



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Cervarix,**  
**szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka**  
**ludzkiego [typy 16 i 18]**  
**we wskazaniu:**

profilaktyka 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) u osób od ukończenia 9. roku życia.

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.6.2021

Data ukończenia: 6 maja 2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACIP</b>	Advisory Committee on Immunization Practices
<b>ACOG</b>	American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>ACS</b>	American Cancer Society
<b>ACS-NACI</b>	Advisory Committee Statement-National Advisory Committee on Immunization
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIS</b>	rak gruczołowy in situ (ang. adenocarcinoma in situ) szyjki macicy
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CIN1+</b>	śródnaślukowa neoplazja szyjki macicy (ang. Cervical Intraepithelial Neoplasia) co najmniej małego stopnia
<b>CIN2+</b>	śródnaślukowa neoplazja szyjki macicy (ang. Cervical Intraepithelial Neoplasia) co najmniej średniego stopnia
<b>CIN3+</b>	śródnaślukowa neoplazja szyjki macicy (ang. Cervical Intraepithelial Neoplasia) co najmniej dużego stopnia
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>ECDC</b>	European Centre for Disease Prevention and Control
<b>ECO</b>	European Cancer Organisation
<b>EFC – ESGO</b>	European Federation for Colposcopy - European Society of Gynaecological Oncology
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GHCS &amp; FJC</b>	German Health Care System and the Federal Joint Committee
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny

<b>GW</b>	Brodawki płciowe (ang. genital warts)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HCN</b>	Health Council of the Netherlands
<b>HIQA</b>	Health Information and Quality Authority
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
<b>HPV</b>	wirusy brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papillomavirus)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis) w populacji kobiet/dziewcząt, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego przed szczepieniem
<b>ITT-naive</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis) w populacji kobiet/dziewcząt DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NPS</b>	Narodowy Program Szczepień
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>PTGO</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
<b>PTKiPSZM</b>	Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

<b>RANZCOG</b>	Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSM (RSzM)</b>	rak szyjki macicy
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SICPCV</b>	Italian Society of Colposcopy–Cervico Vaginal Pathology; WHO - World Health Organization
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
<b>VIN/VaIN 2+</b>	śródnabłonkowa neoplazja sromu (ang. Vulvar Intraepithelial Neoplasia) lub pochwy (Vaginal Intraepithelial Neoplasia) co najmniej średniego stopnia.
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.1.6. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	33
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	35
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	37
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>38</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	38
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	38
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	42
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	42
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	43
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	45
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	46
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	49
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	49
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	49
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	56
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	58
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	58
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	59

4.3.	Komentarz Agencji .....	60
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>61</b>
5.1.	<b>Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>61</b>
5.1.1.	<b>Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>61</b>
5.1.2.	<b>Dane wejściowe do modelu .....</b>	<b>63</b>
5.2.	<b>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>67</b>
5.2.1.	<b>Wyniki analizy podstawowej.....</b>	<b>67</b>
5.2.2.	<b>Wyniki analizy progowej .....</b>	<b>71</b>
5.2.3.	<b>Wyniki analiz wrażliwości .....</b>	<b>72</b>
5.3.	<b>Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>74</b>
5.3.1.	<b>Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>75</b>
5.3.2.	<b>Ocena danych wejściowych do modelu .....</b>	<b>77</b>
5.3.3.	<b>Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....</b>	<b>79</b>
5.3.4.	<b>Obliczenia własne Agencji .....</b>	<b>79</b>
5.4.	<b>Komentarz Agencji.....</b>	<b>80</b>
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>83</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	83
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	83
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	84
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	85
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	86
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	89
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	91
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	91
6.4.	Komentarz Agencji .....	92
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>94</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>95</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>96</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>100</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>101</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>108</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>113</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>114</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>123</b>
15.1.	Analizy wnioskodawcy.....	123
15.2.	Wydatki płatnika publicznego ponoszone na świadczenia wykonane u pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy w 2019 r.....	123

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.02.2021 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.310.2021.RB

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana), zawiesina do wstrzykiwań, 1 dawka/0,5 ml, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod EAN: 05909990064748
  - Wnioskowane wskazanie:  
profilaktyka 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) u osób od ukończenia 9. roku życia.
- 

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgia

---

Wnioskodawca

GSK Services Sp. z o. o.

ul. Grunwaldzka 189

60-322 Poznań

Polska

---





### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana), zawiesina do wstrzykiwań, 1 dawka/0,5 ml, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod EAN: 05909990064748							
<b>Kod ATC</b>	J07BM02							
<b>Substancja czynna</b>	Białko L1* wirusa brodawczaka ludzkiego typu 16, 20 µg Białko L2* wirusa brodawczaka ludzkiego typu 18, 20 µg							
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym: profilaktyka 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) u osób od ukończenia 9. roku życia.							
<b>Dawkowanie</b>	<p>Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek w momencie podania pierwszej dawki</th> <th>Schemat szczepienia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9 do 14 lat włącznie**</td> <td>Dwie dawki każda po 0,5 ml. Druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki</td> </tr> <tr> <td>15 lat i powyżej</td> <td>Trzy dawki każda po 0,5 ml w 0, 1 i 6 miesiącu***</td> </tr> </tbody> </table> <p>** Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem 5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki. *** Jeśli konieczna jest elastyczność schematu szczepienia, druga dawka może zostać podana w okresie 1 do 2,5 miesiąca po podaniu pierwszej dawki, a trzecia dawka w okresie od 5 do 12 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. Konieczność podania dawki przypominającej nie została ustalona. Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Cervarix, ukończyli cykl szczepienia przy użyciu szczepionki Cervarix.</p>		Wiek w momencie podania pierwszej dawki	Schemat szczepienia	9 do 14 lat włącznie**	Dwie dawki każda po 0,5 ml. Druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki	15 lat i powyżej	Trzy dawki każda po 0,5 ml w 0, 1 i 6 miesiącu***
Wiek w momencie podania pierwszej dawki	Schemat szczepienia							
9 do 14 lat włącznie**	Dwie dawki każda po 0,5 ml. Druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki							
15 lat i powyżej	Trzy dawki każda po 0,5 ml w 0, 1 i 6 miesiącu***							
<b>Droga podania</b>	Domięśniowo							
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Cervarix jest niezakaźną, rekombinowaną szczepionką z adiuwantem, sporządzoną z wysoce oczyszczonych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - VLP) głównego białka L1 kapsydu onkogennych typów 16 i 18 wirusa HPV. Ponieważ cząstki VLP nie zawierają wirusowego DNA, nie mogą zakażać komórek, namnażać się ani wywoływać choroby. W badaniach na zwierzętach wykazano, że skuteczność szczepionek opartych na cząstkach VLP białka L1 w znacznej mierze związana jest z rozwojem humoralnej odpowiedzi immunologicznej.</p> <p>Szacuje się, że wirusy HPV-16 i HPV-18 są odpowiedzialne za około 70% przypadków raka szyjki macicy, 90% przypadków raka odbytu, 70% przypadków śródnałonkowych neoplazji sromu i pochwy wysokiego stopnia związanych z obecnością tych typów HPV oraz 78% przypadków śródnałonkowej neoplazji odbytu wysokiego stopnia (AIN 2/3) związanej z zakażeniem HPV. Inne onkogenne typy HPV mogą również powodować raka narządów płciowych i odbytu (około 30%). Wśród nich HPV-45, 31 i 33 to trzy najczęściej występujące typy HPV, nie zawarte w szczepionce, które zostały zidentyfikowane w raku płaskonabłonkowym (12,1%) oraz w gruczolakoraku (8,5%) szyjki macicy.</p>							

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

Źródło: ChPL Cervarix, Zlecenie MZ

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również dwa inne opakowania leku Cervarix: zawiesina do wstrzykiwań w fiolce oraz w opakowaniu wielodawkowym.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	20.09.2007, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Cervarix jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9. roku życia przeznaczoną do profilaktyki 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).
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

Źródło: ChPL Cervarix

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Rada Konsultacyjna wydała dotychczas trzy stanowiska w przedmiotowym wskazaniu, które dotyczyły:

- szczepionek Cervarix oraz Silgard<sup>1</sup> (negatywne stanowisko RK nr 51/15/2009 z dnia 03.08.2009 r., BIP - Rekomendacje wydane na podstawie Zarządzenia Ministra Zdrowia z 10.09.2009<sup>2</sup>),
- Cervarix (pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 169/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r., oraz pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 107/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r., BIP: 124/2013<sup>3</sup>);
- Silgard (pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 254/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r., oraz pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 171/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r., BIP: 262/2013<sup>4</sup>).

Szczegóły dotyczące ocenianej interwencji, tj. szczepionki Cervarix, przedstawiono w tabeli poniżej. Szczepionka Silgard w 2009 r. uzyskała negatywne stanowisko RK z uwagi na brak wiarygodnych danych dot. jej wpływu na zachorowalność i śmiertelność z powodu raka szyjki macicy oraz olbrzymie koszty szczepień<sup>5</sup>, z kolei w 2013 r. stanowisko RP i rekomendacja Prezesa były pozytywne pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka. Ostatnia z dostępnych szczepionek przeciwko HPV, Gardasil 9 nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT w ramach oceny wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 169/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.</b>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cervarix 20 µg/20 µg zawieszina do wstrzykiwania, domięśniowa kod EAN 5909990064748 we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 14 lat, w ramach nowej grupy limitowej. Rada sugeruje 50% odpłatność ze strony pacjenta. [redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Skuteczne zapobieganie zakażeniom HPV przez stosowanie szczepionek o odpowiednim serotypie zostało udowodnione w wielu badaniach klinicznych. W Polsce barierą upowszechniania szczepień należy upatrywać w wysokiej cenie produktu leczniczego. Obecnie większość szczepień przeciwko HPV finansowanych jest z funduszy samorządowych. Uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce, [redacted]</p>

<sup>1</sup> Pierwotna nazwa szczepionki to Silgard, od września 2018 r. nosi nazwę Gardasil, w związku z ujednoczeniem nazwy szczepionki w całej Europie.

<sup>2</sup> [http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko\\_RK\\_51\\_15\\_2009\\_szepionki\\_HPV.pdf](http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_51_15_2009_szepionki_HPV.pdf)

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-124-2013/124-2013-zlc>

<sup>4</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/843-materialy-2013/1730-262-2013-zlc>

<sup>5</sup> Według raportu AOTM z 2009 szacunkowy koszt zaszczepienia całego rocznika 12-letnich dziewcząt w Polsce przekroczyłby niemal dwukrotnie koszt całego Programu Szczepień Ochronnych w 2008 roku.

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 107/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cervarix 20 µg/20 µg - zawiesina do wstrzykiwań, domięśniowa ampułko- strzykawka (ze szkła), 0,5 ml- 1 ampułkostrzykawka, EAN 5909990064748, we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 14 lat, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że skuteczność stosowania szczepionek o odpowiednim serotypie w zapobieganiu zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) została dowiedziona w wielu badaniach klinicznych. Obecnie większość szczepień przeciwko HPV jest ponadto finansowana tylko z funduszy jednostek samorządu terytorialnego, co sprawia, że dostęp do przedmiotowego świadczenia jest nierównomierny i ograniczony. Jednocześnie, uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce, Prezes Agencji, w ślad za Radą, uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający. Prezes przychylił się do sugestii Rady, iż szczepionka powinna być dostępna za 50% odpłatnością.</p>
<p><b>Stanowisko RK Nr 51/15/2009 z dnia 03.08.2009 r.</b></p>	<p>RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych szczepień przeciw brodawczakowi ludzkiemu szczepionkami Silgard i Cervarix w profilaktyce zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Szczepionki przeciwko HPV są skuteczne w zapobieganiu infekcji HPV o odpowiednim do szczepionki serotypie, ale brak jest obecnie wiarygodnych danych na temat ich wpływu na zachorowalność i śmiertelność z powodu raka szyjki macicy. Program obowiązkowych szczepień przeciwko HPV musiałby obejmować bardzo dużą populację i wiązałby się z olbrzymimi kosztami.<sup>6</sup> Szczepienia nie eliminują ani nie zmniejszają potrzeby wykonywania regularnych cytologicznych badań profilaktycznych zgodnie z obecnie obowiązującymi zaleceniami. Dlatego obecnie dużo bardziej uzasadnione byłoby przeznaczenie środków na profilaktykę wtórną niż na szczepienia przeciwko HPV.</p>

W latach 2010 – 2019 RK/RP opiniowała też szereg programów zdrowotnych, dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem HPV. Wydane opinie były w większości pozytywne, a negatywne decyzje wynikały przede wszystkim z braku analizy wpływu na budżet gminy. Populacja docelowa wskazywana w projektach programów obejmowała najczęściej jeden rocznik dziewcząt (np. 12-letnich, 13-letnich), lub jeden rocznik obejmujący zarówno dziewczęta jak i chłopców.

W 2019 roku wydane zostały także: opinia Rady Przejrzystości nr 222/2019<sup>7</sup> z dnia 29 lipca 2019 roku oraz rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 2/2019<sup>8</sup> z dnia 11 października 2019 r. w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) na podstawie raportu AOTMiT<sup>9</sup> dotyczącego profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w ramach programów polityki zdrowotnej. Opublikowane zalecenia dotyczyły trzech rodzajów szczepionek: 2-walentnej Cervarix (przeciwko zakażeniom HPV typami 16 i 18), 4-walentnej Gardasil (6, 11, 16, 18) oraz 9-walentnej Gardasil 9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Zgodnie ze wspomnianą powyżej opinią:

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie w ramach programów polityki zdrowotnej:*

1. *szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) w populacji pediatrycznej,*
2. *działań informacyjno-edukacyjnych w zakresie profilaktyki infekcji HPV skierowanych do dzieci objętych szczepieniami oraz ich rodziców/opiekunów prawnych,*

*pod warunkiem przygotowania PPZ z wykorzystaniem aktualnych rekomendacji, w oparciu o najlepsze praktyki i z zastosowaniem interwencji, których skuteczność znajduje potwierdzenie w badaniach naukowych.*

*Jednocześnie Rada wyraża opinię, że modelowe rozwiązanie pn. „Program polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)” powinno zostać zmienione zgodnie z uwagami Rady.*

Źródło: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/Opinie/u\\_29\\_285\\_190729\\_o\\_222\\_szczepienia\\_hpv\\_48aa.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/Opinie/u_29_285_190729_o_222_szczepienia_hpv_48aa.pdf)

Z kolei Prezes Agencji rekomenduje przeprowadzanie w ramach programów polityki zdrowotnej działań dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w formie szczepień przeprowadzanych

<sup>6</sup> Według raportu AOTM z 2009 szacunkowy koszt zaszczepienia całego rocznika 12-letnich dziewcząt w Polsce przekroczyłby niemal dwukrotnie koszt całego Programu Szczepień Ochronnych w 2008 roku

<sup>7</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/Opinie/u\\_29\\_285\\_190729\\_o\\_222\\_szczepienia\\_hpv\\_48aa.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/Opinie/u_29_285_190729_o_222_szczepienia_hpv_48aa.pdf)

<sup>8</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/REK/rptz\\_2\\_hpv\\_2019.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/REK/rptz_2_hpv_2019.pdf)

<sup>9</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.10.29\\_raport\\_zalec\\_tech\\_n\\_art\\_48aa\\_profilaktyka\\_hpv.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.10.29_raport_zalec_tech_n_art_48aa_profilaktyka_hpv.pdf)

w populacji pediatrycznej oraz edukacji zdrowotnej realizowanej w populacji pediatrycznej i populacji dorosłych zgodnie z warunkami określonymi w niniejszym dokumencie.

Prezes Agencji nie rekomenduje przeprowadzania w ramach programów polityki zdrowotnej działań dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) innych technologii medycznych i działań, jak również odmiennych warunków realizacji niż uwzględnione w niniejszym dokumencie.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, odnalezione dowody naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych, rekomenduje przeprowadzanie w ramach programów polityki zdrowotnej działań dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w formie szczepień przeprowadzanych w populacji pediatrycznej oraz edukacji zdrowotnej realizowanej w populacji pediatrycznej i populacji dorosłych.

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że prowadzenie szczepień przeciwko HPV w populacji pediatrycznej jest skuteczne w redukcji ryzyka późniejszego występowania zmian przednowotworowych w postaci wewnątrz nabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) oraz redukcję zakażeń HPV w populacji ogólnej. Jednocześnie odnalezione dowody naukowe wskazują, że szczepienia przeciw HPV charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Dodatkowo wyniki analizy klinicznej wskazują, że niezbędnym elementem, pozwalającym na osiągnięcie wysokiego poziomu zaszczepienia, jest prowadzenie działań edukacyjnych ukierunkowanych na podnoszenie świadomości zdrowotnej zarówno w populacji pediatrycznej, jak również wśród dorosłych z najbliższego otoczenia (rodziców/opiekunów prawnych/nauczycieli).

Niemniej jednak, odnalezione badania nie pozwalają (ze względu na krótki okres obserwacji od pojawienia się szczepionki) na ocenę długoterminowych (powyżej 15 lat) efektów prowadzenia szczepień, w tym w szczególności ich wpływu na redukcję zachorowalności na raka szyjki macicy. Brakuje również informacji dot. długookresowego bezpieczeństwa szczepień.

Odnalezione wytyczne kliniczne zgodnie rekomendują szczepienia w celu ochrony przed wirusem HPV. Zarówno wnioski oparte o analizę kliniczną jak i zalecenia towarzystw naukowych wskazują, że optymalnym wiekiem dzieci, które powinny być poddawane immunizacji jest okres między 9 a 14 r.ż. Ponadto wytyczne wskazują, że w pierwszej kolejności szczepieniami powinny być objęte dziewczynki.

Wśród zalecanych preparatów szczepionkowych w ww. populacjach wymienia się szczepionki 2-, 4- lub 9-walentne w populacji kobiet/dziewcząt oraz 4- i 9-walentne w populacji chłopców/mężczyzn.

Źródło: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/REK/rptz\\_2\\_hpv\\_2019.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/REK/rptz_2_hpv_2019.pdf)



### 3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

### 3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Cervarix jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9. roku życia przeznaczoną do profilaktyki 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).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

### 3.1.1.6. Ocena analityków Agencji

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z zaleceniami Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 (PSO 2021)<sup>10</sup> oraz założeniami Wnioskodawcy (APD Wnioskodawcy, s. 9), szczepienia produktem leczniczym Cervarix będą przeprowadzane w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030 (NSO). Do tej pory nie opublikowano zasad w odniesieniu do zarówno finansowania jak i organizacji szczepień przeciwko HPV, ocena populacji, w której technologia wnioskowana będzie stosowana oraz kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego jest ograniczona.

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, przewodniczącego Zespołu Ministra Zdrowia ds. Narodowej Strategii Onkologicznej, szczepienia obejmą dziewczęta w wieku 12-14 lat, a od 2026 r. chłopców w wieku 12-14 lat. Rozważane jest doszczepienie starszych nastolatków. Szczepienie będzie odbywało się w ramach wizyty POZ i będzie całkowicie refundowane przez Ministerstwo Zdrowia w ramach NSO i Narodowego Programu Szczepień. Ekspert zaznaczył jednak, że organizacja szczepień jest obecnie na etapie konsultacji.

#### Wnioskowane wskazanie

Wskazanie wnioskowane jest zgodnie z wskazaniem zarejestrowanym, tj. *Cervarix jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9. roku życia przeznaczoną do profilaktyki 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).*

Wnioskodawca w ramach analizy AE oraz BIA założył jednak, że objęta szczepieniami zostanie kohorta 14-letnich dziewczynek zakładając, że szczepienia zostaną wprowadzone w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO). Zawężenie populacji docelowej przez Wnioskodawcę zostało oparte na rozwiązaniu zaproponowanym przez dr hab. n. med. Andrzeja Nowakowskiego (Nowakowski 2020). Zakładaną przez Wnioskodawcę strategią, która w opinii Wnioskodawcy pozwoli na wysoką wyszczepialność, jest podawanie szczepionki Cervarix razem z dawką przypominającą szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi, wpisaną w kalendarz szczepień obowiązkowych dla populacji w 14 r.ż. Powiązanie szczepień przeciwko HPV z kalendarzem szczepień obowiązkowych jest jednym z rozwiązań, nie stanowi natomiast jedynej możliwej strategii (szczegóły: rozdz. 3.2 oraz rozdz. 3.4.2).

<sup>10</sup> Załącznik do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. (poz. 117) w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2020/117/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/117/akt.pdf) (dostęp: 14.04.2021 r.).

Warto też zwrócić uwagę, że dawka przypominająca szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (Tdap) wg PSO 2021 jest zalecana dla osób w 14 r.ż<sup>11</sup>, zatem populacja, która powinna zostać uwzględniona w analizie wnioskodawcy to młodzież 13-letnia (tj. między 13-tymi a 14-tymi urodzinami).

Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami PSO 2021 szczepienia przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego należą do grupy szczepień zalecanych oraz rekomenduje się ich przeprowadzenie w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej oraz w ramach programów profilaktyki zdrowotnej (szczegóły: Tabela 6).

Jednym z oczekiwanych rezultatów NSO jest zaszczepienie przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania przeciwko HPV do końca 2028 r. Wśród działań wskazano:

*(...) Wprowadzenie refundacji szczepień przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) dla chłopców i dziewcząt w wieku dojrzewania.*

*Od 2021 r. rozpoczniemy proces szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) dziewcząt w wieku dojrzewania.*

*Od 2026 r. rozpoczniemy proces szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) chłopców w wieku dojrzewania (NSO 2020, s. 32).*

Organem odpowiedzialnym za wprowadzenie ww. działań jest Minister Zdrowia.

Zgodnie z Harmonogram wdrażania Narodowej Strategii Onkologicznej na rok 2020 pierwszym zadaniem związanym z wprowadzeniem szczepień przeciwko HPV było: *Przygotowanie rozwiązań legislacyjnych celem rozpoczęcia procesu szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)* (NSO 2020, s. 64). Na chwilę obecną nie zostały jednak opublikowane założenia procesu szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego.

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, przewodniczącego Zespołu Ministra Zdrowia ds. Narodowej Strategii Onkologicznej, szczepienia obejmą dziewczęta w wieku 12-14 lat, a od 2026 r. chłopców w wieku 12-14 lat. Rozważane jest doszczepienie starszych nastolatków.

Biorąc pod uwagę powyższe, założenia dot. populacji, w której technologia będzie stosowana, są związane z pewną niepewnością, zatem wskazane byłoby uwzględnienie całej populacji dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania zgodnie z zapisami NSO.

**Tabela 6. Zalecenia i uwagi dot. szczepienia przeciw HPV zgodnie z PSO 2021**

Szczepienie przeciw	Szczególnie zalecane	Uwagi
Ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) – domięśniowo lub podskórnie (według wskazań producenta szczepionki)	Szczególnie osobom przed inicjacją seksualną	Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki. Rekomenduje się przeprowadzanie szczepień w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej: – uchwała nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030 (M.P. poz. 189). Szczepienie zalecane do realizacji w ramach programów profilaktyki zdrowotnej.

### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Cervarix w ramach refundacji aptecznej za odpłatnością [REDAKOWANE]

Analitycy nie zgłaszają uwag do kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności wnioskowanego leku, który jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Obecnie zgodnie z PSO 2021 szczepienia przeciw HPV stanowią szczepienia zalecane. Natomiast, zgodnie z ustawą z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z 2020 r. poz. 1845 z późn. zm.) zalecane szczepienia ochronne są finansowane przez świadczeniobiorcę.<sup>12</sup>

W przypadku wprowadzenia szczepień lekiem Cervarix w ramach NSO źródło finansowania na chwilę obecną nie jest jednoznacznie określone. Zgodnie z wypowiedzią podsekretarza stanu Macieja Miłkowskiego,

<sup>11</sup> U osób, które ukończyły 14 rok życia, a nie otrzymały dawki przypominającej szczepionki przeciw BŁONICY, TĘŻCOWI i KRZTUŚCOWI (Tdap), należy podać brakującą dawkę szczepienia przypominającego, nie później niż do ukończenia 19 roku życia.

<sup>12</sup> Osoba poddająca się zalecanemu szczepieniu ochronnemu ponosi koszty zakupu szczepionki. (Źródło: Art. 19 ust. 7 ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z 2020 r. poz. 1845 z późn. zm.) <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20082341570/U/D20081570Lj.pdf> (dostęp: 14.04.2021 r.).

przedstawioną podczas konferencji „Priorytety w ochronie zdrowia 2021”, rozważaną opcją jest refundacja apteczna szczepionki przeciwko HPV za częściową odpłatnością pacjenta. Minister zaznaczył, że: *Być może za 6 lat, o których mówi NSO, jeśli będziemy mieć takie możliwości, zmienią się zasady jej finansowania*<sup>13</sup>. Natomiast w opinii eksperta, Prof. P. Rutkowskiego, rozważane są także inne warianty (rozdz. 3.4.2, Tabela 11). W ramach NSO przewidziano środki pozwalające na zrealizowanie założonych działań zarówno z budżetu państwa jak i przez NFZ.

### Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cervarix zakładają utworzenie nowej grupy limitowej dla szczepionek przeciwko HPV.

### Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cervarix nie obejmują instrumentów dzielenia ryzyka.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

*Wirus brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus – HPV) jest bezotoczkowym wirusem DNA. (...) HPV zakaża komórki podstawne naskórka i nabłonka płaskiego. Przy niewielkim nasileniu replikacji zakażenie jest latentne. W trakcie dojrzewania i różnicowania się zakażonych komórek replikacja się nasila, komórki ulegają transformacji i powstają egzofityczne zmiany będące manifestacją kliniczną zakażenia HPV. Niedobory odporności komórkowej sprzyjają namnażaniu się HPV, utrudniają samoistną eradykację zakażenia oraz są przyczyną oporności na leczenie oraz nawrotów zmian chorobowych.*

*Poszczególne typy HPV wykazują predylekcję do określonych okolic ciała i w związku z tym zmiany wywołane przez HPV podzielono na:*

- *skórne – występujące poza okolicą zewnętrznych narządów płciowych*
- *lokalizujące się w okolicy zewnętrznych narządów płciowych i odbytu lub w obrębie innych błon śluzowych (jamy ustnej i gardła, krtani).*

*Źródło: Szczekli 2018*

*Do głównych czynników ryzyka zakażenia HPV należą: wczesny wiek inicjacji seksualnej, liczba partnerów/partnerek seksualnych, seks analny, współistnienie innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, palenie tytoniu, antykoncepcja hormonalna, osłabienie odporności (np. infekcja HIV czy leki zmniejszające odporność).*

*Źródło: Raport AOTMiT HPV 2019*

### Klasyfikacja

*Istnieje ponad 100 typów HPV, które prowadzą do zakażenia w obrębie skóry i błon śluzowych. Zidentyfikowano ok. 40 typów wirusa, które są odpowiedzialne za zakażenia narządów moczowo-płciowych kobiet i mężczyzn. Większość z nich jest relatywnie nieszkodliwych.*

- *Typy wysokoonkogenne – rozpoznano co najmniej 13 typów HPV, które klasyfikowane są jako wysokoonkogenne. W populacji europejskiej szczególne znaczenie ma 8 typów (16, 18, 31, 33, 35, 45, 56 i 58), przy czym dwa pierwsze typy – 16 i 18 – są odpowiedzialne aż za 73% wszystkich przypadków RSzM. Należy podkreślić, że poza rozwojem RSzM, zakażenia tymi wirusami mogą prowadzić również do innych nowotworów, w tym m.in. odbytu, prącia, sromu a także jamy ustnej i krtani.*
- *Typy niskoonkogenne – niskoonkogenne typy HPV, w szczególności typy 6 i 11, są odpowiedzialne za powstawanie brodawek narządów moczowo-płciowych (kłykcin kończystych – mięsistych zmian rozrostowych bez cech nowotworzenia). W rzadkich przypadkach przeniesienia zakażenia tymi typami wirusa z matek na noworodki może dojść do rozwoju zespołu RRP (recurrent respiratory papillomatosis), czyli nawracającej brodawczakowości układu oddechowego.*

*Źródło: Raport AOTMiT HPV 2019*

<sup>13</sup> Konferencja „Priorytety w ochronie zdrowia 2021”, Sesja: „Eliminacja nowotworów zależnych od zakażenia HPV. Jak zrealizować zaplanowane szczepienia profilaktyczne?” <https://www.termedia.pl/mz/Z-niecierpliwoscia-czekamy-na-szczepienia-przeciwko-wirusowi-brodawczaka-ludzkiego-41281.html> (dostęp: 20.04.2021 r.).



## Obraz kliniczny

Zakażenie HPV może być bezobjawowe, skąpoobjawowe lub jawne klinicznie. Zmiany chorobowe w zakażonej okolicy z reguły rosną powoli (szybciej u osób z niedoborem odporności). Blisko w 90% przypadków dochodzi do samoistnego wyleczenia.

Źródło: Szczeklik 2018

## Rozpoznanie

Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego. W razie podejrzenia przemiany nowotworowej wykonuje się badania cytologiczne i histologiczne. (...) Konieczne są okresowe badania cytologiczne kobiet oraz kolposkopia w przypadku stwierdzenia nieprawidłowego obrazu mikroskopowego (śródnabłonkowej dysplazji małego lub dużego stopnia) oraz anoskopia u mężczyzn z kłykciami okolicy odbytu. U chorych z zakażeniem HPV wskazane jest wykonanie badań w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową: kiły, zakażeń HIV, HBV i HCV oraz chlamydiozy i rzeżączki.

Źródło: Szczeklik 2018

## Epidemiologia

Na podstawie danych z raportu ICO 2019, w tabeli poniżej została przedstawiona epidemiologia raka szyjki macicy w Polsce.<sup>14</sup>

**Tabela 7. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka szyjki macicy w Polsce na podstawie danych ICO 2018**

Wskaźnik	2018
Roczna liczba nowych zachorowań	3 220
Całkowita liczba zachorowań na 100 tys. mieszkańców	16,3
Wskaźnik zachorowań standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	9,4
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 75 lat*	1
Roczna liczba zgonów	1 947
Wskaźnik liczby zgonów na 100 tys. mieszkańców	9,9
Wskaźnik zgonów standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	4,9
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 75 lat	0,6

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

## Leczenie

Nie ma leku aktywnego wobec HPV, stosuje się leczenie miejscowe zmian chorobowych:

- inwazyjne – wycięcie chirurgiczne, krioterapia, elektrokoagulacja, laseroterapia,
- zachowawcze – polegające na miejscowym stosowaniu
  - immunomodulatorów (interferon  $\alpha$ , imikwimod)
  - leków antyproliferacyjnych (podofilotoksyna, 5-fluorouracyl)
  - leków keratolitycznych (kwas salicylowy, kwas trichlorooctowy, kwas dwuchlorooctowy)
  - sinekatechiny (lek o złożonym mechanizmie działania).

Leki działające miejscowo są przeciwwskazane w zmianach dysplastycznych i nowotworowych.

Źródło: Szczeklik 2018

## Zapobieganie

Ryzyko zakażenia HPV można zmniejszyć, ograniczając liczbę partnerów seksualnych. Również używanie prezerwatyw redukuje ryzyko zakażenia, ale nie eliminuje go całkowicie. Wszystkie wymienione wyżej działania są niezbędnie konieczne, niemniej jednak jedyną skuteczną formę profilaktyki pierwotnej zakażenia HPV stanowią szczepienia ochronne.

Źródło: Raport AOTMiT HPV 2019

<sup>14</sup> <http://www.hpvcntr.net/statistics/reports/POL.pdf>

Program profilaktyki raka szyjki macicy adresowany jest do kobiet w wieku 25-59 lat i polega na wykonaniu badania cytologicznego w interwale raz na trzy lata w ramach programu zdrowotnego finansowanego ze środków NFZ. Procent objęcia populacji programem wyniósł w 2016 r. 20,50%, w 2017 r. 18,73%, a w 2018 r. 17,11%<sup>27</sup>. Odsetek objęcia populacji badaniami cytologicznymi w Polsce jest niedoszacowany, z powodu braku rejestracji badań wykonywanych prywatnie.

Źródło: NSO 2020

Szczepionki zawierają rekombinowane, oczyszczone białko wchodzące w skład cząsteczki HPV, należą do kategorii „nieżywych”. Nie zawierają DNA wirusa. W skład szczepionki 2-walentnej wchodzi antygeny typów HPV-16 i HPV-18 (odpowiedzialne za raka szyjki macicy, pochwy i sromu), a 4-walentnej – HPV-16 i HPV-18 oraz dodatkowo HPV-6 i HPV-11 (odpowiedzialne za brodawki narządów płciowych [kłykciny kończyste]). W skład szczepionki 9-walentnej wchodzi antygeny typów HPV-6 i HPV-11 (odpowiedzialne za brodawki narządów płciowych [kłykciny kończyste]) oraz HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52, HPV-58 (odpowiedzialne za raka szyjki macicy, pochwy i sromu).

Szczepienie jest zalecane nastoletnim dziewczętom i kobietom do 26. r.ż., optymalnie przed podjęciem aktywności seksualnej – w celu profilaktyki zmian przedrakowych szyjki macicy i raka tego narządu związanych z zakażeniem HPV (głównie HPV-16 i HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52, HPV-58).

Przed szczepieniem dorosłych, aktywnych seksualnie kobiet należy zlecić badanie ginekologiczne w celu wykluczenia patologicznych zmian szyjki macicy (cytologia). Szczepienie nie eliminuje całkowicie ryzyka rozwoju raka narządów płciowych, dlatego nie zwalnia z konieczności regularnego, okresowego wykonywania przesiewowego badania cytologicznego. Szczepionki 4-walentna i 9-walentna dodatkowo uodparniają przeciwko HPV-6 i HPV-11, które wywołują brodawki narządów płciowych u obu płci.

Źródło: Szczekliki 2018

Do czerwca 2020 r. 107 (55%) państw członkowskich Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO) wprowadziło szczepienia przeciwko wirusowi HPV. Regiony z najwyższym odsetkiem szczepień to obie Ameryki oraz Europa gdzie szczepienia wykonuje się odpowiednio w 85% oraz 77% krajów.



Rycina 1. Państwa członkowskie WHO, w których szczepienia przeciwko wirusowi HPV są objęte krajowym programem szczepień, stan na czerwiec 2020 r. (Źródło: Bruni 2021, s. 3).

Organizacja wprowadzanych programów szczepień oraz osiągany wskaźnik wyszczepialności jest bardzo zróżnicowany.

Do 2019 r. prawie jedna trzecia programów (33 ze 107) była neutralna pod względem płci – zarówno dziewczęta, jak i chłopcy otrzymują szczepionkę. 79% z nich została wprowadzona w krajach o wysokim poziomie dochodów (ang. high income countries), natomiast 21% w krajach o średniowysokim dochodzie (ang. upper-middle-income countries).

Większość programów (47%) obejmowała 12-latków jako główny cel szczepień, zarówno jako pojedynczą kohortę lub w połączeniu z innymi grupami wiekowymi. W krajach o niskim i średnich dochodach szczepieniami objęte były młodsze dziewczęta (9-10 lat) niż w krajach o wysokich dochodach (11-13 lat).

W przypadku 59% programów szczepienia były wykonywane za pośrednictwem szkół – jako główna strategia lub w połączeniu ze szczepieniami w placówkach medycznych. W krajach o wysokim poziomie dochodów programy w szkołach i placówkach medycznych występowały z podobną częstością, ich udział wyniósł odpowiednio 39% oraz 48%. W krajach o niskim i średnim dochodzie niemal wszystkie programy wykonano w wyłącznie w szkołach lub w ramach modelu mieszanego (90%).

Większość krajów stosuje harmonogram obejmujący dwie dawki szczepień z 6-miesięczną przerwą, chociaż rosnąca liczba krajów (siedem) zgłasza stosowanie 12-miesięcznej przerwy pomiędzy pierwszą i drugą dawką (Chile, Gambia, Indonezja, Malawi, Wyspy Salomona, Zambia i Zimbabwe). Tylko trzy kraje (Bahamy, Japonia i Singapur) nadal zalecają schemat trzech dawek dla dzieci w wieku poniżej 15 lat.

W 2019 roku 76% programów stosowało podejście oparte na pojedynczej kohorcie, w oparciu o wiek lub poziom klasy szkolnej, odpowiednio 60% i 40%. Co najmniej 18 programów zmieniło strategię szczepień z modelu wielokohortowego (ang. multiple-cohort strategy) na pojedynczą kohortę, podczas gdy w 9 postąpiono odwrotnie. Większość krajów (87%) zmieniła kryteria kwalifikacji co najmniej raz (między kohortą pojedynczą a wielokohortową lub między podejściem opartym o wiek a klasą szkolną), 61% z w przeciągu pierwszych dwóch lat trwania programu.

W 2019 r. średni odsetek zaszczepionych wyniósł 67% dla pierwszej dawki oraz 53% dla dawki końcowej. Tylko 5 (6% krajów) osiągnęło wyszczepialność dawką końcową na poziomie wyższym niż 90%, w 22 krajach (22%) odsetek zaszczepionych wyniósł równo lub powyżej 75%, natomiast dla 35 (40%) krajów odnotowana wyszczepialność dla dawki końcowej wyniosła 50% lub mniej.

Programy, które przeprowadzono w szkołach oraz szczepienie pojedynczych kohort osiągało średnio lepsze wyniki uwzględniając dane dla dawki końcowej (odpowiednio 56% i 58%) niż programy realizowane w placówkach medycznych (38%).

Wyniki analizy danych WHO i UNICEF wskazują, że poziom wyszczepialności w przeciągu pierwszych dwóch lat trwania programu szczepień przeciwko wirusowi HPV jest silnym predyktorem poziomu odsetka zaszczepionych w latach kolejnych. Wzrost odsetka zaszczepionych jest raczej ograniczony.

### **Szczepienia przeciwko wirusowi HPV – WHO region europejski (2018-2019)**

Krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi HPV istnieją w 46 (87%) krajach, z czego w 38 (83%) finansowanie jest pełne, w 2 (4%) finansowanie jest częściowe (Francja, Księstwo Monako), natomiast w 6 (13%) krajach brak finansowania ze środków publicznych. Sprawozdawana wyszczepialność wyniosła od 4% do 99%<sup>15</sup> (n=30) w latach 2018-2019. We Francji, gdzie wprowadzono współpłacenie, odnotowana wyszczepialność wyniosła 24% (dawka końcowa) w 2019 r. Dane dla Księstwa Monako nie są sprawozdawane.

W 2019 r. oszacowany odsetek zaszczepionych ważony wielkością populacji dla regionu EURO stanowił 33% (95% CI: 17%; 52%, n=29) dla pierwszej dawki oraz 24% (95% CI: 12%; 41%, n=32) dla dawki końcowej.

Wiek kohort podstawowych był zróżnicowany w 46 krajach, szczepienia HPV były rekomendowane dla 12-latków (n=16, 35% krajów), 11-latków (n=11, 24%), 9-latków (n=6, 20%), 13-latków (n=5, 11%), 10-latków (n=4, 9%) oraz 14-latków (n=1, 2%).

Wśród 40 krajów finansujących szczepienia przeciwko wirusowi HPV ze środków publicznych, 17 (43%) krajów zrealizowało szczepienia wyłącznie w szkołach, 16 (40%) krajów szczepienia przeprowadziła jedynie w placówkach medycznych. Natomiast, w Słowenii, Hiszpanii, Szwajcarii i Uzbekistanie programy HPV zostały zrealizowane za pośrednictwem szkół i placówek medycznych. Dla pozostałych trzech krajów (Mołdawia, Czarnogóra, Armenia) nie były dostępne żadne informacje na temat miejsca szczepień przeciwko wirusowi HPV.

Źródło: Bruni 2021, Bonanni 2020

### **Rokowanie**

*W przypadku zmian nienowotworowych u osób z prawidłową odpornością rokowanie jest dobre, natomiast w nowotworach złośliwych, w których etiopatogenezie uczestniczy HPV, zależy od stopnia zaawansowania w chwili rozpoznania i możliwości leczenia.*

Źródło: Szczeklik 2018

<sup>15</sup> Wynik dla Turkmenistanu. Wyszczepialność powyżej 100% ograniczony do 99%. Może wskazywać na problemy z dokładnością danych (źródło: Bruni 2021).

## Rak szyjki macicy (RSzM)

RSzM jest pierwszym spośród nowotworów występujących u ludzi, którego czynniki ryzyka zidentyfikowano jako konieczne do jego rozwoju. Są nimi HPV o wysokim potencjale rakotwórczym, przenoszone drogą płciową i wywołujące przewlekłe zakażenie. Inne czynniki ryzyka obejmują: wiek między 45 a 55 r.ż., liczne porody, niski status socjoekonomiczny, niewłaściwą dietę (ubogą w witaminę C), obecność nowotworu w rodzinie.

RSzM na żadnym z etapów swojego rozwoju nie daje charakterystycznych objawów klinicznych. Zależą one od stopnia zaawansowania nowotworu i umiejscowienia przerzutów. Uplawy i krwawienia z dróg rodnych są objawami bardzo częstych chorób nienowotworowych i są przyczyną najczęstszego zgłaszania się do ginekologów. Te niespecyficzne objawy towarzyszą stanom zapalnym pochwy i zaburzeniom hormonalnym, które mogą występować w każdym wieku. W przypadkach raka występują one w wyższych stadiach zaawansowania choroby. Bóle podbrzusza, okolicy krzyżowej czy stawów biodrowych również są objawami wielu innych chorób. W raku również występują one w wyższych stadiach zaawansowania. W fazie choroby z przerzutami objawy zależą od miejsca przerzutu czy nacieku (duszności, krwioplucie, bóle, ograniczenie wydolności nerek, wątroby i inne). Stany przedrakowe i wczesne stadia zaawansowania przebiegają bezobjawowo. Stąd badania przesiewowe RSzM dotyczą kobiet bezobjawowych.

### Klasyfikacja:

Stany przedrakowe w szyjce macicy określa się jako śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy – w skrócie od angielskich słów: CIN. Może ulegać regresji, progresji lub utrzymywać się w niezmienionej postaci. Wyróżnia się 3 stopnie CIN w zależności od nasilenia zmian komórek oraz ryzyka przemiany w raka inwazyjnego:

- CIN I – neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy I stopnia (najłagodniejsze zmiany komórek),
- CIN II – neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy II stopnia (średnie przemiany komórek),
- CIN III – neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy III stopnia (największe przemiany komórek – najbardziej złośliwe).

Klasyfikacja klinicznego zaawansowania RSzM wyróżnia IV stopnie zaawansowania raka, gdzie przykładowo stopień I to nowotwór ograniczony wyłącznie do szyjki macicy, a już stopień IV oznacza bardzo zaawansowaną chorobę i zajęcie narządów sąsiednich, takich jak pęcherz moczowy czy odbytnica, lub odległe przerzuty.

### Rozpoznanie:

Podstawą rozpoznania jest wynik badania mikroskopowego. Określeniu stopnia zaawansowania raka służą: badanie ginekologiczne, badanie radiologiczne klatki piersiowej, badanie USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, morfologia krwi, badanie moczu, cystoskopia, rektoskopia, badanie radiologiczne kości, wyłyżeczkowanie jamy macicy lub ewentualnie histeroskopia, wyłyżeczkowanie kanału szyjki wraz z pobraniem rozmazów komórkowych ze sklepień pochwy lub konizacja.

Podstawą profilaktyki inwazyjnego RSzM jest wykrywanie choroby na etapie stanu przedrakowego. W tym celu stosuje się: test cytologiczny, badanie kolposkopowe, weryfikację mikroskopową (biopsję diagnostyczną).

### Leczenie:

Stany przedrakowe: Metody lecznicze stosowane w zmianach śródnabłonkowych można podzielić na niszczące i chirurgiczne. W ostatnich latach coraz rzadziej stosowane są takie metody, jak krioterapia, niszczenie laserem, elektrokoagulacja (niszczenie prądem). Wadą tych metod jest brak materiału do ostatecznego rozpoznania, jaki uzyskujemy dzięki metodom chirurgicznym. Celem metod chirurgicznych jest wycięcie zmiany w granicach zdrowych tkanek.

Wybór metody leczniczej w stanie przedrakowym nie zależy od wieku chorej. Metody oszczędzające są bardziej zasadne u chorych starszych, u których często współistnieją inne choroby, a zabieg oszczędzający jest mniej obciążający niż dawniej powszechnie zalecane proste wycięcie macicy w stopniu CIN 3. Czasami nadal konieczne jest wykonanie prostego wycięcia macicy z powodu zmian śródnabłonkowych dużego stopnia.

Przy zmianach śródnabłonkowych pochodzenia gruczołowego zmiana zlokalizowana jest zwykle w kanale szyjki macicy, częściej bywa wieloogniskowa (5-15%) i częściej zajmuje gruczoły wewnątrzszyjkowe. Są to czynniki skłaniające do planowania rozleglejszego zabiegu oszczędzającego. Również bardziej zasadny jest wybór metody cięcia chirurgicznego niż cięcie pętlą elektryczną w celu uniknięcia zniszczenia granic ważnych przy określeniu doszczętnego wycięcia zmiany. RSzM:

Obecnie w leczeniu RSzM stosuje się 3 metody: chirurgia, radioterapia, chemioterapia lub łączy się te metody. Wybór metody leczenia podejmuje się po uwzględnieniu stopnia zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego chorej, wieku, chorób współistniejących oraz innych czynników rokowniczych. Brana jest również pod uwagę



obecność innych chorób w obrębie narządu rodowego, które mogłyby wniknąć przebieg leczenia. Decyzję o wyborze metody powinien podjąć zespół złożony z lekarzy: ginekologa, radioterapeuty i onkologa klinicznego. We wczesnych postaciach raka stosuje się chirurgię, radioterapię lub skojarzenie tych dwóch metod.

Źródło: Raport AOTMiT HPV 2019

### Epidemiologia RSzM

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w roku 2018, RSzM był w Polsce siódmym co do częstości nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet (po raku piersi, płuca, trzonu macicy, okrężnicy, jajnika oraz tarczycy). RSzM odpowiadał w badanym okresie za 2,8% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet ogółem. Standaryzowana zachorowalność (ESP2013) na nowotwory złośliwe szyjki macicy w 2018 r. wynosiła  $11/10^5$ .

Źródło: KRN 2018

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane odnoszące się do obecnej sytuacji refundacyjnej przedstawiono w rozdziale 3.5 niniejszego opracowania. Poniżej przedstawiono oszacowania dotyczące populacji, u której technologia wnioskowana może zostać zastosowana oraz populacji docelowej.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Według prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej, optymalny wiek dziewcząt i chłopców podlegających szczepieniom wynosi 9-14 lat – przed inicjacją seksualną. Prof. dr hab. n. med. Robert Jach, Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, również wskazał przedział wiekowy 9-14 lat, natomiast w przypadku wystąpienia opóźnień cyklu szczepienia jako górną granicę wskazał 17 rok życia. Z kolei w opinii prof. dr hab. n. med. Włodzimierza Sawickiego, Prezesa Elekta Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, szczepieniu mogą być poddani zarówno chłopcy jak i dziewczęta od 9 r. ż. do nawet 15 r.ż., przed ekspozycją na HPV na drodze kontaktu seksualnego. Prezes PTGO zaznaczył również konieczność konsultacji z Towarzystwami Pediatricznymi w celu ustalenia optymalnego wieku rozpoczęcia stosowania szczepionki.

Eksperti kliniczni oszacowania wielkości populacji docelowej oparli o dane GUS z 2019 r. (GUS 2019), zgodnie z oszacowaniami liczebność osób kwalifikujących się do szczepienia wyniesie ok. 2,3-3,5 mln, natomiast odsetek osób u których produkt leczniczy Cervarix zostałby zastosowany po objęciu refundacją stanowi 60-100%.

Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego, wysoki odsetek osób zaszczepionych jest możliwy wyłącznie w przypadku wprowadzenia programu populacyjnego: *Dla uzyskania wyszczepialności powyżej 60% tak jak zakłada program NSO potrzebujemy zdynamizowania programu szczepień. Jest to możliwe jedynie dzięki programowi populacyjnemu a nie refundacji. Stosowanie programu populacyjnego w ramach POZ daje dużą szansę na osiągnięcie zakładanego wyniku 60%* (rozd. 3.4.2). W przypadku refundacji aptecznej ocenianej technologii i braku wprowadzenia programu populacyjnego, oszacowane przez eksperta klinicznego odsetki wynoszą maksymalnie 20% dla dziewczynek oraz 5% dla chłopców.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Oszacowania ekspertów dot. liczebności populacji docelowej

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. n. med. Robert Jach Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy	Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes Elekta Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Osoby po ukończeniu 9. roku życia w Polsce kwalifikujące się do szczepienia	Obecna liczba osób w Polsce	Wiek 9-14: 2 300 000*	9-14 r.ż.: 2 448 496** 9-17 r.ż.: 3 516 436**	Ok. 2,5-3,0 mln <sup>^</sup>
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby	Minimum 60% wg NSO	100%**	Ok. 70% <sup>^</sup>

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. n. med. Robert Jach Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy	Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
	stosowana po objęciu refundacją			
Dziewczynki po ukończeniu 9. roku życia w Polsce kwalifikujący się do szczepienia	Obecna liczba osób w Polsce	Wiek 9-14: 1 200 000*	9-14 r.ż.: 1 192 874** 9-17 r.ż.: 1 713 018**	Ok. 1,2 mln <sup>^</sup>
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Minimum 60%	100%**	Ok. 70% <sup>^</sup>
Chłopcy po ukończeniu 9. roku życia w Polsce kwalifikujący się do szczepienia	Obecna liczba osób w Polsce	Wiek 9-14: 1 100 000*	9-14 r.ż.: 1 255 622** 9-17 r.ż.: 1 803 418**	Ok. 1,5 mln <sup>^</sup>
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Minimum 60%	100%**	Ok. 70% <sup>^</sup>
Proszę o określenie w jakim przedziale wiekowym (od do) powinni znajdować się dziewczęta i chłopcy podlegający szczepieniu?#		Według mojej wiedzy optymalny byłby wiek 9 – 14 lat czyli przed inicjacją seksualną. Według danych IMiDz nawet 50% młodzieży rozpoczyna współżycie od 15 r.ż.	9-14 r.ż. (w razie opóźnień w cyklu szczepienia do 17 r.ż.).	Szczepieniu mogą być poddani dziewczęta i chłopcy od 9. roku optymalnie do czasu potencjalnej ekspozycji na zakażenia HPV czyli rozpoczęcia inicjacji seksualnej. Dokładny wiek zastosowania szczepionki powinien być jednak skonsultowany z Towarzystwami Pediatrycznymi, celem ustalenia czy wiek 9 lat jest optymalny do rozpoczęcia stosowania szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, czy może ten czas powinien być nieco przesunięty do ukończenia 12-13 roku życia, a nawet 15 zgodnie z większością publikowanych wyników prowadzonych badań. Idealnym jest zaszczepienie pacjentki przed ekspozycją na HPV na drodze kontaktu seksualnego, ponieważ potencjalne korzyści prawdopodobnie maleją wraz ze wzrostem liczby partnerów seksualnych.
Odsetek osób w danym wieku, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Dziewczęta Wiek 9-16	Maks. 20% <sup>^^</sup>	100%	b.d.
	Chłopcy Wiek 9-16	Maks. 5% <sup>^^</sup>	100%	

b.d. – brak danych; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego (ang. human papilloma virus); IMiDz – Instytut Matki i Dziecka; NSO – Narodowa strategia onkologiczna

\* Źródło: Dane GUS z 2019 r.

\*\* Źródło: GUS, Charakterystyka produktu leczniczego Cervarix, szacunki własne

<sup>^</sup> Źródło: Polska w liczbach – GUS 2019 oraz szacunki własne

<sup>^^</sup> Źródło: Szacunki własne. W opinii eksperta: Przy programie populacyjnym istnieje możliwość zaszczepienia 60% populacji w wieku 9 - 14 lat jak zakłada NSO. Przy refundacji moim zdaniem ten odsetek będzie znacznie niższy i nie przekroczy 20% dla dziewcząt i 5% dla chłopców. Z definicji skuteczności epidemiologicznej program profilaktyki pierwotnej aby być skutecznym musi minimalnie objąć 60% populacji.

#Program wieloletni pn. Narodowa strategia onkologiczna na lata 2020-2030 zakłada, że proces szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) obejmie chłopców i dziewczęta w wieku dojrzewania (w programie nie doprecyzowano tego wieku), natomiast zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym populacja docelowa obejmuje osoby od ukończenia 9. roku życia.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej:

- European Society for Medical Oncology, <https://www.esmo.org/guidelines>;
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer, <https://www.eortc.org/guidelines/>;
- National Comprehensive Cancer Network, [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site);
- American Society of Clinical Oncology, <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/>;
- New Zealand Guidelines Group, [www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, <https://www.ptgin.pl>
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, <https://ptgo.pl>
- Polskie Towarzystwo Pediatryczne, <https://ptp.edu.pl>
- Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, <https://ptidik.pl>
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>;
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality, <http://www.guideline.gov> ;
- wyszukiwarka internetowa Google ([www.google.pl](http://www.google.pl)).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20 kwietnia 2021 r. i ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2017-2021. Odnaleziono 3 rekomendacje polskie: Program Szczepień Ochronnych na rok 2021, stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSZM) z 2018 r., zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO) z 2017 r., oraz 11 rekomendacji zagranicznych: European Federation for Colposcopy - European Society of Gynaecological Oncology (EFC – ESGO) z lat 2019-2020, European Cancer Organisation (ECO) z 2020 r., European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) z 2020 r., World Health Organization (WHO) z 2017 r., Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) z 2019 r., American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) z 2020 r., American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2017 r., American Cancer Society (ACS) z 2020 r., Advisory Committee Statement-National Advisory Committee on Immunization (ACS-NACI) z 2017 r., Italian Society of Colposcopy–Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV) z 2020 r. i the Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) z 2019 r.

Szczepienia przeciwko HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych szczególnie osobom przed inicjacją seksualną, na 2021 r. w Polsce, ale niefinansowanych. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego rekomenduje przeprowadzenie szczepień w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej. Według PTKiPSZM z 2018 r. i PTGO z 2017 r. szczepienie przeciwko HPV stanowi zalecany element profilaktyki pierwotnej, również bez wskazania na płeć czy wiek. **Wytyczne polskie nie wskazują na konkretne szczepionki w swoich zaleceniach.**

Wszystkie wytyczne zagraniczne również wskazują szczepienia przeciwko HPV jako ważny element profilaktyki przed m.in. rakiem szyjki macicy. Odnalezione zalecenia rekomendują wykonywanie szczepień jak najwcześniej, z uwagi na optymalną odpowiedź immunologiczną, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Według rekomendacji EFC- ESGO 2019-2020 **kluczowa jest ochrona przed chorobami związanymi z serotypami HPV 16/18**, ponieważ te dwa podtypy powodują największe obciążenie chorobą. W przypadku osób zaszczepionych

szczepionkami pierwszej generacji (czterowalentną Gardasil i **dwuwalentną Cervarix**) możliwe jest zaszczepienie powtórne szczepionką drugiej generacji (dziewięciowalentną), co zapewnia ochronę w sumie przed 7 (5) serotypami HPV, jednakże stosunek kosztów i efektów zdrowotnych nie pozwala na rekomendację tego układu szczepień w programach populacyjnych.

Wytyczne ECO 2020 nie podają konkretnych szczepionek, jakie powinny być stosowane, zaznaczają jedynie, że wykazano stuprocentową skuteczność szczepionki czterowalentnej (Gardasil) w ciągu 12 lat po zaszczepieniu w czterech krajach skandynawskich (w dużej próbie zaszczepionych kobiet nie stwierdzono przypadków dysplazji szyjki macicy wysokiego stopnia powiązanej z HPV typu 16 lub 18).

Zalecenia ECDC 2020 z kolei wskazują na dużą skuteczność 9-walentnej szczepionki przeciwko HPV (w zapobieganiu przetrwałej infekcji HPV i zmianom szyjki macicy o wysokim stopniu złośliwości lub gorszym spowodowanym przez dodatkowe serotypy HPV 31, 33, 45, 52 i 58, 6, 11, 16 i 18 u kobiet w wieku 16–26 lat oraz w zapobieganiu uporczywym zakażeniom HPV, brodawkom narządów płciowych i zmianom śród nabłonkowym odbytu wysokiego stopnia wywołanym przez serotypy HPV: 6, 11, 16 i 18 wśród mężczyzn w wieku 16–26 lat). Według ECDC 2020 9-walentna szczepionka jest równoważna czterowalentnej szczepionce (odnośnie ochrony przed serotypami 6, 11, 16 i 18) oraz wywołuje silniejszą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowym serotypom 31, 33, 45, 52 i 58 w porównaniu ze szczepionką czterowalentną. Z kolei czterowalentna szczepionka zmniejsza ryzyko przetrwałych zakażeń HPV, brodawek narządów płciowych i zmian śród nabłonkowych odbytu wysokiego stopnia u mężczyzn w wieku 16–26 lat (w tym mężczyzn homoseksualnych, podczas gdy danych dotyczących skuteczności **2-walentnej** u mężczyzn nie odnaleziono). Dodatkowo wskazują na równoważność czterowalentnych i **2-walentnych** szczepionek podawanych mężczyznom w porównaniu do kobiet oraz wyższą immunogenność czterowalentnych i **2-walentnych** podawanych mężczyznom w wieku 9–15 lat w porównaniu do kobiet w wieku 16–26 lat pod kątem określonych typów HPV zawartych w każdej szczepionce.

Według WHO 2017 dostępne dowody sugerują, że preparaty **2-**, **4-** oraz **9-walentne** charakteryzują się porównywalną immunogennością oraz skutecznością w prewencji RSzM. Ponadto dane w zakresie bezpieczeństwa, immunogenności i skuteczności zamiennego stosowania trzech dostępnych obecnie preparatów szczepionkowych są ograniczone.

W opinii kanadyjskich wytycznych ASC-NACI 2017 każda z obecnie zarejestrowanych w Kanadzie szczepionek przeciwko HPV może być stosowana zgodnie z zalecanym harmonogramem szczepień. Szczepienia przeciwko HPV mogą być przeprowadzane przy zastosowaniu preparatów **2-**, **4-** lub **9-walentnych** wśród kobiet oraz przy użyciu preparatów **4-** lub **9-walentnych** wśród mężczyzn.

Włoskie zalecenia SIC-PCV 2020 wskazują, że wszystkie trzy dostępne szczepionki oferują porównywalną immunogenność i skuteczność w profilaktyce raka szyjki macicy, ponadto posiadają bardzo dobre profile bezpieczeństwa. Zarówno szczepionki **2vHPV** jak i **4vHPV** wykazały wysoką skuteczność w badaniach klinicznych w zapobieganiu zmianom związanym z HPV 16/18; szczepionka **4vHPV** jest również skuteczna w zapobieganiu kłykcinom narządów płciowych i innym uszkodzeniom narządów płciowych. Ponadto obie szczepionki wykazały skuteczność kliniczną u kobiet do 45 roku życia, a trwałą immunogenność wobec **2vHPV** obserwowano u kobiet do 55. roku życia. Szczepionka **9vHPV** w znaczący sposób zapewnia dodatkową ochronę przed chorobami szyjki macicy, sromu i pochwy związanymi z docelowymi genotypami HPV zawartymi w szczepionce. W przypadku braku ograniczeń związanych z dostępnością i kosztów, SIC-PCV 2020 zaleca szczepionkę **9** walentną.

W USA jedyną obecnie dostępną szczepionką jest szczepionka **9-walentna** (Gardasil 9), stąd odnalezione zalecenia (ACIP 2019, ASCO 2017, ACOG 2020, ACS 2020) nie odnoszą się do szczepionki **dwuwalentnej Cervarix**. Również w Australii według RANZCOG z 2019 obecnie finansowane są rutynowe szczepienia szkolne chłopców i dziewcząt w wieku 12–13 lat za pomocą szczepionki **9-walentnej** (Gardasil 9).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących szczepień HPV

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PSO 2021 (Polska)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Zalecenia do realizacji szczepień w Polsce przygotowuje: Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy MZ oraz Rada Sanitarno-Epidemiologiczna przy Głównym Inspektorze Sanitarnym (GIS). Rekomendacje wynikają z analizy krajowych danych o zachorowaniach na poszczególne choroby zakaźne i zakażenia. Uwzględniają również zalecenia i raporty Komitetu Doradczego ds. Szczepień Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób oraz WHO.</p> <p>Według Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 szczepienia przeciwko HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia, szczególnie osobom przed inicjacją seksualną. Komunikat rekomenduje przeprowadzenie szczepień w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej. Jest to szczepienie zalecane do realizacji w ramach programów profilaktyki zdrowotnej.</p> <p>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>
<p><b>PTKiPSZM 2018 (Polska)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy dotyczące szczepień profilaktycznych przeciwko HPV</p> <p>Szczepienia przeciwko HPV stanowią element profilaktyki pierwotnej m.in., raka szyjki macicy. <i>Szczepienie należy proponować i prowadzić zgodnie z kalendarzem szczepień zalecanych. Bezpieczeństwo szczepionek zostało udowodnione w badaniach klinicznych i obserwacyjnych milionów osób zaszczepionych. Szczepienia profilaktyczne nie zwalniają z badań profilaktyki drugorzędowej (skrining).</i></p> <p>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>
<p><b>PTGO 2017 (Polska)</b></p> <p>Konflikt interesów: nie przedstawiono informacji</p>	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy</p> <p><i>Szczepienie przeciwko HPV zapobiega zakażeniu konkretnymi typami wirusa, a w konsekwencji rozwojowi raka na podłożu zakażenia danym typem. (...)Szczepionki przeciwko zakażeniu HPV uważane są obecnie za pierwsze szczepionki onkologiczne. Od 2007 w wielu rozwiniętych krajach istnieją programy szczepień oraz rekomendacje dotyczące szczepień profilaktycznych przeciwko HPV. Szczepionki przeciwko HPV mają przede wszystkim zapobiegać rozwojowi RSM i innych raków narządów płciowych. Dlatego ich skuteczność może być mierzona wyłącznie w długiej perspektywie czasowej, w której odpowiednio duża kohorta zaszczepionych nastolatek osiągnie wiek największej zachorowalności na te nowotwory. Należy jednak pamiętać o zachowaniu dużej ostrożności w ocenie rezultatów szczepienia, z uwagi na możliwość niewłaściwej interpretacji oraz możliwych błędnych danych. Stosowanie szczepionek przeciwko HPV może obniżyć zapadalność zarówno na raka płaskonabłonkowego, jak i gruczolowego.</i></p> <p>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>
<p><b>EFC- ESGO 2019-2020 (Europa)</b></p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p><b>Zalecenia 2019 r.:</b></p> <p>Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej i Europejska Federacja ds. Kolposkopii zdecydowanie popiera programy szczepień neutralnych pod względem płci dla dzieci i młodzieży, z możliwością doszczepienia dla młodych dorosłych osób.</p> <p>Obecne krajowe programy szczepień są skierowane do dziewcząt, a w coraz większej liczbie krajów (Austria, Chorwacja, Czechy, Dania, Finlandia, Niemcy, Włochy, Norwegia, Słowacja, Szwajcaria i Wielka Brytania; Stany Zjednoczone, Kanada, Nowa Zelandia i Australia) także chłopcy, przed rozpoczęciem okresu dojrzewania. Ki ka innych krajów ma zalecenia odnośnie szczepień u chłopców, ale nie ma środków na sfinansowanie. Na poziomie populacyjnym szczepienie przeciwko wirusowi HPV jest najbardziej skuteczne kiedy jest podawane jak najwcześniej, gdyż daje optymalną odpowiedź immunologiczną - wykazano, że 2 dawki u dzieci w wieku od 9 do 13 lat wywoływały nawet wyższe poziomy przeciwciał niż 3 dawki u młodych dorosłych. Przerwa między dwiema dawkami musi wynosić 6–12 miesięcy. Jeśli druga dawka zostanie podana w ciągu 4 miesięcy lub krócej od pierwszej dawki, nie ma różnicy w odpowiedzi przeciwciał w porównaniu do pojedynczej dawki. Szczepienia w starszych grupach wiekowych również mogą przynieść pewne korzyści związane z ochroną przed chorobami związanymi z HPV. Wykazano, że szczepienia zapobiegają nowym infekcjom i chorobom gdy są podawane do 45 roku życia. W Australii wykazano, że program <i>catch-up</i> do 26 roku życia daje efekty widoczne wcześniej niż szczepienie w podstawowej populacji docelowej dziewcząt w wieku 11-13 lat. Badania wykazały również, że szczepienia HPV są opłacalne, chociaż opłacalność szybko spada po przekroczeniu wieku 25 lat. Stosowanie szczepionki u starszych kobiet może być również korzystne indywidualnie. Szczepienie mężczyzn nie tylko chroni ich przed nowotworami związanymi z HPV, ale także przyspiesza osiągnięcie ochrony stadnej. Szczepionki są również skuteczne u kobiet i mężczyzn aktywnych seksualnie z wcześniejszymi wyleczonymi infekcjami. Dane z długoterminowej obserwacji z randomizowanych badań dowodzą wysokiego miana przeciwciał i skuteczności klinicznej szczepień w czasie 12 lat po szczepieniu.</p> <p>Ochrona przed chorobami związanymi z serotypami HPV 16/18 jest kluczowa, ponieważ te dwa podtypy powodują największe obciążenie chorobą. W przypadku osób zaszczepionych szczepionkami pierwszej generacji (czterowalentną Gardasil i dwuwalentną Cervarix) możliwe jest zaszczepienie powtórne szczepionką drugiej generacji (dziewięciowalentną), co zapewnia ochronę w sumie przed 7 (5) serotypami HPV, jednakże stosunek kosztów i efektów zdrowotnych nie pozwala na rekomendację tego układu szczepień w programach populacyjnych.</p> <p>Najbardziej efektywne są szczepienia w ramach programów (szkolnych lub na innym szczeblu).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Program szczepień neutralnych względem płci powinien być preferowaną koncepcją, chociaż jego wykonalność zależy od lokalnych zasobów. Badania przesiewowe w kierunku HPV i szczepienia uzupełniają się, ale często są wdrażane jako oddzielne i nieskoordynowane programy populacyjne.</p> <p><b>Aktualizacja 2020 r.:</b></p> <p>Szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy mogą być kontynuowane w krajach, w których nie ma przypadków COVID-19 lub występują sporadyczne przypadki. Szczepienia mogą być wstrzymane, jeśli służba zdrowia odpowiedzialna za szczepienia HPV jest zaangażowana w walkę z COVID-19. Należy też zapewnić zaszczepienie dziewczętom drugą dawką HPV nie później niż 12-15 miesięcy od pierwszej dawki.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: MSD, Roche, KE (2020), brak finansowania (2019)</i></p>
<p><b>ECO 2020 (Europa)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Unia Europejska i region europejski WHO powinny zobowiązać się do realizacji podstawowego celu, jakim jest eliminacja raka szyjki macicy oraz wdrażanie polityk i strategii eliminacji wszystkich nowotworów i chorób wywołanych przez HPV.</p> <p>HPV jest bardzo powszechną infekcją przenoszoną drogą płciową, która powoduje prawie 5% wszystkich nowotworów u kobiet i mężczyzn na całym świecie. Należą do nich raki szyjki macicy, odbytu, prącia, pochwy, sromu i jamy ustnej i gardła. HPV powoduje również brodawki narządów płciowych i nawracającą brodawczakowatość dróg oddechowych. Chorobom wywołanym przez HPV można zapobiegać poprzez szczepienia. Najlepiej byłoby to zrobić w okresie dojrzewania, przed ekspozycją na wirusa. Szczepienie przeciwko wirusowi HPV jest najskuteczniejsze, jeśli jest podawane obu płciom. Większość krajów w Europie nie szczepi obecnie chłopców. W niektórych krajach liczba szczepień przeciwko wirusowi HPV pozostaje na niskim poziomie. Badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy są dostępne w większości krajów europejskich, ale tylko niewielką część programów można określić jako odpowiednie. Ponadto większość krajów nie oferuje jeszcze testów na obecność wirusa HPV, które są obecnie uznawane za najskuteczniejszą metodę badań przesiewowych. Poziom wykorzystania badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy jest również bardzo zróżnicowany w poszczególnych krajach i między nimi. Samotestowanie na HPV może tutaj odegrać ważną rolę. Wyniki leczenia różnią się znacznie w poszczególnych krajach europejskich, a wskaźniki pięcioletniego przeżycia w przypadku raka szyjki macicy wahają się od 54 do 80%. Istnieją bardzo niepokojące luki w publicznej i profesjonalnej świadomości kwestii szczepień HPV.</p> <p>Europejska Organizacja ds. Walki z Rakiem apeluje o pilną politykę opartą na dowodach i podjęcie praktycznych działań ze strony UE i rządów w celu wyeliminowania raka i chorób wywołanych przez HPV. Cele muszą obejmować:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Powszechne (lub „neutralne pod względem płci”) szczepienia przeciwko wirusowi HPV dla nastolatków i optymalne poziomy wyszczepienia.</li> <li>2. Krajowe populacyjne programy badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy z wykorzystaniem testów HPV o większym zasięgu.</li> <li>3. Leczenie raka oferowane konsekwentnie i sprawiedliwie zgodnie z wytycznymi najlepszej praktyki klinicznej.</li> <li>4. Działania mające na celu poprawę świadomości społecznej i zawodowej oraz edukacji na temat wirusa HPV w celu zwiększenia ilości szczepień i badań przesiewowych.</li> </ol> <p>Prawie wszyscy (85-90%) aktywni seksualnie kobiety i mężczyźni zarażają się wirusem HPV w którymś momencie swojego życia. Istnieje około 200 różnych typów wirusa HPV. 12 z tych typów HPV wiąże się z wysokim ryzykiem raka.</p> <p>Stuprocentową skuteczność szczepionki czterowalentnej wykazano w ciągu 12 lat po zaszczepieniu w czterech krajach skandynawskich: w dużej próbie zaszczepionych kobiet nie stwierdzono przypadków dysplazji szyjki macicy wysokiego stopnia powiązanej z HPV typu 16 lub 18. FDA niedawno zatwierdziła szczepienia jako środek zapobiegania rakom głowy i szyi wywołanym przez HPV.</p> <p>Europejski plan walki z rakiem powinien zachęcać wszystkie państwa członkowskie UE do wdrażania programów szczepień neutralnych pod względem płci i monitorować postępy w ich wdrażaniu. Takie działania, zmierzające do uzyskania populacyjnych i neutralnych pod względem płci szczepień przeciwko HPV, powinny zostać wdrożone do 2025 r. Do 2030 r. we wszystkich krajach europejskich powinny obowiązywać programy szczepień dla obu płci. Docelowy wskaźnik wyszczepialności do 2030 r. we wszystkich krajach europejskich powinien wynosić co najmniej 90% nastolatków obojga płci, którzy otrzymali wszystkie dawki szczepionki, ze szczególnym uwzględnieniem zapewnienia równego dostępu dla wszystkich grup demograficznych. Należy zwrócić uwagę na potrzeby osób z grup wysokiego ryzyka, w tym mężczyzn homoseksualnych, imigrantów, którzy mogą wykraczać poza ramy wiekowe powszechnego programu szczepień.</p> <p>Należy też rozważyć rozszerzenie rutynowych programów szczepień na starsze grupy wiekowe obu płci. WHO i / lub UE powinny opracować i opublikować wytyczne dotyczące sposobu prowadzenia programów szczepień przeciwko HPV, aby zapewnić optymalną wyszczepialność.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>ECDC 2020 (Europa)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące szczepień w krajach UE</p> <p>9-walentna szczepionka przeciw HPV jest skuteczna w zapobieganiu przetrwałej infekcji HPV i zmianom szyjki macicy o wysokim stopniu złośliwości lub gorszym spowodowanym przez dodatkowe serotypy HPV 31, 33, 45, 52 i 58 (wysoka jakość dowodów) i typu 6, 11, 16 i 18 (jakość dowodów: umiarkowana) u kobiet w wieku 16–26 lat.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>1. 9-walentna szczepionka przeciw HPV jest również skuteczna w zapobieganiu uporczywym zakażeniom HPV, brodawkom narządów płciowych i zmianom śródnamionkowym odbytu wysokiego stopnia wywołanym przez serotypy HPV: 6, 11, 16 i 18 (jakość dowodów: umiarkowana) wśród mężczyzn w wieku 16–26 lat.</p> <p>Dane dotyczące immunogenności sugerują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- równoważność 9-walentnej szczepionki w porównaniu z czterowalentną szczepionką (serotypy 6, 11, 16 i 18);</li> <li>- silniejszą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowym serotypom 31, 33, 45, 52 i 58 zawartym w 9-walentnej szczepionce przeciwko HPV w porównaniu z czterowalentną szczepionką;</li> <li>- silniejszą immunogenność 9-walentnej szczepionki przeciwko serotypom szczepionkowym u mężczyzn i kobiet w wieku 9–15 lat w porównaniu z kobietami w wieku 16–26 lat.</li> </ul> <p>2. Czterowalentna szczepionka przeciwko HPV zmniejsza ryzyko przetrwałych zakażeń HPV, brodawek narządów płciowych i zmian śródnamionkowych odbytu wysokiego stopnia u mężczyzn w wieku 16–26 lat (w tym mężczyzn homoseksualnych) (jakość dowodów: wysoka), podczas gdy danych dotyczących skuteczności 2-walentnej u mężczyzn nie odnaleziono.</p> <p>Dane dotyczące immunogenności sugerują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- równoważność czterowalentnych i 2-walentnych szczepionek podawanych mężczyznom w porównaniu do kobiet;</li> <li>- wyższą immunogenność czterowalentnych i 2-walentnych podawanych mężczyznom w wieku 9–15 lat w porównaniu do kobiet w wieku 16–26 lat pod kątem określonych typów HPV zawartych w każdej szczepionce.</li> </ul> <p>Nie odnaleziono bezpośrednich dowodów na skuteczność szczepień przeciwko HPV u osób z HIV w okresie objętym przeglądem, chociaż dostępne są dowody niskiej jakości potwierdzające skuteczność szczepionki czterowalentnej przeciwko przetrwałej infekcji HPV i przeciwko doustnemu zakażeniu HPV.</p> <p>Zgodnie z przeanalizowanymi modelami opłacalności, jeśli priorytetem jest zapobieganie chorobom szyjki macicy u kobiet, dodając mężczyzn do obecnych szczepień przeciwko HPV realizowanych wyłącznie u kobiet, programy stają się coraz bardziej opłacalne tam, gdzie jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stale zmniejszająca się liczba zaszczepionych kobiet;</li> <li>- niższy koszt szczepionki.</li> </ul> <p>Zwiększenie wyszczepialności wśród dziewcząt nadal jest najbardziej opłacalne.</p> <p>Jeśli celem programu szczepień przeciwko wirusowi HPV jest ogólnie zapobieganie chorobom związanym z HPV, powszechne szczepienie przeciwko wirusowi HPV może być bardziej opłacalne.</p> <p>Największe korzyści odnosi się, szczepiąc osoby przed okresem dojrzewania.</p> <p>Siła zaleceń i jakość dowodów: GRADE</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>
<p><b>WHO 2017</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Szczepienia przeciwko HPV powinny stanowić część skoordynowanych i kompleksowych strategii w zakresie zapobiegania RSzM i innych nowotworów złośliwych wywołanych przez HPV. Strategie te powinny obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania edukacyjne dotyczące redukcji zachowań zwiększających ryzyko zakażeń HPV,</li> <li>• szkolenia dla pracowników służby zdrowia,</li> <li>• informowanie kobiet nt. badań przesiewowych, diagnostyki i leczenia zmian przedrakowych i raka,</li> <li>• zwiększenie dostępu do świadczeń z zakresu badań przesiewowych, inwazyjnego leczenia raka oraz opieki paliatywnej.</li> </ul> <p>Wprowadzenie szczepień przeciwko HPV nie powinno mieć wpływu na zakres finansowania działań z zakresu badań przesiewowych w kierunku RSzM.</p> <p>Szczepienia przeciwko HPV stanowią podstawową interwencję profilaktyczną, jednak ich stosowanie nie eliminuje potrzeby realizacji badań przesiewowych w późniejszych okresach życia. Wynika to z faktu, iż istniejące preparaty szczepionkowe nie zapewniają ochrony przed wszystkimi wysokoonkogennymi typami HPV oraz mają ograniczony wpływ na rozwój chorób u kobiet powyżej wieku kwalifikującego do szczepień.</p> <p>Tam gdzie istnieje taka możliwość, powinno się łączyć realizację szczepień przeciwko HPV z innymi szczepieniami przeprowadzanymi w populacji w tym samym wieku (np. ze szczepieniami przeciwko błonicy i tężcowi) oraz w ramach programów skierowanych do młodych ludzi (np. w szkołach oraz w ramach świadczeń zdrowotnych skierowanych do młodzieży).</p> <p>Zaleca się, aby wszystkie kraje wprowadziły szczepienia przeciwko HPV do narodowego programu szczepień.</p> <p>W krajach wprowadzających szczepienia należy stosować podejścia, które: (1) zakładają kompatybilność z istniejącą infrastrukturą w zakresie dystrybucji szczepionek i przepustowością łańcucha chłodniczego, (2) są przystępne cenowo, kosztowo-efektywne oraz trwałe, (3) pozwalają na osiągnięcie możliwie najwyższego poziomu wyszczepialności.</p> <p>Etapowe wprowadzanie szczepień przeciwko HPV do narodowego programu szczepień ochronnych powinno być jedynie krótkoterminową alternatywą dla krajów, w których ze względu na ograniczenia finansowe lub operacyjne nie ma możliwości ich implementacji w ciągu jednego roku kalendarzowego. W takich przypadkach, za priorytetowe należy uznać populacje, które w przyszłości mogą mieć utrudniony dostęp do badań przesiewowych w kierunku RSzM.</p> <p>W celu prewencji RSzM, jako pierwszorzędowną grupę docelową dla szczepień przeciwko HPV, WHO rekomenduje populację dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat, przed rozpoczęciem przez nie aktywności seksualnej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Osiągnięcie wysokiego poziomu wyszczepialności wśród dziewcząt (&gt;80%) wpływa na redukcję zakażeń HPV u chłopców.</p> <p>Szczepienia przeciwko HPV w populacjach drugorzędowych (np. u kobiet w wieku <math>\geq 15</math> r.ż. lub mężczyzn) zaleca się tylko w sytuacjach, gdy ich realizacja jest wykonalna, przystępna cenowo, kosztowo-efektywna oraz nie wpływa na zakres finansowania szczepień w grupie pierwszorzędowej (dziewczeta 9-14 lat) oraz programów badań przesiewowych w kierunku RSzM.</p> <p>Szczepienia ochronne skierowane do wielu grup wiekowych, tj. dziewcząt w wieku 9-18 lat w momencie wprowadzenia szczepienia przeciwko HPV, skutkowałyby uzyskaniem szybszego i większego efektu populacyjnego niż realizacja szczepień w pojedynczych grupach wiekowych, ze względu na szacowany wzrost ochrony bezpośredniej i odporności stadnej.</p> <p>Szczepienia różnicowanych grup wiekowych dziewcząt są kosztowo efektywne w przypadku grupy wiekowej 9-14 lat, w szczególności przy zastosowaniu schematu 2- dawkowego.</p> <p>Początkowe szczepienie wielu kohort dziewcząt w wieku 9-14 lat jest zalecane, gdy szczepienie wprowadzane jest po raz pierwszy.</p> <p>Istnieje mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania efektywności kosztowej w przypadku każdej dodatkowej grupy wiekowej dziewcząt i kobiet w wieku <math>\geq 15</math> r.ż., gdyż immunizacja w tej grupie wymagałaby zastosowania 3-dawkowego schematu szczepień, jak i odsetek aktywnych seksualnie kobiet w populacjach starszych jest wyższy.</p> <p>Obecnie dostępne dowody sugerują, że preparaty 2- , 4- oraz 9-walentne charakteryzują się porównywalną immunogennością oraz skutecznością w prewencji RSzM. Wybór preparatu szczepionkowego powinien być oparty na ocenie danych istotnych lokalnie, w tym dotyczących występowania powszechnych problemów zdrowia publicznego związanych z zakażeniem HPV (RSzM, innych nowotworów złośliwych związanych z HPV lub brodawek płciowych) oraz populacji, w których stosowanie szczepień przeciwko HPV zostało zatwierdzone i cenie.</p> <p>Obecnie dostępne dowody potwierdzają rekomendacje w zakresie stosowania 2-dawkowego schematu szczepień, z odpowiednim odstępem czasowym między pierwszą a drugą dawką w populacji osób w wieku 9-14 lat. W przypadku szczepień przeciwko HPV, wśród osób, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki przed ukończeniem 15 r.ż., rekomenduje się 6-miesięczny interwał czasowy pomiędzy dawkami. Osoby, które w czasie odpowiednim dla podania drugiej dawki szczepionki znajdują się w wieku <math>\geq 15</math> lat, również powinny zostać zaszczepione w schemacie 2-dawkowym. Nie ma maksymalnego, zalecanego odstępu między dawkami szczepionki, ale sugeruje się, aby okres ten nie był dłuższy niż 12-15 miesięcy. Jeżeli przerwa między dawkami jest krótsza niż 5 miesięcy, co najmniej 6 miesięcy od podania pierwszej dawki należy podać trzecią dawkę szczepionki. 3-dawkowy schemat szczepień (0,1-2, 6 miesięcy) powinien zostać zastosowany u osób, które rozpoczęły cykl szczepień w wieku <math>\geq 15</math> lat, w tym również u osób poniżej 15 r.ż. z obniżoną odpornością i/lub zakażonych HIV (niezależnie od tego, czy otrzymują leczenie antyretrowirusowe). Przeprowadzanie badań przesiewowych w kierunku zakażenia HPV i HIV przed wykonaniem szczepień nie jest konieczne. Szczepienia przeciwko HPV mogą być stosowane równocześnie z innymi preparatami szczepionkowymi przy użyciu osobnych strzykawek i w różnych miejscach iniekcji. Równoczesne stosowanie szczepień przeciwko HPV i dawki przypominającej (booster) szczepionki przeciwko tężcowi i błonicy powinno zostać rozważone ze względów programowych.</p> <p>Dane w zakresie bezpieczeństwa, immunogenności i skuteczności zamiennego stosowania trzech dostępnych obecnie preparatów szczepionkowych są ograniczone. Ze względu na fakt, iż dostępne preparaty szczepionkowe różnią się od siebie (m.in. w zakresie składu i wskazań do stosowania), należy dołożyć wszelkich starań, aby cały cykl szczepień przebiegał z zastosowaniem tego samego preparatu. Jednakże w sytuacji, gdy preparat zastosowany w poprzednich dawkach szczepienia nie jest zanany, bądź nie jest już dostępny, w celu ukończenia zalecanego schematu szczepień można zastosować którykolwiek z dostępnych preparatów.</p> <p>Niepożądane odczyny poszczepienne występujące po zastosowaniu szczepionki przeciwko HPV są zazwyczaj mało poważne i krótkotrwałe. Szczepienia przeciwko HPV można stosować u osób z obniżoną odpornością i osób zakażonych HIV.</p> <p>Istnieje potrzeba realizacji dalszych badań w kierunku długoterminowej skuteczności klinicznej oraz czasu trwania ochrony szczepień, szczególnie w odniesieniu do szczepionek 9-walentnych, w 2- lub 3-dawkowym schemacie szczepień. Konieczne jest uzyskanie dalszych dowodów w zakresie skuteczności i efektywności kosztowej 1-dawkowego schematu szczepień oraz immunogenności i bezpieczeństwa realizacji szczepień przeciwko HPV w populacji dzieci poniżej 9 r.ż.</p> <p>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>
<p><b>ACIP 2019 (USA)</b> Konflikt interesów: brak</p>	<p>ACIP rutynowo zaleca szczepienie przeciwko wirusowi HPV w wieku 11 lub 12 lat, szczepienie może być podane począwszy od wieku 9 lat. ACIP zaleca szczepienie wyrównawcze przeciwko HPV dla wszystkich osób w wieku do 26 lat. ACIP nie zaleca szczepienia wyrównawczego dla dorosłych w wieku od 27 do 45 lat. Osoby zaszczepione nieodpowiednio i zagrożone nowym zakażeniem HPV mogą korzystać ze szczepień w tym przedziale wiekowym; dlatego ACIP zalecił wspólne podejmowanie decyzji klinicznych w sprawie potencjalnego zaszczepienia tych osób przeciwko HPV. Należy przestrzegać wytycznych i zaleceń dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy.</p> <p>Szczepienie jest najbardziej skuteczne w młodym wieku, przed inicjacją seksualną. Skuteczność szczepionki może być niska wśród osób z czynnikami ryzyka wystąpienia zakażenia lub choroby HPV (np. dorośli z wieloma partnerami seksualnymi i prawdopodobnie w przeszłości zakażeni wirusem HPV), a także m.in. osoby z pewnymi schorzeniami obniżającymi odporność. Szczepionki przeciw HPV są profilaktyczne i nie zapobiegają progresji</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zakażenia wirusem HPV, nie powodują skrócenia czasu wyleczenia zakażenia HPV lub leczenia choroby związanej z HPV.</p> <p>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>
<p><b>ACOG 2020 (USA)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>ACIP i ACOG rekomendują rutynowe szczepienie dziewcząt i chłopców w docelowym wieku 11-12 lat (ale może być już od 9 r.ż.) w ramach szczepień nastolatków. Szczepienia przeciw HPV powinny być rekomendowane przez lekarzy ze zwróceniem uwagi na ich korzyści i bezpieczeństwo. Jeśli dziewczęta i kobiety w wieku 13-26 lat nie zostały wcześniej zaszczepione, powinny zostać zaszczepione bez względu na aktywność seksualną, orientację płciową, wcześniejszą ekspozycję na HPV. Lekarze powinni edukować odnośnie szczepień HPV. U kobiet w wieku 27-45 lat należy rozważyć potrzebę zaszczepienia, uwzględniając ryzyko infekcji (wielu partnerów) i ewentualne korzyści ze szczepienia. ACOG nie rekomenduje szczepienia szczepionką 9-walentną u osób szczepionych uprzednio szczepionką 4-walentną. Szczepienie jest zalecane u kobiet do 26 roku życia, nawet jeśli test HPV był pozytywny. Nie zaleca się przeprowadzania testów HPV przed szczepieniem. Nie zaleca się szczepienia u kobiet w ciąży. U dzieci molestowanych seksualnie zaleca się szczepienie najwcześniej jak to jest możliwe, zaczynając od 9 r.ż. Jedyną obecnie dostępną szczepionką w USA jest szczepionka 9-walentna. Do 15 r.ż. należy podać 2 dawki szczepionki, a później 3 dawki. Korzyść ze szczepienia kobiet w wieku 27-45 lat jest znacznie zmniejszona, z uwagi na wcześniejsze prawdopodobne zakażenie HPV.</p> <p>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>
<p><b>ASCO 2017 (USA)</b></p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informację</p>	<p><u>Zalecenia przy maksymalnych zasobach:</u></p> <p>Zaleca się rutynowe szczepienie dziewczynek jak najwcześniej, w wieku 9-14 lat - docelowy przedział wiekowy. (wysoka jakość dowodów: silna rekomendacja).</p> <p>Organy zdrowia publicznego mogą ustalić górną granicę powyżej 14 roku życia w zależności od lokalnej polityki i posiadanych zasobów (niska jakość dowodów: umiarkowana rekomendacja).</p> <p>Zalecane są dwie dawki szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego u dziewczynek w wieku od 9 do 14 lat, w odstępie co najmniej 6 miesięcy i ewentualnie do 12 do 15 miesięcy. (niska jakość dowodów; słaba rekomendacja). Jeśli dziewczynki są w wieku <math>\geq 15</math> lat i otrzymały pierwszą dawkę przed ukończeniem 15 lat, powinny otrzymać w sumie trzy dawki (umiarkowana jakość dowodów: umiarkowana rekomendacja). Szczepienia w tym przypadku mogą trwać do 26 roku życia. Dziewczynki w wieku 14 i więcej w momencie otrzymania pierwszej dawki, mogą ukończyć szczepienie do 26 r.ż. (umiarkowana jakość dowodów: umiarkowana rekomendacja).</p> <p>Jeśli poziom wyszczepialności u dziewcząt jest niższy niż 50%, szczepienia mogą zostać rozszerzone na chłopców (umiarkowana jakość dowodów: umiarkowana rekomendacja), a gdy poziom wyszczepialności wynosi <math>\geq 50\%</math> nie ma wystarczających danych aby zalecić lub nie szczepienia u chłopców (niewystarczająca jakość dowodów: słaba rekomendacja).</p> <p><u>Zalecenia przy ograniczonych zasobach:</u></p> <p>Zaleca się rutynowe szczepienie dziewczynek jak najwcześniej, w wieku 9-14 lat - docelowy przedział wiekowy. (wysoka jakość dowodów: silna rekomendacja).</p> <p>U dziewczynek zaszczepionych w wieku 9 lat pierwszą dawką, zaleca się dwudawkowe szczepienie (umiarkowana jakość dowodów: umiarkowana rekomendacja). Jeżeli zasoby pozostałe po zaszczepieniu priorytetowej populacji dziewcząt są wystarczające, (przy uwzględnieniu zadowalającego poziomu wyszczepialności w schemacie 2-dawkowym <math>\geq 50\%</math>, z wartością docelową 80%) (umiarkowana jakość dowodów: umiarkowana rekomendacja). W przypadku kobiet, które zostały zaszczepione jedną dawką będąc w wieku <math>&gt; 14</math> r.ż., decydenci w zakresie zdrowia publicznego mogą zapewnić dodatkową dawkę szczepionki lub uzupełnienie cyklu szczepień do ukończenia przez daną kobietę do 26 r.ż. (umiarkowana jakość dowodów: umiarkowana rekomendacja).</p> <p>W sytuacji, gdy dostępne zasoby są ograniczone oraz gdy wyszczepialność wśród dziewcząt kształtuje się na poziomie <math>\geq 50\%</math>, szczepienia wśród chłopców w celu prewencji RSzM nie są zalecane. Gdy wyszczepialność w docelowej populacji dziewcząt jest niska (<math>&lt; 50\%</math>), nawet przy ograniczonych zasobach, w celu prewencji RSzM, programem szczepień mogą zostać objęci również chłopcy (umiarkowana jakość dowodów: umiarkowana rekomendacja).</p> <p><u>Zalecenia przy podstawowej dostępności zasobów:</u></p> <p>Dziewczęta powinny zostać zaszczepione, tak wcześnie jak jest to możliwe, do 14 r.ż. W przypadku dziewcząt począwszy od 9 r.ż., u których nie występuje obniżona odporność, zalecany jest 2-dawkowy schemat szczepień (umiarkowana jakość dowodów: umiarkowana rekomendacja). Odstęp czasowy między pierwszą a drugą dawką powinien wynieść co najmniej 6 miesięcy (maksymalnie 12-15 miesięcy). Należy podkreślić istotność osiągnięcia wysokiego poziomu wyszczepialności w populacji docelowej dziewcząt. W sytuacji, gdy poziom wyszczepialności dziewcząt z priorytetowej populacji jest wysoki (<math>\geq 50\%</math>) i pozwalają na to dostępne zasoby, górna granica wiekowa w odniesieniu do szczepień uzupełniających może zostać podniesiona (wysoka jakość dowodów: silna rekomendacja). W sytuacji, gdy dostępne zasoby są na podstawowym poziomie oraz gdy wyszczepialność wśród dziewcząt kształtuje się na poziomie <math>\geq 50\%</math>, szczepienia wśród chłopców w celu prewencji RSzM nie są zalecane. W sytuacji, gdy wyszczepialność w docelowej populacji dziewcząt jest niska (<math>&lt; 50\%</math>), gdy dostępne zasoby na to pozwalają, w celu prewencji RSzM, programem szczepień mogą zostać objęci również chłopcy.</p> <p><u>Pozostałe rekomendacje (niezależnie od dostępnych zasobów):</u></p> <p>W przypadku kobiet zakażonych HIV lub u których występuje obniżona odporność z innych powodów, należy realizować szczepienia przeciwko HPV w grupach wiekowych tożsamych dla zalecanych w populacji ogólnej,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>jednak przy zastosowaniu schematu 3-dawkowego. Szczepienia przeciwko HPV nie są zalecane w populacji kobiet w ciąży (niewystarczająca jakość dowodów: słaba rekomendacja).</p> <p>W przypadku, gdy chłopcy są szczepieni przeciwko HPV, należy stosować się do rekomendacji dot. populacji dziewcząt, w zakresie zalecanego wieku, w zależności od dostępnych zasobów. Rekomendacje te nie odnoszą się do populacji mężczyzn homoseksualnych.</p> <p>Szczepienie nie zastępuje skrinigu.</p> <p>Siła zaleceń i jakość dowodów: GRADE i zgodnie z informacjami we wcześniejszych wytycznych, na których oparto rekomendacje</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>
<p><b>ACS 2020 (USA)</b> Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Szczepionka przeciwko wirusowi HPV działa najlepiej, gdy jest podawana chłopcom i dziewczętom w wieku od 9 do 12 lat. Dzieci i młodzież w wieku od 13 do 26 lat, którzy nie zostali zaszczepieni lub którzy nie otrzymali wszystkich dawek szczepionki, powinni jak najszybciej otrzymać szczepionkę. Szczepienie młodych dorosłych nie zapobiegnie tak wielu nowotworom jak szczepienia dzieci i młodzieży. ACS nie zaleca szczepień przeciwko wirusowi HPV osobom w wieku powyżej 26 lat.</p> <p>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: ACS, grant od Merck Sharp &amp; Dohme Corporation i Rocky Mountain consortium</p>
<p><b>ASC-NACI 2017 (Kanada)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Marzec 2017</p> <p>Dwudawkowy schemat szczepień HPV u dzieci w wieku 9-14 lat (Gardasil lub <b>Cervarix</b>) z prawidłową odpornością zapewnia podobną ochronę w porównaniu do schematu trzydawkowego u osób w wieku 9-26 lat z prawidłową odpornością. Pomiędzy pierwszą a drugą dawką zalecana jest minimum 6-miesięczna przerwa. Dostępne dane dotyczące immunogenności wskazują, że 2 dawki szczepionki przeciw HPV dziewczętom w wieku 9-14 lat są równoważne 3 dawkom u dziewcząt w wieku 9-14 lat lub 3 dawkom u starszych dziewcząt w wieku 15-24 lat. Chociaż wszystkie przeanalizowane badania obejmowały tylko kobiety, nie ma powodu, aby sądzić, że dane byłyby inne w przypadku mężczyzn. Obecnie nie ma dostępnych danych dotyczących mniej niż 3 dawek szczepionki przeciwko HPV wśród osób zakażonych wirusem HIV i innych osób z obniżoną odpornością.</p> <p>Schemat 3-dawkowy szczepionki przeciw HPV (0, 2 i 6 miesięcy dla Gardasilu oraz 0, 1 i 6 miesięcy dla Cervarixu) jest zalecany dla kobiet w wieku 15 lat i starszych, chyba że pierwsza dawka szczepionki przeciw HPV została podana przed ukończeniem 15 lat. Jeżeli pierwsza dawka została podana między 9-14 rokiem życia, dla kobiet w wieku ≥15 lat wystarczający jest schemat 2-dawkowy, przy czym drugą dawkę podaje się co najmniej 6 miesięcy po pierwszej dawce.</p> <p>U chłopców w wieku 9-14 lat z prawidłową odpornością, niezakażonych wirusem HIV, zalecany jest schemat 2-dawkowy lub 3-dawkowy szczepionki czterowalentnej (Gardasil). W przypadku schematu dwudawkowego zaleca się co najmniej 6 miesięcy przerwy między pierwszą a drugą dawką.</p> <p>Schemat 3-dawkowy szczepionki czterowalentnej (Gardasil; 0, 2 i 6 miesięcy) jest zalecany dla chłopców w wieku 15 lat i starszych, chyba że pierwsza dawka szczepionki przeciw HPV została podana przed ukończeniem 15 lat. Jeżeli pierwsza dawka została podana między 9-14 rokiem życia, u mężczyzn w wieku ≥15 lat prawdopodobnie wystarczający będzie schemat 2-dawkowy, przy czym drugą dawkę należy podać co najmniej 6 miesięcy po pierwszej dawce.</p> <p>Schemat 3-dawkowy szczepionki przeciwko HPV (Gardasil dla mężczyzn i kobiet - 0, 2, 6 miesięcy; lub Cervarix dla kobiet - 0, 1, 6 miesięcy) jest zalecany dla osób z obniżoną odpornością i z prawidłową odpornością zakażonych wirusem HIV. Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić schemat dwudawkowy w tych populacjach; dlatego też schemat 3-dawkowy nadal jest zalecany dla osób z obniżoną odpornością i dla osób zakażonych wirusem HIV z prawidłową odpornością. Wymagane są dalsze badania w tych populacjach.</p> <p>Ogólnie schemat z mniejszą liczbą dawek i podobną skutecznością jest bardziej prawdopodobny do zaakceptowania przez opinię publiczną i osoby wykonujące szczepienia. Podanie 2 dawek szczepionki przeciwko HPV zamiast 3 może zwiększyć akceptację przez uczniów, rodziców i opiekę zdrowotną i może prowadzić do zwiększenia zakresu szczepień przeciwko HPV. Podanie mniejszej liczby dawek szczepionki może spowodować zmniejszenie kosztów.</p> <p>Czas trwania ochrony 2 lub 3 dawek szczepionki przeciwko wirusowi HPV nie jest jeszcze znany i zachęca się do sprawdzenia tego faktu w badaniach w celu określenia w przyszłości konieczności podania dawki przypominającej szczepionki dla dowolnego schematu.</p> <p>Opierając się na dostępnych do tej pory dowodach, można rozważyć zastosowanie 2-dawkowego schematu szczepień przeciwko HPV wśród immunokompetentnych dzieci w wieku 9–14 lat, aby umożliwić m.in. potencjalne oszczędności.</p> <p>Kwiecień 2017</p> <p>NACI stwierdza, że każda z obecnie zarejestrowanych w Kanadzie szczepionek przeciwko HPV może być stosowana zgodnie z zalecanym harmonogramem szczepień (poziom dowodów A lub B* - patrz tabela poniżej).</p> <p>Szczepienia przeciwko HPV mogą być przeprowadzane przy zastosowaniu preparatów 2-, 4- lub 9-walentnych wśród kobiet oraz przy użyciu preparatów 4- lub 9-walentnych wśród mężczyzn, zgodnie z harmonogramem szczepień, którego podsumowanie przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <p>Tam, gdzie jest to możliwe, cykl szczepień należy ukończyć przy użyciu tej samej szczepionki. Jeżeli nie jest to wykonalne, cykl szczepień u kobiet można dokończyć szczepionkami 2-, 4- lub 9-walentnymi, natomiast u mężczyzn 4- lub 9-walentnymi.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	<p>NACI stwierdza, że obecnie nie ma wystarczających dowodów pozwalających na wydanie zaleceń dla stosowania 2-dawkowego schematu szczepień przeciwko HPV w przypadku szczepionki 9-walentnej (poziom dowodów: I*).</p> <p>W momencie opublikowania rekomendacji, prowadzona była III faza badania klinicznego dotyczącego bezpieczeństwa i immunogenności realizacji szczepień preparatem 9-walentnym w schemacie 2-dawkowym. Zaznaczono, że rekomendacja ta zostanie poddana ponownej ocenie, kiedy ukażą się nowe dowody w tym zakresie.</p> <p>NACI stwierdza, że obecnie nie ma wystarczających dowodów pozwalających na wydanie zaleceń dla wykonywania na poziomie populacyjnym ponownych szczepień przeciwko HPV przy użyciu preparatu 9-walentnego wśród osób, które ukończyły cykl szczepień z zastosowaniem innego preparatu (o mniejszej walentności).</p>		
	Grupa docelowa	Harmonogram szczepień	Szczepionka
	Zdrowe (bez obniżonej odporności, niezakażone HIV) dziewczęta w wieku 9-14 lat (oraz zdrowe kobiety ≥ 15 r.ż., u których pierwszą dawkę szczepionki podano między 9 a 14 r.ż.)	2- lub 3-dawkowy	2- lub 4-walentna
		3-dawkowy	9-walentna
	Zdrowe (bez obniżonej odporności, niezakażone HIV) kobiety w wieku ≥ 15 r.ż.	3-dawkowy	2- lub 4-walentna lub 9-walentna
	Zdrowi (bez obniżonej odporności, niezakażeni HIV) chłopcy w wieku 9-14 lat (oraz zdrowi mężczyźni ≥ 15 r.ż., u których pierwszą dawkę podano między 9 a 14 r.ż.)	2- lub 3-dawkowy	4-walentna
		3-dawkowy	9-walentna
	Zdrowi (bez obniżonej odporności, niezakażeni HIV) mężczyźni ≥ 15 r.ż.	3-dawkowy	4- lub 9-walentna
	Osoby z obniżoną odpornością oraz zakażone HIV	3-dawkowy	2-, 4- lub 9-walentna u kobiet; 4- lub 9-walentna u mężczyzn
<p><b>SIC-PCV 2020 (Włochy)</b> Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Stanowisko Italian Society of Colposcopy i Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV)</p> <p>We Włoszech szczepienia przeciw HPV są rekomendowane wszystkim dziewczętom i chłopcom w wieku 12 lat. Wszystkie trzy dostępne szczepionki oferują porównywalną immunogenność i skuteczność w profilaktyce raka szyjki macicy ze względu na serotypy HPV, przed którymi chronią. Ponadto posiadają bardzo dobre profile bezpieczeństwa. Szczepienie przeciwko wirusowi HPV jest skuteczne w profilaktyce śródnałonkowej neoplazji sromu, śródnałonkowej neoplazji pochwy, śródnałonkowej neoplazji odbytu i odpowiadających im nowotworom. Szczepionki 2vHPV, jak i 4vHPV w badaniach klinicznych wykazały wysoką skuteczność w zapobieganiu zmianom związanym z HPV 16/18; szczepionka 4vHPV jest również skuteczna w zapobieganiu kłykcinom narządów płciowych i innym uszkodzeniom narządów płciowych. Ponadto obie szczepionki wykazały skuteczność kliniczną u kobiet do 45 roku życia, a trwałą immunogenność wobec 2vHPV obserwowano u kobiet do 55. roku życia. Szczepionka 9vHPV w znaczący sposób zapewnia dodatkową ochronę przed chorobami szyjki macicy, sromu i pochwy związanymi z docelowymi genotypami HPV zawartymi w szczepionce.</p> <p>Młode dziewczęta (przed inicjacją seksualną) stanowią docelową grupę szczepień. Szczepienie starszych nastolatek lub młodych kobiet i mężczyzn nie jest zalecane jako priorytetowe. Zalecany schemat dawkowania zależy od wieku pacjenta w momencie rozpoczęcia szczepienia i preparatu szczepionki. (Tabela poniżej)</p>		
	<b>Rodzaj szczepionki</b>	<b>Wiek (dziewczęta)</b>	<b>Dawka</b>
	Dwuwalentna	9-14	2 dawki
		Powyżej 14	3 dawki
		9-13	2 dawki
	Czterowalentna	9-13	3 dawki
		14 i więcej	3 dawki
		9-14	2 dawki
			<b>Harmonogram</b>
			Dawka 1: 0 miesiąc Dawka 2: 5-7 miesiąc
			Dawka 1: 0 miesiąc Dawka 2: 1 -2 miesiąc Dawka 3: 5-12 miesiąc po 1 dawce
			Dawka 1: 0 miesiąc Dawka 2: 6 miesiąc
			Dawka 1: 0 miesiąc Dawka 2: 2 miesiąc Dawka 3: 6 miesiąc
			Dawka 1: 0 miesiąc Dawka 2: 21 miesiąc Dawka 3: 6 miesiąc
			Dawka 1: 0 miesiąc

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	Dziewięciowalentna	9-14	3 dawki	Dawka 2: 5-13 miesiąc
		Powyżej 14	3 dawki	Dawka 1: 0 miesiąc Dawka 2: 2 miesiąc Dawka 3: 6 miesiąc
				Dawka 1: 0 miesiąc Dawka 2: 2 miesiąc Dawka 3: 6 miesiąc
<p>W przypadku braku ograniczeń związanych z dostępnością i kosztów, zalecana jest 9-walentna szczepionka. Szczepionkę przeciw HPV można podawać łącznie z innymi żywymi i nieżywymi szczepionkami. Należy używać różnych strzykawek i różnych miejsc wstrzyknięć. Najlepsza metoda polegałaby na stosowaniu zawsze tej samej szczepionki we wszystkich dawkach. Jeśli jednak szczepionka zastosowana poprzednio jest nieznaną, można podać dowolną szczepionkę przeciw HPV, aby zakończyć cykl szczepień. Dane z długoterminowej obserwacji wykazały wysokie miana przeciwciał i skuteczność kliniczną szczepień do 12 lat po szczepieniu. Jak dotąd nie ma danych, które zalecałyby dawkę przypominającą. U kobiet już zaszczepionych dwuwalentną lub czterowalentną szczepionką przeciw HPV, kolejny pełny cykl trzech dawek 9-walentnej szczepionki przeciwko wirusowi HPV (2 dawki dla osób w wieku poniżej 15 lat) pozwoli na osiągnięcie pełnej ochrony przed dodatkowymi serotypami HPV.</p> <p>Chociaż taka strategia jest możliwa, ocena efektywności kosztowej nie pozwala na zalecenie „ponownego szczepienia” w programach populacyjnych. Dostępne dowody sugerują, że profilaktyczne lub adiuwantowe szczepienie przeciw HPV zmniejsza ryzyko nawrotu CIN2+.</p> <p>Szczepionka przeciwko wirusowi HPV jest bezpieczna dla pacjentów z HIV lub z obniżoną odpornością. Jest również zalecana w subpopulacji mężczyzn homoseksualnych. Potencjalną populację docelową stanowią też pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit, pacjenci poddawani leczeniu biologicznemu, pacjenci po przeszczepach oraz mężczyźni / pary o obniżonej płodności.</p> <p>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak</p>				
<p><b>RANZCOG 2019</b> Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Należy zachęcać wszystkich kwalifikujących się chłopców i dziewczęta do udziału w programie szczepień przeciwko HPV w Australii i Nowej Zelandii. Niezależnie od statusu zaszczepienia, należy przestrzegać aktualnych zaleceń dotyczących badań przesiewowych szyjki macicy.</p> <p>W Australii krajowy program szczepień przeciwko HPV został ustanowiony w 2007 r. i wdrożony w 2008 r. Obecnie program finansuje rutynowe szczepienia szkolne chłopców i dziewcząt w wieku 12–13 lat za pomocą szczepionki 9-walentnej (Gardasil 9). Dziewczęta i chłopcy w wieku od 9 do 27 lat mogą uczestniczyć w nowozelandzkim programie szczepień przeciwko HPV. Krajowe programy szczepień przeciwko HPV zalecają podanie dwóch dawek we wstrzyknięciach domięśniowych zaplanowanych na 0 i 5-13 miesięcy. U osób z osłabioną odpornością lub powyżej 15 lat, zaleca się 3 dawki w 0, 2, 6 miesiącu.</p> <p>Szczepionkę przeciwko wirusowi HPV mogą otrzymać kobiety w wieku od 9 do 45 lat i mężczyźni w wieku od 9 do 26 lat. Kobiety, które przebyły w przeszłości zakażenie HPV, najprawdopodobniej skorzystają na ochronie przed chorobami wywołanymi przez inne genotypy szczepionki HPV, którymi nie zostały zakażone. Szczepionkę można podawać pacjentom po przebytej śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy, ale korzyści będą ograniczone do przyszłej ekspozycji na HPV. Odpowiedź immunologiczna może być mniejsza u pacjentów z obniżoną odpornością niż u pacjentów z prawidłową odpornością, ale obniżona odporność czy zakażenie HIV nie są przeciwwskazaniem do przyjęcia szczepionki.</p> <p>Siła zaleceń i jakość dowodów: Zalecenia oparto głównie na konsensusie ekspertów.</p> <p>Źródło finansowania: RANZCOG</p>			

**Skróty:** ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices; ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists; ACS - American Cancer Society; ACS-NACI - Advisory Committee Statement-National Advisory Committee on Immunization; ASCO - American Society of Clinical Oncology; CIN2+ - neoplazja wewnątrznamłonkowa szyjki macicy II stopnia (średnie przemiany komórek); ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control; ECO - European Cancer Organisation; EFC – ESGO - European Federation for Colposcopy - European Society of Gynaecological Oncology; GRADE - Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus); HPV - wirusy brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papillomavirus*); PSO - Program Szczepień Ochronnych; PTGO - Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; PTKiPSZM - Polskie Towarzystwo



Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy; RANZCOG - Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; RSM, RSzM – rak szyjki macicy; SICPCV - Italian Society of Colposcopy–Cervico Vaginal Pathology; WHO - World Health Organization

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie trzech ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej interwencji. Ponadto otrzymano opinię ekspercką Przewodniczącego Zespołu Ministra Zdrowia ds. Narodowej Strategii Onkologicznej dotyczącą znajdujących się na etapie konsultacji założeń planowanej refundacji szczepień przeciw HPV dla dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. n. med. Robert Jach Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy	Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów %)	Szczepionka Gardasil (maks. 5%); Szczepionka Gardasil 9 (maks. 3-4%); Szczepionka Cervarix (maks. 5-7%)	Cytologia (20-35%) <sup>^</sup> ; Genotypowanie HPV (-) <sup>^</sup> ; Działania edukacyjne (100%) <sup>^</sup> .	
Technologia najskuteczniejsza	Szczepionka Gardasil 9*	Genotypowanie HPV <sup>^</sup>	Brak jest technologii opcjonalnych.
Technologia najtańsza	Szczepionka Cervarix**	Działania edukacyjne <sup>^</sup>	
Technologie medyczne stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Szczepionka Gardasil (maks. 20%); Szczepionka Gardasil 9 (maks. 20%); Szczepionka Cervarix (maks. 20%).	Cytologia (50%); Genotypowanie HPV (50%); Działania edukacyjne (Nie dotyczy)	
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Nie widzę możliwości nadużyć związanych z refundacją Cervarix. Jedynym zagrożeniem może być wywóz preparatów za granicę gdzie cena apteczna może być wyższa niż w Polsce.</i>	Brak.	<i>Nie stwierdzamy takich możliwości.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Głównie osoby które są przewlekle leczone immunosupresyjnie.</i>	<i>Osoby z immunosupresją.</i>	<i>Grupą mogącą osiągnąć największe korzyści są pacjenci przewlekle chorzy, którzy ze względu na stosowane leczenie i spadek odporności są bardziej narażeni na zakażenie wysokoonkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego i rozwój chorób, np. grupa pacjentów po przeszczepach narządowych, nosiciele wirusa HIV, leczonych immunosupresyjnie.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Nie widzę takich subpopulacji. Mniejszą wartość szczepionki profilaktycznej mają u osób które są zakażone wirusem HPV choć jak wykazują badania i w tej grupie uzyskuje się pewne efekty profilaktyczne.</i>	<i>Osoby uczulone na składniki szczepionki i tym samym nie mogące się zaszczepić.</i>	<i>Bezwzględny przeciwwskazaniem do szczepienia przeciw HPV jest reakcja anafilaktyczna na którykolwiek jej składnik lub na poprzednią dawkę szczepionki.</i>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. n. med. Robert Jach Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy	Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
<b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	<i>Technologia szczepień przeciwko typom wysoko onkogennym wirusa HPV jako profilaktyka pierwotna sprawdziła się w wielu krajach. Problemem w Polsce jest niewielka liczba zaszczepionych dziewczynek w wieku 9 – 14 lat. Do tej pory jedynie programy samorządowe lokalnie realizowały ten projekt. Dla uzyskania wyszczepialności powyżej 60% tak jak zakłada program NSO potrzebujemy zdyktowania programu szczepień. Jest to możliwe jedynie dzięki programowi populacyjnemu a nie refundacji. Stosowanie programu populacyjnego w ramach POZ daje dużą szansę na osiągnięcie zakładanego wyniku 60%.</i>	<i>Ilość typów onkogennych wirusów: Cervarix chroni przed tylko dwoma spośród ponad 200 typów wirusów HPV.</i>	<i>Wydaje się, iż pewne problemy mogą pojawić się na płaszczyźnie kwalifikacji. Należy wyraźnie zaznaczyć do kogo należy ta rola, do pediatry czy ginekologa.</i>
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	<i>Do tej pory szczepienia realizowane wyłącznie przez samorządy i wybiórczo. W ostatnim okresie rok 2020 szczepionki przeciw HPV były trudno dostępne na naszym rynku. Brak produkcji w czasie pandemii SARS COV2.</i>	<i>Screening czyli profilaktyka wtórna (II fazy) – bardzo niska zgłaszalność i stosowanie nieadekwatnych (przestarzałych) testów skriningowych, tj. cytologii konwencjonalnej w miejsce technik molekularnych (DNA HPV i p16/Ki67) i cytologii na podłożu płynnym (LBC). Brak rejestru osób biorących udział w skriningu oportunistycznym. Brak populacyjnego programu szczepień, działania rozproszone na poziomie lokalnym, brak rejestru szczepień. Działalność tzw. ruchów antyszczepionkowych.</i>	-

HPV – wirus brodawczaka ludzkiego (ang. human papilloma virus); NSO – Narodowa strategia onkologiczna; PTGO – Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; PTKiPSM – Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy.

\* Ta szczepionka eliminuje 9 typów wysoko onkogennych HPV w przeciwieństwie do Gardasilu 4 typu i Cervarixu 2 typu.

\*\* Według opinii KK: Koszt tego preparatu [Cervarix] wg cen detalicznych 385 zł zaś Gardasilu9 to 540zł.

^ Dane PTGO, PTK i PSM;

**Tabela 11. Założenia planowanej refundacji szczepień przeciw HPV dla dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej w opinii eksperta klinicznego (etap konsultacji).**

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski Przewodniczący Zespołu Ministra Zdrowia ds. Narodowej Strategii Onkologicznej
<b>Jaki będzie wiek i płeć populacji objętej szczepieniem?</b>	<b>W pierwszym roku obowiązywania programu</b>	Dziewczęta w wieku dojrzewania 12-14
	<b>W kolejnych latach</b>	Od 2026 r. chłopcy w wieku dojrzewania 12-14
<b>Czy w danym roku kalendarzowym szczepiona będzie tylko kohorta w jednym wieku?</b>		12-14 lat, Tak plus ewentualnie doszczepienie starszych nastolatków
<b>Jak będzie wyglądał proces kwalifikacji do szczepienia? Gdzie będzie się odbywał i kto będzie dokonywał kwalifikacji do szczepienia?</b>		POZ
<b>W jaki sposób będzie dokonywany zakup szczepionki (w aptece na receptę przez opiekunów szczepionych dziewcząt i chłopców, zakup w hurtowniach</b>		Zakup NFZ w ramach przetargu lub poprzez POZ realizujący szczepienia – dystrybucja przez Sanepid, refundacja całkowita przez Ministerstwo Zdrowia w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej i Narodowego Programu Szczepień

<b>Ekspert</b>	<b>Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski</b> <b>Przewodniczący Zespołu Ministra Zdrowia ds. Narodowej Strategii Onkologicznej</b>
<b>farmaceutycznych przez POZ realizujące szczepienia, zakup przez MZ w ramach przetargów, inny sposób)?</b>	
<b>Inne uwagi</b>	<i>Ostateczne ustalenie co do refundacji szczepionek są na etapie konsultacji, planowany jest zgodnie z opiniami ekspertów NSO program szczepień, ale nie jest to jeszcze ostatecznie zaakceptowane.</i>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2021.32), obecnie szczepionki przeciwko wirusowi HPV (profilaktyka pierwotna) nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Działania z zakresu szczepień są obecnie realizowane w ramach samorządowych programów polityki zdrowotnej, a koszty szczepień są finansowane z budżetu samorządu. Każdy program musi uzyskać pozytywną opinię AOTMiT. Zgodnie z danymi zebranymi w biuletynach autorstwa NIZP-PZH oraz GIS dotyczących szczepień ochronnych w Polsce<sup>16</sup>, zaszczepionych<sup>17</sup> przeciwko HPV w Polsce w latach 2016-2019 zostało 24 094, 21 226, 23 825 oraz 28 737 osób ogółem. Według danych za 2019 r. najwyższą wyszczepialność osiągnięto w grupie wiekowej 10-14 lat – zaszczepiono 18 076 osób, co stanowiło 63% udziału względem wszystkich zaszczepionych ogółem. Odsetek zaszczepionych dziewcząt był wyższy niż chłopców i stanowił 83% wszystkich szczepień.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Szczepienia przeciw zakażeniom wirusem HPV w 2019 r. według grup wieku oraz płci w Polsce (Źródło: NIZP-PZH 2019, s. 87)**

Wiek w latach		0-9 (%)	10-14 (%)	15-19 (%)	20+ (%)	Razem (%)
Płeć	Dziewczęta / kobiety	343 (1%)	16 929 (71%)	4 656 (19%)	1 949 (8%)	23 877 (100%)
	Chłopcy / mężczyźni	109 (2%)	1 147 (24%)	1 895 (39%)	1 709 (35%)	4 860 (100%)
	Ogółem	452 (2%)	18 076 (63%)	6 551 (23%)	3 658 (13%)	28 737 (100%)

W ramach profilaktyki wtórnej w Polsce realizowany jest „Program Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Miacicy”<sup>18</sup>. Programem profilaktyki objęte zostały Polki między 25. a 59. rokiem życia, które w ciągu 3 ostatnich lat nie miały wykonanego wymazu cytologicznego w ramach ubezpieczenia w NFZ. Program jest realizowany w 3 etapach<sup>19</sup>:

1. Etap podstawowy – pobranie materiału do przesiewowego badania cytologicznego, które jest realizowane w ramach:
  - a) ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w zakresie położnictwa i ginekologii, jako porada z katalogu specjalistycznych świadczeń odrębnych,
  - b) podstawowej opieki zdrowotnej przez położną POZ.

<sup>16</sup> Źródło: NIZP-PZH 2016, NIZP-PZH 2017, NIZP-PZH 2018, NIZP-PZH 2019.

<sup>17</sup> Osoby, które w roku sprawozdawczym otrzymały dawkę, szczepionki zamykająca cykl szczepienia pierwotnego, podstawowego lub stanowiąca, którą z kolejnych dawek przypominających.

<sup>18</sup> Świadczenia opieki zdrowotnej związane z wczesnym wykrywaniem raka szyjki macicy są finansowane zgodnie z załącznikiem nr 3 do Zarządzenia Nr 168/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne (z późn. zm.). [https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-1682019dsoz\\_7083.html](https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-1682019dsoz_7083.html) (data dostępu: 25.03.2021 r.); Warunki pobierania wymazu opisane są w rozporządzeniu, a zakres finansowania etapu podstawowego programu określono:

a) w załączniku nr 5b do obowiązującego zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna,

b) w rozdziale 6 obowiązującego zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej.

<sup>19</sup> Szczegółowe schematy postępowania w poszczególnych etapach zostały zawarte w załączniku nr 3 do Zarządzenia Nr 168/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r.

2. Etap diagnostyczny – badanie mikroskopowe materiału z szyjki macicy realizowane w zakresie profilaktycznych programów zdrowotnych.
3. Etap pogłębionej diagnostyki – kolposkopia lub kolposkopia z celowanym pobraniem wycinków i badaniem histopatologicznym realizowane w zakresie profilaktycznych programów zdrowotnych.

W tabeli poniżej scharakteryzowano świadczenia realizowane w ramach programu.

**Tabela 13. Świadczenia realizowane w ramach „Programu Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy”**

Etap	Świadczenie	Kod	Wartość punktowa/ Stawka Kapitacyjna/ Waga punktowa świadczenia	Źródło
Podstawowy	Pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego	5.05.00.0000060	20	Katalog specjalistycznych świadczeń odrębnych AOS Załącznik nr 5b do Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r.
	Świadczenie położnej POZ – pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego	5.01.00.0000116 Jednostka rozliczeniowa: Wizyta	20	Wartości stawek kapitacyjnych, porad i ryczałtów – załącznik nr 1; Wykaz świadczeń – załącznik Nr 21* do Zarządzenia Nr 177/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2019 r.
Etap diagnostyczny	Procedura diagnostyczna w programie profilaktyki raka szyjki macicy	5.12.00.0000006	2,63	Profilaktyczne programy zdrowotne – katalog zakresów i świadczeń Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 168/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r.
Etap pogłębionej diagnostyki	Kolposkopia	5.12.00.0000052	11,00	
	Kolposkopia z celowanym pobraniem wycinków i badaniem histopatologicznym	5.12.00.0000053	31,00	

\* Wykaz świadczeń POZ obowiązujący dla sprawozdań z realizacji umów o udzielanie świadczeń lekarza POZ, pielęgniarki POZ, położnej POZ sprawozdawanych komun katem xml typu "SWIAD" a bo – w przypadku świadczeń profilaktyki chorób układu krążenia oraz świadczeń położnej POZ w programie profilaktyki raka szyjki macicy – w systemie informatycznym monitorowania profilaktyki (SIMP).

Według danych NFZ za 2017 r. wartość świadczeń realizowanych w ramach „Programu Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy” wyniosła ok. 20,2 mln. Z danych za 2019 r. wynika, iż liczba osób, które uzyskało świadczenie w ramach etapu podstawowego nieznacznie spadła, natomiast w zakresie etapu diagnostycznego odnotowano ok. 9% spadek liczby udzielonych świadczeń.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 14. Dane NFZ za 2017 r. – świadczenia realizowane w ramach „Programu Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy” (Źródło: Raport WS 2018<sup>20</sup>, s. 93)**

Etap	Świadczenie	Liczba osób objętych programem	Liczba udzielonych świadczeń	Wartość świadczeń
Podstawowy	Pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego	475 513	476 481	8 289 690,45
	Świadczenie położnej POZ – pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego	3 042	3 069	55 486,00
Etap diagnostyczny	Procedura diagnostyczna w programie profilaktyki raka szyjki macicy	511 838	517 688	11 434 161,95
Etap pogłębionej diagnostyki	Kolposkopia	2 424	2 424	462 485,10

<sup>20</sup> AOTMiT. Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej. Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy – kwalifikacja świadczenia. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Nr: WS.430.3.2017. Data ukończenia: 5 czerwca 2018 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/194/RPT/2018.06.20\\_Cytologia\\_LBC\\_raport.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/194/RPT/2018.06.20_Cytologia_LBC_raport.pdf) (dostęp: 15.04.2021 r.)

**Tabela 15. Dane NFZ za 2019 r. – świadczenia realizowane w ramach „Programu Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy” (Źródło: Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2019<sup>21</sup> r. oraz dane uzyskane do NFZ<sup>22</sup>)**

Etap	Świadczenie	Liczba osób objętych programem	Liczba udzielonych świadczeń	Wartość świadczeń
Podstawowy	Pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego*	464 716	bd.	8 907 932,95
	Świadczenie położnej POZ – pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego**	bd.	5 066	bd.
Etap diagnostyczny <sup>^</sup>	Procedura diagnostyczna w programie profilaktyki raka szyjki macicy	466 726	471 160	bd.
Etap pogłębionej diagnostyki <sup>^</sup>	Kolposkopia	2 440	2 472	bd.
	Kolposkopia z celowanym pobraniem wycinków i badaniem histopatologicznym			

\* Źródło: Dane uzyskane od NFZ – baza SWIAD.

\*\* Źródło: Tabela IV.1.3.4 Podstawowa opieka zdrowotna - położne podstawowej opieki zdrowotnej - wybrane świadczenia, Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2019.

<sup>^</sup> Źródło: Tabela IV.11 Programy zdrowotne - świadczenia gwarantowane, Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2019.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Cervarix we wnioskowanym wskazaniu wskazał placebo oraz szczepionki Gardasil i Gardasil 9. Poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

**Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo niezawierające aktywnej substancji lub zawierające wyłącznie adiuwant szczepionki przeciwko HPV bez białka L1 HPV a bo szczepionkę inną niż przeciwko HPV np. szczepionkę przeciwko WZW A,	<i>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 równoległe do skriningu cytologicznego i nie powinny go zastąpić, a tylko uzupełniać, dlatego skrining cytologiczny nie stanowi komparatora dla szczepień przeciwko HPV.</i>	Analitycy Agencji uważają wybrane komparatory za prawidłowe a przytoczone przez wnioskodawcę argumenty wystarczająco uzasadniają wybór.
Szczepionka Gardasil (wcześniejsza nazwa handlowa Silgard)	<i>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.</i>	
Szczepionka Gardasil 9	<i>Jedyną aktywną technologią opcjonalną, czyli procedurą medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, dla szczepionki Cervarix® jest natomiast szczepionka Gardasil® lub szczepionka Gardasil9®, dlatego w ramach analiz porównane zostanie również szczepienie z zastosowaniem Cervarix® względem szczepienia z zastosowaniem innych dostępnych szczepionek przeciwko HPV - Gardasil® lub Gardasil 9</i>	

<sup>21</sup> Uchwała Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii.6527.html> (dostęp: 15.04.2021 r.)

<sup>22</sup> W toku przeprowadzania analizy weryfikacyjnej nie otrzymano danych z bazy SIMP, dostępne były wyłącznie dane z bazy SWIAD.



## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

*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 (s. 19 AKL).*

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>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 śródniabłonkowej neoplazji szyjki macicy.</p>	<p>Populacja uwzględniona w analizach jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Wniosek dotyczy objęcia refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Według ChPL „Cervarix jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9. roku życia przeznaczoną do profilaktyki 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)”.</p>
Interwencja	<p>Szczepionka dwuwalentna przeciwko HPV – Cervarix</p> <p>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).</p>	-	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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,</li> <li>• 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),</li> <li>• szczepionka dziewięciowalentna Gardasil9 (stosowana zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL),</li> </ul>	<p>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).</p>	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność - profilaktyka zmian przednowotworowych oraz raka szyjki macicy:</u>  <i>śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej małego stopnia (CIN1+), śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej średniego stopnia (CIN2+), śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej dużego stopnia (CIN3+), przedinwazyjny (in situ) rak szyjki macicy, inwazyjny rak szyjki macicy;</i></p> <p><u>Skuteczność - profilaktyka zmian przednowotworowych oraz raka sromu, pochwy i odbytu:</u>  <i>zmiany przedrakowe sromu, pochwy i odbytu (VIN, VaIN, AIN); rak sromu, pochwy i odbytu; infekcje i przetrwałe infekcje związane z zakażeniem HPV;</i></p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u>  <i>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.</i></p> <p><u>Dodatkowo:</u>  <i>W analizie klinicznej przeprowadzonej na podstawie randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio szczepionkę Cervarix ze szczepionką Gardasil uwzględniono również następujące punkty końcowe dotyczące immunogenności:</i>  <i>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).</i>  <i>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).</i>  <i>Rodzaj i częstota innych poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych niż te wymienione powyżej (niespodziewane zdarzenia niepożądane) została oceniona na podstawie informacji zawartych w ChPL produktu Cervarix.</i></p>	<p>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).</p>	-



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>randomizowane badania kliniczne,</i></li> <li>• <i>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).</i></li> </ul> <p><i>W ramach wstępnej analizy klinicznej odnaleziono wiarygodne, aktualnie 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 wyszukiwania ukierunkowanego na odnalezienie badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (np. badania obserwacyjne).</i></p>	<p><i>Nie włączano również badań obserwacyjnych i innych badań pierwotnych oceniających efektywność praktyczną ocenianych technologii medycznych. Ocena efektywności rzeczywistej, zgodnie z Wytycznymi 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.</i></p> <p><i>Spośród doniesień wtórnych wykluczono raporty HTA oraz przeglądy systematyczne o niższej jakości/wiarygodności metodycznej (&lt;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.</i></p> <p><i>Przeglądy niesystematyczne i prace pogładowe dotyczące ocenianej interwencji i komparatorów zostały wykluczone na etapie oceny doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów (weryfikacja wraz z oceną systematyczności i jakości prac).</i></p>	<p>Należy zwrócić uwagę, że wykluczenie tych publikacji powoduje nieuwzględnienie w AKL części dowodów naukowych dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji (m.in. publikacji Schwarz 2014 i Schwarz 2019, czy też badań obserwacyjnych, na które powołują się europejskie wytyczne EFC--ESGO 2019-2020 (patrz. Rozdz. 3.4.1)</p>
<b>Inne kryteria</b>	<p><i>W analizie zostały uwzględnione wyłącznie prace opublikowane w postaci pełnego tekstu.</i></p> <p><i>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).</i></p>	<p><i>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.</i></p>	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 29.01.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analicyści Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 30.04.2021. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Analicyści Agencji odnaleźli opublikowane po dacie złożenia wniosku przeglądy systematyczne Brown 2021 dotyczący skuteczności szczepionek przeciwko HPV w zakresie ochrony krzyżowej, którego wnioski przedstawiono w rozdz. 4.2.2 AWA.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy głównej włączono:

Porównanie bezpośrednie:

- szczepionka dwuwalentna (Cervarix) względem szczepionki czterowalentnej (Gardasil): 5 badań RCT w którym oceniano odpowiedź immunologiczną oraz bezpieczeństwo: Draper 2013, Herrin 2014, HPV-010, Leung 2015, Sangar 2015;
- szczepionka dwuwalentna (Cervarix) względem placebo/braku szczepienia przeciwko HPV: 13 badań RCT w którym oceniano odpowiedź immunologiczną oraz bezpieczeństwo: HPV-001/007/023, HPV-009, HPV-013, HPV-021, HPV-029, HPV-030, HPV-032, HPV-033, HPV-038, HPV-040e, HPV-058, Khatun 2012, PATRICIA
- szczepionka dwuwalentna (Cervarix) w schemacie 3-dawkowym vs 2-dawkowym: 2 badania RCT w którym oceniano immunogenność i bezpieczeństwo: Romanowski 2016, Puthanakit 2016).

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio szczepionkę dwuwalentną (Cervarix) ze szczepionką dziewięciowalentną (Gardasil 9)

Porównanie pośrednie (przeprowadzone w celu

- szczepionka dwuwalentna (Cervarix) względem szczepionki czterowalentnej (Gardasil) – porównanie przez grupę referencyjną placebo/brak szczepienia przeciwko HPV:
- szczepionka dwuwalentna (Cervarix) względem szczepionki dziewięciowalentnej (Gardasil9) - – porównanie przez grupę referencyjną szczepionka czterowalentna (Gardasil):

Ponadto przedstawiono wnioski z 33 przeglądów systematycznych (opisanych w 34 publikacjach), wśród których znalazły się m.in:

Przeglądy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych szczepionek przeciw HPV, w tym Cervarixu:

- Przeglądy obejmujące wyłącznie badania RCT: Angioli 2016, Arbyn 2018, Bergman 2019, Li 2020, Tejada 2017, D'Addario 2017, Di Mario 2015, Haghshenas 2017, Coelho 2015,
- Przeglądy dotyczące skuteczności praktycznej: García-Perdomo 2019, Drolet 2015, Drolet 2019, Markowitz 2018, Yakely 2019,
- Przeglądy obejmujące badania o różnej metodyce: Foerster 2017, Harder 2018, Jorgensen 2020, Villa 2020, Ventimiglia 2016, Genovese 2019, Genovese 2018, Jiang 2019,

Przeglądy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa innych szczepionek niż Cervarix:

- Przeglądy obejmujące wyłącznie badania RCT: Signorelli 2017 (Gardasil 9), Lukacs 2020 (Gardasil), Costa 2017 (Gardasil, Gardasil9)
- Przeglądy dotyczące skuteczności praktycznej: Garland 2016 (Gardasil), Staben 2018 (Gardasil), Yakely 2019 (Gardasil, Gardasil9)

Ocenę skuteczności praktycznej wykonano w oparciu o odnalezione przeglądy systematyczne, nie wyszukiwano badań pierwotnych dotyczących skuteczności praktycznej.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

**Tabela 18. Skrócowa charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy: Cervarix vs Gardasil**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Liczba osób	Liczba (%) osób HPV-16 seronegatywnych		Liczba (%) osób HPV-18 seronegatywnych		Podtyp badania	Hipoteza badawcza
				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	superiority
Herrin 2014	Dziewczęta w wieku 12-15 lat	24 mies.	12 vs 15	bd	bd	bd	bd	IIA	superiority
HPV-010	Kobiety w wieku 18-45 lat	60 mies.	553 vs 553 132 vs 137 <sup>b</sup>	290 (78) <sup>a</sup>	271 (75) <sup>a</sup>	330 (89) <sup>a</sup>	323 (89) <sup>a</sup>	IIA	non-inferiority
Leung 2015	Dziewczęta w wieku 9-14 lat	36 mies.	356 vs 348	352 (98)	349 (98)	356 (99)	355 (99)	IIA	non-inferiority / superiority *
Sangar 2015	Kobiety w wieku 18-25 lat	7 mies.	31 vs 31	31 (100)	31 (100)	31 (100)	31 (100)	IIA	superiority

\* Skuteczność: analiza *non-inferiority* 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 *superiority* - 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)

**Tabela 19. Skrócowa charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy: Cervarix vs placebo/brak szczepienia przeciwko HPV**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Liczba osób	Liczba (%) osób HPV-16 seronegatywnych		Liczba (%) osób HPV-18 seronegatywnych		Podtyp badania	Hipoteza badawcza
				Cervarix®	PLC	Cervarix®	PLC		
HPV-001/007/023	Zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat	do 9,4 lat	560 vs 553	366 (100) <sup>a</sup>	355 (100) <sup>a</sup>	366 (100) <sup>a</sup>	355 (100) <sup>a</sup>	IIA	superiority
HPV-009	Zdrowe kobiety w wieku 18-25 lat	≥48 mies. (mediana 53,8 mies.)	3 727 vs 3 739	222 (6) <sup>d</sup>	266 (7) <sup>d</sup>	95 (3) <sup>d</sup>	93 (3) <sup>d</sup>	IIA	superiority
HPV-013	Zdrowe dziewczęta w wieku 10-14 lat	48 mies.	1 035 vs 1 032	938 (91) <sup>c</sup>	bd	938 (91) <sup>c</sup>	bd	IIA	superiority
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	superiority
HPV-029	Zdrowe dziewczęta w wieku 9-15 lat	12 mies.	270 vs 271 <sup>b</sup>	23 (9) <sup>d</sup>	bd	14 (6) <sup>d</sup>	bd	IIA	non-inferiority

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Liczba osób	Liczba (%) osób HPV-16 seronegatywnych		Liczba (%) osób HPV-18 seronegatywnych		Podtyp badania	Hipoteza badawcza
				Cervarix®	PLC	Cervarix®	PLC		
HPV-030	Zdrowe dziewczęta w wieku 9-15 lat	12 mies.	247 vs 247 <sup>b</sup>	199 (91) <sup>a</sup>	bd	202 (92) <sup>a</sup>	bd	IIA	<i>non-inferiority</i>
HPV-032	Zdrowe kobiety w wieku 20-25 lat	48 mies.	519 vs 521	97 (19) <sup>d</sup>	83 (16) <sup>d</sup>	89 (17) <sup>d</sup>	75 (14) <sup>d</sup>	IIA	<i>superiority</i>
HPV-033	Zdrowe dziewczęta w wieku 10-14 lat	7 mies.	160 vs 161	112 (93) <sup>a</sup>	120 (84) <sup>a</sup>	115 (96) <sup>a</sup>	119 (93) <sup>a</sup>	IIA	<i>superiority</i>
HPV-038	Zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat	7 mies.	149 vs 76	135 (92) <sup>a</sup>	70 (92) <sup>a</sup>	132 (91) <sup>a</sup>	68 (89) <sup>a</sup>	IIA	<i>superiority</i>
HPV-040	Zdrowi chłopcy lub dziewczęta w wieku 12-15 lat	do 9 lat	14837 vs 17338	bd	bd	bd	bd	IIA	<i>superiority</i>
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	<i>superiority</i>
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	<i>superiority</i>
PATRICIA	Zdrowe kobiety w wieku 15-25 lat	48 mies.	9319 vs 9325	7678 (82)	7659 (82)	8162 (88)	8172 (88)	IIA	<i>superiority</i>

**Tabela 20. Skrócowa charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy: Cervarix 3 dawki vs Cervarix 2 dawki**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Liczba osób	Liczba (%) osób HPV-16 seronegatywnych		Liczba (%) osób HPV-18 seronegatywnych		Podtyp badania	Hipoteza badawcza
				Cervarix® 3 dawki	Cervarix® 2 dawki	Cervarix® 3 dawki	Cervarix® 2 dawki		
Puthanakit 2016 <sup>a</sup>	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	<i>non-inferiority</i>
Romanowski 2016	Zdrowe kobiety w wieku 9-25 lat	do 60 mies.	239 vs 240	203 (85)	204 (85)	207 (87)	205 (85)	IIA	<i>non-inferiority</i>

**Tabela 21. Skrócowa charakterystyka badań RCT zakwalifikowanych do porównania pośredniego Cervarix vs Gardasil w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Badanie	Cervarix				Gardasil			
	Populacja	Okres obserwacji	Liczba osób	Liczba (%) osób HPV-16 seronegatywnych	Populacja	Okres obserwacji	Liczba osób	Liczba (%) osób HPV-16 seronegatywnych
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

HAV - Szczepionka przeciwko WZW A

**Tabela 22. Skrócowa charakterystyka badań RCT zakwalifikowanych do porównania pośredniego Cervarix vs Gardasil9 w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

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

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań znajduje się w rozdziale 21.1 AKL wnioskodawcy. Charakterystyka odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych i ich wnioski znajdują się w rozdz. 21.3 AKL.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Spośród badań RCT włączonych do analizy klinicznej niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” charakteryzowały się jedynie badania:

- wśród 5 badań RCT porównujących Cervarix vs Gardasil: badania HPV-010 i Leung 2015;
- wśród 13 badań RCT porównujących Cervarix vs PLC: badania PATRICIA, HPV-001 /007 /023, HPV-009, HPV-021, HPV-033, HPV-038.

Pozostałe badania RCT włączone do analizy klinicznej różniły się jakością, w poszczególnych domenach odnotowano ryzyko niskie, niejasne lub wysokie – w zależności od badania. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w Rozdz. 21.1 AKL



Do analizy włączano przeglądy systematyczne, które uzyskały co najmniej 5 punktów w skali AMSTAR (przeglądy o umiarkowanej lub wysokiej jakości). Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w Rozdz. 21.3 AKL

#### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (wg rozdz. 16 AKL)::**

1. *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.*
2. *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 czasopiśmie medycznych. W przypadku jednak braku danych w publikacjach korzystano również z danych dostępnych w rejestrach (np. Clinicaltrials.gov).*

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (wg rozdz. 16 AKL):**

1. *Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność szczepionki Cervarix® z efektywnością szczepionki Gardasil® w odniesieniu do takich punktów końcowych jak śródnamionkowa 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 bezpośrednio 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®. W tym przypadku również konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną, którą w tym przypadku stanowiła grupa zaszczepiona szczepionką 4-walentną Gardasil® (porównanie poprzez placebo nie było możliwe, gdyż badania porównujące Gardasil9® z placebo nie spełniały kryteriów włączania do analizy i do analizy dla szczepionki Gardasil9® zostały włączone wyłącznie badania porównujące tą szczepionkę ze szczepionką Gardasil®). Porównanie pośrednie Cervarix® vs Gardasil 9® możliwe było do przeprowadzenia jedynie dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.*
3. *Porównanie pośrednie samo w sobie obarczone jest dużą niepewnością, co stanowi największe ograniczenie niniejszej analizy. Należy jednak mieć na uwadze, że otrzymane wyniki stanowią aktualnie najlepsze źródło informacji na temat różnic w skuteczności obydwu szczepionek (Cervarix® i Gardasil®) lub bezpieczeństwie (Cervarix® i Gardasil9®) i w sytuacji braku badań bezpośrednio porównujących dwie interwencje w tym zakresie jest jedynym sposobem ich porównania.*
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*).

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

1. Z przeglądu systematycznego wykluczono publikacje Schwarz 2014<sup>23</sup> i Schwarz 2019<sup>24</sup>. Powodem wykluczenia jest metodyka niezgodna z kryteriami włączenia do przeglądu, należy jednak zwrócić uwagę, że wykluczenie tych publikacji powoduje nieuwzględnienie w AKL istotnych dowodów naukowych dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.
2. Populacja uwzględniona w przeglądzie systematycznym jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Wniosek dotyczy objęcia refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Według ChPL „Cervarix jest szczepionką stosowaną u osób do ukończenia 9. roku życia przeznaczoną do profilaktyki 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)”. Tymczasem w AKL populację docelową ograniczono do dziewcząt w wieku dojrzewania.
3. W przypadku porównania pośredniego szczepionka dwuwalentna (Cervarix) względem szczepionki czterowalentnej (Gardasil) należy zwrócić uwagę na różnice między badaniami w grupie referencyjnej placebo/brak szczepienia przeciwko HPV.

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> 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.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

#### PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

#### Cervarix vs placebo/brak szczepienia przeciw HPV

Tabela 23. Wyniki skuteczności dla porównania Cervarix vs PLC – śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV-16/18

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Cervarix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
CIN1+ (ITT-naive)	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]
	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]
	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]
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,106914 (df = 1) P = 0,7437								
CIN2+ (ITT-naive)	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]
	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]
			2/2318*	0,1	11/2352*	0,5	0,18 [0,05; 0,74]	-0,004 [-0,01; -0,001]	263 [132; 1 059]
	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]
	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]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,163561 (df = 2) P = 0,339									
CIN3+ (ITT-naive)	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]
	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]
CIN1+ (ITT)	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]
	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]
		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]
		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]
		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]
	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]
	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]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,152841 (df = 2) P = 0,2067									
CIN2+ (ITT)	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]
	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]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Cervarix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
		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]
		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]
		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]
	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]
	<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>4-6 lat</b>	<b>97/9639</b>	<b>1,0</b>	<b>262/9641</b>	<b>2,7</b>	<b>0,37</b> <b>[0,30; 0,47]</b>	<b>-0,017</b> <b>[-0,02; -0,01]</b>	<b>59</b> <b>[48; 76]</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,567836 (df = 2) P = 0,277									
<b>CIN3+ (ITT)</b>	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]

CIN1+ - śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. Cervical Intraepithelial Neoplasia) co najmniej małego stopnia; CIN2+ - śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. Cervical Intraepithelial Neoplasia) co najmniej średniego stopnia; CIN3+ - śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. Cervical Intraepithelial Neoplasia) co najmniej dużego stopnia; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis) w populacji kobiet/dziewcząt, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego przed szczepieniem; ITT-naive - analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis) w populacji kobiet/dziewcząt DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki;

Wyniki metaanalizy badań RCT porównujących Cervarix z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV, wykazały w grupie Cervarix statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV-16/18 co najmniej małego stopnia (CIN1+), co najmniej średniego stopnia (CIN2+), a także co najmniej dużego stopnia (CIN3+) zarówno w populacji w populacji kobiet/dziewcząt DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki (ITT-naive), jak i populacji w populacji kobiet/dziewcząt, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego przed szczepieniem (ITT).

Ponadto analiza w podgrupach ze względu na wiek w badaniu PATRICIA (43,7 mies.) potwierdziła w grupie Cervarix w porównaniu do grupy placebo statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV-16/18 – CIN1+, CIN2+ i CIN3+ w grupie pacjentek 15-17 lat oraz 18-25 lat.

W przypadku punktu końcowego CIN3+ otrzymano następujące wyniki dla porównania Cervarix vs PLC:

- w populacji ITT-naive:

grupa 15-17 lat: 0/1997 vs 14/2022 (0% vs 0,7%), RR [95% CI] = 0,03 [0,00; 0,34], RD [95% CI] = -0,01 [0,01; 0,004], NNT [95% CI] = 145 [87; 243].

grupa 18-25 lat: 0/3459 vs 13/3425 (0% vs 0,4%), RR [95% CI] = 0,04 [0,00; 0,36], RD [95% CI] = 0,00 [-0,01; -0,002], NNT [95% CI] = 264 [147; 411].

- w populacji ITT:

grupa 15-17 lat: 7/2882 vs 36/2892 (0,2% vs 1,2%), RR [95% CI] = 0,20 [0,09; 0,43], RD [95% CI] = -0,01 [-0,01; -0,01], NNT [95% CI] = 100 [67; 171]

grupa 18-25 lat: 44/5800 vs 58/5806 (0,8 vs 1,0); RR [95% CI] = 0,76 [0,52; 1,12]; RD [95% CI] = 0,00 [0,01; 0,001]; NNT [95% CI] = NS

Szczegółowe wyniki dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono w rozdz. 8.1 AKL wnioskodawcy.



Tabela 24. Wyniki skuteczności dla porównania Cervarix vs PLC – śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Cervarix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
CIN1+ (ITT-naive)	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]
	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]
	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]
	<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>44 - 48 mies.</b>	<b>183/5720</b>	<b>3,2</b>	<b>368/5703</b>	<b>6,5</b>	<b>0,50</b> <b>[0,42; 0,59]</b>	<b>-0,03</b> <b>[-0,04; -0,02]</b>	<b>31</b> <b>[25; 41]</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,296663 (df = 1) P = 0,586									
CIN2+ (ITT-naive)	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]
	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]
			11/2318*	0,5	36/2352*	1,5	0,31 [0,16; 0,60]	-0,01 [-0,02; -0,01]	95 [60; 198]
	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]
	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]
	<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>44 - 48 mies.</b>	<b>69/7453</b>	<b>0,9</b>	<b>209/7432</b>	<b>2,8</b>	<b>0,33</b> <b>[0,25; 0,43]</b>	<b>-0,02</b> <b>[-0,02; -0,01]</b>	<b>53</b> <b>[44; 69]</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,561254 (df = 2) P = 0,4581									
CIN3+ (ITT-naive)	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]
	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
	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
	<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>44 - 48 mies.</b>	<b>5/7020</b>	<b>0,1</b>	<b>50/7020</b>	<b>0,7</b>	<b>0,11</b> <b>[0,05; 0,26]</b>	<b>-0,01</b> <b>[-0,01; -0,004]</b>	<b>156</b> <b>[118; 231]</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,928026 (df = 2) P = 0,1403									
CIN1+ (ITT)	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]
	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]
		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]
	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]
	<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>44 mies.- 5,9 lat</b>	<b>630/9663</b>	<b>6,5</b>	<b>904/9668</b>	<b>9,4</b>	<b>0,59</b> <b>[0,42; 0,82]</b>	<b>-0,04</b> <b>[-0,07; -0,01]</b>	<b>24</b> <b>[15; 71]</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 6,121017 (df = 2) P = 0,0469									
CIN1+ (ITT)	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]
		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]
		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]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Cervarix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
	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]
	<b>Wynik metaanalizy*</b>	<b>2-4 lata</b>	<b>17/941</b>	<b>1,8</b>	<b>44/928</b>	<b>4,7</b>	<b>0,38</b> [0,22; 0,66]	<b>-0,03</b> [-0,05; -0,01]	<b>35</b> [23; 76]
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,059385 (df = 1) P = 0,8075								
<b>CIN2+ (ITT)</b>	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]
	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]
		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]
	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]
	<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>44 mies.- 5,9 lat</b>	<b>311/9663</b>	<b>3,2</b>	<b>486/9668</b>	<b>5,0</b>	<b>0,64</b> [0,56; 0,74]	<b>-0,02</b> [-0,02; -0,01]	<b>56</b> [43; 81]
	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
		7 lat	5/219	2,3	8/212	3,8	0,61 [0,21; 1,73]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS
		8,9 lat	5/219	2,3	10/212	4,7	0,48 [0,18; 1,33]	-0,02 [-0,06; 0,01]	NS
	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]
<b>Wynik metaanalizy*</b>	<b>2-4 lata</b>	<b>7/941</b>	<b>0,7</b>	<b>21/928</b>	<b>2,3</b>	<b>0,33</b> [0,14; 0,77]	<b>-0,02</b> [-0,03; -0,004]	<b>66</b> [39; 242]	
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,000458 (df = 1) P = 0,9829									
<b>CIN3+ (ITT)</b>	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]
	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
	<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>44 – 48 mies.</b>	<b>95/9158</b>	<b>1,0</b>	<b>172/9171</b>	<b>1,9</b>	<b>0,55</b> [0,43; 0,71]	<b>-0,01</b> [-0,01; -0,005]	<b>120</b> [85; 204]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,135016 (df = 1) P = 0,7133									

CIN1+ - śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. Cervical Intraepithelial Neoplasia) co najmniej małego stopnia; CIN2+ - śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. Cervical Intraepithelial Neoplasia) co najmniej średniego stopnia; CIN3+ - śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. Cervical Intraepithelial Neoplasia) co najmniej dużego stopnia; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis) w populacji kobiet/dziewcząt, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego przed szczepieniem; ITT-naive - analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis) w populacji kobiet/dziewcząt DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki;

Wyniki metaanalizy badań RCT porównujących Cervarix z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV, wykazały statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy bez względu na typ wirusa co najmniej małego stopnia (CIN1+), co najmniej średniego stopnia (CIN2+), a także co najmniej dużego stopnia (CIN3+) zarówno w populacji w populacji kobiet/dziewcząt DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki (ITT-naive), jak i populacji w populacji kobiet/dziewcząt, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego przed szczepieniem (ITT).

Ponadto analiza w podgrupach ze względu na wiek w badaniu PATRICIA (43,7 mies.) potwierdziła w grupie Cervarix w porównaniu do grupy placebo statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa – CIN1+, CIN2+ i CIN3+ w grupie pacjentek 15-17 lat oraz 18-25 lat. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 8.1 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 25. Wyniki skuteczności dla porównania Cervarix vs PLC - nieinwazyjny (in situ) gruczolakorak szyjki macicy**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Cervarix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
Nieinwazyjny ( <i>in situ</i> ) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-16/18									
AIS (ITT-naive)	PATRICIA	43,7 mies.	0/5466	0,0	6/5452	0,1	<b>0,08</b> [0,01; 0,78]	<b>0,00</b> [-0,002; -0,0004]	<b>909</b> [417; 2 513]
AIS (ITT)	PATRICIA		3/8694	<0,1	10/8708	0,1	0,30 [0,09; 1,01]	0,001 [-0,002; 0,00001]	NS
Nieinwazyjny ( <i>in situ</i> ) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa									
AIS (ITT-naive)	PATRICIA	43,7 mies.	0/5466	0,0	7/5452	0,1	<b>0,07</b> [0,01; 0,67]	<b>-0,001</b> [-0,003; -0,0007]	<b>779</b> [346; 1 345]
AIS (ITT)	PATRICIA		3/8694	<0,1	13/8708	0,1	<b>0,23</b> [0,07; 0,76]	<b>-0,001</b> [-0,002; -0,0003]	<b>872</b> [446; 3 534]

AIS – rak gruczolowy in situ (ang. adenocarcinoma in situ) szyjki macicy; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis) w populacji kobiet/dziewcząt, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego przed szczepieniem; ITT-naive - analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis) w populacji kobiet/dziewcząt DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki;

W badaniu PATRICIA porównującym Cervarix z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV, wykazano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia raka gruczolowego in situ (ang. adenocarcinoma in situ, AIS) szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa zarówno w populacji ITT-naive jak i w populacji ITT. W przypadku AIS związanego z zakażeniem HPV-16/18 różnica na korzyść grupy Cervarix osiągnęła istotność statystyczną tylko w populacji ITT-naive.

## PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

### Cervarix vs Gardasil

**Tabela 26. Wyniki skuteczności w badaniu – odpowiedź immunologiczna**

Badanie	Okres obserwacji	Cervarix		Gardasil		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Seropozytywność wobec HPV-16 (test PBNA)								
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
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,000246 (df = 1) P = 0,9875						
Seropozytywność wobec HPV-18 (test PBNA)								
Wynik metaanalizy	3-7 lat	156/156	100	144/169	85,2	<b>1,14</b> [1,01; 1,30]	<b>0,13</b> [0,02; 0,24]	<b>8</b> [5; 47]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 8,31696 (df = 2) P = 0,0156						
Seropozytywność wobec HPV-18 (test ELISA)								
Wynik metaanalizy	3-5 lat	381/381	100	332/380	87,4	<b>1,14 [1,10; 1,19]</b>	<b>0,13 [0,09; 0,16]</b>	<b>8 [7; 11]</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,325052 (df = 2) P = 0,115								

Wyniki metaanalizy badań RCT porównujących Cervarix z Gardasilem w grupie Cervarix wykazały statystycznie istotną wyższą szansę na uzyskanie seropozytywności wobec HPV-18. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie seropozytywności wobec HPV-16.

Ponadto zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść Cervarixu w zakresie seropozytywności wobec HPV-31, 33, 35, 45, 52, 58. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 15.1 AKL wnioskodawcy.



## PORÓWNANIE POŚREDNIE Cervarix vs Gardasil9

Wg AKL wnioskodawcy (rozd. 13):

### SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

#### Drolet 2015, Drolet 2019 (wg rozdz. 21.3 AKL Wnioskodawcy)

Cel pracy: Ocena efektu populacyjnego wprowadzenia do programu szczepień ochronnych szczepień przeciwko HPV u osób obu płci

Metodyka: przegląd systematyczny (7/11 pkt w skali AMSTAR)

Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE (do 11.X.2018 r.)

Kryteria włączenia:

Metodyka badań: badania oceniające częstość lub rozpowszechnienie co najmniej jednego z punktów końcowych związanych z zakażeniem HPV (infekcji HPV, CIN2+, kłykcin kończystych) przed i po wprowadzeniu szczepień przeciwko HPV. Nie włączano badań RCT

Populacja: kobiety i mężczyźni niezależnie od wieku

Interwencja: szczepionka 2- i 4-walentna

Komparator: okres przed rozpoczęciem szczepień

Punkty końcowe: infekcje HPV, CIN2+, kłykcin kończyste

Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)

Źródła finansowania: WHO, a Fonds de recherche du Québec, the Canadian Institutes of Health Research

Wyniki/wnioski:

Do analizy włączono 65 badań, które zostały przeprowadzone w 14 krajach o wysokich dochodach.

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. Częstość występowania kłykcin 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]).

Wśród chłopców w wieku 15-19 lat ryzyko wystąpienia kłykcin 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]).

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 w wieku 20–24 lata (RR=0,69 [0,57; 0,84]).

Zaktualizowany przegląd systematyczny i metaanaliza obejmuje dane pochodzące od 60 mln osób i do 8 lat obserwacji po szczepieniu.

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. Ponadto programy szczepień oparte na większej populacji docelowej z wysokim odsetkiem wyszczepialności miały większy efekt bezpośredni, jak też efekt pośredni szczepień.

Wnioski pozostałych przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności praktycznej przedstawiono w rozdz. 21.3 AKL wnioskodawcy.



## 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

**PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE**  
**Cervarix vs placebo/brak szczepienia przeciw HPV**

Tabela 28. Wyniki bezpieczeństwa dla porównania Cervarix vs PLC – wyniki metaanalizy

Punkt końcowy	Typ analizy	Badanie uwzględnione w metaanalizie	Okres obserwacji	Wyniki metaanalizy *		
				RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Zgony	ITT	PATRICIA, HPV-001/007, HPV-009, HPV-021, HPV-030, HPV-032, HPV-038, HPV-058	44 – 54 mies.	0,95 [0,51; 1,77]	0,0001 [-0,001; 0,001]	NS
Utrata z badania z powodu AE	ITT	PATRICIA, HPV-001/007/023, HPV-013, HPV-021, HPV-029, HPV-030, HPV-033, HPV-038, HPV-058	12-44 mies.	0,62 [0,35; 1,09]	0,00 [-0,002; <0,001]	NS
AE ogółem	ITT	HPV-001/007	5,9 lat	0,85 [0,69; 1,05]	-0,05 [-0,11; 0,02]	NS
Spodziewane miejscowe AE	ITT	HPV-001, HPV-009	60 min. – 30 dni	1,04 [0,97; 1,12]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS
Spodziewane systemowe AE	ITT	HPV-001, HPV-009, HPV-009	60 min. – 30 dni	1,02 [0,98; 1,07]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Niespodziewane AE	ITT	PATRICIA, HPV-001/007, HPV-009, HPV-013, HPV-058	1-47,7 mies.	0,98 [0,89; 1,07]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS
Niespodziewane AE prawdopodobnie związane ze szczepieniem	ITT	HPV-013	30 dni	1,10 [0,75; 1,62]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
Medycznie istotne AE	ITT	PATRICIA, HPV-009, HPV-013, HPV-021, HPV-023, HPV-029, HPV-030, HPV-032, HPV-033, HPV-038, HPV-058	30 dni – 54 mies.	0,97 [0,91; 1,05]	-0,003 [-0,02; 0,01]	NS
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	ITT	PATRICIA, HPV-001/007/023, HPV-009, HPV-013, HPV-021, HPV-029, HPV-030, HPV-032, HPV-033, HPV-038, HPV-058	7 mies. -5,9 lat	1,00 [0,95; 1,07]	0,001 [-0,01; 0,01]	NS
SAE związane ze szczepieniem	ITT	PATRICIA, HPV-001/007/023, HPV-009, HPV-013, HPV-021, HPV-029, HPV-030, HPV-032, HPV-033, HPV-038, HPV-058, Khatun 2012	12 -54 mies.	1,42 [0,97; 2,06]	0,001 [0,0008; 0,003]	NS
NOCD	ITT	PATRICIA, HPV-001/007/023, HPV-009, HPV-013, HPV-021, HPV-029, HPV-030, HPV-032, HPV-033, HPV-038	7 mies. - 5,9 lat	0,92 [0,83; 1,01]	-0,004 [-0,01; -0,001]	NS
NOAD	ITT	PATRICIA, HPV-001/007/023, HPV-021, HPV-030, HPV-032, HPV-058	12-48 mies.	1,06 [0,81; 1,38]	0,0005 [-0,002; 0,003]	NS
Wady rozwojowe u dzieci	ITT	PATRICIA, HPV-032, HPV-040	44 mies. – 6 lat	1,07 [0,62; 1,83]	0,001 [-0,004; 0,005]	NS
Poronienia	ITT	PATRICIA, HPV-009, HPV-023, HPV-032, HPV-040	36 mies. – 6 lat	1,06 [0,95; 1,17]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
Aborcje	ITT	PATRICIA, HPV-013, HPV-023, HPV-032, HPV-038, HPV-040	7 mies. – 6 lat	0,97 [0,89; 1,06]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS

AE - zdarzenie/zdarzenia niepożądane (Adverse Event(s)); ITT - analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis) w populacji kobiet/dziewcząt, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego przed szczepieniem; mies. – miesiące; min. – minut; NOAD - nowo zdiagnozowana choroba autoimmunologiczna (New Onset of Autoimmune Disease); NOCD - nowo zdiagnozowana choroba przewlekła (New Onset of Chronic Disease); NS - Nieistotny Statystycznie (Not Statistically Significant); SAE - ciężkie zdarzenie/zdarzenia niepożądane (Serious Adverse Event(s));

Wyniki metaanalizy badań RCT porównujących Cervarix z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV, nie wykazały istotnie statystycznych różnic w ryzyku wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: zgony, utrata z badania z powodu AE, AE ogółem, spodziewane miejscowe AE, spodziewane systemowe AE, niespodziewane AE, niespodziewane AE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, medycznie istotne ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), SAE związane ze szczepieniem, NOCD, NOAD, wady rozwojowe u dzieci, poronienia, aborcje.

W poszczególnych badaniach porównujących Cervarix z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV włączonych do metaanalizy zaobserwowano statystycznie istotne różnice m.in. dla następujących punktów końcowych:

- utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych: statystycznie istotnie niższe ryzyko w jednym z jedenastu badań, w których raportowano ten punkt końcowy - badanie HPV-013 (okres obserwacji 12 m-cy): 0% vs 0,3%, RR=0,14 [0,01; 1,52], RD=0,00 [-0,01; -0,0002], NNH=344 [101; 5 781];
- zdarzenia niepożądane ogółem: statystycznie istotnie wyższe ryzyko w jednym z dwóch badań, w których raportowano ten punkt końcowy: badanie HPV-009 (okres obserwacji 3-6 dni): 94,2% vs 90,2%, RR=1,05 [1,003; 1,09], RD=0,04 [0,002; 0,08], NNH=24 [12; 435];
- zdarzenia niepożądane 3 stopnia: statystycznie istotnie wyższe ryzyko w jednym z dwóch badań, w których raportowano ten punkt końcowy – badanie HPV-013 (okres obserwacji 12 m-cy): 2,9% vs 0,5%, RR=5,44 [1,37; 21,80], RD=0,02 [0,01; 0,05], NNH=42 [21; 166];
- medycznie istotne zdarzenia niepożądane: statystycznie istotnie wyższe ryzyko w jednym z jedenastu badań, w których raportowano ten punkt końcowy: Badanie HPV-023 (okres obserwacji 36 mies.): 26,8% vs 17,8%, RR=1,50 [1,05; 2,15], RD=0,09 [0,01; 0,17], NNH=11 [5; 88].

Szczegółowe wyniki dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono w rozdz. 8.5 AKL wnioskodawcy.

## PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

### Cervarix vs Gardasil

Tabela 29. Wyniki bezpieczeństwa dla porównania Cervarix vs Gardasil – wyniki metaanalizy

Punkt końcowy	Typ analizy	Badanie uwzględnione w metaanalizie	Okres obserwacji	RB/RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Zgony	ITT	HPV-010 <sup>a</sup>	60 mies.	RR=3,00 [0,25; 36,46]	0,00 [-0,003; 0,01]	NS
Utrata z badania z powodu AE	ITT	HPV-010 <sup>a</sup>	7 mies.	RR=1,25 [0,37; 4,28]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS
Spodziewane miejscowe AE	ITT	Leung 2015	7 dni	<b>RR=1,15</b> <b>[1,09; 1,22]</b>	<b>0,12 [0,07; 0,17]</b>	<b>NNH=8 [5; 13]</b>
Spodziewane systemowe AE	ITT	Leung 2015	7 dni	RR=0,99 [0,91; 1,08]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS
Niespodziewane AE	ITT	HPV-010, Leung 2015	30 dni	RR=1,09 [0,96; 1,24]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS
Niespodziewane AE w 3 stopniu nasilenia objawów	ITT	Leung 2015	30 dni	<b>RR=2,24</b> <b>[1,01; 4,98]</b>	<b>0,03 [0,00; 0,06]</b>	<b>NNH=36</b> <b>[17; 3 039]</b>
Medycznie istotne AE	ITT	HPV-010, Leung 2015	3-5 lat	RR=1,10 [0,97; 1,24]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	ITT	HPV-010, Leung 2015, Draper 2013	1-5 lat	RR=1,37 [0,96; 1,95]	0,02 [-0,002; 0,04]	NS
SAE prawdopodobnie związane ze szczepieniem	ITT	HPV-010	7 mies.	RR=1,00 [0,10; 9,56]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
NOCD	ITT	HPV-010	5 lat	RR=0,91 [0,60; 1,37]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS
NOAD	ITT	HPV-010, Leung 2015	1-5 lat	RR=0,62 [0,29; 1,37]	-0,01 [-0,02; 0,004]	NS

W badaniu RCT Leung 2015 w grupie Cervarix w porównaniu do grupy Gardasil wykazano statystycznie istotnie wyższe ryzyko wystąpienia: spodziewanych miejscowych AE, niespodziewanych AE w 3 st. nasilenia objawów.

Wyniki metaanalizy badań RCT porównujących Cervarix z Gardasilem nie wykazały istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: niespodziewane AE, Medycznie istotne AE, Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), NOAD. W badaniu HPV-10 nie wykazano także istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych: zgony, utrata z badania z powodu AE, SAE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, NOCD.

**PORÓWNANIE POŚREDNIE Cervarix vs Gardasil**

W AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego Cervix vs Gardasil w zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

**PORÓWNANIE POŚREDNIE Cervarix vs Gardasil9****Tabela 30. Wyniki bezpieczeństwa dla porównania pośredniego Cervarix vs Gardasil9**

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

AE - zdarzenie/zdarzenia niepożądane; NOP - niepożądany odczyn poszczenienny; SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane

Wyniki porównania pośredniego Cervarix vs Gardasil9 wykazały [REDAKTOWANE]

**4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł****4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa****Schwarz 2019**

Badanie oceniające długoterminową immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki skierowanej przeciwko HPV serotypom 16 i 18 podanej dziewczynkom w wieku 10-14 lat. Uczestnicy pierwotnego badania RCT (NCT00196924), którzy otrzymali 3 dawki szczepionki, zostali zaproszeni do udziału w 10-letnim badaniu (NCT00316706, NCT00877877).

W 120-tym miesiącu obserwacji u wszystkich badanych (N=418) występowała seropozytywność pod względem przeciwciał skierowanych przeciwko serotypom HPV-16 i HPV-18. Odpowiednio 87,7% i 85,1% badanych wykazywało seropozytywność względem przeciwciał anty-HPV-31 i anty-HPV

Według autorów badania w ciągu 10-letniego okresu obserwacji nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych ani nieprawidłowych ciąży. Podanie trzech dawek szczepionki skutkowało wysoką i trwałą immunizacją przeciwko typom HPV-16, 18, 31 i 45.

**Brown 2021**

Przegląd systematyczny dotyczący skuteczności szczepionek przeciwko HPV w zakresie ochrony krzyżowej, obejmujący badania RCT (N=23) i badania obserwacyjne (N=33). Pośród zaszczepionych kobiet HPV-naiwnych, szczepionka dwuwalentna wykazała statystycznie istotną skuteczność w zakresie ochrony krzyżowej, mimo szerokiej przedziałów ufności. Natomiast nie wykazano ochrony krzyżowej w rozszerzonej fazie obserwacji.

Według autorów przeglądu badania RCT i badania obserwacyjne wykazały, że występują różnice w ochronie krzyżowej przeciwko serotypom HPV nieobjętym szczepionkom i że dotyczy ona przede wszystkim dotyczyć serotypów HPV-31 i HPV-45. Dostępne dane sugerują, że zmienia się ona w przeciągu czasu. Długoterminowa trwałość nie została potwierdzona.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### ChPL Cervarix

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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.

Działania niepożądane występujące bardzo często, tj.  $\geq 1/10$ : ból głowy, bóle mięśniowe, reakcje w miejscu podania w tym ból, zaczerwienienie, obrzęk, zmęczenie.

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.

##### EMA / URPL 2016

Informacja Europejskiej Agencji Leków odnośnie szczepień przeciw HPV: dostępne dane nie potwierdzają związku między szczepieniem a wystąpieniem zespołów CRPS i POTS.

Europejska Agencja Leków (EMA) zakończyła przegląd danych, związanych ze zgłoszeniami dwóch zespołów: kompleksowego zespołu bólu regionalnego (complex regional pain syndrome - CRPS) i zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej (postural orthostatic tachycardia syndrome - POTS) u młodych kobiet po podaniu szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus - HPV). Szczepienia te są wykonywane profilaktycznie w celu ochrony przed rakiem szyjki macicy oraz innymi rodzajami nowotworów oraz stanów przednowotworowych powiązanych z HPV. 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.

Źródło:

<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>

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/human-papillomavirus-vaccines-cervarix-gardasil-gardasil-9-silgard>

##### FDA

W ulotce leku Cervarix zatwierdzonej przez FDA w 2009 r, aktualnej na dzień 25.10.2019 r., znajduje się ostrzeżenie przed ryzykiem wystąpienia omdleń po podaniu szczepionki. Niekiedy omdlenia te wiążą się z występowaniem drgawek toniczno-klonicznych i innych napadów drgawek.

Źródło: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/cervarix>

##### GIS 2019

Stanowisko w sprawie bezpieczeństwa stosowania szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego HPV u dziewcząt 12 i 13 letnich (21.10.2019 r.)

(...) Produkty lecznicze Cervarix, Gardasil i Gardasil9 zostały dopuszczone do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej jako w pełni zgodne z przepisami obowiązującymi w UE i w Polsce dotyczącymi jakości, bezpieczeństwa i skuteczności (...).

Nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych poprzez zbieranie zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych pochodzących od osób wykonujących zawód medyczny, a także od pacjentów, ich opiekunów i przedstawicieli w ramach swych zadań sprawuje Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. W 2013 r. pacjenci uzyskali możliwość zgłoszenia działań niepożądanych, a ustawa Prawo Farmaceutyczne wprowadziła obowiązek przesyłania do Urzędu kopii zgłoszeń niepożądanych odczynów poszczepiennych przez organy Państwowej Inspekcji Sanitarnej.

Od 2013 r. do Urzędu nie wpłynęło żadne zgłoszenie działania niepożądanego po szczepionce przeciw HPV dotyczące zachorowania na nowotwór, nie było także przypadku śmiertelnego po użyciu ww. szczepionek.

Źródło: [https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2019/10/GIS\\_stanowisko.pdf](https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2019/10/GIS_stanowisko.pdf)

### 4.3. Komentarz Agencji

Liczne badania kliniczne i obserwacyjne potwierdzają skuteczność szczepionek przeciwko HPV, w tym Cervarixu, w zapobieganiu zdarzeniom związanych z zakażeniem HPV, w tym skuteczność w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, wskazywanych przez ekspertów. Według Prof. W. Sawickiego, Prezesa PTGO: *Istotnym klinicznie punktem końcowym jest redukcja chorób, które są wywołane przez 2 typy wirusa brodawczaka ludzkiego 16 i 18*. Prof. M. Bidziński, KK w dziedzinie ginekologii onkologicznej wskazuje, że jest to: *zmniejszenie występowania stanów przednowotworowych szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu nawet o 99%*. Prof. R. Jach, Prezes PTKiPSM wskazuje precyzyjniej, że istotnymi klinicznie punktami końcowymi są: *nowotwór złośliwy szyjki macicy powstały na podłożu HPV, zmiana prekursorowa HSIL (CIN 3+) i AIS*.

Należy zwrócić jednak uwagę na ograniczoną dostępność danych długoterminowych potwierdzających skuteczność Cervarixu w zapobieganiu rozwojowi choroby inwazyjnej, związaną ze stosunkowo niedawnym jak na charakter choroby zatwierdzeniem szczepionek przeciw HPV (szczepionka czterowalentna – FDA 2006, szczepionka dwuwalentna – FDA 2009, szczepionka 9-walentna FDA 2014, Askandar 2020). *Rozwój choroby inwazyjnej (naciekającej błonę podstawną) trwa wiele lat i jest poprzedzony przetrwałym, utrzymującym się przez wiele miesięcy, a nawet lat zakażeniem HPV i powstaniem stanów przedrakowych – tzw. zmian śród nabłonkowych małego stopnia (low grade squamous intraepithelial lesion – LSIL) i dużego stopnia (high grade squamous intraepithelial lesion – HSIL), które stanowią bezpośredni prekursor raka*. (Nowakowski 2018).

Przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Cervarix w populacji dziewcząt w okresie dojrzewania i młodych kobiet, natomiast nie dowodzą wyższości żadnej z dostępnych szczepionek przeciwko HPV. Szczepionki te różnią się liczbą serotypów, przeciwko którym są skierowane, ale zjawisko oporności krzyżowej zdaje się mieć duże znaczenie dla powodowanej przez nie immunizacji. Przy czym należy zwrócić uwagę, że obecnie brak jest dowodów naukowych potwierdzających, że oporność krzyżowa jest trwała wraz z upływem czasu. Porównanie pośrednie przedstawione przez wnioskodawcę dla szczepionek Cervarix vs Gardasil

, porównanie Cervarix vs Gardasil 9

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest fakt, że nie obejmuje ona całej wnioskowanej populacji, tj. osób od ukończenia 9. roku życia, a skupia się jedynie na kobietach w wieku 15-25 lat.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

*Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych szczepionki Cervarix® stosowanej u dziewcząt w wieku 14 lat 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).*

##### Technika analityczna

Zastosowano technikę użyteczności kosztów (CUA) i analizę kosztów-konsekwencji.

##### Porównywane interwencje

*W analizie porównano rozszerzenie profilaktyki raka szyjki macicy o szczepienie przeciwko HPV z zastosowaniem produktu Cervarix® (Cervarix+Skrining) z rozszerzeniem profilaktyki raka szyjki macicy o szczepienie przeciwko HPV z zastosowaniem produktu Gardasil® (Gardasil+Skrining) lub produktu Gardasil9® (Gardasil9+Skrining) oraz z aktualną praktyką stosowaną w Polsce w ramach profilaktyki raka szyjki macicy (Skrining) pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych.*

Przeprowadzono także oddzielną dodatkową analizę, w której uwzględniono pozostałe wskazania do stosowania dla produktu Cervarix, tj. możliwość zapobiegania wystąpieniu raka odbytu, raka sromu i raka pochwy u kobiet. Nie analizowano wpływu szczepień na występowanie i koszty leczenia zmian przednowotworowych odbytu, sromu i pochwy.

Skrining w analizie wnioskodawcy uwzględnia badania przesiewowe - *skrining cytologiczny dla kobiet w wieku 25-59 lat zgodnie z kryteriami Programu profilaktyki raka szyjki macicy obowiązującego w Polsce.*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

##### Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont dożywności (96 lat) dla analizy głównej. W ramach analizy wrażliwości testowano także krótszy horyzont czasowy analizy: 30, 40, 50, 60 lub 70 letni. Analizę dodatkową przeprowadzono w 1-rocznym horyzoncie czasowym (celem dodatkowej oceny wpływu szczepień przeciw HPV na częstość występowania innych zmian, niż zmiany przednowotworowe i raka szyjki macicy, tj. rak sromu, pochwy i odbytu) przy założeniu braku szczepień względem strategii, która zakłada wprowadzenie szczepień przeciwko HPV.

##### Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano kohortowy model Markowa przygotowany w programie MS Excel (Global Cervarix Model), który zaadaptowano do warunków polskich. Model składa się z trzech modułów:

- naturalny przebieg choroby, składający się z następujących stanów:

- brak HPV (wirus brodawczaka ludzkiego, ang. *Human Papillomavirus*),
- onkogeny HPV,
- nieokogeny HPV,
- brodawki płciowe (GW),
- CIN1 (śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy małego stopnia, ang. *Cervical Intraepithelial Neoplasia*),

- CIN23 (śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego do dużego stopnia),
- przetrwały CIN23,
- rak szyjki macicy,
- wyleczony rak szyjki macicy,
- zgon z powodu raka szyjki macicy,
- zgon z innego powodu.

- skrining z dwoma dodatkowymi stanami: wykryty/zdiagnozowany CIN1, wykryty/zdiagnozowany CIN23,

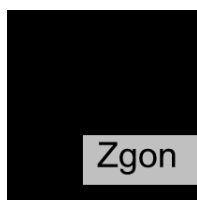
- szczepienie - stan, który wpływa na prawdopodobieństwo przejścia ze stanu brak HPV (noHPV) do stanu HPV w oparciu o dane dot. skuteczności.

*Pacjenci przemieszczają się w trakcie procesu chorobowego, odzwierciedlając naturalną historię przebiegu od onkogenego zakażenia HPV (HPVonc) do inwazyjnego raka szyjki macicy oraz od zakażenia HPV niskiego ryzyka (HPVlr) do brodawek narządów płciowych i śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy CIN1lr.*

Każdemu stanowi przypisany jest odpowiedni koszt oraz wartość użyteczności (w zakresie od 0 do 1).

*W modelu zaimplementowano również algorytm reprezentujący cytologiczne badania przesiewowe w kierunku zmian przedrakowych szyjki macicy (stany zdrowia „det” na rysunku poniżej - Rysunek 1). Algorytm ten polega na określeniu odsetka wykrytych zmian chorobowych na podstawie badań przesiewowych i czułości przeprowadzonego testu przesiewowego.*

Schematyczna struktura modelu wnioskodawcy przedstawiona została na poniższym rysunku.



**Rysunek 1** Struktura modelu wnioskodawcy (det. kobiety, u których wykryto chorobę w trakcie skriningu: przemieszczają się tą samą ścieżką, ale z innymi prawdopodobieństwami przejścia).

Przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 rok. Modelowanie rozpoczyna się na 1 rok przed szczepieniem przeciwko HPV i trwa maksymalnie 96 cykli. *W modelu wykorzystano cykle roczne, dlatego koszty są obliczane rocznie.* Model zakłada również, że koszty wykrywania i leczenia zmian CIN występują w pierwszym roku wystąpienia zmiany. Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) oraz jednokierunkową analizę wrażliwości, a także analizę scenariuszy skrajnych.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Kluczowe założenia modelu

Początkowy wiek hipotetycznej kohorty dziewcząt ustalono na 13 lat (rozpoczęcie modelowania). Ustalono także, że szczepienie przeciwko HPV zostanie przeprowadzone w wieku ukończonych 14 lat (lat (wielkość kohorty dziewcząt 14-letnich według prognozy GUS na rok 2021 r. wynosi 196 tys. kobiet<sup>25</sup>). Przyjęto 60% poziom wyszczepialności populacji docelowej. Założono, że wszystkie szczepionki przeciwko HPV będą objęte refundacją wraz z [redacted] świadczeniobiorcy.

Uwzględniono polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów (ceny szczepionek, koszty badań przesiewowych, koszty leczenia) oraz polskie dane epidemiologiczne, dotyczące zapadalności na raka szyjki macicy, uczestnictwa w badaniach przesiewowych (48,1% kobiet) oraz śmiertelności (ogółem i z powodu raka szyjki macicy) oraz rozpowszechnienia zakażenia wirusem HPV (typów onkogennych oraz nieonkogennych) i rozpowszechnienia brodawek płciowych<sup>26</sup> oraz przekształcenie ich na roczne współczynniki zapadalności.

Przyjęto również szereg założeń, m.in.:

- uwzględniono oporność krzyżową;
- szczepionka nie powoduje występowania poważnych działań niepożądanych;
- skuteczność szczepionki nie zanika w trakcie życia kobiety zaszczepionej;
- w analizie przyjęto dla typów HPV o niskim ryzyku, ryzyko onkogenności wynoszące 0;
- w modelu nie brano pod uwagę wielokrotnych zakażeń;
- aby doszło do wystąpienia zmian przedrakowych i raka szyjki macicy konieczne jest wystąpienie przewlekłego zakażenia HPV;
- skринing cytologiczny dotyczy kobiet w wieku 25-59 lat.

### Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące skuteczności szczepienia przeciwko HPV z zastosowaniem produktu Cervarix oraz Gardasil/Gardasil9 pochodzą z badań PATRICIA (Cervarix) oraz FUTURE (Gardasil), a także zostały ustalone na podstawie opinii ekspertów<sup>27</sup>. Według wnioskodawcy: *zweryfikowano poprawność oraz aktualność wykorzystanych danych, potwierdzając ich zgodność z wynikami przeglądu systematycznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Cervarix® względem placebo oraz szczepionki Gardasil®/Gardasil9. Wyniki uzyskane w ramach tej analizy są niemal identyczne (wynika to z liczebności populacji badań głównych w porównaniu do pozostałych badań uwzględnionych w metaanalizach), dlatego w ramach analizy ekonomicznej zachowano przyjęte w modelu dane dotyczące skuteczności szczepionek. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.*

Tabela 31. Skuteczność szczepień oraz rozkład poszczególnych typów HPV w Polsce.

Parametr	Skuteczność Cervarix (vs PLC)	Skuteczność Gardasil (vs PLC)	Skuteczność Gardasil9 (vs Gardasil)
<b>CIN1</b>			
HPV 16/18	98%**	98%**	98%**
ochrona krzyżowa*	47,7% <sup>2</sup> / 37,2% <sup>5</sup>	23,4% <sup>6</sup>	98,6%
HPV 6/11	0%	98%	98%
<b>Skuteczność ogólna CIN1</b>	<b>50,3% (40,2%; 58,8%)<sup>7</sup></b>	<b>29,7% (17,7%; 40,0%)<sup>11</sup></b>	<b>47,1% (30,6%; 59,7%)<sup>14</sup></b>
<b>Brodawki płciowe (GW)</b>			
HPV 6/11	0%	98%**	98%**
<b>Skuteczność ogólna GW</b>	<b>0% (0,0%; 0,0%)</b>	<b>82,8% (74,3%; 88,8%)<sup>4</sup></b>	<b>94,6% (75,7%; 100,0%)<sup>14</sup></b>
<b>CIN23</b>			
HPV 16/18	98%**	98%**	98%**

<sup>25</sup> [http://swaid.stat.gov.pl/Demografia\\_dashboards/Raporty\\_predefiniowane/RAP\\_DBD\\_DEM\\_18.aspx](http://swaid.stat.gov.pl/Demografia_dashboards/Raporty_predefiniowane/RAP_DBD_DEM_18.aspx)

<sup>26</sup> na podstawie wyników badania Monsonego 2007 przeprowadzonego w populacji kobiet w wieku 15-65 lat we Francji

<sup>27</sup> [redacted]

Parametr	Skuteczność Cervarix (vs PLC)	Skuteczność Gardasil (vs PLC)	Skuteczność Gardasil9 (vs Gardasil)
ochrona krzyżowa*	68,4% <sup>16</sup> / 56,2% <sup>1</sup>	32,5% <sup>16</sup>	96,3% <sup>3</sup>
<b>Skuteczność ogólna CIN23</b>	<b>64,9% (52,7%; 74,2%)<sup>8</sup></b>	<b>42,7% (23,7%; 57,3%)<sup>12</sup></b>	<b>62,8% (34,8%; 78,8%)<sup>14</sup></b>
<b>Rak szyjki macicy</b>			
HPV 16/18	98%**	98%**	98%**
ochrona krzyżowa*	68,4% <sup>16</sup> / 91,4% <sup>10</sup>	32,5% <sup>15</sup>	96,3% <sup>3</sup>
<b>Skuteczność ogólna CC</b>	<b>93,2% (78,9%; 98,7%)<sup>9</sup></b>	<b>43,0% (13,0%; 63,2%)<sup>13</sup></b>	<b>79,6% (63,7%; 95,6%)<sup>14</sup></b>

\* Ochrona krzyżowa (ochrona względem zakażenia typem HPV innym niż ten zawarty w szczepionce) w odniesieniu do zakażenia 10 innymi najczęściej występującymi onkogennymi typami HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) została oceniona w badaniach klinicznych dla poszczególnych produktów leczniczych (badania PATRICIA i FUTURE).

\*\* według AE wnioskodawcy: Skuteczność szczepionek Cervarix® oraz Gardasil®/Gardasil9® w zapobieganiu CIN, rakowi szyjki macicy oraz brodawek płciowych, które są związane z zakażeniem typami HPV zawartymi w danym produkcie została przyjęta na poziomie 98% dla wszystkich szczepionek (wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność w zakresie 96-100%) (FUTURE II 2007-Gardasil,

<sup>1</sup> skuteczność w redukcji zmian CIN2+ związanych przyczynowo z HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, i 68), z/lub bez koinfekcji HPV-16/18 (Wheeler 2012) vs placebo

<sup>2</sup> skuteczność w redukcji zmian CIN1+ związanych przyczynowo z HPV-31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 (Tjalma 2009 – abstrakt konferencyjny) vs placebo

<sup>3</sup> skuteczność w redukcji zmian neoplazji nabłonka szyjki macicy o wysokim stopniu złośliwości, gruczolakoraka in situ i raka szyjki macicy związanych przyczynowo z HPV-31, 33, 45, 52 lub 58 (Joura 2015, Gardasil9 vs Gardasil)

<sup>4</sup> zmniejszenie liczby przypadków brodawek narządów płciowych, niezależnie od typu HPV (Munoz 2010) vs placebo

<sup>5</sup> skuteczność w redukcji zmian CIN2+ związanych przyczynowo z HPV -31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68), z/lub bez koinfekcji HPV-16/18 (ochrona krzyżowa) Założono, że w przybliżeniu będzie to niższe oszacowanie skuteczności z przedziału ufności (Wheeler 2012 vs placebo

<sup>6</sup> skuteczność krzyżowa przeciwko serotypom HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, lub -59 (Brown 2009) powodującym zmiany CIN 1–3 lub gruczolakoraka in situ (AIS) vs placebo

<sup>7</sup> skuteczność w redukcji CIN1+ (Lehtinen 2012) vs placebo

<sup>8</sup> skuteczność w redukcji CIN2+ (Lehtinen 2012) vs placebo

<sup>9</sup> skuteczność w redukcji CIN3+ (Lehtinen 2012) vs placebo

<sup>10</sup> skuteczność w redukcji zmian CIN2+ związanych przyczynowo z HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, i 68), z/lub bez koinfekcji HPV-16/18 (Wheeler 2012) vs placebo

<sup>11</sup> Zmniejszenie liczby przypadków CIN1 niezależnie od przyczynowego typu HPV (Munoz 2010) vs placebo

<sup>12</sup> Zmniejszenie liczby przypadków zmian CIN2 lub gorszej, niezależnie od przyczynowego typu HPV (Munoz 2010) vs placebo

<sup>13</sup> Zmniejszenie liczby przypadków zmian CIN3, niezależnie od przyczynowego typu HPV (Munoz 2010) vs placebo

<sup>14</sup> Merck Sharp & Dohme Corp. 2015, obliczone na podstawie Joura 2014

<sup>15</sup> skuteczność ochrony krzyżowej w przypadku śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) 2–3 lub gruczolakoraka in situ (AIS) z powodu typów wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58 lub -59 (Brown 2009) vs placebo

<sup>16</sup> skuteczność ochrony krzyżowej w redukcji CIN2+ związanych przyczynowo z HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58 lub -59 (Szarewski 2010) vs placebo

CC – rak szyjki macicy (ang. cervical cancer); CIN – śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. cervical intraepithelial neoplasia); GW - brodawki płciowe (ang. genital warts); HPV - wirus brodawczaka ludzkiego (ang. human papillomavirus)

Poziom skuteczności/wpływu szczepień w przypadku innych nowotworów o etiologii HPV, uwzględniony w ramach analizy dodatkowej przedstawiono w rodz. 6.2.2 AE wnioskodawcy: *przyjęto, że poszczególne szczepionki przeciwko HPV mają taką samą skuteczność w zakresie zapobiegania wystąpieniu raka o etiologii HPV, innego niż rak szyjki macicy, jak ta wykazana w odniesieniu do zapobiegania rakowi szyjki macicy. (...) Skuteczność szczepionki dodatkowo dostosowano za pomocą „Population attributable fraction” (PAF). PAF reprezentuje frakcję nowotworów, o których sądzi się, że mają etiologię HPV.*

### Prawdopodobieństwa przejść i użyteczności stanów zdrowia

W tabeli poniżej zestawiono dane wejściowe dotyczące prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami i wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w wariacie podstawowym modelu.

Tabela 32. Przyjęte wartości kluczowych parametrów modelu wnioskodawcy.

Opis	Parametr	Wartość	Źródło
Zapadalność na HPV onkogenne	NoHPV_HPVOnc		

Opis	Parametr	Wartość	Źródło
Zapadalność na HPV o niskim potencjale onkogennym	NoHPV_HPVir	zależne wieku	GUS 2019
Śmiertelność ogólna	NoHPV_Death		
Prawdopodobieństwo regresji onkogennego HPV do braku HPV	HPVOnc_NoHPV		
Progresja ze stanu HPVonc do stanu CIN1	HPVOnc_CIN1		
Progresja ze stanu HPVonc do stanu CIN23	HPVOnc_CIN23		
Regresja HPV niskiego ryzyka onkogennego do braku HPV	HPVir_NoHPV		
Progresja ze stanu HPV niskiego ryzyka onkogennego do wystąpienia brodawek płciowych	HPVir_Genital Wart	Zależne od wieku	
Progresja HPV niskiego ryzyka onkogennego do CIN1	HPVir_CIN1		
Współczynnik redukcji dla zapadalności HPV wpływający na dynamiczne przejście w szczepionej populacji 1 z powodu zmniejszenia podatności na infekcje	transmission_HPVir_pop1		
Współczynnik redukcji dla zapadalności HPV wpływający na dynamiczne przejście w szczepionej populacji 2	transmission_HPVir_pop2		
% brodawek płciowych opornych na leczenie oraz nawracających	wart_resistent		
Regresja CIN1 niskiego ryzyka onkogennego do braku HPV	CIN1Ir_noHPV		
Regresja onkogennego CIN1 do stanu brak HPV	CIN1Onc_Cured		
Progresja onkogennego CIN1 do CIN23	CIN1Onc_CIN23		
Odsetek zdiagnozowanych pacjentek z CIN1 poddających się leczeniu	CIN1oncdet_treated		
Skuteczność terapii CIN1 (pacjentka powraca do stanu NoHPV)	CIN1trt_success		
Efektywność terapii CIN1	CIN1 trt effectiveness		
Regresja CIN23 do braku HPV	CIN23_Cured		
Regresja CIN23 do CIN1	CIN23_CIN1Onc		
Progresja onkogennego CIN23 do raka szyjki macicy	CIN23_Cancer		
Prawdopodobieństwo rozwinięcia się raka z przetrwałego CIN23	persistent_cancer	Zależne od wieku	
Odsetek pacjentek ze zdiagnozowanym CIN23 poddających się leczeniu	CIN23oncdet_treated		
90% skuteczność terapii CIN23 (pacjentka powraca do stanu NoHPV)	CIN23trt_success		



Opis	Parametr	Wartość	Źródło
Efektywność terapii CIN23	CIN23 trt effectiveness		
Czułość zdiagnozowania CIN2 lub CIN3 w trakcie skriningu	CIN23_CIN23det		
Śmiertelność pacjentek z rakiem szyjki macicy (śmiertelność ogólna + śmiertelność związana z rakiem szyjki macicy)	Cancer_DeathCC		Na podstawie 5-letniej przeżywalności wg EUROCARE4 dla Polski
Odsetek pacjentek wyleczonych z raka szyjki macicy; w oparciu o odsetek pacjentek pozostających przy życiu po 5 latach i założeniu, że dalej są leczone i umierają zgodnie ze śmiertelnością ogólną zależną od wieku	Cancer_Cured		Na podstawie 5-letniej przeżywalności wg EUROCARE4 dla Polski
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>			
Wartość użyteczności dla pełnego zdrowia	NoHPV	1	-
Wartość użyteczności dla pełnego zdrowia – kobieta nie ma świadomości zakażenia HPV	HPV	1	-
Wartość disutility dla wystąpienia brodawek płciowych	Genital Wart	0,0396	Marcellusi 2015 Annemans 2009
Wartość użyteczności dla pełnego zdrowia – kobieta nie ma świadomości zakażenia CIN1	CIN1	1	-
Wartość disutility dla zdiagnozowania CIN1	CIN1det	0,0766	Marcellusi 2015 Annemans 2009
Wartość użyteczności dla pełnego zdrowia – kobieta nie ma świadomości zakażenia CIN23	CIN23	1	-
Wartość disutility dla zdiagnozowania CIN23	CIN23det	0,0230	Marcellusi 2015 Annemans 2009
Wartość disutility dla zdiagnozowania raka szyjki macicy	Cancer	0,3830	Marcellusi 2015 Annemans 2009
Wartość disutility dla wyleczonego raka szyjki macicy	cancer cured	0,1035	Goldie 2004
Wartość użyteczności dla stanu zgon ogółem oraz zgon z powodu raka szyjki macicy	Overall Death / Deathcc	0	n/d

CIN - śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. cervical intraepithelial neoplasia), HPV - wirus brodawczaka ludzkiego (ang. human papillomavirus)

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez świadczeniobiorcę (dopłata do kosztu szczepionki przeciwko HPV oraz farmakoterapia brodawek płciowych) oraz płatnika publicznego (współfinansowanie kosztów szczepienia przeciwko HPV, finansowanie badań przesiewowych, leczenie zmian CIN1 i CIN23, brodawek płciowych oraz raka szyjki macicy).

Dane kosztowe oparto na danych dotyczących realizacji i wydatków na świadczenia zdrowotne ze wszystkich oddziałów wojewódzkich NFZ w 2019 roku – baza danych uzyskana od NFZ. Z uzyskanych danych wyodrębniono te, które odzwierciedlają schemat leczenia pacjentek w analizowanych stanach chorobowych.

Koszty szczepionek uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Koszty szczepionek uwzględnione w analizie.

Szczepionka	Cena zbytu netto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Koszt / cykl szczepienia*	[zł] / dawkę	
					Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
Cervarix						
Gardasil						
Gardasil9						

\* - ze względu na to, że w modelu ekonomicznym przyjęto, że szczepione będą dziewczęta 14-letnie, schemat dawkowania zgodnie z ChPL produktów jest następujący: 2-dawkowy dla Cervarix i Gardasil9 oraz 3-dawkowy dla Gardasil

Koszty leczenia poszczególnych stanów chorobowych oszacowane zostały na podstawie danych dotyczących wydatków związanych z leczeniem we wszystkich zakresach świadczeń dla następujących kodów rozpoznawczych:

- N87.0 (CIN1 - łagodna dysplazja szyjkowa),
- N87.1 (CIN2 - umiarkowana dysplazja szyjki macicy),
- N87.2 (CIN3 - nasiloną dysplazję szyjki macicy, niesklasyfikowaną gdzie indziej),
- N87.9 (dysplazja szyjki macicy, nie określona),
- N87 (dysplazja szyjki macicy) oraz
- C53, C53.0, C53.1, C53.8, C53.9 (nowotwór złośliwy szyjki macicy),
- A63.0 (kłykciny kończyste/brodawki płciowe), a także (w dodatkowej oddzielnej analizie):
- C21, C21.0, C21.1, C21.2, C21.8 (nowotwór złośliwy odbytu),
- C51, C51.0, C51.1, C51.2, C51.8, C51.9 (nowotwór złośliwy sromu),
- C52 (nowotwór złośliwy pochwy).

W analizie przyjęto, że szczepionki, jeśli zostaną objęte refundacją, będą znajdowały się w różnych grupach limitowych z uwagi na inne wskazanie do stosowania w przypadku produktu Gardasil/Gardasil9 (dodatkowo zapobieganie zakażeniom HPV-6 oraz HPV-11) w porównaniu do produktu Cervarix. *Przyjęto także, że podanie szczepienia przeciwko HPV nie generuje dodatkowego kosztu poza kosztem produktów leczniczych, ponieważ szczepienia według aktualnych rozwiązań prawnych realizowane są w ramach podstawowej opieki zdrowotnej – rozliczane są według stawki kapitałowej.*

Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycznych ani kosztów pośrednich.

### Dyskontowanie

Przyjęto wysokość stopy dyskontowej na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Koszty i konsekwencje zdrowotne dyskontowano po każdym cyklu. W analizie dodatkowej (w której uwzględniono pozostałe wskazania - raka odbytu, raka sromu i raka pochwy) kosztów i efektów nie dyskontowano.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Wyniki analizy Cervarix lub Gardasil/Gardasil9 +Skrining względem samego Skriningu

#### Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

W poniższych tabelach zestawiono wyniki analizy kosztów-konsekwencji przedstawione w AE wnioskodawcy w dożywotnym horyzoncie czasowym dla porównania szczepienia za pomocą Cervarix lub Gardasil/Gardasil9 + Skrining względem samego Skriningu, przy założeniu, że szczepionki Gardasil i Gardasil 9 będą wydawane za odpłatnością

Tabela 34. Zestawienie wyników zdrowotnych w dożywotnim 96-letnim horyzoncie czasowym (wartości zdyskontowane) w kohorcie 196 tys. kobiet.

Efekty zdrowotne	Cervarix +Skryning	Skryning	Gardasil +Skryning	Gardasil9 +Skryning	Różnica inkrementalna (vs Skryning)		
					Cervarix +Skryning	Gardasil +Skryning	Gardasil9 +Skryning
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	████████	████████	████████	████████	████	████	████
Liczba lat życia (LY)	████████	████████	████████	████████	████	████	████
Przypadki zachorowania na raka szyjki macicy	████	████	████	████	████	████	████
Zgony związane z rakiem szyjki macicy	████	████	████	████	████	████	████

\*na 1 pacjenta otrzymamy ██████████, wówczas różnica inkrementalna wyniesie:

dla Cervarix +Skryning vs Skryning = ██████████

dla Gardasil +Skryning vs Skryning = ██████████

dla Gardasil9 +Skryning vs Skryning = ██████████

Tabela 35. Zestawienie kosztów w dożywotnim 96-letnim horyzoncie czasowym (mln zł) w kohorcie 196 tys. kobiet.

Kategoria kosztów	Perspektywa	Cervarix +Skryning	Skryning	Gardasil +Skryning	Gardasil9 +Skryning
Koszt szczepień / [mln zł] Przy założeniu, że wszystkie 3 szczepionki są dostępne za odpłatnością ██████████	płatnik publiczny	████	████	████	████
	pacjent	████	████	████	████
	łącznie	████	████	████	████
Koszt leczenia brodawek płciowych / [mln zł]	płatnik publiczny	████	████	████	████
	pacjent	████	████	████	████
	łącznie	████	████	████	████
Koszty badań przesiewowych / mln zł	płatnik publiczny	████	████	████	████
Koszty leczenia w stanie CIN1 / mln zł		████	████	████	████
Koszty leczenia w stanie CIN2/3/ mln zł		████	████	████	████
Koszty leczenia raka szyjki macicy/ mln zł		████	████	████	████
Koszty ogółem / mln zł	płatnik publiczny	████	████	████	████
	pacjent	████	████	████	████
	łącznie	████	████	████	████

CIN - śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. cervical intraepithelial neoplasia)

Zastosowanie szczepienia przeciwko HPV w połączeniu ze skryningiem w porównaniu do samego skryningu w analizowanym wskazaniu u 14-letnich dziewcząt w dożywotnim horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi mierzonymi parametrami LY i QALY. Zastosowanie strategii Cervarix+Skryning skutkuje uzyskaniem dodatkowych ██████████

██████████ w kohorcie 196 tys. kobiet. W porównaniu do Skryningu wszystkie strategie z zastosowaniem szczepienia przeciwko HPV wykazują wyższą skuteczność w odniesieniu do zapobiegania występowaniu zachorowań i zgonów związanych z rakiem szyjki macicy.

██████████ Należy jednak podkreślić, iż wnioskodawca założył, że szczepionki Gardasil i Gardasil 9 będą refundowane i dostępne za odpłatnością ██████████ koszty ponoszone przez płatnika publicznego ██████████

Tabela 36. Zestawienie kosztów i efektów w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Parametr		Skrining	Cervarix +Skrining	Gardasil +Skrining	Gardasil9 +Skrining
Koszt / zł Przy założeniu, że wszystkie 3 szczepionki są dostępne za odpłatnością [REDACTED]	Koszt szczepień / zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty pozostałe / zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty ogółem / zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia skorygowanych o jakość QALY		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wskazują, że wszystkie szczepionki przeciwko HPV stosowane razem ze Skrinikiem w porównaniu do samego Skriningu są interwencjami użytecznymi kosztowo (są skuteczniejsze, lecz droższe względem Skriningu) zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej (przy założeniu, że wszystkie szczepionki są refundowane i dostępne za odpłatnością [REDACTED]). Oszacowany ICUR w perspektywie czyli płatnika publicznego wyniósł odpowiednio:

- dla porównania Cervarix+Skrining vs Skrining [REDACTED]
- dla porównania Gardasil+Skrining vs Skrining [REDACTED]
- dla porównania Gardasil9+Skrining vs Skrining [REDACTED]

Z kolei z perspektywy wspólnej otrzymane wartości ICUR wyniosły odpowiednio [REDACTED]. Wszystkie otrzymane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.

Parametr	Skrining	Cervarix + Skrining	Gardasil+Skrining	Gardasil9+Skrining
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>				
Iloraz kosztów-użyteczności CUR [zł/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu - ICUR (vs Skrining) [zł/QALY]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>				
Iloraz kosztów-użyteczności CUR [zł/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu - ICUR (vs Skrining) [zł/QALY]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Wyniki analizy Cervarix+Skrining vs Gardasil/Gardasil9+Skrining

#### Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

W poniższych tabelach zestawiono wyniki analizy kosztów-konsekwencji przedstawione w analizie wnioskodawcy w dożywotnim horyzoncie czasowym dla porównania szczepienia za pomocą Cervarix+Skrining vs Gardasil/Gardasil9+Skrining (przy założeniu, że wszystkie szczepionki są refundowane i dostępne za odpłatnością [REDACTED]).





## Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wskazują, że z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej strategia Cervarix+Skrining w porównaniu ze strategią Gardasil9+Skrining

. Otrzymane wartości ICUR dla porównania z Gardasil+Skrining wyniosły odpowiednio: (perspektywa płatnika publicznego) oraz (perspektywa wspólna). Wnioskodawca założył, że szczepionki Gardasil i Gardasil 9 będą refundowane i dostępne za odpłatnością

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – CUA w przeliczeniu na jednego pacjenta (wartości zdyskontowane)

Parametr	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	SKR	CERV +SKR	GARD +SKR	GARD9 +SKR	SKR	CERV +SKR	GARD +SKR	GARD9 +SKR
Koszt leczenia [PLN]								
Koszt inkrementalny CERV vs komparator [PLN]								
Efekt [QALY]								
Efekt inkrementalny CERV vs komparator [PLN]								
ICUR [PLN/QALY]								

CERV – Cervarix; GARD – Gardasil; GARD9 – Gardasil9; SKR - Skrining

## Ocena wpływu szczepień na występowanie innych zmian o etiologii HPV

Wnioskodawca w ramach oddzielnej analizy oszacował także wpływ szczepień za pomocą Cervarix+Skrining vs Skrinig/Gardasil+Skrining/Gardasil9+Skrining na występowanie innych zmian o etiologii HPV – raka odbytu, raka sromu i raka pochwy:

Roczne oszczędności wynikające ze zmniejszenia wskaźników zapadalności na te nowotwory po wprowadzeniu szczepień przeciwko HPV z zastosowaniem szczepionki Cervarix® mogą wynieść ponad

Wnioskodawca założył, że szczepionki Gardasil i Gardasil 9 będą refundowane i dostępne za odpłatnością. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 9 AE wnioskodawcy.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej w odniesieniu do progu opłacalności aktualnego na dzień publikacji AWA, tj. 155 514 PLN/QALY.

Wszystkie oszacowane wartości cen progowych są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto. Oszacowania przeprowadzono przy założeniu, że wszystkie szczepionki będą refundowane i dostępne za odpłatnością. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 41. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego

Perspektywa	Progowa CZN [zł]		
	Cervarix+Skrining vs Skrining	Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining	Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining

W związku z odnalezieniem badań randomizowanych wykazującego wyższą skuteczność Cervarixu (+Skrining) nad placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV (+Skrining), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz w analizie scenariuszy uwzględniono następujące parametry:

- skuteczność terapii CIN23 - 70% i 100%,
- wskaźniki zapadalności na HPV onkogenne, w zakresie  $\pm 20\%$ ,
- wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia ( $\pm 20\%$ ),
- odsetek pacjentek z CIN1 poddających się leczeniu 20%,
- odsetek pacjentek z CIN23 poddających się leczeniu 80%,
- koszty w przypadku wystąpienia CIN1, CIN2/3, raka szyjki macicy oraz brodawek płciowych, a także koszty badań przesiewowych (skriningu), w zakresie  $\pm 20\%$ ,
- koszt Gardasil: 80% i 120%.
- Sens Pap dla CIN1 i CIN2/3 w zakresie  $\pm 20\%$ .
- skuteczność skriningu w zakresie  $\pm 20\%$ ,
- poziom objęcia populacji regularnymi badaniami skriningowymi (36,2% i 60%)

Zbadano także dodatkowe warianty analizy, uwzględniając:

- skuteczność Cervarix względem GW na poziomie 40%,
- najwyższą skuteczność dla szczepionki Cervarix (i najniższą skuteczność dla szczepionek Gardasil/Gardasil9),
- najniższą skuteczność dla szczepionki Cervarix (i najwyższą skuteczność dla szczepionek Gardasil/Gardasil9),
- krótszy horyzont czasowy analizy: do 30, 40, 50, 60 lub 70 roku życia,
- wiek dziewcząt w chwili szczepienia: 9, 10, 11, 12 lub 13 lat,
- inne wartości stopy dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (0% i 3,5%; 5% i 0%; 0% i 0%).

Wszystkie oszacowania przeprowadzono przy założeniu, że wszystkie szczepionki są refundowane i dostępne za odpłatnością [REDAKTOWANE]

### Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Cervarix lub Gardasil/Gardasil9 +Skrining względem samego Skriningu

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej wskazują w większości na [REDAKTOWANE]

(z perspektywy wspólnej) względem wartości z analizy podstawowej, gdy przyjęta wartość wskaźnika [REDAKTOWANE] i wyniosły odpowiednio:

- [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego,
- [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej.

W przypadku dodatkowych wariantów analizy, [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej [REDAKTOWANE] odpowiednio:

- [REDAKTOWANE] (perspektywa płatnika publicznego/wspólna);

z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Jednak należy zaznaczyć, że przy założeniu długości horyzontu czasowego wynoszącego wartości ICUR wyniosły odpowiednio z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej.

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności strategii Cervarix+Skrining względem strategii Skrining zostało oszacowane na poziomie 100%. W przypadku wszystkich wyników symulacji strategia Cervarix+Skrining jest skuteczniejsza, lecz droższa względem strategii Skrining (100% wyników znajduje się w I ćwiartce).

### Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej wskazują w większości Natomiast w przypadku zmiany wartości kosztu szczepionki Gardasil (80% i 120%), otrzymane wartości ICUR (z perspektywy płatnika publicznego) i o (z perspektywy wspólnej) względem wartości z analizy podstawowej i wyniosły odpowiednio:

- z perspektywy płatnika publicznego,
- z perspektywy wspólnej.

Również przy założeniu zmiany wartości wskaźnika zapadalności na HPV onkogenne, otrzymane wartości ICUR (z perspektywy płatnika publicznego) (z perspektywy wspólnej) względem wartości z analizy podstawowej, gdy przyjęta wartość wskaźnika i wyniosły odpowiednio:

- z perspektywy płatnika publicznego,
- z perspektywy wspólnej.

W przypadku dodatkowych wariantów analizy wrażliwości, z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej odnotowano dla przyjętych wartości stóp dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych wynoszących odpowiednio:

- 0% i 3,5%: wartość ICUR względem wartości z analizy podstawowej wyniosła odpowiednio / (perspektywa płatnika publicznego/wspólna);
- 5% i 0%: wartość ICUR względem wartości z analizy podstawowej wyniosła odpowiednio (perspektywa płatnika publicznego/wspólna);
- 0% i 0%: wartość ICUR względem wartości z analizy podstawowej wyniosła odpowiednio (perspektywa płatnika publicznego/wspólna);

A także z uwzględnieniem najwyższej skuteczności Cervarix: wartość ICUR wyniosła odpowiednio (perspektywa płatnika publicznego/wspólna).

z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Jednak należy zaznaczyć, że przy założeniu długości horyzontu czasowego wynoszącego , wartości ICUR wyniosły odpowiednio z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej.

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji.

### Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Cervarix+Skrining vs Gardasil9+Skrining

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności w żadnym scenariuszu nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej, szczepionka Cervarix [redacted] bez względu na przyjętą perspektywę analizy.

W przypadku dodatkowych wariantów analizy dla większości przyjętych wariantów (i obu perspektyw analizy) wartość ICUR wskazywała [redacted].

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. [redacted]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Określona populacja jest węższa niż wnioskowana i obejmuje jedynie dziewczęta w wieku 14 lat. Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, przewodniczącego Zespołu Ministra Zdrowia ds. Narodowej Strategii Onkologicznej, szczepienia obejmą dziewczęta w wieku 12-14 lat, a od 2026 r. chłopców w wieku 12-14 lat. Rozważane jest doszczepienie starszych nastolatków. Szczepienie będzie odbywało się w ramach wizyty POZ i będzie całkowicie refundowane przez Ministerstwo Zdrowia w ramach NSO i Narodowego Programu Szczepień. Ekspert zaznaczył jednak, że organizacja szczepień jest obecnie na etapie konsultacji. (szczegóły rozdz. 3.4.2). Biorąc pod uwagę powyższą opinię, rzeczywista populacja może być większa od zakładanej przez wnioskodawcę. W związku z powyższym, wpływ uwzględnienia szerszej populacji, zgodnej zarówno ze wskazaniem wnioskowanym oraz NSO tj. populacji w wieku dojrzewania, powinien być zbadany w ramach analizy wrażliwości.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził AE z wykorzystaniem techniki kosztów użyteczności, uzupełniając ją o zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza uwzględnia perspektywę płatnika publicznego i perspektywę wspólną płatnika i świadczeniobiorcy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Dane dotyczące skuteczności szczepienia przeciwko HPV z zastosowaniem produktu Cervarix® oraz Gardasil®/Gardasil9® pochodzą z badań PATRICIA (Cervarix®) oraz FUTURE (Gardasil®), a także zostały ustalone na podstawie opinii ekspertów. Wnioskodawca podał, iż potwierdził ich zgodność z wynikami przeglądu systematycznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Cervarix® względem placebo oraz szczepionki Gardasil®/Gardasil9®. Wyniki uzyskane w ramach tej analizy według wnioskodawcy są niemal identyczne. Jednak w trakcie weryfikacji powyższych danych stwierdzono, iż są one niespójne z wynikami AKL. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3.1
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 96-letni horyzont czasowy, który uznano za dożywni. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono też horyzont 30-, 40-, 50-, 60- i 70-letni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?		Przeprowadzono jednokierunkową, scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- (...) *model ekonomiczny uwzględnia wpływ szczepień na występowanie i koszty zmian przednowotworowych szyjki macicy i raka szyjki macicy, natomiast wpływ szczepień na występowanie i koszty leczenia raka odbytu, sromu i pochwy, wskazań do stosowania dodanych do ChPL szczepionki Cervarix® już po wprowadzeniu tego produktu na rynek, oceniono w osobnej analizie.* (rozdz. 5.8 AE)

Należy zauważyć, że wnioskowane wskazanie dotyczy: *zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu.* Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej szacował oddzielnie wpływ szczepień za pomocą Cervarix+Skrining vs Skrinig/Gardasil+Skrining/Gardasil9+Skrining na występowanie innych zmian o etiologii HPV – raka odbytu, raka sromu i raka pochwy. Główna analiza kosztów użyteczności uwzględnia natomiast ocenę opłacalności finansowania ze środków publicznych szczepionki Cervarix® w profilaktyce raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Należy zauważyć, że wnioskowane wskazanie obejmuje łącznie profilaktykę 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), a pominięcie części wskazań może skutkować niedoszacowaniem / przeszacowaniem skuteczności i kosztów leczenia.

- [redacted] (Rozdz. 12 AE)

Uwzględnienie w modelu jedynie grupy dziewcząt w wieku 14 lat skutkuje zawężeniem populacji docelowej, wskazanej we wniosku (osoby od ukończenia 9. roku życia [redacted])

Tym samym wnioskodawca pomija populację chłopców, a także dziewczęta z pozostałych roczników, które mogłyby zostać zaszczepione. W przypadku zgody na refundację apteczną dla produktu leczniczego Cervarix, byłby on dostępny bez ograniczeń w całym zakresie wnioskowanego wskazania. W przypadku refundacji w ramach programu szczepień ochronnych w ramach obecnie obowiązującego Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021<sup>28</sup>, szczepienie przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) zalecane jest *szczególnie osobom przed inicjacją seksualną*, bez wskazania na konkretną grupę wiekową, czy płeć.

<sup>28</sup> <https://www.gov.pl/web/gis/program-szczepien-ochronnych-na-rok-2021>



Kolejna uwaga dotyczy uwzględnienia w modelu kohorty 196 022 dziewcząt w wieku 14 lat (po 14-tych urodzinach, zgodnie z danymi GUS<sup>29</sup>, na które powołuje się wnioskodawca). Z kolei według PSO<sup>30</sup> szczepionka błonica/krzusiec/tężec, z którą miały być podawany Cervarix, to jest szczepienie podawane „w 14 roku życia” czyli między 13 urodzinami a 14 urodzinami. Zatem populacja, która powinna zostać uwzględniona w analizie wnioskodawcy to dziewczęta w wieku 13 lat. Należy też zwrócić uwagę, iż wnioskowany lek podawany jest 2-krotnie (druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki), w związku z czym łączne podanie obu szczepionek (tj. wnioskowanej oraz przeciwko błonicy i tężcowi) dotyczyć będzie wyłącznie 1 dawki leku, a druga dawka musi zostać podana na kolejnej wizycie szczepiennej, której koszty w modelu nie zostały uwzględnione.

Wnioskodawca z uwagi na przyjęcie wieku 14 lat założył, że Gardasil będzie podany 3-krotnie, natomiast, biorąc pod uwagę powyższą uwagę, iż prawidłowo AE powinna uwzględniać populację dziewcząt po 13-tych urodzinach, Gardasil w tym wieku jest podawany dwukrotnie, stąd wnioskodawca zawyżył koszty komparatora.

Ponadto, zgodnie z opinią ekspercką Piotra Rutkowskiego (rozdz.3.4.2), planowana refundacja szczepień przeciwko HPV w pierwszym roku obowiązywania programu obejmie dziewczęta w wieku dojrzewania (12-14 lat) plus ewentualnie doszczepienie starszych nastolatków, co oznacza ewentualne zaszczeplenie trzech kohort wiekowych, a nie jednej, jak uwzględniono w modelu AE.

Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia modelu, który umożliwi oszacowania względem jednej kohorty wiekowej.

- [redacted]  
[redacted] (Rozdz. 12 AE).

- [redacted]  
[redacted] (Rozdz. 12 AE).

[redacted]  
[redacted] (Rozdz. 12 AE).

- [redacted] (Rozdz. 12 AE).

- w modelu nie brano pod uwagę wielokrotnych zakażeń (...) Jeżeli będą występowały zakażenia wielokrotnie to wpływ szczepionki będzie przeszacowany. (Rozdz. 3.2 AE).

- [redacted]  
[redacted] (Odpowiedź na informację o niezgodnościach analiz)

### **Dodatkowe ograniczenia i komentarz analityka Agencji**

Uwagę zwraca także pominięcie wyników AKL i uwzględnienie danych dotyczących skuteczności szczepienia przeciwko HPV z zastosowaniem produktu Cervarix oraz Gardasil/Gardasil9 na podstawie wyników badań PATRICIA (Cervarix) oraz FUTURE (Gardasil), w których przeprowadzono porównania bezpośrednie z placebo, oraz opinii ekspertów. Wnioskodawca podał, iż potwierdził ich zgodność z wynikami przeglądu systematycznego

<sup>29</sup> [http://swaid.stat.gov.pl/Demografia\\_dashboards/Raporty\\_predefiniowane/RAP\\_DBD\\_DEM\\_18.aspx](http://swaid.stat.gov.pl/Demografia_dashboards/Raporty_predefiniowane/RAP_DBD_DEM_18.aspx)

<sup>30</sup> [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2020/117/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/117/akt.pdf)

oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Cervarix względem placebo oraz szczepionki Gardasil/Gardasil 9. Wyniki uzyskane w ramach tej analizy według wnioskodawcy są *niemal identyczne*, jednak wnioskodawca nie poparł tego twierdzenia żadnymi liczbami czy też zestawieniem tych danych ani w pierwotnie przesłanych analizach ani w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych. Po weryfikacji powyższych danych stwierdzono, iż dane wejściowe do AE dotyczące skuteczności są niespójne z wynikami AKL. Należy zauważyć, że w AKL wnioskodawcy nie udowodniono wyższości Cervarixu nad Gardasil9, ale stwierdzono, że nie da się przeprowadzić takiego porównania pośredniego. Pomimo tego, w modelu AE wnioskodawcy zaimplementowano dane dot. skuteczności Gardasil 9, jednak nie podano wszystkich źródeł umożliwiających weryfikację tychże parametrów. Natomiast przy ocenie skuteczności Gardasil9 w redukcji zmian neoplazji nabłonka szyjki macicy o wysokim stopniu złośliwości, gruczolakoraka in situ i raka szyjki macicy związanych przyczynowo z HPV-31, 33, 45, 52 lub 58 posłużono się wynikami porównania Gardasil 9 z Gardasil, podczas gdy dane dot. skuteczności dla szczepionek Cervarix i Gardasil uwzględnione w AE pochodziły z badań porównujących te szczepionki z placebo, przez co prawdopodobnie skuteczność szczepionki Gardasil względem pozostałych szczepionek została zaniżona i błędnym podejściem jest zestawianie ze sobą w tym przypadku danych dot. oceny skuteczności. Ponadto w AKL porównanie pośrednie Cervarix vs Gardasil wykazało wyższość tylko w kilku punktach końcowych. Należy także zauważyć, że nie zostały one wskazane jako istotne kliniczne punkty końcowe przez ekspertów (wystąpienie zmian CIN1+, CIN2+). Wyższości tej natomiast nie wykazano w przypadku oceny skuteczności w redukcji zmian CIN3+ (który w parametrach wejściowych do AE jest jednym z kluczowych parametrów) czy AIS (który model AE pomija, a nie powinien). Dodatkowo ocenę skuteczności w redukcji zmian CIN3+ wnioskodawca w AE upraszczająco zdefiniował jako skuteczność ogólną w raku szyjki macicy. Wszystkie powyższe uwagi powodują, iż otrzymane wartości ICUR dla porównania Cervarix vs Gardasil i Cervarix vs Gardasil9 nie są wiarygodne.

W analizie założono, że czas ochrony szczepionek przeciwko infekcjom HPV będzie dożywotni. Na podstawie dostępnych dotychczas danych nie ustalono dokładnie czasu utrzymywania się ochrony zapewnionej przez szczepionkę. Tym samym potencjalne efekty terapeutyczne szczepionki Cervarix uwzględnione w analizie mogą być przeszacowane.

W modelu przyjęto także, że regresja HPV niskiego ryzyka onkogennego do braku HPV to

W modelu przyjęto horyzont czasowy 96-letni, od momentu rozpoczęcia modelowania. *Przeprowadzono dodatkowo analizę wpływu krótszego horyzontu czasowego na wyniki, uwzględniając specyfikę ocenianej interwencji i problemu zdrowotnego, któremu zapobiega (horyzont czasowy do osiągnięcia odpowiednio 30, 40, 50, 60 lub 70 lat) – w ramach analizy wrażliwości.*

Warto jest przy tym również zaznaczyć, iż zgodnie z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych w Polsce stopa dyskontowa dla kosztów jest wyższa niż dla efektów zdrowotnych, odpowiednio 5% i 3,5%, w związku z czym uwzględnienie zbyt długiego horyzontu czasowego może spowodować nadmierne obniżenie współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

-

. (Rozdz. 11 AE)

-

. (Rozdz. 12 AE).

-

(Rozdz. 12 AE).

Koszty leczenia poszczególnych stanów chorobowych oszacowane zostały na podstawie danych dotyczących wydatków związanych z leczeniem we wszystkich zakresach świadczeń dla następujących kodów rozpoznania:

- N87.0 (CIN1 - łagodna dysplazja szyjkowa),
- N87.1 (CIN2 - umiarkowana dysplazja szyjki macicy),
- N87.2 (CIN3 - nasiloną dysplazję szyjki macicy, niesklasyfikowaną gdzie indziej),
- N87.9 (dysplazja szyjki macicy, nie określona),
- N87 (dysplazja szyjki macicy) oraz
- C53, C53.0, C53.1, C53.8, C53.9 (nowotwór złośliwy szyjki macicy),
- A63.0 (kłykciny kończyste/brodawki płciowe)

W analizie głównej nie uwzględniono kosztów leczenia dla następujących kodów rozpoznania:

- C21, C21.0, C21.1, C21.2, C21.8 (nowotwór złośliwy odbytu),
- C51, C51.0, C51.1, C51.2, C51.8, C51.9 (nowotwór złośliwy sromu),
- C52 (nowotwór złośliwy pochwy).

Powyższe rozpoznania zostały uwzględnione w odrębnej, dodatkowej analizie. Ponadto, uwzględnione w analizie głównej koszty dotyczą jedynie rozpoznania głównego raka szyjki macicy, nie uwzględniono w AE kosztów dla rozpoznania C53 wraz z kodami rozszerzającymi C53.1-C53.9 jako rozpoznania współwystępującego, co zaniżyło wydatki płatnika publicznego.

- [REDACTED] . (Rozdz. 12 AE).

Należy zwrócić uwagę na założenie w AE, dotyczące refundacji szczepień przeciwko HPV. Wnioskodawca założył, że wszystkie szczepionki przeciwko HPV będą objęte refundacją wraz z [REDACTED] odpłatnością świadczeniobiorcy. Obecnie żadna ze szczepionek nie podlega refundacji aptecznej. W analizie wrażliwości szacowano jedynie zmianę ceny szczepionki Gardasil (80% i 120%). Ponadto należy też podkreślić niespójność AE i BIA w zakresie założeń dotyczących przyszłej refundacji komparatorów: w scenariuszu nowym AE przyjęto, że komparatory (Gardasil oraz Gardasil 9) będą refundowane podobnie jak Cervarix z odpłatnością [REDACTED], natomiast w BIA założono, że [REDACTED]. Należy też zauważyć, że w analizie wrażliwości nie przedstawiono scenariusza, [REDACTED].

- (...) [REDACTED] . (Rozdz. 12 AE).

### **Dodatkowe ograniczenia i komentarz analityka Agencji**

W opisie struktury modelu niektóre prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zostały przyjęte arbitralnie, jako założenia modelu, bez podania źródła, np. odsetek zdiagnozowanych pacjentek z CIN1 poddających się leczeniu, efektywność terapii CIN1.

Wątpliwości budzi także arbitralne przyjęcie w analizie wrażliwości dla części testowanych parametrów wartości w zakresie  $\pm 20\%$ .

W analizie wrażliwości nie testowano także zmiany założenia dotyczącego poziomu wyszczepialności populacji docelowej. Również wyszczepialność założona w BIA: 30%, 45% i 60% w kolejnych latach refundacji od września 2021 r. do sierpnia 2023 r. (szczegóły rozdz. 6.1.2) różni się od przyjętej w AE. Należy zauważyć, że zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego, wysoki odsetek osób zaszczepionych jest możliwy wyłącznie w przypadku wprowadzenia programu populacyjnego: w przypadku refundacji aptecznej ocenianej technologii i

braku wprowadzenia programu populacyjnego, oszacowane przez eksperta klinicznego odsetki wynoszą maksymalnie 20% dla dziewczynek oraz 5% dla chłopców.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Przeprowadzono ocenę spójności wewnętrznej, nie stwierdzając błędów w strukturze i funkcjonowaniu modelu. Szczegółowy opis walidacji wewnętrznej znajduje się w rozdz. 4 AE wnioskodawcy.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz farmakoekonomicznych odpowiadających przedmiotowemu problemowi zdrowotnemu. Odnaleziono 48 pierwotnych analiz ekonomicznych oraz 9 wtórnych analiz/przeglądów dotyczących oceny efektywności kosztowej szczepień przeciwko HPV z zastosowaniem szczepionki Cervarix® względem braku szczepienia albo w porównaniu z innymi szczepionkami przeciwko HPV w wybranych modelach ekonomicznych. *We wszystkich analizach uzyskano wyniki wskazujące na zmniejszenie liczby przypadków zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy i zgonów z powodu raka szyjki macicy, a tym samym wzrost liczby uzyskanych QALY w grupie kobiet, które zostały zaszczepione względem grupy kobiet poddanych wyłącznie skriningowi cytologicznemu. W większości odnalezionych prac, tak jak w niniejszej analizie, wykazano także, iż strategia dodania szczepień dziewcząt szczepionką przeciwko HPV (Cervarix® lub Gardasil®/Gardasil9®) do skriningu cytologicznego jest kosztowo efektywna względem strategii uwzględniającej tylko skrining cytologiczny. Poziom efektywności kosztowej szczepień przeciwko HPV zależy w dużej mierze od założonej w modelach ekonomicznych ceny szczepionki oraz wyjściowych założeń i parametrów takich jak założenia dotyczące długości okresu ochrony szczepionek przeciwko zakażeniom HPV, skuteczności szczepień oraz rozpowszechnienia określonych typów HPV w populacji badanej. Strategia szczepień przeciwko HPV ze względu na swój charakter (interwencja profilaktyczna, w przypadku której większość kosztów ponoszonych jest na początku okresu dla określonej kohorty – rocznika dziewcząt, natomiast największe efekty zdrowotne uzyskiwane są po kilkunastu a nawet kilkudziesięciu latach) jest również bardziej efektywna kosztowo w przypadku przyjęcia niższej stopy dyskontowej bądź niedyskontowania efektów zdrowotnych.*

*W przypadku porównania dostępnych na rynku szczepionek przeciwko HPV, Cervarix® względem Gardasil® lub Gardasil9®, brak spójnych wyników w odniesieniu do ich względnej efektywności kosztowej. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono zarówno prace wskazujące na wyższą efektywność kosztową a nawet dominację szczepionki Cervarix® w porównaniu do szczepionki Gardasil®, jak również doniesienia naukowe wskazujące na odwrotne wyniki. Efektywność kosztowa obu produktów zależała od przyjętych założeń dotyczących m.in. rozpowszechnienia typów HPV i analizowanych stanów zdrowia w populacji, wartości użyteczności określonych stanów zdrowia, kosztów związanych z ich leczeniem oraz skuteczności szczepionek.*

Przeprowadzona walidacja zewnętrzna wykazała, że model prawidłowo odzwierciedla

- obserwowany w Polsce przebieg krzywej zapadalności i umieralności na raka szyjki macicy,
- faktyczną sytuację kliniczną w odniesieniu do wskaźników zapadalności dla brodawek płciowych.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Szczepionka błonica/krzusiec/tęzec, z którą miałyby być podawany Cervarix, to jest szczepienie „w 14 roku życia” czyli między 13 urodzinami a 14 urodzinami. Zatem populacja, która powinna zostać uwzględniona w analizie wnioskodawcy to dziewczęta w wieku 13 lat. Wnioskodawca w AE założył, że Gardasil będzie podany 3-krotnie, natomiast Gardasil w wieku do 14 r. życia jest podawany dwukrotnie. Mając na uwadze powyższe Agencja zdecydowała o przeprowadzeniu obliczeń własnych. W analizie obliczono wartości ICUR przy założeniu podania dwóch dawek szczepionki Gardasil, oraz horyzontu czasowego o długości 70 lat. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

#### Wyniki analizy kosztów-użyteczności (obliczenia własne Agencji)

Wyniki analizy kosztów-

Oszacowany ICUR w perspektywie płatnika publicznego wyniósł odpowiednio:

- dla porównania Cervarix+Skrining vs Skrining

- dla porównania Gardasil+Skryning vs Skryning [redacted],
- dla porównania Gardasil9+Skryning vs Skryning [redacted].

Z kolei z perspektywy wspólnej otrzymane wartości ICUR wyniosły odpowiednio [redacted].

Z kolei dla porównania Cervarix + Skryning względem pozostałych szczepionek stosowanych razem ze Skryningiem, [redacted]

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (obliczenia własne)

Cervarix lub Gardasil/Gardasil9 +Skryning względem samego Skryningu				
Parametr	Skryning	Cervarix + Skryning	Gardasil+Skryning	Gardasil9+Skryning
Perspektywa płatnika publicznego				
Iloraz kosztów-użyteczności CUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu - ICUR (vs Skryning) [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna				
Iloraz kosztów-użyteczności CUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu - ICUR (vs Skryning) [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cervarix+Skryning vs Gardasil/Gardasil9+Skryning				
Parametr	Cervarix+Skryning vs Gardasil+Skryning		Cervarix+Skryning vs Gardasil9+Skryning	
Perspektywa płatnika publicznego				
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu - ICUR (vs Skryning) [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	
Perspektywa wspólna				
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu - ICUR (vs Skryning) [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	

## 5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania szczepień przeciwko HPV + Skryning vs Skryning, przy założeniu wnioskodawcy, że wszystkie trzy dostępne obecnie szczepionki przeciwko HPV będą refundowane z odpłatnością [redacted], wskazują, że wszystkie szczepionki przeciwko HPV są interwencjami [redacted] zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej. Oszacowany ICUR dla porównania Cervarix+Skryning vs Skryning w perspektywie płatnika publicznego wyniósł [redacted] z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł: [redacted]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania Cervarix+Skryning przeprowadzonego względem pozostałych szczepionek przeciwko HPV wskazują, że z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy



wspólnej

Wszystkie otrzymane wartości ICUR znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Cervarix+Skrining vs Gardasil+Skrining wskazują, że [redacted] wartości ICUR z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej odnotowano dla przyjętych wartości [redacted] wynoszących odpowiednio:

- [redacted] (perspektywa płatnika publicznego/wspólna);
- [redacted] (perspektywa płatnika publicznego/wspólna);
- [redacted] (perspektywa płatnika publicznego/wspólna);

a także z uwzględnieniem [redacted] Cervarix: wartość ICUR wyniosła odpowiednio [redacted] (perspektywa płatnika publicznego/wspólna).

[redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy wspólnej. Jednak należy zaznaczyć, że przy założeniu długości horyzontu czasowego wynoszącego [redacted] wartości ICUR wyniosły odpowiednio [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy wspólnej (patrz rozdz. 5.3.1).

Z kolei w analizie wrażliwości dla porównania Cervarix+Skrining vs Gardasil 9+Skrining wykazano, iż zmiana wartości ocenianych parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności w żadnym scenariuszu nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej, szczepionka Cervarix [redacted] bez względu na przyjętą perspektywę analizy.

W przypadku dodatkowych wariantów analizy dla większości przyjętych wariantów (i obu perspektyw analizy) wartość ICUR wskazywała [redacted].

Dane wejściowe do AE dotyczące skuteczności są niespójne z wynikami AKL, w której nie udowodniono wyższości Cervarixu nad Gardasil9, i stwierdzono, że nie da się przeprowadzić takiego porównania pośredniego. Pomimo tego, w modelu AE wnioskodawcy zaimplementowano dane dot. skuteczności Gardasil 9, jednak nie podano wszystkich źródeł umożliwiających weryfikację tychże parametrów, a dostępne dane bibliograficzne pozwalają na stwierdzenie, iż posłużono się tutaj wynikami porównania Gardasil 9 z Gardasil. Z kolei dane dot. skuteczności Cervarix i Gardasil pochodziły z badań porównujących te szczepionki z placebo. Ponadto w AKL porównanie pośrednie Cervarix vs Gardasil wykazało wyższość tylko w kilku punktach końcowych. Należy także zauważyć, że nie zostały one wskazane jako istotne klinicznie punkty końcowe przez ekspertów (wystąpienie zmian CIN1+, CIN2+). Wyższości tej natomiast nie wykazano w przypadku oceny skuteczności w redukcji zmian CIN3+ (który w parametrach wejściowych do AE jest jednym z kluczowym parametrów) czy AIS (który model AE pomija, a nie powinien).

Dodatkowo ocenę skuteczności w redukcji zmian CIN3+ wnioskodawca w AE upraszczająco zdefiniował jako skuteczność ogólną w raku szyjki macicy. Wszystkie powyższe uwagi powodują, iż otrzymane wartości ICUR dla porównania Cervarix vs Gardasil i Cervarix vs Gardasil9 nie są wiarygodne.

W analizie założono, że czas ochrony szczepionek przeciwko infekcjom HPV będzie dożywotni. Na podstawie dostępnych dotychczas danych nie ustalono dokładnie czasu utrzymywania się ochrony zapewnionej przez szczepionkę.

Uwzględnione w analizie głównej koszty dotyczą jedynie rozpoznania głównego raka szyjki macicy, nie uwzględniono w AE kosztów dla rozpoznania C53 wraz z kodami rozszerzającymi C53.1-C53.9 jako rozpoznania

współwystępującego, co zaniżyło wydatki płatnika publicznego. Nie uwzględniono także kosztów związanych z przyjęciem kolejnych dawek szczepionek.

Wątpliwości budzi również nieuwzględnienie w modelu głównym występowania i kosztów leczenia raka odbytu, sromu i pochwy. Ocenę skuteczności Cervarix i kosztów leczenia wnioskodawca dla tej części wskazań przedstawił osobno.

Należy zwrócić uwagę na założenie w AE, dotyczące refundacji szczepień przeciwko HPV. Wnioskodawca założył, że wszystkie szczepionki przeciwko HPV będą objęte refundacją wraz z [redacted] odpłatnością świadczeniobiorcy. W analizie wrażliwości szacowano jedynie zmianę ceny szczepionki Gardasil (80% i 120%). Założenie wnioskodawcy w AE [redacted], szczepionki te nie podlegają obecnie refundacji, nie są też przedmiotem oceny przez AOTMiT.

Ponadto należy też podkreślić niespójność AE i BIA w zakresie założeń dotyczących przyszłej refundacji komparatorów: w BIA założono, że komparatory nie zostaną objęte refundacją.

W modelu uwzględniono jedynie kohortę dziewcząt w wieku 14 lat, co skutkuje zawężeniem populacji docelowej, wskazanej we wniosku (osoby od ukończenia 9. roku życia) a także jest niezgodne z populacją uwzględnioną w AKL i BIA. Należy zauważyć, że w ramach obecnie obowiązującego Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021<sup>31</sup>, szczepienie przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) zalecane jest *szczególnie osobom przed inicjacją seksualną*, bez wskazania na konkretną grupę wiekową, czy płeć. Zgodnie z opinią ekspercką Prof. Piotra Rutkowskiego (rozdz. 3.4.2), planowana refundacja szczepień przeciwko HPV w pierwszym roku obowiązywania programu obejmie dziewczęta w wieku dojrzewania (12-14 lat) plus ewentualnie doszczepienie starszych nastolatków, co oznacza ewentualne zaszczepienie minimum trzech kohort wiekowych, a nie jednej, jak uwzględniono w modelu AE.

W AE wnioskodawcy w ramach przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono 48 pierwotnych analiz dotyczących szczepienia przeciwko HPV, które miały w większości charakter analiz kosztów-użyteczności i dotyczyły krajów europejskich oraz Stanów Zjednoczonych i Kanady. Dodatkowo przedstawiono wyniki 9 analiz wtórnych/przeglądów, w których analizowano wyniki wybranych modeli ekonomicznych dotyczących szczepień przeciwko HPV na świecie. W większości analiz wykazano, iż szczepienie dziewcząt szczepionką przeciwko HPV jest kosztowo efektywne. Efektywność kosztowa szczepień przeciwko HPV zależy najbardziej od ceny szczepionki, wieku szczepionych dziewcząt, czasu trwania odporności, przyjętego horyzontu czasowego, częstości skriningu. Z kolei szczepienie chłopców w większości analiz było nieefektywne kosztowo. Przy uwzględnieniu wpływu na zapadalność na GW szczepionka 4vHPV wydaje się być efektywniejsza kosztowo do szczepionki 2vHPV (3 analizy).

Szczepionka Cervarix była przedmiotem oceny Agencji w 2013 r. Należy zwrócić uwagę, iż obie analizy (obecna AE i AE z AWA Cervarix 2013) różnią się częściowo przyjętymi założeniami (dotyczącymi skuteczności szczepionek, wyszczepialności, cen szczepionek, wyceną świadczeń, niektórymi wartościami użyteczności), co powoduje, że ich porównanie jest utrudnione.

Podsumowując, Cervarix+skrining vs Skrining jest technologią [redacted] w populacji uwzględnionej w AE (ale brak oszacowań dla całej możliwej populacji, zgodnej ze wskazaniem refundacyjnym, które jest zgodne ze wskazaniem z ChPL). Natomiast CUA względem innych szczepionek przeciwko HPV jest obciążona zbyt dużą niepewnością, aby móc zaakceptować płynące z niej wnioski, że [redacted].

<sup>31</sup> <https://www.gov.pl/web/gis/program-szczepien-ochronnych-na-rok-2021>

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

*Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepionki 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 związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL Cervarix.*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (okres od 1 września 2021 r. do 31 sierpnia 2023 r.).

##### Populacja

*Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Cervarix, populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniami do stosowania produktu Cervarix oraz z „Narodową Strategią Onkologiczną na lata 2020-2030”. Przyjęto, że każdego roku będzie szczepiony jeden rocznik dziewcząt. Uwzględniając założenia dotyczące wieku szczepienia przyjęte w analizie ekonomicznej, populacja docelowa obejmuje dziewczęta w wieku 14 lat.*

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Cervarix.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Cervarix w populacji 14-letnich dziewcząt w ramach nowej grupy limitowej. Technologie alternatywne nie są refundowane.

Wnioskodawca założył, że obecnie pacjenci ponoszą 100% koszty zakupu szczepionek przeciwko HPV tj. Cervarix, Gardasil, Gardasil9.

Populację docelową ograniczono do 14-letnich dziewczyn w oparciu o następujące argumenty: *W Programie Szczepień Ochronnych na rok 2021 u dziewcząt w wieku 11-18 lat obowiązkowe jest tylko szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi przeprowadzane w 14 roku życia (druga dawka szczepienia przypominającego). Ze względu na to ocenia się, iż szczepienie przeciwko HPV, by osiągnąć wystarczający poziom wyszczepialności docelowej populacji, powinno być również proponowane dziewczętom w tym wieku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego szczepionka Cervarix może być podawana jednocześnie z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki zawierającej antygeny błonicy, tężca i krztuśca (bezkomórkowej) z lub bez antygenów poliomyelitis (szczepionka inaktywowana) (szczepionki dTpa i dTpa-IPV). Jednoczesne podanie tych szczepionek nie powoduje żadnego klinicznie istotnego zaburzenia odpowiedzi immunologicznej na którykolwiek z antygenów zawartych w szczepionkach (BIA Wnioskodawcy, s. 8).*

Zgodność powyższego założenia z zapisami PSO na 2021 rok zostały omówione w rozdziale 6.3.1 niniejszego opracowania.

##### Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości – analizę scenariuszy skrajnych dla parametru liczebność populacji docelowej w oparciu o przyjęty odsetek zaszczepionych dziewczyn.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Wnioskodawca przeprowadził prognozy dotyczące liczebności populacji docelowej uwzględniając wyłącznie populację 14-letnich dziewczynek w oparciu o prognozę ludności na lata 2014-2050 (GUS 2014). Z uwagi na to, że zakładany 2-letni horyzont czasowy obejmuje okres od września 2021 r. do sierpnia 2023 r. uwzględniono szczepienie kolejnych trzech roczników – pojedynczych kohort.

W kolejnym etapie oszacowań uwzględniono odsetki zaszczepionych dziewczynek, udział osób zaszczepionych przyjęto w sposób arbitralny. Wnioskodawca założył, że udział w rynku szczepionki Cervarix wyniesie 100%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Oszacowanie rocznej liczebności populacji w ramach której przeprowadzono oszacowania analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 4.2-4.4)**

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A.	Populacja dziewczynek w wieku 14 lat tj. po ukończeniu 14 r.ż.	Rok 2021 – 196 022 Rok 2022 – 209 797 Rok 2023 – 210 759	Prognoza ludności na lata 2014-2050 wg Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2014).
B.	Odsetek zaszczepionych 14-letnich dziewczynek w pełnym roku kalendarzowym	Rok 2021 – 30% Rok 2022 – 45% Rok 2023 – 60%	Założenie wnioskodawcy. W roku 2023 przyjęto wyszczepialność zgodną z założeniami NSO na rok 2028 r.
C.	Odsetek zaszczepionych 14-letnich dziewczynek w zakładanym okresie refundacji technologii wnioskowanej	IX-XII 2021 – 10% I-XII 2022 – 45% I-VIII 2023 – 40%	Wnioskodawca założył stopniowy wzrost odsetka zaszczepionych dziewczynek – 8,3% osób miesięcznie. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w modelu elektronicznym wnioskodawcy w arkuszu BIA
D.	Udział w rynku szczepionki Cervarix	100%	Założenie wnioskodawcy
E.	Liczebność populacji docelowej	IX-XII 2021 – 19 602 I-XII 2022 – 94 409 I-VIII 2023 – 84 304	A. * C. * D.

### Dawkowanie

Wnioskodawca zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zakłada, że szczepionka Cervarix będzie przyjmowana w dwóch dawkach.

*Przyjęto, że szczepienie zostanie podane w cyklu: pierwsza dawka w 0. miesiącu, natomiast druga dawka w 6. miesiącu, a także to, że wszystkie dziewczęta, które otrzymają pierwszą dawkę, otrzymają również drugą dawkę szczepienia (BIA wnioskodawcy, s. 20).*

### Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono koszty szczepień przeciwko HPV, w tym koszty szczepionki Cervarix (szczegóły: BIA wnioskodawcy, rozdz. 4.5.).

Ponadto, przyjęto następujące założenia (BIA wnioskodawcy, s. 20):

- *Przyjęto, że szczepienie zostanie podane w cyklu: pierwsza dawka w 0. miesiącu, natomiast druga dawka w 6. miesiącu, a także to, że wszystkie dziewczęta, które otrzymają pierwszą dawkę, otrzymają również drugą dawkę szczepienia.*
- *W analizie przyjęto, że inne szczepionki przeciwko HPV nie będą refundowane w horyzoncie czasowym analizy.*
- *Podanie szczepienia przeciwko HPV nie generuje dodatkowego kosztu poza kosztem produktów leczniczych. Mając powyższe na uwadze, koszt zaszczepienia jedną dawką produktu Cervarix równy jest kosztowi produktu leczniczego.*

Koszty różniące zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania.

## Udziały w rynku

Nie odniesiono się do wielkości udziałów w rynku przejmowanych przez Cervarix względem udziałów poszczególnych komparatorów. Założono, że szczepionka Cervarix będzie posiadać 100% udziałów w populacji docelowej, z uwagi na brak refundacji technologii alternatywnych.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – w podziale na lata kalendarzowe

Populacja	IX-XII 2021 (min.-maks.)	2022 (min.-maks.)	I-VIII 2023 (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	1 010 532	1 003 085	968 941
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**	28 737		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	19 602 (16 335 - 22 869)	94 409 (83 919 - 104 899)	84 304 (77 278 - 91 329)

\* Przy oszacowaniu wielkości populacji, u której Cervarix może być zastosowany przyjęto, że populacja ta to kobiety w wieku od 10 do 14 lat (5 roczników).

\*\* Oszacowanie rocznej populacji, w której produkt Cervarix jest obecnie stosowany oparto na najbardziej aktualnych danych NIZP-PZH z 2019 r. dotyczących liczby zaszczepionych osób przeciwko HPV w roku sprawozdawczym (osoby, które w roku sprawozdawczym otrzymały dawkę szczepionki zamykającą cykl szczepienia).

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – w podziale na I i II rok refundacji

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	1 199 546	1 179 150
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**	28 737	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	82 541 (72 281- 92 802)	115 774 (105 251 - 126 295)

\* Przy oszacowaniu wielkości populacji, u której Cervarix może być zastosowany przyjęto, że populacja ta to kobiety w wieku od 10 do 14 lat (5 roczników). W celu przedstawienia liczebności pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku w podziale na dwa lata horyzontu czasowego analizy Analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne z uwagi na to, że wnioskodawca przedstawił dane w podziale na trzy okresy (szczegóły: rozdz. 6.1.2). Przyjęto, że w I roku populacja obejmie całą kohortę dziewczynek z 2021 r. razem z kohortą 10-latek z 2022 r. W II roku populacja obejmie całą kohortę dziewczynek z 2022 r. oraz kohortę 10-latek z 2023 r.

\*\* Oszacowanie rocznej populacji, w której produkt Cervarix jest obecnie stosowany oparto na najbardziej aktualnych danych NIZP-PZH z 2019 r. dotyczących liczby zaszczepionych osób przeciwko HPV w roku sprawozdawczym (osoby, które w roku sprawozdawczym otrzymały dawkę szczepionki zamykającą cykl szczepienia).

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cervarix, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w I oraz II roku analizy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy\*

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa Wspólna	
	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■



Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa Wspólna	
	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

\* Obliczenia własne Agencji w oparciu o dane przedstawione w BIA wnioskodawcy. Wnioskodawca podzielił analizę na trzy okresy. Sumaryczne koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w wariantach prawdopodobnym wyniosą: IX-XII 2021 r. – 3,1 mln zł; I-XII 2022 r. – 25,7 mln zł; I-VIII 2023 r. – 24,3 mln zł (szczegóły BIA Wnioskodawcy, rozdz. 5.1).

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	<p>Wnioskodawca zawęży populację docelową do 14-letnich dziewcząt w oparciu o rozwiązane zaproponowane w publikacji Nowakowski 2020. Zaproponowana strategia to podawanie szczepionki Cervarix razem z dawką przypominającą szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi, wpisaną w kalendarz szczepień obowiązkowych w 14 r.ż.</p> <p>W związku z faktem, że 14 r.ż. obejmuje populację po ukończeniu 13 r.ż., w analizie powinny zostać uwzględnione 13-latki, a nie 14-latki. Nie wpływa to jednak na wyniki analizy podstawowej, ze względu na podobną liczebność ww. roczników.</p> <p>Powiązanie szczepień przeciwko HPV z kalendarzem szczepień obowiązkowych stanowi prawdopodobne rozwiązanie, nie jest jednak jedyną możliwą strategią. Należy również zaznaczyć, że ankietowani eksperci kliniczni wskazali szerszą populację docelową, obejmującą zarówno dziewczęta jak i chłopców w wieku najprawdopodobniej 10-14 lat.</p> <p>W związku z powyższym, wpływ uwzględnienia szerszej populacji, zgodnej zarówno ze wskazaniem wnioskowanym oraz NSO tj. populacji w wieku dojrzwania, powinien być zbadany w ramach analizy wrażliwości.</p> <p>Kolejnym parametrem wpływającym na liczebność populacji jest wyszczepialność. Odsetek osób zaszczepionych w drugim roku refundacji został założony na poziomie 60% w oparciu o założenia NSO. Wnioskodawca wskazał, że ostateczny poziom wyszczepialności jest trudny do przewidzenia, bowiem zależy od wielu czynników. Niepewności związanej z przyjętą wyszczepialnością nie zaadresowano jednak w ramach analizy wrażliwości w oparciu o dostępne dane dot. obecnej sytuacji na świecie.</p> <p>Warto zauważyć, że niektóre założenia można uznać za konserwatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przejęcie 100% udziałów w rynku przez technologię wnioskowaną;</li> <li>– stosowanie się do zaleceń (ang. compliance) na poziomie 100% tj. przyjęcie drugiej dawki szczepionki przez całą populację, w której zastosowana zostanie pierwsza dawka.</li> </ul>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	Wnioskodawca wskazał, że po dwóch latach zostanie osiągnięty maksymalny poziom wyszczepialności wynoszący 60% zgodny z jednym z celów założonych przez NSO. Nie wskazano natomiast empirycznych danych potwierdzające powyższe założenie. Należy też zaznaczyć, że oszacowany odsetek zaszczepionych wyniesie 40% w 2023 r, i nie osiągnie 60%, z uwagi na brak refundacji produktu Cervarix przez pełen rok kalendarzowy (szczegóły: Tabela 44). Uwzględniając cały 2. rok horyzontu czasowego analizy wyszczepialność wyniesie 41%. Wobec przyjęcia przez Wnioskodawcę założenia o refundacji szczepionki Cervarix w ramach NSO, zaprzestanie szczepień po dwóch latach od objęcia refundacją uznano za mało prawdopodobne. Kolejnym argumentem przemawiającym za przyjęciem dłuższego horyzontu czasowego jest zakładane przez NSO rozpoczęcie szczepień chłopców w wieku dojrzewania od 2026 r., wynikiem czego będzie ponowna destabilizacja rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca założył, że przejmie 100% udziałów w rynku, zakładając, że pozostałe technologie nie będą finansowane ze środków publicznych. Powyższe założenie można uznać za konserwatywne, ponieważ, w przypadku ograniczenia szczepień do dziewcząt w wieku 14-lat, szczepieniami nie zostanie objęta cała populacja obecnie szczepiona w Polsce przeciwko HPV. Zgodnie z danymi NIZP-PZH z 2019 r. (szczegóły Tabela 12): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chłopcy/mężczyźni stanowili 17% wszystkich zaszczepionych,</li> <li>- W grupie zaszczepionych kobiet 71% znajdowało się w przedziale wiekowym 10-14 lat.</li> </ul> Należy jednocześnie zaznaczyć, że w przypadku braku przejścia całego rynku, koszty z perspektywy wspólnej będą wyższe niż wyznaczone <sup>32</sup> . Biorąc jednak pod uwagę niski odsetek osób zaszczepionych w Polsce nie stanowi to dużego ograniczenia analizy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W analizę ekonomiczną wnioskodawcy założono refundację technologii alternatywnych na poziomie <span style="background-color: yellow;"> </span> (co jest wariantem hipotetycznym, obecnie żadna z alternatywnych technologii nie jest refundowana). Natomiast w BIA założono brak refundacji innych szczepionek przeciwko HPV dostępnych na rynku w 2-letnim horyzoncie czasowym analizy. Stanowi to pewną niespójność pomiędzy założeniami AE i BIA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak technologii refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

<sup>32</sup> W przypadku założenia stałej wyszczepialności w programie, stałych kosztów szczepionek oraz liczebności populacji zakupującej szczepionki ze środków prywatnych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.1.6
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.1.6
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	<p>Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości – wartości skrajnych, w ramach której testowano wpływ zmienności odsetka zaszczepionych dziewcząt w zakresie +/-5%. Przetestowano łącznie 2 alternatywne scenariusze. Wielkość maksymalną i minimalną przyjęto w sposób arbitralny.</p> <p>Wnioskodawca stwierdza, że trudno określić przyszły odsetek zaszczepionych oraz wskazuje na dużą zmienność poziomu wyszczepialności na wirus HPV tj. od 8% do 98% w oparciu o publikację Nowakowski 2020 oraz dane WHO.</p> <p>Nie jest zatem jasne dlaczego zdecydowano się na przeprowadzenie analizy wrażliwości w oparciu o arbitralnie założoną zmianę tego parametru, nie zaś wyniki obserwowane w innych krajach o np. podobnym poziomie współpłacenia czy poziomie akceptowalności szczepień.</p> <p>Ponadto, nie uwzględniono możliwości refundacji szczepionek w szerszej populacji niż zakładana – populacji zgodnej zarówno ze wskazaniem wnioskowanym oraz NSO tj. populacji w wieku dojrzewania.</p> <p>Eksperti kliniczni wskazali szerszą populację docelową tj. 10-14 letnie dziewczynki oraz chłopców.</p>

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

1. Założono, iż już po 2 latach po podjęciu decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych zostanie osiągnięty maksymalny poziom wyszczepialności (60% wyszczepialność) przy przyjętej wysokości odpłatności świadczeniobiorcy za szczepionkę przeciwko HPV, natomiast udział w rynku poszczególnych szczepionek będzie stały w całym okresie (100% udziału w rynku posiadać będzie szczepionka Cervarix, ponieważ inne szczepionki przeciwko HPV nie zostaną objęte refundacją w tym czasie; założenie to nie zmienia istotnie wyników analizy, ale tylko w przypadku przyjęcia, że koszt szczepienia pełnym cyklem różnymi szczepionkami jest zbliżony) (BIA Wnioskodawcy, s. 13).

#### **Komentarz analityka Agencji:**

Wyznaczony odsetek zaszczepionych w BIA wnioskodawcy wyniósł 40%<sup>33</sup> w 2023 r. oraz 41% uwzględniając cały 2. rok horyzontu czasowego analizy<sup>34</sup>, i nie osiągnął 60% (szczegóły: Tabela 44).

Wnioskodawca założył, że przejmie 100% udziałów w rynku, zakładając, że pozostałe technologie nie będą finansowane ze środków publicznych. Powyższe założenie można uznać za konserwatywne, ponieważ, zgodnie z założeniami wnioskodawcy, szczepieniami nie zostanie objęta cała populacja obecnie szczepiona w Polsce przeciwko HPV. Zgodnie z danymi NIZP-PZH z 2019 r. (szczegóły Tabela 12):

- Chłopcy/mężczyźni stanowili 17% wszystkich zaszczepionych,
- W grupie zaszczepionych dziewcząt/kobiet 71% znajdowało się w przedziale wiekowym 10-14 lat.

Należy jednocześnie zaznaczyć, że w przypadku braku przejęcia całego rynku, koszty z perspektywy wspólnej będą najprawdopodobniej wyższe niż wyznaczone. Biorąc jednak pod uwagę niski odsetek osób zaszczepionych w Polsce nie stanowi to dużego ograniczenia analizy.

2. *Poziom wyszczepialności oraz tempo jego osiągnięcia będzie zależał od wielu czynników, które na obecnym etapie trudno przewidzieć. W publikacji naukowej Nowakowski 2020 (Nowakowski A, Arbyn M, Turkot MH, Wieszczy P, Miłosz K, Kamiński MF et al. A roadmap for a comprehensive control of cervical cancer in Poland: integration of available solutions into current practice in primary and secondary prevention. Eur J Cancer Prev. 2020 Mar;29(2):157-164) wskazano, że zakres poziomu wyszczepialności waha się od 8% do 98% w zależności od kraju, rodzaju realizacji programu oraz wielu innych czynników.*

*Duży rozrzut osiąganych poziomów wyszczepialności w zależności od kraju potwierdzają dane WHO w odniesieniu do poziomu wyszczepialności populacji szczepionką przeciwko HPV w okresie lat 2010-2019 w krajach należących do regionu europejskiego WHO (szczegółowe dane przedstawiono w APD rozdział 4.3).*

*W analizie przyjęto, uwzględniając oszacowania polskich ekspertów opracowujących „Narodową Strategię Onkologiczną na lata 2020-2030”, że 60% poziom wyszczepialności populacji docelowej zostanie osiągnięty w ostatnim okresie analizy. W „Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030” wśród oczekiwanych rezultatów wskazano m.in. zaszczepienie do końca 2028 r. przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV). W aktualnej sytuacji trudno jest oszacować przyszły poziom wyszczepienia przeciwko HPV, dlatego zmienną tą poddano analizie wrażliwości, przyjmując niższy i wyższy poziom wyszczepienia niż ten przyjęty w scenariuszu podstawowym (w zakresie ±5%) (BIA Wnioskodawcy, s. 22).*

#### **Komentarz analityka Agencji:**

W analizie nie odniesiono się do skłonności do współpłacenia za szczepionkę, akceptowalności szczepień czy danych z innych krajów, które pozwoliłyby ocenić lub skomentować czy zakładany przez wnioskodawcę poziom wyszczepialności jest prawdopodobny.

Według danych WHO i UNICEF w 2019 r. średni odsetek zaszczepionych wyniósł 67% dla pierwszej dawki oraz 53% dla dawki końcowej. Tylko 5 (6% krajów) osiągnęło wyszczepialność dawką końcową na poziomie wyższym niż 90%, w 22 krajach (22%) odsetek zaszczepionych wyniósł równo lub powyżej 75%, natomiast dla 35 (40%) krajów odnotowana wyszczepialność dla dawki końcowej wyniosła 50% lub mniej (Bruni 2021).

<sup>33</sup> Wnioskodawca zakłada proporcjonalną zależność pomiędzy wyszczepialnością a liczbą miesięcy w roku tj. z każdym miesiącem odsetek osób zaszczepionych wzrasta o 8,3% (1/12).

<sup>34</sup> Oszacowania własne Analityków Agencji.

W 2019 r. oszacowany odsetek zaszczepionych ważony wielkością populacji dla regionu EURO stanowił 33% (95% CI: 17%; 52%, n=29) dla pierwszej dawki oraz 24% (95% CI: 12%; 41%, n=32) dla dawki końcowej. Sprawozdawana wyszczepialność wyniosła od 4% do 99% (n=30) w latach 2018-2019. W dwóch krajach w regionie europejskim WHO wprowadzono współpłacenie – Francji oraz Księstwu Monako (Bonnano 2020). Poziom wyszczepialności w 2019 r. we Francji wyniósł odpowiednio 29% oraz 24% dla pierwszej i ostatniej dawki. Dane dla Księstwa Monako nie są raportowane (Bruni 2021).

W oparciu o opinie ankietowanych ekspertów klinicznych oszacowania wielkości populacji wyniesie ok. 2,3-3,5 mln, natomiast odsetek osób u których produkt leczniczy Cervarix zostałby zastosowany po objęciu refundacją stanowi 60-100%. Należy też zaznaczyć, że zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego, wysoki odsetek osób zaszczepionych jest możliwy wyłącznie w przypadku wprowadzenia programu populacyjnego. W przypadku refundacji aptecznej ocenianej technologii oszacowane przez eksperta klinicznego odsetki wynoszą maksymalnie 20% dla dziewczynek oraz 5% dla chłopców. (szczegóły: rozdz. 3.3).

### Ograniczenia dodatkowe:

1. Wnioskodawca w oparciu o względy organizacyjne oraz zapisy Narodowej Strategii Onkologicznej „2020-2030” ograniczył populację docelową do 14-letnich dziewczynek. Należy jednak zaznaczyć, że populację wskazaną we wniosku stanowią osoby od ukończenia 9 r.ż., natomiast populację w NSO ograniczono obecnie do dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania. W celu osiągnięcia zakładanego poziomu wyszczepialności populacji docelowej, przyjęto, że szczepionka Cervarix powinna być podawana razem z dawką przypominającą szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi, wpisaną w kalendarz szczepień obowiązkowych w 14 r.ż.

W związku z faktem, że 14 r.ż. obejmuje populację po ukończeniu 13 r.ż., w analizie powinny zostać uwzględnione 13-latki, a nie 14-latki. Nie wpływa to jednak istotnie na wyniki analizy podstawowej, ze względu na podobną liczebność ww. roczników.

Warto też zauważyć, że w BIA zaznaczono, iż w PSO na 2021 rok u dziewcząt w wieku 11-18 lat obowiązkowe jest tylko szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi przeprowadzane w 14 roku życia (druga dawka szczepienia przypominającego). Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku dzieci, które nie otrzymały szczepienia przypominającego skojarzoną szczepionką przeciw odrze, śwince i różycy w 6 r.ż., PSO na rok 2021 przewiduje obowiązkowe szczepienie w 10 r.ż.<sup>35</sup>

należy je zaszczepić dawką szczepienia przypominającego, nie później niż do ukończenia 19 roku życia.

Powiązanie szczepień przeciwko HPV z kalendarzem szczepień obowiązkowych, zaproponowane w publikacji Nowakowski 2021, stanowi możliwe rozwiązanie, nie stanowi jednak jedynej możliwej strategii. Zgodnie z danymi z innych krajów, implementacja szczepień krajowych jest zróżnicowana. W 2019 r. średni odsetek zaszczepionych wyniósł 67% dla pierwszej dawki oraz 53% dla dawki końcowej. Programy, które przeprowadzono w szkołach oraz szczepienie pojedynczych kohort osiągało średnio lepsze wyniki uwzględniając dane dla dawki końcowej (odpowiednio 56% i 58%) niż programy realizowane w placówkach medycznych (38%). (szczegóły: rozdz. 3.2).

Należy też zwrócić uwagę, iż wnioskowany lek podawany jest 2-krotnie (druga dawka podawana jest w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki), w związku z czym łączne podanie obu szczepionek (tj. wnioskowanej oraz przeciwko błonicy i tężcowi) dotyczyć będzie wyłącznie 1 dawki leku.

Ponadto, eksperci ankietowani przez Agencję wskazali szerszą populację docelową. Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, przewodniczącego Zespołu Ministra Zdrowia ds. Narodowej Strategii Onkologicznej, szczepienia obejmą dziewczęta w wieku 12-14 lat, a od 2026 r. chłopców w wieku 12-14 lat. Rozważane jest doszczepianie osób w wieku starszym.

W opinii ekspertów klinicznych zalecany wiek szczepień to 9-14 lat zarówno dla dziewczynek jak i chłopców. Prof. dr hab. n. med. Robert Jach, Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy,

<sup>35</sup> Wg PSO 2021: *Dawkę przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw ODRZE, ŚWINCE i RÓŻYCZCE podaje się w 6 albo 10 roku życia. Przeniesienie dawki przypominającej szczepienia przeciw ODRZE, ŚWINCE i RÓŻYCZCE z 10 roku życia na 6 rok życia uzasadnia się sytuacją epidemiologiczną ODRY w Europie.*

*Szczepienie przypominające szczepionką skojarzoną przeciw ODRZE, ŚWINCE i RÓŻYCZCE przeprowadza się w: 1) 6 roku życia u dzieci urodzonych w 2016 r. (rocznik 2016)\*; 2) 10 roku życia u dzieci urodzonych w 2012 r. (rocznik 2012)\*\*.*

*\* U dzieci, które nie zostały zaszczepione w 6 roku życia, urodzonych w 2014 r. (rocznik 2014) oraz w 2015 r. (rocznik 2015) należy uzupełnić brakujące szczepienie w możliwie najwcześniejszym terminie, nie później, niż do ukończenia 19 roku życia.*

*\*\* U dzieci urodzonych w 2013 r. (rocznik 2013) szczepienie przypominające przeciw ODRZE, ŚWINCE I RÓŻYCZCE przeprowadza się w 10 roku życia.*



w przypadku wystąpienia opóźnień cyklu szczepienia jako górną granicę wskazał 17 rok życia. (szczegóły: rozdz. 3.3).

2. Wnioskodawca wskazał, że po dwóch latach zostanie osiągnięty maksymalny poziom wyszczepialności wynoszący 60% zgodny z jednym z celów założonych przez NSO. Nie wskazano natomiast empirycznych danych potwierdzających powyższe założenie. Dane WHO i UNICEF (Bruni 2021) wskazują, że wyszczepialność uzyskana w przeciągu pierwszych dwóch lat programu szczepień przeciwko wirusowi HPV jest silnym predyktorem poziomu wyszczepialności w latach kolejnych. Wzrost odsetka zaszczepionych jest raczej ograniczony (szczegóły: rozdz. 3.2). Zatem dostępne dane z innych krajów potwierdzają, że stabilizacji rynku po dwóch latach jest prawdopodobna.

Jak zaznaczano wcześniej oszacowany odsetek zaszczepionych wyniesie 40% w 2023 r., oraz 41% uwzględniając cały 2. rok horyzontu czasowego analizy i nie osiągnie 60%. Wobec przyjęcia przez Wnioskodawcę założenia o refundacji szczepionki Cervarix w ramach NSO, zaprzestanie szczepień po dwóch latach od objęcia refundacją uznano za mało prawdopodobne. Drugim argumentem przemawiającym za przyjęciem dłuższego horyzontu czasowego jest zakładane przez NSO rozpoczęcie szczepień chłopców w wieku dojrzewania od 2026 r., wynikiem czego będzie ponowna destabilizacja rynku.

Ze względu na ww. ograniczenia zdecydowano się przeprowadzić obliczenia własne, pozwalające na określenie maksymalnych wydatków płatnika publicznego (szczegóły: rozdz. 6.3.3).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową – wartości skrajnych w ramach której testowano wpływ zmienności odsetka zaszczepionych dziewcząt w zakresie +/-5%. Przeprowadzono łącznie 2 scenariusze (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5, 4.4, 5.1).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [redacted], zakres zmienności wyników wyniósł od [redacted] w 1. roku analizy oraz [redacted] w 2. roku analizy.

Przyjęcie wariantu minimalnego wiązało się ze [redacted]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na ograniczenia związane z brakiem dostępnych danych dot. wieku kohorty włączonej do szczepień, niepewności związanej z długością horyzontu czasowego oraz poziomem wyszczepialności (szczegóły: rozdz. 3.1.1.6, 3.4.2 oraz 6.3) zdecydowano się na wyznaczenie wydatków zgodnych z opinią przedstawioną przez prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego tj. dla populacji dziewcząt w wieku 12-14 lat oraz chłopców 12-14 lat od 2026 r. przy założeniu pełnej odpłatności (szczegóły: Tabela 49). Dodatkowo wyznaczono maksymalne możliwe koszty szczepień przeciwko HPV w ciągu dwóch pełnych lat kalendarzowych dla populacji dziewcząt w przedziale 10-14 lat zgodne z wnioskowanym poziomem odpłatności tj. [redacted]

W przypadku przyjęcia wariantu zgodnego z opinią eksperta prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego oraz założenia, że odsetek zaszczepionych wyniesie 67% dla pierwszej dawki oraz 53% dla dawki końcowej zgodnie ze średnią odnotowaną w 2019 r. (Bruni 2021), wydatki szczepienia kohorty 12-14 latek wyniosą około 237,7 mln zł w 2022 r., 135,2 mln zł w 2023 r. oraz 113,15 mln zł w 2024 r. W latach kolejnych wydatki w populacji dziewcząt 12-14 lat będą utrzymywać się na poziomie około 100 mln zł i będą stopniowo maleć z uwagi na zmniejszenie się liczebności populacji. W przypadku wprowadzenia szczepień w populacji chłopców w 2026 r., sumaryczne wydatki w populacji ogólnej wyniosą 323,2 mln zł w 2026 r., 228,3 mln zł w 2027 r. oraz 209,1 mln zł w 2028 r. Należy zaznaczyć, że od 2024 r. hipotetyczny poziom wyszczepialności dla 14-latek osiągnie 96,4% dla I dawki oraz 89,6% dla dawki II. Jest to jednak wariant mało prawdopodobny, według danych WHO i UNICEF w 2019 r. tylko 5 (6% krajów) osiągnęło wyszczepialność dawką końcową na poziomie wyższym niż 90% (Bruni 2021).

W przypadku decyzji o zaszczepieniu jednego rocznika w latach 2022-2023 za odpłatnością [redacted] wydatki maksymalne mogą wynieść od około 61,3 mln zł do 67,2 mln zł rocznie, koszty maksymalne w przeciągu dwóch lat mogą wynieść 375,72 mln zł dla całej kohorty 10-14 letnich dziewcząt.

**Tabela 49. Koszty szczepień populacji dziewczynki i chłopców w wieku 12-14 lat przeciw zakażeniom wirusem HPV zgodnie z opinią eksperta klinicznego oraz średnią wyszczepialnością na świecie (Bruni 2021 r.).**

Rok		Koszt [mln zł]								Źródło
		2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	Razem	
Dziewczynki	12 lat									Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050. Poziom wyszczepialności 67% dla I dawki, 53% dla II dawki na podstawie publikacji Bruni 2021.*
	13 lat									
	14 lat									
	12-14 lat									
Chłopcy	12 lat									Wiek populacji docelowej oraz poziom refundacji 100% oparty na opinii eksperta klinicznego (szczegóły: rozdz. 3.4.2).
	13 lat									
	14 lat									
	12-14 lat									
Ogółem	12-14 lat									

\* Założono, że wyszczepialność 67% dla I dawki oraz 53% dla II dawki zostanie osiągnięta w pierwszym roku kalendarzowym, założono również, że wyszczepialność jest stała oraz jej wartość jest taka sama dla każdego rocznika. Oznacza to, że w roku 2023, zostanie zaszczepionych 67% 13-latków, którzy nie zostali zaszczepieni jako 12-latkowie w 2022 r. W ten sposób w 2024 r. hipotetyczna wyszczepialność dla 14-latek osiągnie 96,4% dla I dawki oraz 89,6% dla II dawki.

**Tabela 50. Maksymalne możliwe koszty szczepień populacji dziewczynki w wieku 10-14 lat przeciw zakażeniom wirusem HPV z perspektywy płatnika publicznego.**

Rok		2022	2023	2022-2023	Źródło
Wariant maksymalny [mln zł]	10 lat				Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050. Założenie: Wyszczepialność 100%
	11 lat				
	12 lat				
	13 lat				
	14 lat				
	10-14 lat				

\* W przypadku zaszczepienia pełnej kohorty dziewcząt w wieku 10-14 lat, w następnym roku założono zaszczepienie 10-letnich dziewcząt.

\*\* Koszt zaszczepienia dziewcząt w wieku 10-14 lat w 2022 roku oraz jednego rocznika 10-latek w 2023 roku.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (Cervarix) w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).

Należy zwrócić uwagę, że wniosek dotyczy refundacji w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Natomiast wnioskodawca zawęził populację docelową względem populacji wnioskowanej i założył szczepienie wyłącznie 14-letnich dziewcząt. Ograniczenie populacji docelowej oparto o zapisy Narodowej Strategii Onkologicznej „2020-2030” oraz o rozwiązanie zaproponowane w publikacji Nowakowski 2020<sup>36</sup>.

<sup>36</sup> W celu osiągnięcia zakładanego poziomu wyszczepialności populacji docelowej, przyjęto, że szczepionka Cervarix powinna być podawana razem z dawką przypominającą szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi, wpisaną w kalendarz szczepień obowiązkowych dla osób w 14 r.ż.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w I oraz II roku refundacji.

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową – wartości skrajnych, w ramach której testowano wpływ zmienności odsetka zaszczepionych dziewcząt w zakresie +/-5%. Przeprowadzono łącznie 2 scenariusze.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [redacted], zakres zmienności wyników wyniósł od [redacted] w 1. roku analizy oraz [redacted] w 2. roku analizy.

Parametrami, który wiąże się z największą niepewnością jest wielkość populacji docelowej oraz poziom wyszczepialności. Ograniczenia zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 6.3 niniejszego opracowania, poniżej poruszono kwestie najistotniejsze.

Powiązanie szczepień przeciwko HPV z kalendarzem szczepień obowiązkowych stanowi jedno z możliwych rozwiązań. Należy jednak zaznaczyć, że populację wskazaną we wniosku stanowią osoby od ukończenia 9 r.ż., natomiast populację w NSO ograniczono obecnie do dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania. Na chwilę obecną nie są dostępne dane dot. przebiegu programu oraz wieku populacji objętej programem szczepień (szczegóły: rozdz. 3.1.1.6).

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, przewodniczącego Zespołu Ministra Zdrowia ds. Narodowej Strategii Onkologicznej, szczepienia obejmą dziewczęta w wieku 12-14 lat, a od 2026 r. chłopców w wieku 12-14 lat. Szczepienie będzie odbywało się w ramach wizyty POZ i będzie całkowicie refundowane przez Ministerstwo Zdrowia w ramach NSO i Narodowego Programu Szczepień. Ekspert zaznaczył jednak, że organizacja szczepień jest obecnie na etapie konsultacji.

Należy również zauważyć, że pozostali eksperci kliniczni wskazali szerszą populację docelową niż założona przez Wnioskodawcę. W opinii ekspertów klinicznych zalecany wiek szczepień to 9-14 lat zarówno dla dziewczynek jak i chłopców (szczegóły: rozdz. 3.3).

W analizie podstawowej wyszczepialność pod koniec 2023 roku wynosi 60%<sup>37</sup> zgodnie z zakładanym przez NSO celem. Wnioskodawca wskazał na trudności związane z określeniem poziomu wyszczepialności ponieważ zależy on od wielu różnych czynników.

Istotnie, obecnie porównanie z danymi z innych krajów jest ograniczone ze względu na brak danych dot. przyjętej strategii oraz fakt, że trudno przewidzieć wpływ częściowej odpłatności pacjenta na ograniczenie dostępu do szczepień. Mianowicie, jedynie w dwóch krajach w regionie europejskim WHO wprowadzono współpłacenie – we Francji oraz Księżstwie Monako (Bonnano 2020). Poziom wyszczepialności w 2019 r. we Francji wyniósł odpowiednio 29% oraz 24% dla pierwszej i ostatniej dawki. Dane dla Księżstwa Monako nie są raportowane (Bruni 2021). Wysoka rozbieżność w wyszczepialności w krajach, w których szczepionka jest dostępna za darmo wskazuje jednak, że główną determinantą skuteczności programu jest przyjęta strategia.

W związku z ograniczeniami odnoszącymi się do liczebności populacji docelowej zdecydowano się na wyznaczenie wydatków zgodnych z opinią przedstawioną przez prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, tj. dla populacji dziewcząt w wieku 12-14 lat oraz chłopców 12-14 lat od 2026 r. przy założeniu pełnej odpłatności.

W przypadku przyjęcia ww. wariantu oraz założenia, że odsetek zaszczepionych wyniesie 67% dla pierwszej dawki oraz 53% dla dawki końcowej zgodnie ze średnią odnotowaną w 2019 r. (Bruni 2021), wydatki szczepienia kohorty 12-14 latek wyniosą około 237,7 mln zł w 2022 r., 135,2 mln zł w 2023 r. oraz 113,15 mln zł w 2024 r. W latach kolejnych wydatki w populacji dziewcząt 12-14 lat będą utrzymywać się na poziomie około 100 mln zł i będą stopniowo maleć z uwagi na zmniejszenie się liczebności populacji. W przypadku wprowadzenia szczepień w populacji chłopców w 2026 r., sumaryczne wydatki w populacji ogólnej wyniosą 323,2 mln zł w 2026 r., 228,3 mln zł w 2027 r. oraz 209,1 mln zł w 2028 r. Należy zaznaczyć, że od 2024 r. hipotetyczny poziom wyszczepialności dla 14-latek osiągnie 96,4% dla I dawki oraz 89,6% dla dawki II. Uwzględniony wariant jest zatem mało prawdopodobny, według danych WHO i UNICEF w 2019 r. tylko 5 (6% krajów) osiągnęło wyszczepialność dawką końcową na poziomie wyższym niż 90% (Bruni 2021).

Warto zauważyć, że z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy wnioskodawca wziął pod uwagę wyłącznie koszty szczepień i nie uwzględnił oszczędności wynikających z prewencji np. raka szyjki macicy.

<sup>37</sup> Z uwagi na to, że zakładany 2-letni horyzont czasowy obejmuje okres od września 2021 r. do sierpnia 2023 r. uwzględniono zaszczepienie trzech roczników 14-latek: zakładana wyszczepialność wynosi: IX-XII 2021 r. – 10%; I-XII 2022 r. – 45%; I-VIII 2023 r. – 40%.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że wyniku wygaśnięcia praw ochrony patentowej, niektórych produktów leczniczych<sup>38</sup> nastąpi:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie

Uwolnione środki pozwolą

<sup>38</sup> Generics and Biosimilars Initiative (GaBI). Patent expiry dates for biologicals: 2018 update. Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). 2019;8(1):24-31. <http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2018-update.html> (dostęp: 19.04.2021 r.)

<sup>39</sup> Zgodnie z wynikami BIA wnioskodawcy w okresie IX-XII 2021 wydatki poniesione przez płatnika publicznego wyniosą 3,1 mln zł.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepień przeciwko HPV przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.03.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Cervarix*, *Gardasil*, *Silgard*, *hpv vaccination*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono zalecenia HAS (Francja), HCN (Holandia), HIQA (Irlandia), PBAC (Australia), PHARMAC (Nowa Zelandia), NIPH (Norwegia) i GHCS & FJC (Niemcy). Odnaleziono 4 aktualne pozytywne rekomendacje dla produktu Cervarix (HAS, HCN, PBAC, NIPH), 1 zalecenie zastąpienia szczepionek dwu- i czterowalentnych szczepionką dziewięciowalentną (HIQA), 1 rekomendację pozytywną dla produktów Gardasil/Gardasil 9 (PTAC) oraz 2 rekomendacje bez wskazania na konkretny rodzaj szczepionki (GHCS & FJC i HCN).

We Francji Cervarix jest finansowany od 2008 r., obecnie za odpłatnością 100% i stosowany w profilaktyce zakażeń i zmian chorobowych wywołanych niektórymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 11 – 14 lat i kobiet przed ukończeniem 20 r.ż. (tj. do 19 lat), które nie rozpoczęły współżycia. Jednocześnie zalecane jest preferencyjne stosowanie szczepionki Gardasil 9, ponieważ zapewnia ochronę przed dziewięcioma genotypami HPV, podczas gdy szczepionka Gardasil zawiera cztery, a szczepionka Cervarix – dwie. Dodatkowo tylko szczepionki Gardasil i Gardasil 9 są zalecane mężczyznom homoseksualnym oraz dzieciom i młodzieży z obniżoną odpornością obojga płci.

W Holandii Cervarix jest refundowany od 2010 roku u dziewcząt, w 2019 roku HCN zalecił aby dzieci obu płci były zaszczepione blisko ich dziewiątych urodzin (bez wskazania na konkretne szczepionki). Dodatkowo zalecił stworzenie programu szczepień uzupełniających dla osób do 26. roku życia (chłopcy i mężczyźni, którzy nigdy nie zostali uwzględnieni w programie oraz wszystkie dziewczęta i kobiety, które odmówiły wcześniej szczepienia).

Irlandzki HIQA zalecił w 2008 refundację szczepionek Cervarix i Gardasil dziewcząt w wieku 12 lat, dodatkowo w 2018 zalecił Gardasil 9 do stosowania u dzieci obojga płci.

Australijski PBAC zalecił refundację Cervarix (obok zaleconego rok wcześniej preparatu Gardasil) w 2007 r. u dziewcząt w wieku 12-13 lat oraz dziewcząt i kobiet w wieku 13-26 lat w ramach 2-letniego programu catch-up. W 2015 r. zalecił zmianę schematu podawania Cervarix u kobiet w wieku 12-13 lat ze schematu 3-dawkowego na schemat 2-dawkowy (uzasadnienie: minimalizacja kosztów Cervarix i opłacalność w porównaniu z Gardasil). Rekomendacja PBAC z 2019 roku zaleca Gardasil 9 w schemacie dwudawkowym dla dzieci w wieku 12-13 lat w ramach szczepień szkolnych. Szczepionka ma zastąpić obecny schemat szczepień 3-dawkowych 4vHPV. PBAC zwraca uwagę na ograniczenia w dowodach klinicznych, w tym na brak randomizowanego, kontrolowanego badania porównującego bezpośrednio 2-dawkowy schemat szczepionki 9vHPV ze schematem 3-dawkowej szczepionki 4vHPV w badanej populacji (badanie przeprowadzono na dorosłych kobietach). ICER dla 3-dawkowego 9vHPV versus 3-dawkowy schemat szczepień 4vHPV wynoszący: 15 000 USD / QALY - 45 000 USD / QALY został uznany za akceptowalny.

Rekomendacje nowozelandzkiego PHARMAC dotyczą jedynie produktów Gardasil/Gardasil 9.

Z kolei niemiecki GHCS & FJC w swoich zaleceniach nie wskazuje konkretnej szczepionki, odnalezione zalecenia z 2018 r. dotyczą podania 3 dawek szczepionki przeciw HPV u dzieci obojga płci w wieku od 9 do 14 lat w ramach ubezpieczenia zdrowotnego

W Norwegii od 2008 r. w ramach programu szczepień finansowany jest Cervarix (100%) u dziewcząt (od 2009 r.) i u chłopców (od 2018 r.).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla szczepionek HPV.**

Organizacja, rok	Szczepionka	Treść i uzasadnienie
<p>HAS 2007/2012/2013/2 017/2019/2020 Francja</p>	<p>Cervarix /Gardasil</p>	<p><u>Zalecenia z 2007 r.</u>: Umieszczenie szczepionki Gardasil (czterowalentnej) na liście refundacyjnej: 65% dla dziewcząt w wieku 14 lat. Dodatkowo zaleca się szczepić kobiety w wieku 15 -23 lat, które nie rozpoczęły współżycia lub nie minął rok od rozpoczęcia aktywności seksualnej.</p> <p><u>Zalecenia z 2008 r.</u>: Umieszczenie szczepionki <b>Cervarix</b> na liście refundacyjnej za odpłatnością 65%, jakoś dowodów na skuteczność szczepionki w zakresie zapobiegania przedrakowym zmianom szyjki macicy wywołanym przez wirusa brodawczaka ludzkiego 18 nie jest optymalna, posiada ona bardziej ograniczone wskazania terapeutyczne niż szczepionka alternatywna (Gardasil), jakoś dowodów związanych z zapobieganiem zmianom przednowotworowym szyjki macicy (CIN stopnia 2 i 3) wywołanym przez genotyp 18 wirusa brodawczaka ludzkiego jest niższa dla <b>Cervarix</b> niż dla Gardasil; nie ma też pewności co do długoterminowego profilu bezpieczeństwa (który nie został jeszcze ustalony). Komitet uważa, że szczepionka <b>Cervarix</b> nie zapewnia rzeczywistej korzyści w porównaniu ze szczepionką Gardasil w strategii zapobiegania stanom przedrakowym i rakowym zmianom szyjki macicy wywołanym przez wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 16 i 18 w ocenianych populacjach.</p> <p><u>Aktualizacja z 2012 r.</u>: Kontynuacja refundacji dla Gardasil (65%) oraz rozszerzenie wskazania o przednowotworowe zmiany narządów płciowych pochwy.</p> <p><u>Aktualizacja z 2013 r.</u>: Umieszczenie szczepionki Gardasil na liście refundacyjnej 65% dla dziewcząt w wieku 11 – 14 lat. Dodatkowo zaleca się szczepić kobiety przed ukończeniem 20 r.ż. (tj. do 19 lat), które nie rozpoczęły współżycia.</p> <p>Podtrzymanie zaleceń dla <b>Cervarix</b> (odpłatność 65%) i rozszerzenie wskazań o: zapobieganie zmianom przednowotworowym szyjki macicy i rakowi szyjki macicy przyczynowo związanym z niektórymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).</p> <p><u>Zalecenia z 2017 r.</u>: Zalecane szczepienie preparatem Gardasil 9 (preferowana) u dziewcząt w wieku od 11 do 14 lat oraz jako szczepienie uzupełniające do 19 roku życia włącznie, ponadto u mężczyzn homoseksualnych do 26 roku życia, i u osób z obniżoną odpornością do 19 roku życia. Ponieważ nie są dostępne żadne dane dotyczące wymienności, zaleca się wykonanie całego schematu szczepień tą samą szczepionką (<b>Cervarix</b>, Gardasil lub Gardasil 9). Rzeczywista korzyść ze stosowania Gardasil 9 jest znaczna w zalecanych populacjach. Gardasil 9 nie zapewnia klinicznej wartości dodanej) w porównaniu z Gardasil w zapobieganiu przednowotworowym i rakowym zmianom anogenitalnym związanym z niektórymi wirusami HPV.</p> <p><u>Zalecenia z 2019 r.</u>: HAS zaleca rozszerzenie szczepienia przeciw HPV szczepionką Gardasil 9 dla wszystkich chłopców w wieku od 11 do 14 lat, uzupełnienie szczepień u wszystkich nastolatków i młodych dorosłych w wieku od 15 do 19 lat (szczepienie trzydawkowe). Szczepienie chłopców jest jednym z elementów pomagających zmniejszyć nierówności płci w profilaktyce zdrowotnej. Odpłatność 65%.</p> <p>Zaleca utrzymanie zalecenia dot. szczepień za pomocą Gardasil 9 dla mężczyzn homoseksualnych do 26. roku życia według schematu 3-dawkowego.</p> <p>HAS zaleca tyko szczepionkę Gardasil 9 (9HPV) w celu rozpoczęcia każdego nowego szczepienia u mężczyzn z uwagą na ochronę zarówno przed wirusem HPV 16, jak i genotypami 6 i 11 a z drugiej strony konieczność trwałej wymiany Gardasil (4HPV), która wkrótce nie będzie dostępna. Ponadto według HAS <b>szczepionka Cervarix</b> nie jest zalecana u mężczyzn ze względu na mniejsze pokrycie genotypowe (brak ochrony przed genotypami 11 i 6) oraz brak danych dotyczących skuteczności w ochronie przed zmianami przedrakowymi (przedstawiono tyko dane dotyczące immunogenności). Jednocześnie HAS apeluje o bardziej zaangażowaną politykę dotyczącą szczepień (dostępność, kampanie informacyjne, programy szczepień).</p> <p>We Francji pierwsza szczepionka z adiuwantem przeciwko wirusom brodawczaka zawierająca 4 genotypy, Gardasil (4HPV), dostępna od 2007 roku, jest stopniowo zastępowana od 2018 roku szczepionką z adiuwantem zawierającą 9 genotypów Gardasil 9 (9HPV). Inna biwalentna szczepionka zawierająca 2 genotypy, <b>Cervarix</b> (2HPV) z adiuwantem, jest dostępna od 2008 roku. Do tej pory te trzy szczepionki są zalecane we Francji do szczepienia młodych dziewcząt. Każde nowe szczepienie należy jednak rozpocząć od szczepionki Gardasil 9 (9HPV). Tyko szczepionki Gardasil i Gardasil 9 są zalecane mężczyznom homoseksualnym oraz dzieciom i młodzieży z obniżoną odpornością obojga płci. Zaleca się kontynuowanie schematu szczepień rozpoczętego tą samą szczepionką w przypadku braku badań z zastosowaniem schematu mieszanego z Gardasil 9.</p> <p><u>Zalecenia z 2020 r. (Gardasil)</u>: podtrzymanie poprzednich zaleceń. Zalecane jest preferencyjne stosowanie szczepionki Gardasil 9, ponieważ zapewnia ochronę przed dziewięcioma genotypami HPV, podczas gdy szczepionka Gardasil zawiera cztery, a szczepionka <b>Cervarix</b> - dwie. Zaleca się, aby cały cykl szczepień był wykonywany tą samą szczepionką (<b>Cervarix</b> lub Gardasil lub Gardasil 9).</p> <p><u>Zalecenia z 2020 r. (Cervarix)</u> Pozytywna rekomendacja dot. stosowania <b>Cervarix</b> (100% refundacji) wyłącznie w profilaktyce zakażeń i zmian chorobowych wywołanych niektórymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt.</p>
<p>HCN 2008, 2019 Holandia</p>	<p>Cervarix + Gardasil</p>	<p><u>Zalecenia 2008</u>: Na podstawie przeprowadzonej oceny włączenia szczepień przeciw nowotworom szyjki macicy do Narodowego Programu Szczepień zarekomendowano Ministrowi Zdrowia w 2008 r. realizowanie szczepień przeciwko HPV w populacji 12-letnich dziewcząt w ramach Narodowego Programu Szczepień (NPS) oraz szczepień „catch-up” dla dziewcząt grupy wiekowej 13-16 lat za pomocą <b>Cervarix</b> i Gardasil. Ponadto zasugerowano rozważenie możliwości finansowania</p>

Organizacja, rok	Szczepionka	Treść i uzasadnienie
		<p>szczepień przeciwko HPV dla kobiet w wieku &gt;17 lat w ramach <i>Reimbursement System for Pharmaceutical Products</i>.</p> <p>Ministerstwo Zdrowia przyjęło rekomendację:</p> <p>Mając m.in. na uwadze fakt, że minie długi czas zanim dokładny wpływ/efekt szczepień będzie znany/pewny, za konieczne uważa się, w przypadku włączenia szczepień do NPS, zapewnienie programu monitorowania, którego celem powinno być zbieranie danych dotyczących efektywności szczepień, czasu trwania odporności, bezpieczeństwa.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania wskazują, że połączenie programu szczepień z programem badań przesiewowych w znaczący sposób obniży zachorowalność oraz śmiertelność z powodu raka szyjki macicy</li> <li>- połączenie obu programów skutkuje osiągnięciem wyniku 21 000 – 30 000 euro za QALY, większą efektywność kosztową można uzyskać przy obniżeniu ceny szczepionek. (Szczepienia są refundowane w Holandii od 2010 r.).</li> </ul> <p><u>Aktualizacja 2019:</u> Komitet zaleca, aby dzieci obu płci były zaszczepione blisko ich dziewiątych urodzin (<b>bez wskazania na konkretne szczepionki</b>). To dałoby im ochronę we wczesnym okresie życia, co by poprawiło skuteczność szczepień. Dodatkowo zaleca stworzenie programu szczepień uzupełniających dla osób do 26. roku życia (chłopcy i mężczyźni, którzy nigdy nie zostali uwzględnieni w programie) oraz wszystkie dziewczęta i kobiety, które odmówiły wcześniej szczepienia.</p>
<p><b>HIQA</b> <b>2010/2008,2018</b> <b>Irlandia</b></p>	<p><b>Cervarix/</b> <b>Gardasil/</b> <b>Gardasil 9</b></p>	<p>Zalecenia 2008: Szczepienia dziewcząt w wieku 12 lat w ramach narodowego programu szczepień, jako opcja najbardziej opłacalna, wspólnie ze skринingiem.</p> <p>Aktualizacja 2018: Zmiana w programie szczepień przeciwko HPV powinna obejmować przyjęcie 9-walentnej szczepionki u dzieci obu płci. 9-walentne szczepienie neutralne pod względem płci można uznać za opłacalne w wysokości 45 000 EUR za rok życia skorygowany o jakość (QALY).</p> <p>Szczepienie chłopców przeciwko HPV zapewnia bezpośrednią ochronę chłopców przed chorobami związanymi z HPV. Zapewnia również pośrednią ochronę dziewczętom, które nie zostały zaszczepione. Wszystkie 3 dostępne szczepionki chronią przed serotypami HPV 16/18, szczepionka 4-walentna i 9-walentna chronią dodatkowo przed HPV 6 i 11, a 9-walentna zapewnia dodatkową ochronę przed HPV 31, 33, 45, 52 i 58.</p>
<p><b>PBAC 2006/2007,</b> <b>2011, 2015, 2017</b> <b>Australia</b></p>	<p><b>Cervarix/</b> <b>Gardasil</b></p>	<p><u>Zalecenia 2006:</u> Rekomendacja pozytywna w ramach programu realizowanego w szkołach dla Gardasil czterowalentnej, do stosowania u dziewcząt w wieku 12-18 lat na podstawie wysokiego, ale akceptowalnego stosunku kosztów do efektywności. Jednocześnie zaleca utrzymanie programu badań przesiewowych z uwagą na to, że szczepionka nie chroni przed wszystkimi typami wirusa.</p> <p><u>Zalecenia 2007:</u> Wprowadzenie szczepionki <b>Cervarix</b> do Narodowego Programu Szczepień dla dziewcząt w wieku 12-13 lat oraz 2-letniego programu catch-up dla dziewcząt i kobiet w wieku 13-26 lat. (wcześniejszy wniosek producenta został rozpatrzony negatywnie (rekomendacja z lipca 2007 r.) ze względu na brak przekonujących dowodów na korzystny współczynnik koszt-efektywność w porównaniu ze szczepionką Gardasil. Producent szczepionki zapewnił taki sam wkład w populacyjny program wczesnego wykrywania raka szyjki macicy jak producent szczepionki czterowalentnej (Gardasil) oraz utrzyma rejestr osób zaszczepionych. Zasady podziału ryzyka powinny być takie same w stosunku do producentów obu szczepionek.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potrzeba dostępu do więcej niż jednej szczepionki;</li> <li>- akceptowalny współczynnik efektywności kosztów dla nowo zaproponowanej ceny;</li> <li>- brak możliwości decyzyjnej pacjenta w sprawie wyboru rodzaju szczepionki;</li> <li>- akceptacja większości założeń przedłożonej do oceny nowej analizy ekonomicznej (Ponieważ jedną z głównych przyczyn poprzedniego odrzucenia wniosku była wartość utraty zdrowia związana z brakiem ochrony przed brodawkami płciowymi w przypadku gdy stosowany byłby <b>Cervarix</b> a nie Gardasil, w nowym wniosku zaproponowano nową, niższą cenę. To skutkowało osiągnięciem wyniku 45 000 AU\$ – 75 000 AU\$ za QALY).</li> </ul> <p><u>Zalecenia 2011:</u> PBAC zaleca rozszerzenie narodowego programu szczepień o szczepionkę czterowalentną Gardasil u chłopców w wieku 12-13 lat a także u chłopców 2 lata starszych przez 2 lata, aby „nadrobić” wyszczepialność.</p> <p><u>Aktualizacja 2015:</u> Zmiana schematu podawania <b>Cervarix</b> u kobiet w wieku 12-13 lat ze schematu 3-dawkowego na schemat 2-dawkowy (uzasadnienie: minimalizacja kosztów <b>Cervarix</b> i opłacalność w porównaniu z Gardasil)</p> <p><u>Aktualizacja 2017:</u> Gardasil 9 w schemacie dwudawkowym dla dzieci w wieku 12-13 lat w ramach szczepień szkolnych (program zapobiegania wirusom HPV). Szczepionka ma zastąpić obecny schemat szczepień 3-dawkowych 4vHPV. PBAC zwraca uwagę na ograniczenia w dowodach klinicznych, w tym na brak randomizowanego, kontrolowanego badania porównującego bezpośrednio 2-dawkowy schemat szczepionki 9vHPV ze schematem 3-dawkowej szczepionki 4vHPV w badanej populacji (badanie przeprowadzono na dorosłych kobietach). ICER dla 3-dawkowego 9vHPV versus 3-dawkowy schemat szczepień 4vHPV w wysokości 15 000 USD / QALY - 45 000 USD / QALY był akceptowalny.</p>

Organizacja, rok	Szczepionka	Treść i uzasadnienie
<p><b>PTAC 2013/ PHARMAC 2014/2015/2016 Nowa Zelandia</b></p>	<p>Gardasil/ Gardasil 9</p>	<p><u>Zalecenia 2013</u>: PTAC zaleca, aby Gardasil była dostępna dla chłopców w wieku 11-19 lat, a dla mężczyzn homoseksualnych w wieku od 9 do 26 lat, a u dziewczynek od 11 roku życia. Szczepienie przeciwko wirusowi HPV jest skuteczne i opłacalne dla dziewcząt; jednakże, chociaż jest skuteczne w przypadku chłopców, nie jest opłacalne dla tej grupy. Komitet zauważył, że jeśli odsetek dziewcząt zaszczepionych wynosi około 80%, to opłacalność szczepień chłopców jest niska, ponieważ chłopcy korzystają z ochrony stadnej.</p> <p><u>Zalecenia 2014</u>: Od 1 lipca 2014 maksymalnie 3 dawki szczepionki będą dostępne dla dziewcząt poniżej 20 roku życia, osób poniżej 26 lat z HIV i u pacjentów po przeszczepach.</p> <p><u>Zalecenia 2015</u>: Dodatkowa dawka dla pacjentów w wieku poniżej 26 lat po chemioterapii.</p> <p><u>Zalecenia 2016</u>: Od 2017 roku Dostęp finansowany zostanie poszerzony o osoby w wieku do 26 lat. Dla dzieci w wieku 14 lat i młodszych finansowany będzie schemat dwudawkowy. Dla osób w wieku 15-26 lat włącznie zostanie sfinansowany schemat trzech dawek. 4-walentna (Gardasil) szczepionka przeciw HPV zostanie zastąpiona 9-walentną (Gardasil 9) szczepionką. Kobiety, które rozpoczęły schemat trzech dawek 4-walentnego Gardasilu, będą mogły uzupełnić pozostałe dawki w 2017 r.</p>
<p><b>GHCS &amp; FJC 2007/2018</b></p>	<p>Nie określono</p>	<p><u>Zalecenia 2007</u>: Szczepienie przeciwko HPV wpisane do kalendarza szczepień, dla 12-17 letnich dziewcząt. Zalecenie podania 3 dawek szczepionki.</p> <p><u>Aktualizacja 2018</u> – G-BA podjęła decyzję, że koszt szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) będzie w przyszłości objęty ustawowym ubezpieczeniem zdrowotnym dla wszystkich dzieci w wieku od 9 do 14 lat. Dodatkowo w czerwcu 2018 opublikowano zalecenie, aby chłopcy w wieku od 9 do 14 lat byli również szczepieni przeciwko HPV.</p>
<p><b>NIPH 2018 Norwegia</b></p>	<p><b>Cervarix</b></p>	<p>Szczepionka przeciwko wirusowi HPV jest oferowana dziewczętom w 7 klasie od roku szkolnego 2009/2010. Od jesieni 2018 roku szczepionka jest dostępna także dla chłopców. Jest dostępna bezpłatnie w ramach programu szczepień dziecięcych dla dziewcząt w wieku do 20 lat i chłopców urodzonych w 2006 roku lub później.</p>

G-BA - Der Gemeinsame Bundesausschuss; GHCS & FJC - German Health Care System and the Federal Joint Committee; HAS - Haute Autorité de Santé; HCN - Health Council of the Netherlands; HIQA - Health Information and Quality Authority; HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus); HPV - wirusy brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papillomavirus); NIPH - Norwegian Institute of Public Health; NPS – Narodowy Program Szczepień; PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PHARMAC - The Pharmaceutical Management Agency; PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee





## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24.02.2021 r., znak PLR.4500.310.2021.RB (data wpływu do AOTMiT 24.02.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana), zawiesina do wstrzykiwań, 1 dawka/0,5 ml, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod EAN: 05909990064748

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, tj. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Według ChPL: Cervarix jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9. roku życia przeznaczoną do profilaktyki 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).

### Problem zdrowotny

Wirus brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus – HPV) jest bezotoczkowym wirusem DNA. Istnieje ponad 100 typów HPV, które prowadzą do zakażenia w obrębie skóry i błon śluzowych. Zidentyfikowano ok. 40 typów wirusa, które są odpowiedzialne za zakażenia narządów moczowo-płciowych kobiet i mężczyzn. Większość z nich jest relatywnie nieszkodliwych.

- Typy wysokoonkogenne – w populacji europejskiej szczególne znaczenie ma 8 typów (16, 18, 31, 33, 35, 45, 56 i 58), przy czym dwa pierwsze typy – 16 i 18 – są odpowiedzialne aż za 73% wszystkich przypadków raka szyjki macicy (RSzM). Poza rozwojem RSzM, zakażenia tymi wirusami mogą prowadzić również do innych nowotworów: odbytu, prącia, sromu a także jamy ustnej i krtani.
- Typy niskoonkogenne – w szczególności typy 6 i 11, są odpowiedzialne za powstawanie brodawek narządów moczowo-płciowych.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w roku 2018, RSzM był w Polsce siódmym co do częstości nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet. Roczna liczba nowych zachorowań w Polsce w 2018 r. na RSzM wyniosła 3 220 przypadków, a roczna liczba zgonów 1 947. Ryzyko zakażenia HPV można zmniejszyć, ograniczając liczbę partnerów seksualnych. Profilaktykę wtórną stanowią badania cytologiczne, program profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce adresowany jest do kobiet w wieku 25-59 lat i polega na wykonaniu badania cytologicznego. Jedyną skuteczną formę profilaktyki pierwotnej zakażenia HPV stanowią szczepienia ochronne. Szczepienie jest zalecane nastoletnim dziewczętom i kobietom do 26. r.ż., optymalnie przed podjęciem aktywności seksualnej – w celu profilaktyki zmian przedrakowych szyjki macicy i raka tego narządu związanych z zakażeniem HPV. Szczepionki zawierają rekombinowane, oczyszczone białko wchodzące w skład cząsteczki HPV, należą do kategorii „nieżywych”. W skład szczepionki 2-walentnej (Cervarix) wchodzi antygeny typów HPV-16 i HPV-18 (odpowiedzialne za raka szyjki macicy, pochwy i sromu), a 4-walentnej (Gardasil) – HPV-16 i HPV-18 oraz dodatkowo HPV-6 i HPV-11 (odpowiedzialne za brodawki narządów płciowych [kłykciny kończyste]). W skład szczepionki 9-walentnej (Gardasil 9) wchodzi antygeny typów HPV-6 i HPV-11 (odpowiedzialne za brodawki narządów płciowych [kłykciny kończyste]) oraz HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52, HPV-58 (odpowiedzialne za raka szyjki macicy, pochwy i sromu).

Krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi HPV w Europie istnieją w 46 (87%) krajach, z czego w 38 (83%) finansowanie jest pełne, w 2 (4%) finansowanie jest częściowe (Francja, Księstwo Monako), natomiast w 6 (13%) krajach brak finansowania ze środków publicznych. Sprawozdawana wyszczepialność wyniosła od 4% do 99% (n=30) w latach 2018-2019.

### Alternatywne technologie medyczne

Szczepienia przeciwko HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych na 2021 r. w Polsce, ale niefinansowanych, szczególnie osobom przed inicjacją seksualną. Komunikat rekomenduje przeprowadzenie szczepień w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej. Według PTKiPSZM z 2018 r. i PTGO z 2017 r. szczepienie przeciwko HPV stanowi zalecany element profilaktyki pierwotnej, również bez wskazania na płeć czy wiek.

Wszystkie wytyczne zagraniczne (EFC – ESGO 2019 2020, ECO 2020, ECDC 2020, WHO 2017, ACIP 2019, ACOG 2020, ASCO 2017, ACS 2020, ACS-NACI 2017, SICPCV 2020, RANZCOG 2019) również wskazują szczepienia przeciwko HPV jako ważny element profilaktyki przed m.in. rakiem szyjki macicy. Odnalezione zalecenia rekomendują wykonywanie szczepień jak najwcześniej, z uwagi na optymalną odpowiedź immunologiczną, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn.

Obecnie oprócz ocenianej interwencji, tj. szczepionki 2-walentnej Cervarix (przeciwko zakażeniom HPV typami 16 i 18), dostępna jest szczepionka 4-walentna Gardasil (skierowana przeciwko serotypom: 6, 11, 16, 18) oraz 9-walentna Gardasil9 (skierowana przeciwko serotypom: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy głównej włączono:

Porównanie bezpośrednie:

- szczepionka dwuwalenta (Cervarix) względem szczepionki czterowalentnej (Gardasil): 5 badań RCT w którym oceniano odpowiedź immunologiczną oraz bezpieczeństwo: Draper 2013, Herrin 2014, HPV-010, Leung 2015, Sangar 2015;
- szczepionka dwuwalenta (Cervarix) względem placebo/braku szczepienia przeciwko HPV: 13 badań RCT w którym oceniano odpowiedź immunologiczną oraz bezpieczeństwo: HPV-001/007/023, HPV-009, HPV-013, HPV-021, HPV-029, HPV-030, HPV-032, HPV-033, HPV-038, HPV-040e, HPV-058, Khatun 2012, PATRICIA
- szczepionka dwuwalenta (Cervarix) w schemacie 3-dawkowym vs 2-dawkowym: 2 badania RCT w którym oceniano immunogenność i bezpieczeństwo: Romanowski 2016, Puthanakit 2016.

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio szczepionkę dwuwalentną (Cervarix) ze szczepionką dziewięciowalentną (Gardasil 9).

Porównanie pośrednie (przeprowadzone w celu

- szczepionka dwuwalenta (Cervarix) względem szczepionki czterowalentnej (Gardasil) – porównanie przez grupę referencyjną placebo/brak szczepienia przeciwko HPV:
- szczepionka dwuwalenta (Cervarix) względem szczepionki dziewięciowalentnej (Gardasil9) - – porównanie przez grupę referencyjną szczepionka czterowalentna (Gardasil) – porównanie **tylko w zakresie bezpieczeństwa:**

Ponadto przedstawiono wnioski z 33 przeglądów systematycznych (opisanych w 34 publikacjach).

Wyniki metaanalizy badań RCT porównujących Cervarix z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV, wykazały w grupie Cervarix statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV-16/18 co najmniej małego stopnia (CIN1+), co najmniej średniego stopnia (CIN2+), a także co najmniej dużego stopnia (CIN3+) zarówno w populacji kobiet/dziewcząt DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki (ITT-naive), jak i w populacji kobiet/dziewcząt, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego przed szczepieniem (ITT).

Ponadto analiza w podgrupach ze względu na wiek w badaniu PATRICIA (43,7 mies.) potwierdziła w grupie Cervarix w porównaniu do grupy placebo statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV-16/18 – CIN1+, CIN2+ i CIN3+ w grupie pacjentek 15-17 lat oraz 18-25 lat.

Wyniki porównania pośredniego Cervarix vs Gardasil

### Analiza bezpieczeństwa

Wyniki metaanalizy badań RCT porównujących Cervarix z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV, nie wykazały istotnie statystycznych różnic w ryzyku wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: zgony, utrata z badania z powodu AE, AE ogółem, spodziewane miejscowe AE, spodziewane systemowe AE, niespodziewane AE, niespodziewane AE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, medycznie istotne ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), SAE związane ze szczepieniem, NOCD, NOAD, wady rozwojowe u dzieci, poronienia, aborcje.

Wyniki metaanalizy badań RCT porównujących Cervarix z Gardasilem nie wykazały istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: niespodziewane AE, medycznie istotne AE, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), NOAD. W badaniu HPV-10 nie wykazano także istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych: zgony, utrata z badania z powodu AE, SAE prawdopodobnie związane ze szczepieniem, NOCD. W badaniu RCT Leung 2015 w grupie Cervarix w porównaniu do grupy Gardasil wykazano statystycznie istotnie wyższe ryzyko wystąpienia: spodziewanych miejscowych AE, niespodziewanych AE w 3 stopniu nasilenia objawów.

Wyniki porównania pośredniego Cervarix vs Gardasil9 wykazały

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

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania szczepień przeciwko HPV + Skring vs Skring, przy założeniu wnioskodawcy, że wszystkie trzy dostępne obecnie szczepionki przeciwko HPV będą refundowane z odpłatnością [redacted], wskazują, że wszystkie szczepionki przeciwko HPV są interwencjami [redacted] zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej. Oszacowany ICUR dla porównania Cervarix+Skring vs Skring w perspektywie płatnika publicznego wyniósł [redacted], z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł: [redacted]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania Cervarix+Skring przeprowadzonego względem pozostałych szczepionek przeciwko HPV wskazują, że z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej [redacted]

Wszystkie otrzymane wartości ICUR znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Cervarix+Skring vs Gardasil+Skring wskazują, że [redacted] wartości ICUR z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej odnotowano dla przyjętych wartości [redacted] wynoszących odpowiednio:

- [redacted] perspektywa płatnika publicznego/wspólna);

- [redacted] (perspektywa płatnika publicznego/wspólna);
- [redacted] (perspektywa płatnika publicznego/wspólna);

a także z uwzględnieniem [redacted] Cervarix: wartość ICUR wyniosła odpowiednio [redacted] (perspektywa płatnika publicznego/wspólna).

[redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy wspólnej. Jednak należy zaznaczyć, że przy założeniu długości horyzontu czasowego wynoszącego [redacted] wartości ICUR wyniosły odpowiednio [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy wspólnej.

Z kolei w analizie wrażliwości dla porównania Cervarix+Skrining vs Gardasil 9+Skrining wykazano, iż zmiana wartości ocenianych parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności w żadnym scenariuszu nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej, szczepionka Cervarix [redacted] bez względu na przyjętą perspektywę analizy.

W przypadku dodatkowych wariantów analizy dla większości przyjętych wariantów (i obu perspektyw analizy) wartość ICUR wskazywała [redacted].

W AE pominięto wyniki AKL, w której nie udowodniono wyższości Cervarixu nad Gardasil9, i stwierdzono, że nie da się przeprowadzić takiego porównania pośredniego. Pomimo tego, w modelu AE wnioskodawca zaimplementowało dane dot. skuteczności Gardasil 9, jednak nie podano wszystkich źródeł umożliwiających weryfikację tychże parametrów, a dostępne dane bibliograficzne pozwalają na stwierdzenie, iż posłużono się tutaj wynikami porównania Gardasil 9 z Gardasil. Z kolei dane dot. skuteczności Cervarix i Gardasil pochodziły z badań porównujących te szczepionki z placebo. Ponadto w AKL porównanie pośrednie Cervarix vs Gardasil wykazało wyższość tylko w kilku punktach końcowych. Należy także zauważyć, że nie zostały one wskazane jako istotne klinicznie punkty końcowe przez ekspertów (wystąpienie zmian CIN1+, CIN2+). Wyższości tej natomiast nie wykazano w przypadku oceny skuteczności w redukcji zmian CIN3+ (który w parametrach wejściowych do AE jest jednym z kluczowym parametrów) czy AIS (który model AE pomija, a nie powinien).

Dodatkowo ocenę skuteczności w redukcji zmian CIN3+ wnioskodawca w AE upraszczająco zdefiniował jako skuteczność ogólną w raku szyjki macicy. Wszystkie powyższe uwagi powodują, iż otrzymane wartości ICUR dla porównania Cervarix vs Gardasil i Cervarix vs Gardasil9 nie są wiarygodne.

W analizie założono, że czas ochrony szczepionek przeciwko infekcjom HPV będzie dożywotni. Na podstawie dostępnych dotychczas danych nie ustalono dokładnie czasu utrzymywania się ochrony zapewnionej przez szczepionkę.

Uwzględnione w analizie głównej koszty dotyczą jedynie rozpoznania głównego raka szyjki macicy, nie uwzględniono w AE kosztów dla rozpoznania C53 wraz z kodami rozszerzającymi C53.1-C53.9 jako rozpoznania współwystępującego, co zaniżyło wydatki płatnika publicznego. Nie uwzględniono także kosztów związanych z przyjęciem kolejnych dawek szczepionek.

Wątpliwości budzi również nieuwzględnienie w modelu głównym występowania i kosztów leczenia raka odbytu, sromu i pochwy. Ocenę skuteczności Cervarix i kosztów leczenia wnioskodawca dla tej części wskazał przedstawił osobno.

Należy zwrócić uwagę na założenie w AE, dotyczące refundacji szczepień przeciwko HPV. Wnioskodawca założył, że wszystkie szczepionki przeciwko HPV będą objęte refundacją wraz z [redacted] odpłatnością świadczeniobiorcy. W analizie wrażliwości szacowano jedynie zmianę ceny szczepionki Gardasil (80% i 120%). Założenie wnioskodawcy w AE o refundacji Gardasil/Gardasil 9 jest czysto hipotetyczne, szczepionki te nie podlegają obecnie refundacji, nie są też przedmiotem oceny przez AOTMiT.

Ponadto należy też podkreślić niespójność AE i BIA w zakresie założeń dotyczących przyszłej refundacji komparatorów: w BIA założono, że komparatory nie zostaną objęte refundacją.

W modelu uwzględniono jedynie kohortę dziewcząt w wieku 14 lat, co skutkuje zawężeniem populacji docelowej wskazanej we wniosku (osoby od ukończenia 9. roku życia) a także jest niezgodne z populacją uwzględnioną w AKL i BIA. Należy zauważyć, że w ramach obecnie obowiązującego Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021<sup>40</sup>, szczepienie przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) zalecane jest *szczególnie osobom przed inicjacją seksualną*, bez wskazania na konkretną grupę wiekową, czy płeć. Zgodnie z opinią ekspercką Prof. Piotra Rutkowskiego (rozdz. 3.4.2), planowana refundacja szczepień przeciwko HPV w pierwszym roku obowiązywania programu obejmie dziewczęta w wieku dojrzewania (12-14 lat) plus ewentualnie doszczepienie starszych nastolatków, co oznacza ewentualne zaszczepienie minimum trzech kohort wiekowych, a nie jednej, jak uwzględniono w modelu AE.

W AE wnioskodawcy w ramach przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono 48 pierwotnych analiz dotyczących szczepienia przeciwko HPV, które miały w większości charakter analiz kosztów-użyteczności i dotyczyły krajów europejskich oraz Stanów Zjednoczonych i Kanady. Dodatkowo przedstawiono wyniki 9 analiz wtórnych/przeglądów, w których analizowano wyniki wybranych modeli ekonomicznych dotyczących szczepień przeciwko HPV na świecie. W większości analiz wykazano, iż szczepienie dziewcząt szczepionką przeciwko HPV jest kosztowo efektywne. Efektywność kosztowa szczepień przeciwko HPV zależy najbardziej od ceny szczepionki, wieku szczepionych dziewcząt, czasu trwania odporności, przyjętego horyzontu czasowego, częstości skriningu. Z kolei szczepienie chłopców w większości analiz było nieefektywne kosztowo. Przy uwzględnieniu wpływu na zapadalność na GW szczepionka 4vHPV wydaje się być efektywniejsza kosztowo od szczepionki 2vHPV (3 analizy).

Szczepionka Cervarix była przedmiotem oceny Agencji w 2013 r. Należy zwrócić uwagę, iż obie analizy (obecna AE i AE z AWA Cervarix 2013) różnią się częściowo przyjętymi założeniami (dotyczącymi skuteczności szczepionek, wyszczepialności, cen szczepionek, wyceną świadczeń, niektórymi wartościami użyteczności), co powoduje, że ich porównanie jest utrudnione.

Agencja przeprowadziła oszacowania własne z wykorzystaniem modelu ekonomicznego dostarczonego dla szczepionki Cervarix (szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3.4).

Analiza ta nie

Podsumowując, Cervarix+skrining vs Skrining jest technologią [redacted] w populacji uwzględnionej w AE (ale brak oszacowań dla całej możliwej populacji, zgodnej ze wskazaniem refundacyjnym, które jest zgodne ze wskazaniem z ChPL). Natomiast CUA względem innych szczepionek przeciwko HPV jest obciążona zbyt dużą niepewnością, aby móc zaakceptować płynące z niej wnioski, że [redacted].

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (Cervarix) w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).

Należy zwrócić uwagę, że wniosek dotyczy refundacji w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Natomiast wnioskodawca zawęził populację docelową względem populacji wnioskowanej i założył szczepienie wyłącznie 14-letnich dziewcząt. Ograniczenie populacji docelowej oparto o zapisy Narodowej Strategii Onkologicznej „2020-2030” oraz o rozwiązanie zaproponowane w publikacji Nowakowski 2020.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w I oraz II roku refundacji. [redacted]

<sup>40</sup> <https://www.gov.pl/web/gis/program-szczepien-ochronnych-na-rok-2021>



Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową – wartości skrajnych, w ramach której testowano wpływ zmienności odsetka zaszczepionych dziewcząt w zakresie +/-5%. Przeprowadzono łącznie 2 scenariusze.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [redacted], zakres zmienności wyników wyniósł od [redacted] w 1. roku analizy oraz [redacted] w 2. roku analizy.

Parametrami, który wiążą się z największą niepewnością jest wielkość populacji docelowej oraz poziom wyszczepialności. Ograniczenia zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 6.3 niniejszego opracowania, poniżej poruszono kwestie najistotniejsze.

Powiązanie szczepień przeciwko HPV z kalendarzem szczepień obowiązkowych stanowi jedno z możliwych rozwiązań. Należy jednak zaznaczyć, że populację wskazaną we wniosku stanowią osoby od ukończenia 9 r.ż., natomiast populację w NSO ograniczono obecnie do dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania. Na chwilę obecną nie są dostępne dane dot. przebiegu programu oraz wieku populacji objętej programem szczepień (szczegóły: rozdz. 3.1.1.6).

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, przewodniczącego Zespołu Ministra Zdrowia ds. Narodowej Strategii Onkologicznej, szczepienia obejmą dziewczęta w wieku 12-14 lat, a od 2026 r. chłopców w wieku 12-14 lat. Szczepienie będzie odbywało się w ramach wizyty POZ i będzie całkowicie refundowane przez Ministerstwo Zdrowia w ramach NSO i Narodowego Programu Szczepień. Ekspert zaznaczył jednak, że organizacja szczepień jest obecnie na etapie konsultacji.

Należy również zauważyć, że pozostali eksperci kliniczni wskazali szerszą populację docelową niż założona przez Wnioskodawcę. W opinii ekspertów klinicznych zalecany wiek szczepień to 9-14 lat zarówno dla dziewczynek jak i chłopców (szczegóły: rozdz. 3.3).

W analizie podstawowej wyszczepialność pod koniec 2023 roku wynosi 60%<sup>41</sup> zgodnie z zakładanym przez NSO celem. Wnioskodawca wskazał na trudności związane z określeniem poziomu wyszczepialności ponieważ zależy on od wielu różnych czynników.

Istotnie, obecnie porównanie z danymi z innych krajów jest ograniczone ze względu na brak danych dot. przyjętej strategii oraz fakt, że trudno przewidzieć wpływ częściowej odpłatności pacjenta na ograniczenie dostępu do szczepień. Mianowicie, jedynie w dwóch krajach w regionie europejskim WHO wprowadzono współpłacenie – we Francji oraz Księżstwie Monako (Bonnano 2020). Poziom wyszczepialności w 2019 r. we Francji wyniósł odpowiednio 29% oraz 24% dla pierwszej i ostatniej dawki. Dane dla Księżstwa Monako nie są raportowane (Bruni 2021). Wysoka rozbieżność w wyszczepialności w krajach, w których szczepionka jest dostępna za darmo wskazuje jednak, że główną determinantą skuteczności programu jest przyjęta strategia.

W związku z ograniczeniami odnoszącymi się do liczebności populacji docelowej zdecydowano się na wyznaczenie wydatków zgodnych z opinią przedstawioną przez prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, tj. dla populacji dziewcząt w wieku 12-14 lat oraz chłopców 12-14 lat od 2026 r. przy założeniu pełnej odpłatności.

W przypadku przyjęcia ww. wariantu oraz założenia, że odsetek zaszczepionych wyniesie 67% dla pierwszej dawki oraz 53% dla dawki końcowej zgodnie ze średnią odnotowaną w 2019 r. (Bruni 2021), wydatki szczepienia kohorty 12-14 latek wyniosą około 237,7 mln zł w 2022 r., 135,2 mln zł w 2023 r. oraz 113,15 mln zł w 2024 r. W latach kolejnych wydatki w populacji dziewcząt 12-14 lat będą utrzymywać się na poziomie około 100 mln zł i będą stopniowo maleć z uwagi na zmniejszenie się liczebności populacji. W przypadku wprowadzenia szczepień w populacji chłopców w 2026 r., sumaryczne wydatki w populacji ogólnej wyniosą 323,2 mln zł w 2026 r., 228,3 mln zł w 2027 r. oraz 209,1 mln zł w 2028 r. Należy zaznaczyć, że od 2024 r. hipotetyczny poziom wyszczepialności dla 14-latek osiągnie 96,4% dla I dawki oraz 89,6% dla dawki II. Uwzględniony wariant jest zatem mało prawdopodobny, według danych WHO i UNICEF w 2019 r. tylko 5 (6% krajów) osiągnęło wyszczepialność dawką końcową na poziomie wyższym niż 90% (Bruni 2021).

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

Nie dotyczy

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 4 aktualne pozytywne rekomendacje refundacyjne dla produktu Cervarix (HAS, HCN, PBAC, NIPH), jedno zalecenie zastąpienia szczepionek dwu- i czterowalentnych szczepionką dziewięciowalentną (HIQA), jedną

<sup>41</sup> Z uwagi na to, że zakładany 2-letni horyzont czasowy obejmuje okres od września 2021 r. do sierpnia 2023 r. uwzględniono zaszczepienie trzech roczników 14-latek: zakładana wyszczepialność wynosi: IX-XII 2021 r. – 10%; I-XII 2022 r. – 45%; I-VIII 2023 r. – 40%.

rekomendację pozytywną dla produktów Gardasil/Gardasil 9 (PTAC) oraz 2 rekomendacje bez wskazania na konkretny rodzaj szczepionki (GHCS & FJC i HCN).

We Francji Cervarix jest dostępny za odpłatnością 100% i stosowany u dziewcząt w wieku 11 – 14 lat i kobiet przed ukończeniem 20 r.ż. (tj. do 19 lat), które nie rozpoczęły współżycia. Jednocześnie zalecane jest preferencyjne stosowanie szczepionki Gardasil 9 (z uwagi na ochronę przed dziewięcioma genotypami HPV). Dodatkowo tylko szczepionki Gardasil i Gardasil 9 są zalecane mężczyznom homoseksualnym oraz dzieciom i młodzieży z obniżoną odpornością obojga płci.

W Holandii w 2019 roku HCN zalecił aby dzieci obu płci były zaszczepione blisko ich dziewiątych urodzin (bez wskazania na konkretne szczepionki). Dodatkowo zalecił stworzenie programu szczepień uzupełniających dla osób do 26. roku życia (chłopcy i mężczyźni, którzy nigdy nie zostali uwzględnieni w programie oraz wszystkie dziewczęta i kobiety, które odmówiły wcześniej szczepienia).

Irlandzki HIQA zalecił w 2008 refundację szczepionek Cervarix i Gardasil dziewcząt w wieku 12 lat, dodatkowo w 2018 r. zalecił Gardasil 9 do stosowania u dzieci obojga płci.

Australijski PBAC w 2019 roku zaleca Gardasil 9 w schemacie dwudawkowym dla dzieci w wieku 12-13 lat w ramach szczepień szkolnych. Szczepionka ma zastąpić obecny schemat szczepień 3-dawkowych szczepionką 4vHPV. ICUR dla 3-dawkowego 9vHPV versus 3-dawkowy schemat szczepień 4vHPV wynoszący: 15 000 USD / QALY - 45 000 USD / QALY został uznany za akceptowalny.

Rekomendacje nowozelandzkiego PHARMAC dotyczą jedynie produktów Gardasil/Gardasil 9.


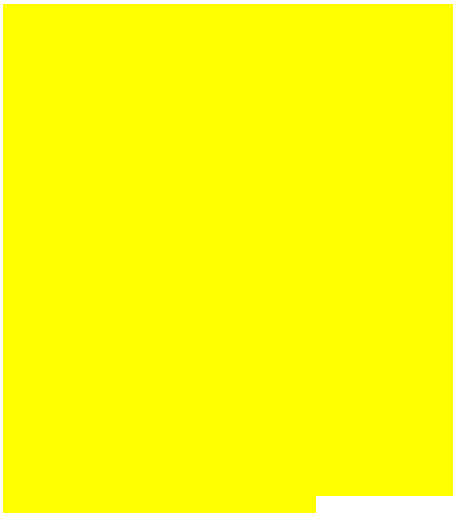

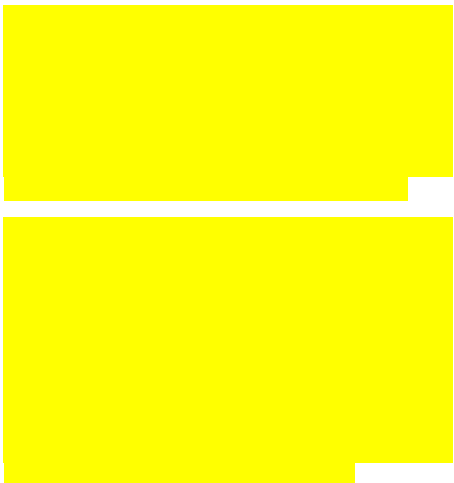
Z kolei niemiecki GHCS & FJC w swoich zaleceniach nie wskazuje konkretnej szczepionki, odnalezione zalecenia z 2018 r. dotyczą podania 3 dawek szczepionki przeciw HPV u dzieci obojga płci w wieku od 9 do 14 lat w ramach ubezpieczenia zdrowotnego.

W Norwegii od 2008 r. w ramach programu szczepień finansowany jest Cervarix (100%) u dziewcząt (od 2009 r.) i u chłopców (od 2018 r.).

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz</p> 	NIE	
<p>I. Uwagi do całości analiz</p> 	NIE	

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji: [redacted] a) [redacted]		Przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie nie jest wystarczające (patrz rozdz 4.1.1)
[redacted]	TAK	Uzupełniono.
[redacted]	NIE	Przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie nie jest wystarczające.
[redacted]	NIE	Przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie nie jest wystarczające (patrz rozdz 4.1.1)
[redacted]	TAK	Uzupełniono.
III. W ramach analizy klinicznej (AKL): [redacted] [redacted]		

<sup>42</sup> 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

<sup>43</sup> 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

<sup>44</sup> Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee Opinion, Number 809. *Obstet Gynecol* 2020 Aug;136(2):e15-e21. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2020/08/human-papillomavirus-vaccination>

<sup>45</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 1.2021 – October 2020. [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf)

<sup>46</sup> Marth C, Landoni F, Mahner S et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): iv72–iv83. <https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/cervical-cancer>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA): 3. [redacted]	TAK	[redacted]
[redacted] a) [redacted]	?	[redacted] [redacted] [redacted]
[redacted]	?	[redacted] [redacted]

<sup>47</sup> Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwpidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic. Szczepienia ochronne w Polsce w 2019 r. Warszawa 2020. [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Sz\\_2019.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Sz_2019.pdf) (dostęp: 18.03.2021 r.)



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
[redacted]		
[redacted]	?	Rozszerzono uzasadnienie.
[redacted]	?	[redacted]
[redacted]	?	[redacted]
[redacted]	NIE	[redacted]
[redacted]	NIE	[redacted]
[redacted]	NIE	Nie uzupełniono
[redacted]	TAK	[redacted]
[redacted]	NIE	Przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie nie jest wystarczające (patrz rozdz. 6.3, Tabela 48)
[redacted]	NIE	Przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie nie jest wystarczające (patrz rozdz. 6.3, Tabela 48)

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
[redacted]	NIE	Przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie nie jest wystarczające (patrz rozdz. 6.3, Tabela 48)
[redacted]	NIE	Przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie nie jest wystarczające (patrz rozdz. 6.3, Tabela 48)
[redacted]	NIE	Przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie nie jest wystarczające (patrz rozdz. 6.3, Tabela 48).
[redacted]	NIE	Przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie nie jest wystarczające (patrz rozdz. 6.3, Tabela 48)
V. Analiza racjonalizacyjna (AR): 9. [redacted]	TAK	Uzupełniono.
VI. Wskazanie źródeł danych [redacted] a) [redacted]	TAK	Uzupełniono.
[redacted]	TAK	[redacted]
[redacted]	NIE	[redacted]

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nd

Analiza problemu decyzyjnego:

- charakterystykę populacji docelowej opisano nieprawidłowo.
- nie zachowano zgodności komparatorów w AKL, AE i BIA.

Analiza kliniczna:

- populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku.

Analiza ekonomiczna:

- wyniki zdrowotne uwzględnione w AE nie pochodzą z AKL, nie uzasadniono ich wyboru, podano informację, iż *W ramach niniejszej analizy zweryfikowano poprawność oraz aktualność wykorzystanych danych, potwierdzając ich zgodność z wynikami przeglądu systematycznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Cervarix® względem placebo oraz szczepionki Gardasil®/Gardasil9® [4]. Wyniki uzyskane w ramach tej analizy są niemal identyczne*, jednakże nie poparto tego twierdzenia o identyczności żadnymi danymi liczbowymi ani w pierwotnie przesłanych analizach ani w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych.

- nie przetestowano wszystkich kluczowych parametrów w analizie wrażliwości (np. wyszczepialności, poziomu odpłatności komparatorów)

- nie opisano, w jaki sposób uzyskano opinie ekspertów (nie podano: kryteriów doboru ekspertów, liczby ekspertów, sposobu uzyskiwania informacji, konfliktu interesów)

- źródła danych dla skuteczności szczepionki Gardasil zostały przedstawione w sposób utrudniający ich identyfikację i weryfikację.

- nie uwzględniono wszystkich efektów i kosztów w analizie głównej, pominięto wpływ innych zmian (poza rakiem szyjki macicy) o etiologii HPV oraz uwzględniono koszty świadczeń jedynie dla rozpoznania głównego raka szyjki macicy, tym samym pomijając koszty świadczeń gdy rak szyjki macicy jest rozpoznaniem współistniejącym (rozd. 15.2).

Analiza wpływu na budżet:

- przyjęto horyzont czasowy niezgodny z wytycznymi – przyjęty horyzont czasowy nie pozwala na ustalenia równowagi na rynku
- nie uwzględniono liczebności i/lub charakterystyki badanej populacji,
- nie uwzględniono analizy wrażliwości,
- populację określono nieprawidłowo,
- nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku

## 14. Źródła

### Badania pierwotne

Apter 2015	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. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2015 Apr;22(4):361-73.
Ault 2011	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. <i>Int J Cancer</i> 2011 Mar 15;128(6):1344-53.
Beachler 2015	Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, et al. Multisite HPV16/18 Vaccine Efficacy Against Cervical, Anal, and Oral HPV Infection. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2015 Oct 14;108(1):djv302.
Bi 2020	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. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2020 Jun 2;16(6):1392-1403.
Brown 2009	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-naïve women aged 16-26 years. <i>Journal of Infectious Diseases</i> (2009) 199:7 (926-935).
Chen 2015	Chen YH, Gesser R, Luxembourg A. A seamless phase IIB/III adaptive outcome trial: design rationale and implementation challenges. <i>Clin Trials.</i> 2015 Feb;12(1):84-90.
De Carvalho 2010	De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins C.M. et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. <i>Vaccine</i> (2010) 28:38 (6247-6255).
Draper 2013	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. <i>PLoS One.</i> 2013 May 1;8(5):e61825.
Einstein 2011	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. <i>Human Vaccines</i> (2011) 7:12 (1343-1358).
Einstein 2009	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. <i>Human Vaccines</i> (2009) 5:10 (705-719).
Einstein 2014	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. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2014;10(12):3435-45.
Einstein 2014	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. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2014;10(12):3455-65.
Einstein 2011b	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. <i>Human Vaccines</i> (2011) 7:12 (1359-1373).
Frederick 2008	Frederick PJ, Huh WK. Evaluation of the interim analysis from the PATRICIA study group: Efficacy of a vaccine against HPV 16 and 18. <i>Expert Review of Anticancer Therapy</i> (2008) 8:5 (701-705).
FUTURE I	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. <i>BMJ (Clinical research ed.)</i> (2010) 341 (c3493).
Garland 2007	Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. <i>New England Journal of Medicine</i> (2007) 356:19 (1928-1943).
Garland 2007b	Garland SM, Steben M, Hernandez-Avila M, et al. Noninferiority of antibody response to human papillomavirus type 16 in subjects vaccinated with monovalent and quadrivalent L1 virus-like particle vaccines. <i>Clinical and Vaccine Immunology</i> (2007) 14:6 (792-795).

- Garland 2016 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.
- Godi 2015 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.
- Godi 2019 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.
- Harper 2004 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).
- Harper 2006 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).
- Haskins-Coulter 2017 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.
- Herrero 2011 Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov*. 2011 Oct;1(5):408-19.
- Herrero 2008 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).
- Herrero 2013 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.
- Herrin 2014 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.
- Hildesheim 2007 Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: A randomized trial. *Journal of the American Medical Association* (2007) 298:7 (743-753).
- Hildesheim 2014 Hildesheim A, Wacholder S, Cateau 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.
- Huang 2017 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.
- Huh 2017 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.
- Joura 2008 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).
- Joura 2015 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.
- Kang 2008 Kang S, Kim KH, Kim YT, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: A randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects. *International Journal of Gynecological Cancer* (2008) 18:5 (1013-1019).
- Khatun 2012 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).

Kim 2011 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).

Kim 2010 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).

Konno 2009 Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04YAdjuvanted vaccine in Japanese women. *International Journal of Gynecological Cancer* (2009) 19:5 (905-911).

Konno 2010 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).

Konno 2010b Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted Vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years. *International Journal of Gynecological Cancer* (2010) 20:5 (847-855).

Konno 2011 Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study. *Cancer Science* (2011) 102:4 (877-882).

Konno 2014 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.

Kreimer 2011 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).

Kreimer 2011b 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).

Lang 2014 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.

Lang 2014b 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.

Lehtinen 2012 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).

Lehtinen 2016 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.

Lehtinen 2015 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

Leung 2015 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.

Leung 2018 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.

Luxembourg 2015 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.

Mugo 2015 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.

Munoz 2010 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).



---

Murata 2020	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. <i>Papillomavirus Res.</i> 2020 Dec;10:100205.
Naud 2014	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. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2014;10(8):2147-62.
Olsson 2007	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. <i>Vaccine</i> (2007) 25:26 (4931-4939).
Paavonen 2007	Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> (2007) 369:9580 (2161-2170).
Paavonen 2009	Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. <i>The Lancet</i> (2009) 374:9686 (301-314).
Palmroth 2012	Palmroth J, Merikukka M, Paavonen J, et al. Occurrence of vaccine and non-vaccine human papillomavirus types in adolescent Finnish females 4 years post-vaccination. <i>Int. J. Cancer</i> : 131, 2832–2838 (2012).
Panagiotou 2015	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. <i>BMJ.</i> 2015 Sep 7;351:h4358.
Pedersen 2012	Pedersen C, Breindahl M, Aggarwal N, et al. Randomized trial: Immunogenicity and safety of coadministered human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and combined hepatitis A and B vaccine in girls. <i>Journal of Adolescent Health</i> (2012) 50:1 (38-46).
Puthanakit 2016	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. <i>J Infect Dis.</i> 2016 Aug 15;214(4):525-36.
Rivera 2010	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. <i>Journal of Adolescent Health</i> (2010) 46:5 (414-421).
Romanowski 2009	Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. <i>The Lancet</i> (2009) 374:9706 (1975-1985).
Romanowski 2011	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 <i>Human Vaccines</i> (2011) 7:12 (1374-1386).
Romanowski 2014	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. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2014;10(5):1155-65.
Romanowski 2016	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. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2016;12(1):20-9.
Roteli-Martins 2012	Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Up to 8.4 years of follow-up. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> (2012) 8:3 (390-397).
Sangar 2015	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. <i>International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences</i> (2015) 7:3 (437-442).
Schmeink 2011	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. <i>Vaccine</i> (2011) 29:49 (9276-9283).
Schwarz 2012	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. <i>Journal of Adolescent Health</i> (2012) 50:2 (187-194).
Sigurdsson 2009	Sigurdsson K, Sigvaldason H, Gudmundsdottir T, et al. The efficacy of HPV 16/18 vaccines on sexually active 18-23 year old women and the impact of HPV vaccination on organized cervical cancer screening. <i>Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica</i> (2009) 88:1 (27-35).

---

---

Sow 2013	Sow PS, Watson-Jones D, Kiviat N et al. Safety and Immunogenicity of Human Papillomavirus-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: A Randomized Trial in 10-25-Year-Old HIV-Seronegative African Girls and Young Women. <i>J Infect Dis.</i> 2013 Jun 1;207(11):1753-63.
Szarewski 2012	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. <i>International Journal of Cancer</i> (2012) 131:1 (106-116).
Szarewski 2013	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. <i>J Infect Dis.</i> 2013 Nov 1;208(9):1391-6.
Tota 2017	Tota JE, Struyf F, Merikukka M, et al. Evaluation of Type Replacement Following HPV16/18 Vaccination: Pooled Analysis of Two Randomized Trials. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2017 Jan 28;109(7):djw300.
Tota 2020	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. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2020 Aug 1;112(8):818-828
Vesikari 2015	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. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2015 Sep;34(9):992-8.
Villa 2006	Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. <i>Vaccine</i> (2006) 24:27-28 (5571-5583).
Villa 2005	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. <i>Evidence-based Obstetrics and Gynecology</i> (2005) 7:3 (160-161).
Villa 2006b	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. <i>British Journal of Cancer</i> (2006) 95:11 (1459-1466).
Villa 2005b	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. <i>Lancet Oncology</i> (2005) 6:5 (271-278).
Villa 2007	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. <i>Journal of Infectious Diseases</i> (2007) 196:10 (1438-1446).
Villa 2007b	Villa LL, Perez G, Kjaer SK, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. <i>New England Journal of Medicine</i> (2007) 356:19 (1915-1927).
Watson-Jones 2013	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. <i>Sex Transm Infect.</i> 2013 Aug;89(5):358-65.
Wheeler 2008	Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, et al. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. <i>Vaccine</i> (2008) 26:5 (686-696).
Wheeler 2012	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. <i>The Lancet Oncology</i> (2012) 13:1 (100-110).
Wheeler 2009	Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine hpv types in sexually active women aged 16-26 years. <i>Journal of Infectious Diseases</i> (2009) 199:7 (936-944).
Woodhall 2011	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. <i>European Journal of Contraception and Reproductive Health Care</i> (2011) 16:1 (3-8).
Yoshikawa 2013	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. <i>Cancer Sci.</i> 2013 Apr;104(4):465-72.
Zhu 2014	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. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2014;10(7):1795-806.

---

**Przeglądy systematyczne**

- Drolet 2015 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.
- Drolet 2019 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.

**Rekomendacje kliniczne i finansowe**

- ACIP 2019 Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:698–702; <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6832a3.htm#suggestedcitation>
- ACOG 2020 Human papillomavirus vaccination. ACOG Committee Opinion No. 809. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2020 ;136:e15–21. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2020/08/human-papillomavirus-vaccination>
- ACS 2020 D. Saslow et al., Human Papillomavirus Vaccination 2020 Guideline Update: American Cancer Society Guideline Adaptation, *Ca Cancer J Clin* 2020;70:274–280; <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21616>
- ASC-NACI 2017 An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine and clarification of minimum intervals between doses in the HPV immunization schedule; Public Health Agency of Canada, April 2017 <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/updated-recommendations-human-papillomavirus-immunization-schedule-immunocompromised-populations/updated-recommendations-human-papillomavirus-immunization-schedule-immunocompromised-populationsv3-eng.pdf>
- ASCO 2017 S. Arrosi et al., Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource Stratified Guideline, *American Society of Clinical Oncology JGO* 2017. Volume 3, Issue 5, October 2017 <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JGO.2016.008151>
- ECDC 2020 European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction, 2020. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>
- ECO 2020 Baker P, Kelly D, Medeiros R (2020). Viral Protection: Achieving the Possible. A Four Step Plan for Eliminating HPV Cancers in Europe. European Cancer Organisation; Brussels; <https://www.europeanecancer.org/resources/159-viral-protection-achieving-the-possible-a-four-step-plan-for-eliminating-hpv-cancers-in-europe>
- EFC- ESGO 2019-2020 E. A. Joura et al., Human papillomavirus vaccination: The ESGO–EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy; *European Journal of Cancer* 116 (2019) 21e2622 [https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(19\)30288-6/fulltext](https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(19)30288-6/fulltext)
- A. Ciavattini et al., European Federation for Colposcopy (EFC) and European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) joint considerations about human papillomavirus (HPV) vaccination, screening programs, colposcopy, and surgery during and after the COVID-19 pandemic, *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1097–1100; <https://ijgc.bmj.com/content/30/8/1097>
- GHCS & FJC 2007 Der Gemeinsam Bundesausschus, The German Health Care System and the Federal Joint Committee, 2007 Nr. 224: S. 8 154 [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-2449/2007-10-08-General\\_Presentation\\_G-BA.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-2449/2007-10-08-General_Presentation_G-BA.pdf)
- GHCS & FJC 2018 H Der Gemeinsam Bundesausschus, HPV-Impfung ist zukünftig für alle Kinder zwischen 9 und 14 Jahren Kassenleistung, Nr. 32 / 2018 <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/765/>
- HAS 2007 Transparency Committee Opinion 18 April 2007 Gardasil [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/gardasil\\_ct\\_4029.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/gardasil_ct_4029.pdf)
- HAS 2008 Transparency Committee Opinion 5 March 2008 Cervarix [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-08/cervarix\\_ct\\_5090.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-08/cervarix_ct_5090.pdf)
- HAS 2012 Transparency Committee Opinion 1 February 2012 Gardasil [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/gardasil\\_ct\\_10759.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/gardasil_ct_10759.pdf)

HAS 2013	Transparency Committee Opinion 20 March 2013 Gardasil <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/gardasil_ct_12747.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/gardasil_ct_12747.pdf</a>
HAS 2017	Brief Summary of the Transparency Committee Opinion Gardasil 9 <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/gardasil9_summary_ct15867.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/gardasil9_summary_ct15867.pdf</a>
HAS 2019	Overview of Vaccination Guidelines, Papillomavirus Vaccination in Boys, December 2019 <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/overview_of_vaccination_guidelines_papillomavirus_vaccination_in_boys.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/overview_of_vaccination_guidelines_papillomavirus_vaccination_in_boys.pdf</a>
HAS 2020	Commission de la Transparence Avis 5 Fevrier 2020 Cervarix <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16814_CERVARIX_PIS_RI_EI_NON_DEMANDEE_AvisDef_CT16814&amp;15897.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16814_CERVARIX_PIS_RI_EI_NON_DEMANDEE_AvisDef_CT16814&amp;15897.pdf</a>
	Transparency Committee Opinion 19 February 2020 Gardasil <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/gardasil9_summary_ct1746117456.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/gardasil9_summary_ct1746117456.pdf</a>
HCN 2008	Health Council of the Netherlands, Vaccination against cervical cancer, 2008 <a href="https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2008/04/01/vaccination-against-cervical-cancer">https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2008/04/01/vaccination-against-cervical-cancer</a>
HIQA 2010/2008	Health Information and Quality Authority, The Role of Human Papillomavirus Vaccines in Reducing the Risk of Cervical Cancer in Ireland, A Health Technology Assessment 25th February 2008 <a href="https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2017-02/HTA_HP_V_Full_report.pdf">https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2017-02/HTA_HP_V_Full_report.pdf</a>
HIQA 2018	Health Information and Quality Authority, Health technology assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys, 4 December 2018 <a href="https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/health-technology-assessment/hta-extending-hpv-vaccination-boys">https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/health-technology-assessment/hta-extending-hpv-vaccination-boys</a>
NIPH 2018	Informasjon om HPV-vaksine til barn og foreldre, 08/2018, Norwegian Institute of Public Health <a href="https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/trykksaker/barnevaksinasjonsprogrammet/foreldre-barninfo-hpv/vaksine-mot-hpv-polsk.pdf">https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/trykksaker/barnevaksinasjonsprogrammet/foreldre-barninfo-hpv/vaksine-mot-hpv-polsk.pdf</a>
PBAC 2006	Public Summary Document, Product: Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine, injection, 0.5 mL, Gardasil®, Sponsor: CSL Limited, Date of PBAC Consideration: November 2006 <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-11/gardasil.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-11/gardasil.pdf</a>
PBAC 2007	Public Summary Document, Product: Human Papillomavirus (Types 16 and 18) recombinant, AS04 adjuvanted vaccine, injection, 0.5 ml vial and pre-filled syringe, Cervarix, Sponsor: GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd, Date of PBAC Consideration: November 2007 <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Human%20Papillomavirus%20CERVARIX%20GSK%207.9%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Human%20Papillomavirus%20CERVARIX%20GSK%207.9%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf</a>
PBAC 2011	Public Summary Document, Product: Quadrivalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine, solution for injection, 0.5 mL, solution for injection pre-filled syringe single dose, Gardasil®, Sponsor: CSL Limited, Date of PBAC Consideration: November 2011 <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/HPV_GARDASIL_CSL_PSD_2011-11_FINAL.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/HPV_GARDASIL_CSL_PSD_2011-11_FINAL.pdf</a>
PBAC 2015	Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting, Human Papillomavirus (HPV) types 16 18 vaccine injection, 0.5ml, Cervarix®, GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/hpv-vaccine-psd-november-2015.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/hpv-vaccine-psd-november-2015.pdf</a>
PBAC 2017	Public Summary Document - July 2017 PBAC meeting, Human Papillomavirus 9-valent vaccine Injection 0.5mL, pre-filled syringe, Gardasil® 9, Seqirus <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/human-papillomavirus-9v-vaccine-psd-july-2017.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/human-papillomavirus-9v-vaccine-psd-july-2017.pdf</a>
PHARMAC 2014	Pharmac 6 June 2014, Changes to the funding access criteria for some vaccines <a href="https://pharmac.govt.nz/assets/notification-2014-06-09-nis.pdf">https://pharmac.govt.nz/assets/notification-2014-06-09-nis.pdf</a>
PHARMAC 2015	Pharmac 3 July 2015, Decision to amend access criteria for some vaccines <a href="https://pharmac.govt.nz/assets/notification-2015-07-03-vaccine-criteria.pdf">https://pharmac.govt.nz/assets/notification-2015-07-03-vaccine-criteria.pdf</a>
PHARMAC 2016	Pharmac 28 July 2016, Changes to the National Immunisation Schedule <a href="https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/changes-to-the-national-immunisation-schedule-3/">https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/changes-to-the-national-immunisation-schedule-3/</a>
PSO 2021	Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021. Dziennik Urzędowy MZ poz. 117. <a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/117/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/117/akt.pdf</a>
PTAC 2013	PTAC meeting held on 1 & 2 August 2013 <a href="https://pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2013-08.pdf">https://pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2013-08.pdf</a>



PTGO 2017 R. Jach i in., Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy, *Curr Gynecol Oncol* 2017, 15 (1), p. 24–33 [http://ptgo.pl/wp-content/uploads/024-033\\_CGO\\_1\\_2017\\_Jach\\_Zalecenia-szyjka.pdf](http://ptgo.pl/wp-content/uploads/024-033_CGO_1_2017_Jach_Zalecenia-szyjka.pdf)

PTKiPSZM 2018 Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy dotyczące szczepień profilaktycznych przeciwko HPV, Kraków 2018 <https://kolposkopia.info/rekomendacje/stanowisko-zarzadu-ptkipszm-dotyczace-szczepien-profilaktycznych-przeciwko-hpv/>

RANZCOG 2019 Guidelines for HPV vaccine by the Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) 2019 [https://ranzcof.edu.au/RANZCOG\\_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical%20-%20Gynaecology/Guidelines-for-HPV-Vaccine\(C-Gyn-18\)Review-March-2019.pdf?ext=.pdf](https://ranzcof.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical%20-%20Gynaecology/Guidelines-for-HPV-Vaccine(C-Gyn-18)Review-March-2019.pdf?ext=.pdf)

SIC-PCV 2020 A. Ciavattini et al., HPV Vaccination: The Position Paper of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV), *Vaccines* 2020, 8, 354 [https://www.mdpi.com/2076-393X/8/3/354?type=check\\_update&version=2](https://www.mdpi.com/2076-393X/8/3/354?type=check_update&version=2)

WHO 2017 WHO Report. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017–Recommendations, *Vaccine* 35 (2017) 5753–5755; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17307284?via%3Dihub>

### Pozostałe publikacje

Biggard 2021 Bigaard, Janne, and Silvia Franceschi. "Vaccination against HPV: boosting coverage and tackling misinformation." *Molecular Oncology* 15.3 (2021): 770-778. <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/1878-0261.12808> (dostęp: 23.04.2021 r.)

Bonanni 2020 Bonanni, P., Faivre, P., Lopalco, P. L., Joura, E. A., Bergroth, T., Varga, S., ... & Drury, R. (2020). The status of human papillomavirus vaccination recommendation, funding and coverage in WHO Europe countries (2018-2019). *Expert Review of Vaccines*. <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/14760584.2020.1858057> (dostęp 23.04.2021 r.)

Bruni 2021 Bruni, L., Saura-Lázaro, A., Montoliu, A., Brotons, M., Alemany, L., Diallo, M. S., ... & Bloem, P. (2021). HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Preventive Medicine*, 144, 106399. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743520304308#f0030> (dostęp: 21.04.2021 r.)

ChPL Lek Cervarix Charakterystyka Produktu Leczniczego Cervarix (data ostatniej aktualizacji EMA: 23.06.2020 r.)

GUS 2014 Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx> (dostęp: 20.04.2021 r.)

GUS 2019 Główny Urząd Statystyczny. Polska w liczbach 2020. Data publikacji: 28.05.2020 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/inne-opracowania-zbiorcze/polska-w-liczbach-2020.14.13.html> (dostęp: 20.04.2021 r.)

KRN 2018 U. Wojciechowska, J. Didkowska, I. Michalek, P. Olasek, A. Ciuba, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r., Krajowy rejestr Nowotworów, Warszawa 2020, ISSN 0867-8251 [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2018.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf)

NIZP-PZH 2016 Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwiędemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic. Szczepienia ochronne w Polsce w 2016 r. Warszawa 2017. [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2016/Sz\\_2016.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2016/Sz_2016.pdf) (dostęp: 18.03.2021 r.)

NIZP-PZH 2017 Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwiędemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic. Szczepienia ochronne w Polsce w 2017 r. Warszawa 2018. [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Sz\\_2017.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Sz_2017.pdf) (dostęp: 18.03.2021 r.)

NIZP-PZH 2018 Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwiędemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic. Szczepienia ochronne w Polsce w 2018 r. Warszawa 2019. [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2018/Sz\\_2018.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2018/Sz_2018.pdf) (dostęp: 18.03.2021 r.)

NIZP-PZH 2019 Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwiędemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic. Szczepienia ochronne w Polsce w 2019 r. Warszawa 2020. [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Sz\\_2019.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Sz_2019.pdf) (dostęp: 18.03.2021 r.)

Nowakowski 2020 Nowakowski, A., Arbyn, M., Turkot, M. H., Wieszczy, P., Miłosz, K., Kamiński, M. F., ... & Walewski, J. (2020). A roadmap for a comprehensive control of cervical cancer in Poland: integration of available solutions into current practice in primary and secondary prevention. *European Journal of Cancer Prevention*, 29(2), 157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7012359/> (dostęp: 23.04.2021 r.)

NSO 2020	<p>Program wieloletni pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030". Załącznik do uchwały nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. (poz. 189).</p> <p><a href="http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP2020000189/O/M20200189.pdf">http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP2020000189/O/M20200189.pdf</a> (dostęp: 25.03.2021 r.)</p>
PSO 2021	<p>Program Szczepień Ochronnych na rok 2021. Załącznik do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. (poz. 117) w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021</p> <p><a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/117/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/117/akt.pdf</a> (dostęp: 14.04.2021 r.).</p>
Raport AOTMiT HPV 2019	<p>Profilaktyka zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w ramach programów polityki zdrowotnej, Warszawa, czerwiec 2019, Raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów polityki zdrowotnej – materiały dla Rady Przejrzystości AOTMiT.</p> <p><a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.10.29_raport_zalec_tech_n_art_48aa_profilaktyka_hpv.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.10.29_raport_zalec_tech_n_art_48aa_profilaktyka_hpv.pdf</a></p>
Raport WS 2018	<p>AOTMiT. Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej. Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy – kwalifikacja świadczenia. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Nr: WS.430.3.2017. Data ukończenia: 5 czerwca 2018</p> <p><a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/194/RPT/2018.06.20_Cytologia_LBC_raport.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/194/RPT/2018.06.20_Cytologia_LBC_raport.pdf</a> (dostęp: 15.04.2021 r.)</p>
Sprawozdanie NFZ za IV kw. 2019 r.	<p>Uchwała Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.</p> <p><a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html</a> (dostęp: 15.04.2021 r.)</p>
Szczeklik 2018	<p>Interna Szczeklika 2018, Podręcznik chorób wewnętrznych, Rok wydania: 2018</p> <p>Wydanie: 9, ISBN: 9788374305488, Wydawnictwo: Medycyna Praktyczna;</p> <p><a href="https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/podrecznik/204631,zakazenie-wirusem-brodawczaka-ludzkiego">https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/podrecznik/204631,zakazenie-wirusem-brodawczaka-ludzkiego</a></p> <p><a href="https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/podrecznik/86604,immunoprofilaktyka-chorob-infekcyjnych-u-doroslych#2.1.6.hpv">https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/podrecznik/86604,immunoprofilaktyka-chorob-infekcyjnych-u-doroslych#2.1.6.hpv</a></p>
Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ	<p>Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zmianami). <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-882019dsoz,6966.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-882019dsoz,6966.html</a> (dostęp: 26.03.2021 r.)</p>
Zarządzenie Nr 177/2019/DSOZ	<p>Zarządzenie Nr 177/2019/DSOZ w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej (z późn. zmianami).</p> <p><a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1772019dsoz,7098.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1772019dsoz,7098.html</a> (dostęp: 26.03.2021 r.)</p>
Zarządzenie Nr 168/2019/DSOZ	<p>Zarządzenie Nr 168/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne (z późn. zm.).</p> <p><a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1682019dsoz,7083.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1682019dsoz,7083.html</a> (dostęp: 25.03.2021 r.)</p>
Schwarz 2014	<p>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. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2014 Dec;33(12):1255-61.</p>
Schwarz 2019	<p>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. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2019;15(7-8):1970-1979.</p>
Brown 2021	<p>Brown DR, Joura EA, Yen GP, et al. Systematic literature review of cross-protective effect of HPV vaccines based on data from randomized clinical trials and real-world evidence. <i>Vaccine</i> 2021 Apr 15;39(16):2224-2236</p>



## 15. Załączniki

### 15.1. Analizy wnioskodawcy

- Załącznik 1. [REDAKOWANE] 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. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Kraków, kwiecień 2021 r.
- Załącznik 2. [REDAKOWANE] 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. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Kraków, kwiecień 2021 r.
- Załącznik 3. [REDAKOWANE] 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. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Kraków, kwiecień 2021 r.
- Załącznik 4. [REDAKOWANE] 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. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. Kraków, kwiecień 2021 r.
- Załącznik 5. [REDAKOWANE] 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. Wersja 1.0. Kraków, luty 2021 r.
- Załącznik 6. [REDAKOWANE] 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. Odpowiedź na informację o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Cervarix. Wersja 1.0. Kraków, kwiecień 2021 r.

### 15.2. Wydatki płatnika publicznego ponoszone na świadczenia wykonane u pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy w 2019 r.

W tabelach poniżej przedstawiono koszty świadczeń realizowanych w 2019 r. u pacjentek, u których wykonano świadczenia związane z rakiem szyjki macicy oraz pierwsze 30 kodów ICD-10<sup>48</sup> sprawozdanych jako rozpoznanie główne u pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy w oparciu o uzyskane dane NFZ.

Z danych NFZ wynika, iż uwzględnienie wyłącznie rozpoznania głównego w przypadku raka szyjki macicy prowadzi do zawężenia populacji o 2045 osób (9%) oraz zaniżenia wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.

Należy zaznaczyć, że w przypadku gdy rozpoznanie C53 wraz z kodami rozszerzającymi C53.1-C53.9 jest rozpoznaniem współwystępującym, najczęstszymi sprawozdawanymi rozpoznaniem głównym są Z51.0 Sesja radioterapii oraz Z51.1 Cykl chemioterapii przeciwnowotworowej. Odpowiadają one za ok. 52,8 mln zł (85%) wydatków płatnika publicznego. Zatem wydatki płatnika publicznego są co najmniej 1,8-krotnie wyższe niż przyjęte w analizie przez Wnioskodawcę.

<sup>48</sup> Uszeregowanych względem wielkości wydatków płatnika publicznego

**Tabela 54. Wysokość wydatków płatnika publicznego w 2019 r. u pacjentów z rozpoznaniem rak szyjki macicy w 2019 r.**

Rozpoznanie wg kodów ICD-10	Rozpoznanie główne lub współwystępujące wg kodów ICD-10	Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)	Wydatki płatnika publicznego [zł]	Średni roczny koszt na pacjenta [zł]
<b>Rozpoznanie główne lub współwystępujące</b>	<b>C53</b> Nowotwór złośliwy szyjki macicy	15 383	22 091 003,15	1 436,07
	<b>C53.0</b> Błona śluzowa kanału szyjki macicy	1 670	6 223 709,59	3 726,77
	<b>C53.1</b> Błona śluzowa zewnętrznej powierzchni szyjki macicy	1 332	4 499 292,15	3 377,85
	<b>C53.8</b> Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie szyjki macicy	4 677	33 644 035,19	7 193,51
	<b>C53.9</b> Szyjka macicy, umiejscowienie nieokreślone	9 009	58 922 491,76	6 540,40
	<b>C53 wraz z kodami rozszerzającymi C53.1-C53.9</b>	22 517	125 380 531,85	5 568,26
<b>Rozpoznanie główne</b>	<b>C53</b> Nowotwór złośliwy szyjki macicy	13 599	16 792 460,79	1 234,83
	<b>C53.0</b> Błona śluzowa kanału szyjki macicy	1 376	4 304 481,79	3 128,26
	<b>C53.1</b> Błona śluzowa zewnętrznej powierzchni szyjki macicy	1 240	3 160 965,21	2 549,17
	<b>C53.8</b> Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie szyjki macicy	4 065	15 074 988,63	3 708,48
	<b>C53.9</b> Szyjka macicy, umiejscowienie nieokreślone	7 973	23 783 233,34	2 982,97
	<b>C53 wraz z kodami rozszerzającymi C53.1-C53.9</b>	20 472	63 116 129,75	3 083,05

**Tabela 55. Pierwsze 30\* kodów ICD-10 sprawdzanych jako rozpoznanie główne u pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy (C53 wraz z kodami rozszerzającymi C53.1-C53.9) jako rozpoznanie współwystępujące w 2019 r. Kody uszeregowano względem wielkości wydatków płatnika publicznego.**

Kod ICD-10	Rozpoznanie	Wydatki płatnika publicznego [zł]
Z51.0	Sesja radioterapii	40 595 130,42
Z51.1	Cykl chemioterapii przeciwnowotworowej	12 162 568,83
C78.0	Wtórny nowotwór złośliwy płuc	297 294,78
N17.9	Ostra niewydolność nerek, nieokreślona	291 115,71
R57.8	Inny wstrząs, Wstrząs endotoksyczny	262 513,70
C53.9	Szyjka macicy, umiejscowienie nieokreślone	259 054,05
C78.6	Wtórny nowotwór złośliwy otrzewnej i przestrzeni zaotrzewnowej	234 774,77
A41.5	Posocznica wywołana przez inne bakterie Gram-ujemne	225 743,74
N13.3	Inne i nieokreślone wodonercze	202 436,64
N17.8	Inna ostra niewydolność nerek	182 541,26
I50.9	Niewydolność serca, nieokreślona	176 100,25
C51.9	Srom, umiejscowienie nieokreślone	164 032,75
K65.0	Ostre zapalenie otrzewnej	150 367,37
K56.6	Inne i nieokreślone postaci niedrożności jelitowej	149 866,95
C34.1	Płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne	144 238,47
C20	Nowotwór złośliwy odbytnicy	134 934,14
K63.2	Przetoka jelitowa	130 473,08
N13.8	Inne uropatie zaporowe i refluksowe	126 821,43
N13.9	Uropatie zaporowa i refluksowa, nieokreślona	123 906,41
C78.7	Wtórny nowotwór złośliwy wątroby	121 709,49

Kod ICD-10	Rozpoznanie	Wydatki płatnika publicznego [zł]
K56.5	Zrosty jelitowe z niedrożnością	121 699,06
D64.8	Inne określone niedokrwistości	119 422,50
K60.4	Przetoka odbytnicza	113 400,98
C78.5	Wtórny nowotwór złośliwy jelita grubego i odbytnicy	110 950,26
C50.9	Pierś, umiejscowienie nieokreślone	106 676,36
C56	Nowotwór złośliwy jajnika	106 502,54
A41.9	Posocznica, nieokreślona	97 227,89
C34.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca	97 134,62
K56.7	Niedrożność jelitowa, nieokreślona	91 465,59
N13.1	Wodonercze ze zwężeniem moczowodu niesklasyfikowanym gdzie indziej	86 531,05

\* W 2019 r. sprawozdano 1 315 kodów jako rozpoznanie główne wraz z rozpoznaniem współwystępującym rak szyjki macicy (C53 wraz z kodami rozszerzającymi C53.1-C53.9).