode all trees | 1062 | 1098 |

Tabela 172. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej

| Źródło | Sposób przeszukania / zapytanie | Wynik 8.VIII.2020 | Wynik 29.I.2021 |
|--|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Strony rejestrów badań klinicznych | | | |
| Rejestr badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i> | cervarix OR silgard OR gardasil OR gardasil9 OR gardasil-9 OR (HPV AND vaccine) (wyszukiwanie wśród badań eksperymentalnych) | 476 | 496 |
| Rejestr badań RCT ISRCTN Register (<i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i>) (http://www.isrctn.com/) | cervarix gardasil silgard gardasil9 gardasil-9 HPV AND vaccine | 0 3 0 0 0 25 | 0 3 0 0 0 27 |
| EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu/ | cervarix OR silgard OR gardasil OR gardasil9 OR gardasil-9 OR (HPV AND vaccine) | 101 | 101 |
| Strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych | | | |
| URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) | Wyszukanie dla produktu leczniczego Cervarix®, Gardasil®/Silgard® i Gardasil9® w zakładce "Komunikaty bezpieczeństwa" oraz na stronie głównej URPL | 1 | 1 |
| EMA (Europejska Agencja Leków – <i>European Medicines Agency</i>) | Wyszukanie na podstronach dla poszczególnych produktów: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9 | 4 | 4 |
| FDA (Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – <i>Food and Drug Administration</i>) | Wyszukanie dla produktu leczniczego Cervarix®/ Gardasil® i Gardasil9® (https://www.fda.gov/ , https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/vaccine-safety-availability) oraz w <i>The Vaccine Adverse Event Reporting System</i> (VAERS) | 4 | 4 |
| WHO (Światowa Organizacja Zdrowia - <i>World Health Organization</i>) | Wyszukanie dla szczepionek przeciwko HPV pod kątem oceny profilu bezpieczeństwa (https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/en/ → https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/en/) | 13 | 13 |

21.3. Zestawienie i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych

Do analizy włączano przeglądy systematyczne, które uzyskały co najmniej 5 punktów w skali AMSTAR (przeglądy o umiarkowanej lub wysokiej jakości) (Tabela 183). Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT przegląd systematyczny, który uzyskuje mniej niż 5 punktów w skali AMSTAR to przegląd o niskiej

jakości [1]. Z analizy wykluczono prace ukierunkowane na ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepień przeciwko HPV tylko w krajach azjatyckich lub afrykańskich oraz w krajach o niskim i średnim dochodzie (wykluczono przeglądy systematyczne/raporty HTA oceniające szczepienia przeciwko HPV w ściśle określonych regionach geograficznych (np. Afryka), z wyjątkiem Europy i Ameryki Północnej). W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa zdecydowano o włączeniu przeglądów systematycznych dotyczących szczepień przeciwko HPV stosowanych zarówno u kobiet, jak i mężczyzn.

W ramach systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 33 przeglądy systematyczne/raporty HTA (opisane w 34 publikacjach) dotyczące zastosowania szczepionek przeciwko HPV. Przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej przeprowadzono 5 sierpnia 2020 roku, natomiast aktualizację przeszukania przeprowadzono w dniu 29 stycznia 2021 roku.

W Tabeli 173 przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski z 33 odnalezionych przeglądów systematycznych i raportów HTA. Prace dotyczą skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® i/lub Silgard®/Gardasil® oraz Gardasil9®.

Dwanaście z odnalezionych przeglądów dotyczyło oceny bezpieczeństwa, 10 - skuteczności, natomiast celem pozostałych 11 opracowań była ocena zarówno skuteczności, jak również profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV. W 23 spośród 33 opracowań wyniki włączonych badań klinicznych poddano kumulacji ilościowej (metaanaliza). Trzy prace dotyczyły wyłącznie szczepionki Gardasil®, dwie prace – tylko szczepionki Gardasil9®, 1 – tylko szczepionki Cervarix®, natomiast w pozostałych pracach oceniano co najmniej dwie dostępne na rynku szczepionki, często uwzględniając wszystkie dopuszczone do stosowania szczepionki przeciwko HPV.

Jak podkreślono w pracy Angioli 2016 [160] opracowanie szczepionki przeciwko HPV stanowi przełom w profilaktyce zakażeń związanych z HPV i prawdopodobnie w profilaktyce raka szyjki macicy. Obecnie nie jest możliwe określenie, która z trzech dostępnych na rynku szczepionek jest najbardziej skuteczna, a badania porównawcze nie zostały jeszcze przeprowadzone. Aktualnie długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek nie jest znane, nie udowodniono również wyższości szczepionki w zapobieganiu rakowi szyjki macicy w porównaniu do badań przesiewowych. Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że trzy dostępne szczepionki (Cervarix®, Gardasil®, Gardasil9®) są skuteczne zarówno w warunkach rzeczywistych, jak też eksperymentalnych w zapobieganiu przetrwałej infekcji HPV oraz w prewencji zmian patologicznych w obrębie szyjki macicy ogółem (CIN1+) oraz zmian patologicznych dużego stopnia w obrębie szyjki macicy (CIN2+), raka gruczołowego *in situ* szyjki macicy u kobiet i dziewcząt, jak również brodawek narządów płciowych u osób obu płci (co dotyczy głównie szczepionek 4- i 9-walentnych, aczkolwiek w pracy Drolet 2019 wskazuje się również na pewną redukcję ryzyka brodawek narządów płciowych również w przypadku zastosowania szczepionki Cervarix®). Wykazano, że skuteczność szczepionek

jest wyższa w grupie kobiet seronegatywnych i DNA HPV negatywnych, które otrzymały pełen cykl szczepienia w porównaniu do grupy kobiet, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepienia i mogły mieć kontakt z wirusem HPV przed szczepieniem. Szczepionki nie były natomiast skuteczne w grupie kobiet z obecną infekcją HPV podczas szczepień.

Wyniki dwóch przeglądów systematycznych [161, 166] wskazują na wyższą redukcję ryzyka zmian CIN2+ i CIN3+ wywołanych zakażeniem HPV niezależnie od typu wirusa u zaszczepionych Cervarix® w porównaniu z grupą zaszczepionych Gardasil®. W pracy Angioli 2016 [160] podkreśla się, że nie jest obecnie możliwe ustalenie, która z 3 dostępnych szczepionek jest najbardziej skuteczna z uwagi na brak badań porównawczych, ale wszystkie należy uznać za bezpieczne.

W pracy Drolet 2015 [167] ocenie poddano skuteczność rzeczywistą szczepień przy zastosowaniu szczepionki 2-walentnej i 4-walentnej w krajach o wysokich dochodach. Najwyższą skuteczność uzyskano w krajach z pokryciem szczepionkowym u kobiet wynoszącym przynajmniej 50%, wykazując dodatkowo wystąpienie ochrony krzyżowej oraz zjawiska populacyjnego szczepień. Autorzy tej pracy podkreślają, że w dalszym ciągu obserwacja jest niezbędna w celu zidentyfikowania potencjalnych sygnałów słabnącej skuteczności lub wzrostu częstości zakażeń HPV innych typów (tzw. zjawisko zastępowania).

W przeglądzie systematycznym opracowanym przez *The Cochrane Collaboration* - Bergman 2019 [162], podobnie jak w pracy D'Addario 2017 [165], wykazano, że immunogenność dwu- i trzydawkowych schematów szczepień przeciwko HPV, mierzona za pomocą odpowiedzi przeciwciał u młodych kobiet, jest porównywalna. W pracy Markowitz 2018 [180], podkreśla się natomiast, że większość badań postmarketingowych wskazuje na wyższą skuteczność przy zastosowaniu trzech dawek szczepionki przeciwko HPV. Wykazano również, że szczepionki 4- i 9-walentna zapewniają podobną ochronę przed zmianami przedrakowymi oraz rakiem szyjki macicy, pochwy i sromu.

W krajach, w których programy szczepień zapewniają dużą wyszczepialność obserwuje się pośredni efekt szczepień przeciwko HPV, wśród osób niezaszczepionych [168].

Trzy dostępne obecnie szczepionki są ogólnie dobrze tolerowane. Szczepienie przeciwko HPV nie wpływa na wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych niezależnie od wieku. Najczęściej występującym w badaniach miejscowym niepożądanym odczynem poszczepiennym był ból, obrzęk i rumień w miejscu podania (w pracy Ogawa 2017 [183] nie wykazano istotnych różnic w odniesieniu do częstości występowania spodziewanych miejscowych niepożądanych NOP między szczepionkami 2-walentną i 4-walentną). Wśród raportowanych zdarzeń niepożądanych o charakterze ogólnym do najczęstszych należały: gorączka, zmęczenie, ból głowy i ból mięśni. Większość zdarzeń była przejściowa i charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. W pracy Jorgensen 2020 [177] wykazano, że szczepienia przeciwko HPV wpływają na wzrost ryzyka ciężkich

zaburzeń układu nerwowego (analiza eksploracyjna) i zdarzeń niepożądanych ogółem, aczkolwiek zmniejszają ryzyko powstania zaburzeń naczyniowych. Uwzględnione w pracy badania zostały pierwotnie zaprojektowane w celu oceny korzyści ze stosowania szczepień, a nie w celu oceny zagrożeń, nie jest jasne zatem, w jakim stopniu korzyści ze szczepionek HPV przeważają nad ryzykiem związanym z ich stosowaniem. W pracy Genovese 2019 [172], w przeciwieństwie do pracy Jorgensen 2020 [177], na podstawie danych obejmujących ponad 11 mln osób, nie wykazano korelacji między zaburzeniami neurologicznymi a szczepionkami przeciw HPV (OR=0,61 [0,47; 0,80]), a najczęściej raportowanym zaburzeniem był zespół Guillan-Barrè. Podobne wyniki przedstawiono w opracowaniu Mouchet 2018 [182], gdzie skupiono się na ocenie wpływu szczepień na ryzyko wystąpienia chorób demielinizacyjnych (SM, zapalenie nerwu wzrokowego, zespół GBS). Wyniki 3 przeglądów (Willame 2020 [192], Jiang 2019 [176] i Genovese 2018 [173]) wskazują na brak korelacji między chorobami autoimmunologicznymi a szczepionkami przeciw HPV. Natomiast w pracy Rosillon 2020 [184] wykazano wzrost ryzyka autoimmunologicznego zapalenia tarczycy u pacjentek zaszczepionych Cervarix®, aczkolwiek związek przyczynowy nie został ustalony. W przypadku zespołu Guillan-Barrè oraz nieswoistego zapalenia jelit nie stwierdzono wpływu Cervarix® na wzrost ryzyka tych zdarzeń.

Nie wykazano wpływu szczepionek przeciwko HPV na wzrost ryzyka wystąpienia spontanicznych poronień, wad wrodzonych płodu ani innych powikłań ciąży. Do końca jednak nie udało się wykluczyć zwiększonego ryzyka niekorzystnego wpływu szczepień przeciwko wirusowi HPV na ciążę. Konieczna jest długoterminowa obserwacja, aby monitorować wpływ szczepień na ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy oraz na występowanie rzadkich zdarzeń niepożądanych i wpływu na przebieg ciąży [161, 187, 191].

W pracy Li 2020 [178] stwierdzono, że jednoczesne podawanie innych szczepionek wraz ze szczepionką przeciwko HPV jest dopuszczalne i nie ma wpływu na odpowiedź immunologiczną na szczepionkę przeciwko HPV. Jednoczesne podawanie szczepionek może potencjalnie zminimalizować liczbę wizyt w punktach szczepień, prowadząc do zwiększenia przestrzegania zaleceń, a tym samym skuteczniejszego zapobiegania chorobom.

W odnalezionych przeglądach systematycznych nie włączono innych randomizowanych badań klinicznych niż te uwzględnione w niniejszej analizie. Wyniki opisanych przeglądów są zbieżne z wynikami niniejszej analizy, która jest opracowaniem najbardziej aktualnym i uwzględnia również doniesienia naukowe opublikowane w ostatnich miesiącach (wyniki randomizowanych badań klinicznych dla dłuższego okresu obserwacji).

Tabela 173. Odnalezione przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|--|--|---|---|
| Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV | | | |
| Angioli 2016 [160] | Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów związanych ze szczepieniami przeciwko HPV | <p>Przeszukane bazy: Pubmed, CENTRAL, strona <i>National Cancer Institute</i> (od 2001 do 2015 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> RCT o dużej liczbie próbie</p> <p><u>Populacja:</u> brak ograniczeń</p> <p><u>Interwencja:</u> szczepionki przeciwko HPV</p> <p><u>Komparator:</u> bd</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> bd</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB)</p> <p>Źródła finansowania: brak danych</p> | <p>W analizie uwzględniono 17 randomizowanych badań klinicznych (7 dotyczących skuteczności, 10 dotyczących bezpieczeństwa).</p> <p>Opracowanie szczepionki przeciwko HPV stanowi przełom w profilaktyce zakażeń związanych z HPV i prawdopodobnie w profilaktyce raka szyjki macicy. Obecnie nie jest możliwe określenie, która z trzech dostępnych szczepionek jest najbardziej skuteczna, a badania porównawcze nie zostały jeszcze przeprowadzone.</p> <p>Dostępne szczepionki są bezpieczne i skuteczne (90-100%), ale ich rzeczywista skuteczność zostanie potwierdzona po 20 lat obserwacji. Aktualnie długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek nie jest znana i wyższość szczepionki w zapobieganiu rakowi szyjki macicy w porównaniu do badań przesiewowych nie została udowodniona.</p> <p>Ponadto, w wyniku prowadzonych programów szczepień masowych, prawdopodobnie nastąpi wzrost liczby zakażeń spowodowanych przez typy HPV niezawarte w szczepionkach. Z tego powodu programy badań przesiewowych wciąż mają ważną rolę w profilaktyce raka szyjki macicy i powinny zostać wdrażane/ulepszone, szczególnie w krajach o niskich dochodach. Kolejne generacje szczepionek powinny być nie tylko bardziej skuteczne, o większym pokryciu szczepionkowym, ale również tańsze. Ponadto nowe szczepionki powinny mieć działanie terapeutyczne, tak aby można je stosować w leczeniu chorób związanych z HPV, w tym raka inwazyjnego, w monoterapii lub w połączeniu z terapiami docelowymi.</p> |
| Arbyn 2018 [161] przegląd <i>The Cochrane Collaboration</i> | Ocena bezpieczeństwa i skuteczności profilaktycznej szczepionek przeciwko HPV przeciw stanom przedrakowym szyjki macicy i zakażeniom HPV16/18 u dorastających dziewcząt i kobiet | <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i Embase (do czerwca 2017 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> RCT</p> <p><u>Populacja:</u> dziewczęta i kobiety</p> <p><u>Interwencja:</u> szczepionki przeciwko HPV jedno-, dwu- i czterowalentne</p> <p><u>Komparator:</u> placebo bez substancji czynnej lub zawierające adiuwant</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> CIN2+, CIN3+, AIS, inwazyjny rak szyjki macicy, niepożądane odczyny poszczepienne, bezpieczeństwo, infekcje i przetrwałe infekcje wywołane przez serotypy wirusa zawarte</p> | <p>Do analizy włączono 56 prac dotyczących 26 randomizowanych badań klinicznych, obejmujących łącznie 73 428 dziewcząt i kobiet. 10 badań, trwających od 1,3 lat do 8 lat, dotyczyło skuteczności ochronnej przed CIN/AIS, zaś bezpieczeństwo szczepionek oceniano w okresie od 6 miesięcy do 7 lat w 23 badaniach. Badania te były o zbyt niskiej liczbie próbie lub o zbyt krótkim okresie obserwacji, aby ocenić skuteczność w zapobieganiu raka szyjki macicy. Wszystkie badania, z wyjątkiem jednego, były finansowane przez producentów szczepionek. Oceniono, że większość włączonych badań obarczona jest niskim ryzykiem błędu systematycznego. Badania dotyczyły szczepionki monowalentnej (n=1), 2-walentnej (n=18) i 4-walentnej (n=7). Większość kobiet miała mniej niż 26 lat. Do 3 prób rekrutowano kobiety w wieku 25 lat i starsze.</p> <p>Skuteczność według statusu DNA wirusa HPV przed szczepieniem:</p> <p>U kobiet/dziewcząt hrHPV negatywnych przed szczepieniem</p> <p>Szczepionki przeciw HPV zmniejszają ryzyko CIN2+, CIN3+, AIS związane z HPV16/18 w porównaniu z placebo u dorastających dziewcząt i kobiet w wieku od 15 do 26 lat.</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|----------|-----------|--|--|
| | | <p>w szczepionce</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania:</p> <p><i>National Institute for Health Research, UK, NHS Cochrane Programme Grant Scheme CPG-506 funding to the Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, European Cancer Network and the European Co-operation on development and implementation of Cancer screening and prevention Guidelines (ECCG), European Commission (DG SANCO, Luxembourg), Belgian Foundation Against Cancer (Brussels), IWT (Institute for the Promotion of Innovation by Science and Technology in Flanders, Brussels, project number 060081), CoheaHr Network (Comparing Health Services Interventions for the Prevention of HPV-Related Cancer)</i></p> | <p>Istnieją dowody o dużej wiarygodności wskazujące, że szczepionki przeciwko HPV obniżają ryzyko CIN2+ (ze 164 do 2/10 000; RR=0,01 [0; 0,05]) i CIN3+ (od 70 do 0/10 000; RR=0,01 [0,00; 0,10]). Istnieją dowody o umiarkowanej pewności wskazujące, że szczepionki zmniejszają ryzyko AIS (od 9 do 0/10 000; RR=0,10 [0,01; 0,82]). Szczepionki przeciw HPV zmniejszają ryzyko CIN2+ niezależnie od typu wirusa HPV wywołującego zakażenie (od 287 do 106/10 000; RR=0,37 [0,25; 0,55], wysoka pewność) i prawdopodobnie zmniejszają ryzyko AIS niezależnie od typu wirusa HPV wywołującego zakażenie (od 10 do 0/10 000; RR=0,1 [0,01; 0,76], umiarkowana pewność). Stopień redukcji ryzyka CIN3+ różni się pomiędzy szczepionkami - 2-walentną i 4-walentną (2-walentna: RR=0,08 [0,03; 0,23], wysoka pewność; 4-walentna: RR=0,54 [0,36; 0,82], umiarkowana pewność). Dane dotyczące starszych kobiet nie były dostępne dla tego porównania.</p> <p>U kobiet/dziewcząt HPV16 / 18 negatywny przed szczepieniem</p> <p>U osób w wieku od 15 do 26 lat szczepionki przeciwko HPV zmniejszają ryzyko CIN2+ związane z zakażeniem HPV16/18 (z 113 do 6/10 000; RR=0,05 [0,03; 0,10]).</p> <p>U kobiet w wieku 24 lat lub starszych bezwzględne i względne zmniejszenie ryzyka tych zmian jest mniejsze (od 45 do 14/10 000; RR=0,30 [0,11; 0,81], umiarkowana pewność). Szczepionki przeciw HPV zmniejszają ryzyko CIN3+ i AIS związane z zakażeniem HPV16/18 u młodszych kobiet (odpowiednio RR=0,05 [0,02; 0,14], wysoka pewność i RR=0,09 [0,01; 0,72], umiarkowana pewność). Żadne badania z udziałem starszych kobiet nie mierzyły tych wyników. Szczepionki zmniejszają ryzyko CIN2+ wywołane zakażeniem HPV niezależnie od typu wirusa (z 231 do 95/10 000; RR=0,41 [0,32; 0,52]) u młodszych kobiet. Brak danych dla cięższych/poważniejszych zmian.</p> <p>Niezależnie od statusu DNA HPV</p> <p>U młodszych kobiet szczepionki przeciw HPV zmniejszają ryzyko CIN2+ związane z HPV16/18 (z 341 do 157/10 000; RR=0,46 [0,37; 0,57], duża pewność). Podobne zmniejszenie ryzyka obserwowano dla CIN3+ związanego z zakażeniem HPV16/18 (wysoka pewność).</p> <p>Liczba kobiet z AIS związanym z zakażeniem HPV16/18 zmniejszyła się dzięki szczepieniom przeciwko HPV z 14 do 5/10 000 (wysoka pewność). Szczepionki przeciwko HPV zmniejszają ryzyko CIN2+ wywołane zakażeniem HPV niezależnie od typu wirusa z 559 do 391/10 000 (RR=0,70 [0,58; 0,85], wysoka pewność), a AIS z 17 do 5/10 000 (RR=0,32 [0,15; 0,67], wysoka pewność). Redukcja ryzyka CIN3+ różniła się pomiędzy szczepionkami (szczepionka 2-walentna: RR=0,55 [0,43; 0,71] i szczepionka 4-walentna: RR=0,81 [0,69; 0,96]).</p> <p>U kobiet w wieku 24 do 45 lat istnieje umiarkowana pewność, że ryzyko CIN2+ związane z zakażeniem HPV16/18 i CIN2+ wywołane zakażeniem HPV niezależnie od typu wirusa są podobne u kobiet zaszczepionych i niezaszczepionych (RR=0,74 [0,52; 1,05] i RR=1,04 [0,83; 1,30] odpowiednio). Brak danych w tej grupie wiekowej dla CIN3+ lub AIS.</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|----------|-----------|----------|--|
| | | | <p>Bezpieczeństwo: Szczepienie przeciwko HPV nie wpływa na wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych niezależnie od wieku (669 i 656/10 000 w grupie kontrolnej i badanej odpowiednio; RR=0,98 [0,92; 1,05], wysoka pewność). Śmiertelność wyniosła 11/10 000 w grupie kontrolnej w porównaniu z 14/10 000 (od 9 do 22) w grupie HPV (RR=1,29 [0,85; 1,98]; mała pewność). Liczba zgonów była ogólnie niska, ale liczba zgonów wśród starszych kobiet jest większa.</p> <p>Nie ustalono żadnego schematu w odniesieniu do przyczyn ani czasu zgonu.</p> <p>Wpływ na ciążę Wśród kobiet, które zaszły w ciążę w czasie uczestnictwa w badaniu klinicznym, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia (1 618 w porównaniu z 1 424/10 000, RR=0,88 [0,68; 1,14], wysoka pewność) lub przerwania ciąży (931 w porównaniu z 838/10 000, RR=0,90 [0,80; 1,02], duża pewność). Wpływ na wady wrodzone i urodzenie martwego dziecka jest niepewny (RR=1,22 [0,88; 1,69], umiarkowana pewność i RR=1,12 [0,68; 1,83], umiarkowana pewność odpowiednio).</p> <p>Wnioski autorów: Istnieją dowody o dużej wiarygodności, że szczepionki przeciwko HPV chronią przed rakiem szyjki macicy u dorastających dziewcząt i młodych kobiet w wieku od 15 do 26 lat. Efekt jest większy w przypadku zmian związanych z zakażeniem HPV-16/18 niż zmian wywołanych niezależnie od typu HPV. Efekt jest większy u osób, które podczas rekrutacji były hrHPV lub DNA HPV16/18 negatywne, niż u osób niezależnie od statusu DNA HPV przed szczepieniem. Istnieją dowody o umiarkowanej wiarygodności, że szczepionki przeciwko HPV zmniejszają ryzyko CIN2+ u starszych kobiet HPV16/18 negatywnych, czego nie potwierdzono w grupie kobiet bez względu na status HPV DNA przed szczepieniem. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Chociaż liczba zgonów jest ogólnie niska, więcej zgonów odnotowano wśród kobiet w wieku powyżej 25 lat, które otrzymały szczepionkę. Oceniono, że zgony stwierdzone w badaniach nie miały związku ze szczepionką. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka niekorzystnego wpływu szczepień przeciwko wirusowi HPV na ciążę, chociaż ryzyko poronienia i przerwania ciąży jest podobne w obu grupach, badanej i kontrolnej. Konieczna jest długoterminowa obserwacja, aby monitorować wpływ szczepień na ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy oraz na występowanie rzadkich zdarzeń niepożądanych i wpływ szczepień na przebieg ciąży.</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|--|---|---|---|
| Bergman 2019 [162] przegląd The Cochrane Collaboration | Ocena skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa różnych szczepionek przeciwko HPV i schematów ich podawania u kobiet i mężczyzn | <p>Przeszukane bazy: Ovid MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Ovid Embase, WHO International Clinical Trials Registry Platform oraz ClinicalTrials.gov (do 27 IX 2018 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Metodyka badań: RCT</p> <p>Populacja: chłopcy i dziewczęta w wieku 9-26 lat bez HIV oraz kobiety i mężczyźni z zakażeni HIV niezależnie od wieku</p> <p>Interwencja: szczepionki przeciwko wirusowi HPV 2-, 4- i 9-walentna</p> <p>Komparator: placebo bez substancji czynnej lub zawierające adiuwant lub inna szczepionka</p> <p>Punkty końcowe: inwazyjny rak szyjki macicy, pochwy, sromu, odbytu lub prącia</p> <ul style="list-style-type: none"> • u kobiet - potwierdzone histologicznie zmiany dużego stopnia szyjki macicy (CIN2, CIN3 i AIS), pochwy, sromu lub odbytu wywołane niezależnie od typu HPV lub jakiegokolwiek zmiany związane z typami HPV zawartymi w szczepionce • u mężczyzn - potwierdzona histologicznie śród nabłonkowa neoplazja odbytu lub prącia, okolicy odbytu lub krocza dowolnego stopnia, niezależnie od typu HPV lub jakiegokolwiek zmiany związane z typami HPV zawartymi w szczepionce • kłykciny kończyste <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: WHO Initiative for Vaccine Research</p> | <p>W analizie uwzględniono 20 RCT (31 940 uczestników). Długość obserwacji we włączonych badaniach wahała się od 7 miesięcy do 5 lat.</p> <p>Schemat 2-dawkowy w porównaniu ze schematem 3-dawkowym szczepionki przeciwko HPV u kobiet w wieku od 9 do 15 lat</p> <p>Odpowiedź immunologiczna w przypadku schematów 2-dawkowych i 3-dawkowych szczepionek przeciw HPV była podobna w okresie do 5 lat obserwacji (4 RCT, umiarkowane do wysoce wiarygodnych).</p> <p>W żadnym RCT nie oceniano skuteczności klinicznej.</p> <p>Dowody dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniach porównujących schematy dawkowania były mało wiarygodne ze względu na nieprecyzyjność i pośredniość (schemat 3-dawkowy: 35/1159; schemat 2-dawkowy: 36/1158; 4 RCT).</p> <p>Jedne zgon odnotowano w grupie 3 dawek (1/898) i żadnego w grupie 2 dawek (0/899) (niska wiarygodność).</p> <p>Odstęp między dawkami szczepionki przeciwko HPV u kobiet i mężczyzn w wieku od 9 do 14 lat</p> <p>Odpowiedź immunologiczna była silniejsza przy dłuższych odstępach (6 lub 12 miesięcy) między pierwszymi dwiema dawkami szczepionki przeciwko HPV niż w przypadku krótszych odstępów (2 lub 6 miesięcy) w okresie do 3 lat obserwacji (4 RCT, wiarygodność umiarkowana do dużej).</p> <p>W żadnym RCT nie oceniano skuteczności.</p> <p>Dowody dotyczące SAE w badaniach porównujących odstępy między dawkami były mało wiarygodne ze względu na nieprecyzyjność i pośredniość.</p> <p>W żadnym z badań nie odnotowano zgonów (0/1898, 3 RCT, dane naukowe o niskiej pewności).</p> <p>Szczepienie przeciwko HPV u 10-26-letnich chłopców/mężczyzn</p> <p>W jednym badaniu z randomizacją uzyskano dowody o umiarkowanej wiarygodności, wskazujące, że 4-walentna szczepionka przeciw HPV w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyła częstość zmian na zewnętrznych narządach płciowych (grupa kontrolna - 36 na 3 081 osobolat; szczepionka 4-walentna - 6 na 3 173 osobolat; współczynnik częstości wynosił 0,16 [0,07; 0,38]; 6 254 osobolat) oraz kłykciny kończyste (kontrola - 28 na 2 814 osobolat; szczepionka 4-walentna - 3 na 2 831 osobolat; współczynnik częstości wynosił 0,11 [0,03; 0,38]; 5 645 osobolat).</p> <p>Czterowalentna szczepionka spowodowała więcej niepożądanych odczynów poszczepiennych w miejscu wstrzyknięcia, takich jak ból lub zaczerwienienie, w porównaniu do grupy kontrolnej (537 w porównaniu z 601 na 1 000; RR= 1,12 [1,06; 1,18], 3 895 uczestników, dane o dużej wiarygodności).</p> <p>W dwóch RCT uzyskano dane o bardzo niskiej pewności dotyczące ciężkich zdarzeń</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|----------|-----------|----------|---|
| | | | <p>niepożądanych po podaniu szczepionki 4-walentnej (kontrola - 12/2 588; 4-walentna - 8/2574) oraz zgonów (kontrola - 11/2591; 4-walentna - 3/2582) ze względu na nieprecyzyjność i pośredniość.</p> <p>Szczepionka 9-walentna w porównaniu z 4-walentną u kobiet i mężczyzn w wieku 9 do 26 lat Uwzględniono 3 RCT; jedno w grupie kobiet w wieku 9-15 lat (n=600), jedno u kobiet w wieku 16-26 lat (n=14 215) i jedno u mężczyzn w wieku 16-26 lat (n=500). W badaniu RCT u kobiet w wieku 16–26 lat przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności klinicznej. Odnotowano niewielką nieistotną statystycznie różnicę w częstości występowania łązonego punktu końcowego obejmującego śródnabłonkową neoplazję dużego stopnia, raka gruczołowego <i>in situ</i> lub raka szyjki macicy, pomiędzy szczepionkami HPV (4-walentna: 325/6 882, 9-walentna: 326/6 871; OR=1,00 [0,85; 1,16]; 13 753 uczestników; dane naukowe o wysokiej pewności). W pozostałych 2 RCT nie oceniano skuteczności szczepionek. Nieco więcej miejscowych NOP wystąpiło w przypadku szczepionki 9-walentnej (905 na 1 000) niż w przypadku szczepionki 4-walentnej (846 na 1 000) (RR=1,07 [1,05; 1,08]; 3 RCT, 15 863 uczestników; dowody o wysokiej pewności). Dane porównawcze dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawione w 3 RCT (9-walentna: 243/8 234, 4-walentna: 192/7 629; OR=0,60 [0,14; 2,61]) były mało wiarygodne ze względu na nieprecyzyjność i pośredniość.</p> <p>Wnioski autorów Immunogenność dwudawkowego i trzydawkowego schematu szczepień przeciwko HPV, mierzona za pomocą parametrów odpowiedzi immunologicznej u młodych kobiet, jest porównywalna. Szczepionka 4-walentna w porównaniu z grupą kontrolną prawdopodobnie zmniejsza ryzyko zmian zewnętrznych narządów płciowych i kłykcin kończystych u mężczyzn. Szczepionki 9-walentna i 4-walentna zapewniają podobną ochronę przed zmianami przedrakowymi szyjki macicy, pochwy i sromu lub rakiem (łączony punkt końcowy). W przypadku wszystkich porównań alternatywnych schematów szczepień przeciwko HPV, pewność dowodów dotyczących SAE badania była niska lub bardzo niska, albo z powodu małej liczby zdarzeń, albo z powodu pośredniości dowodów lub obu. Koniecznym jest wprowadzenie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, aby kontynuować monitorowanie zdarzeń niepożądanych, które mogą być związane ze szczepionkami przeciw HPV. Potrzebne są długoterminowe badania obserwacyjne, aby określić skuteczność schematów opartych o mniejszą liczbę dawek w zakresie zmian nowotworowych związanych z zakażeniem HPV oraz czy zastosowanie tych schematów poprawia wskaźniki wyszczepialności.</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|------------------------------|--|--|---|
| Foerster 2017 [169] | Przegląd danych dotyczących efektywności praktycznej szczepień przeciwko HPV w zakresie prewencji zakażeń HPV, kłykcin kończystych i nowotworów u mężczyzn | <p>Przeszukane bazy: PubMed, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD), kanadyjskie i inne główne agencje HTA (od 1.I.2012 do 24.II.2017 r.)</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> analizy HTA, przeglądy systematyczne, metaanalizy, RCT, badania bez randomizacji, wytyczne kliniczne, opracowania ekonomiczne <u>Populacja:</u> mężczyźni w wieku ≥ 9 lat <u>Interwencja:</u> Gardasil® i Gardasil9® <u>Komparator:</u> brak szczepienia, inna szczepionka, szczepienie u kobiet <u>Punkty końcowe:</u> infekcje HPV, kłykciny kończyste, stany przedrakowe i nowotwory penisa, odbytu, części ustnej gardła</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB) Źródła finansowania: rządowe i samorządowe wsparcie</p> | <p>Do analizy włączono 7 badań klinicznych, w tym jedno badanie RCT.</p> <p>Coraz więcej dowodów przemawia za szczepieniami chłopców i młodych mężczyzn (do 26. roku życia), szczególnie po dopuszczeniu do obrotu szczepionki 9-walentnej, która zwiększa pokrycie szczepionkowe i chroni przed dodatkowymi typami nowotworów.</p> <p>Najnowsze wytyczne krajowe z Kanady i USA zalecają objęcie chłopców i młodych mężczyzn programami szczepień ochronnych przeciwko HPV, a także osób z obniżoną odpornością i osób zakażonych wirusem HIV.</p> <p>Dodatkowe dowody przeanalizowane na potrzeby tego raportu sugerują, że szczepienie mężczyzn w wieku powyżej 26 lat może przynieść korzyści, szczególnie w populacjach wysokiego ryzyka, takich jak mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami, chociaż potrzebne są dalsze badania w tej dziedzinie.</p> |
| García-Perdomo 2019 [170] | Ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa szczepień niezależnie od historii życia seksualnego osób szczepionych | <p>Przeszukane bazy: MEDLINE (OVID), EMBASE, LILACS oraz the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (od 2000 do 2018 r.)</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> badania kliniczne seksualnego <u>Populacja:</u> niezależnie od płci, wieku i historii życia seksualnego <u>Interwencja:</u> Cervarix®, Gardasil® i Gardasil9® <u>Komparator:</u> placebo, brak interwencji, inna szczepionka <u>Punkty końcowe:</u> infekcje HPV, zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA) Źródła finansowania: brak</p> | <p>Do analizy włączono 29 badań klinicznych opisanych w 35 publikacjach.</p> <p>Szczepionka Cervarix® zapewnia ochronę przed infekcjami wywołanymi HPV-16 (RD=-0,05 [-0,10; -0,003]), HPV-18 (RD=-0,03 [-0,06; -0,0004]) i HPV-16/18 (RD=-0,1 [-0,16; -0,04]).</p> <p>Szczepionka Gardasil® zapewnia ochronę przed HPV-6 (RD=-0,05 [-0,10; -0,02]), HPV-11 (RD=-0,02 [-0,03; -0,01]), HPV-16 (RD=-0,06 [-0,11; -0,01]) i HPV-18 (RD=-0,02 [-0,04; -0,01]).</p> <p>Podczas stosowania szczepionki 2-walentnej odnotowano zmniejszenie częstości występowania infekcji wywołanych przez genotypy HPV-16, 18 i 16/18, bez zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W przypadku szczepionki 4-walentnej stwierdzono zmniejszenie częstości występowania zakażeń wywołanych przez genotypy HPV-6, 11, 16 i 18, bez wzrostu ryzyka zdarzeń niepożądanych.</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|-------------------------|---|--|--|
| Harder 2018 [175] | Ocena dostępnych dowodów dotyczących skuteczności eksperymentalnej, praktycznej i bezpieczeństwa szczepień przeciwko HPV u mężczyzn | <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz ClinicalTrials.gov (do IV.2017 r.)</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> brak ograniczeń <u>Populacja:</u> mężczyźni niezależnie od wieku <u>Interwencja:</u> zarejestrowane szczepionki <u>Komparator:</u> placebo, brak interwencji, inna szczepionka <u>Punkty końcowe:</u> infekcje (w obrębie ust, odbytu, genitaliów), przetrwałe infekcje (w obrębie ust, odbytu, genitaliów), kłykciny kończyste, AIN2, AIN3 lub rak, PIN2, PIN3 lub rak, rak płaskonabłonkowy okolicy głowy i szyi, w tym części ustnej gardła, krtani i jamy ustnej, dysplazja nabłonka w obrębie części ustnej gardła, krtani i jamy ustnej, SAE</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB)</p> <p>Źródła finansowania: brak</p> | <p>W analizie uwzględniono 7 badań (4 badania z randomizacją, 3 badania nierandomizowane), obejmujących łącznie 5 294 uczestników.</p> <p>Skuteczność szczepionki przeciw przetrwałym infekcjom w obrębie odbytu i narządów płciowych wywołanym przez HPV-16, trwającym co najmniej 6 miesięcy, wynosiła 46,9% [28,6; 60,8%], podczas gdy skuteczność przeciw przetrwałym infekcjom jamy ustnej wynosiła 88% [2; 98%]. Skuteczność szczepionki przeciw zmianom AIN w stopniu 2 i 3 wynosiła odpowiednio 61,9% [21,4; 82,8%] i 46,8% [- 20; 77,9%]. Nie odnaleziono żadnych danych dotyczących skuteczności eksperymentalnej czy praktycznej w zakresie redukcji ryzyka PIN stopnia 2 lub 3, jak również raka płaskonabłonkowego odbytu, prącia lub głowy i szyi.</p> <p>U uczestników, którzy byli seronegatywni wobec HPV i ujemni w badaniu PCR w momencie rekrutacji, skuteczność w stosunku do wszystkich wyników była wyższa w porównaniu z osobami seropozytywnymi i/lub pozytywnymi w PCR.</p> <p>Ryzyko błędu systematycznego było niskie w 3 RCT i wysokie w jednym, podczas gdy w 3 badaniach nierandomizowanych ryzyko błędu systematycznego było poważne lub krytyczne. Jakość dowodów w skali GRADE była umiarkowana lub niska dla większości wyników.</p> <p>Szczepienie mężczyzn przeciwko HPV jest umiarkowanie skuteczne w odniesieniu do przetrwałych infekcji HPV w obrębie odbytu i narządów płciowych oraz śródnabłonkowej neoplazji odbytu dużego stopnia w badaniach, w których populacja składa się głównie z mężczyzn zakażonych HPV. Skuteczność praktyczna szczepionki była wysoka w grupach mężczyzn HPV-naive przed szczepieniem.</p> <p>Dane te wspierają zalecenia w zakresie przeprowadzenia szczepień przed rozpoczęciem aktywności seksualnej w celu uzyskania optymalnej ochrony wywołanej szczepieniem. Nadal potrzebne będą badania z wykorzystaniem modelowania matematycznego, aby ocenić skutki dodania mężczyzn do istniejących programów szczepień u kobiet przeciwko HPV.</p> |
| Jorgensen 2020 [177] | Ocena korzyści i zagrożeń szczepień przeciwko HPV | <p>Przeszukane bazy: dane z EMA, raporty badań dostępne w rejestrze firmy GSK, badania niezwiązane z przemyśłem farmaceutycznym (do VII.2017 r.)</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> raporty producentów szczepionek z badań RCT (II, III i IV fazy) oraz dane obserwacyjne po zakończeniu badania, raporty niezwiązane z branżą producencką oraz okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa</p> <p><u>Populacja:</u> kobiety i mężczyźni niezależnie od wieku</p> | <p>Do analizy włączono 24 badania, które w ocenie badaczy są obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane zostały niekompletnie zgłoszone u 72% uczestników (68 610/95 670). Prawie wszyscy uczestnicy grup kontrolnych otrzymali aktywne komparatory (48 289/48 595, 99%). Żaden raport z badania klinicznego nie zawierał pełnych formularzy opisów przypadków.</p> <p>Po 4 latach obserwacji szczepionki przeciwko HPV zmniejszyły ryzyko raka <i>in situ</i> związanego z HPV (RR=0,73 [0,53; 1,00], NNV=387, p=0,05, I2 = 67%) oraz zmniejszyły konieczność wizyt w jednostkach leczniczych w związku z infekcjami HPV (RR=0,71 [0,63; 0,80], NNV=75, p<0,00001, I2 = 45%).</p> <p>Szczepionki przeciwko HPV zwiększają ryzyko ciężkich zaburzeń układu nerwowego (RR=1,49 [1,02; 2,16], NNH=1325, p=0,040, I2 = 0%) i zdarzeń niepożądanych (RR=1,07 [1,03; 1,11],</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|-----------------------|---|---|---|
| | | <p>Interwencja: Cervarix, Gardasil, Gardasil9, szczepionki eksperymentalne przeciwko HPV</p> <p>Komparator: placebo, opieka standardowa, adiuwanty szczepionkowe, inna szczepionka</p> <p>Punkty końcowe: śmiertelność, śmiertelność związana z rakiem szyjki macicy, inwazyjny rak szyjki macicy, śmiertelność związana z innymi nowotworami wywołwanymi przez HPV, SAE, nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe i autoimmunologiczne, medycznie istotne zdarzenia niepożądane, spodziewane i niespodziewane AE</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: <i>the Nordic Cochrane Centre</i></p> | <p>NNH=51, p=0,0002, I2 = 77%), ale nie zwiększają ryzyka zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem (RR=1,19 [0,65; 2,19], p=0,58, I2 = 30%) lub ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,01 [0,94; 1,08], p=0,79, I2 = 0%).</p> <p>Po 4 latach obserwacji szczepionki przeciwko HPV zmniejszyły liczbę stanów przedrakowych związanych z HPV i wykonanych procedur leczniczych, ale zwiększyły ryzyko ciężkich zaburzeń układu nerwowego (analiza eksploracyjna) i zdarzeń niepożądanych ogółem.</p> <p>Ponieważ uwzględnione badania zostały pierwotnie zaprojektowane w celu oceny korzyści i nie zostały odpowiednio zaprojektowane do oceny zagrożeń, nie jest jasne, w jakim stopniu korzyści ze szczepionek HPV przeważają nad ryzykiem związanym z ich stosowaniem.</p> <p>Ograniczony dostęp do raportów z badań klinicznych oraz danych z kart obserwacji klinicznej (CRF) uniemożliwił dokładną ocenę.</p> |
| Li 2020 [178] | Ocena immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw HPV podawanej wraz z innymi szczepionkami u osób w wieku 9-25 lat | <p>Przeszukane bazy: Medline/PubMed, EMBASE, Web of Knowledge (do 27.XII.2018 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Metodyka badań: RCT</p> <p>Populacja: kobiety i mężczyźni w wieku 9-25 lat</p> <p>Interwencja: Cervarix, Gardasil, Gardasil9 w połączeniu z innymi szczepionkami</p> <p>Komparator: Cervarix, Gardasil, Gardasil9 bez innych szczepień</p> <p>Punkty końcowe: seropozytywność, GMT, bezpieczeństwo</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: <i>the Natural Science Foundation of Guangxi, the Science and Technology Development Project of Guangxi</i></p> | <p>W metaanalizie uwzględniono łącznie 13 badań klinicznych (11 657 uczestników). Wykazano, że między grupami, w których szczepionki podawano jednocześnie i oddzielnie, wskaźnik serokonwersji dla specyficznych przeciwciał przeciwko wszystkim typom HPV (typ 16-, 18-, 6-, 11-, 31-, 33-, 45-, 52-, i 58) był taki sam (RR = 1,00 [1,00; 1,00]).</p> <p>W przypadku szczepionki 2-walentnej nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do ryzyka miejscowych zdarzeń niepożądanych (RR = 1,00 [0,97; 1,04]), a ryzyko systemowych zdarzeń niepożądanych było nieco wyższe w grupie badanej (RR=1,10 [1,03; 1,18]; w przypadku szczepionki 4- i 9-walentnej ryzyko miejscowych zdarzeń niepożądanych było nieco wyższe w grupach, w których szczepionki podawano jednocześnie (RR = 1,31 [1,17; 1,47]), a ryzyko systemowych zdarzeń niepożądanych było również wyższe w grupach szczepionych jednocześnie (RR = 2,09 [1,69; 2,59]).</p> <p>Jednoczesne podawanie innych szczepionek wraz ze szczepionką przeciwko HPV jest dopuszczalne i nie ma wpływu na odpowiedź immunologiczną na szczepionkę przeciwko HPV. Jednoczesne podawanie szczepionek może potencjalnie zminimalizować liczbę wizyt w punktach szczepień, prowadząc do lepszego przestrzegania zaleceń, a tym samym skutecznego zapobiegania chorobom.</p> |
| Signorelli 2017 [185] | Przegląd systematyczny wraz z ilościową i jakościową | <p>Przeszukane bazy: Medline, Embase oraz Cochrane Library (do 25.VIII.2016 r.); International Clinical Trials Registry Platform, the ClinicalTrials.gov, the Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz</p> | <p>Do przeglądu włączono 10 RCT dotyczących Gardasil9®. 16 RCT dotyczących tej szczepionki zostało zarejestrowanych w rejestrach RCT (zakończone i trwające).</p> <p>Szczepionka indukuje odpowiedź immunologiczną na HPV typu 6, 11, 16 i 18, która była nie gorsza niż w przypadku szczepionki 4-walentnej. Skuteczność szczepionki przeciwko chorobom</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|-------------------|---|---|--|
| | kumulacją wyników oraz krytyczna ocena wszystkich dostępnych dowodów z badań RCT dotyczących 9vHPV | <p>the EU Clinical Trial Register</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> brak ograniczeń, dodatkowo wszystkie RCT bez względu na etap badania</p> <p><u>Populacja:</u> osoby obu płci bez względu na wiek</p> <p><u>Interwencja:</u> Gardasil9</p> <p><u>Komparator:</u> brak ograniczeń</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> wszystkie punkty końcowe dot. skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (1A) i jakościowa (1B)</p> <p>Źródła finansowania: brak danych</p> | <p>związany z pięcioma dodatkowymi typami HPV oceniano bezpośrednio u kobiet w wieku 16-26 lat (zmniejszenie ryzyka zmian wysokiego stopnia szyjki macicy, sromu lub pochwy wynosiło 96,7% [80,9%; 99,8 %]). W badaniach typu <i>bridging studies</i> wykazano skuteczność szczepionki u mężczyzn i kobiet w wieku 9-15 lat oraz mężczyzn w wieku 16-26 lat (dolna granica 95% przedziału ufności dla współczynnika GMT, jak i różnicy we wskaźnikach serokonwersji spełniała kryteria równoważności dla wszystkich typów HPV).</p> <p>Ogólnie udowodniono, że szczepionka Gardasil9® jest bezpieczna i dobrze tolerowana.</p> <p>Inne RCT dotyczyły: jednoczesnego podawania 9vHPV z innymi szczepionkami, podawania 9vHPV osobom, które wcześniej otrzymały szczepionkę 4-walentną oraz podania 9vHPV w schematach zawierających mniej niż trzy dawki. Włączenie dodatkowych typów wirusa HPV do 9vHPV oferuje duży potencjał w zakresie rozszerzenia ochrony przed zakażeniem HPV. Jednak wpływ szczepionki 9-walentnej na zmniejszenie globalnego obciążenia chorobami związanymi z HPV będzie w dużym stopniu zależał od wyszczepialności, pokrycia szczepionkowego, dostępności i przystępności.</p> |
| Tejada 2017 [188] | Podsumowanie dostępnych dowodów dotyczących efektywności szczepionek przeciwko HPV w zapobieganiu zmianom nieonkologicznym: kłykcinom kończystym, nawracającym brodawczakom krtani i brodawczakom jamy ustnej | <p>Przeszukane bazy: Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library, Scopus, LILACS, SciELO i Web of Knowledge (do VIII.2013 r.), abstrakty konferencyjne: ASCO, ESMO, IDSA, ESCMID, strony internetowe: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> RCT</p> <p><u>Populacja:</u> osoby obu płci</p> <p><u>Interwencja:</u> szczepionki 2- i 4-walentna</p> <p><u>Komparator:</u> placebo, inna szczepionka</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> kłykcin kończyste, brodawczaki krtani i brodawczaki jamy ustnej</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (1A) i jakościowa (1B)</p> <p>Źródła finansowania: <i>Instituto Nacional de Salud</i></p> | <p>Do analizy włączono 6 badań (n = 27 078). Jedno badanie charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego. Jedno badanie nie mogło zostać uwzględnione w metaanalizie, ponieważ przedstawiono w nim połączone wyniki dla omawianych punktów końcowych.</p> <p>Stwierdzono, że szczepionka 4-walentna zmniejszyła ryzyko kłykcin kończystych o 62% (RR=0,38 [0,32; 0,45], I2: 0%) w analizie ITT i o 95% (RR=0,05 [0,01; 0,25], I2: 66%) w analizie PP.</p> <p>Podobne wyniki uzyskano w analizie w podgrupach z udziałem kobiet lub z niskim ryzykiem błędu systematycznego.</p> <p>Szczepionka 4-walentna przeciw HPV jest skuteczna w zapobieganiu kłykcinom kończystym u mężczyzn i kobiet.</p> |
| Villa 2020 [190] | Podsumowanie dowodów dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności | <p>Przeszukane bazy: Medline (PubMed), Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature Complete, the Cochrane Database of Systematic Reviews, PROSPERO, the Database of Abstracts of Reviews of Effects</p> | <p>W analizie uwzględniono 30 przeglądów systematycznych obejmujących mężczyzn i kobiety w wieku od 9 do 76 lat z różnych krajów.</p> <p>We włączonych pracach oceniano serokonwersję, wskaźniki zakażeń HPV, zmiany przedrakowe lub łagodne oraz zdarzenia niepożądane, w żadnej z prac nie raportowano zmian w jamie ustnej lub gardle.</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|---|--|---|---|
| | praktycznej i eksperymentalnej szczepionek przeciwko HPV w populacji ogólnej | <p>Kryteria włączenia: Metodyka badań: przeglądy systematyczne Populacja: osoby obu płci niezależnie od wieku Interwencja: szczepionki przeciwko HPV Komparator: placebo, inna szczepionka Punkty końcowe: infekcje HPV, przetrwałe infekcje HPV, obecność przeciwciał przeciwko HPV w jamie ustnej, infekcje HPV jamy ustnej, inne infekcje HPV, kłykciny kończyste, przedrakowe zmiany śródnamionkowe związane z HPV, zdarzenia niepożądane Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB) Źródła finansowania: <i>the American Dental Association</i></p> | <p>Wyniki przeglądów wykazały, że w porównaniu z osobami, które otrzymały placebo lub nie otrzymały szczepionki typu HPV, uczestnicy zaszczepieni przeciwko HPV mieli statystycznie istotnie wyższe wskaźniki serokonwersji oraz miejscowych niepożądanych NOP, statystycznie istotnie niższe wskaźniki infekcji HPV i kłykciny kończyste oraz niższe wskaźniki zmian przedrakowych związanych z infekcjami HPV, które nie zawsze osiągały istotność statystyczną. Na podstawie zebranych dowodów, odnalezione przeglądy systematyczne wskazują, że dostępne szczepionki przeciwko HPV są bezpieczne, skuteczne przeciwko zakażeniom wywołanym przez HPV typu szczepionkowego i zmianom przedrakowym oraz łagodnym zmianom związanym z HPV.</p> |
| Ocena skuteczności szczepionek przeciwko HPV | | | |
| D'Addario 2017 [165] | Ocena skuteczności schematu dwu- i trzydawkowego szczepień przeciw HPV oraz poziomu wyszczepialności | <p>Przeszukane bazy: PubMed, the Cochrane Central Registry of Controlled Trials, rejestry badań klinicznych oraz strony internetowe wytwórców (do II 2016 r.) Kryteria włączenia: Metodyka badań: RCT, badania z grupą kontrolną (schemat 3-dawkowy) Populacja: kobiety i mężczyźni Interwencja: szczepionka 2- i 4-walentna Komparator: 2 vs 3 dawki, 2 dawki vs 2 dawki w różnych schematach Punkty końcowe: immunogenność (GMC, odsetek osób seropozytywnych), skuteczność (infekcje HPV, CIN2, CIN3, AIS, rak płaskonabłonkowy lub rak gruczołowy, kłykciny kończyste) Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA) Źródła finansowania: <i>Grant the World Health Organization (WHO) (2013/372949-0) oraz the</i></p> | <p>W analizie uwzględniono 7 badań klinicznych. Wyniki 3 badań u nastoletnich dziewcząt wskazują, że średnie geometryczne stężenia (GMC) przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 były nie gorsze lub niejednoznaczne w okresie obserwacji do 24 miesięcy po podaniu 2 dawek w porównaniu ze schematem 3-dawkowym. W jednym badaniu nie stwierdzono przetrwałych infekcji HPV zarówno po dwóch jak i po trzech dawkach. Na podstawie badań nierandomizowanych wykazano, że wartości GMC nie były gorsze lub lepsze u dorastających dziewcząt otrzymujących schemat dwudawkowy w porównaniu z kobietami otrzymującymi schemat trzydawkowy przez co najmniej 21 miesięcy po szczepieniu. Do lutego 2017 r. 23 kraje o niskich i średnich dochodach oraz 25 krajów o wysokich dochodach przyjęły dwudawkowy harmonogram szczepień przeciwko HPV. Schemat dwudawkowy szczepienia przeciwko wirusowi HPV zapewnia zadowalające wyniki immunologiczne u dorastających dziewcząt, ale globalna wyszczepialność jest ograniczona, szczególnie w krajach o największym obciążeniu rakiem szyjki macicy.</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|-------------------------------------|--|---|---|
| | | <p><i>Swiss National Science Foundation (grant number 320030_135654, EpideMMIC project, Epidemiology and Mathematical Modelling for Infectious disease Control)</i></p> | |
| Di Mario 2015 [166] | Ocena różnic pomiędzy dwoma dostępnymi szczepionkami przeciw HPV (2- i 4-walentną) | <p>Przeszukane bazy: the CochraneLibrary, MEDLINE, EMBASE (do III.2014 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> RCT opublikowane i nieopublikowane</p> <p><u>Populacja:</u> kobiety bez względu na wiek</p> <p><u>Interwencja:</u> szczepionki przeciwko HPV dwu- i czterowalentna</p> <p><u>Komparator:</u> placebo lub inna grupa kontrolna</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> rak szyjki macicy, CIN2, CIN3, AIS związane z jakimkolwiek typem wirusa HPV oraz związane tylko z infekcją HPV-16 lub 18</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: <i>the Italian Medicines Agency (AIFA)</i></p> | <p>Do analizy włączono 9 prac obejmujących populację 38 419 kobiet i dziewcząt. Średni wiek kobiet wynosił 20 lat, 90% miało negatywny wynik cytologii, a 80% było seronegatywne i/lub DNA negatywne wobec HPV-16 lub 18. Analiza w populacji TVC-<i>naive</i> wykazała skuteczność szczepień wobec CIN2+ na poziomie 58% (35%; 72%), wykazując heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy.</p> <p>Dla szczepionki 2-walentnej wynik ten wynosił 65% (54%; 74%), a dla 4-walentnej 43% (23%; 57%).</p> <p>Skuteczność szczepień wobec CIN3+ wynosiła 78% przy znacznej heterogeniczności wyników poszczególnych badań klinicznych.</p> <p>Dla szczepionki 2-walentnej wynik ten wynosił 93% (77%; 98), dla 4-walentnej 43% (12%; 63%).</p> <p>Skuteczność szczepień w populacji TVC była znacznie niższa.</p> <p>Brak wystarczających danych do oceny skuteczności szczepień w odniesieniu do AIS.</p> <p>W populacji dziewcząt TVC-<i>naive</i> szczepionka 2-walentna wykazuje wyższą skuteczność, nawet jeśli liczba raportowanych zdarzeń jest niska.</p> <p>U kobiet zakażonych korzyści ze szczepień wydają się znikome.</p> |
| Drolet 2015, Drolet 2019 [167, 168] | Ocena efektu populacyjnego wprowadzenia do programu szczepień ochronnych przeciw HPV u osób obu płci | <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE (do 11.X.2018 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> badania oceniające częstość lub rozpowszechnienie co najmniej jednego z punktów końcowych związanych z zakażeniem HPV (infekcji HPV, CIN2+, kłykciny kończystych) przed i po wprowadzeniu szczepień przeciwko HPV. Nie włączano badań RCT</p> <p><u>Populacja:</u> kobiety i mężczyźni niezależnie od wieku</p> <p><u>Interwencja:</u> szczepionka 2- i 4-walentna</p> <p><u>Komparator:</u> okres przed rozpoczęciem szczepień</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> infekcje HPV, CIN2+, kłykciny kończyste</p> | <p>Do analizy włączono 65 badań, które zostały przeprowadzone w 14 krajach o wysokich dochodach.</p> <p>Po 5-8 latach szczepienia częstość występowania zakażeń wywołanych HPV-16 i 18 zmniejszyła się znacząco o 83% (RR=0,17 [0,11; 0,25]) wśród dziewcząt w wieku 13–19 lat i zmniejszyła się znacząco o 66% (RR=0,34 [0,23;0,49]) wśród kobiet w wieku 20–24 lata. Częstość występowania zakażeń wywołanych przez HPV-31, 33 i 45 zmniejszyła się istotnie o 54% (RR=0,46 [0,33; 0,66]) wśród dziewcząt w wieku 13–19 lat.</p> <p>Częstość występowania kłykciny kończystych zmniejszyła się istotnie o 67% (RR=0,33 [0,24; 0,46]) wśród dziewcząt w wieku 15–19 lat, jak również wśród kobiet w wieku 20–24 lat (RR=0,46 [0,36; 0,60]) i wśród kobiet w wieku 25–29 lat (RR=0,69 [0,53; 0,89]).</p> <p>Wśród chłopców w wieku 15-19 lat ryzyko wystąpienia kłykciny kończystych zmniejszyło się istotnie o 48% (RR=0,52 [0,37; 0,75]), a wśród mężczyzn w wieku 20–24 lata zmniejszyło się istotnie o 32% (RR=0,68 [0,47; 0,98]).</p> <p>Po 5-9 latach szczepienia ryzyko CIN2+ zmniejszyło się istotnie o 51% (RR=0,49 [0,42; 0,58]) wśród badanych dziewcząt w wieku 15–19 lat i zmniejszyło się znacząco o 31% wśród kobiet</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|-----------------------|---|---|---|
| | | <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: WHO, a Fonds de recherche du Québec, the Canadian Institutes of Health Research</p> | <p>w wieku 20–24 lata (RR=0,69 [0,57; 0,84]).</p> <p>Zaktualizowany przegląd systematyczny i metaanaliza obejmuje dane pochodzące od 60 mln osób i do 8 lat obserwacji po szczepieniu.</p> <p>Wyniki pokazują przekonujące dowody na znaczący wpływ programów szczepień przeciwko HPV na spadek zakażeń HPV i CIN2+ wśród dziewcząt i kobiet, jak również zmniejszenie ryzyka wystąpienia kłykcin kończystych u dziewcząt, kobiet, chłopców i mężczyzn.</p> <p>Ponadto programy szczepień oparte na większej populacji docelowej z wysokim odsetkiem wyszczepialności miały większy efekt bezpośredni, jak też efekt pośredni szczepień.</p> |
| Garland 2016 [171] | Ocena skuteczności rzeczywistej szczepionki 4-walentnej i ocena jej wpływu na ryzyko infekcji, kłykcin kończystych, nieprawidłowości w badaniach cytologicznych i histopatologicznych | <p>Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE (od 1.I.2007 do 29.II.2016 r.)</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> badania obserwacyjne niezależnie od języka publikacji <u>Populacja:</u> zdrowe HPV negatywne kobiety <u>Interwencja:</u> szczepionka 4-walentna <u>Komparator:</u> bd <u>Punkty końcowe:</u> infekcje lub choroby związane z zakażeniem HPV</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB)</p> <p>Źródła finansowania: Sanofi Pasteur MSD, Merck & Co, Inc</p> | <p>W okresie ostatniej dekady wpływ szczepień przeciwko HPV w warunkach rzeczywistych staje się coraz bardziej oczywisty, zwłaszcza wśród dziewcząt szczepionych przed ekspozycją na HPV w krajach o wysokim poziomie wyszczepialności.</p> <p>Wykazano zmniejszenie ryzyka infekcji związanych z HPV-6/11/16/18 oraz brodawek narządów płciowych o około 90%, zmian CIN niskiego stopnia potwierdzonych cytologicznie o około 45% i o około 85% w przypadku zmian CIN wysokiego stopnia potwierdzonych histopatologicznie.</p> <p>Pełny potencjał szczepień przeciw HPV na zdrowie publiczne nie został jeszcze zrealizowany. Choroby związane z HPV pozostają znaczącym źródłem zachorowalności i śmiertelności w krajach rozwiniętych i rozwijających się, podkreślając potrzebę wdrażania programów szczepień przeciw HPV o wysokim stopniu pokrycia.</p> |
| Haghshenas 2017 [174] | Ocena wpływu szczepień przeciwko HPV na ryzyko CIN1, 2, 3 przy użyciu metaanalizy | <p>Przeszukane bazy: Cochrane, PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar (do 3.II.2016 r.)</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> RCT <u>Populacja:</u> zdrowe HPV negatywne kobiety <u>Interwencja:</u> szczepionka 2-walentna i 4-walentna <u>Komparator:</u> bd <u>Punkty końcowe:</u> CIN1, 2, 3</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: brak</p> | <p>Do analizy włączono 3 badania kliniczne, obejmujące łącznie 7 213 uczestników w grupach badanych i 7 170 grupach kontrolnych.</p> <p>Skuteczność 2- i 4-walentnych szczepionek przeciwko HPV-6, 11, 16, 18 przeciwko CIN1, CIN2 i CIN3 oszacowano na poziomie 95% [88; 98], 97% [85; 99] i 95% [78; 99], odpowiednio.</p> <p>Analiza wykazała, że szczepionki zawierające białko L1 (Cervarix i Gardasil) cechują się wysokimi właściwościami ochronnymi i są skuteczne w zapobieganiu zakażeniom HPV-6, 11, 16, 18, które są odpowiedzialne za CIN1, CIN2 i CIN3.</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|----------------------|--|---|---|
| Lukacs 2020 [179] | Ocena skuteczności szczepionki 4-walentnej w zakresie zapobiegania kłykcinom kończystym | <p>Przeszukane bazy: Cochrane, PubMed, Embase (do 13.I.2020 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> RCT, badania ekologiczne</p> <p><u>Populacja:</u> osoby obu płci</p> <p><u>Interwencja:</u> szczepionka 4-walentna</p> <p><u>Komparator:</u> placebo, brak szczepionki 4-walentnej</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> kłykcin kończyste</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: <i>the Economic Development and Innovation Operative Programme Grant, the Human Resources Development Operational Programme Grant, the National Research, Development and Innovation Office</i></p> | <p>8 badań RCT (populacje zgodne z protokołem) i 8 badań ekologicznych z trendem czasowym zostało uwzględnionych w metaanalizie.</p> <p>W badaniach RCT odnotowano istotną redukcję ryzyka kłykcin kończystych u młodych kobiet (OR=0,03 [0,01; 0,09]; I2=53,6%) oraz w analizach trendów czasowych, zarówno u młodych kobiet (OR=0,36 [0,26; 0,51]; I2=98,2%) oraz u młodych mężczyzn (OR=0,69 [0,61; 0,78]; I2=92,7%).</p> <p>W analizie w podgrupach zaobserwowano istotne zmniejszenie liczby kłykcin kończystych, zwłaszcza u kobiet w wieku poniżej 21 lat (OR=0,33 [0,17; 0,63]). Analiza krosvalidacji „wyrzucić jeden obiekt” (LOOCV) wykazała, że podobne wyniki można było uzyskać po wykluczeniu jednego badania, analiza metaregresji nie wykazała istotnej różnicy.</p> <p>Szczepionka 4-walentna przeciwko HPV może zapobiegać kłykcinom kończystym u zdrowych kobiet i mężczyzn, dlatego powinna być uwzględniona w rutynowym programie szczepień.</p> |
| Markowitz 2018 [180] | Ocena skuteczności praktycznej szczepień przeciwko HPV w zależności od liczby przyjętych dawek | <p>Przeszukane bazy: Medline, Embase (od 1.I.2007 do 15.VI.2017 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> brak ograniczeń</p> <p><u>Populacja:</u> brak ograniczeń</p> <p><u>Interwencja:</u> szczepionka 2- i 4-walentna</p> <p><u>Komparator:</u> brak ograniczeń</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> infekcje HPV, kłykcin kończyste, nieprawidłowe wyniki badań cytologicznych lub histopatologicznych</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB)</p> <p>Źródła finansowania: brak danych</p> | <p>Do analizy włączono 14 badań postmarketingowych opracowanych na podstawie danych z rejestrów i innych baz danych. W wielu badaniach stwierdzono różnice między osobami zaszczepionymi trzema, dwoma i jedną dawką, co wskazuje na możliwe różnice w ekspozycji na HPV przed szczepieniem lub w ryzykownych zachowaniach seksualnych.</p> <p>Wszystkie badania wykazały znaczną skuteczność szczepionki przy 3 dawkach, 11 przy 2 dawkach w różnych odstępach czasu i 6 badań przy jednej dawce.</p> <p>Większość badań wykazała związek (nie zawsze istotny statystycznie) między skutecznością a liczbą otrzymanych dawek. Odnotowano większy spadek ryzyka wystąpienia punktów końcowych związanych z zakażeniem HPV u osób otrzymujących trzy, a następnie dwie i jedną dawkę.</p> <p>Niewiele badań przeprowadziło formalne porównania pełnych schematów ze schematami o mniejszej liczbie dawek. Trzy z czterech badań, w których oceniano wpływ długości okresów pomiędzy dawkami, wykazały, że dłuższe przerwy pomiędzy dawkami wpływają na wyższą skuteczność i mniejsze różnice pomiędzy schematami 3- i 2-dawkowymi.</p> <p>Większość badań postmarketingowych wskazuje na wyższą skuteczność przy trzech dawkach; w niektórych pracach nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między schematami dwudawkowymi a trzydawkowymi. Dodatkowo prawie połowa wykazała pewną skuteczność przy jednej dawce.</p> <p>Szereg zakłóceń wpływa na szacunki, przy czym większość zakłóconych wyników dla schematów dwu- i jednodawkowego nie pokazuje ich skuteczności.</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|---------------------------|---|---|---|
| Staben 2018 [186] | Podsumowanie dostępnych danych kanadyjskich oceniających rzeczywisty wpływ 10 lat szczepień 4vHPV finansowanych ze środków publicznych na wskaźniki zakażeń HPV-6, HPV-11, HPV-16 i HPV-18, kłykciny kończyste i zmiany przedrakowe | Przeszukane bazy: PubMed (od 1.IX.2006 do 1.IX.2016 r.) Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> badania oceniające wybrane punkty końcowe z odniesieniem do okresu przed wprowadzeniem szczepień lub do grupy referencyjnej niezaszczepionych <u>Populacja:</u> brak ograniczeń <u>Interwencja:</u> szczepionka 4-walentna <u>Komparator:</u> wykluczano badania z gr. kontrolną <u>Punkty końcowe:</u> infekcje HPV, kłykciny kończyste, dysplazja szyjki macicy, CIN Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (1B) Źródła finansowania: Merck Canada | Zidentyfikowano 7 badań spełniających kryteria włączenia reprezentujących pięć kanadyjskich prowincji. Przedstawione wyniki wskazują, że częstość występowania infekcji związanych z HPV typu 6, 11, 16 i 18 była niższa u osób zaszczepionych 4vHPV niż u osób niezaszczepionych (odpowiednio 1,5% w porównaniu z 11,0%), podczas gdy infekcje związane z genotypami nieobjętymi szczepionką były porównywalne niezależnie od statusu zaszczepienia. Ryzyko kłykciny kończyste zmniejszyło się o 45% w zaszczepionych kohortach; częstość występowania CIN2+ była znacznie zmniejszona, nawet o 86% w okresie po wprowadzeniu szczepionki do programu szczepień. Zebrane dane wskazują, że programy szczepień przeciwko HPV stanowią udaną i skuteczną inicjatywę w zakresie zdrowia publicznego. |
| Ventimiglia 2016 [189] | Prezentowanie dowodów naukowych dotyczących infekcji HPV i szczepień przeciwko HPV u mężczyzn | Przeszukane bazy: Medline, PubMed i Scopus (od 2006 do 2016 r.) Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> bd <u>Populacja:</u> mężczyźni <u>Interwencja:</u> szczepionka HPV <u>Komparator:</u> bd <u>Punkty końcowe:</u> infekcje HPV Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (1B) Źródła finansowania: brak | Obecnie dostępne są dwie szczepionki przeznaczone do szczepienia chłopców/mężczyzn, cechujące się wysoką immunogennością i skutecznością do 80% w zakresie zapobiegania zewnętrznym zmianom na genitaliach, dane dotyczące skuteczności w odniesieniu do zmian nowotworowych są ograniczone. Do chwili obecnej dowody wysokiej jakości wspierające stosowanie szczepień przeciwko HPV u mężczyzn w celu zapobiegania najbardziej niebezpiecznym skutkom zakażenia HPV, jakim jest rozwój raka, są ograniczone. Szczepienie przeciwko HPV wydaje się być obecnie jedyną niezawodną metodą zapewniającą ochronę przed nowymi zakażeniami HPV i prawdopodobnie nowotworami związanymi z zakażeniem HPV u mężczyzn. |
| Yakely 2019 [193] | Przegląd badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, które oceniają skuteczność praktyczną szczepień | Przeszukane bazy: PubMed, Medline i Embase (od 1.VI.2006 do 12.III.2018 r.) Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> wszystkie z wyjątkiem badań klinicznych, przeglądów, prac pogładowych, modeli i analiz ekonomicznych, badań przeprowadzonych poza USA i Kanadą, abstraktów konferencyjnych <u>Populacja:</u> populacja zaszczepionych w USA i Kanadzie | W analizie uwzględniono 8 prac. Badania populacyjne wykazały stały spadek liczby kobiet z kłykcinami kończystymi w wieku 25 lat i młodszych po 2006 r., kiedy rozpoczęto rutynowe szczepienia kobiet w USA. Zaobserwowano również spadek liczby mężczyzn z tą diagnozą w wieku 25 lat i młodszych; jednak spadki te były mniejsze niż u kobiet i bardziej widoczne po rozpoczęciu rutynowych szczepień mężczyzn w 2011 r. Wśród kobiet i mężczyzn w wieku powyżej 25 lat zaobserwowano niewielki lub brak wpływu szczepień przeciwko HPV na liczbę zdiagnozowanych przypadków od 2006 r. W okresie przed 2006 r. odnotowano tendencję wzrostową w liczbie pacjentów z kłykcinami kończystymi. Po wprowadzeniu szczepionki |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|---|---|---|---|
| | | <p><u>Interwencja</u>: szczepionka 4- i 9-walentna</p> <p><u>Komparator</u>: brak ograniczeń</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: kłykciny kończyste</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (1B)</p> <p>Źródła finansowania: <i>the National Institutes of Health, American Cancer Society, Robert E. Leet and Clara Guthrie Patterson Trust Mentored Research Award</i></p> | <p>zaobserwowano odwrócenie tej tendencji.</p> <p>Badania dotyczące skuteczności praktycznej szczepień przeciwko HPV konsekwentnie wykazały mniejsze ryzyko wystąpienia kłykciny kończystych u osób otrzymujących co najmniej jedną dawkę szczepionki w porównaniu z osobami niezaszczepionymi.</p> <p>Zebrane dane wskazują, że skutki szczepień przeciw HPV różnią się znacznie w zależności od wieku i płci. Osiągnięcie pełnego potencjału ochronnego szczepionek przeciwko HPV będzie prawdopodobnie wymagało większej wyszczepialności, zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn.</p> <p>Dane z badań postmarketingowych pokazują rzeczywiste korzyści płynące ze szczepień przeciwko HPV.</p> |
| Ocena bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV | | | |
| Coelho 2015 [163] | Identyfikacja i ocena ilościowa zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem szczepionki 2- i 4-walentnej u młodzieży | <p>Przeszukane bazy: PubMed, SciELO i Lilacs (do IV.2014 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań</u>: RCT</p> <p><u>Populacja</u>: młodzież niezależnie od płci</p> <p><u>Interwencja</u>: szczepionka 2- i 4-walentna</p> <p><u>Komparator</u>: brak danych</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: zdarzenia/działania niepożądane</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (1A) i jakościowa (1B)</p> <p>Źródła finansowania: brak</p> | <p>Odnaleziono 14 badań RCT oceniających bezpieczeństwo szczepionki 2- i 4-walentnej.</p> <p>Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniami przeciwko HPV to zdarzenia o nie ciężkim nasileniu takie jak: ból, rumień, obrzęk i gorączka. Pięć badań zostało wykorzystanych do kumulacji ilościowej wyników dla porównania Gardasil® vs placebo, wykazując istotnie statystycznie wyższe ryzyko zdarzeń w grupie badanej takich jak: ból ($p < 0,001$), obrzęk ($p < 0,001$), rumień ($p < 0,001$), gorączka ($p < 0,003$).</p> <p>4-walentna szczepionka przeciw HPV jest bezpieczna i dobrze tolerowana. Główne zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem to: ból, zaczerwienienie, obrzęk i gorączka.</p> <p>Niska częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zachęca do zastosowania szczepionki w grupach ryzyka.</p> |
| Costa 2017 [164] | Ocena bezpieczeństwa szczepionki 9-walentnej przeciwko HPV | <p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science i SciELO (do grudnia 2016 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań</u>: RCT</p> <p><u>Populacja</u>: kobiety</p> <p><u>Interwencja</u>: szczepionka 9-walentna (Gardasil9®)</p> <p><u>Komparator</u>: Szczepionka 4-walentna, Gardasil®</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: immunogenność, skuteczność i bezpieczeństwo</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (1A)</p> <p>Źródła finansowania: Brak specjalnych źródeł finansowania</p> | <p>Do metaanalizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpieczeństwo stosowania szczepionki 9-walentnej ze szczepionką 4-walentną u kobiet.</p> <p>Celem analizy była ocena, czy szczepionka 9-walentna jest równie bezpieczna jak 4-walentna.</p> <p>W badaniach wzięło udział łącznie 27 465 kobiet, które otrzymały jedną z dwóch szczepionek. W grupie Gardasil9® w porównaniu do grupy Gardasil® częściej występował ból (OR=1,72 [1,62; 1,82]) i rumień (OR=1,29 [1,21; 1,36]). Nie odnotowano jednak istotnej różnicy między grupami w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: ból głowy (OR=1,07 [0,99; 1,15]), zawroty głowy (OR=1,09 [0,93; 1,27]) i zmęczenie (OR=1,09 [0,91; 1,30]), a występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem było równie rzadkie w obu grupach.</p> <p>Wyniki metaanalizy pokazują, że szczepionka 9-walentna u kobiet jest równie bezpieczna jak szczepionka 4-walentna.</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|---------------------|---|---|--|
| Genovese 2019 [172] | Ocena wpływu szczepień przeciwko HPV na ryzyko chorób neurologicznych | <p>Przeszukane bazy: PubMed, Sciverse Scopus, Web of knowledge i Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (do kwietnia 2019 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> badania kliniczno-kontrolne</p> <p><u>Populacja:</u> brak ograniczeń</p> <p><u>Interwencja:</u> brak ograniczeń</p> <p><u>Komparator:</u> brak ograniczeń</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> nowe choroby neurologiczne</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: brak danych</p> | <p>Do analizy włączono 9 badań dotyczących szczepionki 2- i 4-walentnej obejmujących łącznie 11 949 201 osób, z czego 2 414 448 z grupy badanej (np. osoby zaszczepione) a 9 534 753 z grupy kontrolnej.</p> <p>Najczęstszą chorobą neurologiczną obserwowaną we włączonych badaniach był zespół Guillan-Barrè.</p> <p>Wyniki metaanalizy nie wykazały korelacji między zaburzeniami neurologicznymi a szczepionkami przeciw HPV (OR=0,61 [0,47; 0,80]).</p> |
| Genovese 2018 [173] | Ocena wpływu szczepień przeciwko HPV na ryzyko chorób auto-immunologicznych | <p>Przeszukane bazy: PubMed, Sciverse Scopus, Web of knowledge, Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (do 3-4.V.2018 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> badania z gr. kontrolną</p> <p><u>Populacja:</u> bd</p> <p><u>Interwencja:</u> szczepionka 2 i 4-walentna</p> <p><u>Komparator:</u> placebo, inna lub brak szczepionki</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> nowe choroby autoimmunologiczne</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: Brak specjalnych źródeł finansowania</p> | <p>Przeprowadzono metaanalizę 6 badań dotyczących 2- i 4-walentnej szczepionki przeciw HPV. Łączna liczba osób objętych metaanalizą wyniosła 243 289 w grupie zaszczepionej i 248 820 w grupach kontrolnych.</p> <p>Najczęstszymi chorobami autoimmunologicznymi obserwowanymi w 6 badaniach były choroby układu mięśniowo-szkieletowego, ośrodkowego układu nerwowego i zaburzenia endokrynologiczne.</p> <p>Wyniki metaanalizy nie wykazały korelacji między chorobami autoimmunologicznymi a szczepionkami przeciw HPV (OR=1,04 [0,69; 1,56]).</p> |
| Jiang 2019 [176] | Ocena wpływu szczepień przeciwko HPV na ryzyko zaburzeń auto-immunologicznych | <p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase (do VI.2018 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> RCT i badania obserwacyjne</p> <p><u>Populacja:</u> brak ograniczeń</p> <p><u>Interwencja:</u> szczepionka przeciwko HPV</p> <p><u>Komparator:</u> brak szczepionki przeciwko HPV</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zaburzenia autoimmunologiczne</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> | <p>Do metaanalizy włączono 20 badań (12 badań kohortowych, 6 badań kliniczno-kontrolnych i 2 badania z randomizacją) obejmujących ponad 169 000 zdarzeń, zaburzeń autoimmunologicznych (AD).</p> <p>Wyniki pokazują, że szczepienie przeciwko HPV nie zwiększa ryzyka AD (OR=1,00 [0,95; 1,06]), szczególnie wśród osób z wcześniejszymi AD (OR=0,82 [0,7; 0,96]).</p> <p>Większość wyników dla analiz w podgrupach podzielonych ze względu na lokalizację lub rodzaj AD była zgodna z ogólnymi wynikami.</p> <p>Nie znaleziono dowodów na związek między szczepieniem przeciw HPV a zwiększeniem ryzyka AD.</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|-----------------------|---|---|---|
| | | <p>doniesień): ilościowa (IA) Źródła finansowania: <i>the National Natural Science Foundation of China, the Medical & Health Technology Program of Zhejiang Province</i></p> | <p>Biorąc pod uwagę małą liczbę danych dla poszczególnych AD, potrzebne są dodatkowe i większe liczebnie badania obserwacyjne, aby zweryfikować niniejsze wyniki.</p> |
| Meggiolaro 2018 [181] | Ocena wpływu szczepień przeciwko HPV na ryzyko stwardnienia rozsianego (SM) | <p>Przeszukane bazy: Medline, Scopus, Isi Web Of Knowledge, Google Scholar i ClinicalTrial.gov (do 1.2017 r.) Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> RCT, badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, przeglądy, metaanalizy <u>Populacja:</u> osoby obu płci <u>Interwencja:</u> szczepionki 2- i 4-walentna <u>Komparator:</u> bd <u>Punkty końcowe:</u> częstość SM Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB) Źródła finansowania: brak</p> | <p>Do analizy włączono 5 badań obserwacyjnych, 9 przeglądów i 1 metaanalizę badań RCT. Wskaźnik RR dla nowo zdiagnozowanego stwardnienia rozsianego (SM) w badaniach kohortowych wahał się od 1,54 [0,04; 8,59] do 1,37 [0,74; 3,20]. Jeśli chodzi o badania kliniczno-kontrolne wskaźnik OR wahał się od 0,3 [0,1; 0,9] do 1,60 [0,79; 3,25] w grupie eksponowanej na szczepienie przeciwko HPV. Zebrane wyniki nie wykazały związku między szczepieniem przeciwko HPV a ryzykiem rozwoju SM. Niska moc statystyczna badań korespondowała z niską częstością występowania SM w populacji ogólnej. W celu przewyciężenia tego czynnika zakłócającego, przyszłe prace badawcze można rozszerzyć na wszystkie choroby autoimmunologiczne ośrodkowego układu nerwowego.</p> |
| Mouchet 2018 [182] | Ocena ryzyka rozwoju chorób demielinizacyjnych po szczepieniu przeciwko HPV | <p>Przeszukane bazy: Medline, Embase, ISI Web of Science oraz The Cochrane Library (do 10.V.2017 r.) Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> obserwacyjne z gr. kontrolną, RCT <u>Populacja:</u> osoby obu płci, dorośli i dzieci <u>Interwencja:</u> szczepionki przeciwko HPV <u>Komparator:</u> bd <u>Punkty końcowe:</u> częstość chorób demielinizacyjnych OUN Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA) i jakościowa (IB) Źródła finansowania: <i>the University of Bordeaux, National Institute of Medical Research</i></p> | <p>Do metaanalizy włączono 11 prac. Nie stwierdzono istotnego związku między szczepieniem przeciw HPV a ryzykiem rozwoju chorób demielinizacyjnych OUN (SM, zapalenie nerwu wzrokowego, zespół GBS), wskaźnik OR wyniósł 0,96 [0,77; 1,20], z umiarkowaną, ale nieistotną heterogennością (I²=29%). Podobne wyniki uzyskano dla ryzyka SM i zapalenia nerwu wzrokowego. Przeprowadzone analizy wrażliwości nie zmieniły kierunku wnioskowania. Wyniki analizy jakościowej 14 badań dotyczących bezpieczeństwa szczepień przeciwko HPV również nie wykazały wpływu szczepień na ryzyko ocenianych chorób. Ze względu na ograniczone dane na temat GBS nie przeprowadzono metaanalizy dla tego punktu końcowego. Wyniki przeglądu zdecydowanie potwierdzają brak związku między szczepionkami przeciwko HPV a ryzykiem rozwoju chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|------------------------|---|--|--|
| Ogawa 2017 [183] | Ocena bezpieczeństwa trzech dostępnych szczepionek przeciwko HPV u młodych kobiet i różnicy w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych między HPV a innymi szczepionkami | Przeszukane bazy: MEDLINE (od 1966 do II.2017), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (issue 7, 2016), Japana Centra Revuo Medicina (od 1981 do II.2017 r.) Kryteria włączenia: Metodyka badań: prospektywne badania z grupą kontrolną Populacja: kobiety w wieku >9 lat Interwencja: szczepionki 2-, 4- i 9-walentna Komparator: placebo, inna szczepionka Punkty końcowe: spodziewane miejscowe AE, spodziewane systemowe AE, niespodziewane AE Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA) Źródła finansowania: brak | Do analizy włączono 24 badania kliniczne z grupą kontrolną opisane w 22 publikacjach. W 16 z 24 badań grupę kontrolną stanowiło placebo, a w 8 była to aktywna grupa kontrolna (inna szczepionka przeciw HPV lub szczepionka przeciw WZW). Średni wiek uczestników wahał się od 12 do 37 lat. Po podaniu szczepionek przeciwko HPV (2- i 4- walentnej) w porównaniu z placebo obserwowano znamienne większą częstość spodziewanych miejscowych AE, ale nie odnotowano różnicy między szczepionkami przeciwko HPV (dla 2vHPV: RR =1,25 [1,09; 1,43], dla 4vHPV: RR=1,16 [1,11; 1,20]). Nie odnotowano różnicy pomiędzy szczepionkami HPV a placebo w odniesieniu do częstości spodziewanych systemowych AE (RR=1,04 [0,99; 1,09]). Częstość występowania niespodziewanych zdarzeń niepożądanych była istotnie większa w przypadku 2vHPV w porównaniu z grupą placebo (RR=1,28 [1,01; 1,63]), ale nie różniła się istotnie między szczepionkami 2-walentną przeciw HPV i i szczepionką przeciwko WZW typu B. Szczepionki przeciwko HPV charakteryzowały się istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia miejscowych niepożądanych NOP w porównaniu z grupą placebo lub grupą stosującą inne szczepionki (przeciw WZW A i B), a częstość występowania spodziewanych miejscowych niepożądanych NOP nie różniła się istotnie między szczepionkami 2- i 4-walentną. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter przemijający. |
| Rossilon 2020 [184] | Ocena ryzyka wystąpienia 3 chorób auto-immunologicznych – auto-immunologicznego zapalenia tarczycy (AIT), zespołu Guillain-Barré (GBS) i nieswoistego zapalenia jelit (IBD) – u kobiet zaszczepionych Cervarix® | Przeszukane bazy: PubMed (do XI.2015), Embase (do XII.2015 r.) Kryteria włączenia: Metodyka badań: RCT, badania obserwacyjne, informacje z organów rejestrowych Populacja: dziewczęta i kobiety w wieku >9 lat Interwencja: szczepionka 2-walentna Komparator: bez ograniczeń z wyj. innej szczepionki przeciwko HPV Punkty końcowe: AIT, GBS, IBD Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA) Źródła finansowania: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. | We wszystkich badaniach z wyjątkiem jednego badania kliniczno-kontrolnego uwzględniono 154 398 osób eksponowanych na szczepienie i 1 504 322 niezaszczepionych kobiet, wśród których odnotowano 141 i 1 972 przypadków AIT; 2 i 2 przypadki GBS; oraz 43 i 401 przypadków IBD odpowiednio. W badaniu kliniczno-kontrolnym odnotowano 97 przypadków AIT i 13 GBS w grupie osób zaszczepionych oraz 802 i 130 w grupie kontrolnej odpowiednio. W głównej analizie wskaźniki OR wynosiły 1,46 [1,22; 1,76], 11,14 [2,00; 61,92] i 1,11 [0,75; 1,66] odpowiednio dla AIT, GBS i IBD. Wnioski: Metaanaliza nie wykazała zwiększonego ryzyka IBD po szczepieniu AS04-HPV-16/18, odnotowano natomiast 1,5-krotne zwiększenie ryzyka AIT, aczkolwiek związek przyczynowy nie został ustalony. W przypadku GBS bardzo mała liczba przypadków i szerokie przedziały ufności nie pozwalają na jakiegokolwiek ostateczne wnioski w tej kwestii. |
| Tan 2019 [187] | Ocena wpływu szczepień przeciwko HPV w okresie około porodu lub w ciąży | Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Cochrane (do IV.2019 r.) Kryteria włączenia: Metodyka badań: badania kliniczne, kohortowe, | Do analizy włączono 7 badań obserwacyjnych i wszystkie badania charakteryzowały się niskim ryzykiem błędów systematycznych. Przeprowadzone metaanalizy wskazują, że szczepienie 2vHPV nie zwiększa ryzyka samoistnego poronienia niezależnie od okresu ekspozycji w okresie 90 dni przed ostatnią miesiączką (LPM) |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|--------------------|--|--|---|
| | na bezpieczeństwo przebiegu ciąży | <p>kliniczno-kontrolne, przekrojowe</p> <p><u>Populacja</u>: kobiety w ciąży</p> <p><u>Interwencja</u>: szczepionki przeciwko HPV w okresie ciąży</p> <p><u>Komparator</u>: brak szczepienia, lub szczepienie w innym okresie</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: poronienie</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: <i>National Natural Science Foundation of China, The National Key Development Plan for Precision Medicine Research, The National Science and Technology Major Project, and "Thousand Youth Talents Plan" of China</i></p> | <p>lub ciąży: RR=1,15 [0,95; 1,39] i w okresie 45 dni przed LMP lub ciąży: RR= 1,28 [0,96; 1,70]. Jednak szczepienie 2vHPV w okresie przed 45. dniem przed LMP wydaje się zwiększać ryzyko samoistnego poronienia: RR=1,59 [1,04; 2,45].</p> <p>Obecne dowody nie potwierdzają związku między szczepieniem 4vHPV a samoistnym poronieniem, niezależnie od okresu ekspozycji w okresie 45 dni przed LMP lub ciąży: RR=0,88 [0,73; 1,06]; i 45 dni przed LMP: RR=1,00 [0,80; 1,24].</p> <p>Ponadto 9vHPV w okresie 30 dni od poczęcia również wydawało się zwiększać ryzyko poronienia: RR=2,04 [1,28; 3,24].</p> <p>Związek między ekspozycją na szczepionkę HPV w okresie około poczęcia lub ciąży a poronieniem samoistnym jest nadal niepewny i uzasadnione są dodatkowe badania w celu oceny wpływu ekspozycji na szczepienie przeciwko HPV na poronienie samoistne.</p> |
| Wang 2020 [191] | Ocena, czy nieumyślna ekspozycja na szczepionkę przeciwko HPV w okresie okołoporodowym lub w czasie ciąży jest związana z negatywnym wpływem na przebieg ciąży | <p>Przeszukane bazy: PubMed, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) i WanFang databases (do 31.III.2019 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań</u>: badania z grupą kontrolną z wykluczeniem badań typu <i>crossover</i></p> <p><u>Populacja</u>: kobiety w ciąży</p> <p><u>Interwencja</u>: szczepionki przeciwko HPV w okresie ciąży</p> <p><u>Komparator</u>: bd</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: bezpieczeństwo przebiegu ciąży</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: <i>the Medical Science and Technology Research Project of Guangdong Province</i></p> | <p>Do analizy włączono 8 badań klinicznych.</p> <p>W porównaniu do grupy kontrolnej, u kobiet w ciąży eksponowanych na szczepionkę przeciwko HPV nie stwierdzono wzrostu ryzyka poronienia samoistnego (RR=0,99 [0,90; 1,08]), urodzenia martwego dziecka (RR=1,16 [0,71; 1,90]); zbyt małej masy jak na wiek ciążowy (RR=0,96 [0,86; 1,07]); porodu przedwczesnego (RR=1,04 [0,91; 1,18]), ani wad wrodzonych (RR=1,18 [0,97; 1,43]).</p> <p>Nieumyślne podanie 2- lub 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV w czasie ciąży nie wiązało się z istotnie większym ryzykiem powikłań ciąży.</p> |
| Willame 2020 [192] | Ocena bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV na | <p>Przeszukane bazy: Medline (Ovid), Embase, ISI Web of Science oraz Cochrane Central (do 16.IV.2019 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> | <p>22 badania spełniły kryteria włączenia. W badaniach zastosowano różne metodologie i różne typy źródeł danych oraz definicje punktów końcowych.</p> <p>Najczęściej oceniano szczepionkę 4-walentną przeciwko HPV (4vHPV).</p> <p>Najczęściej raportowano cukrzycę typu 1, małopłytkowość samoistną i choroby tarczycy.</p> |

| Przegląd | Cel pracy | Metodyka | Wyniki / Wnioski |
|----------|---|--|---|
| | podstawie badań postmarketingowych oraz ocena wpływu szczepień na ryzyko chorób autoimmunologicznych i innych rzadkich chorób | <p><u>Metodyka badań</u>: postmarketingowe badania obserwacyjne</p> <p><u>Populacja</u>: zdrowe zaszczepione osoby</p> <p><u>Interwencja</u>: szczepionki przeciwko HPV</p> <p><u>Komparator</u>: brak ograniczeń</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: choroby autoimmunologiczne i inne rzadkie choroby, zdarzenia niepożądane</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: brak danych</p> | <p>Metaanalizę przeprowadzono dla 35 chorób, łącznie przeprowadzono 48 metaanaliz. Większość obliczeń nie wykazała istotnego wpływu szczepień przeciwko HPV (n=43). Negatywny wpływ szczepień odnotowano w przypadku porażenia, małopłytkowości samoistnej i zespołu chronicznego zmęczenia, natomiast pozytywny wpływ szczepień stwierdzono w przypadku choroby Hashimoto i zespołu Raynauda.</p> <p>Na podstawie zebranych dowodów wykazano brak wyraźnego wpływu szczepień przeciwko HPV na ryzyko chorób autoimmunologicznych i innych rzadkich chorób.</p> <p>Przegląd podkreśla również potrzebę bardziej systematycznej współpracy w celu monitorowania rzadkich zdarzeń niepożądanych występujących po szczepieniu.</p> |

Tabela 174. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV z zastosowaniem skali AMSTAR

| Pytanie | Angioli 2016 | Arbyn 2018 | Bergman 2019 | Coelho 2015 | Costa 2017 | D'Addario 2017 | Di Mario 2015 | Drolet 2019 | Foerster 2017 | García-Perdomo 2019 | Garland 2016 | Genovese 2019 | Genovese 2018 | Haghshenas 2017 | Harder 2018 | Jiang 2019 |
|---|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|----------------|---------------|-------------|---------------|---------------------|--------------|---------------|---------------|-----------------|--------------|-------------|
| 1. Czy przegląd (pytanie badawcze, kryteria włączenia) zaprojektowano <i>a priori</i> ? | bd | tak | tak | bd | bd | tak | tak | bd | tak | tak | bd | bd | bd | bd | tak | bd |
| 2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone (przeprowadzone przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie; konsensus przy rozbieżnościach)? | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | bd | tak | tak | tak | tak | tak | tak | bd |
| 3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury (przeszukanie co najmniej dwóch baz elektronicznych; podanie źródeł i daty przeszukania oraz słów kluczowych / strategii wyszukiwania)? | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | nie | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak |
| 4. Czy status publikacji (tj. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia (przeszukanie niezależnie od typu publikacji; wskazanie czy wykluczone zostały publikacje z powodu np. typu/języka publikacji lub statusu publikacji)? | tak | nie | tak | nie | nie | nie | nie | tak | nie | tak | nie | nie | nie | nie | tak | nie |
| 5. Czy przedstawiono wykaz (listę) badań włączonych oraz badań wykluczonych? | nie | tak | tak | nie | nie | tak | nie | nie | nie | nie | nie | nie | nie | nie | tak | nie |
| 6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak |
| 7. Czy dokonano i przedstawiono ocenę jakości badań włączonych do przeglądu? | nie | tak | tak | tak | tak | nie | tak | tak | tak | tak | nie | nie | tak | tak | tak | tak |
| 8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków z przeglądu? | nie | tak | Tak | nie | nie | nie | nie | nie | nie | nie | nie | nie | nie | nie | tak | nie |
| 9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania syntezy / metaanalizy wyników? | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak |
| 10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacji (<i>publication bias</i>)? | nie | tak | tak | nie | tak | nie | nie | nie | nie | tak | nie | Tak | tak | tak | tak | nie |
| 11. Czy uwzględniono / opisano konflikt interesów oraz źródła finansowania? | nie | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | nie | tak | tak | tak | tak |
| Ocena | 5/11 | 10/11 | 11/11 | 6/11 | 7/11 | 7/11 | 7/11 | 7/11 | 5/11 | 9/11 | 5/11 | 5/11 | 7/11 | 7/11 | 11/11 | 5/11 |

| Pytanie | Jorgensen 2020 | Li 2020 | Lukacs 2020 | Markowitz 2018 | Meggiolaro 2018 | Mouchet 2018 | Signorelli 2017 | Staben 2018 | Tan 2019 | Tejada 2017 | Ventimiglia 2016 | Villa 2020 | Wang 2020 | Williams 2020 | Yakely 2019 |
|---|----------------|-------------|-------------|----------------|-----------------|--------------|-----------------|-------------|-------------|--------------|------------------|--------------|-------------|---------------|-------------|
| 1. Czy przegląd (pytanie badawcze, kryteria włączenia) zaprojektowano <i>a priori</i> ? | tak | bd | tak | bd | bd | tak | bd | bd | tak | tak | bd | tak | bd | nie | tak |
| 2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone (przeprowadzone przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie; konsensus przy rozbieżnościach)? | tak | bd | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | nie | tak | bd |
| 3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury (przeszukanie co najmniej dwóch baz elektronicznych; podanie źródeł i daty przeszukania oraz słów kluczowych / strategii wyszukiwania)? | nie | tak | tak | tak | tak | tak | tak | nie | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak |
| 4. Czy status publikacji (tj. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia (przeszukanie niezależnie od typu publikacji; wskazanie czy wykluczone zostały publikacje z powodu np. typu/języka publikacji lub statusu publikacji)? | nie | nie | nie | nie | nie | nie | tak | tak | nie | tak | nie | tak | nie | nie | nie |
| 5. Czy przedstawiono wykaz (listę) badań włączonych oraz badań wykluczonych? | tak | nie | nie | nie | nie | tak | nie | nie | nie | nie | nie | tak | tak | nie | nie |
| 6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak |
| 7. Czy dokonano i przedstawiono ocenę jakości badań włączonych do przeglądu? | tak | tak | tak | nie | tak | tak | nie | tak | tak | tak | nie | tak | tak | tak | tak |
| 8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków z przeglądu? | nie | nie | nie | tak | nie | nie | nie | nie | nie | tak | nie | nie | nie | nie | nie |
| 9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania syntezy / metaanalizy wyników? | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak | tak |
| 10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacji (<i>publication bias</i>)? | nie | tak | tak | nie | nie | tak | nie | nie | nie | tak | nie | tak | tak | nie | nie |
| 11. Czy uwzględniono / opisano konflikt interesów oraz źródła finansowania? | tak | tak | tak | nie | tak | tak | nie | tak | tak | tak | tak | tak | tak | nie | tak |
| Ocena | 7/11 | 6/11 | 8/11 | 5/11 | 6/11 | 9/11 | 5/11 | 6/11 | 7/11 | 10/11 | 5/11 | 10/11 | 7/11 | 5/11 | 6/11 |

21.4. Wytyczne postępowania i rekomendacje w ocenianym wskazaniu

Zestawienie odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego i rekomendacji finansowych w ocenianym wskazaniu przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD).

Krajowe wytyczne zalecające szczepienia przeciwko HPV zostały wydane przez narodowe/rządowe agencje doradcze w większości krajów (towarzystwa naukowe działające w danym kraju często powołują się na dokumenty wydane przez te agencje). Nie odnaleziono żadnych wytycznych lub zaleceń postępowania, w których nie rekomendowano szczepień przeciwko HPV [24].

21.5. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Tabela 175. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|----|--|---|---|---|
| 1. | Arbyn M, Dillner J. | Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. | J Clin Virol. 2007 Mar;38(3):189-97 | Przegląd niesystematyczny |
| 2. | Arbyn M. | Effects of quadrivalent human papillomavirus vaccination. | Lancet (2007) 370:9592 (1031-1032-1033) | List |
| 3. | Arbyn M. De Sanjose S. Saraiya M. et al. | EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. | International Journal of Cancer (2012); May 24 | Przegląd niesystematyczny; opinia ekspertów |
| 4. | Ault K.A. | 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) 369:9576 (1861-1868) | Opracowanie wtórne |
| 5. | Barr E. Gause C.K. Bautista O.M. 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. | American Journal of Obstetrics and Gynecology (2008) 198:3 (261.e1-261.e11) | Opracowanie wtórne |
| 6. | Barr E. Gause C.K. Bautista O.M. 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. | Obstetrical and Gynecological Survey (2008) 63:6 (367-368) | Komentarz redakcyjny |
| 7. | Bartels HC, Postle J, Rogers AC, Brennan D. | Prophylactic human papillomavirus vaccination to prevent recurrence of cervical intraepithelial neoplasia: A meta-analysis. | Int J Gynecol Cancer. 2020 Jun;30(6):777-782. | PS – profilaktyka wtórna |
| 8. | Baussano I, Dillner J, Lazzarato F, et al. | Upscaling human papillomavirus vaccination in high-income countries: impact assessment based on transmission model. | Infectious Agents and Cancer, 2014; 9: 1: 4 | Niezgodna metodyka |
| 9. | Beachler DC, Lang Kuhs KA, Struijk L, Schussler J, Herrero R, et al. | The Natural History of Oral Human Papillomavirus in Young Costa Rican Women. | Sex Transm Dis. 2017 Jul;44(7):442-449. | Brak mierzonych punktów końcowych |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|--|--|--|--|
| 10. | Beller U. Abu-Rustum N.R. | Cervical cancers after human papillomavirus vaccination. | Obstetrics and Gynecology (2009) 113:2 PART 2 (550-552) | Opis przypadku |
| 11. | Berkhof J. Bogaards J.A. | Vaccination against human papillomavirus types 16 and 18: The impact on cervical cancer. | Future Oncology (2010) 6:12 (1817-1821) | Artykuł redakcyjny |
| 12. | Bhatla N, Nene BM, Joshi S, Esmay PO, Poli URR, et al. | Are two doses of human papillomavirus vaccine sufficient for girls aged 15-18 years? Results from a cohort study in India. | Papillomavirus Res. 2018 Jun;5:163-171. | Nie zgodna interwencja – 2 dawki vs 3 dawki 4vHPV |
| 13. | Bhatla N. Suri V. Basu P. et al. | Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in healthy Indian women. | Journal of Obstetrics and Gynaecology Research (2010) 36:1 (123-132) | Nie zgodna populacja – wiek >26 lat |
| 14. | Bissett SL, Godi A, Jit M, Beddows S. | Seropositivity to non-vaccine incorporated genotypes induced by the bivalent and quadrivalent HPV vaccines: A systematic review and meta-analysis. | Vaccine. 2017 Jul 13;35(32):3922-3929. | PS – ocena immunogenności |
| 15. | Block J.P. | Quadrivalent HPV vaccine moderately efficacious in preventing HPV infection and related disease in women aged 24 to 45 year. | Journal of Clinical Outcomes Management (2009) 16:8 (354-356) | Nie zgodna populacja – wiek >26 lat |
| 16. | Block S.L. Brown D.R. Chatterjee A. 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. | Pediatric Infectious Disease Journal (2010) 29:2 (95-101) | Opracowanie wtórne |
| 17. | Block S.L. 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) 118:5 (2135-2145) | Badanie bez grupy kontrolnej |
| 18. | Bonanni P. Cohet C. Kjaer S.K. et al. | A summary of the post-licensure surveillance initiatives for GARDASIL/SILGARD((registered trademark)). | Vaccine (2010) 28:30 (4719-4730) | Opracowanie wtórne |
| 19. | Bosch FX, de Sanjose S, Castellsague X. | The prospects of HPV vaccination in cervical cancer prevention: results of a new independent trial. | Cancer Discov. 2011 Oct;1(5):377-80 | Praca poglądowa |
| 20. | Boussageon R, Riva C, Michal-Teitelbaum C, Spinoza JP. | VIVIANE study of HPV vaccination. | Lancet Infect Dis. 2019 Dec;19(12):1281-1282. | List |
| 21. | Boxus M, Lockman L, Fochesato M, et al. | Antibody avidity measurements in recipients of Cervarix vaccine following a two-dose schedule or a three-dose schedule. | Vaccine. 2014 May 30;32(26):3232-6. | Nie zgodna metodyka - nRCT |
| 22. | Brak autora. | Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. | Obstetrical and Gynecological Survey (2007) 62:9 (578-579) | Komentarz redakcyjny |
| 23. | Brak autora. | HPV vaccine for all. | Lancet. 2009 Jul 25;374(9686):268-70 | Komentarz |
| 24. | Brown B. Blas M. Cabral A. Carcamo C. Gravitt P. Halsey N. | Randomized trial of HPV4 vaccine assessing the response to HPV4 vaccine in two schedules among Peruvian female sex workers. | Vaccine (2012) 30:13 (2309-2314) | 4vHPV vs 4vHPV w różnych schematach |
| 25. | Bruni L. Diaz M. Castellsague X. et al. | Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. | Journal of Infectious Diseases (2010) 202:12 (1789-1799) | Opracowanie wtórne; ocena występowania HPV w populacji |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|--|--|--|---|
| 26. | Bryan S, Barbara C, Thomas J, Olaitan A. | HPV vaccine in the treatment of usual type vulval and vaginal intraepithelial neoplasia: A systematic review. | BMC Womens Health. 2019;19(1):3. | PS – profilaktyka wtórna |
| 27. | Budenholzer B. | HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine prevented cervical intraepithelial neoplasia ≥ grade 3 in young women. | Ann Intern Med. 2012 Jul 17;157(2):JC2-7 | Komentarz |
| 28. | Burns JJ, Flock N, Lopez M, Hobby L, et al. | A Blinded Comparison of Injection Pain With Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine Versus Other Vaccines. | J Pediatric Infect Dis Soc. 2015 Dec;4(4):396-7. | List |
| 29. | Callejo D. Lopez-Polin A. Blasco J.A. | Cost utility of human papilloma virus vaccine in Spain. | Value in Health (2010) 13:7 (A258) | Abstrakt konferencyjny |
| 30. | Carozzi FM, Ocello C, Burroni E, Faust H, Zappa M, et al. | Effectiveness of HPV vaccination in women reaching screening age in Italy. | J Clin Virol. 2016 Nov;84:74-81. | Brak mierzonych punktów końcowych |
| 31. | Castellsague X. Muoz N. Pitisuttithum P. et al | End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. | British Journal of Cancer (2011) 105:1 (28-37) | Niezdorna populacja – wiek >26 lat |
| 32. | Castellsagué X. Naud P. Chow SN. et al. | Risk of newly detected infections and cervical abnormalities in women seropositive for naturally acquired human papillomavirus type 16/18 antibodies: analysis of the control arm of PATRICIA. | J Infect Dis. 2014 Aug 15;210(4):517-34. | Niezdorna metodyka – analiza wyników w gr. kontrolnej |
| 33. | Castellsagué X. Paavonen J. Jaisamrarn U. et al. | Risk of first cervical HPV infection and pre-cancerous lesions after onset of sexual activity: analysis of women in the control arm of the randomized, controlled PATRICIA trial. | BMC Infect Dis. 2014 Oct 30;14:551. | Niezdorna metodyka – analiza wyników w gr. kontrolnej |
| 34. | Chen W, Zhao Y, Xie X, Liu J, Li J, et al. | Safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial among Chinese women during 90 months of follow-up. | Vaccine. 2019 Feb 4;37(6):889-897. | Niezdorna populacja – wiek >26 lat |
| 35. | Clark LR, Myers ER, Huh W. et al. | Clinical trial experience with prophylactic human papillomavirus 6/11/16/18 vaccine in young black women. | J Adolesc Health. 2013 Mar;52(3):322-9. | Analiza w podgrupie badania FUTURE |
| 36. | Clarke M, Schiffman M, Wacholder S, et al. | A prospective study of absolute risk and determinants of human papillomavirus incidence among young women in Costa Rica. | BMC Infect Dis. 2013 Jul 8;13:308. | Analiza czynnika w grupie PLC badania HPV-009 |
| 37. | Coates EE, Costner PJ, Nason MC, Herrin DM, Conant S, et al. | Lymph Node Activation by PET/CT Following Vaccination With Licensed Vaccines for Human Papillomaviruses. | Clin Nucl Med. 2017 May;42(5):329-334. | Brak mierzonych punktów końcowych |
| 38. | da Costa Nunes JF, Pires S, Chade DC. | Human papillomavirus vaccination and prevention of intraepithelial neoplasia and penile cancer: review article. | Curr Opin Urol. 2020 Mar;30(2):208-212. | Opracowanie wtórne – brak cech systematyczności |
| 39. | De Carvalho N. Roteli-Martins C. Teixeira J. et al. | Sustained levels of total and neutralising antibodies and favourable long term safety with the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine (Cervarix(registered trademark)): Follow-up to 7.3 years. | International Journal of Gynecology and Obstetrics (2009) 107 SUPPL. 2 (S357-S358) | Abstrakt konferencyjny |
| 40. | Di Mario. | Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. | Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):e50; author reply e50 | List |
| 41. | Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. | Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. | JAMA. 2013 May 1;309(17):1793-802. | Niezdorna interwencja – 2 vs 3 dawki 4vHPV |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|--|--|--|---|
| 42. | Donken R, Dobson SRM, Marty KD, Cook D, Sauvageau C, et al. | Immunogenicity of 2 and 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine up to 120 Months Postvaccination: Follow-up of a Randomized Clinical Trial. | Clin Infect Dis. 2019 Sep 6:ciz887. | Nie zgodna interwencja – 2 dawki vs 3 dawki 4vHPV |
| 43. | Donken R, Knol MJ, Bogaards JA, et al. | Inconclusive evidence for non-inferior immunogenicity of two- compared with three-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls: A systematic review and meta-analysis. | J Infect. 2015 Jul;71(1):61-73. | Przegląd systematyczny – niska jakość metodyczna |
| 44. | Donken R. Knol M.J. Bogaards J.A. et al. | Immunogenicity of three-versus two-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls and young women: A systematic review and meta-analysis. | European Journal of Epidemiology (2015) 30:8 (861-862). | Abstrakt konferencyjny |
| 45. | Doran M. | Assessing the effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination to prevent cervical cancer: Perspectives from Germany. | Journal of Epidemiology and Community Health (2010) 64:2 (103-104) | Materiały konferencyjne |
| 46. | Dunne EF, Friedman A, Datta SD et al. | Updates on human papillomavirus and genital warts and counseling messages from the 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. | Clin Infect Dis. 2011 Dec;53 Suppl 3:S143-52. | Opinia ekspertów |
| 47. | Ebell MH. | 9-valent HPV vaccine offers only small advantage over quadrivalent vaccine. | American family physician, 2015; 92: 1: 54-60 | Komentarz |
| 48. | Eriksson T, Torvinen S, Woodhall SC, et al. | Impact of HPV16/18 vaccination on quality of life: a pilot study. | Eur J Contracept Reprod Health Care. 2013 Oct;18(5):364-71. | Brak mierzonych punktów końcowych |
| 49. | Esposito S. Birlutiu V. Jarcuska P. 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. | Pediatric Infectious Disease Journal (2011) 30:3 (e49-e55) | 2vHPV vs 2vHPV w różnych schematach |
| 50. | Ferris D, Samakoses R, Block SL, et al. | Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. | Pediatrics. 2014 Sep;134(3):e657-65. | Nie zgodna metodyka – wyniki po fazie RCT |
| 51. | Ferris D.G. | The effect of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccination on papanicolaou smears and cervical procedures in women aged 24 to 45. | Journal of Lower Genital Tract Disease (2010) 14:3 (245) | Abstrakt konferencyjny |
| 52. | Ferris DG, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, et al. | 4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years. | Pediatrics. 2017 Dec;140(6):e20163947. | Nie zgodna interwencja – brak gr. PLC |
| 53. | Fiala C. | Reduction in subsequent HPV related disease was unrelated to vaccination. | BMJ (Online) (2012) 344:7856 Article Number: e3195 | List |
| 54. | Finocchiaro-Kessler S, Wexler C, Maloba M, Mabachi N, Ndikum-Moffor F, Bukusi E. | Cervical cancer prevention and treatment research in Africa: a systematic review from a public health perspective. | BMC Womens Health. 2016 Jun 4;16:29. | PS – dot. krajów afrykańskich |
| 55. | Frazer I.H. Levin M.J. | Paradigm shifting vaccines: Prophylactic vaccines against latent varicella-zoster virus infection and against HPV-associated cancer | Current Opinion in Virology (2011) 1:4 (268-279) | Praca poglądowa |
| 56. | Gabutti G. | Vaccine against Papilloma virus: A review of the clinical studies. | Journal of Preventive Medicine and Hygiene (2009) 50:2 (79-89) | Przegląd niesystematyczny |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|--|--|---|--|
| 57. | Garcia-Sicilia J. Schwarz T.F. Carmona A. 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. | Journal of Adolescent Health (2010) 46:2 (142-151) | 2vHPV vs 2vHPV w różnych schematach i razem z inną szczepionką |
| 58. | Garland S. Paavonen J. Teixeira J. et al. | Cross-protective efficacy of Cervarix(registered trademark) against HPV-45 in a double blind randomized controlled Phase III efficacy trial. | International Journal of Gynecology and Obstetrics (2009) 107 SUPPL. 2 (S188) | Abstrakt konferencyjny |
| 59. | Garland S.M. Ault K.A. Gall S.A. et al. | 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. | Obstetrics and Gynecology (2009) 114:6 (1179-1188) | Analiza zbiorcza |
| 60. | Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, et al. | Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. | Vaccine. 2015 Nov 27;33(48):6855-64. | Niezgodna interwencja – przed 9vHPV wszyscy otrzymali 4vHPV |
| 61. | Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, et al. | Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. | Int J Cancer. 2016 Dec 15;139(12):2812-2826. | Analiza post –hoc, podgrupa włączonego badania |
| 62. | Garland SM, Pitisuttithum P, Ngan HYS, Cho CH, Lee CY, et al. | Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine: Subgroup Analysis of Participants From Asian Countries. | J Infect Dis. 2018 Jun 5;218(1):95-108. | Analiza w podgrupie z 2 włączonych badań |
| 63. | Gasparini R. Bonanni P. Levi M. et al. | Safety and tolerability of bivalent HPV vaccine: An Italian post-licensure study. | Human Vaccines (2011) 7:SUPPL. (136-146) | Badanie bez grupy kontrolnej |
| 64. | Gee J. Weinbaum C. Sukumaran L. Markowitz L.E. | Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. | Human Vaccines and Immunotherapeutics (2016) 12:6 (1406-1417) | Opracowanie wtórne dot bezpieczeństwa Gardasil |
| 65. | Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, et al. | The effect of a booster dose of quadrivalent or bivalent HPV vaccine when administered to girls previously vaccinated with two doses of quadrivalent HPV vaccine. | Hum Vaccin Immunother. 2015;11(3):732-8. | Niezgodna interwencja |
| 66. | Giuliano A.R. 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. | Journal of Infectious Diseases (2007) 196:8 (1153-1162) | Analiza zbiorcza |
| 67. | Giuliano AR, Botha MH, Zeier M, et al. | High HIV, HPV, and STI prevalence among young Western Cape, South African women: EVRI HIV prevention preparedness trial. | J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 Feb 1;68(2):227-35. | Brak mierzonych punktów końcowych |
| 68. | Goeser A.L. | Quadrivalent HPV recombinant vaccine (Gardasil) for the prevention of cervical cancer. | American Family Physician (2007) 76:4 (573) | Przegląd niesystematyczny |
| 69. | Goldie S.J. Grima D. Kohli M. et al. | A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. | International Journal of Cancer (2003) 106:6 (896-904) | Ocena naturalnej historii choroby |
| 70. | Gonzalez P, Hildesheim A, Herrero R(3), et al | Rationale and design of a long term follow-up study of women who did and did not receive HPV 16/18 vaccination in Guanacaste, Costa Rica. | Vaccine. 2015 Apr 27;33(18):2141-51. | Protokół badania |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|--|---|---|--|
| 71. | Gray P, Luostarinen T, Vänskä S, Eriksson T, Lagheden C, et al. | Occurrence of human papillomavirus (HPV) type replacement by sexual risk-taking behaviour group: Post-hoc analysis of a community randomized clinical trial up to 9 years after vaccination (IV). | Int J Cancer. 2019 Aug 1;145(3):785-796. | Niezgodna populacja – włączono chłopców |
| 72. | Gray P, Palmroth J, Luostarinen T, Apter D, Dubin G, et al. | Evaluation of HPV type-replacement in unvaccinated and vaccinated adolescent females-Post-hoc analysis of a community-randomized clinical trial (II). | Int J Cancer. 2018 Jun 15;142(12):2491-2500. | Niezgodna populacja – włączono chłopców |
| 73. | Griesser H, Sander H, Walczak C, Hilfrich R.A. | HPV vaccine protein L1 predicts disease outcome of high-risk HPV+ early squamous dysplastic lesions. | American Journal of Clinical Pathology (2009) 132:6 (840-845) | Badanie dotyczące cytologii |
| 74. | Guerry SL, De Rosa CJ, Markowitz LE et al. | Human papillomavirus vaccine initiation among adolescent girls in high-risk communities. | Vaccine 2011, VL: 29, NO: 12, PG: 2235-41 | Badanie obserwacyjne |
| 75. | Harari A, Chen Z, Rodríguez AC, Hildesheim A, Porras C, et al. | Cross-protection of the Bivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Against Variants of Genetically Related High-Risk HPV Infections. | J Infect Dis. 2016 Mar 15;213(6):939-47. | Brak mierzonych punktów końcowych |
| 76. | Harper D.M. | Impact of vaccination with Cervarix(trademark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15-25 years of age | Gynecologic Oncology (2008) 110:3 SUPPL.1 (S11-S17) | Przegląd niesystematyczny |
| 77. | Harper D.M. | Prophylactic human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer: Review of the Phase II and III trials. | Therapy (2008) 5:3 (313-324) | Przegląd niesystematyczny |
| 78. | Harper 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 randomized, controlled trial – Commentary. | Obstetrical and Gynecological Survey (2005) 60:5 (303-305) | Komentarz redakcyjny |
| 79. | Haupt R.M. Sattler C. | HPV vaccine continues to be safe and effective, and its benefits continue to outweigh its risks. | Expert Review of Vaccines (2010) 9:7 (697-701) | List |
| 80. | Haupt R.M. Sings H.L. | The efficacy and safety of the quadrivalent human papillomavirus 6/11/16/18 vaccine Gardasil. | Journal of Adolescent Health (2011) 49:5 (467-475) | Przegląd niesystematyczny |
| 81. | Haupt R.M. Wheeler C.M. Brown D.R. et al. | Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. | International Journal of Cancer (2011) 129:11 (2632-2642) | Analiza post-hoc, wyniki dla podgrupy osób seropozytywnych |
| 82. | Hendrix S.L. | Assessing human papillomavirus vaccine efficacy and safety. | Journal of the American Osteopathic Association (2008) 108:4 SUPPL 2 (S8-S12) | Przegląd niesystematyczny |
| 83. | Hibbitts S. | 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. | Journal of Family Planning and Reproductive Health Care (2012) 38:2 (72) | Doniesienie o badaniu |
| 84. | Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, Wacholder S, Schussler J, Rodriguez AC, et al. | Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. | Am J Obstet Gynecol. 2016 Aug;215(2):212.e1-212.e15. | Analiza w podgrupie badania włączonego (HPV-009) |
| 85. | Howard M. Lytwyn A. | The HPV vaccine: An analysis of the FUTURE II study. | Canadian Family Physician (2007) 53:12 (2157-2159) | Ocena badania klinicznego |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|---|---|---|---|
| 86. | Hu YM, Guo M, Li CG, Chu K, He WG, et al. | Immunogenicity noninferiority study of 2 doses and 3 doses of an Escherichia coli-produced HPV bivalent vaccine in girls vs. 3 doses in young women. | Sci China Life Sci. 2020 Apr;63(4):582-591. | Niezgodna interwencja – niezarejestrowana szczepionka |
| 87. | Huang QT, Zhong M, Gao YF, et al. | Can HPV vaccine have other health benefits more than cancer prevention? A systematic review of association between cervical HPV infection and preterm birth. | J Clin Virol. 2014 Nov;61(3):321-8. | Nie dotyczy szczepień |
| 88. | Huang T, Liu Y, Li Y, Liao Y, Shou Q, et al. | Evaluation on the persistence of anti-HPV immune responses to the quadrivalent HPV vaccine in Chinese females and males: Up to 3.5 years of follow-up. | Vaccine. 2018 Mar 7;36(11):1368-1374. | Niezgodna populacja |
| 89. | Huh W. Joura E. Garland S. et al. | Impact of the quadrivalent HPV6/11/16/18 vaccine in women who have undergone definitive therapy: Do these women benefit from vaccination? | Gynecologic Oncology (2010) 117:2 (394) | Abstrakt konferencyjny |
| 90. | Husein-EIAhmed H. | Could the human papillomavirus vaccine prevent recurrence of ano-genital warts?: a systematic review and meta-analysis. | Int J STD AIDS. 2020 Jun;31(7):606-612. | PS – profilaktyka wtórna |
| 91. | Huygen F, Verschueren K, McCabe C. et al. | Investigating Reports of Complex Regional Pain Syndrome: An Analysis of HPV-16/18-Adjuvanted Vaccine Post-Licensure Data. | EBioMedicine. 2015 Jul 6;2(9):1114-21. | Niezgodna metodyka – dane porejstracyjne |
| 92. | Insinga R.P. Dasbach E.J. Allen S.E. Carides G.W. Myers E.R. | Reductions in human papillomavirus-disease resource use and costs with quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) recombinant vaccination: The FUTURE study economic evaluation. | Value in Health (2008) 11:7 (1022-1032) | Analiza kosztów |
| 93. | Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K. | Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. | Obstetrical & gynecological survey 2017;72:412-413. | Abstrakt konferencyjny |
| 94. | Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, et al. | Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. | JAMA. 2016 Dec 13;316(22):2411-2421. | Niezgodne porównanie – 2dawki v 3 dawki 9vHPV |
| 95. | Iwata S, Murata S, Rong Han S, Wakana A, Sawata M, Tanaka Y. | Safety and Immunogenicity of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Administered to 9- to 15-Year-Old Japanese Girls. | Jpn J Infect Dis. 2017 Jul 24;70(4):368-373. | Brak grupy PLC |
| 96. | Jacobsen S.J. Sy L.S. Ackerson B.K. et al. | An unmasking phenomenon in an observational post-licensure safety study of adolescent girls and young women. | Vaccine (2012) 30:31 (4585-4587) | Badanie obserwacyjne |
| 97. | Jaisamrarn U. Castellsagué X. Garland S.M. et al. | Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: Analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. | PLoS ONE (2013) 8:11 Article Number: e79260 | Niezgodna metodyka – analiza wyników w grupie PLC |
| 98. | Jefferson T, Jørgensen L. | Human papillomavirus vaccines, complex regional pain syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome, and autonomic dysfunction - a review of the regulatory evidence from the European Medicines Agency. | Indian J Med Ethics. 2017 Jan-Mar;2(1):30-37. | Opracowanie wtórne – brak cech systematyczności |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|--|---|---|--|
| 99. | Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. | Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: comparison of trial data from clinical study reports with corresponding trial register entries and journal publications. | Syst Rev. 2020 Feb 28;9(1):42. | PS - porównanie danych z publikacji z raportami z badań |
| 100 | Joura E.A. Garland S.M. Paavonen J. et al. | Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: Retrospective pooled analysis of trial data. | BMJ (Online; Clinical research ed.) (2012) 344:7851 Article Number: e1401 | Analiza retrospektywna, wyniki dla podgrupy dwóch włączonych badań |
| 101 | Joura E.A. Giuliano A.R. Iversen O.-E. et al. | A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial Neoplasia in women. | Obstetrical and Gynecological Survey (2015) 70:7 (446-448). | Komentarz |
| 102 | Joura E.A. 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. | Lancet (2007) 369:9574 (1693-1702) | Analiza zbiorcza |
| 103 | Kasting ML, Shapiro GK, Rosberger Z, Kahn JA, Zimet GD. | Tempest in a teapot: A systematic review of HPV vaccination and risk compensation research. | Hum Vaccin Immunother. 2016 Jun 2;12(6):1435-50. | PS – dot. zmian zachowań seksualnych po szczepieniu |
| 104 | Kaufmann A.M. Nitschmann S. | Vaccine against human papillomavirus: PATRICIA study (Papilloma TRIal against Cancer in young Adults). | Internist (2010) 51:3 (410-413) | Doniesienie o badaniu |
| 105 | Keam S.J. Harper D.M. | Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix(trademark)]. | Drugs (2008) 68:3 (359-372) | Przegląd niesystematyczny |
| 106 | Keam SJ, Harper DM. | Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix(trademark)]: Profile report. | BioDrugs (2008) 22:3 (205-208) | Przegląd niesystematyczny |
| 107 | Khatun S. Choudhury S. Hussain S. 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 SUPPL. 1 (S541) | Abstrakt konferencyjny |
| 108 | Kim C-J, Song R, Chen J, Da Silva FT, Gopala KB, et al. | Six-year multi-centre, observational, post-marketing surveillance of the safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 10-25 years in Korea. | Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017 Jul;26(7):837-842. | Niezgodna metodyka – nRCT |
| 109 | Kim J.J. | Effect of quadrivalent HPV vaccination on HPV related disease in women treated for cervical or vulvar/vaginal disease. | BMJ (Online) (2012) 344:7851 Article Number: e1544 | Artykuł redakcyjny |
| 110 | Kim Y. Chung D. Lee M. et al. | IgA immune response in saliva induced by AS04-adjuvant HPV-16/18 vaccine. | Gynecologic Oncology (2012) 125 SUPPL. 1 (S112-S113) | Abstrakt konferencyjny |
| 111 | Kjaer S.K. Sigurdsson K. Iversen O.-E. 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. | Cancer Prevention Research (2009) 2:10 (868-878) | Analiza zbiorcza |
| 112 | Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, et al. | A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. | Clin Infect Dis. 2018 Jan 18;66(3):339-345. | Niezgodna metodyka – brak gr. PLC |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|---|--|---|---|
| 113 | Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadottir L, et al. | Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. | EClinicalMedicine. 2020 Jun 20;23:100401. | Nie zgodna metodyka – brak gr. PLC |
| 114 | Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, et al. | An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. | Pediatr Infect Dis J. 2015 Jun;34(6):627-34. | Nie zgodna interwencja |
| 115 | Koulova A, Tsui J, Irwin et al. | Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high-income countries, June 2006-January 2008. | Vaccine. 2008 Dec 2;26(51):6529-41 | Wytyczne postępowania |
| 116 | Krajden M, Cook D, Yu A, et al. | Assessment of HPV 16 and HPV 18 antibody responses by pseudovirus neutralization, Merck cLIA and Merck total IgG LIA immunoassays in a reduced dosage quadrivalent HPV vaccine trial. | Vaccine, 2014; 32: 5: 624-30 | Nie zgodna interwencja – 2 vs 3 dawki Gardasil |
| 117 | Krajden M. Cook D. Yu A. et al. | Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive luminex assays in a two-versus three-dose HPV vaccine trial. | Clinical and Vaccine Immunology (2011) 18:3 (418-423) | 2vHPV vs 3vHPV w różnych schematach |
| 118 | Kreimer AR, Herrero R, Sampson JN, Porras C, Lowy DR, et al. | Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine-Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. | Vaccine. 2018 Aug 6;36(32 Pt A):4774-4782. | Nie zgodna metodyka – faza extension, nRCT |
| 119 | Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, Schiller JT, Kemp T, et al. | Evaluation of durability of a single-dose of the bivalent HPV vaccine: the CVT Trial. | J Natl Cancer Inst. 2020 Feb 24:djaa011. | Nie zgodna metodyka – faza extension, nRCT |
| 120 | Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, et al. | Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. | Lancet Oncol. 2015 Jul;16(7):775-86. | Analiza w podgrupach osób zaszczepionych 2 i 3 dawkami Cervarix |
| 121 | Laccourreye O. | HPV vaccination: Strong messages from a meta-analysis, a report and a press-release. | Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2020 Mar;137(2):95. | Komentarz |
| 122 | Lahue B.J. Lin A.Y. Crilly H.J. | Data linkage for hpv vaccination, screening, and cervical cancer outcomes: Is there an evidence base for public health decisionmaking on cervical cancer prevention strategies? | Value in Health (2012) 15:4 (A232) | Abstrakt konferencyjny |
| 123 | Lamontagne DS, Thiem VD, Huong VM, et al. | Immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine among girls 11 to 13 Years of age vaccinated using alternative dosing schedules: results 29 to 32 months after third dose. | J Infect Dis. 2013 Oct 15;208(8):1325-34. | Nie zgodna interwencja – Gardasil® w różnych schematach |
| 124 | Lang Kuhs KAL, Gonzalez P, Struijk L, et al. | Prevalence of and risk factors for oral human papillomavirus among young women in costa rica. | Journal of infectious diseases, 2013; 208: 10: 1643-52 | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 125 | Lazcano-Ponce E, Torres-Ibarra L, Cruz-Valdez A, et al. | Persistence of Immunity When Using Different Human Papillomavirus Vaccination Schedules and Booster-Dose Effects 5 Years After Primary Vaccination. | J Infect Dis. 2019 Jan 1;219(1):41-49. | Nie zgodna metodyka – nRCT |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|---|--|---|--|
| 126 | Lazcano-Ponce E. Perez G. Cruz-Valdez A. et al. | Impact of a Quadrivalent HPV6/11/16/18 Vaccine in Mexican Women: Public Health Implications for the Region. | Archives of Medical Research (2009) 40:6 (514-524) | Wyniki dla podgrupy dwóch włączonych badań |
| 127 | Lazcano-Ponce E. Stanley M. Muñoz N. et al. | Overcoming barriers to HPV vaccination: Non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. | Vaccine (2014) 32:6 (725-732). | Nie zgodna metodyka - nRCT |
| 128 | Lehtinen M, Apter D, Baussano I, et al. | Characteristics of a cluster-randomized phase IV human papillomavirus vaccination effectiveness trial. | Vaccine. 2015 Mar 3;33(10):1284-90. | Nie zgodna populacja – włączono chłopców |
| 129 | Lehtinen M, Apter D, Eriksson T, Harjula K, Hokkanen M, et al. | Effectiveness of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in reducing oropharyngeal HPV infections in young females-Results from a community-randomized trial. | Int J Cancer. 2020 Jul 1;147(1):170-174. | Nie zgodna populacja – włączono chłopców |
| 130 | Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, Eriksson T, Apter D, et al. | Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. | BMJ Open. 2017 Aug 18;7(8):e015867. | Opracowanie wtórne |
| 131 | Lehtinen M, Luostarinen T, Vänskä S, Söderlund-Strand A, Eriksson T, et al. | Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomized trial (III). | Int J Cancer. 2018 Nov 1;143(9):2299-2310. | Nie zgodna populacja – włączono chłopców |
| 132 | Lehtinen M, Söderlund-Strand A, Vänskä S, Luostarinen T, Eriksson T, et al. | Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against human papillomavirus-Results of a community-randomized clinical trial (I). | Int J Cancer. 2018 Mar 1;142(5):949-958. | Nie zgodna populacja – włączono chłopców |
| 133 | Lehtinen M. | Long-term follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy. | Clinical Investigation (2013) 3:2 (97-99). | Artykuł redakcyjny |
| 134 | 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. | International Journal of STD and AIDS (2006) 17:8 (517-521) | Badanie nieRCT |
| 135 | Lehtinen M. Idanpaan-Heikkilä I. Lunnas T. et al. | Population-based enrolment of adolescents in a long-term follow-up trial of human papillomavirus vaccine efficacy. | International Journal of STD and AIDS (2006) 17:4 (237-246) | Badanie nieRCT |
| 136 | Leroux-Roels G. Haelterman E. Maes C. et al. | 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. | Clinical and Vaccine Immunology (2011) 18:9 (1510-1518) | WZW B vs WZW B + 2vHPV |
| 137 | Levi M, Bonanni P, Burroni E, et al. | Evaluation of bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine safety and tolerability in a sample of 25 year old Tuscan women. | Human vaccines & immunotherapeutics, 2013; 9: 7: 1407-12 | Nie zgodna metodyka |
| 138 | Li R. Li Y. Radley D. Liu Y. et al. | Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females. | Vaccine (2012) 30:28 (4284-4291) | Nie zgodna populacja – włączono chłopców |
| 139 | Liao CI, Klein DA, Mann AK, Kapp DS., Chan J.K. | Abandoning the HPV vaccine in Japan due to safety concerns - where is the evidence? | Gynecol Oncol. 2019;154 (Supplement 1):225 | Abstrakt konferencyjny |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|---|--|---|---|
| 140 | Lim BK, Ng KY, Omar J, et al. | Immunogenicity and Safety of the AS04-adjuvanted Human Papillomavirus-16/18 Cervical Cancer Vaccine in Malaysian Women Aged 18-35 years: A Randomized Controlled Trial. | Med J Malaysia. 2014 Feb;69(1):2-8. | Niezgodna populacja – wiek > 26 lat |
| 141 | Lin L, Macias Parra M, Sierra VY, Salas Cespedes A, et al. | Long-term Immunogenicity and Safety of the AS04-adjuvanted Human Papillomavirus-16/18 Vaccine in Four- to Six-year-old Girls: Three-year Follow-up of a Randomized Phase III Trial. | Pediatr Infect Dis J. 2019 Oct;38(10):1061-1067. | Niezgodna populacja – wiek <9 lata |
| 142 | Lin L, Parra MM, Sierra VY, Cespedes AS, Granados MA, et al. | Safety and Immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted Vaccine in 4-6-year-old Girls: Results to Month 12 From a Randomized Trial. | Pediatr Infect Dis J. 2018 Apr;37(4):e93-e102. | Niezgodna populacja – wiek <9 lata |
| 143 | Looker KJ, Rönn MM, Brock PM, Brisson M, Drolet M, et al. | Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. | J Int AIDS Soc. 2018 Jun;21(6):e25110. | PS – ocena wpływu szczepień na HIV i odwrotnie |
| 144 | Luckett R, Feldman S. | Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. | Human Vaccines and Immunotherapeutics (2016) 12:6 (1332-1342). | Opracowanie wtórne |
| 145 | Luna J, Plata M, Gonzalez M, et al. | Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. | PLoS One. 2013 Dec 31;8(12):e83431. | Niezgodna interwencja |
| 146 | Luxembourg A, Brown D, Bouchard C, et al. | Phase II studies to select the formulation of a multivalent HPV L1 virus-like particle (VLP) vaccine. | Hum Vaccin Immunother. 2015;11(6):1313-22. | Analiza podgrupy osób włączonych do badania V503-001 |
| 147 | Luxembourg A, Kjaer SK, Nygard M, Ellison MC, Marshall JB, et al. | Design of a long-term follow-up effectiveness, immunogenicity and safety study of women who received the 9-valent human papillomavirus vaccine. | Contemp Clin Trials. 2017 Jan;52:54-61. | Metodyka badania V503-021 |
| 148 | Luxembourg A, Moreira ED Jr, Samakoses R, et al. | Phase III, randomized controlled trial in girls 9-15 years old to evaluate lot consistency of a novel nine-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine. | Hum Vaccin Immunother. 2015;11(6):1306-12. | Niezgodna interwencja – porównanie różnych formuł 9vHPV |
| 149 | Macki M, Dabaja AA. | Literature review of vaccine-related adverse events reported from HPV vaccination in randomized controlled trials. | Basic Clin Androl. 2016 Nov 21;26:16. | PS – niska jakość metodyczna <5 pkt |
| 150 | Madhivanan P, Pierre-Victor D, Mukherjee S, et al. | Human Papillomavirus Vaccination and Sexual Disinhibition in Females: A Systematic Review. | Am J Prev Med. 2016 Sep;51(3):373-83. | Opracowanie wtórne – nie na temat |
| 151 | Majewski S, Bosch F, Dillner J, 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. | Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (2009) 23:10 (1147-1155) | Analiza zbiorcza |
| 152 | Makhija S. | Quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against persistent infection or disease in subjects with prior vaccine HPV-type infection. | Gynecologic Oncology (2010) 116:3 SUPPL. 1 (S37) | Abstrakt konferencyjny |
| 153 | Makhija S. | Efficacy of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine against persistent infection or disease in subjects with prior vaccine HPV type infection. | Gynecologic Oncology (2010) 116:3 SUPPL. 1 (S60-S61) | Abstrakt konferencyjny |
| 154 | Mariani L, Preti M, Cristoforoni P, Stigliano CM, Perino A. | Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine. | Int J Gynaecol Obstet. 2017 Mar;136(3):258-265. | Opracowanie wtórne – brak cech systematyczności |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|--|---|--|--|
| 155 | Mariani L, Vici P, Suligoi B, et al. | Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. | Adv Ther. 2015 Jan;32(1):10-30. | Przegląd systematyczny – niska jakość metodyczna |
| 156 | Markman M. | Human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer. | Lancet (2007) 369:9576 (1837-1839) | Komentarz |
| 157 | Marquez-Calderon S, Lopez-Valcarcel BG, Segura A. | Medical societies' recommendations for immunization with Human Papillomavirus vaccine and disclosure of conflicts of interests. | Prev Med. 2009 May;48(5):449-53 | Przegląd wytycznych |
| 158 | Marra F, Cloutier K, Oteng B, et al. | Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: A systematic review. | PharmacoEconomics (2009) 27:2 (127-147) | Przegląd analiz ekonomicznych |
| 159 | Martínez-Lavín M, Amezcua-Guerra L. | Serious adverse events after HPV vaccination: a critical review of randomized trials and post-marketing case series. | Clin Rheumatol. 2017 Oct;36(10):2169-2178. | PS – niska jakość metodyczna <5 pkt |
| 160 | Matys K, Mallary S, Bautista O, et al | Mother-infant transfer of anti-human papillomavirus (HPV) antibodies following vaccination with the quadrivalent HPV (type 6/11/16/18) virus-like particle vaccine. | Clinical and Vaccine Immunology (2012) 19:6 (881-885) | Niezgodna populacja – wiek >26 lat |
| 161 | Mauri D, Polyzos N.P. | Effects of quadrivalent human papillomavirus vaccination. | Lancet (2007) 370:9592 (1031) | List |
| 162 | McCormack P.L, Joura E.A. | Spotlight on quadrivalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil (registered trademark)) in the prevention of premalignant-genital lesions, genital cancer, and genital warts in women. | BioDrugs (2011) 25:5 (339-343). | Przegląd niesystematyczny |
| 163 | Menezes LJ, Pokharel U, Sudenga SL, Botha MH, Zeier M, et al. | Patterns of prevalent HPV and STI co-infections and associated factors among HIV-negative young Western Cape, South African women: the EVRI trial. | Sex Transm Infect. 2018 Feb;94(1):55-61. | Brak mierzonych punktów końcowych |
| 164 | Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, et al. | Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. | Vaccine. 2019 Mar 14;37(12):1651-1658. | Niezgodna populacja – włączono również chłopców |
| 165 | Moreira E.D, Block S.L, Ferris D, et al. | Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: A combined analysis of 7 phase III clinical trials. | Pediatrics. 138 (2) (no pagination), 2016. Article Number: e20154387. | Opracowanie wtórne – brak cech systematyczności |
| 166 | Moreira ED Jr, Giuliano AR, Palefsky J, et al. | Incidence, clearance, and disease progression of genital human papillomavirus infection in heterosexual men. | J Infect Dis. 2014 Jul 15;210(2):192-9. | Niezgodna populacja - chłopcy |
| 167 | Moreira ED, Giuliano AR, de Hoon J, Iversen OE, Joura EA, et al. | Safety profile of the 9-valent human papillomavirus vaccine: assessment in prior quadrivalent HPV vaccine recipients and in men 16 to 26 years of age. | Hum Vaccin Immunother. 2018 Feb 1;14(2):396-403. | Niezgodna populacja – wiek >26 lat |
| 168 | Moris P, Janssens M, Dubin G, Schuind A, Van Mechelen M. | Cervarix (registered trademark) induces higher HPV-16/18-specific T cell responses compared to Gardasil (registered trademark) in healthy women aged 18-45 years. | International Journal of Gynecology and Obstetrics (2009) 107 SUPPL. 2 (S274-S275) | Abstrakt konferencyjny |
| 169 | Mousavi T, Moosazadeh M, Afshari M, Davoodi L, Haghshenas M. | Efficacy of L1 protein vaccines against cervical and vaginal cancer: A systematic review and meta-analysis. | Iran Red Crescent Med J. 2017;19(4):e42732. | PS – niska jakość metodyczna <5 pkt |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|--|---|---|--|
| 170 | Munoz N. Manalastas Jr. R. Pitisuttithum P. et al. | Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. | The Lancet (2009) 373:9679 (1949-1957) | Niezgodna populacja – wiek >26 lat |
| 171 | Murata S, Takeuchi Y, Yamanaka K, Hayakawa J, Yoshida M, et al. | Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent HPV Vaccine in Japanese Boys: a Phase 3, Open-label Study. | Jpn J Infect Dis. 2019 Sep 19;72(5):299-305. | Niezgodna metodyka - nRCT |
| 172 | Museridze N. Khomassuridze A. | Prevention of HPV reinfection with vaccination after Laser Vaporisation and Conisation in reproductive age patients with HSIL (open controlled study). | Journal fur Reproduktionsmedizin und Endokrinologie (2010) 7:4 (344) | Abstrakt konferencyjny |
| 173 | Nakalembe M. Mirembe F.M. Banura C. | Vaccines against human papillomavirus in low and middle income countries: A review of safety, immunogenicity and efficacy. | Infectious Agents and Cancer (2015) 10:1 Article Number: 17 | Opracowanie wtórne - niska jakość |
| 174 | Nelson EA(1), Lam HS, Choi KC, 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 Jul 25;31(34):3452-60. | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 175 | Neuzil K.M. Canh D.G. Thiem V.D. et al. | Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: A cluster randomized noninferiority trial. | JAMA - Journal of the American Medical Association (2011) 305:14 (1424-1432) | 4vHPV vs 4vHPV w różnych schematach |
| 176 | Ngan H.Y.S. Cheung A.N.Y. Tam K.F. et al. | Human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Immunogenicity and safety in healthy Chinese women from Hong Kong. | Hong Kong Medical Journal (2010) 16:3 (171-179) | Niezgodna populacja – wiek >26 lat |
| 177 | Nicolaisen SK, Thomsen RW, Petersen I, Oztürk B, Varming K, et al. | Hospital-diagnosed adverse events after HPV vaccination: A self-controlled case series analysis. | Pharmacoepidemiology and Drug Safety (2018) 27 Supplement 2 (12). | Abstrakt konferencyjny |
| 178 | Nygård M, Saah A, Munk C, et al. | Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. | Clin Vaccine Immunol. 2015 Aug;22(8):943-8. | Niezgodna metodyka |
| 179 | Ogilvie G, Sauvageau C, Dionne M, McNeil S, Krajden M, et al. | Immunogenicity of 2 vs 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls Aged 9 to 13 Years After 60 Months. | JAMA. 2017 Apr 25;317(16):1687-1688. | Niezgodna interwencja – 2 dawki vs 3 dawki 4vHPV |
| 180 | Olsson et al. | Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. | Human Vaccines (2009) 5:10 (696-704) | Analiza zbiorcza |
| 181 | Olsson S. | Quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and external genital disease in subjects with prior vaccine HPV type infection. | International Journal of Gynecology and Obstetrics (2009) 107 SUPPL. 2 (S298) | Abstrakt konferencyjny |
| 182 | Paavonen J. | Efficacy of a prophylactic human papillomavirus vaccine against high-grade vulval and vaginal intraepithelial neoplasia. | Therapy (2008) 5:3 (325-328) | Analiza zbiorcza |
| 183 | Paavonen J. Lehtinen M. Rana M. Apter D. Luostarinen T. Pukkala E. | Long-term efficacy of human papillomavirus vaccination against CIN3 and invasive cervical carcinoma: A registry based passive follow-up of the phase III trial (patricia). | Sexually Transmitted Infections (2011) 87 SUPPL. 1 (A71) | Abstrakt konferencyjny |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|--|--|---|---|
| 184 | Paavonen J, Rana M, Apter D, Luostarinen T, Pukkala E, Lehtinen M. | 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 SUPPL. 1 (A71-A72) | Abstrakt konferencyjny |
| 185 | Paolini F, Venuti A. | Further good news from prophylactic human papillomavirus vaccines: Long-term duration of immunity. | Women's Health (2010) 6:3 (361-363) | Ocena badania klinicznego |
| 186 | Park H.S. | Systemic review for efficacy of human papillomavirus vaccines. | Journal of Bacteriology and Virology (2011) 41:4 (313-318) | Publikacja w języku koreańskim |
| 187 | Pathirana D, Hillemanns P, Petry KU et al. | Short version of the German evidence-based Guidelines for prophylactic vaccination against HPV-associated neoplasia. | Vaccine. 2009 Jul 23;27(34):4551-9 | Wytyczne postępowania |
| 188 | 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. | Journal of Adolescent Health (2007) 40:6 (564-571) | 2vHPV vs 2vHPV w różnych grupach wiekowych |
| 189 | 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. | International Journal of Cancer (2008) 122:6 (1311-1318) | Analiza zbiorcza |
| 190 | Perkins R.B. | Efficacy data and HPV vaccination studies. | JAMA : the journal of the American Medical Association (2009) 302:24 (2659; author reply 2659-2660) | List |
| 191 | Petaja T, Pedersen C, Poder A. 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. | International Journal of Cancer (2011) 129:9 (2147-2157) | Faza extension badania; bez grupy kontrolnej |
| 192 | Petersen LK, Restrepo J, Moreira ED, Iversen O-E, Pitisuttithum P, et al. | Impact of baseline covariates on the immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine - A combined analysis of five phase III clinical trials. | Papillomavirus Res. 2017 Jun;3:105-115. | PS – ocena immunogenności |
| 193 | Porras C, Hildesheim A, González P, et al. | Performance of self-collected cervical samples in screening for future precancer using human papillomavirus DNA testing. | J Natl Cancer Inst. 2014 Dec 5;107(1):400. | Brak ocenianych punktów końcowych |
| 194 | Qiao YL, Wu T, Li RC, Hu YM, Wei LH, et al. | Efficacy, Safety, and Immunogenicity of an Escherichia coli-Produced Bivalent Human Papillomavirus Vaccine: An Interim Analysis of a Randomized Clinical Trial. | J Natl Cancer Inst. 2020 Feb 1;112(2):145-153. | Niezgodna interwencja – szczepionka niezarejestrowana |
| 195 | Ramanakumar AV, Naud P, Roteli-Martins CM, de Carvalho NS, de Borja PC, et al. | Incidence and duration of type-specific human papillomavirus infection in high-risk HPV-naïve women: results from the control arm of a phase II HPV-16/18 vaccine trial. | BMJ Open. 2016 Aug 26;6(8):e011371. | Niezgodna metodyka - dane po zakończeniu fazy RCT |
| 196 | Rambout L. | High efficacy of HPV 16/18 AS04-adjuvanted vaccine shown against CIN2+ associated with HPV-16/18 and non-vaccine oncogenic HPV types. | Evidence-Based Medicine (2010) 15:1 (7-8) | Komentarz |
| 197 | Rana MM, Huhtala H, Apter D, et al. | Understanding long-term protection of human papillomavirus vaccination against cervical carcinoma: Cancer registry-based follow-up. | International Journal of Cancer, 2013; 132: 12: 2833-8 | Analiza podgrupy z badania FUTURE, dane z rejestru po zakończeniu RCT |
| 198 | Rees CP, Brhlikova P, Pollock AM. | Will HPV vaccination prevent cervical cancer? | J R Soc Med. 2020 Feb;113(2):64-78. | PS – niska jakość metodyczna <5 pkt |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|---|--|--|---|
| 199 | Reisinger K.S. Block S.L. Collins-Ogle M. et al. | Safety, tolerability, and immunogenicity of gardasil given concomitantly with Menactra and Adacel. | Pediatrics (2010) 125:6 (1142-1151) | 4vHPV vs 4vHPV z inną szczepionką |
| 200 | Reisinger K.S. Block S.L. Lazcano-Ponce E. et al. | Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: A randomized controlled trial. | Pediatric Infectious Disease Journal (2007) 26:3 (201-209) | Niezgodna populacja |
| 201 | Riaz H. Denyer M. | The efficacy of bivalent and tetravalent HPV vaccination against cervical intraepithelial neoplasia and persistent HPV 16 and 18 infection. | BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology (2012) 119 SUPPL. 1 (176-177) | Abstrakt konferencyjny |
| 202 | Rodríguez AC, Solomon D, Herrero R, et al. | Impact of human papillomavirus vaccination on cervical cytology screening, colposcopy, and treatment. | Am J Epidemiol. 2013 Sep 1;178(5):752-60. | Brak analizowanych punktów końcowych |
| 203 | Rodríguez AM, Do TQN, Goodman M, Schmeler KM, Kaul S, Kuo YF. | Human Papillomavirus Vaccine Interventions in the U.S.: A Systematic Review and Meta-analysis. | Am J Prev Med. 2019 Apr;56(4):591-602. | PS – ocena interwencji zwiększających wyszczepialność |
| 204 | Romanowski B. | Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: Review of currently available vaccines. | Human Vaccines (2011) 7:2 (161-169) | Przegląd niesystematyczny |
| 205 | Rossi P.G. Zorzi M. | Efficacy of HPV 16/18 vaccines on sexually active young women and the impact on organized cervical cancer screening. | Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica (2010) 89:6 (846-847) | List |
| 206 | Ruiz-Sternberg ÁM, Moreira ED Jr, Restrepo JA, Lazcano-Ponce E, Cabello R, et al. | Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. | Papillomavirus Res. 2018 Jun;5:63-74. | Analiza w podgrupie badania włączonego |
| 207 | Saah A. | An evaluation of the long-term effectiveness, immunogenicity, and safety of gardasil in previously vaccinated women. | Sexually Transmitted Infections (2011) 87 SUPPL. 1 (A357-A358) | Abstrakt konferencyjny |
| 208 | Safaeian M, Castellsagué X, Hildesheim A, Wacholder S, Schiffman MH, et al. | Risk of HPV-16/18 Infections and Associated Cervical Abnormalities in Women Seropositive for Naturally Acquired Antibodies: Pooled Analysis Based on Control Arms of Two Large Clinical Trials. | J Infect Dis. 2018 Jun 5;218(1):84-94. | Opracowanie wtórne – dane dla gr. PLC z 2 włączonych badań |
| 209 | Safaeian M, Kemp TJ, Pan DY, et al. | Cross-protective vaccine efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV31 is associated with humoral immune responses: results from the Costa Rica Vaccine Trial. | Hum Vaccin Immunother. 2013 Jul;9(7):1399-406. | Brak analizowanych punktów końcowych |
| 210 | Safaeian M, Porras C, Pan Y, et al. | Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. | Cancer Prev Res (Phila). 2013 Nov;6(11):1242-50. | Analiza w podgrupach ze względu na liczbę przyjętych dawek Cervarix w badaniu HPV-009 |
| 211 | Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, Porras C, Kemp TJ, et al. | Durability of Protection Afforded by Fewer Doses of the HPV16/18 Vaccine: The CVT Trial. | J Natl Cancer Inst. 2018 Feb 1;110(2):205-12. | Analiza w podgrupach badania HPV-009 |
| 212 | Safaeian M. Porras C. Schiffman M. et al. | Epidemiological study of Anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. | Journal of the National Cancer Institute (2010) 102:21 (1653-1662) | Badanie epidemiologiczne |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|---|--|---|---|
| 213 | Sakamoto M.; Miyagi E.; Sumi Y.; Aisaka K.; Kuno N, et al. | Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women. | J Infect Chemother. 2019 Jul;25(7):520-525 | Nie zgodna metodyka - nRCT |
| 214 | Sangar V.C. Ghongane B.B. Chowdhary A. | Post-marketing passive surveillance of bivalent and Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant vaccines. | International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (2015) 7:4 (393-397) | Nie zgodna metodyka – dane postmarketingowe |
| 215 | Sangar V.C. Ghongane B.B. Mathur G. Chowdhary A.S. | Safety and adverse events of prophylactic HPV vaccines among healthy women: A systematic review & meta analysis. | International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research (2015) 6:4 (1779-1791). | Opracowanie wtórne |
| 216 | Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmey PO, Basu P, et al. | Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. | Vaccine. 2018 Aug 6;36(32 Pt A):4783-4791. | Nie zgodna interwencja – 2 dawki vs 3 dawki 4vHPV |
| 217 | Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, et al. | Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. | Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):67-77. | Nie zgodna interwencja – 2 dawki vs 3 dawki 4vHPV |
| 218 | Sankaranarayanan R. Prabhu P.R. Pawlita M. et al. | Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: A multicentre prospective cohort study. | The Lancet Oncology (2016) 17:1 (67-77). | Nie zgodna metodyka – nRCT |
| 219 | Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. | American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. | CA Cancer J Clin. 2007 Jan-Feb;57(1):7-28 | Wytyczne |
| 220 | Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. | American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. | CA Cancer J Clin. 2012 May-Jun;62(3):147-72 | Wytyczne |
| 221 | Saslow D, Solomon D, Lawson HW, LS Jr et al. | American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. | Am J Clin Pathol. 2012 Apr;137(4):516-42 | Wytyczne |
| 222 | Sauvageau C, Gilca V, Donken R, Fan SY, Ogilvie G, Dobson S. | The immune response to a two-dose schedule of quadrivalent HPV vaccine in 9-13 year-old girls: Is it influenced by age, menarche status or body mass index? | Vaccine. 2019 Nov 20;37(49):7203-7206. | Nie zgodna interwencja – 2 dawki vs 3 dawki 4vHPV |
| 223 | Schauner S. Lyon C. | Bivalent HPV Recombinant Vaccine (Cervarix) for the Prevention of Cervical Cancer. | American family physician (2010) 82:12 (1541-1542) | Przegląd niesystematyczny |
| 224 | Schauner S. Lyon C. | Bivalent HPV recombinant vaccine (Cervarix) for the prevention of cervical cancer. | American Family Physician (2010) 82:12 (1546-1547) | Przegląd niesystematyczny |
| 225 | Schiffman | Success of HPV vaccination is now a matter of coverage. | Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):10-2 | List |
| 226 | Schiffman M. Kjaer S.K. | Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. | Journal of the National Cancer Institute. Monographs (2003) :31 (14-19) | Praca poglądowa |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|---|--|---|---|
| 227 | Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, Restrepo J, Ucros S, et al. | Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. | Pediatrics. 2015 Sep;136(3):e563-72. | Nie zgodna interwencja – 9vHPV w koadministracji z innymi szczepionkami |
| 228 | Schwarz T, Spaczynski M, Kaufmann A, et al. | Persistence of immune responses to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-55 years and first-time modelling of antibody responses in mature women: results from an open-label 6-year follow-up study. | BJOG. 2015 Jan;122(1):107-18. | Nie zgodna metodyka – nRCT |
| 229 | Schwarz T.F. Kocken M. Petaja T. 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. | Human Vaccines (2010) 6:12 (1054-1061) | Analiza zbiorcza |
| 230 | Schwarz T.F. Spaczynski M. Schneider A. et al. | Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. | Human Vaccines (2011) 7:9 (958-965) | Faza extension, bez grupy kontrolnej |
| 231 | Schwarz TF, Huang LM, Lin TY, et al. | Long-term immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in 10- to 14-year-old girls: open 6-year follow-up of an initial observer-blinded, randomized trial. | Pediatr Infect Dis J. 2014 Dec;33(12):1255-61. | Nie zgodna metodyka – wyniki po zakończeniu fazy RCT |
| 232 | Schwarz TF, Huang LM, Valencia A, Panzer F, Chiu CH, et al. | A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. | Hum Vaccin Immunother. 2019;15(7-8):1970-1979. | Nie zgodna metodyka - nRCT |
| 233 | Schwarz TF. | Clinical update of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 cervical cancer vaccine, Cervarix. | Adv Ther. 2009 Nov;26(11):983-98 | Przegląd niesystematyczny |
| 234 | Setiawan D, Luttjeboer J, Pouwels KB, Wilschut JC, Postma MJ. | Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV) vaccination in Asian populations from six countries: a meta-analysis. | Jpn J Clin Oncol. 2017 Mar 1;47(3):265-276. | PS – dot. krajów azjatyckich |
| 235 | Siddiqui M.A.A. Perry C.M. | Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil(registered trademark)) | Drugs (2006) 66:9 (1263-1271) | Przegląd niesystematyczny |
| 236 | Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, Gregorich SE, Huchko MJ, et al. | Effectiveness of catch-up human papillomavirus vaccination on incident cervical neoplasia in a US health-care setting: a population-based case-control study. | Lancet Child Adolesc Health. 2018 Oct;2(10):707-714. | Nie zgodna metodyka - nRCT |
| 237 | Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. | Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. | Lancet. 2014 Dec 20;384(9961):2213-27. | Nie zgodna populacja – wiek >26 lat |
| 238 | Smith L.M. Srighanthan J. Poon K.K.Y. Levesque L.E. | Quality of reporting of harms in randomized controlled trials: An example using human papillomavirus (HPV) vaccines. | Pharmacoepidemiology and Drug Safety (2010) 19 SUPPL. 1 (S82) | Abstrakt konferencyjny |
| 239 | Smith-McCune K. | Quadrivalent HPV vaccine administered to women who became pregnant during trials did not appear to adversely affect pregnancy outcome; however, use during pregnancy is not recommended | Evidence-Based Medicine (2010) 15:3 (80-81) | Praca poglądowa |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|--|--|---|---|
| 240 | Solomon D. Castle P. Hildesheim A. et al. | HPV vaccination in women aged 24-45 years. | Lancet (2009) 374:9697 (1238-9; 1239; author reply 1239-1240) | List |
| 241 | Struyf F, Colau B, Wheeler CM, et al. | Post hoc analysis of the PATRICIA randomized trial of the efficacy of human papillomavirus type 16 (HPV-16)/HPV-18 AS04-adjuvanted vaccine against incident and persistent infection with nonvaccine oncogenic HPV types using an alternative multiplex type-specific PCR assay for HPV DNA. | Clin Vaccine Immunol. 2015 Feb;22(2):235-44. | Brak mierzonych punktów końcowych |
| 242 | Sudenga SL, Torres BN, Botha MH, Zeier M, Abrahamsen ME, et al. | Cervical HPV natural history among young Western Cape, South African women: The randomized control EVRI Trial. | J Infect. 2016 Jan;72(1):60-9. | Brak mierzonych punktów końcowych |
| 243 | Sudenga SL, Torres BN, Botha MH, Zeier M, Abrahamsen ME, et al. | HPV serostatus pre- and post-vaccination in a randomized phase ii preparedness trial among young western cape, south african women: THE EVRI TRIAL. | Papillomavirus Res. 2017 Jun;3:50-56. | Brak mierzonych punktów końcowych |
| 244 | Szarewski A. | Cervarix(registered trademark), the benefits to girls and women: From clinical trials to clinical practice. | International Journal of Gynecology and Obstetrics (2009) 107 SUPPL. 2 (S83) | Abstrakt konferencyjny |
| 245 | Szarewski A. Kitchener H. Romanowski B. et al. | Cross-protective efficacy of Cervarix(registered trademark) against oncogenic types beyond HPV-16/18: Analysis of the according-to-protocol (atp) cohort in a double blind, randomized controlled Phase III efficacy trial. | International Journal of Gynecology and Obstetrics (2009) 107 SUPPL. 2 (S353) | Abstrakt konferencyjny |
| 246 | Takeuchi J, Noma H, Sakanishi Y, Kawamura T. | Adverse events associated with human papillomavirus vaccines: a protocol for systematic review with network meta-analysis incorporating all randomised controlled trials comparing with placebo, adjuvants and other vaccines. | BMJ Open. 2019 Aug 21;9(8):e026924. | PS – protokół przeglądu systematycznego |
| 247 | Tay E.H. 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. | International Journal of Gynecology and Obstetrics (2008) 102:3 (275-283) | Analiza zbiorcza |
| 248 | Teixeira CSC, Teixeira JC, Oliveira ERZM, Machado HC, Zeferino LC. | Detection of High-Risk Human Papillomavirus in Cervix Sample in an 11.3-year Follow-Up after Vaccination against HPV 16/18. | Rev Bras Ginecol Obstet. 2017 Aug;39(8):408-414. | Podgrupa badania HPV-001 |
| 249 | Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, et al. | Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. | PLoS Pathog. 2020 Mar 26;16(3):e1008376. | Podgrupa badania HPV-009 |
| 250 | Van Damme P, Leroux-Roels G, Simon P, et al. | Effects of varying antigens and adjuvant systems on the immunogenicity and safety of investigational tetravalent human oncogenic papillomavirus vaccines: results from two randomized trials. | Vaccine. 2014 Jun 17;32(29):3694-705. | Niezgodna interwencja – szczepionka niezarejestrowana |
| 251 | Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, et al. | A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. | Vaccine. 2016 Jul 29;34(35):4205-4212. | Niezgodna populacja - chłopcy |
| 252 | Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. | Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. | Pediatrics. 2015 Jul;136(1):e28-39. | Niezgodna interwencja – 9vHPV we wszystkich grupach |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|---|---|---|---|
| 253 | Vänskä S, Luostarinen T, Bausssano I, Apter D, Eriksson T, et al. | Vaccination with moderate coverage eradicates oncogenic human papillomaviruses if a gender-neutral strategy is applied. | J Infect Dis. 2020 Aug 17;222(6):948-956. | Niezgodna populacja – włączono chłopców |
| 254 | Velicer C, Zhu X, Vuocolo S, Liaw KL, Saah A. | Prevalence and incidence of HPV genital infection in women. | Sex Transm Dis. 2009 Nov;36(11):696-703 | Badanie epidemiologiczne |
| 255 | Vesikari T, Van Damme P, Lindblad N, 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. | Pediatric Infectious Disease Journal (2010) 29:4 (314-318) | 4vHPV vs 4vHPV+ inna szczepionka |
| 256 | Wacholder S, Chen B.E, Wilcox A, et al. | Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. | BMJ (Clinical research ed.) (2010) 340 (c712). | Analiza zbiorcza (Patricia + CVT), brak danych oryginalnych |
| 257 | Watson-Jones D, Baisley K, Ponsiano R et al. | Human Papillomavirus Vaccination in Tanzanian Schoolgirls: Cluster-Randomized Trial Comparing 2 Vaccine-Delivery Strategies. | J Infect Dis. 2012 Sep;206(5):678-86 | Szczepionka przeciwko HPV vs szczepionka przeciwko HPV |
| 258 | Wei L, Xie X, Liu J, Zhao Y, Chen W, et al. | Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up. | Vaccine. 2019 Jun 12;37(27):3617-3624. | Niezgodna populacja – wiek >26 lat |
| 259 | Wheeler C, Paavonen J, Naud P, 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. | Gynecologic Oncology (2011) 120 SUPPL. 1 (S16-S17) | Abstrakt konferencyjny |
| 260 | Wheeler C.M, Harvey B.M, Pichichero M.E, et al. | Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine coadministered 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. | Pediatric Infectious Disease Journal (2011) 30:12 (e225-e234) | 2vHPV vs 2vHPV w różnych schematach |
| 261 | Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, et al. | Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 ASO4-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. | Lancet Infect Dis. 2016 Oct;16(10):1154-1168. | Niezgodna populacja – wiek >26 lat |
| 262 | Wheeler CM, Struyf F; VIVIANE study group. | VIVIANE study of HPV vaccination - Authors' reply. | Lancet Infect Dis. 2019 Dec;19(12):1282-1283. | List |
| 263 | Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, Mounier-Jack S, Mbwangi G, et al. | Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. | Vaccine. 2020 Feb 5;38(6):1302-1314. | PS – ocena skuteczności pojedynczej dawki szczepionki przeciwko HPV |
| 264 | Wu T, Hu YM, Li J, et al. | Immunogenicity and safety of an E. coli-produced bivalent humanpapillomavirus (type 16 and 18) vaccine: A randomized controlled phase 2 clinical trial. | Vaccine. 2015 Jul 31;33(32):3940-6. | Niezgodna interwencja – szczepionka niezarejestrowana |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|-----|---|--|--|--|
| 265 | Yang DY, Bracken K. | Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention. | Can Fam Physician. 2016 May;62(5):399-402. Epub 2016 May 12. | Opracowanie wtórne – niska jakość metodyczna |
| 266 | Zhao C, Wei L, Li J, Zhao Y, Li M. | Long-term efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine in Chinese women during 10 years of follow-up. | Journal of Lower Genital Tract Disease (2020) 24 Supplement 1 (S21). | Abstrakt konferencyjny |
| 267 | Zhu FC, Chen W, Hu YM, et al. | Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18-25 years: results from a randomized controlled trial. | Int J Cancer. 2014 Dec 1;135(11):2612-22. | Niezdorna populacja – wiek > 26 lat |
| 268 | Zhu FC, Hu SY, Hong Y, Hu YM, Zhang X, et al. | Efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Chinese women aged 18-25 years: event-triggered analysis of a randomized controlled trial. | Cancer Med. 2017 Jan;6(1):12-25. | Niezdorna populacja - wiek |
| 269 | Zhu FC, Hu SY, Hong Y, Hu YM, Zhang X, et al. | Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18-25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial. | Cancer Med. 2019 Oct;8(14):6195-6211. | Niezdorna populacja - wiek |
| 270 | Zimmerman R.K. Nowalk M.P. Lin C.J. et al. | Randomized trial of an alternate human papillomavirus vaccine administration schedule in college-aged women. | Journal of Women's Health (2010) 19:8 (1441-1447) | 4vHPV vs 4vHPV w różnych schematach |

Tabela 176. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia (etap aktualizacji analizy)

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|----|--------------------------------------|--|--|---|
| 1. | Gray P, Kann H, Pimenoff VN, et al. | Long-term follow-up of human papillomavirus type replacement among young pregnant Finnish females before and after a community-randomised HPV vaccination trial with moderate coverage. | Int J Cancer. 2020 Dec 15;147(12):3511-3522. | Niezdodne punkty końcowe |
| 2. | Hu S, Xu X, Zhu F, et al. | Efficacy of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in young Chinese women with oncogenic HPV infection at baseline: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. | Hum Vaccin Immunother. 2020 Nov 12:1-10. | Niezdorna populacja - wiek |
| 3. | Hu Y, Zhang X, He Y, et al. | Long-term persistence of immune response to the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in Chinese girls aged 9-17 years: Results from an 8-9-year follow-up phase III open-label study. | Asia Pac J Clin Oncol. 2020 Dec;16(6):392-399. | Niezdodne punkty końcowe |
| 4. | Porras C, Tsang SH, Herrero R et al. | Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica Vaccine Trial | Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1643-1652. | Niezdorna metodyka - nRCT |
| 5. | Sierra MS, Tsang SH, Hu S, et al. | Risk Factors for NON-HPV16/18 Cervical Infections and Associated Lesions Among HPV-DNA-Negative Women Vaccinated Against HPV16/18 in the Costa Rica Vaccine Trial (CVT). | J Infect Dis. 2020 Dec 16;jiaa768. | Niezdodne punkty końcowe – analiza czynników ryzyka w grupie zaszczepionych |
| 6. | Tota JE, Struyf F, Hildesheim A | Efficacy of AS04-Adjuvanted Vaccine Against Human Papillomavirus (HPV) Types 16 and 18 in Clearing Incident HPV Infections: Pooled Analysis of Data From the Costa Rica Vaccine Trial and the PATRICIA Study | J Infect Dis. 2020 Sep 5;jiaa561 | Niezdodne punkty końcowe |

| Lp | Autor | Tytuł | Źródło | Przyczyna wykluczenia |
|----|----------------------------|--|---------------------------------------|----------------------------|
| 7. | Zhao S, Hu S, Xu X, et al. | Impact of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine on preventing subsequent infection and disease after excision treatment: post-hoc analysis from a randomized controlled trial. | BMC Infect Dis. 2020 Nov 16;20(1):846 | Niezgodna populacja - wiek |

21.6. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych

W ramach analizy klinicznej przeszukano 3 ogólne rejestry badań klinicznych w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych – rejestr *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*, a także ISRCTN Register. Pozwoliło to na ocenę i zmniejszenie ryzyka błędu publikacji, a co za tym idzie prawdopodobieństwa nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu wynikającego z uwzględnienia jedynie badań, których wyniki zostały opublikowane.

W rejestrze randomizowanych badań klinicznych ISRCTN Register nie odnaleziono żadnego badania RCT, które spełniałoby kryteria włączenia określone w rozdziale 4.2.

W rejestrach badań klinicznych *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* wśród odnalezionych rekordów dotyczących badań oceniających efektywność kliniczną szczepionki Cervarix® i/lub Gardasil®/Gardasil9®, brak zakończonego randomizowanego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy, którego wyniki nie zostałyby opublikowane do tej pory i włączone do niniejszej analizy, bądź spełniającego kryteria wykluczenia z analizy. Odnaleziono rekordy trwających badań RCT spełniających kryteria włączenia do analizy, których wyników do tej pory nie opublikowano (badania w toku), co oznacza, że w najbliższych latach będą opublikowane nowe dane, które mogą uzupełnić ocenę szczepionek przeciwko HPV przeprowadzoną w ramach niniejszej analizy.

21.7. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych

Tabela 177. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych [1]

| 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), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT) |
| | IIB | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją |
| | IIC | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT) |

| Typ badania | Rodzaj badania | Opis podtypu |
|--|----------------|--|
| | IID | Badanie jednoramienne |
| 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 |
| | IVB | Seria przypadków - badanie posttest |
| | IVC | Inne badanie grupy pacjentów |
| | IVD | Opis przypadku |
| Opinia ekspertów | V | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów |

21.8. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych

Tabela 178. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration

| Rodzaj błędu | Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne) |
|--|----------------------------------|
| błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup | |
| błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania | |
| błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji | |
| błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych | |
| błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych | |
| inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup) | |

Tabela 179. Formularz do oceny badań randomizowanych z zastosowaniem skali Jadad

| Pytanie | Badanie |
|---|-----------|
| Czy badanie zostało opisane jako randomizowane? | |
| Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie? | |
| Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji? | |
| Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa? | |
| Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa? | |
| Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa? | |
| Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa? | |
| SUMA punktów (max. 5 pkt) (TAK=1 pkt; NIE=0 pkt) | /5 |

Tabela 180. Formularz ekstrakcji charakterystyki i oceny wiarygodności randomizowanych badań klinicznych

| Badanie (pierwszy autor i rok publikacji lub nazwa badania) [referencje] | | | |
|---|----------------------------|--------------|------------------------------|
| Rodzaj badania: typ badania, porównanie (metodyka, w jakiej badanie zostało zaprojektowane) | | | |
| Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | | | |
| 1. | <u>Kryteria włączenia:</u> | 1. | <u>Kryteria wykluczenia:</u> |
| Metodyka badania | | | |
| Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja | | | |
| Zaślepienie próby | | | |
| Ukrycie kodu alokacji | | | |
| Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT | | | |
| Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów) | | | |
| Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>) | | | |
| Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>) | | | |
| Zaślepienie próby (<i>performance bias</i>) | | | |
| Ocena wyników (<i>detection bias</i>) | | | |
| Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>) | | | |
| Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>) | | | |
| Analiza wyników | | | |
| % osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem | | | |
| Miejsce badania | | | |
| Źródła finansowania badania / konflikt interesów | | | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe) | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| | | Grupa badana | Grupa kontrolna |
| | | | p |
| | Liczba osób | | |
| | Parametr 1 | | |
| | Parametr 2 | | |
| | Parametr kolejny | | |
| Charakterystyka procedur / schemat szczyepienia | | | |
| | Interwencja | | |
| | Komparator | | |
| | Okres obserwacji | | |
| Dodatkowe informacje / uwagi | | | |

Tabela 181. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych

| Badanie / podgrupa | Okres obserwacji | Interwencja | | Komparator | | RB / RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT / NNH [95% CI] | GRADE |
|--------------------|------------------|-------------|---|------------|---|------------------|-------------|--------------------|-------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |

| Badanie / podgrupa | Okres obserwacji | Interwencja | | Komparator | | RB / RR [95% CI] | RD [95% CI] | NNT / NNH [95% CI] | GRADE |
|--------------------------------|------------------|-------------|---|------------|---|------------------|-------------|--------------------|-------|
| | | n/N | % | n/N | % | | | | |
| Kategoria/punkt końcowy | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

Tabela 182. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych

| Badanie / podgrupa | Okres obserwacji | Interwencja | | Komparator | | MD [95% CI] | GRADE |
|---------------------------------|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|-------------|-------|
| | | N | Średnia [95% CI] | N | Średnia [95% CI] | | |
| Kategoria/ punkt końcowy | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Tabela 183. Formularz oceny przeglądów systematycznych z zastosowaniem skali AMSTAR

| Pytanie | Przeгляд |
|---|------------|
| 1. Czy przegląd (pytanie badawcze, kryteria włączenia) zaprojektowano <i>a priori</i> ? | |
| 2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone (przeprowadzone przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie; konsensus przy rozbieżnościach)? | |
| 3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury (przeszukanie co najmniej dwóch baz elektronicznych; podanie źródeł i daty przeszukania oraz słów kluczowych / strategii wyszukiwania)? | |
| 4. Czy status publikacji (tj. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia (przeszukanie niezależnie od typu publikacji; wskazanie czy wykluczone zostały publikacje z powodu np. typu/języka publikacji lub statusu publikacji)? | |
| 5. Czy przedstawiono wykaz (listę) badań włączonych oraz badań wykluczonych? | |
| 6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? | |
| 7. Czy dokonano i przedstawiono ocenę jakości badań włączonych do przeglądu? | |
| 8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków z przeglądu? | |
| 9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania syntezy / metaanalizy wyników? | |
| 10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacji (<i>publication bias</i>)? | |
| 11. Czy uwzględniono / opisano konflikt interesów oraz źródła finansowania? | |
| SUMA punktów (max. 11 pkt) (TAK=1 pkt; NIE/bd=0 pkt) | /11 |

Tabela 184. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych

| Przeгляд | Cel pracy | Metodyka | Wyniki/Wnioski |
|----------|-----------|----------|----------------|
| | | | |



PRACOWNIA HTA

Pracownia HTA

ul. Rusznikarska 12/42, 31-261 Kraków

tel.: +48 508 086 987

NIP: 945-214-67-35, REGON: 1212 92 227

www.pracowniaHTA.pl



PRACOWNIA HTA