



Rekomendacja nr 54/2021

z dnia 18 maja 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia 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**

Prezes Agencji rekomenduje 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 i wydawanie go za odpłatnością [redacted], w ramach nowej grupy limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Biorąc pod uwagę spodziewany wpływ na budżet płatnika uwzględniający wyszczepienie populacji docelowej zgodnie ze wskazaniami, zasadne jest [redacted]

Aktualnie 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 Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii



Szyjki Macicy (PTKiPSZM) 2018 r. i Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO) z 2017 r. szczepienie przeciwko HPV stanowi zalecany element profilaktyki pierwotnej, również bez wskazania na płeć czy wiek. Jednakże 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.

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 nie finansuje się przedmiotowych szczepień ze środków publicznych.

W ocenie klinicznej wzięto pod uwagę randomizowane badania kliniczne dotyczące: szczepionki dwuwalentnej (Cervarix) względem placebo/brakiem szczepienia. Wyniki metaanalizy tych badań, 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, 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.

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność szczepionki Cervarix z efektywnością szczepionki Gardasil w odniesieniu do takich punktów końcowych jak śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy, nieinwazyjny rak szyjki macicy oraz infekcje i przetrwałe infekcje wirusowe oraz inne punkty końcowe dotyczące skuteczności szczepień. Nie odnaleziono również badań porównujących bezpośrednio efektywność szczepionki Cervarix i szczepionki Gardasil 9.

W celu określenia ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych szczepionki Cervarix wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności. Jednakże ograniczenia do przyjętych w niej założeń sprawiają, że przedstawione oszacowania są mało wiarygodne. Podstawowym ograniczeniem przedstawionych oszacowań jest fakt, iż dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności są niespójne z wynikami analizy klinicznej, w której nie udowodniono wyższości Cervarixu nad Gardasil 9 i stwierdzono, że nie da się przeprowadzić takiego porównania pośredniego. Pomimo tego, w modelu wnioskodawcy zaimplementowano dane dot. skuteczności Gardasil 9, jednak nie podano wszystkich źródeł umożliwiających weryfikację tychże parametrów. Z kolei dane dot. skuteczności Cervarix i Gardasil pochodziły z badań porównujących te szczepionki z placebo. Ponadto w analizie klinicznej porównanie pośrednie Cervarix vs Gardasil wykazało wyższość tylko w kilku punktach końcowych, które nie zostały 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+ czy AIS.

Dodatkowo należy wskazać, że w przedstawionej 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. To założenie również obniża wiarygodność oszacowań.

Analizę wpływu na budżet również cechują znaczne ograniczenia m. in. wnioskodawca w oparciu o względy organizacyjne oraz zapisy Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO) „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.

Wnioskodawca wskazał, że po dwóch latach zostanie osiągnięty maksymalny poziom wyszczepialności wynoszący 60% zgodny z jednym z celów założonych przez NSO. Należy wziąć pod uwagę, że przy szacowaniu wpływu na budżet płatnika w oszacowaniu należy przyjąć docelowo objęcie refundacją wszystkich osób spełniających kryteria refundacyjne, co oznacza, że łączne wydatki na refundację będą wielokrotnie wyższe niż przedstawia się to w analizie wnioskodawcy. Wątpliwości dotyczące oszacowań związane są również z horyzontem czasowym, w jakim nastąpi wyszczepienie populacji docelowej oraz kwestia objęcia szczepieniem chłopców.

Prezes Agencji mając na względzie stanowisko Rady, dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, ale jednocześnie ograniczenia płynące z przedstawionych analiz (brak dowodów na utrzymujący się czas ochronny szczepionek, analiza ekonomiczna bazująca na danych nie przedstawionych w analizie klinicznej, populacja w analizach ograniczona do 14-letnich dziewczynek chociaż populację wskazaną we wniosku stanowią osoby od ukończenia 9 r.ż.), uważa za zasadne finansowanie szczepionki Cervarix przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym, jednakże pod warunkiem

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych 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, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: , lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

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.

- 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 powiązane z występowaniem 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 nisko-onkogenne – w szczególności typy 6 i 11, są związane z powstawaniem 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.

Za profilaktykę pierwotną RSzM można m.in. uznać zmniejszenie ryzyka zakażenia HPV. Profilaktykę wtórną RSzM 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.

Alternatywna technologia medyczna

Szczepienia przeciwko HPV znajdują się w Programie Szczepień Ochronnych na 2021 r. w części szczepień zalecanych, szczególnie osobom przed inicjacją seksualną. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 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.

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 Gardasil 9 (skierowana przeciwko serotypom: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).

Opis wnioskowanego świadczenia

Cervarix jest 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (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).

Wnioskowane wskazanie jest tożsame z zarejestrowanymi.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił 20 badań RCT dotyczących ocenianej interwencji:

- szczepionka dwuwalentna (Cervarix) względem szczepionki czterowalentnej (Gardasil): 5 badań RCT, w których 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 których 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 (Gardasil 9) – porównanie przez grupę referencyjną szczepionka czterowalentna (Gardasil) – porównanie tylko w zakresie bezpieczeństwa:

Punktami końcowymi uwzględnionymi w analizie klinicznej były m.in.:

- AIS – rak gruczołowy in situ (ang. adenocarcinoma in situ) szyjki macicy
- 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.

Oceny skuteczności dokonano w dwóch populacjach:

- 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 w populacji kobiet/dziewcząt DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki.

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie Cervarix vs PLC

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 śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy związanej z zakażeniem HPV-16/18 – CIN1+, CIN2+ i CIN3+ w grupie pacjentek 15-17 lat oraz 18-25 lat.

W badaniu PATRICIA porównującym Cervarix z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV, wykazano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia raka gruczołowego 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

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.

Porównanie pośrednie Cervarix vs Gardasil

Wyniki porównania pośredniego Cervarix vs Gardasil

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porównanie pośrednie Cervarix vs Gardasil9

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie Cervarix vs PLC

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 istotne 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], NNH=344 [101; 5 781];
- zdarzenia niepożądane ogółem: statystycznie istotne 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], NNH=24 [12; 435];
- zdarzenia niepożądane 3 stopnia: statystycznie istotne 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], NNH=42 [21; 166];
- medycznie istotne zdarzenia niepożądane: statystycznie istotne 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].

Porównanie bezpośrednie Cervarix vs Gardasil

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

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego Cervix vs Gardasil w zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Porównanie pośrednie Cervarix vs Gardasil9

Wyniki porównania pośredniego Cervarix vs Gardasil9 wykazały

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie Schwarz 2019 oceniało długoterminową immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki skierowanej przeciwko HPV serotypom 16 i 18 podanej dziewczynom 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.

Przegląd systematyczny Brown 2021 dotyczył 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 szerokich 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 szczepionką i że dotyczy ona przede wszystkim serotypów HPV-31 i HPV-45. Dostępne dane sugerują, że zmienia się ona w czasie. Długoterminowa trwałość nie została potwierdzona.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność szczepionki Cervarix z efektywnością szczepionki Gardasil w odniesieniu do takich punktów końcowych jak śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy, nieinwazyjny rak szyjki macicy oraz infekcje i przetrwałe infekcje wirusowe oraz inne punkty końcowe dotyczące skuteczności szczepień. Nie odnaleziono również badań porównujących bezpośrednio efektywność szczepionki Cervarix i szczepionki Gardasil 9;
- brak badań klinicznych oceniających skuteczność szczepionek przeciwko HPV w długim horyzoncie czasowym, umożliwiającym ocenę wpływu interwencji na częstość występowania raka szyjki macicy;
- 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 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)”. Tymczasem w analizie populację docelową ograniczono do dziewcząt w wieku dojrzewania;
- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem 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). W tym celu przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnym (96-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

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 (śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego do dużego stopnia), brodawek płciowych oraz raka szyjki macicy).

Początkowy wiek hipotetycznej kohorty dziewcząt ustalono na 13 lat (rozpoczęcie modelowania). Ustalono także, że szczepienie przeciwko HPV zostanie przeprowadzone w wieku ukończonych 14 lat. Przyjęto 60% poziom wyszczepialności populacji docelowej. Założono, że wszystkie szczepionki przeciwko HPV będą objęte refundacją wraz z [REDAKTOWANO] świadczeniobiorcy.

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

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wskazują, że wszystkie szczepionki przeciwko HPV stosowane razem ze Skriningiem 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 [REDAKTOWANO]).

Oszacowany ICUR wyniósł odpowiednio:

- z perspektywy płatnika publicznego od [REDAKTOWANO] (dla porównania Cervarix+Skrining vs Skrining) do [REDAKTOWANO] (dla porównania Gardasil+Skrining vs Skrining);

- z perspektywy wspólnej: od [redacted] (dla porównania Cervarix+Skrining vs Skrining) do [redacted] (dla porównania Gardasil+Skrining vs Skrining).

Uwzględniając powyższe wartości ICUR cena progowa wynosi:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[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.

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%.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych oszacowań jest fakt, iż dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności są niespójne z wynikami analizy klinicznej, w której nie udowodniono wyższości Cervarixu nad Gardasil 9 i stwierdzono, że nie da się przeprowadzić takiego porównania pośredniego. Pomimo tego, w modelu 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 analizie klinicznej 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 modelu jest jednym z kluczowych parametrów) czy AIS (który model pomija, a nie powinien).

Dodatkowo ocenę skuteczności w redukcji zmian CIN3+ wnioskodawca w modelu 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 Gardasil 9 nie są wiarygodne.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 główne koszty dotyczą jedynie rozpoznania głównego raka szyjki macicy, nie uwzględniono 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;

- w modelu głównym wnioskodawca nie uwzględnił występowania i kosztów leczenia raka odbytu, sromu i pochwy. Ocenę wpływu szczepień na występowanie innych zmian o etiologii HPV oraz kosztów jakie się z nimi wiążą wnioskodawca przedstawił jako odrębną analizę;
- wnioskodawca założył, że wszystkie szczepionki przeciwko HPV będą objęte refundacją wraz z [] odpłatnością świadczeniobiorcy. W analizie wrażliwości szacowano jedynie zmianę ceny szczepionki Gardasil (80% i 120%). Założenie [], [], szczepionki te nie podlegają obecnie refundacji, nie są też przedmiotem oceny przez Agencję;
- zidentyfikowano niespójność pomiędzy analizą ekonomiczną oraz analizą wpływu na budżet w zakresie założeń dotyczących przyszłej refundacji komparatorów: w analizie wpływu na budżet 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 analizie klinicznej oraz wpływu na budżet. Należy zauważyć, że w ramach obecnie obowiązującego Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021, 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, 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.

Obliczenia własne Agencji

Szczepionka błonica/krzusiec/tężec, 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 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 oszacowań []

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z odnalezieniem badań randomizowanych wykazujących wyższość Cervarix (+Skrining) nad placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV (+Skrining), nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji 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 wskazaniem do stosowania określonymi w ChPL Cervarix, przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię wynosić będzie:

- 19 602 – w okresie IX-XII 2021;
- 94 409 – w 2022 roku;
- 83 304 – w okresie I-VIII 2023.

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).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cervarix, spowoduje wzrost wydatków:

[Redacted text block]

Ograniczenia

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-latk, a nie 14-latki. Nie

wpływa to jednak istotnie na wyniki analizy podstawowej, ze względu na podobną liczebność ww. roczników.

W analizie 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. 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%).

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. Jeden z ekspertów klinicznych wskazał, że w przypadku wystąpienia opóźnień cyklu szczepienia jako górną granicę wskazał 17 rok życia.

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. 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.

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 zdecydowano się na wyznaczenie wydatków zgodnych z opinią przedstawioną przez eksperta klinicznego, tj. dla populacji dziewcząt w wieku 12-14 lat oraz chłopców 12-14 lat od 2026 r. przy założeniu pełnej odpłatności. 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 text block]

[Redacted text block]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że wyniku wygaśnięcia praw ochrony patentowej, niektórych produktów leczniczych nastąpi:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie

Uwolnione środki pozwolą

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 14 wytycznych klinicznych odnoszących się do szczepień przeciwko HPV:

- Program Szczepień Ochronnych (PSO) 2021;
- Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSZM) 2018;
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) 2017;
- European Federation for Colposcopy - European Society of Gynaecological Oncology (EFC-ESGO) 2019-2020;
- European Cancer Organisation (ECO) 2020;
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2020;
- World Health Organization (WHO) 2017;
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2019;
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2020;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017;
- American Cancer Society (ACS) 2020;
- Advisory Committee Statement-National Advisory Committee on Immunization (ASC-NACI) 2017;
- Italian Society of Colposcopy–Cervico Vaginal Pathology (SIC-PCV) 2020;
- Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) 2019.

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.

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 (czterowalenta

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 śródnamłonkowym 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 śródnamłonkowych 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 trwały 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).

W ramach wyszukiwania rekomendacji finansowych odnaleziono:

- 4 aktualne pozytywne rekomendacje dla produktu Cervarix:
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2007/2012/2013/2017/2019/2020;
 - Health Council of the Netherlands (HCN) 2008;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2006/2007, 2011, 2015, 2017;
 - Norwegian Institute of Public Health (NIPH) 2018;
- 1 zalecenie zastąpienia szczepionek dwu- i czterowalentnych szczepionką dziewięciowalentną:
 - Health Information and Quality Authority (HIQA) 2010/2008, 2018;
- 1 rekomendację pozytywną dla produktów Gardasil/Gardasil 9:
 - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2013/The Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) 2014/2015/2016;
- 2 rekomendacje bez wskazania na konkretny rodzaj szczepionki:
 - German Health Care System and the Federal Joint Committee (GHCS & FJC) 2007/2018;
 - HCN 2019.

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.

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.).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cervarix jest finansowany w

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.02.2021 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.310.2021.RB) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia 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, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2021 z dnia 17 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (typy 16 i 18)

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2021 z dnia 17 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (typy 16 i 18)
2. Raport nr OT.4230.6.2021. 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.