



Gardasil[®] w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV

Analiza kliniczna

Warszawa, kwiecień 2021

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez MSD Polska sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	7
Streszczenie	9
1 Cel opracowania	11
2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych	13
2.1 Metodyka	13
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	13
2.1.2 Selekcja informacji	13
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	14
2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	15
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych	15
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych	15
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych	16
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	16
2.2.2 Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych	17
2.2.3 Ocena wiarygodności badań	20
2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych	20
3 Przegląd badań efektywności praktycznej	21
3.1 Metodyka	21
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	21
3.1.2 Selekcja informacji	21
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	21
3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	22
3.2 Wyniki przeglądu badań efektywności praktycznej	23
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	23
3.2.2 Charakterystyka i wyniki włączonych badań efektywności praktycznej	24
3.3 Podsumowanie przeglądu badań efektywności praktycznej	32
4 Przegląd badań pierwotnych	34
4.1 Metodyka	34
4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	34
4.1.2 Selekcja informacji	34
4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	35
4.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	36
4.1.5 Ocena jakości informacji	36
4.1.6 Strategia ekstrakcji danych	38
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	38

4.2.1	Wyniki wyszukiwania i selekcji badań.....	38
4.2.2	Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych	40
4.2.3	Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych.....	42
4.2.4	Ocena jakości danych	46
4.2.5	Ocena wiarygodności badań.....	46
5	Strategia analizy badań	48
6	Analiza skuteczności eksperymentalnej.....	50
6.1	Infekcje i choroby związane z HPV typu 6, 11, 16, 18.....	50
6.1.1	Trwała infekcja HPV (>6 miesięcy)	50
6.1.2	Trwała infekcja HPV (>12 miesięcy)	52
6.1.3	Infekcja lub choroba związana z HPV typu 6, 11, 16, 18	54
6.2	Choroby szyjki macicy	60
6.2.1	Choroby szyjki macicy – dowolnego stopnia	60
6.2.2	Zmiany CIN1.....	65
6.2.3	Choroby szyjki macicy – wysokiego stopnia (zmiany CIN2, CIN3, AIS, rak szyjki macicy)	67
6.2.4	Zmiany CIN2	69
6.2.5	Zmiany CIN3	71
6.2.6	Zmiany AIS	73
6.3	Choroby sromu i pochwy	75
6.3.1	Choroby sromu i pochwy – dowolnego stopnia	75
6.3.2	Kłykciny końcyste	77
6.3.3	Zmiany VIN1/VaIN1	83
6.3.4	Choroby sromu i pochwy – wysokiego stopnia.....	85
7	Analiza bezpieczeństwa.....	87
7.1	Brak zdarzeń niepożądanych	87
7.2	Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.....	89
7.3	Co najmniej jedno działanie niepożądane	91
7.4	Zdarzenie niepożądane w miejscu wstrzyknięcia	93
7.5	Ból w miejscu wstrzyknięcia.....	95
7.6	Łagodny ból w miejscu wstrzyknięcia.....	98
7.7	Umiarkowany ból w miejscu wstrzyknięcia	100
7.8	Silny ból w miejscu wstrzyknięcia	102
7.9	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	104
7.10	Łagodny obrzęk ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia	108
7.11	Umiarkowany obrzęk ($> 2,5$ cm; ≤ 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia	110
7.12	Ciężki obrzęk (> 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia	112
7.13	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	115
7.14	Łagodny rumień ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia.....	117
7.15	Umiarkowany rumień ($> 2,5$ cm; ≤ 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia	119

7.16	Ciężki rumień (>5 cm) w miejscu wstrzyknięcia.....	121
7.17	Ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane.....	123
7.18	Ogólnoustrojowe działanie niepożądane	125
7.19	Ból głowy	127
7.20	Ból głowy 3. stopnia	130
7.21	Ból brzucha.....	132
7.22	Gorączka.....	134
7.23	Zapalenie błony śluzowej nosa.....	137
7.24	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.....	139
7.25	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. stopnia.....	141
7.26	Zaczerwienienie	143
7.27	Ból stawów	145
7.28	Ból stawów 3. stopnia	147
7.29	Ból mięśniowy.....	149
7.30	Ból mięśniowy 3. stopnia.....	151
7.31	Wysypka.....	153
7.32	Wysypka 3. stopnia.....	155
7.33	Pokrzywka	157
7.34	Nieżyt żołądka i jelit.....	159
7.35	Zakażenie górnych dróg oddechowych.....	161
7.36	Zmęczenie.....	163
7.37	Zmęczenie 3. stopnia	166
7.38	Medycznie istotne zdarzenia niepożądane	168
7.39	Poważne zdarzenia niepożądane.....	170
7.40	Poważne działania niepożądane	173
7.41	Zgon	175
7.42	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	177
7.43	Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych.....	179
7.44	Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych	181
7.45	Przerwanie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych	183
8	Analiza immunogenności.....	185
8.1	Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT).....	185
8.1.1	W grupie 4vHPV i grupie placebo	185
8.1.2	W grupie 4vHPV i 2vHPV.....	188
8.2	Serokonwersja	191
8.2.1	W grupie 4vHPV i grupie placebo	191
8.2.2	W grupie 4vHPV i 2vHPV.....	193
9	Badania w toku.....	196
10	Ograniczenia	197
11	Dyskusja	198

11.1	Dostępne dane i zastosowane metody	198
11.2	Wyniki	199
11.2.1	Analiza skuteczności eksperymentalnej	199
11.2.2	Analiza bezpieczeństwa	201
11.2.3	Analiza immunogenności	205
11.3	Siła dowodów	205
12	Wnioski	210
13	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....	211
13.1	Przegląd systematyczny opracowań wtórnych.....	211
13.2	Przegląd systematyczny badań efektywności praktycznej.....	213
13.3	Przegląd systematyczny badań pierwotnych.....	215
14	Aneks 2. Prace włączone do opracowania	219
14.1	Opracowania wtórne	219
14.2	Badania efektywności praktycznej	219
14.3	Badania pierwotne	220
15	Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	223
15.1	Opracowania wtórne.....	223
15.2	Badania efektywności praktycznej	224
15.3	Badania pierwotne	224
16	Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych.....	230
17	Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa	231
18	Aneks 6. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.....	233
19	Aneks 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane.....	238
20	Aneks 8. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji	240
20.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów	240
20.2	Charakterystyka początkowa pacjentów	246
20.2.1	4vHPV vs placebo.....	246
20.2.2	4vHPV vs 2vHPV.....	255
20.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji.	257
20.1	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	262
20.1.1	4vHPV vs placebo.....	263
20.1.2	4vHPV vs 2vHPV.....	269
20.2	Opis punktów końcowych	271
20.3	Randomizacja i zaślepienie badań.....	277
20.4	Hipoteza zerowa i typ analizy	279
20.5	Sposób postępowania z danymi utraconymi.....	283
21	Aneks 9. Formularze ekstrakcji danych	287
	Spis rysunków	288

Spis tabel	293
Bibliografia	298

Wykaz skrótów i akronimów

AIS	nieinwazyjny rak gruczolowy szyjki macicy w postaci <i>in situ</i> (ang. <i>adenocarcinoma in situ</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASC-UC	atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu (ang. <i>atypical squamous cells of undetermined significance</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCT	badanie kliniczne bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIN	śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia</i>)
CIN 1	śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy małego stopnia
CIN 2	śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego stopnia
CIN 3	śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy dużego stopnia
CRPS	kompleksowy zespół bólu regionalnego (ang. <i>complex regional pain syndrome</i>)
EGL	zmiany zewnętrznych narządów płciowych (ang. <i>external genital lesions</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GMT	średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. <i>geometric mean titre</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human Papillomavirus</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację (ang. <i>intention to treat</i>)
mITT	zmodyfikowana populacja ITT (ang. <i>modified intention to treat population</i>)
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIHR	<i>National Institute for Health Research</i>
NRT	osoby nie będące nosicielami wirusa HPV na początku badania (ang. <i>naive to the relevant HPV type</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency of New Zealand</i>
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study type</i>)
POTS	zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej (ang. <i>postural orthostatic tachycardia syndrome</i>)
PP	populacja pacjentów wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. <i>per protocol</i>)
r.ż.	rok życia
RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VaIN	śródnałtonkowa neoplazja pochwy (ang. <i>vaginal intraepithelial neoplasia</i>)
VIN	śródnałtonkowa neoplazja sromu (ang. <i>vulvar intraepithelial neoplasia</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania 4-walentnej szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. *Human Papillomavirus*) Gardasil® w czynnym uodparnianiu kobiet (dziewcząt) w wieku od 9 lat przeciw zmianom przednowotworowym, rakom szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytnicy oraz brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym) wywołanym przez szczepionkowe typy HPV.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA (data ostatniego wyszukiwania: 08.03.2021 r.). Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość opracowań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane RoB 2. Ocenę siły dowodów oceniono zgodnie ze skalą GRADE. Zgodnie z wynikami Analizy Problemu Decyzyjnego analizę przeprowadzono dla porównania 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV (4vHPV) ze szczepionką 2-walentną (2vHPV) oraz z brakiem szczepienia.

Wyniki – dostępne dane

Zidentyfikowano i włączono do analizy cztery opracowania wtórne. W opracowaniu wtórnym Aldakak 2021 autorzy wykazali, że kobiety, niezależnie od grupy wiekowej, miały wyższe miana po szczepieniu niż mężczyźni. Według opracowania Bergman 2019 immunogenność dwudawkowych i trzydawkowych schematów szczepień przeciwko HPV, mierzona na podstawie odpowiedzi przeciwciał u młodych kobiet, jest porównywalna. Opracowanie Gonçalves 2014 wykazało, że szczepionka 4-walentna charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a zgłoszone zdarzenia niepożądane miały charakter ogólny. Według danych z przeglądu Ogawa 2017 szczepionki przeciwko HPV miały znacznie wyższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek objawów w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z brakiem szczepienia, a częstość występowania odczynów miejscowych nie stanowiła różnicy między szczepieniem 2vHPV a szczepieniem 4vHPV. Większość działań niepożądanych była przemijająca. Odnaleziono pięć raportów HTA spełniających kryteria włączenia dla 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV.

W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dla szczepionki 4vHPV zidentyfikowano dziewięć badań opisujących szczepionkę 4vHPV w porównaniu z brakiem szczepienia/brakiem szczepienia oraz cztery badania opisujące porównanie 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV (4vHPV) z 2-walentną szczepionką przeciwko HPV (2vHPV). Głównym ograniczeniem analizy był brak zidentyfikowanych badań porównujących 4-walentną szczepionkę przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego oraz 2-walentną szczepionkę w zakresie skuteczności eksperymentalnej. Do analizy włączono badania porównujące 4-walentną szczepionkę przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (typu 6, 11, 16, 18) oraz brakiem szczepienia lub szczepionką 2vHPV według schematu 2 i 3-dawkowego. Do analizy skuteczności włączono sześć badań. Do analizy immunogenności również włączono sześć badań. Wszystkie badania zostały włączone do analizy bezpieczeństwa. Zidentyfikowano również 21 badań dotyczących efektywności praktycznej.

Wyniki – analiza skuteczności

Ze względu na nieodnalezienie badań porównujących skuteczność eksperymentalną szczepionki 4vHPV z 2vHPV, w niniejszym dokumencie nie przeprowadzono porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV w zakresie analizy skuteczności.

W analizie porównującej szczepionkę czterowalentną z brakiem szczepienia w przypadku większości ocenianych punktów końcowych, tj. skuteczności szczepionki pod kątem ograniczenia: infekcji i chorób związanych z HPV typu 6, 11, 16, 18, chorób szyjki macicy i chorób sromu i pochwy, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki po stronie szczepionki 4vHPV, co wiąże się z wyższą skutecznością w zapobieganiu analizowanym powikłaniom związanym z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 podczas stosowania szczepionki 4vHPV względem profilaktycznych szczepień p-HPV.

Jedynie wyniki następujących punktów końcowych: choroby szyjki macicy wysokiego stopnia w horyzoncie 48 i 26 miesięcy, choroby sromu i pochwy dowolnego stopnia w horyzoncie 36 i 26 miesięcy, kłykciny kończyste w horyzoncie 60 i 26 miesięcy, choroby szyjki macicy dowolnego stopnia związane z HPV 11 w horyzoncie 36 miesięcy nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Wyniki – analiza immunogenności

Analiza immunogenności w niniejszym dokumencie polegała na przedstawieniu danych umożliwiających ocenę potencjalnej skuteczności ochronnej szczepionki 4vHPV w populacji kobiet w porównaniu ze szczepionką 2vHPV oraz z brakiem szczepienia.

Szczepionka 4vHPV posiada w swym składzie białka L1 HPV typu 16 i 18 – tak samo jak szczepionka 2vHPV – oraz dwa białka L1 HPV innego typu niż te zawarte w szczepionce 2vHPV (tj. typu 6 i 11). Dlatego nie należy spodziewać się znaczących różnic w skuteczności ocenianej poprzez wyniki immunogenności między tymi szczepionkami w zakresie odpowiedzi przeciwciał związanymi ze szczepami wirusa HPV obecnymi w obu tych szczepionkach (tj. typu 16 i 18).

W obrębie analizy immunogenności przedstawiono wartości lub stosunek GMT (odpowiedź przeciwciał) oraz wartości lub różnicę w stopniu serokonwersji dla analizowanych grup.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami statystycznymi wyniki analizy immunogenności wskazują na:

- wyższe raportowane wartości GMT oraz serokonwersji uzyskiwane po stronie grupy przyjmującej szczepionkę 4vHPV we wszystkich horyzontach czasowych w stosunku do grupy przyjmującej placebo;
- w przypadku porównania ze szczepionką 2vHPV:
 - gorszą odpowiedź badanych przeciwciał (anty-HPV 16 i anty-HPV 18) w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV według schematu 2-dawkowego w porównaniu do grupy stosującej szczepionkę 2vHPV według schematu 2-dawkowego zarówno w horyzoncie 7, jak i w horyzoncie 12 miesięcy w populacji zgodnej z protokołem immunogenności;
 - porównywalny stopień serokonwersji w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV według schematu 2-dawkowego w porównaniu do grupy stosującej szczepionkę 2vHPV według schematu 2-dawkowego w horyzoncie 7 miesięcy w populacji zgodnej z protokołem immunogenności;
 - wyższy stopień serokonwersji w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV według schematu 2-dawkowego w porównaniu do grupy stosującej szczepionkę 2vHPV według schematu 2-dawkowego dla przeciwciała anty-HPV 16 w horyzoncie 12 miesięcy w populacji zgodnej z protokołem immunogenności;
 - niższy stopień serokonwersji w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV według schematu 2-dawkowego w porównaniu do grupy stosującej szczepionkę 2vHPV według schematu 2-dawkowego dla przeciwciała anty-HPV 18 w horyzoncie 12 miesięcy w przypadku populacji zgodnej z protokołem immunogenności oraz w horyzoncie 36 miesięcy dla obu rodzajów badanych przeciwciał (anty-HPV 16 i anty-HPV 18).

Wyniki – analiza bezpieczeństwa

Szczepionka 4vHPV cechowała się korzystnym profilem bezpieczeństwa i tolerancji, zarówno w krótkoterminowej obserwacji, tj. czasie, kiedy pacjenci są szczególnie narażeni na wystąpienie działań niepożądanych, a także w długoterminowych obserwacjach, o horyzoncie do 90 miesięcy, co wskazuje także na brak odległych skutków ubocznych szczepienia. Zdarzenia niepożądane występowały z akceptowalną częstością, a ich charakter był najczęściej łagodny i przejściowy. Odnotowano nieliczne poważne i ciężkie zdarzenia niepożądane, a także bardzo nieliczne przypadki rezygnacji z kolejnej dawki szczepienia.

Odnotowano korzystniejszy profil bezpieczeństwa szczepionki 4vHPV w odniesieniu do 2vHPV - w przypadku wielu ocenianych punktów końcowych porównanie obu szczepionek wykazało istotnie statystycznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa po stronie szczepionki 4vHPV.

Podsumowanie

Podsumowując, szczepionka 4vHPV jest skuteczna w prewencji zakażeń wirusem HPV zarówno wysokoonkogennymi (16, 18) jak i niskoonkogennymi (6, 11) serotypami wirusa oraz w czynnym uodpornianiu kobiet (dziewcząt) w wieku od 9 lat przeciw zmianom przednowotworowym, rakom szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytnicy oraz brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym) wywołanym przez szczepionkowe typy HPV. Równocześnie szczepionka 4vHPV wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa niż szczepionka 2vHPV. Nie wykazano skuteczności szczepionki 2vHPV względem występowania brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV.

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania 4-walentnej szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. *Human Papillomavirus*) Gardasil® w czynnym uodparnianiu kobiet (dziewcząt) w wieku od 9 lat przeciw następującym chorobom wywołanym przez wirusa HPV:

- zmiany przednowotworowe oraz rak szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytnicy, wywołane przez szczepionkowe typy HPV,
- brodawki narządów płciowych (kłykcin kończystych) wywoływane przez określone typy wirusa HPV.

Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Gardasil® 2021] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono poniżej (por. Tab. 1).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	kobiety (dziewczęta) w wieku od 9 lat
Interwencja (I)	czterowalentna szczepionka przeciw HPV (Gardasil®) podawana w schemacie 2 i 3-dawkowym
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• dwuwalentna szczepionka przeciw HPV (Cervarix®) podawana w schemacie 2 i 3-dawkowym w tożsamej populacji• aktualne postępowanie - brak szczepień profilaktycznych p-HPV finansowanych ze środków publicznych
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność szczepionki pod kątem ograniczenia: śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy: małego, średniego i dużego stopnia, nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy, zmian przednowotworowych, raka szyjki macicy, kłykcin kończystych (brodawki narządów płciowych), śródnabłonkowej neoplazji sromu, wszystkich stopni, raka sromu, śródnabłonkowej neoplazji pochwy, wszystkich stopni, raka pochwy, raka odbytnicy, infekcji HPV; bezpieczeństwo: zdarzenie niepożądane, poważne zdarzenie niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, zgon z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego; immunogenność: średnia geometryczna miana przeciwciał, odsetek serokonwersji.
Typy badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa i immunogenności – kontrolowane badania kliniczne,

	badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych
--	--

HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych (oraz dla analizy skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności) dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdz. 12.1. Osobne dla każdej bazy strategie zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA) przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group),
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),
- HAS (Haute Autorité de Santé),
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen),
- NCPE Ireland (National Centre for Pharmacoeconomics),
- Zorginstituut Nederland,
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence),
- NIHR (National Institute for Health Research),
- PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency of New Zealand),
- SMC (Scottish Medicines Consortium).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

2.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykorzystano przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia zgodne ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. rozdz. 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■■■■■■■). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwanie ograniczono do prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnie przeszukiwanie baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 8 marca 2021 r.

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz immunogenności włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury;
- co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
- wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- populacja – kobiety (dziewczęta) bez ograniczeń wiekowych;
- interwencja – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (typu 6, 11, 16, 18), podawana według schematu 2-dawkowego lub 3-dawkowego (schemat dawkowania zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego);
- komparator – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (schemat dawkowania zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego), placebo lub brak komparatora;

w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:

- skuteczność szczepionki pod kątem ograniczenia:
 - śródnowotworowej neoplazji szyjki macicy: małego (CIN 1), średniego (CIN 2) i dużego stopnia (CIN 3),
 - nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy (AIS),
 - zmian przednowotworowych,
 - raka szyjki macicy,
 - kłykcin kończystych (brodawki narządów płciowych),
 - śródnowotworowej neoplazji sromu (VIN), wszystkich stopni,
 - raka sromu,
 - śródnowotworowej neoplazji pochwy (VaIN), wszystkich stopni,
 - raka pochwy,
 - raka odbytnicy,
 - infekcji HPV;
- bezpieczeństwo:
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,

- zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
- przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
- immunogenność:
 - średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titer*),
 - stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR),
- odsetek serokonwersji,
- odsetek seroprotekcji;

włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji;
- listy do redakcji;
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2.

Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■) według formularza zamieszczonego w aneksie (por. rozdz. 17). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 2.2.3.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania (■■■■■■■■■■). Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza (■■■■■■■■■■). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencję,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
 - rodzaj włączonych badań,

- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
 - skuteczności eksperymentalnej,
 - skuteczności praktycznej lub
 - bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.1.3), w toku przeszukiwań baz danych 70 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 20 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 4 publikacje, które opisywały przeglądy systematyczne dotyczące zastosowania 4-walentnej szczepionki przeciw HPV w analizowanej populacji.

Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Aldakak 2021;
- Bergman 2019;
- Gonçaves 2014;
- Ogawa 2017.

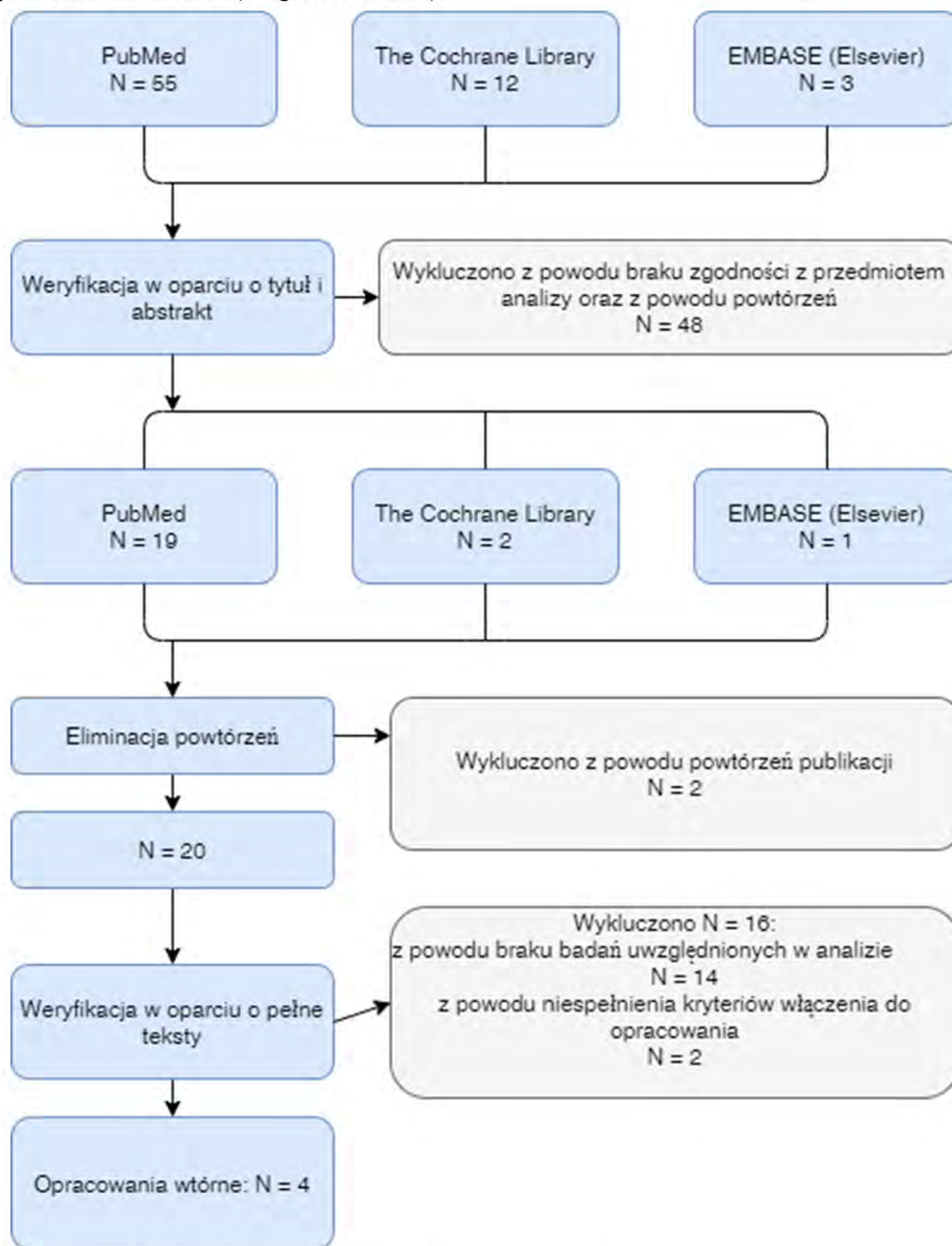
Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 1.

Dodatkowo w ramach przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 5 niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA):

- Francja, HAS, 2013;
- Holandia, Zorgin-stitut Nederland, 2019;
- Irlandia, HIQA, 2008;
- Kanada, CADTH, 2007;
- Norwegia, FHI, 2016.

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).



2.2.2 Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.1.3.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano pod kątem charakterystyki oraz wyników i wniosków w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Aldakak 2021</p> <p>Źródło finansowania</p> <p>Autorzy deklarują brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel</p> <p>Określenie różnic pomiędzy płciami pod względem immunogenności 4-walentnej szczepionki przeciw HPV</p> <p>Przeszukane bazy</p> <p>Medline, Embase, CENTRAL</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</p> <p>Do 17.09.2019</p>	<p>Populacja</p> <p>Zdrowi pacjenci obu płci i niezależnie od wieku z ujemnym wynikiem HPV, zaszczepieni 4-walentną szczepionką przeciw HPV</p> <p>Interwencja</p> <p>4-walentna szczepionka przeciw HPV</p> <p>Komparator</p> <p>Brak</p> <p>Metodyka</p> <p>Przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę</p>	<p>Włączone badania</p> <p>Castellsague 2011; Dobson 2013; Ferris 2014; Hillman 2012; Kang 2008; Li 2012; Lin 2014; Mikamo 2019; Mugo 2015; Murata 2019; Neuzil 2011; Pinto 2019; Ruiz-Sternberg 2018; Sudenga 2017; Tay 2008; VanDamme 2016; Vesikari 2015; Villa 2005.</p> <p>Wyniki</p> <p>U dzieci płci żeńskiej zbiorcze oszacowania średnich geometrycznych miana wynosiły: 7,1 wobec HPV6 (95% CI: 6,79-7,41; $I^2 = 96,6\%$, $p < 0,0001$), 7,32 wobec HPV11 (95% CI: 7,15-7,5; $I^2 = 90,6\%$, $p < 0,0001$), 8,71 wobec HPV16 (95% CI: 8,52-8,91; $I^2 = 90,2\%$, $p < 0,0001$) i 7,35 przeciwko HPV18 (95% CI: 7,11-7,58; $I^2 = 92,7\%$, $p < 0,0001$).</p> <p>Wnioski</p> <p>Autorzy opracowania wykazali, że kobiety, niezależnie od grupy wiekowej, miały wyższe miana po szczepieniu niż mężczyźni.</p>
<p>Bergman 2019</p> <p>Źródło finansowania</p> <p>Przegląd Cochrane Collaboration</p>	<p>Cel</p> <p>Ocena skuteczności, immunogenności i szkodliwości różnych schematów dawkowania i różnych typów szczepionek przeciwko HPV u kobiet i mężczyzn.</p> <p>Przeszukane bazy</p> <p>Ovid MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Ovid Embase, WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</p> <p>Do 27.09.2018</p>	<p>Populacja</p> <p>Niezakażeni HIV mężczyźni lub kobiety w wieku od 9 do 26 lat lub zakażeni HIV mężczyźni lub kobiety w każdym wieku</p> <p>Interwencja</p> <p>Różne szczepionki przeciw HPV</p> <p>Komparator</p> <p>Brak</p> <p>Metodyka</p> <p>Przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę; analizowano wyniki, wyniki kliniczne oraz poważne zdarzenia niepożądane i zgony. Oceniono pewność dowodów za pomocą skali GRADE.</p>	<p>Włączone badania</p> <p>Iversen (niewalentna); Romanowski 2011, Puthanakit 2016 (2-walentna); Leung 2015, Dobson 2013 (4-walentna) i inne w populacjach innych niż wnioskowana (dorośli, mężczyźni, zakażeni HIV)</p> <p>Wyniki</p> <p><u>Dwie dawki w porównaniu z trzema dawkami szczepionki przeciwko HPV u kobiet w wieku od 9 do 15 lat</u></p> <p>Odpowiedzi przeciwciał po dwóch i trzech dawkach szczepionek przeciw HPV były podobne po maksymalnie pięciu latach obserwacji (4 RCT, dane naukowe o średniej do wysokiej pewności). W żadnym badaniu RCT nie zebrano danych dotyczących wyników klinicznych. Dowody na poważne zdarzenia niepożądane w badaniach porównujących schematy dawkowania były bardzo mało pewne ze względu na nieprecyzyjność i pośredniość (trzy dawki 35/1159; dwie dawki 36/1158; 4 RCT). Jeden zgon odnotowano w grupie trzech dawek (1/898) i żadnego w grupie dwóch dawek (0/899) (dane naukowe o niskiej pewności).</p> <p><u>Odstęp między dawkami szczepionki przeciwko wirusowi HPV u kobiet i mężczyzn w wieku od 9 do 14 lat</u></p> <p>Odpowiedzi przeciwciał były silniejsze przy dłuższych odstępach (6 lub 12 miesięcy) między pierwszymi dwiema dawkami szczepionki HPV niż krótszych odstępach (2 lub 6 miesięcy) w okresie do trzech lat obserwacji (4 RCT, umiarkowane do dużych dowód pewności). W żadnym badaniu z randomizacją nie zebrano danych na temat wyników klinicznych. Dowody dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych w badaniach porównujących odstępy były bardzo mało pewne ze względu na nieprecyzyjność i pośredniość. W żadnym z badań nie odnotowano żadnych zgonów (0/1898, 3 RCT, dane naukowe o niskiej pewności).</p> <p>Wnioski</p> <p>Immunogenność dwudawkowych i trzydawkowych schematów szczepień przeciwko HPV, mierzona na podstawie odpowiedzi przeciwciał u młodych kobiet, jest porównywalna.</p>
<p>Gonçalves 2014</p> <p>Źródło finansowania</p> <p>Autorzy deklarują brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel</p> <p>Systematyczny przegląd wszystkich randomizowanych, kontrolowanych badań, w których szczepionki przeciw HPV porównywano z brakiem szczepienia pod względem bezpieczeństwa, tolerancji i działań niepożądanych</p>	<p>Populacja</p> <p>Osoby powyżej 9. roku życia</p> <p>Interwencja</p> <p>2- i 4-walentna szczepionka przeciw HPV</p> <p>Komparator</p> <p>Brak</p> <p>Metodyka</p>	<p>Włączone badania</p> <p>Harper 2004, Bhatla 2010, Kim 2010, Medina 2010, Ngan 2010, Kim 2011, Szarewski 2011, Khatun 2012 (2-walentna), Reisinger 2007, Kang 2008, Laczcano-Ponce 2009, Munoz 2009 (4-walentna)</p> <p>Wyniki</p> <p>W grupie HPV 6/11/16/18 najczęstszymi zdarzeniami był ból (OR 2,88; 95% CI: 2,42-3,43) i obrzęk (OR 2,65; 95% CI: 2,0-3,44). Efekty te mogą być spowodowane możliwym procesem zapalnym związanym z VLP.</p>

	<p>Przeszukane bazy Pubmed, Embase, Scielo, Cancerlit</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Do marca 2013</p>	<p>Przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę.</p>	<p>Wnioski Szczepionka 4-walentna wykazywała korzystny profil bezpieczeństwa, a zgłoszone zdarzenia niepożądane miały charakter ogólny.</p>
<p>Ogawa 2017</p> <p>Źródło finansowania Autorzy deklaruja brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel Ocena bezpieczeństwa szczepionki przeciw HPV</p> <p>Przeszukane bazy MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Japana Centra Revuo Medicina</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Od 1966 roku do lutego 2017 roku</p>	<p>Populacja Zdrowe młode kobiety zaszczepione przeciw HPV</p> <p>Interwencja Szczepionka przeciw HPV ((2vHPV, 4vHPV lub 9vHPV)</p> <p>Komparator Brak</p> <p>Metodyka Oceniono bezpieczeństwo trzech typów szczepionek przeciwko HPV oddzielnie u młodych kobiet i różnicę w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych między HPV a innymi szczepionkami, przeprowadzając metaanalizę.</p>	<p>Włączone badania 027 Study, 028 Study, FLUTURE II 2007, Kang 2008, Mugo 2015, Munoz 2009, Perez 2008, Villa 2006</p> <p>Wyniki Po wstrzyknięciu szczepionek przeciwko HPV (2vHPV i 4vHPV) obserwowano znamienne większą częstość występowania objawów miejscowych wywołanych na żądanie w porównaniu brakiem szczepienia z brakiem szczepienia, ale nie było różnicy między szczepionkami przeciwko HPV [współczynnik ryzyka (RR) dla 2vHPV: 1,25, 95% przedział ufności (CI): 1,09 do 1,43, RR dla 4vHPV: 1,16, 95% CI: 1,11 do 1,20]. Częstość występowania objawów ogólnoustrojowych na żądanie nie różniła się w przypadku szczepionek przeciwko HPV i brakiem szczepienia (RR: 1,04, 95% CI: 0,99 do 1,09). Częstość występowania niezamawianych objawów była istotnie większa w przypadku szczepionki 2vHPV w porównaniu z brakiem szczepienia (RR: 1,28, 95% CI: 1,01 do 1,63), ale nie różniła się istotnie między szczepionkami 2vHPV i wirusowym zapaleniem wątroby typu B.</p> <p>Wnioski Szczepionki przeciwko HPV miały znacznie wyższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek objawów w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z brakiem szczepienia lub innymi szczepionkami (przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B), a częstość występowania objawów miejscowych na żądanie nie stanowiła różnicy między szczepieniem 2vHPV a szczepieniem 4vHPV. Jednak większość działań niepożądanych była przemijająca.</p>

2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisanej w Aneksie 6. Dwa z włączonych do niniejszej analizy opracowań charakteryzuje wysoka ocena, zaś dwa opracowania charakteryzują się oceną umiarkowaną. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 3).

Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Opracowanie	Ocena
Aldakak 2021	Wysoka
Bergman 2019	Wysoka
Gonçalves 2014	Umiarkowana
Ogawa 2017	Umiarkowana

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

W opracowaniu wtórnym Aldakak 2021 autorzy wykazali, że kobiety, niezależnie od grupy wiekowej, miały wyższe miana po szczepieniu niż mężczyźni.

Według opracowania Bergman 2019 immunogenność dwudawkowych i trzydawkowych schematów szczepień przeciwko HPV, mierzona na podstawie odpowiedzi przeciwciał u młodych kobiet, jest porównywalna.

Opracowanie Gonçalves 2014 wykazało, że szczepionka 4-walentna charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a zgłoszone zdarzenia niepożądane miały charakter ogólny.

Według danych z przeglądu Ogawa 2017 szczepionki przeciwko HPV miały znacznie wyższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek objawów w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z brakiem szczepienia lub innymi szczepionkami (przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B), a częstość występowania objawów miejscowych na żądanie nie stanowiła różnicy między szczepieniem 2vHPV a szczepieniem 4vHPV. Większość działań niepożądanych była przemijająca.

3 Przegląd badań efektywności praktycznej

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań efektywności praktycznej dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w rozdz.12.2. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbując i korygując strategię. Ostatnie przeszukanie ww. stron wykonano 8 marca 2021 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć z zakresu efektywności praktycznej, tj. przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, najczęściej o charakterze obserwacyjnym lub retrospektywnym.

3.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykorzystano przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia zgodne ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. rozdz. 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwanie ograniczono do prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnie przeszukanie baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 8 marca 2021 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności praktycznej.

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do efektywności praktycznej dla interwencji włączono badania spełniające następujące kryteria:

- populacja – kobiety (dziewczęta) bez ograniczeń wiekowych;
- interwencja – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (typu 6, 11, 16, 18), podawana według schematu 2-dawkowego lub 3-dawkowego;

w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:

- skuteczność szczepionki pod kątem ograniczenia:
 - śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy: małego, średniego i dużego stopnia,
 - nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy,
 - zmian przednowotworowych,
 - raka szyjki macicy,

- kłykcin kończystych (brodawki narządów płciowych),
- śródnabłonkowej neoplazji sromu, wszystkich stopni,
- raka sromu,
- śródnabłonkowej neoplazji pochwy, wszystkich stopni,
- raka pochwy,
- raka odbytnicy,
- infekcji HPV;
- bezpieczeństwo:
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
- immunogenność:
 - średnia geometryczna miana przeciwciał,
 - stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu,
- odsetek serokonwersji,
- odsetek seroprotekcji;

metodyka badania:

- badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data, real world evidence*):
 - prospektywne;
 - retrospektywne;
 - obserwacyjne;
- bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów);
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań;
- badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo);
- opisy przypadków;
- prace pogładowe;

- odpowiedzi na badania;
- abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

3.2 Wyniki przeglądu badań efektywności praktycznej

3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

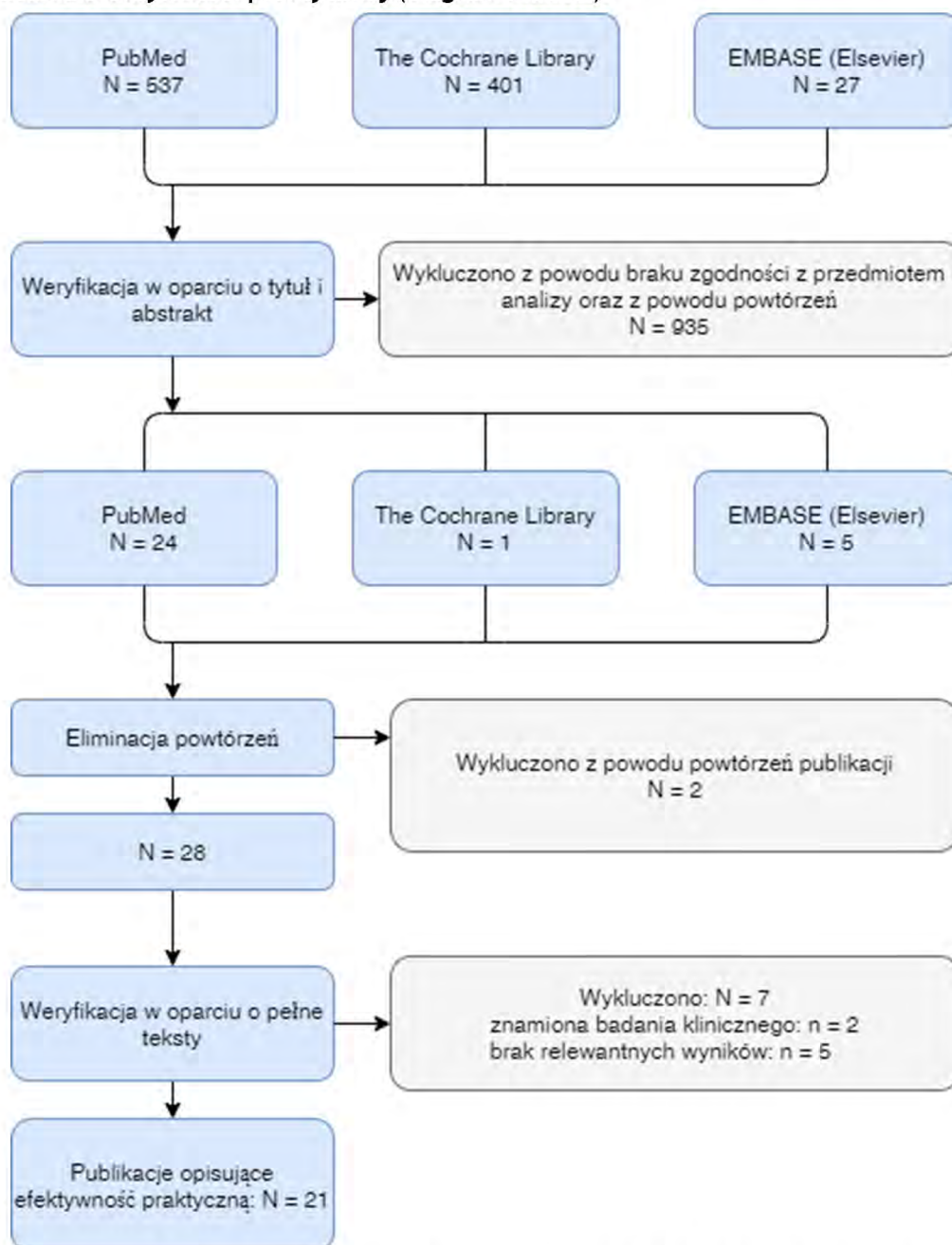
Diagram przedstawiający proces selekcji badań efektywności praktycznej włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 2.

W ramach przeglądu poszukiwano jakichkolwiek badań odzwierciedlających efektywność, bezpieczeństwo lub immunogenność szczepienia czterowalentną szczepionką przeciw HPV w populacji dziewcząt i kobiet w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Szczególnie poszukiwano badań retrospektywnych oraz analiz danych z baz rekordów medycznych.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano następujące prace z zakresu efektywności praktycznej odpowiadające lub bardzo zbliżone pod względem założeń i charakterystyki populacji do wnioskowanej:

- Ocena efektywności szczepienia przeciw HPV:
 - Guo 2015 (USA);
 - Wendland 2021 (Brazylia).
- Ocena skuteczności szczepienia względem zapobiegania występowaniu chorób szyjki macicy:
 - Baldur-Felskov 2014 (Dania);
 - Herweijer 2016 (Szwecja);
 - Innes 2020 (Nowa Zelandia);
 - Rodriguez 2020 (USA);
 - Silverberg 2018 (USA);
 - Smith 2015 (Kanada);
 - Righolt 2019 (Kanada).
- Ocena skuteczności szczepienia względem zapobiegania występowaniu brodawek narządów płciowych:
 - Baandrup 2013 (Dania);
 - Blomberg 2015 (Dania);
 - Navarro-Illana 2017 (Hiszpania);
 - Petráš 2015 (Czechy).
- Ocena skuteczności względem zapobiegania występowaniu kłykcin kończystych:
 - Lamb 2017 (Szwecja).
- Ocena bezpieczeństwa szczepienia 4vHPV:
 - Bonaldo 2019 (Włochy);
 - Cramon 2017 (Dania);
 - Kim 2020 (Korea);
 - Mauro 2019 (Brazylia);
 - Phillips 2020 (Australia);
 - Scheller 2015 (Dania, Szwecja);
 - Šubelj 2016 (Słowenia).

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania efektywności praktycznej (diagram PRISMA).



3.2.2 Charakterystyka i wyniki włączonych badań efektywności praktycznej

Dowody z zakresu efektywności praktycznej, pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, są ważnym źródłem danych uzupełniającym randomizowane kontrolowane badania, w których informacje są rejestrowane w obserwacyjny sposób, w naturalnym, niekontrolowanym otoczeniu. Randomizowane badania kliniczne cechują pewne ograniczenia wynikające głównie z tego, iż w tego typu badaniach istnieją ścisłe kryteria włączenia i wyłączenia, które mają na celu zapewnić jednorodność ocenianej populacji. W związku z tym, populacja badań nie zawsze odzwierciedla praktykę kliniczną lub ogół wskazanej populacji, która często jest mniej jednorodna niż ta w ścisłe

kontrolowanych badaniach klinicznych. Ponadto, badania efektywności praktycznej poszerzają ogląd bezpieczeństwa leczenia, które nie jest nadzorowane w warunkach badania klinicznego.

Zidentyfikowano łącznie 21 badań z zakresu efektywności praktycznej dotyczących zastosowania czterowalentnej szczepionki przeciw HPV (4vHPV). Poszukiwano badań, w których uwzględniano populację kobiet (lub populację mieszaną, w przypadku, gdy wyodrębniono dane dla subpopulacji kobiet), nie stosowano natomiast w czasie selekcji badań ograniczeń ze względu na wiek pacjentek oraz liczbę dawek szczepionki (dwie lub trzy dawki). W żadnym z badań nie określono testowanej hipotezy ani nie podano kryteriów włączenia do badania, jako że badania miały charakter obserwacyjny i opierały się retrospektywnie na danych z rejestrów i medycznych baz danych.

Podsumowanie metodyki poszczególnych badań oraz wyników w nich uzyskanych przedstawiono w Tab. 5. poniżej. Badania podzielono na 5 kategorii tematycznych ze względu na cel badania, a następnie, w ramach poszczególnych kategorii badania uwzględniono w porządku alfabetycznym. Rozwinięcie skrótów i akronimów zawartych w tabeli znajduje się na jej końcu. Syntetyczne podsumowanie wniosków płynących ze zidentyfikowanych opracowań przedstawiono w podrozdziale 3.3.

Tab. 4. Podsumowanie charakterystyki i wyników badań z zakresu efektywności praktycznej.

Kod badania, kraj	Cel i metodyka badania	Populacja i czas obserwacji	Wyniki i wnioski
Ocena efektywności szczepienia przeciw HPV			
Guo 2015 (USA)	<p>Cel Ocena efektywności szczepienia 4vHPV.</p> <p>Metody W ramach badania wykorzystano dane zebrane na podstawie kwestionariusza dotyczącego oceny zdrowia i odżywiania, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Próbki wymazów z pochwy analizowano pod kątem DNA HPV za pomocą konsensusowej reakcji łańcuchowej polimerazy L1, a następnie hybrydyzacji specyficznej dla typu. Modele wieloczynnikowej regresji logistycznej kontrolujące cechy socjodemograficzne i zachowania seksualne zastosowano do porównania występowania HPV specyficznego dla typu u kobiet zaszczepionych i niezaszczepionych.</p>	<p>Populacja Zaszczepione (N=177) i niezaszczepione (N=701) kobiety w wieku od 20 do 26 lat.</p> <p>Czas obserwacji Od 2007 do 2012 roku.</p>	<p>Wyniki Ogółem 21,4% młodych dorosłych kobiet ankietowanych przez NHANES w latach 2007-2012 otrzymało szczepionkę przeciw HPV. Zaszczepione kobiety miały mniejszą częstość występowania szczepionych typów HPV niż kobiety niezaszczepione (7,4% vs 17,1%, wskaźnik chorobowości 0,43, 95% CI: 0,21; 0,88). Częstość występowania typów niezaszczepionych wśród kobiet wysokiego ryzyka była większa wśród zaszczepionych kobiet niż kobiet niezaszczepionych (52,1% vs 40,4%, wskaźnik chorobowości 1,29, 95% CI: 1,06; 1,57), ale różnica ta została zmniejszona po skorygowaniu o zmienne dotyczące zachowań seksualnych (skorygowany wskaźnik chorobowości 1,19; 95% CI: 0,99; 1,43).</p> <p>Wnioski Wykazano efektywność szczepienia wobec szczepów objętych szczepionką. Szczepienie przeciwko wirusowi HPV było skuteczne przeciwko wszystkim 4 typom HPV u młodych kobiet zaszczepionych po 12. roku życia. Jednak zaszczepione kobiety miały większą częstość występowania typów niezaszczepionych wysokiego ryzyka, co sugeruje, że mogą odnieść korzyści z nowszych szczepionek obejmujących dodatkowe typy.</p>
Wendland 2021 (Brazylia)	<p>Cel Ocena efektywności szczepienia 4vHPV.</p> <p>Metody Badanie oparto na próbie kobiet z całego kraju w wieku 16-25 lat korzystających z systemu opieki zdrowotnej w Brazylii.</p>	<p>Populacja Kobiety (N=5945) w wieku 16-25 lat ze 119 ośrodków zdrowia w całej Brazylii.</p> <p>Czas obserwacji Pomiędzy wrześniem 2016 a listopadem 2017 roku.</p>	<p>Wyniki Ogółem 11,92% (95% CI: 10,65; 13,20) uczestników zgłosiło, że zostało zaszczepionych. Częstość szczepień była najwyższa u kobiet w wieku 16-17 lat, przy czym wskaźnik szczepień maleł wraz z wiekiem, a zaszczepione kobiety częściej należały do grupy o wysokim statusie społeczno-ekonomicznym. Zastosowanie szczepionki czterowalentnej zmniejszyło liczbę infekcji HPV typu 6, 11, 16 i 18 o 56,78%, od 15,64% u kobiet niezaszczepionych do 6,76% u kobiet zaszczepionych (p<0,01), nawet po uwzględnieniu korekty wieku. Osoby, które otrzymały szczepionkę, miały niższy poziom HPV 16 (2,34% zaszczepionych vs 8,91% niezaszczepionych, p<0,01) i 6 (2,06% vs 5,77%, p<0,01). Ponadto zaobserwowano wyższy odsetek typów HPV wysokiego ryzyka innych niż HPV 16 i 18</p>

Kod badania, kraj	Cel i metodyka badania	Populacja i czas obserwacji	Wyniki i wnioski
			(40,47% wśród osób zaszczepionych w porównaniu z 32,63% wśród osób niezaszczepionych, $p < 0,01$). Wnioski Podsumowując, wyniki tego badania potwierdzają skuteczność szczepień przeciwko HPV w Brazylii.
Ocena skuteczności szczepienia względem zapobiegania występowaniu chorób szyjki macicy			
Baldur-Felskov 2014 (Dania)	Cel Ocena skuteczności szczepionki poprzez porównanie trendów częstości występowania zmian chorobowych szyjki macicy przed i po wprowadzeniu szczepienia. Metody Przypadki zmian chorobowych szyjki macicy zidentyfikowano na podstawie narodowego banku danych dotyczących patologii. Współczynniki zapadalności w zależności od wieku oszacowano dla sześciu grup wiekowych, a do obliczenia szacunkowej wartości rocznej zastosowano regresję Poissona (EAPC).	Populacja Kobiety w wieku 12-27 lat (N=ok. 1 200 000 rocznie). Czas obserwacji Analiza przeprowadzona pomiędzy 2000 a 2010 rokiem.	Wyniki Częstość występowania atypii lub oraz śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia 2. lub gorszego wzrosła we wszystkich grupach wiekowych w latach 2000-2010. Po wprowadzeniu do program szczepień czterowalentnej szczepionki przeciw HPV, występowanie atypii zmniejszyło się istotnie u kobiet w wieku poniżej 18 lat (EAPC - 33,4%; 95% CI -49,6; -12,0) i u kobiet w wieku 18-20 lat (EAPC -12,6%; 95% CI -19,3; -5,3). Zapadalność na CIN2 również istotnie zmniejszyła się u kobiet w wieku 18-20 lat (EAPC -14,8%; 95% CI -21,6; -7,5) w latach 2010-2013, ale nie stwierdzono istotnego spadku w starszych grupach wiekowych. Wnioski Częstość występowania zmian szyjki macicy zmniejszyła się znacząco w grupach wiekowych z wysokim odsetkiem zaszczepionych przeciwko HPV, co wskazuje na wczesny efekt szczepienia przeciwko HPV.
Herweijer 2016 (Szwecja)	Cel Ocena skuteczności szczepienia 4wHPV względem CIN2+ i CIN3+. Metody Narodowe badanie populacyjne. Dane zbierano w oparciu o szwedzkie narodowe rejestry opieki zdrowotnej. Zastosowano regresję Poissona celem oszacowania współczynników zapadalności (IRR, ang. <i>Incidence Rate Ratios</i>) i efektywności szczepienia $[(1-IRR) \times 100\%]$. Zestawiono wyniki dla w pełni zaszczepionych oraz niezaszczepionych. IRR skorygowano o wiek, edukację rodzicielską i stratyfikowano ze względu na wiek inicjacji szczepienia.	Populacja Szwedzkie dziewczynki i kobiety w wieku 13-29 lat (N=1 333 691). Czas obserwacji Od 1 stycznia 2006 do 31 grudnia 2013.	Wyniki Skuteczność wobec CIN2+ wyniosła 75% (IRR = 0,25, 95% CI = 0,18-0,35) dla osób rozpoczynających szczepienie przed 17 rokiem życia oraz 46% (IRR = 0,54, 95% CI = 0,46-0,64) i 22% (IRR = 0,78, 95% CI = 0,65-0,93) dla osób rozpoczynających szczepienie w wieku odpowiednio 17-19 lat i 20-29 lat. Skuteczność szczepionki przeciwko CIN3+ była podobna do skuteczności szczepionki przeciwko CIN2+. Wnioski Odnotowano skuteczność szczepienia 4wHPV względem występowania CIN2+ i CIN3+.
Innes 2020 (Nowa Zelandia)	Cel Ocena wpływu szczepienia 4wHPV na profilaktykę chorób szyjki macicy. Metody Retrospektywne badanie populacyjne w oparciu o dane pochodzące z Narodowego Rejestru Szczepień i Narodowego Rejestru Programu Profilaktycznego Szyjki Macicy.	Populacja Kobiety urodzone pomiędzy 1990 a 1994 rokiem, z cytologią lub histologią szyjki macicy pobraną w wieku 20-24 lat (N=104 313). Czas obserwacji Od 1 stycznia 2010 do 31 grudnia 2015.	Wyniki Uwzględniono N = 104 313 kobiet (376 402 osobolat obserwacji). Częstość cytologii wysokiego stopnia była niższa u zaszczepionych kobiet (co najmniej jedna dawka przed 18 rokiem życia) niż u niezaszczepionych kobiet (8,5 vs 11,3 na 1000 osobolat [p1000py], współczynnik zapadalności [IRR=0,75], 95% CI: 0,70; 0,80, $p < 0,001$). Częstość występowania histologii o wysokim stopniu złośliwości była niższa u zaszczepionych kobiet niż u kobiet niezaszczepionych (6,0 vs 8,7 p1000py, IRR=0,69, 95% CI: 0,64; 0,75, $p < 0,001$). Nie było dowodów na różnicę w częstości występowania wysokiego stopnia histologii między kobietami Europejczykami i Maorysami ogółem, ani też biorąc pod uwagę status szczepień. Wnioski Przyjęcie przynajmniej jednej dawki czterowalentnej szczepionki przeciw HPV przed 18. rokiem życia wiązało się z 25% mniejszą częstością cytologii wysokiego stopnia i o 31% mniejszą częstością występowania histologii wysokiego stopnia u kobiet w wieku 20-24 lat.
Righolt 2019 (Kanada)	Cel Ocena skuteczności szczepienia. Metody	Populacja Kobiety w wieku co najmniej 9 lat zamieszkałe w Manitobie, w Kanadzie (N=31 442).	Wyniki Wśród uczestników w wieku 14-17 lat, u których po włączeniu do badania wykonano cytologię Pap, skorygowane szacunki VE 4wHPV wynosiły

Kod badania, kraj	Cel i metodyka badania	Populacja i czas obserwacji	Wyniki i wnioski
	<p>Badanie w oparciu o rutynowo zbierane dane populacyjne z poziomu pacjenta. Kobiety w wieku ≥ 9 lat, które otrzymały szczepionkę 4VHPV w Manitobie (Kanada) między 1 września 2006 a 31 marca 2013 (N = 31 442) dopasowano pod względem wieku i miejsca zamieszkania do maksymalnie trzech niezaszczepionych kobiet. Modele proporcjonalnego hazardu Coxa zastosowano do oszacowania VE 4VHPV względem zmian śródnamłonkowych o wysokim stopniu złośliwości (HSIL) i niskim stopniu złośliwości (LSIL) oraz atypowych komórek płaskonabłonkowych o nieokreślonym znaczeniu (ASCUS).</p>	<p>Czas obserwacji Od 1 września 2006 do 31 marca 2013.</p>	<p>odpowiednio 30% (17-58%) i 36% (21-48%) w stosunku do wykrycia HSIL i LSIL. Nie było jednak dowodów na skuteczność programu wśród kobiet zaszczepionych w wieku ≥ 18 lat i wśród kobiet z nieprawidłową cytologią w wywiadzie, które w większości były szczepione w ramach programu wysokiego ryzyka. Szacunki dotyczące VE kobiet zaszczepionych w ramach programu szkolnego są zgodne z oczekiwanymi korzyściami ze szczepienia 4VHPV. Nie stwierdzono podobnych korzyści wśród kobiet zaszczepionych w starszym wieku i tych z nieprawidłowościami cytologicznymi, które były celem programu wysokiego ryzyka. Dalsze wysiłki powinny być ukierunkowane na osiągnięcie wyższego odsetka zaszczepionych osób w wieku przed dojrzwania, przed rozpoczęciem aktywności seksualnej.</p> <p>Wnioski Potwierdzono skuteczność szczepienia 4VHPV.</p>
Rodriguez 2020 (USA)	<p>Cel Skuteczność szczepienia 4VHPV względem zapobiegania chorobom szyjki macicy.</p> <p>Metody Retrospektywne badanie z dopasowanymi kohortami w oparciu o dane administracyjne z bazy danych Optum's Clinformatics DataMart Database.</p>	<p>Populacja Kobiety w wieku 9-26 lat, które otrzymały co najmniej 1 dawkę 4VHPV (N=133 082, z czego N=66 541 zaszczepionych i N=66 541 niezaszczepionych).</p> <p>Czas obserwacji Pomiędzy styczniem 2006 i czerwcem 2015.</p>	<p>Wyniki Pacjentki stratyfikowano wg liczby dawek szczepionki i wieku rozpoczęcia szczepienia. Wśród osób w wieku od 15 do 19 lat współczynnik ryzyka (HR) dla cytologii o wysokim stopniu złośliwości w grupie 3-dawkowej wyniósł 0,84 (95% CI: 0,73; 0,97), natomiast HR dla histologicznie potwierdzonej przedinwazyjnej choroby szyjki macicy dla 1, 2 i 3 dawek wynosiły odpowiednio 0,64 (95% CI: 0,47; 0,88), 0,72 (95% CI: 0,54; 0,95) i 0,66 (95% CI: 0,55; 0,80).</p> <p>Wnioski Przyjęcie 1, 2 lub 3 dawek szczepionki przeciwko wirusowi HPV przez kobiety w wieku od 15 do 19 lat wiązało się z niższą częstością występowania przedinwazyjnej choroby szyjki macicy w porównaniu z niezaszczepionymi kobietami, co przemawia za stosowaniem jakiegokolwiek szczepionki przeciwko wirusowi HPV w zmniejszaniu ryzyka choroby.</p>
Silverberg 2018 (USA)	<p>Cel Ocena skuteczności szczepienia 4VHPV względem zapobiegania chorobom szyjki macicy.</p> <p>Metody Oceniono ryzyko śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy 2, 3, gruczolakoraka in situ lub raka (CIN2+ i CIN3+) na podstawie wcześniejszego statusu szczepienia HPV, wieku pierwszej dawki i liczby dawek wśród kobiet uczestniczących w programie badań przesiewowych w ramach dużego zintegrowanego systemu opieki zdrowotnej. Przeprowadzono badanie kliniczno-kontrolne (ang. <i>case-control</i>).</p>	<p>Populacja Kobiety z CIN2+ (N=4357) i grupa kontrolna (N=21 773) w wieku do 26 lat w momencie zaszczepienia.</p> <p>Czas obserwacji Pomiędzy styczniem 1995 i czerwcem 2014.</p>	<p>Wyniki W badanej populacji najmłodszy wiek pierwszego szczepienia wynosił 14 lat. Jedna lub więcej dawek szczepionki przeciw HPV zapewniło ochronę przed CIN2+ (RR=0,82; 95% CI: 0,73; 0,93) i CIN3+ (RR=0,77; 95% CI: 0,64; 0,94). Najsilniejszą ochronę przeciw CIN2+ zaobserwowano u kobiet, które otrzymały ≥ 3 dawki szczepionki w wieku 14-17 lat przy pierwszej dawce (RR=0,52; 95% CI: 0,36; 0,74) oraz wśród kobiet, które otrzymały ≥ 3 dawki szczepionki w wieku 18-20 lat przy pierwszej dawce (RR=0,65; 95% CI: 0,49; 0,88). Brak istotnej ochrony obserwowano u kobiet w wieku 21 lat i starszych przy podaniu pierwszej dawki (RR=0,94; 95% CI: 0,81; 1,09). Wnioski były podobne dla CIN3+, ale z silniejszymi RR dla kobiet z ≥ 3 dawkami szczepionki w wieku 14-17 lat przy pierwszej dawce (RR=0,27; 95% CI: 0,13; 0,56) i wśród kobiet z ≥ 3 dawkami szczepionki w wieku 18-20 lat przy pierwszej dawce (RR=0,59; 95% CI: 0,36; 0,97).</p> <p>Wnioski Podsumowując, czterowalentne szczepienie przeciwko wirusowi HPV w 3 dawkach było skuteczne przeciwko CIN2+ i CIN3+ u dziewcząt i kobiet w wieku 14-20 lat w momencie podania pierwszej dawki szczepionki, ale nie u kobiet w wieku 21 lat i starszych w momencie otrzymania pierwszej dawki szczepienia.</p>
Smith 2015 (Kanada)	<p>Cel Skuteczność szczepienia 4VHPV względem prewencji chorób szyjki macicy.</p> <p>Metody</p>	<p>Populacja Dziewczęta w 8 klasie (N=260 493, z czego N=131 781 niezaszczepionych i N=128 712 zaszczepionych).</p> <p>Czas obserwacji</p>	<p>Wyniki Zidentyfikowano 2436 przypadków dysplazji i 400 przypadków AGW. Szczepienie istotnie zmniejszyło częstość występowania dysplazji o 5,70 na 1000 dziewcząt (95% CI: 29,91; 21,50), co odpowiada względnemu zmniejszeniu o 44% (RR=0,56; 95% CI: 0,36; 0,87). Kwalifikowalność do programu miała</p>

Kod badania, kraj	Cel i metodyka badania	Populacja i czas obserwacji	Wyniki i wnioski
	W badaniu wykorzystano dane z administracyjnych baz danych zdrowotnych z Ontario w Kanadzie, spośród których wyodrębniono kohortę dziewcząt w 8 klasie przed i po wprowadzeniu program szczepień.	Pomiędzy 2005 i 2007 rokiem w przypadku populacji niezaszczepionej oraz pomiędzy 2007 i 2009 rokiem w przypadku populacji zaszczepionej.	również istotny wpływ ochrony wobec dysplazji: RD=22,32/1000 (95% CI: 24,02; 20,61); RR=0,79 (95% CI: 0,66; 0,94). Wyniki sugerowały zmniejszenie AGW przypisane szczepieniu (RD=20,83/1000, 95% CI: 22,54; 0,88; RR=0,57, 95% CI: 0,20; 1,58) i kwalifikowalności do programu (RD=20,34/1000, 95% CI: 21,03; 0,36; RR 0,81, 95% CI: 0,52; 1,25). Wnioski Badanie to dostarcza mocnych dowodów na wczesne korzyści ze szczepienia 4HPV wśród dziewcząt w wieku od 14 do 17 lat.
Ocena skuteczności szczepienia względem zapobiegania występowaniu brodawek narządów płciowych			
Baandrup 2013 (Dania)	Cel Celem badania było określenie wpływu szczepienia 4HPV na zapadalność na brodawki narządów płciowych. Metody Na podstawie duńskiego rejestru pacjentów zidentyfikowano wszystkie hospitalizacje i konsultacje ambulatoryjne dotyczące brodawek narządów płciowych. Dania zapewnia czterowalentną szczepionkę przeciw HPV wszystkim 12-letnim dziewczętom od 2009 r. oraz dodatkowe szczepienia dziewczętom w wieku do 15 lat od 2008 r., które obejmują od 80% do 85% zaszczepionych. Określono częstość występowania brodawek w Danii od 1996 r., koncentrując się na okresie po uzyskaniu pozwolenia na szczepienie przeciwko HPV (październik 2006).	Populacja Kobiety w wieku 12-27 lat. Czas obserwacji Analiza przeprowadzona pomiędzy styczniem 1995 i lipcem 2011.	Wyniki Ogólna częstość występowania brodawek u kobiet wzrosła znacząco do 2007 r., po czym nastąpił średni roczny spadek o 3,1% (95% CI: -5,5; -0,7). U mężczyzn zapadalność wzrastała o 6,2% rocznie od 2004 r. (95% CI: 4,6; 7,8). Uwzględniając wiek, znaczący spadek zaobserwowano tylko w przypadku młodych kobiet, zwłaszcza w wieku od 16 do 17 lat, u których brodawki zostały praktycznie wyeliminowane (średnia roczna zmiana w procentach, -45,3%; 95% CI: -55,8; -33,3). Częstość występowania chłamydii narządów płciowych, kity i rzeżączki była stabilna lub wzrastała w badanym okresie. Wnioski Częstość występowania brodawek znacznie spadła wśród kobiet z wysokim odsetkiem zaszczepionych przeciwko HPV, co wskazuje na wpływ krajowego programu szczepień przeciwko HPV.
Blomberg 2015 (Dania)	Cel Ustalenie wpływu szczepienia 4HPV na zapadalność na brodawki narządów płciowych. Metody Z rejestrów populacyjnych zidentyfikowano wszystkie dziewczęta w Danii urodzone w latach 1985-1999, dla których uzyskano informacje o szczepieniach przeciwko wirusowi HPV. Kohortę obserwowano pod kątem występowania brodawek narządów płciowych w latach 2006-2012. Współczynniki zapadalności (IRR) zostały obliczone poprzez regresję Poissona w celu określenia różnic we współczynnikach występowania brodawek na podstawie liczby dawek szczepionki.	Populacja Wszystkie zaszczepione dziewczynki i kobiety. Spośród 550 690 dziewcząt w kohorcie 361 734 zostało zaszczepionych. Spośród nich 25,9% zostało zaszczepionych dwukrotnie, a 58,8% trzy razy. Czas obserwacji Od października 2006 do grudnia 2012.	Wyniki Ryzyko wystąpienia brodawek zmniejszyło się znacząco z każdą dodatkową dawką szczepionki. W przypadku dziewcząt, które otrzymały dwie dawki, wydłużenie odstępu między dawkami zmniejszyło częstość występowania brodawek. W porównaniu z 2-miesięcznym odstępem częstość występowania brodawek zmniejszyła się o 45% (95% CI: 20; 62), 55% (95% CI: 35; 69) i 63% (95% CI: 44; 75) w odstępie 4, 5 i 6 miesięcy. IRR dwóch w porównaniu z trzema dawkami był bliski 1 z przerwą około sześciu miesięcy między pierwszą i drugą dawką. Wnioski Wydaje się, że przy pierwotnym harmonogramie szczepień podanie trzech dawek jest niezbędne do uzyskania pełnej ochrony przed brodawkami. Schemat dwudawkowy może być również skuteczny, jeśli odstęp między dawkami zostanie wydłużony do około sześciu miesięcy, chociaż długoterminowa skuteczność tego schematu nie jest znana.
Navarro-Illana 2017 (Walencja, Hiszpania)	Cel Ocena skuteczności szczepienia przeciw HPV w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych. Metody Populacyjne badanie przy użyciu danych z medycznych baz danych.	Populacja Dziewczęta i kobiety w wieku od 14 do 19 lat zarejestrowane w Walencji (N=279 787). Czas obserwacji Od stycznia 2009 roku do grudnia 2014 roku.	Wyniki Odnotowano 612 przypadków brodawek narządów płciowych. Ogólny współczynnik zapadalności wyniósł 75,8/100 000 osobolat (95% CrI: 69,7; 81,8). Odnotowano spadek częstości występowania brodawek narządów płciowych, gdy kandydatki do zaszczepienia czterowalentną szczepionką przeciw HPV osiągnęły wiek 18 lat (w 2012 r.) w porównaniu z latami poprzednimi. Częstość występowania brodawek genitalnych u niezaszczepionych kobiet i tych, które otrzymały szczepionkę biwalentną, była

Kod badania, kraj	Cel i metodyka badania	Populacja i czas obserwacji	Wyniki i wnioski
			wyższa niż u dziewcząt oraz kobiet, które otrzymały czterowalentną szczepionkę przeciw HPV. Skuteczność schematu trzech dawek czterowalentnej szczepionki HPV wynosiła 77% (95% CrI: 66; 85), podczas gdy skuteczność pojedynczej dawki wynosiła 61% (95% CrI: 20; 87). Nie stwierdzono skuteczności przy pełnym cyklu szczepień dwuwalentną szczepionką przeciw HPV. Wnioski Trzy dawki czterowalentnej szczepionki przeciw HPV były skuteczne w zwalczaniu brodawek narządów płciowych w populacji badania. Co więcej, przy małej liczbie szczepień częstość występowania brodawek narządów płciowych zmniejszyła się tylko u zaszczepionych.
Petráš 2015 (Czechy)	Cel Ocena skuteczności szczepienia przeciw HPV w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych. Metody Badanie oparto na populacyjnym, przekrojowym badaniu kwestionariuszowym.	Populacja Dziewczęta i kobiety w wieku od 16 do 40 lat losowo wybrane z populacji czeskiej (N=19 199, z czego N=1086 zaszczepionych 4vHPV). Czas obserwacji Od stycznia 2013 do marca 2014.	Wyniki Występowanie brodawek było istotnie zmniejszone o 90,6% (95% CI: 80,1; 95,6) u zaszczepionych kobiet co najmniej rok po zakończeniu szczepienia 4vHPV w porównaniu z kobietami niezaszczepionymi. Nawracające występowanie brodawek na poziomie 1,1% (95% CI: 0,0; 5,9) i 10,9% (95% CI: 9,1; 12,9) odpowiednio u zaszczepionych i niezaszczepionych kobiet, u których wcześniej występowały brodawki skutkowało skutecznością szczepionki na poziomie 89,0% (95% CI: 38,6; 98,0). Wyraźny silny efekt ochronny szczepienia 4vHPV u kobiet, które miały partnera seksualnego z brodawkami, wykazał bardzo niski skorygowany względem wieku iloraz szans 0,02 (95% CI: 0,01; 0,10) w porównaniu z kobietami nieimmunizowanymi. Wnioski Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia brodawek narządów płciowych w populacji ogólnej oraz w populacjach o podwyższonym ryzyku, należy przeprowadzić szczepienie 4vHPV.
Ocena skuteczności względem zapobiegania występowaniu kłykcin kończystych			
Lamb 2017 (Szwecja)	Cel Ocena skuteczności szczepienia 4vHPV względem zapobiegania kłykcinom kończystym. Metody Otwarte badanie kohortowe w oparciu o dane z Narodowego Rejestru.	Populacja Dziewczęta i kobiety rozpoczynające szczepienie 4vHPV przed 20 rokiem życia w latach 2006 - 2012. Badana kohorta obejmowała 264 498 dziewcząt, z których 72 042 otrzymało dwie dawki szczepionki 4vHPV, a 185 456 otrzymało wszystkie trzy dawki. Czas obserwacji Od 2006 do 2012 roku.	Wyniki W przypadku dziewcząt, które po raz pierwszy zaszczepiono dwiema dawkami przed ukończeniem 17 lat, IRR dla kłykcin przez 0-3 miesiące między pierwszą a drugą dawką wynosił 1,96 (95% CI: 1,43; 2,68) w porównaniu ze standardowym schematem trzech dawek. IRR wynosił 1,27 (95% CI: 0,63; 2,58) i 4,36 (95% CI: 2,05; 9,28) po podaniu dwóch dawek w odstępie odpowiednio 4-7 miesięcy i 8+ miesięcy pomiędzy dawkami. W przypadku kobiet zaszczepionych po raz pierwszy po ukończeniu 17 lat, szczepienie dwiema dawkami szczepionki qHPV i 0-3 miesiące pomiędzy dawkami wiązało się z IRR wynoszącym 2,12 (95% CI: 1,62; 2,77). Dla odstępu 4-7 miesięcy pomiędzy dawkami, IRR nie różniło się statystycznie istotnie od standardowego schematu trzech dawek (IRR = 0,81, 95% CI: 0,36; 1,84). Dla kobiet w przypadku których odstęp między dawkami 1 i 2 wynosił powyżej 8 miesięcy, IRR wyniósł 3,16 (95% CI: 1,40; 7,14). Wnioski Schemat dwudawkowy szczepionki 4vHPV z 4-7 miesiącami przerwy między pierwszą a drugą dawką może być tak samo skuteczny przeciwko kłykcinom u dziewcząt i kobiet rozpoczynających szczepienie w wieku poniżej 20 lat, jak schemat trzech dawek. Wyniki tego ogólnokrajowego badania potwierdzają dane dotyczące immunogenności z badań klinicznych.
Ocena bezpieczeństwa szczepienia 4vHPV			
Bonaldo 2019 (Włochy)	Cel Ocena bezpieczeństwa szczepienia 4vHPV. Metody Zebrano wszystkie raporty w VAERS dotyczące szczepień przeciwko HPV. Analizę nieproporcjonalności	Populacja Kobiety i mężczyźni niezależnie od wieku. Dane w podziale na przedziały wiekowe oraz wg płci. Czas obserwacji Od stycznia 2007 do grudnia 2017.	Wyniki W ciągu 10 lat w VAERS uzyskano 55 356 raportów o AEFI związanej ze szczepionkami HPV, co odpowiada 224 863 parom szczepień. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło szczepionki Gardasil (n = 42 244). Dwa zdarzenia częściej zgłaszane i statystycznie istotne dla szczepionek przeciwko HPV to zawroty głowy (n = 6259; ROR = 2,60; 95% CI: 2,53; 2,66) i omdlenie (n = 6004; ROR = 6,28;

Kod badania, kraj	Cel i metodyka badania	Populacja i czas obserwacji	Wyniki i wnioski
	przeprowadzono z zastosowaniem współczynnika szans raportowania (ROR) z 95% przedziałem ufności.		95% CI: 6, 12; 6, 44). Trendy spontanicznego raportowania i wyszukiwań w Google nakładają się. Wnioski Podsumowując, analiza AEFI wykazała, że najczęściej zgłaszane zdarzenia nie były poważne i zostały wymienione w charakterystyce produktu leczniczego.
Cramon 2017 (Dania)	Cel Ocena bezpieczeństwa szczepienia 4vHPV. Metody Przeprowadzono retrospektywne, opisowe badanie. Pacjenci wypełnili kwestionariusz, wypełnili wywiad lekarza i otrzymali standardowe badanie przedmiotowe i laboratoryjne.	Populacja 200 pacjentów płci żeńskiej. Mediana wieku w chwili skierowania wynosiła 22 (IQR: 19, 5-26) lat, a mediana wieku pierwszego szczepienia 14 lat (IQR: 12-21). Czas obserwacji Od marca 2015 do października 2016.	Wyniki Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były bóle głowy (93%), zmęczenie (93%) i zawroty głowy podczas wstawiania (90%). Mediana objawów u każdego pacjenta wynosiła 15. U pięciu pacjentów (2,5%) rozpoznano zespół częstoskurczu ortostatycznego posturalnego (POTS). Spośród wszystkich pacjentów, 183 (91,5%) zakończyło udział w badaniu bez diagnozy somatycznej, jednego pacjenta (0,5%) poddano leczeniu z powodu zaburzenia czynnościowego, a 11 pacjentów (5,5%) było nadal w trakcie diagnostyki w momencie zakończenia niniejszego badania. Wnioski Pacjenci zgłaszali szeroki zakres objawów. Stwierdzono ogólnie niską częstość występowania POTS. Należy dalej zbadać, czy ci pacjenci mogą cierpieć na zaburzenia czynnościowe, a nie na niepożądane działania związane ze szczepionką.
Kim 2020 (Korea)	Cel Ocena bezpieczeństwa szczepienia 4vHPV. Metody Analiza bezpieczeństwa w oparciu o koreański system raportowania zdarzeń niepożądanych (KAERS). Pary szczepionka-AE zostały wygenerowane i przeanalizowano charakterystykę wszystkich zgłoszonych zdarzeń niepożądanych. Sygnaty zostały wyprowadzone przy użyciu metody nieproporcjonalności algorytmów detekcji sygnałów (raportowanie ilorazów szans i komponentu informacyjnego).	Populacja Pacjenci otrzymujący czterwartelną szczepionkę (N=2686) i dwuwartelną szczepionkę (N=1994). Pacjentów podzielono na kategorie ze względu na przedziały wiekowe Czas obserwacji Od stycznia 2007 do grudnia 2016.	Wyniki Spośród wszystkich 2566 zgłoszeń AE związanych ze szczepieniami przeciwko HPV, 2686 i 1994 to pary szczepionka-AE odpowiednio dla 4vHPV i 2vHPV. W przypadku obu szczepionek najczęstszymi AE były reakcje w miejscu podania, ale częściej zgłaszano je w przypadku szczepionki 2vHPV. Charakterystyka AE poza miejscem podania między dwiema szczepionkami była ogólnie podobna, ale ogólnoustrojowe AE, takie jak gorączka i zmęczenie, były częstsze w przypadku szczepionki bHPV. Drżenie, wysypka, ból oka, miopatię i niewydolność krążenia odnotowano zarówno w przypadku szczepionki 4vHPV, jak i 2vHPV. Wnioski Zarówno reakcje w miejscu podania, jak i ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane występowały nieco częściej w przypadku szczepionki 2vHPV niż w przypadku szczepionki 4vHPV. Może to być spowodowane odpowiedzią immunologiczną indukowaną przez adiuwanty zawarte w szczepionkach.
Mauro 2019 (Brazylia)	Cel Ocena bezpieczeństwa szczepienia 4vHPV. Metody Retrospektywne, opisowe badanie zdarzeń niepożądanych, które miały miejsce po szczepieniu przeciwko wirusowi HPV, zgłoszonych do systemu informacji o zdarzeniach niepożądanych po szczepieniu (AEFI, ang. <i>Adverse Events Following Immunization</i>) w stanie Sao Paulo.	Populacja Młode kobiety zaszczepione przeciwko HPV, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane. Średnia wieku wyniosła 11,8 a mediana - 12 lat (min. 9 i max. 29 lat, przy czym tylko jedna kobieta miała 29 lat, a pozostałe miały poniżej 15 lat). Czas obserwacji Od marca 2014 do grudnia 2016.	Wyniki W okresie 3 lat podano 3 390 376 dawek szczepionki przeciwko HPV i zarejestrowano 465 zgłoszeń AEFI dot. 1378 zdarzeń. Częstość zgłaszania wynosiła 13,72 na 100 000 podanych dawek szczepionki. Zgłoszenia osiągnęły szczyt w pierwszym roku programu. Najczęstszym AEFI było omdlenie, z 5,7 zgłoszeniami na 100 000 podanych dawek, a następnie zawroty głowy, złe samopoczucie, ból głowy i nudności. Ogółem 39 przypadków AEFI (8,4%) sklasyfikowano jako ciężkie, z częstością zgłaszania 1,15 na 100 000 podanych dawek szczepionki. Większość przypadków została sklasyfikowana jako ciężka z powodu hospitalizacji. Wśród nich były przypadki zespołu Guillain-Barré, zakrzepicy żył głębokich, drgawek i poronień. Wszystkie młode kobiety wyzdrowiały bez następstw. Wnioski Dane są zgodne z danymi z innych krajów i potwierdzają bezpieczeństwo szczepionek przeciwko HPV.
Phillips 2020 (Australia)	Cel Ocena bezpieczeństwa szczepienia 4vHPV. Metody	Populacja Kobiety i mężczyźni początkowo w wieku od 12 do 13 lat, a następnie, w ramach poszerzenia program, kobiety w wieku 14-26 lat i mężczyźni w wieku 14-15 lat.	Wyniki Po dziewięciu milionach dawek szczepionki 4vHPV podanych w Australii zidentyfikowano 4551 zgłoszeń AE. Surowy wskaźnik zgłaszania wynosił 39,8 na 100 000 dawek w kohortach objętych refundacją, z wyłączeniem okresu wzmocnionego nadzoru.

Kod badania, kraj	Cel i metodyka badania	Populacja i czas obserwacji	Wyniki i wnioski
	Badanie dotyczące bezpieczeństwa w oparciu o dane z 11 lat po rejestracji.	Czas obserwacji Od kwietnia 2007 do grudnia 2017.	Zgłoszona częstość omdleń u mężczyzn i kobiet w wieku od 12 do 13 lat wynosiła 29,6 na 100 000 dawek podczas wzmocnionego nadzoru i 7,1 na 100 000 dawek w pozostałym okresie badania; wskaźniki omdleń były wyższe u młodszych w porównaniu do starszych nastolatków. Odsetek przypadków anafilii (0,32 na 100 000 dawek) był zgodny z opublikowanymi wartościami. Inne AESI, w tym choroba autoimmunologiczna, ortostatyczny zespół częstoskurczu posturalnego, pierwotna niewydolność jajników, zespół Guillain-Barré, zespół bólowy i żylna choroba zakrzepowozatorowa, były zgłaszane z małą częstością, a analiza nie ujawniła nieoczekiwanych wzorców, które sugerowałyby związek przyczynowy. Wnioski Rzadko zgłaszano AESI, poza omdleniami. Wyższy odsetek omdleń wśród młodszych nastolatków wskazuje na potrzebę opracowania protokołów postępowania w celu zapobiegania urazom związanym z omdleniami. Analiza tego dużego zbioru danych w kraju o wysokim stosowaniu szczepionek, obejmująca okres wzmoczonego nadzoru, potwierdza profil bezpieczeństwa 4HPV.
Scheller 2015 (Dania, Szwecja)	Cel Określenie, czy 4HPV ma związek ze zwiększonym ryzykiem stwardnienia rozsianego i innych chorób demielinizacyjnych. Metody Badanie oparto na danych z narodowych rejestrach.	Populacja Kobiety w wieku 10-44 lat (N=3 983 824). Czas obserwacji Pomiędzy 1 października 2006 i 31 grudnia 2012 roku.	Wyniki W badaniu wzięły udział 3 983 824 kobiety, spośród których 789 082 otrzymało łącznie 1 927 581 dawek szczepionki qHPV. W trakcie obserwacji zidentyfikowano 4322 przypadki stwardnienia rozsianego i 3300 przypadków innych chorób demielinizacyjnych, z czego odpowiednio 73 i 90 wystąpiło w okresie ryzyka. W analizie kohortowej nie stwierdzono zwiększonego ryzyka stwardnienia rozsianego (surowe wskaźniki zachorowalności, 6,12 zdarzeń/100 000 osobołat [95% CI: 4,86; 7,69] i 21,54 zdarzeń/100 000 osobołat [95% CI: 20,90; 22,20] dla okresów szczepionych i nieszczepionych; skorygowany współczynnik częstości 0,90 [95% CI: 0,70; 1,15]). Nie stwierdzono także zwiększonego ryzyka innych chorób demielinizacyjnych (surowe wskaźniki zachorowalności, 7,54 zdarzenia/100 000 osobołat [95% CI: 6,13; 9,27] i 16,14 zdarzeń/100 000 osobołat [95% CI: 15,58; 16,71]; skorygowany współczynnik zachorowalności, 1,00 [95% CI: 0,80; 1,26]) związanych ze szczepieniem 4HPV. Wnioski Podsumowując, szczepienie 4HPV nie było związane z rozwojem stwardnienia rozsianego ani innych chorób demielinizacyjnych.
Šubelj 2016 (Słowenia)	Cel Ocena bezpieczeństwa szczepienia 4HPV. Metody Retrospektywne badanie obserwacyjne dot. wszystkich zdarzeń niepożądanych po szczepieniu (AEFI), ang. <i>Adverse Events Following Immunization</i>) zgłoszonych do Rejestru AEFI i związanych ze szczepieniem przeciw HPV przy użyciu czterowalentnej szczepionki.	Populacja Dziewczynki w wieku 11-14 lat zaszczepione przy użyciu czterowalentnej szczepionki przeciw HPV w Słowenii. Czas obserwacji Od września 2009 do sierpnia 2013.	Wyniki Zgłoszono 211 AEFI, które wystąpiły u 89 zaszczepionych, co stanowi 149,5 zaszczepionych z AEFI na 100 000 dawek qHPV. W przypadku pięciu zaszczepionych zgłoszono poważne AEFI (8,4 na 100 000 dawek). Najwyższe wskaźniki zgłaszania dotyczyły zmęczenia, bólu głowy i gorączki ($\geq 38,0^{\circ}$) (odpowiednio 53,8, 40,3 i 35,3 na 100 000 dawek qHPV). Wnioski Ponieważ żadne z AEFI nie spowodowało trwałych następstw, a wszystkie zostały sklasyfikowane jako poważne tylko ze względu na kryterium minimum jednego dnia hospitalizacji, można wnioskować o bezpieczeństwie szkolnego programu szczepienia przeciw HPV.

HPV - wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papilloma Virus*); 2HPV - szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, dwuwalentna (ang. *Human Papilloma Virus bivalent*); 4HPV - szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, czterowalentna (ang. *Human Papilloma Virus quadrivalent*);

AE - zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*); AEFI - zdarzenia niepożądane następujące po szczepieniu (ang. *Adverse Events Following Immunisation*); AESI - zdarzenia niepożądane szczególnej uwagi (ang. *Adverse Events of Special Interest*); AERS - system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. *Adverse Events Reporting System*); KAERS - koreański system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. *Korean Adverse Events Reporting System*); VAERS - system zgłaszania zdarzeń niepożądanych dotyczących szczepionek (ang. *Vaccine Adverse Events Reporting System*); CIN - śród nabłonkowa neoplazja szyjkowa (ang. *Cervical Intraepithelial Neoplasia*): dysplazja małego stopnia (dysplasia minoris gradus) - CIN 1, dysplazja średniego stopnia (dysplasia mediocris gradus) - CIN 2, dysplazja dużego stopnia (synonimy: rak przedinwazyjny, rak śród nabłonkowy, rak powierzchniowy, kliniczny stopień 0 raka szyjki) (dysplasia maioris gradus vel ca preinvasivum vel ca in situ) - CIN 3; wynik ASC - atypowe komórki nabłonka: ASC-US - atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu (ASCUS), ASC-H - atypowe komórki nabłonka płaskiego, gdzie nie

Kod badania, kraj	Cel i metodyka badania	Populacja i czas obserwacji	Wyniki i wnioski
można wykluczyć obecności zmian o charakterze dysplazji dużego stopnia; LSIL - wynik cytologii wskazuje, że jest to dysplazja szyjki macicy małego stopnia; HSIL - dysplazja szyjki macicy dużego stopnia;			
IRR - współczynnik zapadalności (ang. <i>Incidence Rate Ratio</i>); p - poziom istotności statystycznej; 95% CI - 95% przedział ufności (ang. <i>95% Confidence Interval</i>); CrI - przedział ufności (ang. <i>Credible Interval</i>); IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>InterQuartile Range</i>); p100py - na 100 pacjentolat (ang. <i>Per 100 Patient-Years</i>); ROR - współczynnik szans raportowania (ang. <i>Reporting Odds Ratio</i>); VE - efektywność szczepienia (ang. <i>Vaccine Effectiveness</i>); RR - ryzyko względne (ang. <i>Risk Ratio</i>);			
POTS - zespół tachykardii ortostatycznej postawy (ang. <i>Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome</i>)			

3.3 Podsumowanie przeglądu badań efektywności praktycznej

Dostępne dane

Ogółem zidentyfikowano 21 opracowań z zakresu efektywności praktycznej, z czego 13 dotyczyło szeroko pojętej skuteczności szczepienia, natomiast 8 dotyczyło bezpieczeństwa.

Zidentyfikowane badania z zakresu efektywności praktycznej podzielono na 5 kategorii tematycznych w zależności od celu poszczególnych badań.

Ocena efektywności szczepienia przeciw HPV

W badaniach Guo 2015 (USA) i Wendland 2021 (Brazylia) wykazano skuteczność szczepionki 4vHPV względem szczepów HPV objętych szczepieniem. W badaniu Guo 2015 zaszczepione kobiety miały znacznie mniejszą częstość występowania szczepionych typów HPV niż kobiety niezaszczepione (7,4% vs 17,1%, wskaźnik chorobowości 0,43, 95% CI: 0,21-0,88).

Ocena skuteczności szczepienia względem zapobiegania występowaniu chorób szyjki macicy

We wszystkich sześciu zidentyfikowanych badaniach [Baldur-Felskov 2014 (Dania); Herweijer 2016 (Szwecja); Innes 2020 (Nowa Zelandia); Righolt 2019 (Kanada); Rodriguez 2020 (USA); Silverberg 2018 (USA); Smith 2015 (Kanada)] wykazano, iż częstość występowania zmian szyjki macicy uległa istotnemu zmniejszeniu wraz z wprowadzeniem szczepienia 4vHPV.

Ocena skuteczności szczepienia względem zapobiegania występowaniu brodawek narządów płciowych

W czterech zidentyfikowanych badaniach z zakresu efektywności praktycznej poświęconych tematyce występowania brodawek narządów płciowych [Baandrup 2013 (Dania); Blomberg 2015 (Dania); Navarro-Illana 2017 (Hiszpania); Petráš 2015 (Czechy)] wykazano wysoką skuteczność szczepienia 4vHPV pod względem zmniejszenia częstotliwości występowania brodawek narządów płciowych. W czeskim badaniu Petráš 2015 występowanie brodawek było zmniejszone o 90,6% (80,1-95,6%) u zaszczepionych kobiet co najmniej rok po zakończeniu szczepienia 4vHPV w porównaniu z kobietami niezaszczepionymi. Autorzy dwóch badań (Blomberg 2015 i Navarro-Illana 2017) wskazują na większą skuteczność schematu trzydawkowego, w odniesieniu do schematu dwudawkowego.

Ocena skuteczności względem zapobiegania występowaniu kłykcin kończystych

W badaniu Lamb 2017 (Szwecja) wykazano, iż schemat dwudawkowy szczepionki 4vHPV z 4-7 miesiącami przerwy między pierwszą a drugą dawką może być tak samo skuteczny przeciwko kłykcinom u dziewcząt i kobiet rozpoczynających szczepienie w wieku poniżej 20 lat, jak schemat trzech dawek. Wyniki tego badania potwierdzają dane dotyczące immunogenności z badań klinicznych.

Ocena bezpieczeństwa szczepienia 4vHPV

Bezpieczeństwo w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniono w siedmiu zidentyfikowanych badaniach [Bonaldo 2019 (Włochy); Cramon 2017 (Dania); Kim 2020 (Korea); Mauro 2019 (Brazylia); Phillips 2020 (Australia); Scheller 2015 (Dania, Szwecja); Šubelj 2016 (Słowenia)]. W ramach wszystkich

tych badań wykazano korzystny profil bezpieczeństwa szczepienia 4vHPV. Zdarzenia niepożądane po szczepieniu zgłaszane były rzadko, a najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane nie były poważne i pokrywały się z tymi wymienionymi w charakterystyce produktu leczniczego. W badaniu Kim 2020 wskazano, iż reakcje w miejscu podania i ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane występowały rzadziej w przypadku szczepionki 4vHPV w odniesieniu do szczepionki 2vHPV. W badaniu Scheller 2015 wskazano na brak związku szczepienia 4vHPV z rozwojem stwardnienia rozsianego oraz innych chorób demielinizacyjnych.

Podsumowanie

Podsumowując, zidentyfikowane dane z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. programów szczepień prowadzonych wśród dziewczynek w wieku szkolnym zgodnie wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa - przeważającą większość zdarzeń stanowiły zdarzenia łagodne o charakterze przemijającym, natomiast większość zdarzeń zaklasyfikowanych jako ciężkie zaklasyfikowano tak z powodu definicji ciężkich zdarzeń, które obejmują jakiegokolwiek zdarzenia wymagające min. 1 dnia hospitalizacji. Wskazano także na skuteczność szczepienia nie tylko względem samego zakażenia HPV, ale także względem innych chorób i nieprawidłowości mogących stanowić skutki zakażenia HPV, w tym w szczególności występowania brodawek narządów płciowych i kłykcin kończystych, nieprawidłowości cytologicznych szyjki macicy i chorób nowotworowych szyjki macicy. Tym samym, zidentyfikowane dowody z zakresu efektywności praktycznej potwierdzają wnioski płynące z badań pierwotnych, wzmacniając wnioskowanie poprzez oparcie go nie tylko na danych z badań przeprowadzonych w ściśle kontrolowanych warunkach klinicznych, ale również na danych retrospektywnych, zbieranych w oparciu o realne rejestry, które lepiej odzwierciedlają warunki rzeczywiste.

4 Przegląd badań pierwotnych

4.1 Metodyka

4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 12.3. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały za-projektowane iteracyjnie, wypróbując i korygując strategię. Ostatnie przeszukiwanie ww. stron wykonano 9 lutego 2021 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć badania eksperymentalne.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

- clinicaltrials.gov,
- clinicaltrialsregister.eu

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukiwania: 09.02.2021 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) /EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *U.S. Food and Drug Administration*) /MedWatch,
- DrugLib.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 20.04.2021 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 16.

4.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 4.1.3 i 4.1.4). Selekcji dokonywano niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 9 lutego 2021 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej, bezpieczeństwa oraz immunogenności.

4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz immunogenności dla włączono badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – kobiety (dziewczęta) bez ograniczeń wiekowych;
- interwencja – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (typu 6, 11, 16, 18), podawana według schematu 2-dawkowego lub 3-dawkowego (schemat dawkowania zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego);
- komparator – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (schemat dawkowania zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego), placebo lub brak komparatora;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - skuteczność szczepionki pod kątem ograniczenia:
 - śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy: małego, średniego i dużego stopnia,
 - nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy,
 - zmian przednowotworowych,
 - raka szyjki macicy,
 - kłykcin kończystych (brodawki narządów płciowych),
 - śródnabłonkowej neoplazji sromu, wszystkich stopni,
 - raka sromu,
 - śródnabłonkowej neoplazji pochwy, wszystkich stopni,
 - raka pochwy,
 - raka odbytnicy,
 - infekcji HPV;
 - bezpieczeństwo:
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
 - immunogenność:
 - średnia geometryczna miana przeciwciał,

- stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu,
 - odsetek serokonwersji,
 - odsetek seroprotekcji;
- metodyka badania:
 - badania z grupą kontrolną,
 - badania randomizowane z grupą kontrolną.
 - badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa),
 - analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.
 - nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
 - publikacja w języku polskim lub angielskim.

4.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań;
- opisy przypadków,
- odpowiedzi/komentarze na badania,
- badania pogładowe,
- badania retrospektywne.
- abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu,
- abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne),
- analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

4.1.5 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;

- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie RoB 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

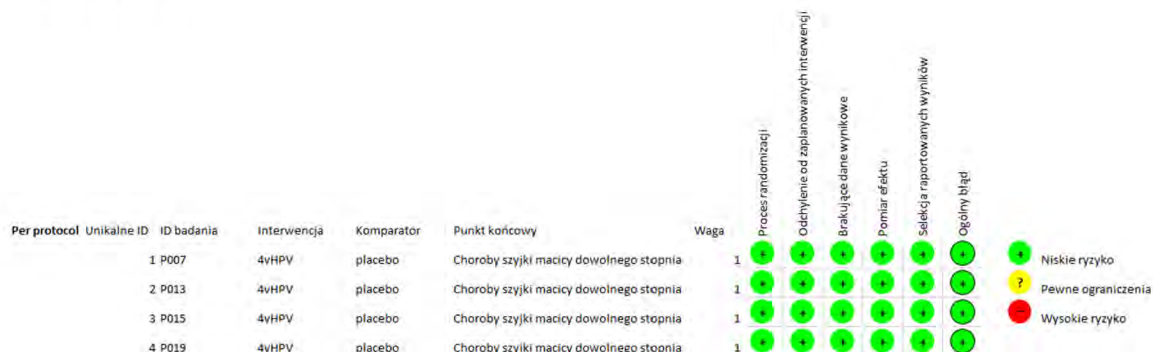
W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono dwa, najistotniejszy z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- choroby szyjki macicy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18);
- choroby sromu i pochwy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18).

Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Choroby szyjki macicy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18:

Rys. 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - choroby szyjki macicy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18.



- szczepionka 4vHPV vs brak szczepienia:
 - badanie P007 oceniono jako niosące niskie ryzyko popetnienia błędu systematycznego;
 - badanie P013 oceniono jako niosące niskie ryzyko popetnienia błędu systematycznego;
 - badanie P015 oceniono jako niosące niskie ryzyko popetnienia błędu systematycznego;
 - badanie P019 oceniono jako niosące niskie ryzyko popetnienia błędu systematycznego;

Choroby sromu i pochwy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18:

Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - choroby sromu i pochwy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18.



- szczepionka 4vHPV vs brak szczepienia:
 - badanie P007 oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego;
 - badanie P019 oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

4.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (K.L) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (M.D.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

4.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych oceniono wstępnie 1661 abstraktów. Po selekcji na podstawie tytułów i abstraktów zidentyfikowano 127 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 4.1.3 i 4.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 119 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono 13 badań. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 13.3 i 14.3. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (por. 4.1.3).

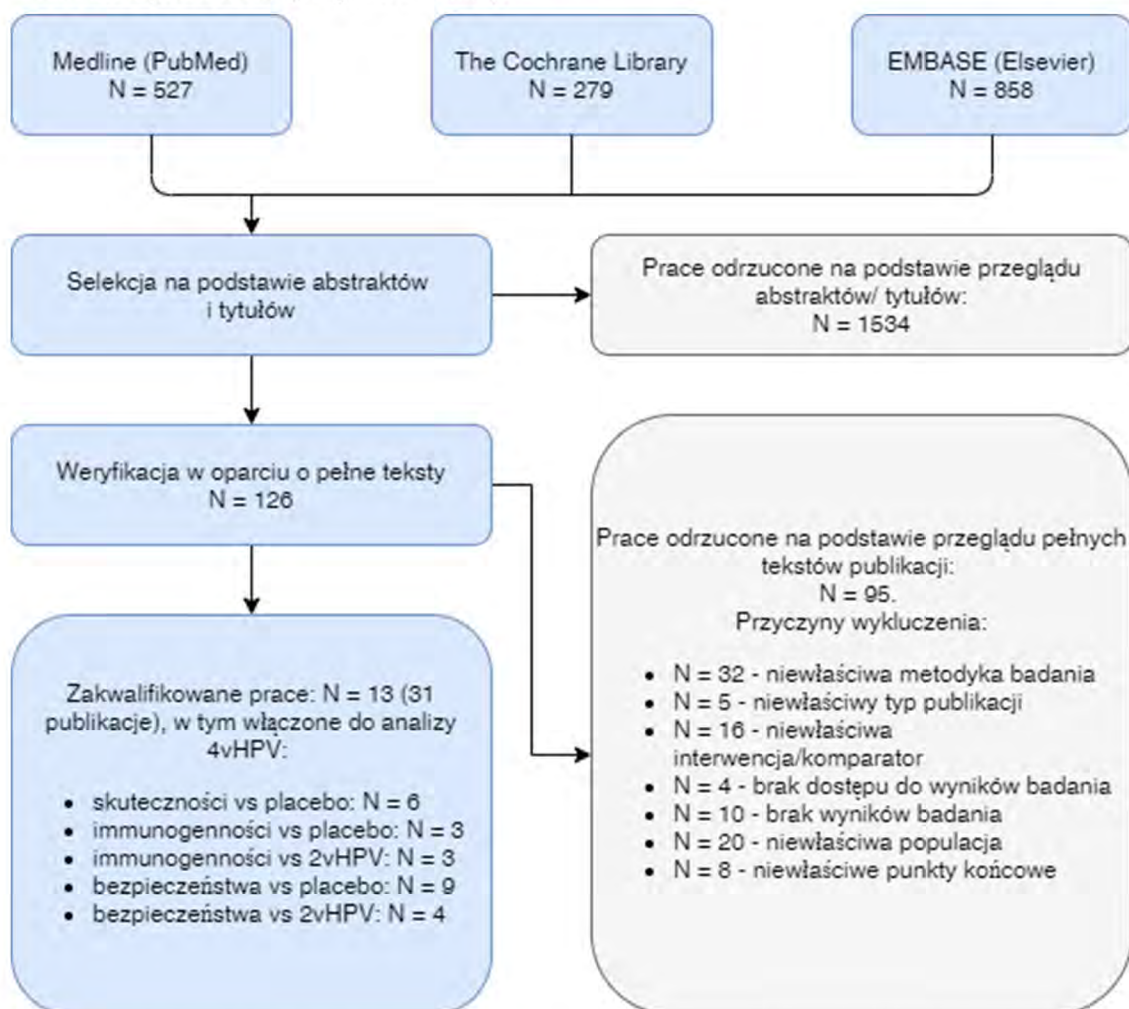
W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano następujące badania pierwotne w zakresie:

- Analizy skuteczności eksperymentalnej:
 - 4vHPV vs brak szczepienia:
 - P007,

- P013,
- P015,
- P019,
- V501-041,
- Yoshikawa 2013.
- Analizy bezpieczeństwa:
 - 4vHPV vs brak szczepienia:
 - P007,
 - P013,
 - P015,
 - P019,
 - P023,
 - P046,
 - V501-041,
 - NCT01489527,
 - Yoshikawa 2013.
 - 4vHPV vs 2vHPV:
 - NCT00956553,
 - NCT00423046 (Einstein),
 - NCT01462357 (Leung),
 - Nelson 2013.
- Analizy immunogenności:
 - 4vHPV vs brak szczepienia:
 - P007,
 - P023,
 - P046.
 - 4vHPV vs 2vHPV:
 - NCT01462357 (Leung),
 - NCT00956553
 - NCT00423046 (Einstein).

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 2). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz 19.

Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).



4.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 6) oraz <http://clinicaltrialregister.eu>. Odnaleziono 11 badań, które zostały włączone do niniejszego przeglądu.

Tab. 5. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.

Nr	Numer NCT	Nazwa badania	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
1.	NCT01462357	Immunogenicity and Safety Study of GlaxoSmithKline Biologicals' Human Papillomavirus (HPV) Vaccine (GSK-580299) and Merck's Gardasil Vaccine When Administered According to	wyniki dostępne	Leung 2015 Leung 2018	badanie zakończone

Nr	Numer NCT	Nazwa badania	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
		Alternative 2-dose Schedules in 9-14 Year Old Females			
2.	NCT00092547	A Study of Gardasil (V501) in Preadolescents and Adolescents (V501-018)	wyniki dostępne	Reisinger 2007	badanie zakończone
3.	NCT00157950	Human Papillomavirus (HPV) Registration Study (Gardasil)(V501-023)(COMPLETED)	wyniki dostępne	Kang 2008	badanie zakończone
4.	NCT01245764	GARDASIL™ Study in Healthy Females Between 9 and 26 Years of Age in Sub-Saharan Africa (V501-046)	wyniki dostępne	Mugo 2015	badanie zakończone
5.	NCT00090220	A Study to Evaluate the Safety, Immune Response, and Efficacy of Gardasil (V501, qHPV) in Mid-Adult Women (V501-019)	wyniki dostępne	Muñoz 2009 Makhija 2010a Makhija 2010b Ferris 2010 Castellsagué 2011 Ferris 2020	badanie zakończone
6.	NCT00092521	Cervical Intraepithelial Neoplasm (CIN)-Warts Efficacy Trial in Women (Gardasil)(V501-013)(COMPLETED)	wyniki dostępne	Garland 2007	badanie zakończone
7.	NCT00092534	Cervical Intraepithelial Neoplasm (CIN) in Women (Gardasil) (V501-015) (FUTURE II)	wyniki dostępne	Villa 007 Kjaer 2018 Kjaer 2020	badanie aktywne, nie rekrutuje
8.	NCT01489527	Preparedness Study - HPV Vaccine	wyniki dostępne	-	badanie zakończone
9.	NCT00834106	Prevention of Human Papillomavirus (HPV) in 20 to 45 Year Old Chinese Women (V501-041)	wyniki dostępne	Wei 2018 Chen 2019	badanie zakończone
10.	NCT00423046	Immunogenicity of GlaxoSmithKline Biological's Human Papillomavirus (HPV) Vaccine (580299) Versus Merck's Gardasil® in Healthy Females 18-45 Years of Age	wyniki dostępne	Einstein 2009 Einstein 2011 Einstein 2014a Einstein 2014b	badanie zakończone
11.	NCT00956553	Reactogenicity Study of Cervarix and Gardasil in UK Adolescent Girls (HPV CSP01)	wyniki niedostępne	Draper 2013 Haskins-Coulter 2017 Godi 2019	badanie zakończone

Tab. 6. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.

Nr	Numer NCT	Nazwa badania	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
1.	2017-000110-35 NCT01245764	Evaluation of Safety and Immunogenicity of	wyniki dostępne	Mugo 2015	badanie zakończone

Nr	Numer NCT	Nazwa badania	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
		GARDASIL™ in Healthy Females Between 9 and 26 Years of Age in Sub-Saharan Africa			

4.2.3 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych

W przeglądzie badań dla 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV włączono łącznie 14 badań. Do analizy skuteczności włączono sześć z nich – wszystkie dotyczące porównania vs brak szczepienia. Do analizy immunogenności włączono sześć badań, w których wszyscy uczestnicy stosowali szczepionkę 4vHPV (w 3 badaniach komparatorem było brak szczepienia, w 3 szczepionka 2vHPV), a grupy osób badanych były zróżnicowane pod względem rodzaju przyjmowanej interwencji. Do analizy bezpieczeństwa włączonych zostało 13 badań, w tym dziewięć badań vs brak szczepienia i cztery badania vs 2vHPV.

Włączone do analizy badania porównujące 4-walentną szczepionkę przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (typu 6, 11, 16, 18) oraz brak szczepienia przeprowadzone zostały według schematu 3-dawkowego, także dla populacji dziewcząt w wieku 9 - 13 lat, dla której zalecane jest stosowanie schematu 2-dawkowego (zgodnie z CHPL). Włączenie do niniejszej analizy badań dotyczących szczepionki podawanej w schemacie 3-dawkowym wynikał z faktu, iż nie zidentyfikowano badań porównujących 4-walentną szczepionkę przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego podawaną według schematu 2-dawkowego oraz brak szczepienia dla populacji dziewcząt w wieku 9-13 lat. Słuszność przyjętego założenia potwierdzają wyniki przeglądu Cochrane porównującego różne szczepionki przeciwko HPV oraz różnej liczby dawek w celu profilaktyki chorób związanych z zakażeniem HPV u kobiet i mężczyzn. Zgodnie z wnioskami wynikającymi z przeglądu schemat 2-dawkowy szczepień przeciwko HPV u młodych kobiet wywołuje odpowiedź układu odpornościowego, która jest porównywalna z odpowiedzią na 3-dawkowy schemat [Bergman 2019].

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (por. Tab. 8). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 19.

Tab. 7. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
4vHPV vs brak szczepienia								
P007	IIA	<i>superiority</i>	b.d.	Brazylia, Finlandia, Szwecja, Norwegia, USA	4vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	placebo wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	kobiety w wieku 16-23 lata	Merck and Co., Inc.
P013	IIA	<i>superiority</i>	62 ośrodki	16 krajów	4vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	placebo wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	kobiety w wieku 16-24 lat	Merck Sharp & Dohme Corp., Merck Research Laboratories
P015	IIA	<i>superiority</i>	90 ośrodków	13 krajów	4vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	placebo wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	kobiety w wieku 15-26 lat	Merck Sharp & Dohme Corp.
P019	IIA	<i>superiority</i>	38 ośrodków	Kolumbia, Francja, Niemcy, Filipiny, Hiszpania, Tajlandia, USA	4vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	placebo wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	kobiety w wieku 24-45 lat	Merck & Co. Inc.
P023	IIA	<i>superiority</i>	10 ośrodków	Korea	4vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	placebo wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	kobiety w wieku 9-23 lata	Merck Sharp & Dohme Corp.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
P046	IIA	<i>superiority</i>	b.d.	Ghana, Kenia, Senegal	4vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	placebo wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	kobiety w wieku 9-26 lat	Merck Sharp & Dohme Corp.
NCT01489527	IIA	<i>superiority</i>	2 ośrodki	USA, Republika Południowej Afryki	4vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	placebo wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	kobiety w wieku 16-24 lat	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Merck Sharp & Dohme Corp. †
Yoshikawa 2013	IIA	<i>superiority</i>	wieloośrodkowe	Japonia	4vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	placebo wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	kobiety w wieku 18-26 lat	b.d.
V501-041	IIA	<i>superiority</i>	wieloośrodkowe	Chiny, USA	4vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	placebo wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	kobiety w wieku 20-45 lat	Merck Sharp & Dohme Corp.
4vHPV vs 2vHPV								
NCT01462357 (Leung)	IIA	<i>superiority</i>	21 ośrodków	Francja, Hongkong, Singapur, Szwecja	4vHPV wg schematu 2 dawkowego (dzień pierwszy i 6 miesiąc) + placebo (2 miesiąc)	ramię 1: 2vHPV wg schematu 2 dawkowego (dzień pierwszy i 6 miesiąc) + placebo	dziewczeta w wieku 9-14 lat	GlaxoSmithKline

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
						(2 miesiąc) ramię 2: 4vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)		
NCT00423046 (Einstein)	IIA	<i>non-inferiority</i>	40 ośrodków	USA	4vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc) + placebo (1 miesiąc)	2vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 1 i 6 miesiąc) + placebo (2 miesiąc)	kobiety w wieku 18-45 lat	GlaxoSmithKline
NCT00956553	IIA	<i>superiority</i>	3 ośrodki	Wielka Brytania	4vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 1 i 6 miesiąc)	2vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 1 i 6 miesiąc)	dziewczeta w wieku 12-15 lat	Prof. Elizabeth Miller
Nelson 2013	IIA	b.d.	b.d.	b.d.	4vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 1 i 6 miesiąc)	2vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 1 i 6 miesiąc)	kobiety w wieku 18-26 lat	b.d.

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016],

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego.

4.2.4 Ocena jakości danych

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 4.2.5.

Do analizy skuteczności włączono sześć badań RCT porównujących szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia: P007, P013, P015, P019, V501-041 oraz Yoshikawa 2013. Oceniono, że wszystkie z wymienionych badań charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego (por. rozdz.4.2.5). Badania zaprojektowano w celu testowania hipotezy zerowej o większej skuteczności w zakresie HPV typów antygenów prezentowanych w analizowanej szczepionce.

Analiza immunogenności została przeprowadzona w oparciu o sześć badań (P007, P023, P048, NCT01462357 (Leung), NCT00956553, NCT00423046 (Einstein)), w których uczestnicy stosowali szczepionkę 4vHPV (w 3 badaniach komparatorem był brak szczepienia, w 3 szczepionka 2vHPV), a grupy osób badanych były zróżnicowane pod kątem rodzaju przyjmowanej interwencji. Oceniono, że ryzyko błędu systematycznego większości badań jest niskie, z wyjątkiem badań P023 i P046, które oceniono jako niosące pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. W przypadku badania P046 ryzyko błędu systematycznego było związane głównie z procesem randomizacji. W przypadku badania P023 ryzyko błędu systematycznego było związane z zaślepieniem oceny efektów. Szczegółowe informacje o ocenie ryzyka błędu systematycznego na podstawie punktów końcowych poszczególnych badań przedstawiono w aneksie 7.

Do analizy bezpieczeństwa włączonych zostało 13 badań, w tym dziewięć badań vs brak szczepienia i cztery badania vs 2vHPV. Oceniono, że ryzyko błędu systematycznego większości badań jest niskie, z wyjątkiem badań P023, P046, NCT01489527 i Nelson 2013, które oceniono jako niosące pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. W przypadku badań P046 i NCT01489527 ryzyko błędu systematycznego było związane głównie z procesem randomizacji. W przypadku badań P023 i Nelson 2013 ryzyko błędu systematycznego było związane z zaślepieniem oceny efektów.

4.2.5 Ocena wiarygodności badań

Celem całościowej oceny wszystkich badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT procedurę oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration (por. Tab. 9). Wykorzystano także wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2) w zakresie ocenianych w analizie punktów końcowych. Szczegółowe informacje o ocenie ryzyka błędu systematycznego poszczególnych badań i wybranych punktów końcowych przedstawiono w aneksie 7.

Tab. 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko błędu
4vHPV vs brak szczepienia							
P007	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
P013	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
P015	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
P019	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
P023	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	nieznane
P046	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane
NCT01489527	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane	niskie	nieznane
V501-041	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Yoshikawa 2013	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
4vHPV vs 2vHPV							
NCT00423046 (Einstein)	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
NCT00956553	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
NCT01462357 (Leung)	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Nelson 2013	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	nieznane

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego.

5 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub *p-value* odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez przemnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym *p*. Ponadto na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998]. Dodatkowo w analizie skuteczności stosowano miarę efektywności ochronnej szczepionek zwaną skutecznością szczepionki, która jest równa redukcji ryzyka względnego (RRR, ang. *relative risk reduction*). Skuteczność szczepionki prezentuje jaka część ryzyka zachorowań została wyeliminowana w wyniku zastosowania szczepień i obliczono ją według wzoru (tzw. równania Greenwooda i Youle'a):

$$VE = 1 - \frac{\text{ryzyko zachorowania w grupie ze szczepionką}}{\text{ryzyko zachorowania w grupie placebo}} \quad (\text{wyrażone w procentach}).$$

Dodatnie wartości VE oznaczają, że skuteczność szczepień przy zastosowaniu interwencji wzrosła, zaś wartości ujemne, że zmalała w porównaniu do skuteczności szczepień z zastosowaniem komparatora.

Należy podkreślić, że zgodnie z metodyką zalecaną przez The Cochrane Collaboration, jeżeli w jednej z grup liczba zdarzeń wyniosła zero, podczas wyznaczania RR dodawano 0,5 do liczby zdarzeń w obu grupach. A zatem punktowe oszacowanie RR nigdy nie wynosi 0, w związku z czym VE nie może przyjąć wartości 100%, która to wartość podawana jest w analogicznych sytuacjach w publikacjach.

Dane ciągle przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego (SD, ang. *standard deviation*), różnicy średnich i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p*.

W przypadku niektórych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa możliwe było przeprowadzenie metaanalizy badań – o ile definicje punktu końcowego i charakterystyka poszczególnych badań były zbliżone oraz ich horyzont czasowy był jednakowy. Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym z ramion nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie). W celu wykonania syntezy ilościowej w zakresie skuteczności szczepienia (VE) wykonano równoległą analizę oceniającą względne ryzyko (RR) poszczególnych zdarzeń ocenianych w badaniach. W oparciu o wartość RR dla metaanalizowanych badań wyznaczono następnie wartość VE oraz z 95% przedział ufności.

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.). W związku faktem, iż program RevMan przedstawia różnicę ryzyka w postaci ułamków, w przypadku metaanaliz wyniki takie zamieniono na punkty procentowe, przy czym uzyskane w ten sposób wartości, ze względu na dokładność programu RevMan, przedstawione są z dokładnością do liczb całkowitych (tj. nie ma ułamkowych części procentów). Wyróżnia to wyniki metaanaliz spośród innych wartości, przedstawionych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku.

W przypadku nieodnalezienia badań umożliwiających porównanie interwencji z komparatorami w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa zdecydowano się nie przeprowadzać porównania sieciowego w niniejszej analizie. Wynika to z dużej niepewności wnioskowania opartego na porównaniu sieciowym. Dodatkowo nie byłoby możliwości przeprowadzenia analizy ilościowej i konieczne byłoby jedynie zestawienie wyników jakościowo w porównaniu tego typu dla preparatów analizowanych w niniejszym opracowaniu.

Ocenę porównawczą stosowania szczepionki w populacjach zróżnicowanej pod względem stosowanej szczepionki, przeprowadzono w oparciu o punkty końcowe związane z poziomem przeciwciał przeciw antygenom danego typu wirusa HPV, co odzwierciedla potencjalną skuteczność ochronną szczepionki.

W obrębie analizy immunogenności, zgodnie z wytycznymi WHO [WHO 2016a], w celu porównania analizowanych grup przedstawiono stosunek GMT (grupa badana / grupa kontrolna) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz różnicę w stopniu serokonwersji (% w grupie badanej - % w grupie kontrolnej) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) lub jako wartości GMT i stopień serokonwersji dla poszczególnych grup. Wyniki dla punktów końcowych w obrębie analizy immunogenności przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Ponieważ minimalny poziom przeciwciał anti-HPV zapewniający ochronę przed zakażeniem HPV nie jest znany przyjęto następujące kryteria statystyczne dla niegorszych wyników analizy immunogenności:

- dolna granica dwustronnego 95% CI stosunku GMT nie powinna spaść poniżej 0,67 (zgodnie z wytycznymi WHO [WHO 2016a, WHO 2016b]),
- dolna granica dwustronnego 95% CI dla różnicy we wskaźnikach serokonwersji powinna być większa niż -5 punktów procentowych (kryterium przyjęte za badaniami włączonymi do niniejszej analizy).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania RevMan Web oraz arkusza MS Excel 2016.

6 Analiza skuteczności eksperymentalnej

6.1 Infekcje i choroby związane z HPV typu 6, 11, 16, 18

6.1.1 Trwała infekcja HPV (>6 miesięcy)

W dwóch badaniach opisujących porównanie szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia zamieszczono informację o występowaniu: trwałych infekcji (>6 miesięcy) związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18, związanych ze zmianami CIN, EGL, związanych z szyjką macicy oraz niezwiązanych z szyjką macicy. Nie wykonano metaanalizy wyników ze względu na różny horyzont czasowy włączonych badań. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,10, 95% CI=(0,05; 0,20)] oraz różnica ryzyka [RD=-4,70, 95% CI=(-5,84; -3,55)] w horyzoncie 48 miesięcy, iloraz szans [OR=0,24, 95% CI=(0,10; 0,55)] oraz różnica ryzyka [RD=-1,7, 95% CI=(-2,62; -0,78)] w horyzoncie 30 miesięcy, a także iloraz szans [OR=0,05, 95% CI=(0,01; 0,21)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,28, 95% CI=(-3,05; -1,52)] w horyzoncie 26 miesięcy wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania trwałych infekcji (>6 miesięcy) związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 w grupie zaszczepionych 4vHPV w porównaniu z brakiem szczepienia.

Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,11, 95% CI=(0,06; 0,21)] oraz różnica ryzyka [RD=-4,7, 95% CI=(-5,85; -3,54)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania trwałych infekcji (>6 miesięcy) CIN, EGL w grupie przyjmujących szczepionkę 4vHPV w porównaniu z brakiem szczepienia (VE=88%; co oznacza, że ryzyko wystąpienia trwałej infekcji (>6 miesięcy) CIN, EGL przy stosowaniu placebo zostało zredukowane w 88% przy zastosowaniu szczepionki 4vHPV) (por. Tab. 10) w horyzoncie 48 miesięcy.

Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,08, 95% CI=(0,02; 0,36)] oraz różnica ryzyka [RD=-1,69, 95% CI=(-2,47; -0,91)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania trwałych infekcji (>6 miesięcy) związanych z szyjką macicy w grupie przyjmujących szczepionkę 4vHPV w porównaniu z brakiem szczepienia (VE=92%; co oznacza, że ryzyko wystąpienia trwałej infekcji (>6 miesięcy) związanej z szyjką macicy przy stosowaniu placebo zostało zredukowane w 92% przy zastosowaniu szczepionki 4vHPV) (por. Tab. 10) w horyzoncie 30 miesięcy.

Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,12, 95% CI=(0,04; 0,40)] oraz różnica ryzyka [RD=-1,69, 95% CI=(-2,50; -0,88)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania trwałych infekcji (>6 miesięcy) niezwiązanych z szyjką macicy w grupie przyjmujących szczepionkę 4vHPV w porównaniu z brakiem szczepienia (VE=88%; co oznacza, że ryzyko wystąpienia trwałej infekcji (>6 miesięcy) niezwiązanej z szyjką macicy przy stosowaniu placebo zostało zredukowane w 88% przy zastosowaniu szczepionki 4vHPV) (por. Tab. 10) w horyzoncie 30 miesięcy.

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 9. Trwała infekcja HPV (>6 miesięcy) związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P019	48	9/1631 (0,6%)	85/1620 (5,2%)	0,10 (0,05; 0,20), <0,0001	-4,70 (-5,84; -3,55), <0,0001	21,30 NNH (17,13; 28,16) NNH	89 (79; 95)
V501-041	30	7/1275 (0,5%)	28/1245 (2,2%)	0,24 (0,10; 0,55), 0,0008	-1,70 (-2,62; -0,78), 0,0003	58,82 NNH (38,20; 127,89) NNH	76 (44; 89)
P019	26	2/1631 (0,1%)	39/1620 (2,4%)	0,05 (0,01; 0,21), <0,0001	-2,28 (-3,05; -1,52), <0,0001	43,77 NNH (32,78; 65,82) NNH	95 (79; 99)
CIN, EGL							
4vHPV vs placebo							
P019	48	10/1276 (0,6%)	86/1620 (5,3%)	0,11 (0,06; 0,21), <0,0001	-4,70 (-5,85; -3,54), <0,0001	21,30 NNH (17,09; 28,25) NNH	88 (78; 94)
Związana z szyjką macicy							
4vHPV vs placebo							
V501-041	30	2/1275 (0,2%)	23/1246 (1,8%)	0,08 (0,02; 0,36), 0,0008	-1,69 (-2,47; -0,91), <0,0001	59,21 NNH (40,53; 109,80) NNH	92 (64; 98)
Niezwiązana z szyjką macicy							
4vHPV vs placebo							
V501-041	30	3/1276 (0,2%)	24/1245 (1,9%)	0,12 (0,04; 0,40), 0,0005	-1,69 (-2,50; -0,88), <0,0001	59,08 NNH (39,98; 113,13) NNH	88 (60; 96)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.1.2 Trwała infekcja HPV (>12 miesięcy)

W badaniu V501-041 opisującym porównanie szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia zamieszczono informację o występowaniu trwałych infekcji (>12 miesięcy) związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18, związanych z szyjką macicy oraz niezwiązanych z szyjką macicy. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,09, 95% CI=(0,04; 0,22)] oraz różnica ryzyka [RD=-3,87, 95% CI=(-5,04; -2,69)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania trwałych infekcji (>12 miesięcy) związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 w grupie przyjmujących szczepionkę 4vHPV w porównaniu z brakiem szczepienia (VE=91%; co oznacza, że ryzyko wystąpienia trwałej infekcji (>12 miesięcy) przy stosowaniu placebo zostało zredukowane w 91% przy zastosowaniu szczepionki 4vHPV) (por. Tab. 11) w horyzoncie 78 miesięcy. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,02, 95% CI=(0,00; 0,18)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,97, 95% CI=(-3,94; -2,00)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania trwałych infekcji (>12 miesięcy) związanych z szyjką macicy w grupie przyjmujących szczepionkę 4vHPV w porównaniu z brakiem szczepienia (VE=97%; co oznacza, że ryzyko wystąpienia trwałej infekcji (>12 miesięcy) związanej z szyjką macicy przy stosowaniu placebo zostało zredukowane w 97% przy zastosowaniu szczepionki 4vHPV) (por. Tab. 11) w horyzoncie 78 miesięcy. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,08, 95% CI=(0,03; 0,23)] oraz różnica ryzyka [RD=-3,38, 95% CI=(-4,47; -2,29)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania trwałych infekcji (>12 miesięcy) niezwiązanych z szyjką macicy w grupie przyjmujących szczepionkę 4vHPV w porównaniu z brakiem szczepienia (VE=92%; co oznacza, że ryzyko wystąpienia trwałej infekcji (>12 miesięcy) niezwiązanej z szyjką macicy przy stosowaniu placebo zostało zredukowane w 92% przy zastosowaniu szczepionki 4vHPV) (por. Tab. 11) w horyzoncie 78 miesięcy.

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 10. Trwała infekcja HPV (>12 miesięcy) związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
V501-041	78	5/1276 (0,4%)	53/1245 (4,3%)	0,09 (0,04; 0,22), <0,0001	-3,87 (-5,04; -2,69), <0,0001	25,87 NNH (19,85; 37,14) NNH	91 (87; 96)
Związana z szyjką macicy							
4vHPV vs placebo							
V501-041	78	1/1275 (0,1%)	38/1246 (3,1%)	0,02 (0,00; 0,18), 0,0003	-2,97 (-3,94; -2,00), <0,0001	33,65 NNH (25,39; 49,89) NNH	97 (81;100)
Niezwiązana z szyjką macicy							
4vHPV vs placebo							
V501-041	78	4/1277 (0,3%)	46/1245 (3,7%)	0,08 (0,03; 0,23), <0,0001	-3,38 (-4,47; -2,29), <0,0001	29,57 NNH (22,35; 43,67) NNH	92 (77; 97)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.1.3 Infekcja lub choroba związana z HPV typu 6, 11, 16, 18

W dwóch badaniach opisujących porównanie szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia zamieszczono informację o występowaniu infekcji lub choroby związanej z HPV typu 6, 11, 16, 18. Nie wykonano metaanalizy wyników ze względu na różny horyzont czasowy włączonych badań. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,03, 95% CI=(0,01; 0,15)] oraz różnica ryzyka [RD=18,89, 95% CI=(-24,14; -13,65)] w horyzoncie 60 miesięcy, iloraz szans [OR=0,09, 95% CI=(0,03; 0,27)] oraz różnica ryzyka [RD=-13,75, 95% CI=(-18,68; -8,82)] w horyzoncie 36 miesięcy, a także iloraz szans [OR=0,12, 95% CI=(0,04; 0,40)] oraz różnica ryzyka [RD=-4,97, 95% CI=(-7,32; -2,62)] w horyzoncie 30 miesięcy wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania infekcji lub choroby związanej z HPV typu 6, 11, 16, 18 w grupie zaszczepionych 4vHPV w porównaniu z brakiem szczepienia, w horyzoncie 60 miesięcy.

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 11. Infekcja lub choroba związana z HPV typu 6, 11, 16, 18.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P007	60	2/235 (0,9%)	46/233 (19,7%)	0,03 (0,01; 0,15), <0,0001	-18,89 (-24,14; -13,65), <0,0001	5,29 NNH (4,14; 7,33) NNH	96 (82; 99)
P007	36	4/235 (1,7%)	26/233 (15,5%)	0,09 (0,03; 0,27), <0,0001	-13,75 (-18,68; -8,82), <0,0001	7,27 NNH (5,35; 11,34) NNH	89 (70; 96)
Yoshikawa 2013	30	3/419 (0,7%)	24/422 (5,7%)	0,12 (0,04; 0,40), 0,0006	-4,97 (-7,32; -2,62), <0,0001	20,12 NNH (13,65; 38,19) NNH	87 (59; 96)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych. 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.1.3.1 Infekcja związana z HPV typu 6, 11, 16, 18

W badaniu P007 opisującym porównanie szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia zamieszczono informację o występowaniu infekcji związanej z HPV typu 6, 11, 16, 18. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,04, 95% CI=(0,01; 0,15)] oraz różnica ryzyka [RD=-18,46, 95% CI=(-23,67; -13,26) w horyzoncie 60 miesięcy, iloraz szans [OR=0,1, 95% CI=(0,03; 0,28)] oraz różnica ryzyka [RD=-13,32, 95% CI=(-18,20; -8,44)] w horyzoncie 36 miesięcy, wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania infekcji związanej z HPV typu 6, 11, 16, 18 w grupie zaszczepionych 4vHPV w porównaniu z brakiem szczepienia z brakiem szczepienia.

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 12 Infekcja związana z HPV typu 6, 11, 16, 18.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P007	60	2/235 (0,9%)	45/233 (19,3%)	0,04 (0,01; 0,15), <0,0001	-18,46 (-23,67; -13,26), <0,0001	5,42 NNH (4,23; 7,54) NNH	96 (82; 99)
P007	36	4/235 (1,7%)	35/233 (15%)	0,10 (0,03; 0,28), <0,0001	-13,32 (-18,20; -8,44), <0,0001	7,51 NNH (5,50; 11,84) NNH	89 (69; 96)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.1.3.2 Choroba związana z HPV typu 6, 11, 16, 18

W badaniu P007 opisującym porównanie szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia zamieszczono informację o występowaniu choroby związanej z HPV typu 6, 11, 16, 18. Wyniki badania wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania choroby związanej z HPV typu 6, 11, 16, 18 w grupie zaszczepionych 4vHPV w porównaniu z brakiem szczepienia dla miary bezwzględnej [RD=-2,58, 95% CI=(-4,76; -0,39)] w horyzoncie 60 oraz 36 miesięcy oraz brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej dla miary względnej.

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 13. Choroba związana z HPV typu 6, 11, 16, 18.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95% CI)	VE (95%CI)
Związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs brak szczepienia							
P007	60	0/235 (0,0%)	6/233 (2,6%)	0,07 (0,00; 1,33), 0,0771	-2,58 (-4,76; -0,39), 0,0209	38,83 NNH (21,00; 256,87) NNH	92 (-35; 100)
P007	36	0/235 (0,0%)	6/233 (2,6%)	0,07 (0,00; 1,33), 0,0771	-2,58 (-4,76; -0,39), 0,0209	38,83 NNH (21,00; 256,87) NNH	92 (-35; 100)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.2 Choroby szyjki macicy

6.2.1 Choroby szyjki macicy – dowolnego stopnia

W trzech badaniach opisujących porównanie braku szczepienia ze szczepionką 4vHPV zamieszczono informację o występowaniu chorób szyjki macicy dowolnego stopnia związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18. Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badań analizujących niniejszy punkt końcowy w horyzoncie 36 miesięcy. Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania chorób szyjki macicy dowolnego stopnia związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 w grupie zaszczepionych 4vHPV w porównaniu z brakiem szczepienia zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 6 i Rys. 7). Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują również na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania powyższego schorzenia w grupie braku szczepienia w porównaniu z grupą zaszczepionych 4vHPV zarówno w horyzoncie 7, 26, 36, 48 jak i 60 miesięcy, natomiast nie uzyskały poziomu istotności statystycznej w horyzoncie 36 miesięcy w badaniu P007 (por. Tab. 15). Analizowano również występowanie choroby szyjki macicy dowolnego stopnia związanej z zakażeniem tylko jednym z typów HPV (6, 11, 16 lub 18) w horyzoncie 36 miesięcy. Wykazano:

- istotnie statystycznie niższą częstość występowania choroby szyjki macicy dowolnego stopnia związanej z zakażeniem tylko HPV 6 w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV niż w grupie braku szczepienia (por. Tab. 15),
- brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej dla występowania choroby szyjki macicy dowolnego stopnia związanej z zakażeniem tylko HPV 11 (por. Tab. 15),
- metaanaliza wyników dwóch badań wykazała istotnie statystycznie niższą częstość występowania choroby szyjki macicy dowolnego stopnia związanej z zakażeniem tylko HPV 16 dla miary względnej oraz miary bezwzględnej (por. Rys. 8 i Rys. 9),
- metaanaliza wyników dwóch badań wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość występowania choroby szyjki macicy dowolnego stopnia związanej z zakażeniem tylko HPV 18 dla miary względnej oraz brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej dla miary bezwzględnej (por. Rys. 10 i Rys. 11).

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 14. Choroby szyjki macicy – dowolnego stopnia związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P007	60	0/235 (0,0%)	3/233 (1,3%)	0,14 (0,01; 2,72), 0,1940	-1,29 (-2,95; 0,37), 0,1290	77,67 NNH (33,90 NNH; 266,91 NNT)	86 (-173; 99)
P019	48	1/1631 (0,1%)	17/1620 (1,0%)	0,06 (0,01; 0,44), 0,0056	-0,99 (-1,50; -0,48), 0,0001	101,21 NNH (66,73; 209,42) NNH	94 (56; 99)
P007	36	0/235 (0,0%)	3/233 (1,3%)	0,14 (0,01; 2,72), 0,1940	-1,29 (-2,95; 0,37), 0,1290	77,67 NNH (33,90 NNH; 266,91 NNT)	86 (-173; 99)
P013	36	0/2241 (0,0%)	65/2258 (2,9%)	0,01 (0,00; 0,12), 0,0006	-2,88 (-3,57; -2,18), <0,0001	34,74 NNH (27,98; 45,79) NNH	99 (88; 100)
P019	26	1/1631 (0,1%)	9/1620 (0,6%)	0,11 (0,01; 0,87), 0,0362	-0,49 (-0,88; -0,11), 0,0111	202,33 NNH (114,21; 885,94) NNH	89 (23; 99)
P007	7	0/1272 (0,0%)	14/1243 (1,1%)	0,03 (0,00; 0,56), 0,0181	-1,13 (-1,73; -0,52), 0,0003	88,79 NNH (57,72; 192,31) NNH	97 (44; 100)
Metaanaliza*	36	0/2476	68/2491	0,03 (0,00 , 0,77), 0,030	-0,02 (-0,04; -0,01), 0,004	-	97 (22; 100)-
Związane z zakażeniem HPV 6							
4vHPV vs placebo							
P013	36	0/1961 (0,0%)	12/1975 (0,6%)	0,04 (0,00; 0,68), 0,0257	-0,61 (-0,96; -0,25), 0,0008	164,58 NNH (103,71; 398,48) NNH	96 (32; 100)
Związane z zakażeniem HPV 11							
4vHPV vs placebo							
P013	36	0/1961 (0,0%)	4/1975 (0,2%)	0,11 (0,01; 2,08), 0,1415	-0,20 (-0,42; -0,02), 0,0734	493,75 NNH (235,71 NNH; 5210,17 NNT)	89 (-108; 99)

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związane z zakażeniem HPV 16							
4vHPV vs placebo							
P013	36	0/1888 (0,0%)	39/1847 (2,1%)	0,01 (0,00; 0,20), 0,0019	-2,11 (-2,78; -1,45), <0,0001	47,36 NNH (36,04; 69,06) NNH	99 (80; 100)
P015	36	1/4559 (<0,1%)	35/4408 (0,8%)	0,03 (0,00; 0,20), 0,0004	-0,77 (-1,04; -0,51), <0,0001	129,52 NNH (96,38; 197,41) NNH	97 (80; 100)
Metaanaliza	36	1/6447	74/6255	0,02 (0,00 , 0,10) ^, p< 0,00001	-0,01 (-0,01 , -0,01)*, p< 0,00001	-	98 (90; 100)
Związane z zakażeniem HPV 18							
4vHPV vs placebo							
P013	36	0/2102 (0,0%)	16/2120 (0,8%)	0,03 (0,00; 0,51), 0,0149	-0,75 (-1,13; -0,38), 0,0001	132,50 NNH (88,15; 266,63) NNH	97 (49; 100)
P015	36	0/5055 (0,0%)	11/4970 (0,2%)	0,04 (0,00; 0,72), 0,0290	-0,22 (-0,36; 0,08), 0,0015	451,82 NNH (279,59; 1176,61) NNH	96 (27; 100)
Metaanaliza	36	0/7157	27/7090	0,04 (0,00; 0,26) ^, 0,001	-0,00 (-0,01 , 0,00)*, 0,13	-	96 (73; 100)

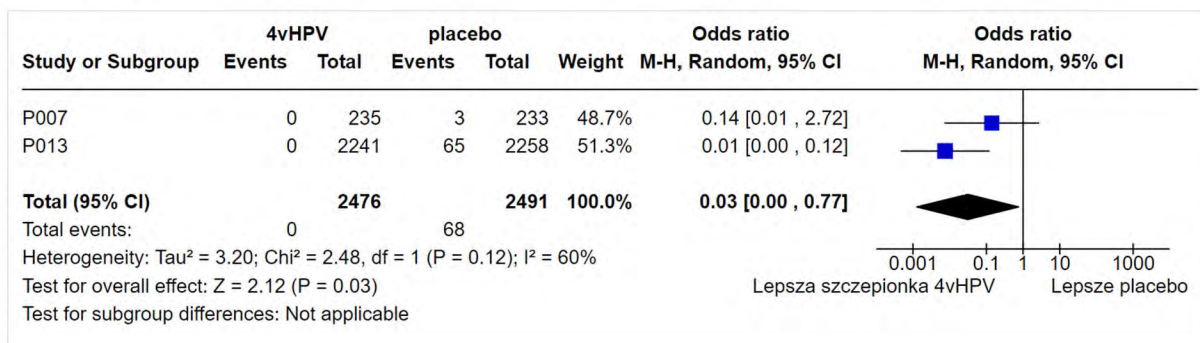
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* Metaanaliza wykonana przy użyciu modelu efektów losowych.

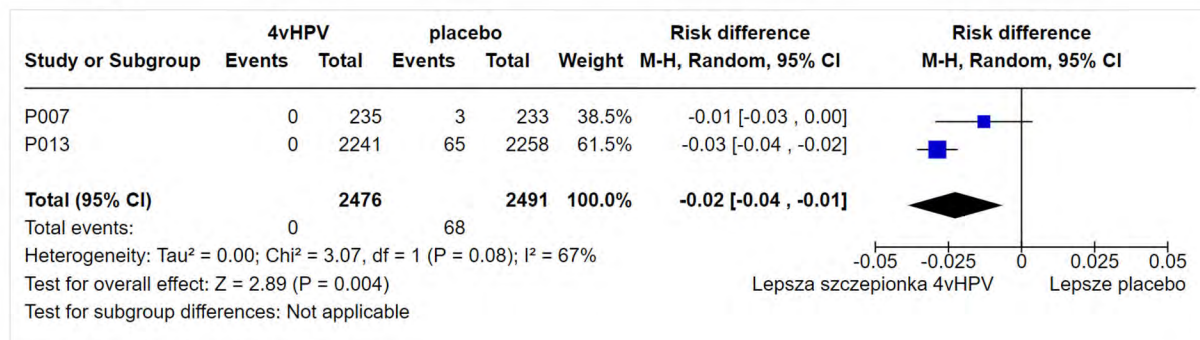
^ Metaanaliza wykonana przy użyciu modelu efektów statycznych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

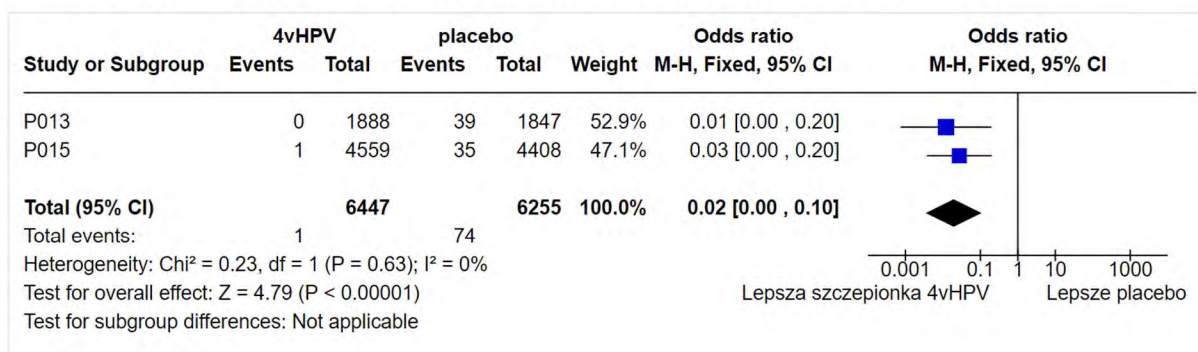
Rys. 6. Choroby szyjki macicy związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 w horyzoncie 36 miesięcy dla porównania placebo vs 4vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



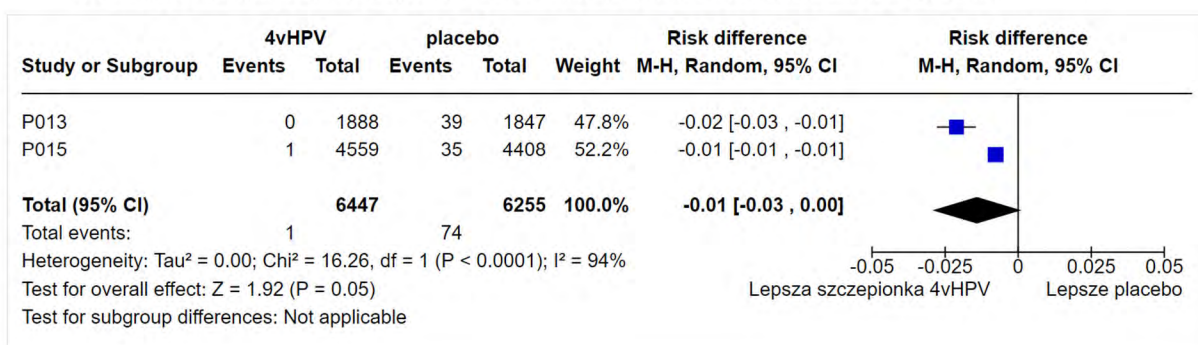
Rys. 7. Choroby szyjki macicy związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 w horyzoncie 36 miesięcy dla porównania placebo vs 4vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



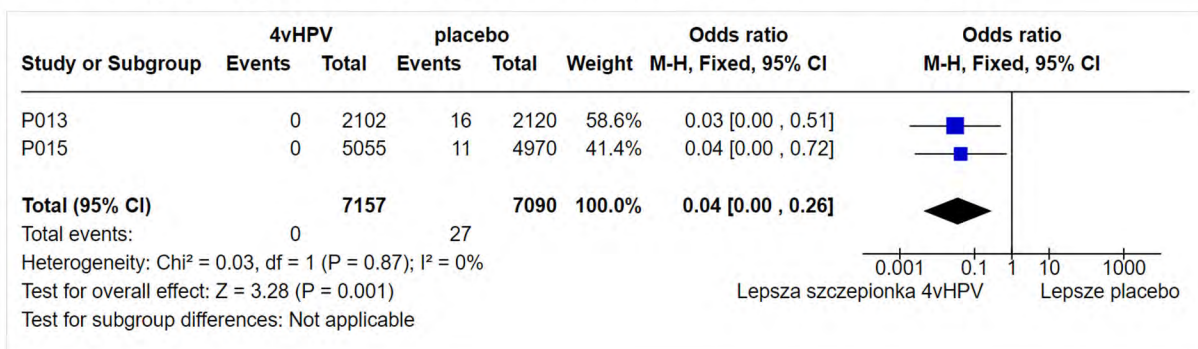
Rys. 8. Choroby szyjki macicy związane z zakażeniem HPV typu 16 w horyzoncie 36 miesięcy dla porównania placebo vs 4vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



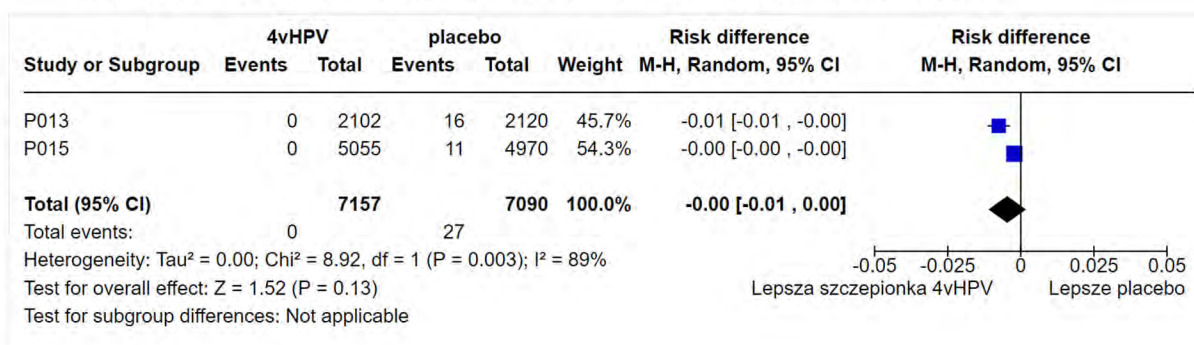
Rys. 9. Choroby szyjki macicy związane z zakażeniem HPV typu 16 w horyzoncie 36 miesięcy dla porównania placebo vs 4vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 10. Choroby szyjki macicy związane z zakażeniem HPV typu 18 w horyzoncie 36 miesięcy dla porównania placebo vs 4vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 11. Choroby szyjki macicy związane z zakażeniem HPV typu 18 w horyzoncie 36 miesięcy dla porównania placebo vs 4vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



6.2.2 Zmiany CIN1

W grupie stosującej szczepionkę 4vHPV odsetek wystąpienia zmian CIN 1 związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 wyniósł 0,0%, natomiast w grupie stosującej placebo 2,2%. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,01, 95% CI=(0,00; 0,16)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,17, 95% CI=(-2,78; -1,56)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania zmian CIN 1 związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 w grupie zaszczepionych 4vHPV w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (VE=99%; co oznacza, że ryzyko wystąpienia zmian CIN 1 związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 przy stosowaniu placebo zostało zredukowane w 99% przy zastosowaniu szczepionki 4vHPV) (por. Tab. 16).

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 15. Zmiany CIN1.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P013	36	0/2241 (0,0%)	49/2258 (2,2%)	0,01 (0,00; 0,16), 0,0012	-2,17 (-2,78; -1,56), <0,0001	46,08 NNH (36,01; 63,97) NNH	99 (84; 100)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 9vHPV – 9-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.2.3 Choroby szyjki macicy – wysokiego stopnia (zmiany CIN2, CIN3, AIS, rak szyjki macicy)

W dwóch badaniach opisujących porównanie szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia zamieszczono informację o występowaniu chorób szyjki macicy wysokiego stopnia związanych z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18. Nie wykonano metaanalizy wyników ze względu na różny horyzont czasowy włączonych badań. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej dla występowania chorób szyjki macicy wysokiego stopnia związanych z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18 w horyzoncie 48 i 26 miesięcy (por. Tab. 17). Wyniki badania V501-041 wykazały istotnie statystycznie niższą częstość występowania choroby szyjki macicy wysokiego stopnia związanej z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18 dla miary bezwzględnej [RD=-0,56, 95% CI=(-1,01; -0,12)] oraz brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej dla miary względnej w horyzoncie 7 miesięcy.

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 16. Choroby szyjki macicy – wysokiego stopnia związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P019	48	1/1631 (0,1%)	6/1620 (0,4%)	0,17 (0,02; 1,37), 0,0955	0,31 (-0,01; 0,63), 0,0578	323,56 NNH (159,15 NNH; 9789,93 NNT)	83 (-37; 98)
P019	26	1/1631 (0,1%)	4/1620 (0,2%)	0,25 (0,03; 2,22), 0,2124	-0,19 (-0,46; 0,08), 0,1777	538,79 NNH (219,54 NNH; 1186,42 NNT)	75 (-422; 97)
V501-041	7	0/1272 (0,0%)	7/1243 (0,6%)	0,06 (0,00; 1,14), 0,0611	-0,56 (-1,01; -0,12), 0,0129	177,57 NNH (99,32; 837,43) NNH	93 (-14; 100)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych. 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.2.4 Zmiany CIN2

W grupie stosującej szczepionkę 4vHPV odsetek wystąpienia zmian CIN 2 związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 wyniósł 0,0%, natomiast w grupie stosującej placebo 0,9%. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,02, 95% CI=(0,00; 0,38)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,93, 95% CI=(-1,34; -0,52)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania zmian CIN 2 związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 w grupie zaszczepionych 4vHPV w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (VE=98%; co oznacza, że ryzyko wystąpienia zmian CIN 2 związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 przy stosowaniu placebo zostało zredukowane w 98% przy zastosowaniu szczepionki 4vHPV) (por. Tab. 18).

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 17. Zmiany CIN2.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P013	36	0/2241 (0,0%)	21/2258 (0,9%)	0,02 (0,00; 0,38), 0,0085	-0,93 (-1,34; -0,52), <0,0001	107,52 NNH (74,90; 190,51) NNH	98 (61; 100)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.2.5 Zmiany CIN3

W grupie stosującej szczepionkę 4vHPV odsetek wystąpienia zmian CIN 3 związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 wyniósł 0,0%, natomiast w grupie stosującej placebo 0,8%. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,03, 95% CI=(0,00; 0,48)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,75, 95% CI=(-1,12; -0,39)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania zmian CIN 3 związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 w grupie zaszczepionych 4vHPV w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (VE=97%; co oznacza, że ryzyko wystąpienia zmian CIN 3 związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 przy stosowaniu placebo zostało zredukowane w 97% przy zastosowaniu szczepionki 4vHPV) (por. Tab. 19).

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 18. Zmiany CIN3.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P013	36	0/2241 (0,0%)	17/2258 (0,8%)	0,03 (0,00; 0,48), 0,0132	-0,75 (-1,12; -0,39), 0,0001	132,82 NNH (89,31; 259,01) NNH	97 (52; -100)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.2.6 Zmiany AIS

W grupie stosującej szczepionkę 4vHPV odsetek wystąpienia zmian AIS związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 wyniósł 0,0%, natomiast w grupie stosującej placebo 0,3%. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,08, 95% CI=(0,00; 1,37)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,27, 95% CI=(-0,50; -0,04)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania zmian AIS związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 w grupie zaszczepionych 4vHPV w porównaniu z grupą przyjmującą placebo dla miary względnej oraz na nieistotne statystycznie wyniki dla miary bezwzględnej (VE=92%; co oznacza, że ryzyko wystąpienia zmian AIS związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 przy stosowaniu placebo zostało zredukowane w 92% przy zastosowaniu szczepionki 4vHPV) (por. Tab. 20).

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 19. Zmiany AIS.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P013	36	0/2241 (0,0%)	6/2258 (0,3%)	0,08 (0,00; 1,37), 0,0812	-0,27 (-0,50; -0,04), 0,0232	376,33 NNH (201,98; 2751,06) NNH	92 (-38; 100)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.3 Choroby sromu i pochwy

6.3.1 Choroby sromu i pochwy – dowolnego stopnia

W dwóch badaniach opisujących porównanie szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia zamieszczono informację o występowaniu chorób sromu i pochwy dowolnego stopnia związanych z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18. Nie wykonano metaanalizy wyników ze względu na różny horyzont czasowy włączonych badań. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej dla występowania chorób sromu i pochwy dowolnego stopnia związanych z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18 w horyzoncie 36 i 26 miesięcy (por. Tab. 21). Wyniki badania P019 wykazały istotnie statystycznie niższą częstość występowania choroby sromu i pochwy dowolnego stopnia związanej z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18 dla miary bezwzględnej [RD=-0,43, 95% CI=(-0,77; -0,09)] oraz brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej dla miary względnej w horyzoncie 48 miesięcy.

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 20. Choroby sromu i pochwy – dowolnego stopnia.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P019	48	0/1631 (0,0%)	7/1620 (0,4%)	0,07 (0,00; 1,16), 0,0627	-0,43 (-0,77; -0,09), 0,0130	231,43 NNH (129,33; 1098,96) NNH	93 (-16; 100)
P007	36	0/235 (0,0%)	3/233 (1,3%)	0,14 (0,01; 2,72), 0,1940	-1,29 (-2,95; -0,37), 0,1290	77,67 NNH (33,90 NNH; 266,91 NNT)	86 (-173; 99)
P019	26	0/1631 (0,0%)	4/1620 (0,2%)	0,11 (0,01; 2,05), 0,1389	-0,25 (-0,52; -0,02), 0,0729	405,00 NNH (193,51 NNH; 4360,69 NNT)	89 (-105; 99)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.3.2 Kłykciny kończyste

W trzech badaniach opisujących porównanie szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia zamieszczono informację o występowaniu kłykciny kończyste związane z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18. Nie wykonano metaanalizy wyników ze względu na różny horyzont czasowy włączonych badań.

Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,01, 95% CI=(0,00; 0,17)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,11, 95% CI=(-2,70; -1,51)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania kłykciny kończyste związane z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18 w grupie zaszczepionych 4vHPV w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (VE=99%; co oznacza, że ryzyko wystąpienia kłykciny kończyste związane z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18 przy stosowaniu placebo zostało zredukowane w 99% przy zastosowaniu szczepionki 4vHPV) (por. Tab. 22) w horyzoncie 36 miesięcy. Wyniki badania P019 wykazały istotnie statystycznie niższą częstość występowania kłykciny kończyste związane z zakażeniem tylko HPV typu 6, 11, 16, 18 dla miary bezwzględnej [RD=-0,43, 95% CI=(0,09; 0,77)] oraz brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej dla miary względnej w horyzoncie 48 miesięcy. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej dla występowania kłykciny kończyste w horyzoncie 60 i 26 miesięcy (por. Tab. 22).

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 21. Kłykciny kończyste.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P007	60	0/235 (0,0%)	3/233 (1,3%)	0,14 (0,01; 2,72), 0,1940	-1,29 (-2,95; -0,37), 0,1290	77,67 NNH (33,90 NNH; 266,91 NNT)	86 (-173; 9)
P019	48	0/1631 (0,0%)	7/1620 (0,4%)	0,07 (0,00; 1,16), 0,0627	-0,43 (0,09; 0,77), 0,0130	231,43 NNH (129,33; 1098,96) NNH	93 (-16; 100)
P013	36	0/2261 (0,0%)	48/2279 (2,1%)	0,01 (0,00; 0,17), 0,0013	-2,11 (-2,70; -1,51), <0,0001	47,48 NNH (37,01; 66,19) NNH	99 (-17; 100)
P019	26	0/1631 (0,0%)	4/1620 (0,2%)	0,11 (0,01; 2,05), 0,1389	-0,25 (-0,52; -0,02), 0,0729	405,00 NNH (193,51 NNH; 4360,69 NNT)	89 (-105; 99)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.3.2.1 Kłykciny sromu

W grupie stosującej szczepionkę 4vHPV odsetek wystąpienia kłykcín sromu zwiázanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 wyniół 0,0%, natomiast w grupie stosującej placebo 2,1%. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,01, 95% CI=(0,00; 0,17)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,06, 95% CI=(-2,65; -1,47)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania kłykcín sromu zwiázanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 w grupie zaszczepionych 4vHPV w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (VE=99%; co oznacza, że ryzyko wystąpienia kłykcín sromu zwiázanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 przy stosowaniu placebo zostało zredukowane w 95% przy zastosowaniu szczepionki 4vHPV) (por. Tab. 23).

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 22. Kłykciny sromu.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P013	36	0/2261 (0,0%)	47/2279 (2,1%)	0,01 (0,00; 0,17), 0,0013	-2,06 (-2,65; -1,47), <0,0001	48,49 NNH (37,71; 67,90) NNH	99 (83; 100)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* Metaanaliza wykonana przy użyciu modelu efektów losowych: OR oraz modelu efektów stałych: RD.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.3.2.2 Kłykciny pochwy

W grupie stosującej szczepionkę 4vHPV odsetek wystąpienia kłykciny sromu związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 wyniósł 0,0%, natomiast w grupie stosującej placebo 0,3%. Wyniki badania wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania kłykciny sromu związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 dla miary bezwzględnej [RD=-0,26, 95% CI=(-0,49; -0,04)] oraz brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej dla miary względnej w horyzoncie 36 miesięcy.

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 23. Kłykciny pochwy.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P013	36	0/2261 (0,0%)	6/2279 (0,3%)	0,08 (0,00; 1,37), 0,0812	-0,26 (-0,49; -0,04), 0,0232	379,83 NNH (203,86; 2777,41) NNH	92 (-38; 100)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* Metaanaliza wykonana przy użyciu modelu efektów losowych: OR oraz modelu efektów stałych: RD.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.3.3 Zmiany VIN1/VaIN1

W grupie stosującej szczepionkę 4vHPV odsetek wystąpienia zmian VIN1/VaIN1 związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 wyniósł 0,0%, natomiast w grupie stosującej placebo 0,4%. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,05, 95% CI=(0,00; 0,91)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,39, 95% CI=(-0,67; -0,12)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania zmian VIN1/VaIN1 związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 w grupie zaszczepionych 4vHPV w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (VE=95%; co oznacza, że ryzyko wystąpienia zmian VIN1/VaIN1 związanych z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 przy stosowaniu placebo zostało zredukowane w 95% przy zastosowaniu szczepionki 4vHPV) (por. Tab. 25).

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 24. Zmiany VIN1/ValN1.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P013	36	0/2261 (0,0%)	9/2279 (0,4%)	0,05 (0,00; 0,91), 0,0427	-0,39 (-0,67; -0,12), 0,0043	253,22 NNH (150,08; 809,74) NNH	95 (9; 100)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

6.3.4 Choroby sromu i pochwy – wysokiego stopnia

W dwóch badaniach opisujących porównanie szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia zamieszczono informację o występowaniu chorób sromu i pochwy wysokiego stopnia związanych z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18. Nie wykonano metaanalizy wyników ze względu na różny horyzont czasowy włączonych badań.

W grupie stosującej szczepionkę 4vHPV odsetek wystąpienia chorób sromu i pochwy wysokiego stopnia związanych z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18 wyniósł 0,0%, natomiast w grupie stosującej placebo 0,4%. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,05, 95% CI=(0,00; 0,91)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,39, 95% CI=(-0,67; -0,12)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania chorób sromu i pochwy wysokiego stopnia związanych z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18 w grupie zaszczepionych 4vHPV w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (VE=95%; co oznacza, że ryzyko wystąpienia chorób sromu i pochwy wysokiego stopnia związanych z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18 przy stosowaniu placebo zostało zredukowane w 99% przy zastosowaniu szczepionki 4vHPV) (por. Tab. 26) w horyzoncie 36 miesięcy. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej dla występowania chorób sromu i pochwy wysokiego stopnia związanych z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18 w horyzoncie 48 i 26 miesięcy (por. Tab. 26).

Niniejszy punkt końcowy nie był raportowany w żadnym z włączonych badań dotyczących porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 25. Choroby sromu i pochwy – wysokiego stopnia.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	VE (95%CI)
Związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18							
4vHPV vs placebo							
P019	48	0/1631 (0,0%)	0/1620 (0,0%)	brak OR	brak RD	-	brak VE
P013	36	0/2261 (0,0%)	9/2279 (0,4%)	0,05 (0,00; 0,91), 0,0427	-0,39 (-0,67; -0,12), 0,0043	253,22 NNH (150,08; 809,74) NNH	95 (9; 100)
P019	26	0/1631 (0,0%)	0/1620 (0,0%)	brak OR	brak RD	-	brak VE

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; VE – skuteczność szczepień.

7 Analiza bezpieczeństwa

7.1 Brak zdarzeń niepożądanych

W dwóch badaniach opisujących porównanie szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia zamieszczono informację o odsetku osób, u których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane. Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badań analizujących niniejszy punkt końcowy w horyzoncie 14 - 15 dni. Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania braku zdarzeń niepożądanych w grupie zaszczepionych 4vHPV w porównaniu z brakiem szczepienia zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 12 i Rys. 13). Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,6, 95% CI=(0,42; 0,84)] oraz różnica ryzyka [RD=-6, 95% CI=(-10; -2)] również wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania braku zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV niż w grupie braku szczepienia w horyzoncie 14 - 15 dni (por. Tab. 27).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 26. Brak zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P023	14 dni*	26/117 (22,2%)	17/59 (28,8%)	0,71 (0,35; 1,44), 0,3379	-6,59 (-20,39; 7,20), 0,3490	-
Yoshikawa 2013	15 dni*	47/480 (9,8%)	75/468 (16,0%)	0,57 (0,39; 0,84), 0,0045	-6,23 (-10,49; -1,98), 0,0041	016 NNH (010; 051) NNH
Metaanaliza (fixed†)	14-15 dni*	73/597	92/527	0,60 (0,42; 0,84), 0,003	-6 (-10; -2), 0,003	

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

† Model efektów stałych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 12. Brak zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 13. Brak zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.2 Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane

Odsetek osób doświadczających co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w horyzoncie 15 dni odnotowano w pięciu badaniach porównujących szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia. Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badań analizujących niniejszy punkt końcowy w horyzoncie 15 dni po szczepieniu. Wyniki metaanalizy uzyskały poziom istotności statystycznej zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej i wykazały mniej zdarzeń niepożądanych po stronie placebo (por. Rys. 14 i Rys. 15). (por. Tab. 28).

Zidentyfikowano także badania, w których dany punkt końcowy analizowano w długoterminowym horyzoncie. Dla horyzontu 18 miesięcy (badanie NCT01489527) wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką 4vHPV i placebo, natomiast w obserwacji 48- i 90-miesięcznej (odpowiednio badanie P019 i V501-041) wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść placebo.

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniach dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 27. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P023	14 dni*	91/117 (77,8%)	42/59 (71,2%)	1,42 (0,69; 2,89), 0,3379	6,59 (-7,20; 20,39), 0,3490	-
P046	15 dni*	87/108 (80,6%)	15/19 (78,9%)	1,10 (0,33; 3,67), 0,8709	1,61 (-18,18; 21,40), 0,8735	-
P019	15 dni*	1642/1889 (86,9%)	1532/1886 (81,2%)	1,54 (1,29; 1,83), <0,0001	5,69 (3,37; 8,02), <0,0001	018 NNT (012; 030) NNT
P007	15 dni*	250/272 (91,9%)	242/274 (88,3%)	1,50 (0,85; 2,66), 0,1621	3,59 (-1,41; 8,59), <0,0001	-
Yoshikawa 2013	15 dni*	433/480 (90,2%)	393/468 (84,0%)	1,76 (1,19; 2,60), 0,0045	6,23 (1,98; 10,49), 0,0041	016 NNT (010; 051) NNT
Metaanaliza (fixed†)	14-15 dni*	2503/2866	2224/2706	1,55 (1,34; 1,80), <0,0001	6 (4; 7), <0,0001	
NCT01489527	18 miesięcy*	59/202 (29,2%)	62/200 (31,0%)	0,92 (0,60; 1,41), 0,6953	-1,79 (-10,76; 7,18), 0,6953	-
P019	48 miesięcy*	1645/1890 (87,0%)	1535/1888 (81,3%)	1,54 (1,29; 1,84), <0,0001	5,73 (3,41; 8,05), <0,0001	017 NNT (012; 029) NNT
V501-041	90 miesięcy*	926/1499 (61,8%)	856/1498 (57,1%)	1,21 (1,05; 1,40), 0,0098	4,63 (1,12; 8,14), 0,0097	21,59 NNT (12,28; 89,29) NNT

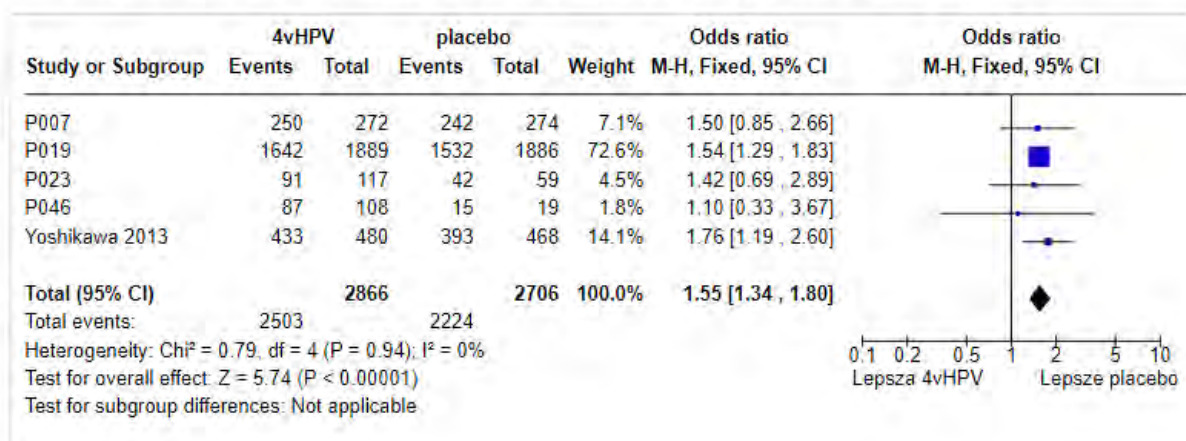
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

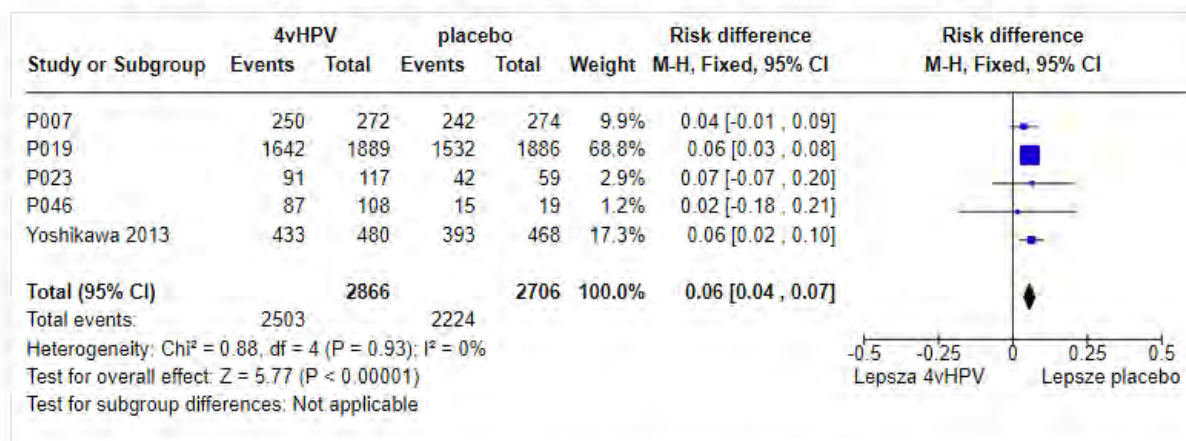
† Model efektów statycznych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 14. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 15. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania placebo vs 4vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.3 Co najmniej jedno działanie niepożądane

Zidentyfikowano 4 badania, w których oceniano występowanie co najmniej jednego działania niepożądanego w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV i w grupie stosującej placebo. Przeprowadzono metaanalizę wyżej wymienionych badań. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka uzyskały poziom istotności statystycznej i wskazały na mniejszą częstość występowania działań niepożądanych po stronie placebo (por. Tab. 29 oraz Rys. 16 i Rys. 17).

Analogiczne wyniki uzyskano w ramach długoterminowej obserwacji, w 48. i 90. miesiącu.

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 28. Co najmniej jedno działanie niepożądane.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P023	14 dni*	85/117 (72,6%)	35/59 (59,3%)	1,82 (0,94; 3,52), 0,0748	13,33 (-1,58; 28,24), 0,0798	-
P019	15 dni*	1642/1889 (86,9%)	1532/1886 (81,2%)	1,73 (1,48; 2,02), <0,0001	9,20 (6,58; 11,82), <0,0001	011 NNT (008; 015) NNT
P007	15 dni*	243/272 (89,3%)	225/274 (82,1%)	1,82 (1,11; 2,99), 0,0169	7,22 (1,39; 13,06), <0,0001	014 NNT (008; 072) NNT
Yoshikawa 2013	15 dni*	417/480 (86,9%)	347/468 (74,1%)	2,31 (1,65; 3,23), <0,0001	12,73 (7,74; 17,72), <0,0001	7,86 NNT (5,64; 12,91) NNT
Metaanaliza (fixed† dla OR, random‡ dla RD)	14-15 dni*	2387/2758	2139/2687	1,70 (1,47; 1,96), <0,0001	9 (4; 13), <0,0001	
P019	48 miesięcy*	1565/1890 (82,8%)	1391/1888 (73,7%)	1,72 (1,47; 2,01), <0,0001	9,13 (6,51; 11,74), <0,0001	011 NNT (009; 015) NNT
V501-041	90 miesięcy*	846/1499 (56,4%)	773/1498 (51,6%)	1,22 (1,05; 1,40), 0,0079	4,84 (1,27; 8,40), 0,0078	20,68 NNT (11,90; 78,68) NNT

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

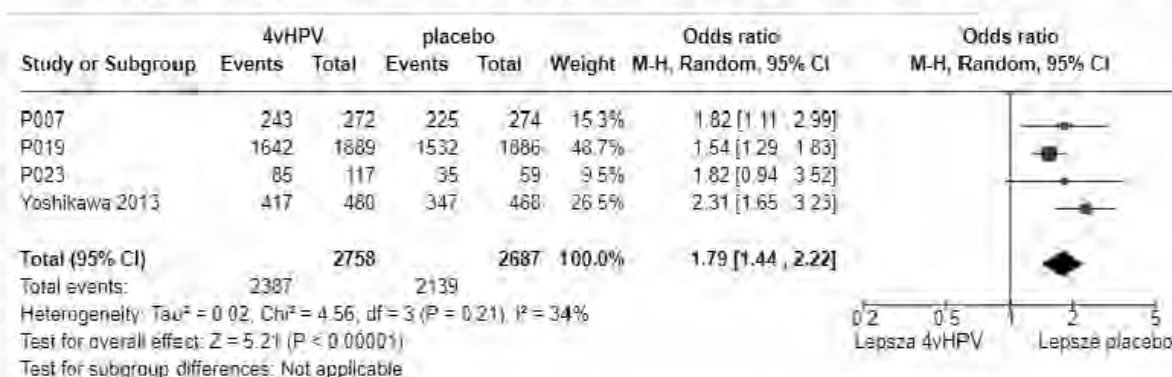
* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

† Model efektów statycznych.

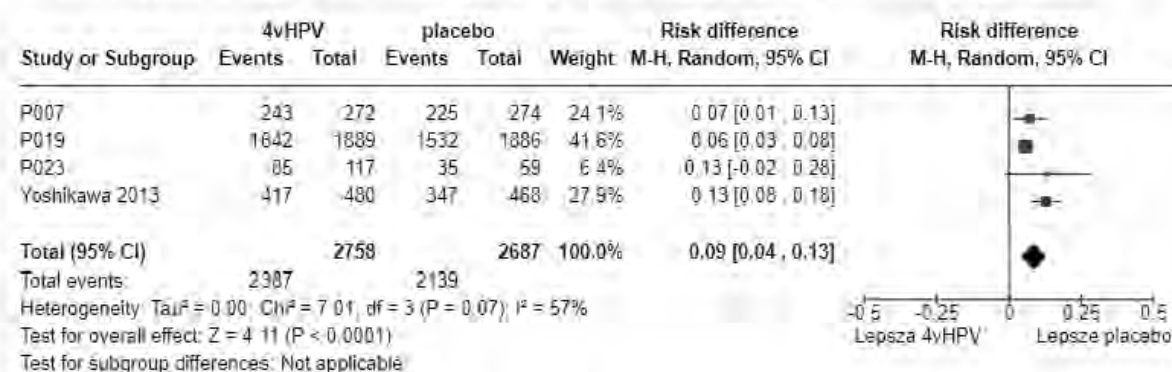
‡ Model efektów losowych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 16. Co najmniej jedno działanie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: ilorz szans.



Rys. 17. Co najmniej jedno działanie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.4 Zdarzenie niepożądane w miejscu wstrzyknięcia

Zidentyfikowano sześć badań, w których analizowano odsetek osób, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu. Przeprowadzono metaanalizę wyżej wspomnianych badań. Oszacowane miary efektu: ilorz szans oraz różnica ryzyka uzyskały poziom istotności statystycznej wskazując mniejszą liczbę zdarzeń po stronie placebo (por. Tab. 30 oraz Rys. 18 i Rys. 19).

W przypadku analizy w horyzoncie 18 miesięcy (badanie NCT01489527) nie wykazano różnic pomiędzy grupami, natomiast dłuższe obserwacje, 48- i 90-miesięczna wykazały istotnie statystycznie mniej zdarzeń po stronie placebo.

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 29. Zdarzenie niepożądane w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	75/108 (69,4%)	9/19 (47,4%)	2,53 (0,94; 6,79), 0,0665	22,08 (-2,00; 46,15), 0,0723	-
P019	15 dni*	1450/1889 (76,8%)	1212/1886 (64,3%)	1,84 (1,59; 2,12), <0,0001	12,50 (9,62; 15,38), <0,0001	8,00 NNT (6,50; 10,40) NNT
P013	15 dni*	2320/2673 (86,8%)	2068/2672 (77,4%)	1,92 (1,66; 2,22), <0,0001	9,40 (7,36; 11,44), <0,0001	10,64 NNT (8,74; 13,59) NNT
P007	15 dni*	234/272 (86,0%)	212/274 (77,4%)	1,80 (1,15; 2,81), 0,0095	8,66 (2,21; 15,10), 0,0085	11,55 NNT (6,62; 45,18) NNT
Yoshikawa 2013	15 dni*	409/480 (85,2%)	338/468 (72,2%)	2,22 (1,60; 3,06), <0,0001	12,99 (7,83; 18,14), <0,0001	008 NNT (006; 013) NNT
V501-041	15 dni**	564/1499 (37,6%)	416/1498 (27,8%)	1,57 (1,35; 1,83), <0,0001	9,85 (6,51; 13,20), <0,0001	10,15 NNT (7,58; 15,35) NNT
Metaanaliza (fixed†)	15 dni	5052/6921	4255/6820	1,81 (1,67; 1,96), <0,0001	11 (9; 12), <0,0001	-
NCT01489527	18 miesięcy*	0/202 (0,0%)	1/200 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,11), 0,4961	-0,50 (-1,87; 0,87), 0,4748	-
P019	48 miesięcy*	1565/1890 (82,8%)	1391/1888 (73,7%)	1,72 (1,47; 2,01), <0,0001	9,13 (6,51; 11,74), <0,0001	011 NNT (009; 015) NNT
V501-041	90 miesięcy*	564/1499 (37,6%)	417/1498 (27,8%)	1,56 (1,34; 1,82), <0,0001	9,79 (6,45; 13,13), <0,0001	10,22 NNT (7,62; 15,51) NNT

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

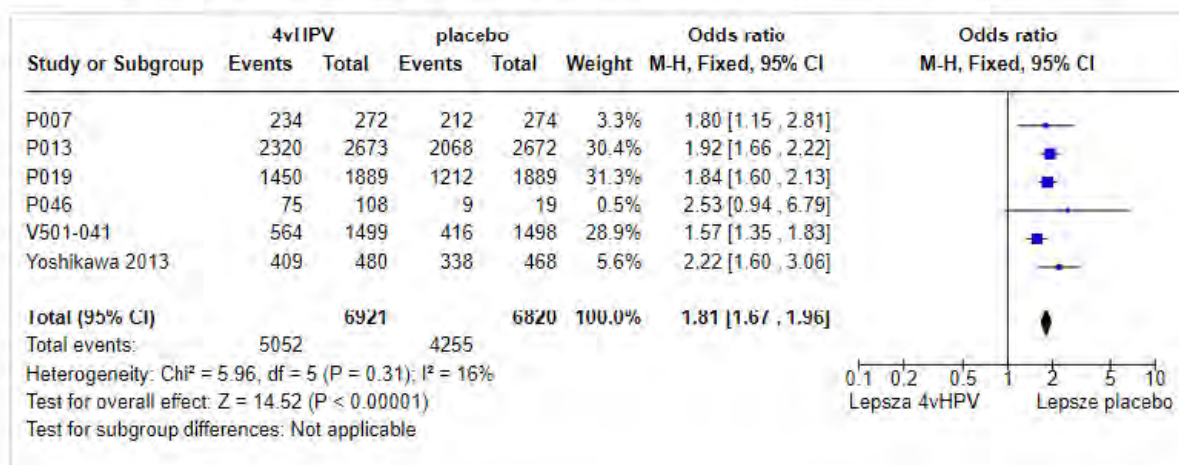
** dni 1-15 po jakiegokolwiek wizycie szczepiennej.

*** zsumowane zdarzenia niepożądane stopnia 1., 2., 3. i 4.

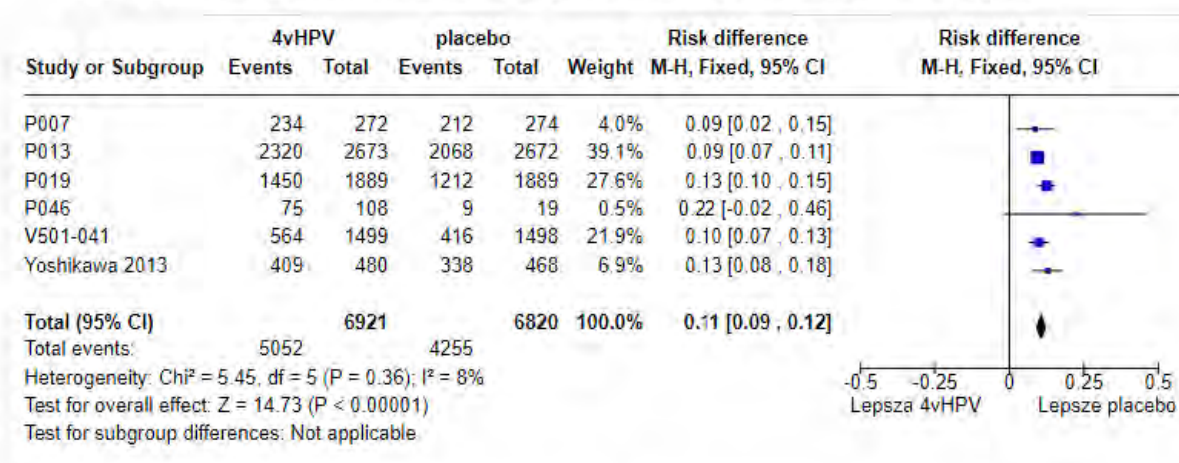
† Model efektów stałych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 18. Zdarzenie niepożądane w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 19. Zdarzenie niepożądane w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.5 Ból w miejscu wstrzyknięcia

Odsetek osób doświadczających bólu w miejscu wstrzyknięcia odnotowano w pięciu badaniach porównujących szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia. Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badań analizujących niniejszy punkt końcowy w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu. Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV niż w grupie braku szczepienia zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 20 i Rys. 21). Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka również wskazują na istotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych występujących w grupie braku szczepienia niż w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV w horyzoncie 15 dni (por. Tab. 31).

Występowanie bólu w miejscu wstrzyknięcia oceniano również w badaniu NCT01462357 dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV. Odsetek osób, u których wystąpił łagodny ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu wyniósł 77,3% w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV i 91,6% w grupie stosującej szczepionkę 2vHPV. Oszacowane miary efektu: iloraz

szans [OR=0,31, 95% CI=(0,20; 0,49)] oraz różnica ryzyka [RD=-14,33, 95% CI=(-19,54; -9,13)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV niż w grupie przyjmującej szczepionkę 2vHPV (por. Tab. 31).

Tab. 30. Ból w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P023	14 dni*	85/117 (72,6%)	30/59 (50,8%)	2,57 (1,34; 4,93), 0,0046	21,80 (6,70; 36,90), 0,0047	4,59 NNH (2,71; 14,92) NNH
P046	15 dni*	73/108 (67,6%)	9/19 (47,4%)	2,32 (0,86; 6,22), 0,0950	20,22 (-3,90; 44,35), 0,1004	-
P013	15 dni*	2281/2673 (85,3%)	2014/2672 (75,4%)	1,90 (1,65; 2,18), <0,0001	9,96 (7,85; 12,07), <0,0001	10,04 NNT (8,28; 12,74) NNT
P007	15 dni*	232/272 (85,3%)	209/274 (76,3%)	1,80 (1,17; 2,79), 0,0080	9,02 (2,45; 15,58), 0,0071	11,09 NNT (6,42; 40,77) NNT
V501-041	15 dni**	494/1499 (33,0%)	364/1498 (24,3%)	1,53 (1,31; 1,80), <0,0001	8,66 (5,43; 11,88), <0,0001	11,55 NNT (8,42; 18,40) NNT
Metaanaliza (fixed†)	14-15 dni	3165/4669	2626/4522	1,76 (1,59; 1,94), <0,0001	10 (8; 11), <0,0001	-
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	276/357 (77,3%)	329/359 (91,6%)	0,31 (0,20; 0,49), <0,0001	-14,33 (-19,54; -9,13), <0,0001	6,98 NNT (5,12; 10,95) NNT

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

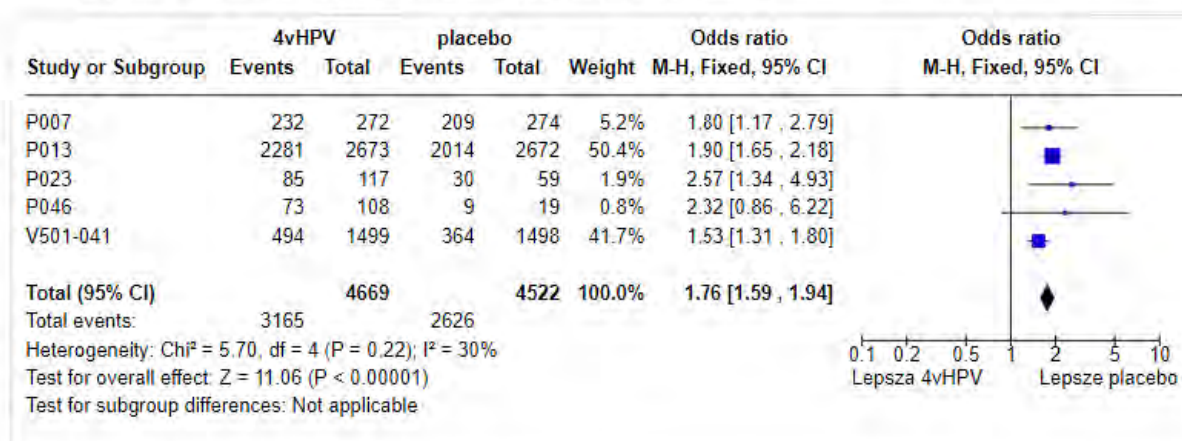
* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

** dni 0-15 po jakiegokolwiek wizycie szczepiennej.

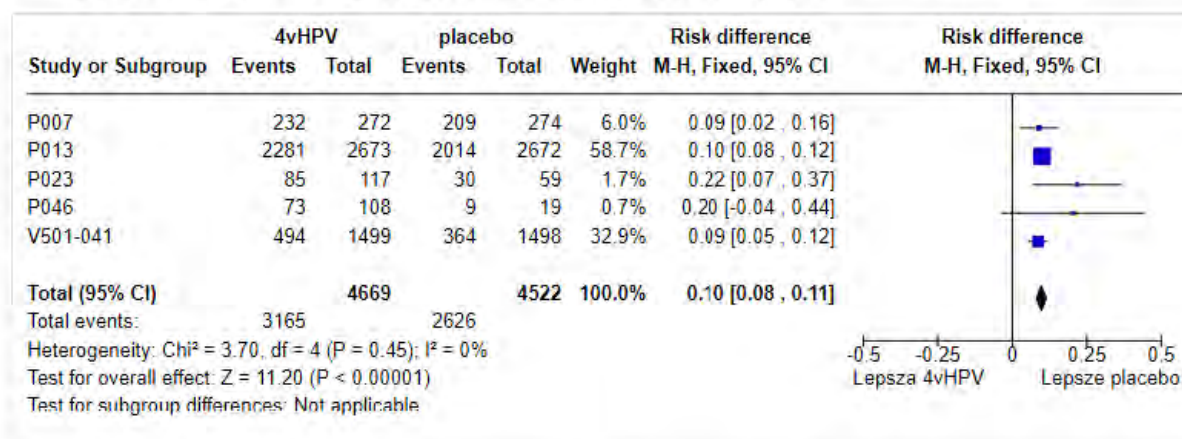
† model efektów stałych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 20. Ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 21. Ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.6 Łagodny ból w miejscu wstrzyknięcia

Zidentyfikowano dwa badania, w których analizowano odsetek osób doświadczających łagodnego bólu w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu, które uwzględniono w ramach metaanalizy. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka uzyskały poziom istotności statystycznej i wskazały korzystniejsze wyniki po stronie placebo (por. Tab. 32 oraz Rys. 22 i Rys. 23).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniach dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 31. Łagodny ból w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	47/108 (43,5%)	6/19 (31,6%)	1,67 (0,59; 4,72), 0,3339	11,94 (-10,96; 34,84), 0,3068	-
V501-041**	15 dni*	465/1499 (31,0%)	339/1498 (22,6%)	1,54 (1,31; 1,81), <0,0001	8,39 (5,23; 11,55), <0,0001	11,92 NNT (8,66; 19,11) NNT
Metaanaliza (fixed†)	15 dni*	512/1607	345/1517	1,54 (1,31; 1,81), <0,0001	8 (5; 12), <0,0001	

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

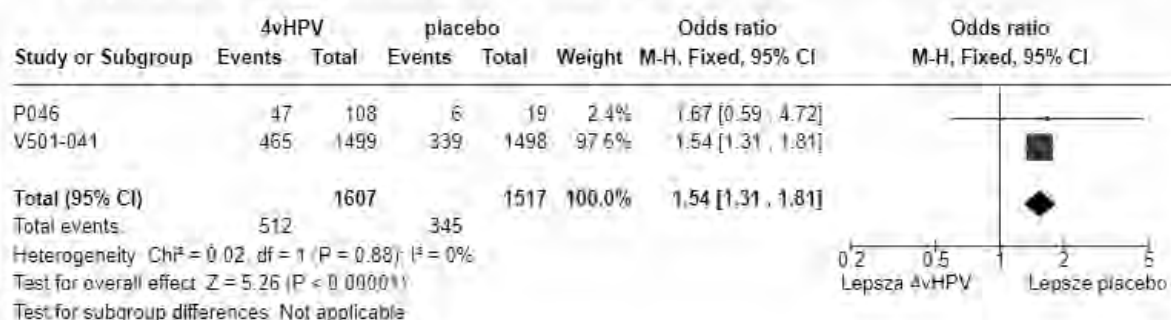
* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

** stopnia 1.

† Model efektów statych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 22. Łagodny ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 23. Łagodny ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.7 Umiarkowany ból w miejscu wstrzyknięcia

Zidentyfikowano dwa badania, w których analizowano odsetek osób doświadczających umiarkowanego bólu w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu, które uwzględniono w ramach metaanalizy. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka uzyskały poziom istotności statystycznej i wskazały korzystniejsze wyniki po stronie placebo (por. Tab. 33 oraz Rys. 24 i Rys. 25).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniach dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 32. Umiarkowany ból w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	24/108 (22,2%)	2/19 (10,5%)	2,43 (0,52; 11,26), 0,2569	11,70 (-4,18; 27,57), 0,1486	-
V501-041	15 dni*	27/1499 (1,8%)	7/1498 (0,5%)	3,91 (1,70; 9,00), 0,0014	1,33 (0,58; 2,09), 0,0005	74,97 NNT (47,83; 173,24) NNT
Metaanaliza (fixed†)	15 dni*	51/1607	9/1517	3,50 (1,68; 7,29), 0,0008	2 (1; 2), 0,0002	

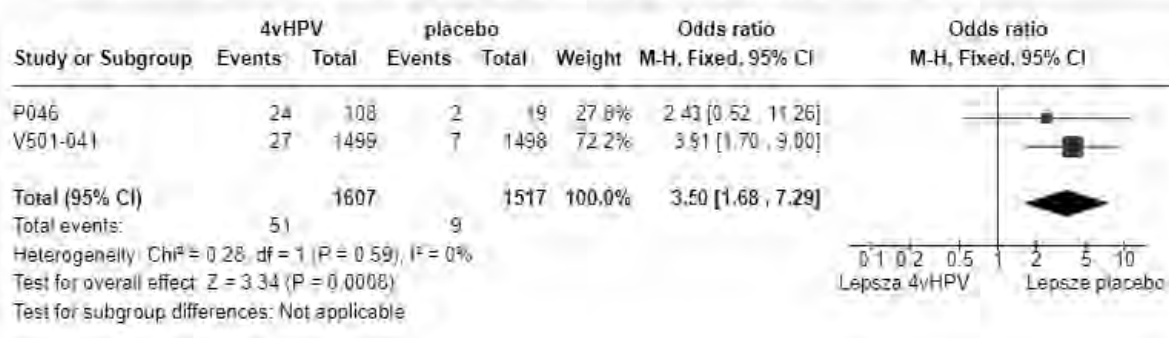
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

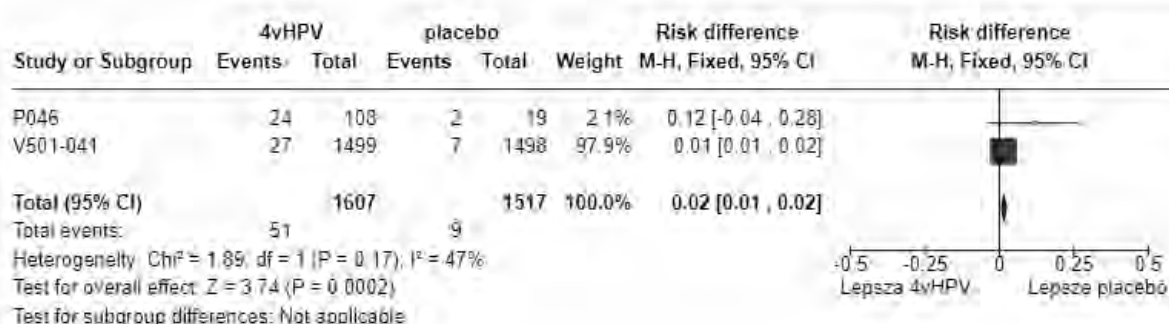
† Model efektów statych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 24. Umiarkowany ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: ilorzaz szans.



Rys. 25. Umiarkowany ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.8 Silny ból w miejscu wstrzyknięcia

Zidentyfikowano dwa badania, w których analizowano odsetek osób doświadczających silnego bólu w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu, które uwzględniono w ramach metaanalizy. Oszacowane miary efektu: ilorzaz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 34 oraz Rys. 26 i Rys. 27).

W badaniu NCT01462357 odsetek osób doświadczających silnego bólu w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu wyniósł 4,8% w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV i 11,7% w grupie stosującej szczepionkę 2vHPV. Oszacowane miary efektu: ilorzaz szans [OR=0,38, 95% CI=(0,21; 0,68)] oraz różnica ryzyka [RD=-6,94, 95% CI=(-10,93; -2,95)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania silnego bólu w miejscu wstrzyknięcia w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV niż w grupie przyjmującej szczepionkę 2vHPV (por. Tab. 34).

Tab. 33. Silny ból w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	3/108 (2,8%)	1/19 (5,3%)	0,51 (0,05; 5,22), 0,5739	-2,49 (-12,99; 8,02), 0,6429	-
V501-041**	15 dni*	1/1499 (0,1%)	0/1498 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,71), 0,5012	0,07 (-0,12; 0,25), 0,4791	-
Metaanaliza (fixed†)	15 dni*	4/1607	1/1517	1,09 (0,17; 7,04), 0,93	0 (-0; 0), 0,93	-
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	17/357 (4,8%)	42/359 (11,7%)	0,38 (0,21; 0,68), 0,0011	-6,94 (-10,93; -2,95), 0,0007	14,41 NNT (9,15; 33,95) NNT

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

** stopnia 3.

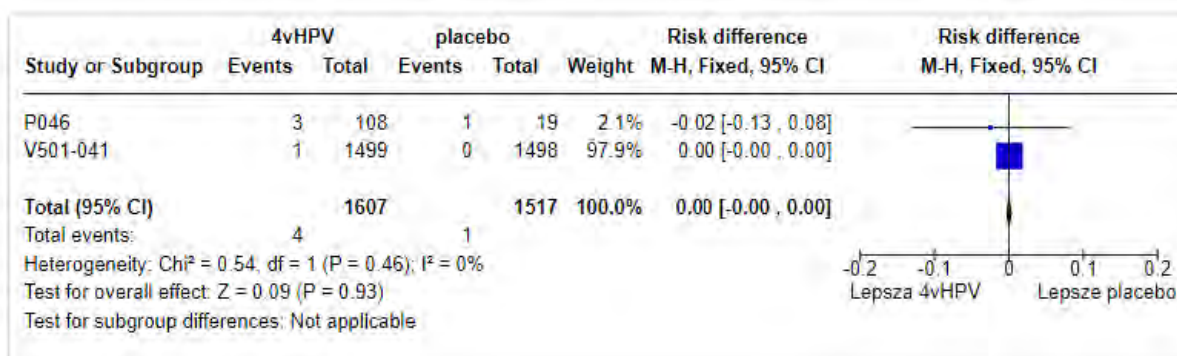
† Model efektów statych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 26. Silny ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 27. Silny ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.9 Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia

Zidentyfikowano cztery badania, w których analizowano odsetek osób, u których wystąpił obrzęk w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu i które włączono do metaanalizy. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka uzyskały poziom istotności statystycznej i wykazały korzystniejsze wyniki po stronie placebo (por. Tab. 35 oraz Rys. 28 i Rys. 29).

Zidentyfikowano 3 badania z zakresu porównania szczepionek 4vHPV oraz 2vHPV, w których oceniano odsetek osób, u których wystąpił obrzęk w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu i które włączono do metaanalizy. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania obrzęku w miejscu wstrzyknięcia w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV niż w grupie przyjmującej szczepionkę 2vHPV (por. Tab. 35 oraz Rys. 30 i Rys. 31).

Dodatkowo zidentyfikowano badanie Nelson 2013, porównujące szczepionki 4vHPV i 2vHPV, w którym uwzględniono analizowany punkt końcowy oceniany w horyzoncie 14 dni. Badanie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tab. 34. Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	31/108 (28,7%)	4/19 (21,1%)	1,51 (0,46; 4,91), 0,4935	7,65 (-12,57; 27,87), 0,4583	-
P013	15 dni*	694/2673 (26,0%)	413/2672 (15,5%)	1,92 (1,67; 2,20), <0,0001	10,51 (8,35; 12,66), <0,0001	9,52 NNT (7,90; 11,97) NNT
P007	15 dni*	76/272 (27,9%)	49/274 (17,9%)	1,78 (1,19; 2,67), 0,0055	10,06 (3,06; 17,06), 0,0049	9,94 NNT (5,86; 32,72) NNT
V501-041	15 dni*	160/1499 (10,7%)	78/1498 (5,2%)	2,18 (1,64; 2,88), <0,0001	5,47 (3,54; 7,39), <0,0001	18,29 NNT (13,53; 28,24) NNT
Metaanaliza (fixed† dla OR, random†† dla RD)	15 dni*	961/4552	544/4463	1,94 (1,73; 2,19), <0,0001	8 (4; 12), <0,0001	
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	98/357 (27,5%)	163/359 (45,4%)	0,45 (0,33; 0,62), <0,0001	-17,95 (-24,88; -11,03), <0,0001	5,57 NNT (4,02; 9,07) NNT
NCT00956553 (Draper 2013)	7 dni*	25/102 (24,5%)	24/96 (25,0%)	0,97 (0,51; 1,86), 0,9363	-0,49 (-12,52; 11,54), 0,9363	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	114/524 (21,8%)	191/524 (36,5%)	0,48 (0,37; 0,64), <0,0001	-14,69 (-20,12; -9,27), <0,0001	6,81 NNH (4,97; 10,79) NNH
Metaanaliza (random††)	7 dni*	237/983	378/979	0,54 (0,39; 0,74), <0,0001	-13 (-20; -5), <0,0001	
Nelson 2013	14 dni*	8/21 (38,1%)	11/19 (57,9%)	0,45 (0,13; 1,59), 0,2136	-19,80 (-50,20; 10,60), 0,2018	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

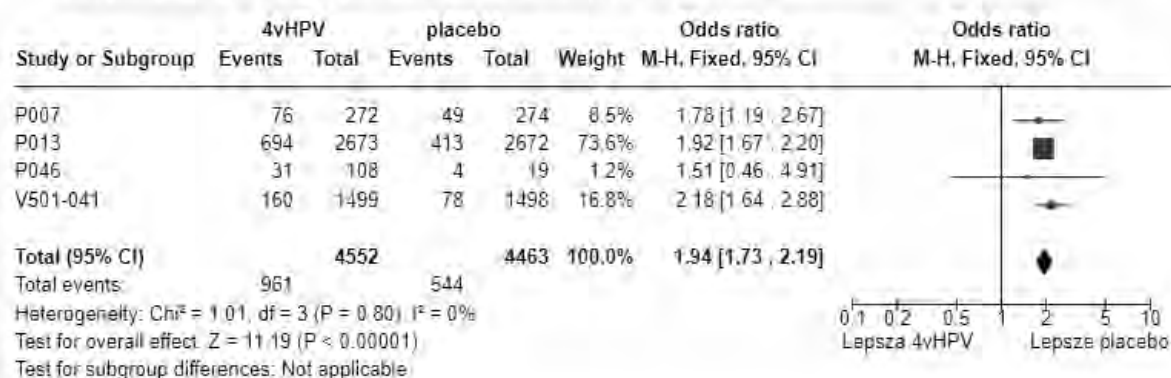
† Model efektów statycznych.

†† Model efektów losowych.

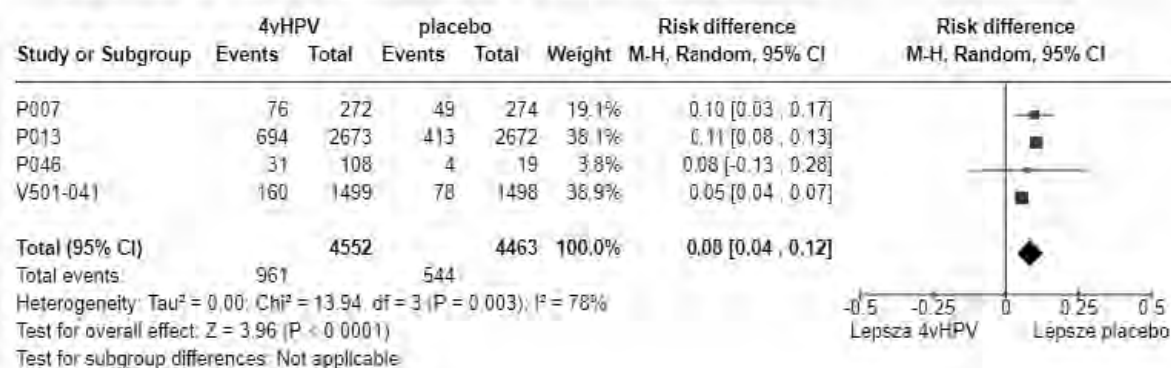
2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego

dotkającego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

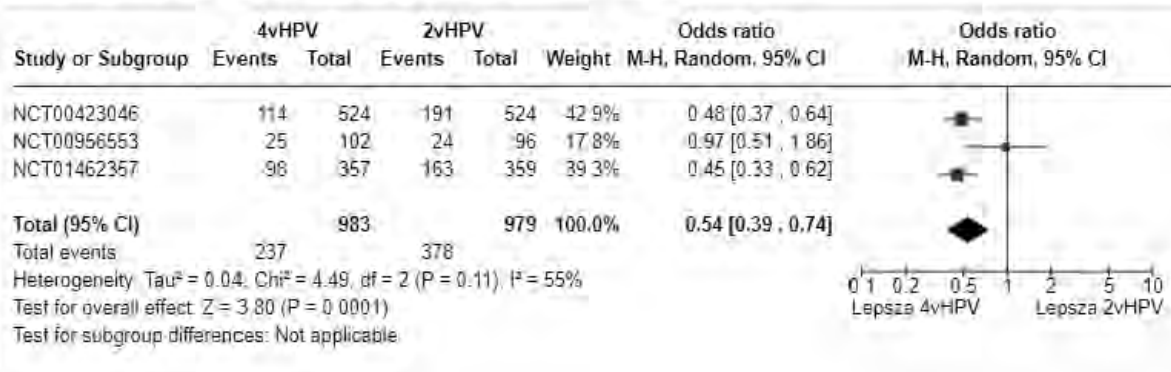
Rys. 28. Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.



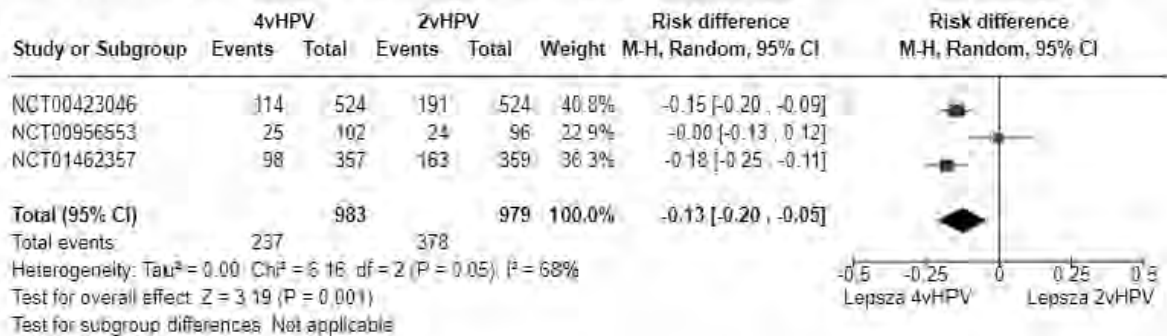
Rys. 29. Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 30. Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 31. Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.10 Łagodny obrzęk ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia

Zidentyfikowano dwa badania, w których oceniano odsetek osób, u których wystąpił łagodny obrzęk w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni i które uwzględniono w ramach metaanalizy. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka uzyskały poziom istotności statystycznej i wskazały na korzystniejsze wyniki po stronie placebo (por. Tab. 36 oraz Rys. 32 i Rys. 33).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 35. Łagodny obrzęk ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	25/108 (23,1%)	3/19 (15,8%)	1,61 (0,43; 5,96), 0,4788	7,36 (-10,87; 25,58), 0,4287	-
V501-041**	15 dni*	1311/1499 (8,7%)	72/1498 (4,8%)	1,90 (1,41; 2,55), <0,0001	3,93 (2,14; 5,73), <0,0001	25,43 NNT (17,46; 46,75) NNT
Metaanaliza (fixed†)	15 dni*	156/1607	75/1517	1,88 (1,41; 2,51), <0,0001	4 (2; 6), <0,0001	

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

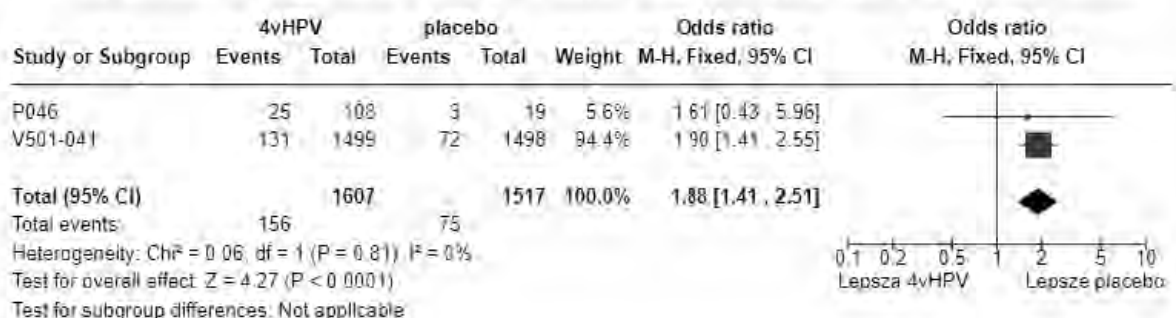
* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

** stopnia 1.

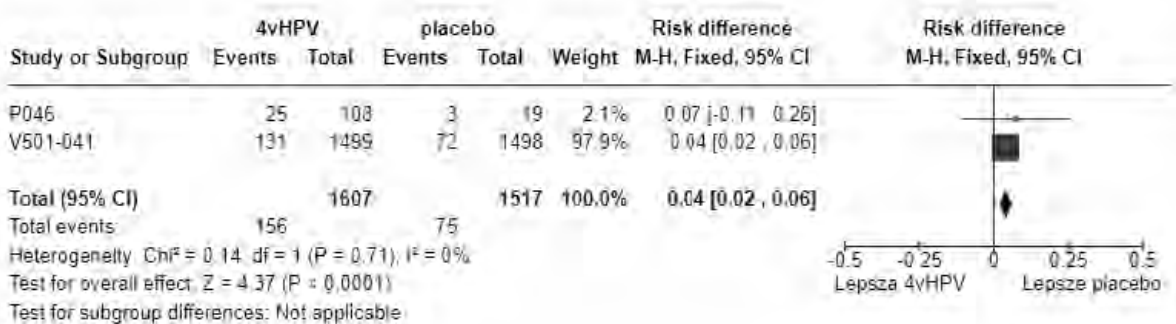
† Model efektów statych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 32. Łagodny obrzęk ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 33. Łagodny obrzęk ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.11 Umiarkowany obrzęk ($>2,5$ cm; ≤ 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia

Zidentyfikowano dwa badania, w których oceniano odsetek osób, u których wystąpił umiarkowany obrzęk w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni i które uwzględniono w ramach metaanalizy. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka uzyskały poziom istotności statystycznej i wskazały na korzystniejsze wyniki po stronie placebo (por. Tab. 37 oraz Rys. 34 i Rys. 35).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 36. Umiarkowany obrzęk (>2,5 cm; ≤5 cm) w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	13/108 (12%)	1/19 (5,3%)	2,46 (0,30; 20,02), 0,3991	6,77 (-4,99; 18,54), 0,2592	-
V501-041**	15 dni*	26/1499 (1,7%)	5/1498 (0,3%)	5,27 (2,02; 13,76), 0,0007	1,40 (0,68; 2,12), 0,0001	71,39 NNT (47,10; 147,46) NNT
Metaanaliza (fixed†)	15 dni*	39/1607	6/1517	4,62 (1,92; 11,08), 0,0006	2 (1; 2), <0,0001	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

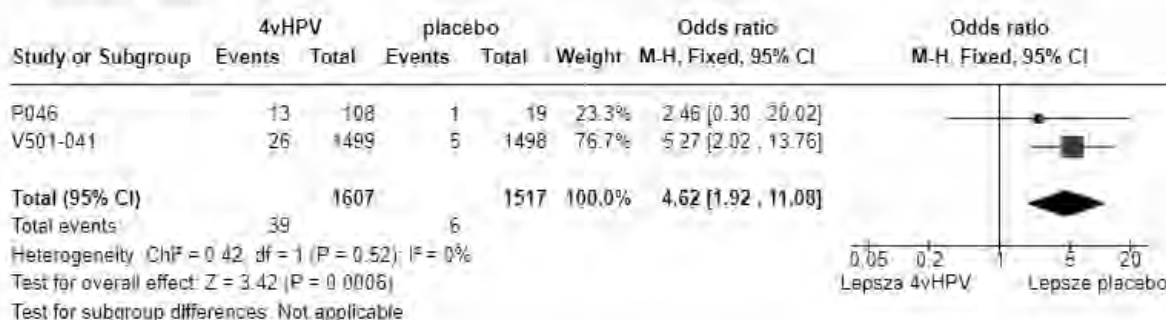
* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

** stopnia 2.

† Model efektów statych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 34. Umiarkowany obrzęk (>2,5 cm; ≤5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: ilorz szans.



Rys. 35. Umiarkowany obrzęk (>2,5 cm; ≤5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.12 Ciężki obrzęk (>5 cm) w miejscu wstrzyknięcia

Zidentyfikowano dwa badania porównujące szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia, w których oceniano odsetek osób, u których wystąpił ciężki obrzęk w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni i które uwzględniono w ramach metaanalizy. Oszacowane miary efektu: ilorz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 38 oraz Rys. 36 i Rys. 37).

Niniejszy punkt końcowy był także analizowany w dwóch badaniach dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV. Oszacowane wyniki metaanalizy tych badań wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie tego punktu końcowego (por. Tab. 38 oraz Rys. 38 i Rys. 39).

Tab. 37. Ciężki obrzęk (>5 cm) w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	1/108 (0,9%)	0/19 (0,0%)	0,54 (0,02; 13,85), 0,7125	0,93 (-6,26; 8,11), 0,8005	-
V501-041**	15 dni*	3/1499 (0,2%)	1/1498 (0,1%)	3,00 (0,31; 28,89), 0,3413	0,13 (-0,13; 0,39), 0,3171	-
Metaanaliza (fixed†)	15 dni*	4/1607	1/1517	1,88 (0,30; 11,92), 0,50	0 (-0; 0), 0,33	-
4vHPV vs 2vHPV						
NCT00956553 (Draper 2013)	7 dni*	2/102 (2,0%)	3/96 (3,1%)	0,62 (0,10; 3,79), 0,6050	-1,16 (-5,56; 3,24), 0,6040	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	3/524 (0,6%)	5/524 (1,0%)	0,60 (0,14; 2,51), 0,4825	-0,38 (-1,44; 0,67), 0,4777	-
Metaanaliza (fixed†)	7 dni*	5/626	8/620	0,61 (0,20; 1,87), 0,38	-1 (-2; 1), 0,38	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

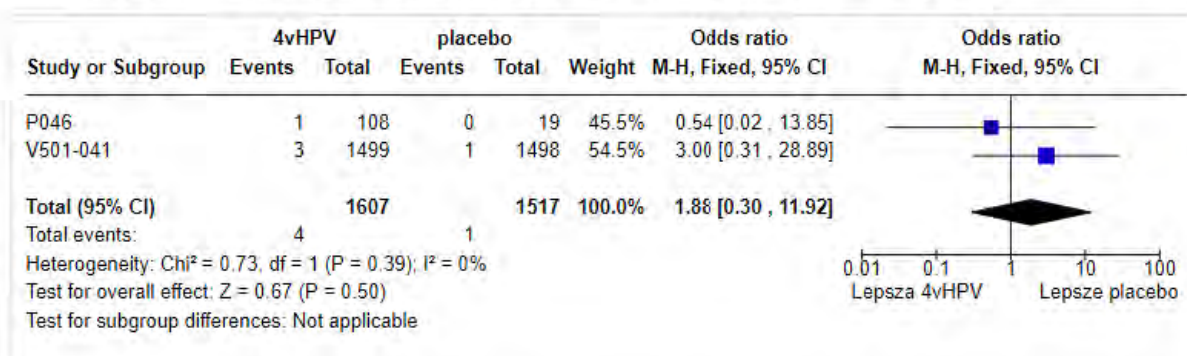
* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

** 3. stopnia.

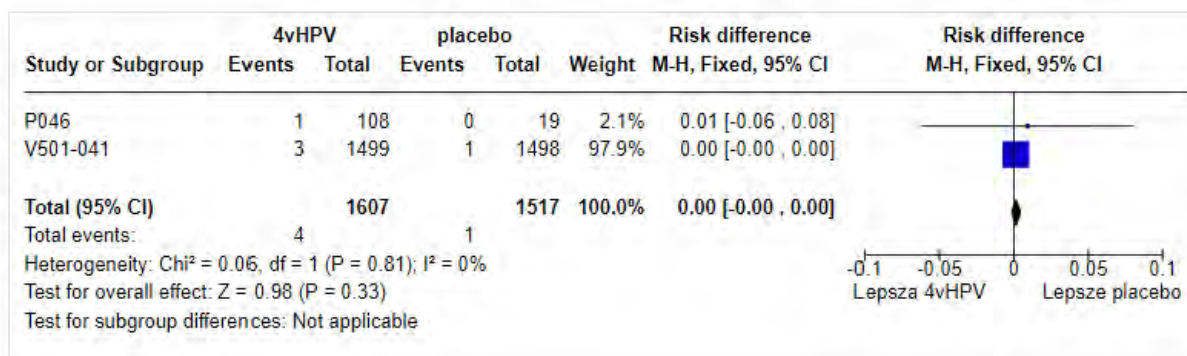
† Model efektów statych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

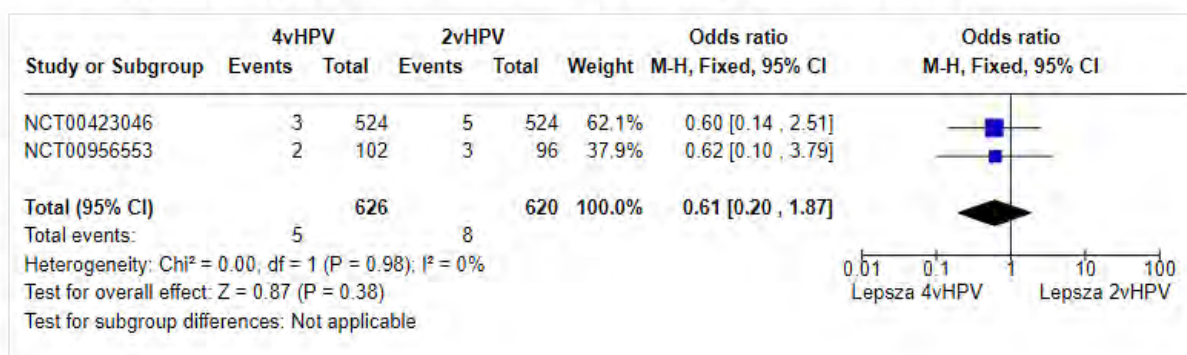
Rys. 36. Ciężki obrzęk (>5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.



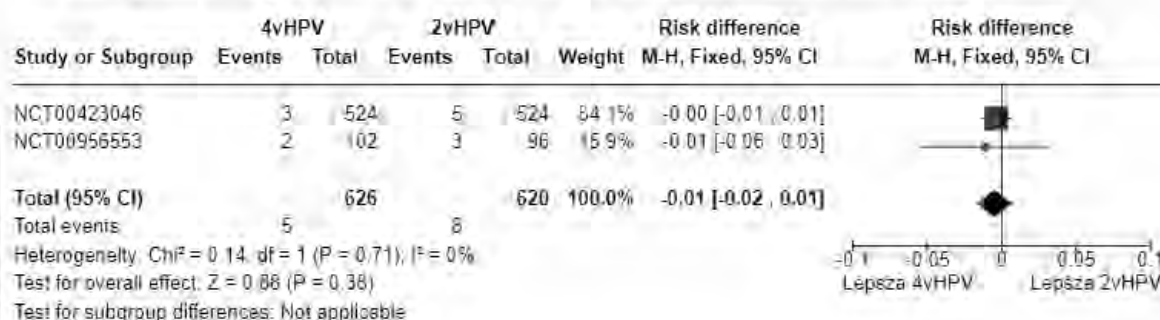
Rys. 37. Ciężki obrzęk (>5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 38. Ciężki obrzęk (>5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 39. Ciężki obrzęk (>5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.13 Rumień w miejscu wstrzyknięcia

Zidentyfikowano cztery badania, w których analizowano odsetek osób, u których wystąpił rumień w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu w przypadku porównania szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia. Przeprowadzono metaanalizę z wykorzystaniem wyżej wymienionych badań. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 39 oraz Rys. 40 i Rys. 41).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 38. Rumień w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	11/108 (10,2%)	1/19 (5,3%)	2,04 (0,25; 16,80), 0,5070	4,92 (-6,63; 16,47), 0,4035	-
P013	15 dni*	659/2673 (24,7%)	450/2672 (16,8%)	1,62 (1,41; 1,85), <0,0001	7,81 (5,65; 9,98), <0,0001	12,80 NNT (10,02; 17,70) NNT
P007	15 dni*	73/272 (26,8%)	56/274 (20,4%)	1,43 (0,96; 2,13), 0,0791	6,40 (-0,71; 13,51), 0,0776	-
V501-041	15 dni*	176/1499 (11,7%)	133/1498 (8,9%)	364,20 (22,67; 5851,89), <0,0001	2,86 (1,23; 4,50), 0,0006	34,93 NNT (22,24; 81,32) NNT
Metaanaliza (fixed† dla OR, random†† dla RD)	15 dni*	919/4552	640/4463	1,54 (1,38; 1,73), <0,0001	5 (2; 9), 0,003	

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

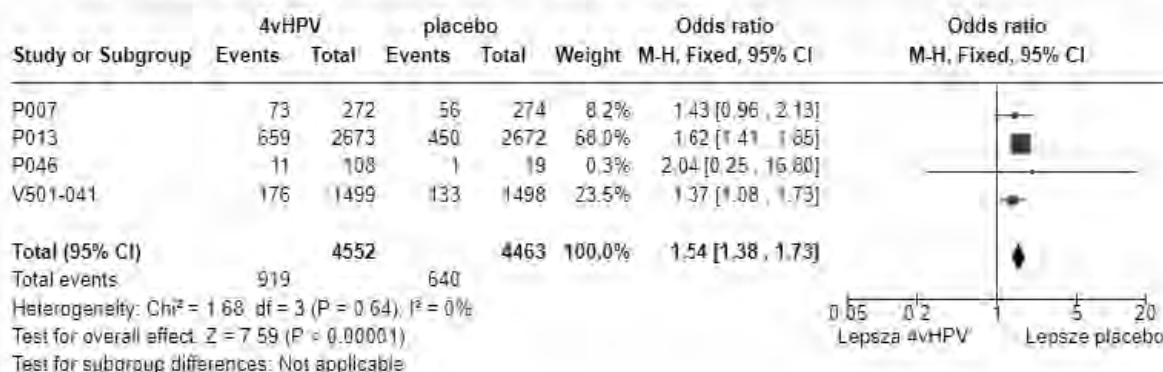
* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

† Model efektów stałych.

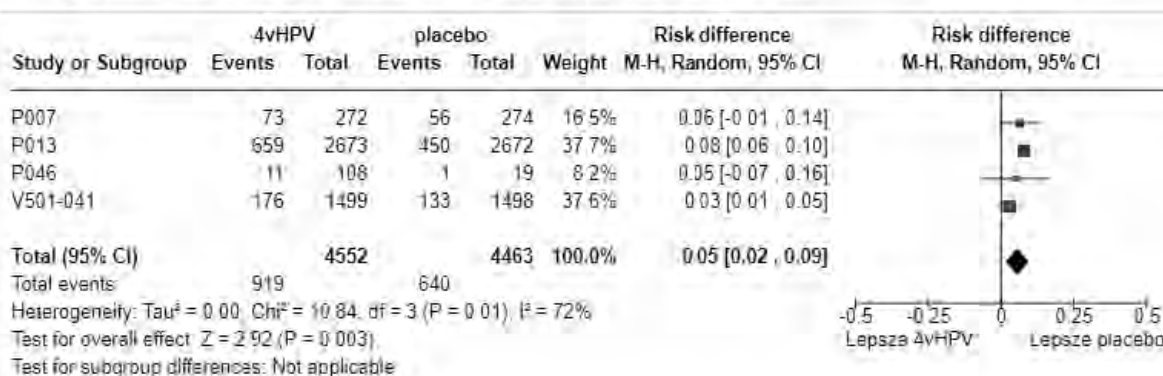
†† Model efektów losowych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 40. Rumień w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 41. Rumień w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.14 Łagodny rumień (≤2,5 cm) w miejscu wstrzyknięcia

Zidentyfikowano dwa badania, w których analizowano odsetek osób, u których wystąpił łagodny rumień w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni w przypadku zastosowania szczepionki 4vHPV w odniesieniu do placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka uzyskały poziom istotności statystycznej, wskazując na korzystniejszy profil placebo pod względem tego punktu końcowego (por. Tab. 40 oraz Rys. 42 i Rys. 43).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 39. Łagodny rumień ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	7/108 (6,5%)	1/19 (5,3%)	1,25 (0,14; 10,76), 0,8405	1,22 (-9,84; 12,28), 0,8291	-
V501-041**	15 dni*	158/1499 (10,5%)	119/1498 (7,9%)	1,37 (1,06; 1,75), 0,0144	2,60 (0,52; 4,67), 0,0140	38,51 NNT (21,42; 190,57) NNT
Metaanaliza (fixed†)	15 dni*	165/1607	120/1517	1,36 (1,06; 1,75), 0,01	3 (1; 5), 0,01	

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

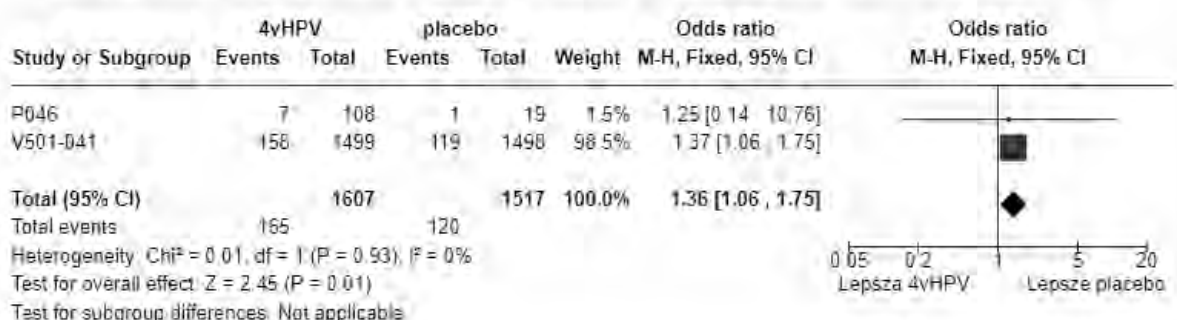
* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

** stopnia 1.

† Model efektów statych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 42. Łagodny rumień ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: ilorzaz szans.



Rys. 43. Łagodny rumień ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.15 Umiarkowany rumień ($>2,5$ cm; ≤ 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia

Zidentyfikowano dwa badania, w których analizowano odsetek osób, u których wystąpił umiarkowany rumień w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni w przypadku zastosowania szczepionki 4vHPV w odniesieniu do placebo. Oszacowane miary efektu: ilorzaz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 41 oraz Rys. 44 i Rys. 45).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 40. Umiarkowany rumień (>2,5 cm; ≤5 cm) w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	4/108 (3,7%)	0/19 (0,0%)	1,68 (0,09; 32,46), 0,7315	3,70 (-4,09; 11,50), 0,3517	-
V501-041**	15 dni*	18/1499 (1,2%)	12/1498 (0,8%)	1,51 (0,72; 3,14), 0,2749	0,40 (-0,31; 1,11), 0,2716	-
Metaanaliza (fixed†)	15 dni*	22/1607	12/1517	1,52 (0,74; 3,09), 0,25	0 (-0; 0) 0,20	

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

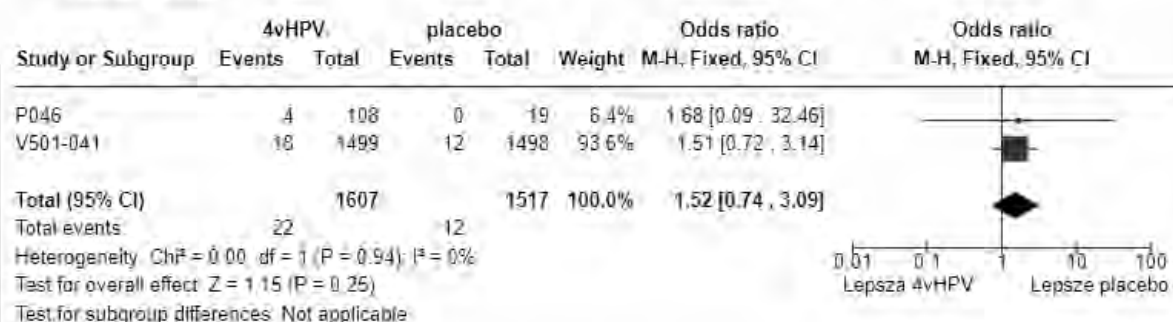
* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

** 2. stopnia.

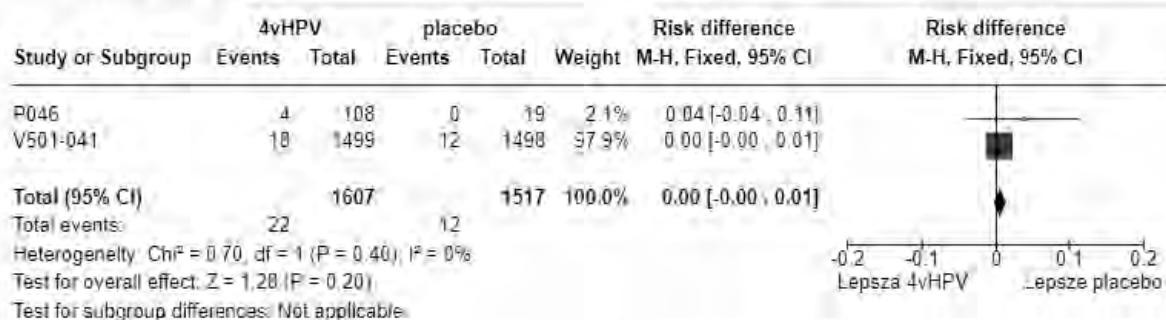
† Model efektów statych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 44. Umiarkowany rumień (>2,5 cm; ≤5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: ilorzaz szans.



Rys. 45. Umiarkowany rumień (>2,5 cm; ≤5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.16 Ciężki rumień (>5 cm) w miejscu wstrzyknięcia

Zidentyfikowano jedno badanie, w których analizowano odsetek osób, u których wystąpił ciężki rumień w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni w przypadku zastosowania szczepionki 4vHPV w odniesieniu do placebo. Oszacowane miary efektu: ilorzaz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 42).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 41. Ciężki rumień (>5 cm) w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
V501-041**	15 dni*	0/1499 (0,0%)	1/1498 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,18), 0,5007	-0,07 (-0,25; 0,12), 0,4790	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

** 3. stopnia

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.17 Ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane

Odsetek osób doświadczających ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych odnotowano w siedmiu badaniach porównujących szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia. Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badań analizujących niniejszy punkt końcowy w horyzoncie 15 dni po szczepieniu. Wyniki metaanalizy nie uzyskały poziomu istotności statystycznej zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 46 i Rys. 47). Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej dla analizy w horyzoncie 15 dni (por. Tab. 43).

Brak różnic między grupami wykazano także w horyzoncie 90-miesięcznym, natomiast w horyzoncie 48-miesięcznym (badanie P019) wykazano istotnie statystycznie korzystniejszy wynik po stronie placebo (por. Tab. 43).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 42. Ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P023	14 dni*	37/117 (31,6%)	26/59 (44,1%)	0,59 (0,31; 1,12), 0,1055	-12,44 (-27,66; 2,77), 0,1089	-
P046	15 dni*	55/108 (50,9%)	11/19 (57,9%)	0,75 (0,28; 2,02), 0,5758	-6,97 (-31,09; 17,15), 0,5712	-
P019	15 dni*	1118/1889 (59,2%)	1131/1886 (60,0%)	0,97 (0,85; 1,10), 0,6238	-0,78 (-3,91; 2,35), 0,6238	-
P013	15 dni*	1745/2673 (65,3%)	1701/2672 (63,7%)	1,07 (0,96; 1,20), 0,2153	1,62 (-0,94; 4,19), 0,2153	-
P007	15 dni*	187/272 (68,8%)	190/274 (69,3%)	0,97 (0,68; 1,40), 0,8809	-0,59 (-8,35; 7,16), 0,8809	-
Yoshikawa 2013	15 dni*	212/480 (44,2%)	211/468 (45,1%)	0,96 (0,75; 1,24), 0,7760	-0,92 (-7,25; 5,41), 0,7760	-
V501-041	15 dni*	702/1499 (46,8%)	702/1498 (45,1%)	1,00 (0,87; 1,15), 0,9863	1,70 (-1,87; 5,28), 0,3498	-
Metaanaliza (fixed†)	14-15 dni*	4056/7038	3972/6876	1,01 (0,94; 1,08), 0,86	0 (-1; 2), 0,86	-
P019	48 miesięcy*	1645/1890 (87,0%)	1535/1888 (81,3%)	1,54 (1,29; 1,84), <0,0001	5,73 (3,41; 8,05), <0,0001	017 NNT (012; 029) NNT
V501-041	90 miesięcy*	770/1499 (51,4%)	750/1498 (50,1%)	1,05 (0,91; 1,22), 0,4763	1,30 (-2,28; 4,88), 0,4763	-

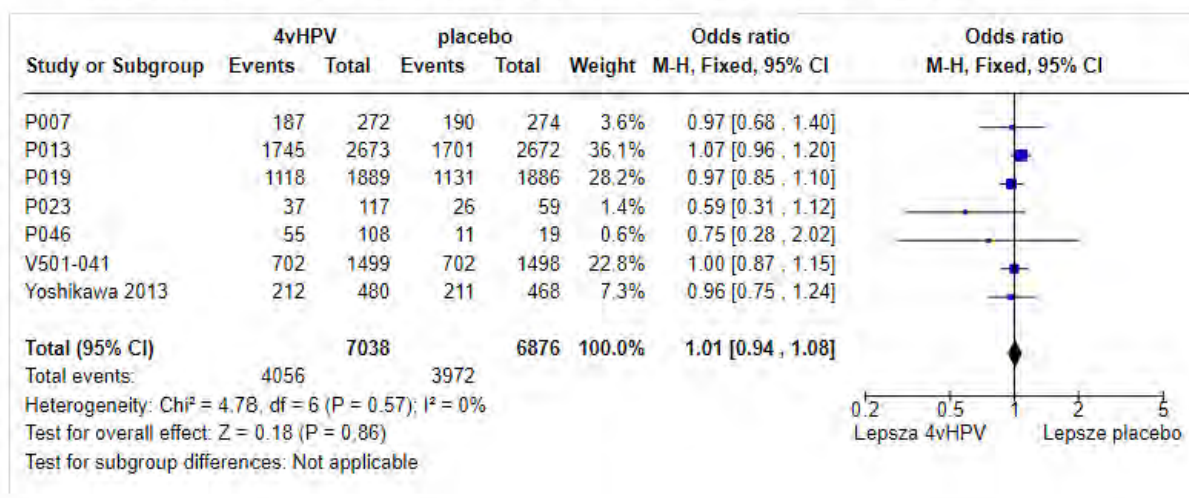
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

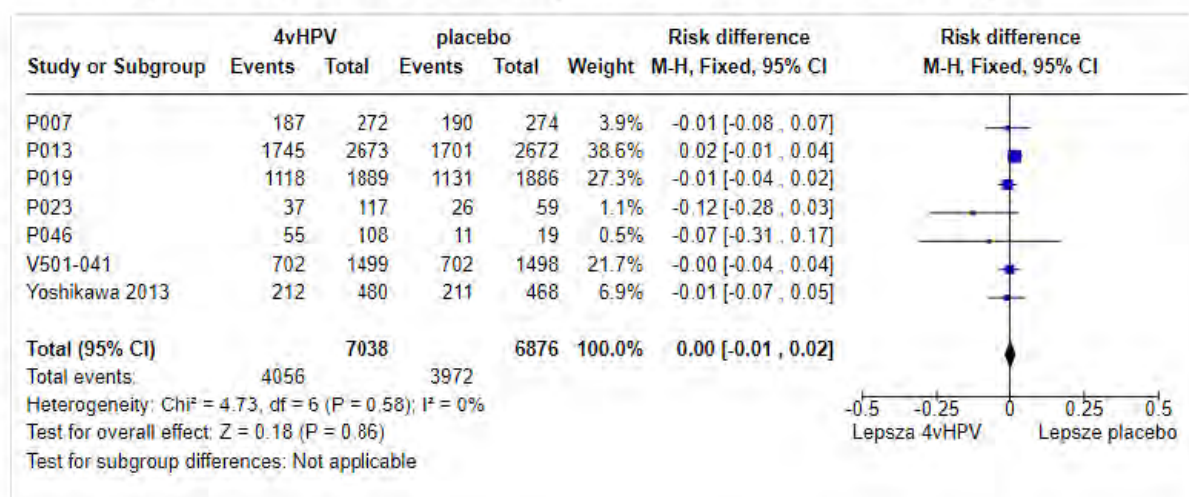
† model efektów stałych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego;; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 46. Ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: ilorzaz szans.



Rys. 47. Ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.18 Ogólnoustrojowe działanie niepożądane

Odsetek osób doświadczających ogólnoustrojowych działań niepożądanych odnotowano w sześciu badaniach porównujących szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia. Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badań analizujących niniejszy punkt końcowy w horyzoncie 15 dni po szczepieniu. Wyniki metaanalizy uzyskały poziom istotności statystycznej zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 48 i Rys. 49). Oszacowane miary efektu: ilorzaz szans oraz różnica ryzyka wykazały istotnie statystycznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa placebo pod względem tego punktu końcowego (por. Tab. 44).

Długoterminowa obserwacja (48 i 90 miesięcy) wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą szczepionki 4vHPV i grupą placebo (por. Tab. 44).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 43. Ogólnoustrojowe działanie niepożądane.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P023	14 dni*	14/117 (12,0%)	4/59 (6,8%)	1,87 (0,59; 5,95), 0,2900	5,19 (-3,52; 13,89), 0,2428	-
P046	15 dni*	44/108 (40,7%)	9/19 (47,4%)	0,76 (0,29; 2,03), 0,5897	-6,63 (-30,92; 17,66), 0,5928	-
P019	15 dni*	745/1889 (39,4%)	695/1886 (36,9%)	1,12 (0,98; 1,27), 0,1017	2,59 (-0,51; 5,69), 0,1015	-
P013	15 dni*	1161/2673 (43,4%)	1085/2672 (40,6%)	1,12 (1,01; 1,25), 0,0363	2,83 (0,18; 5,47), 0,0361	35,36 NNT (18,27; 547,66) NNT
P007	15 dni*	104/272 (38,2%)	90/274 (32,8%)	1,27 (0,89; 1,80), 0,1887	5,39 (-2,63; 13,41), 0,1877	-
Yoshikawa 2013	15 dni*	66/480 (13,8%)	53/468 (11,3%)	1,25 (0,85; 1,84), 0,2605	2,43 (-1,79; 6,64), 0,2590	-
Metaanaliza (fixed†)	14-15 dni*	2134/5539	1936/5378	1,13 (1,05; 1,23), 0,002	3 (-2; 7), 0,002	-
P019	48 miesięcy*	746/1890 (39,5%)	697/1888 (36,9%)	1,11 (0,98; 1,27), 0,1063	2,55 (-0,54; 5,65), 0,1061	-
V501-041	90 miesięcy*	639/1499 (42,6%)	628/1498 (41,9%)	1,03 (0,89; 1,19), 0,6957	0,71 (-2,83; 4,24), 0,6957	-

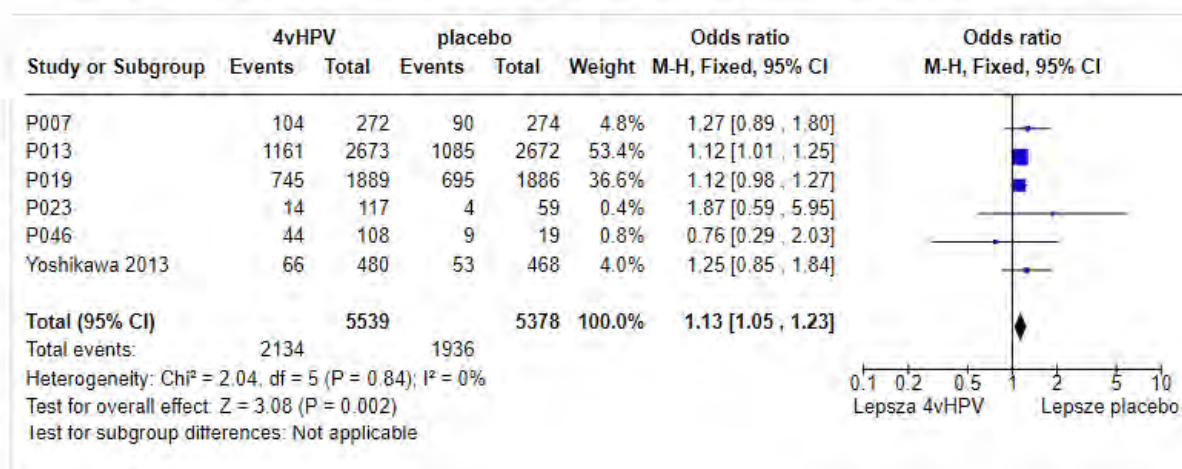
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

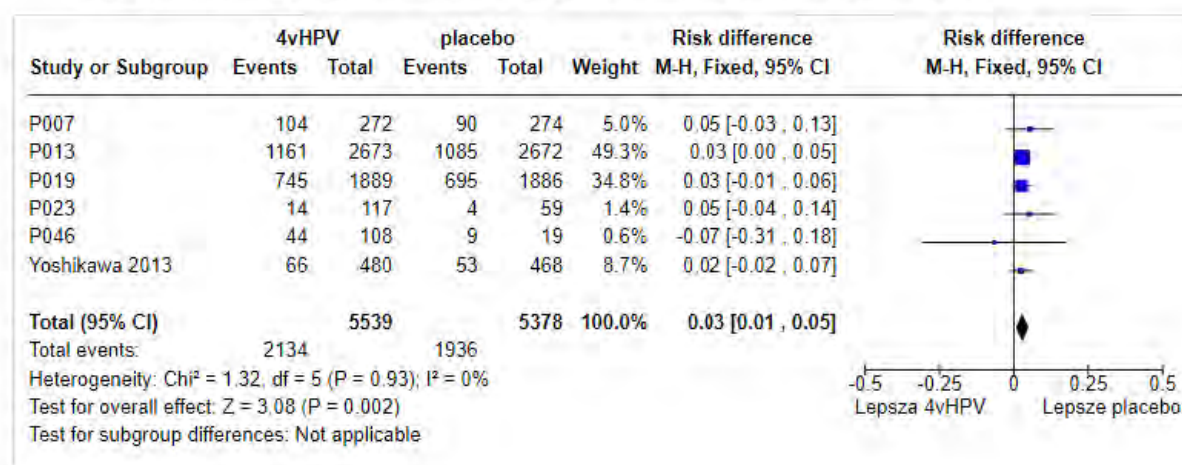
† model efektów stałych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 48. Ogólnoustrojowe działanie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: ilorzaz szans.



Rys. 49. Ogólnoustrojowe działanie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.19 Ból głowy

Zidentyfikowano trzy badania porównujące szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia, w których analizowano odsetek osób, u których wystąpił ból głowy w horyzoncie 15 dni po szczepieniu. Przeprowadzono metaanalizę, w skutek której oszacowane miary efektu: ilorzaz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 45 oraz Rys. 50 i Rys. 51).

Zidentyfikowano także 3 badania porównujące szczepionki 4vHPV i 2vHPV, w których oceniano odsetek osób, u których wystąpił ból głowy w horyzoncie 7. Przeprowadzono metaanalizę wyżej wspomnianych badań. Oszacowane miary efektu: ilorzaz szans oraz różnica ryzyka uzyskały poziom istotności statystycznej i wykazały istotnie korzystniejszy profil szczepionki 4vHPV w odniesieniu do 2vHPV (por. Tab. 45 oraz Rys. 52 i Rys. 53).

Obserwacja 14-dniowa (badanie Nelson 2013 porównujące szczepionki 4vHPV i 2vHPV) wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (por. Tab. 45).

Tab. 44. Ból głowy.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	31/108 (28,7%)	4/19 (21,1%)	1,51 (0,46; 4,91), 0,4935	7,65 (-12,57; 27,87), 0,4583	-
P007	15 dni*	110/272 (40,4%)	102/274 (37,2%)	1,15 (0,81; 1,62), 0,4410	3,21 (-4,96; 11,39), 0,4407	-
V501-041	15 dni*	218/1499 (14,5%)	218/1498 (12,9%)	1,00 (0,82; 1,22), 0,9940	-0,01 (-2,53; 2,51), 0,9940	-
Metaanaliza (fixed†)	15 dni*	359/1879	324/1791	1,04 (0,88; 1,24), 0,62	1 (-2; 3), 0,62	-
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	133/357 (37,3%)	147/359 (40,9%)	0,86 (0,63; 1,16), 0,3115	-3,69 (-10,84; 3,45), 0,3110	-
NCT00956553 (Draper 2013)	7 dni*	48/102 (47,1%)	47/96 (49,0%)	0,93 (0,53; 1,62), 0,7892	-1,90 (-15,82; 12,02), 0,7891	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	220/526 (41,8%)	250/526 (47,5%)	0,79 (0,62; 1,01), 0,0630	-5,70 (-11,70; 0,30), 0,0624	-
Metaanaliza (fixed†)	7 dni*	401/985	444/981	0,83 (0,69; 0,99), 0,04	-5 (-9; -0), 0,04	-
Nelson 2013	14 dni*	2/21 (9,5%)	4/19 (21,1%)	0,39 (0,06; 2,45), 0,3188	-11,53 (-33,75; 10,69), 0,3092	-

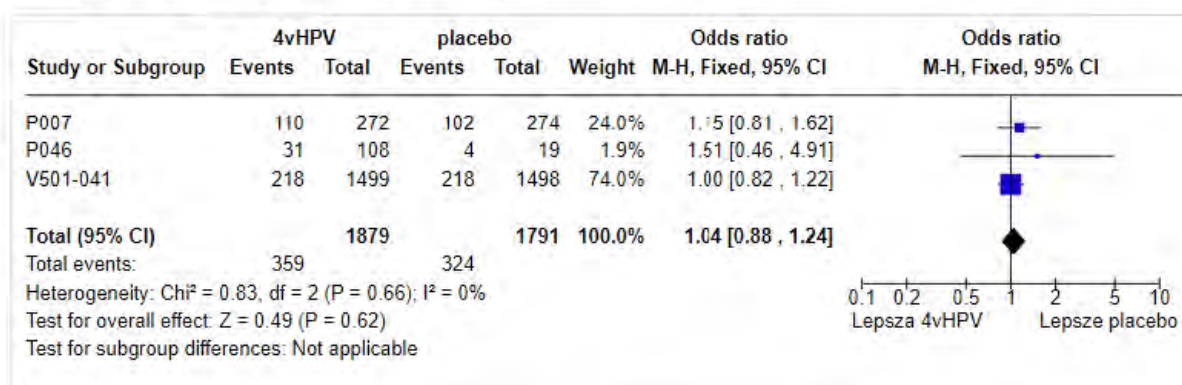
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

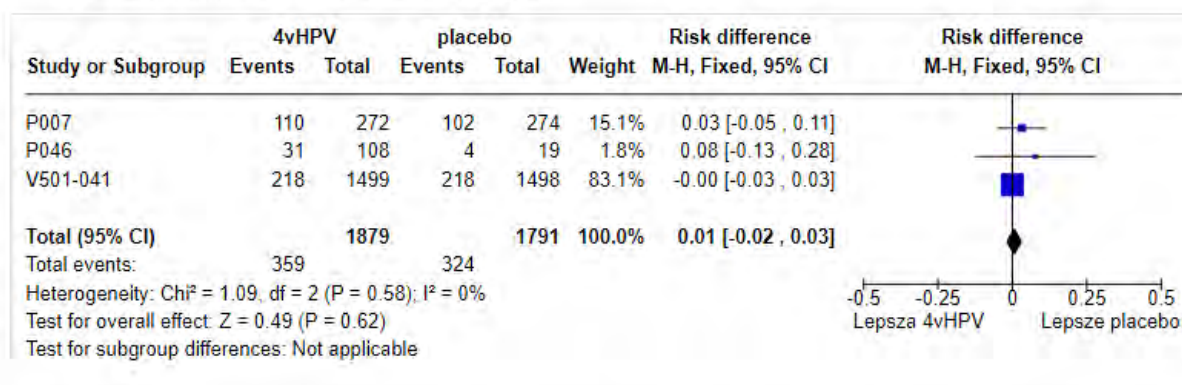
† Model efektów statycznych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

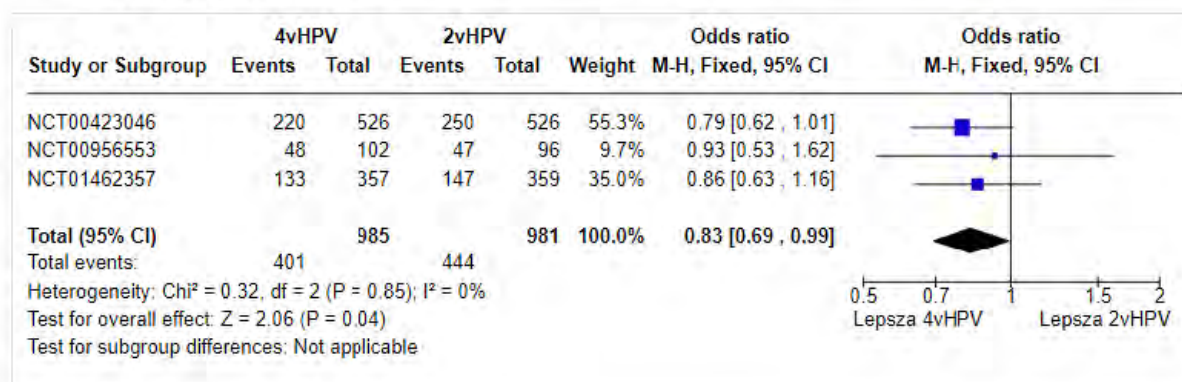
Rys. 50. Ból głowy w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.



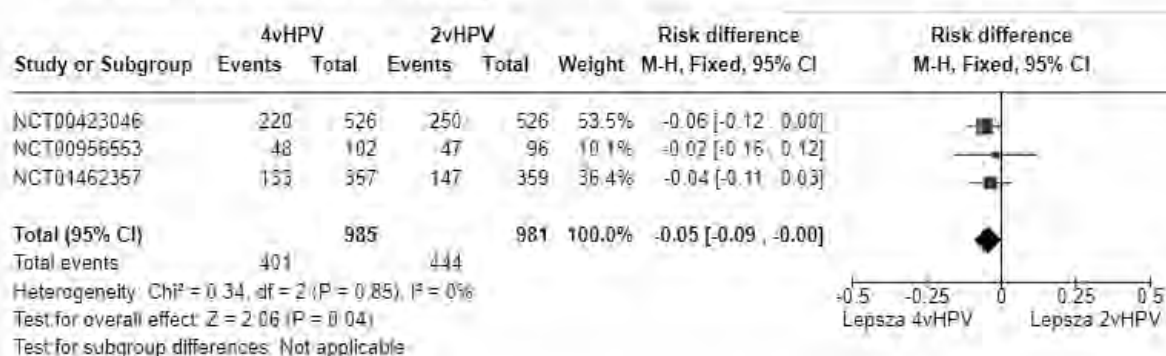
Rys. 51. Ból głowy w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 52. Ból głowy w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 53. Ból głowy w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.20 Ból głowy 3. stopnia

Zidentyfikowano trzy badania porównujące szczepionki 4vHPV i 2vHPV, w których oceniano odsetek osób, u których wystąpił ból głowy 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu. Przeprowadzono metaanalizę wyżej wspomnianych badań, wskutek której oszacowano miary efektu: iloraz szans oraz różnicę ryzyka wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (por. Tab. 46 oraz Rys. 54 i Rys. 55). Wynik istotny statystycznie uzyskano w jednym z badań włączonych do metaanalizy - NCT01462357, w którym wykazano istotnie statystycznie niższą częstość występowania bólu głowy 3. stopnia w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV niż w grupie przyjmującej szczepionkę 2vHPV (por. Tab. 46).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia.

Tab. 45. Ból głowy 3. stopnia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	7/357 (2%)	17/359 (4,7%)	0,40 (0,16; 0,98), 0,0456	-2,77 (-5,40; -0,15), 0,0384	36,04 NNT (18,52; 672,99) NNT
NCT00956553 (Draper 2013)**	7 dni*	1/102 (1,0%)	4/96 (4,2%)	0,23 (0,02; 2,07), 0,1893	-3,19 (-7,62; 1,24), 0,1587	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	20/526 (3,8%)	19/526 (3,6%)	1,05 (0,56; 2,00), 0,8704	0,19 (-2,09; 2,47), 0,8704	-
Metaanaliza (random ^{††} dla OR i fixed [†] dla RD)	7 dni [†]	28/985	40/981	0,60 (0,26; 1,41), 0,24	-1 (-3, 0), 0,14	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

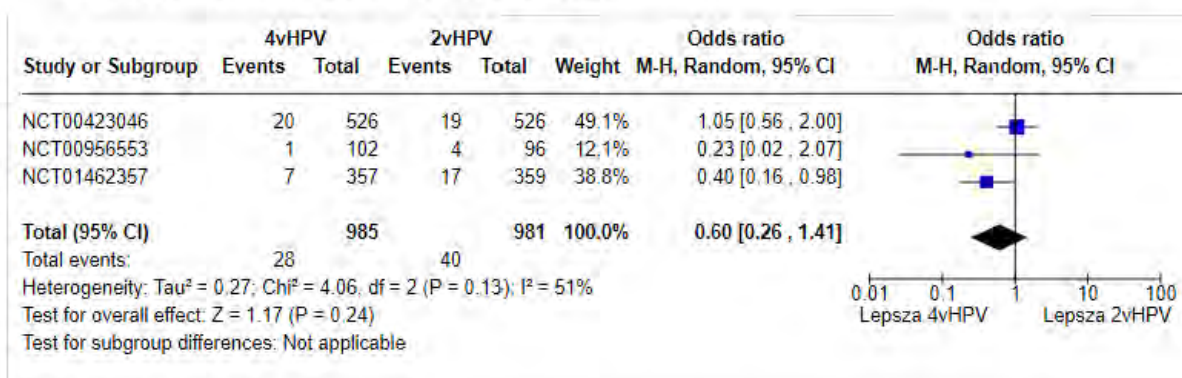
** poważny ból głowy.

† Model efektów statycznych.

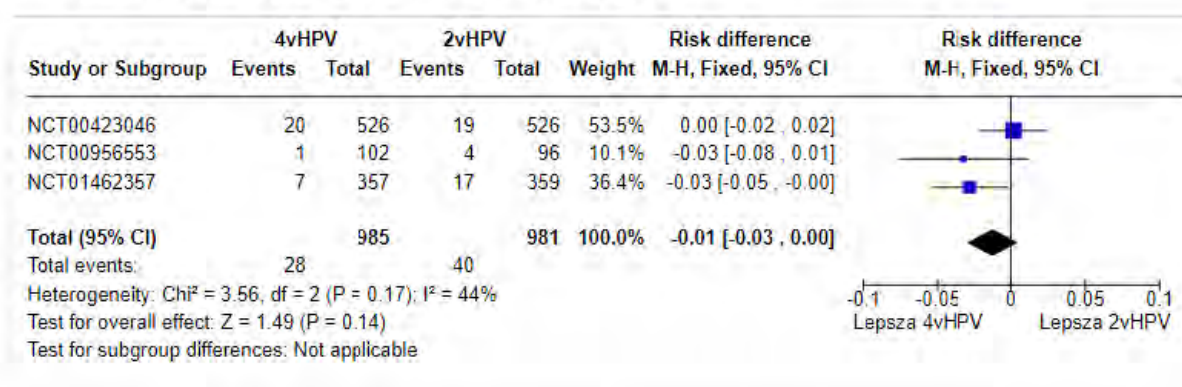
†† Model efektów losowych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 54. Ból głowy 3. Stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 55. Ból głowy 3. Stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.21 Ból brzucha

W badaniu P046 odsetek osób, u których wystąpił ból brzucha w horyzoncie 15 dni po szczepieniu wyniósł 8,3% w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV i 5,3% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,64, 95% CI=(0,20; 13,72)] oraz różnica ryzyka [RD=-13,35, 95% CI=(-34,14; 7,44)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 47).

Długoterminowa obserwacja w horyzoncie 18 miesięcy na podstawie badania NCT01489527 również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (por. Tab. 47).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 46. Ból brzucha.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	9/108 (8,3%)	1/19 (5,3%)	1,64 (0,20; 13,72), 0,6498	3,07 (-8,24; 14,38), 0,5948	-
NCT01489527	18 miesięcy*	1/202 (0,5%)	2/200 (1,0%)	0,49 (0,04; 5,48), 0,5644	-0,50 (-2,19; 1,18), 0,5569	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.22 Gorączka

Zidentyfikowano cztery badania porównujące szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia, w których oceniano odsetek osób, u których wystąpiła gorączka w horyzoncie 15 dni po szczepieniu. Badania poddano metaanalizie, wskutek której oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 48 oraz Rys. 56 i Rys. 57).

Zidentyfikowano również trzy badania, w których porównywano szczepionki 4vHPV i 2vHPV oraz w których oceniano odsetek osób, u których wystąpiła gorączka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu. Wskutek przeprowadzonej metaanalizy oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 48 oraz Rys. 58 i Rys. 59).

W badaniu NCT01462357 odsetek osób, u których wystąpiła gorączka w horyzoncie 36 miesięcy po szczepieniu wyniósł 2% w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV i 1,4% w grupie stosującej szczepionkę 2vHPV. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,41, 95% CI=(0,44; 4,49)] oraz różnica ryzyka [RD=0,56, 95% CI=(-1,32; 2,44)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 48).

Tab. 47. Gorączka

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	14/108 (13%)	5/19 (26,3%)	0,42 (0,13; 1,34), 0,1413	-13,35 (-34,14; 7,44), 0,2081	-
P013	15 dni*	361/2673 (13,5%)	272/2672 (10,2%)	1,38 (1,17; 1,63), 0,0002	3,33 (1,60; 5,06), 0,0002	30,07 NNT (19,78; 62,67) NNT
P007	15 dni*	30/272 (11,0%)	29/274 (10,6%)	1,05 (0,61; 1,80), 0,8669	0,45 (-4,76; 5,65), 0,8669	-
V501-041	15 dni*	388/1499 (25,9%)	388/1498 (23,6%)	1,00 (0,85; 1,18), 0,9914	2,32 (-0,82; 5,46), 0,1473	-
Metaanaliza (random†)	15 dni*	793/4552	694/4463	1,09 (0,83; 1,44), 0,54	1 (-2; 4), 0,37	-
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	59/357 (16,5%)	53/359 (14,8%)	1,14 (0,76; 1,71), 0,5162	1,76 (-3,56; 7,08), 0,5160	-
NCT00956553 (Draper 2013)**	7 dni*	25/102 (24,5%)	18/96 (18,8%)	1,41 (0,71; 2,78), 0,3271	5,76 (-5,67; 17,19), 0,3233	-
NCT00423046 (Einstein 2009)**	7 dni*	58/526 (11,0%)	78/526 (14,8%)	0,71 (0,49; 1,02), 0,0669	-3,80 (-7,85; 0,25), 0,0656	-
Metaanaliza (random†)	7 dni*	142/985	149/981	0,99 (0,66; 1,47), 0,95	-0 (-5; 5), 0,94	-
NCT01462357	36 miesięcy*	7/358 (2%)	5/359 (1,4%)	1,41 (0,44; 4,49), 0,5590	0,56 (-1,32; 2,44), 0,5571	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

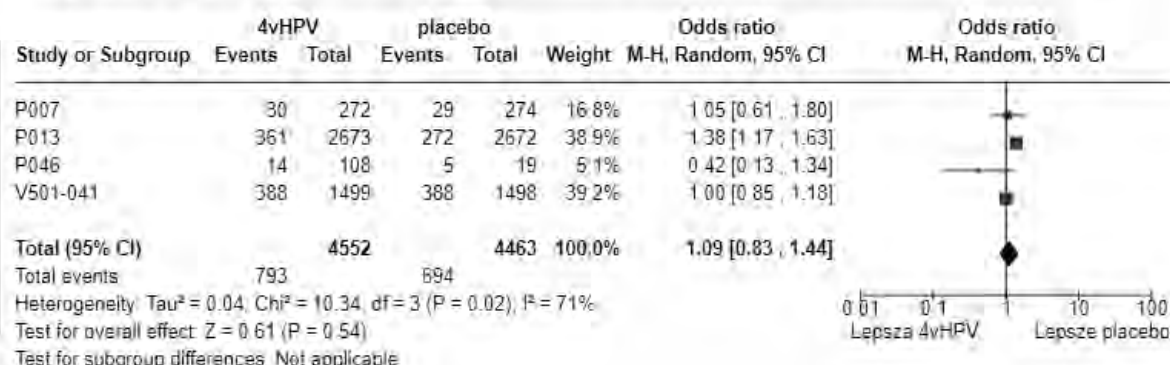
* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

** zsumowane wartości dla gorączki $\geq 37,5$ st. C i $\geq 39,0$ st. C.

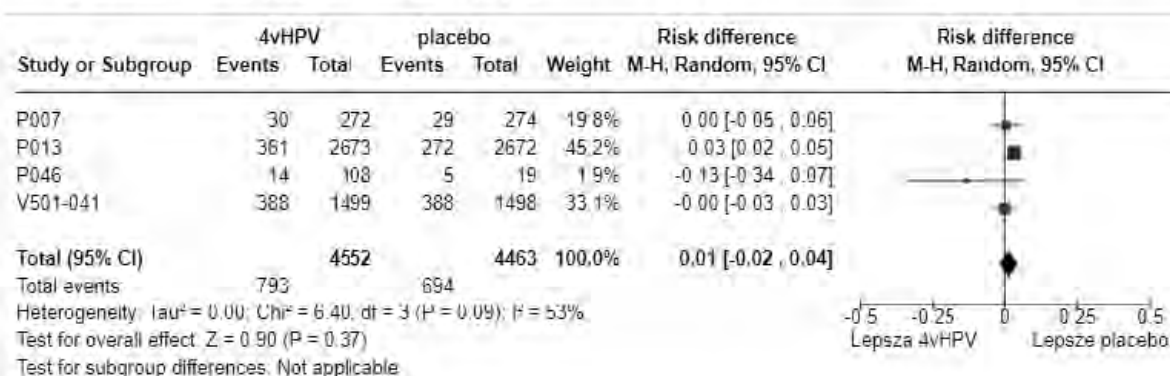
† Model efektów losowych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

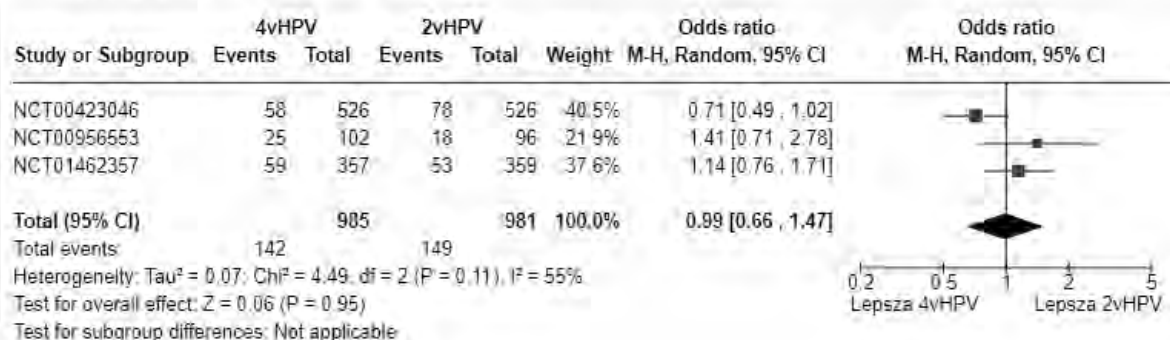
Rys. 56. Gorączka w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va placebo. Miara efektu: iloraz szans.



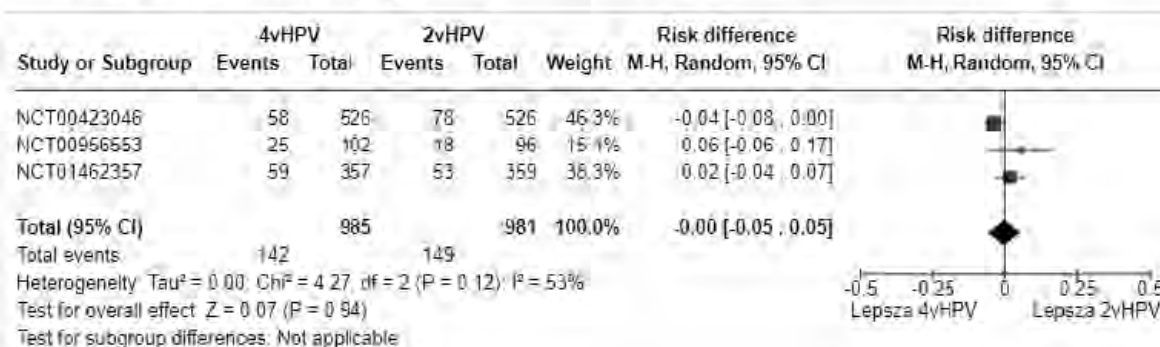
Rys. 57. Gorączka w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 58. Gorączka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



**Rys. 59. Gorączka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV.
Miara efektu: różnica ryzyka.**



7.23 Zapalenie błony śluzowej nosa

W badaniu P046 odsetek osób, u których wystąpiło zapalenie błony śluzowej nosa w horyzoncie 15 dni po szczepieniu wyniósł 2,8% w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV i 0% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,29, 95% CI=(0,06; 26,05)] oraz różnica ryzyka [RD=2,78, 95% CI=(-4,82; 10,38)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 49).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 48. Zapalenie błony śluzowej nosa.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	3/108 (2,8%)	0/19 (0%)	1,29 (0,06; 26,05), 0,8664	2,78 (-4,82; 10,38), 0,4738	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.24 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Odsetek osób, u których wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe analizowano w jednym badaniu porównującym szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia w horyzoncie 15 dni, w ramach którego wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w przypadku miary efektów wyrażonej jako iloraz szans, jak i różnica ryzyka (por. Tab. 50).

W przypadku porównania szczepionki 4vHPV i 2vHPV, zidentyfikowano dwa badania, w których oceny analizowanego punktu końcowego dokonano w horyzoncie 7 dni po szczepieniu. Oszacowane wskutek metaanalizy tych dwóch badań miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 50 oraz Rys. 60 i Rys. 61).

Tab. 49. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P007	15 dni*	67/272 (24,6%)	59/274 (21,5%)	1,19 (0,80; 1,77), 0,3904	3,10 (-3,97; 10,16), 0,3898	-
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	74/357 (20,7%)	55/359 (15,3%)	1,45 (0,98; 2,12), 0,0606	5,41 (-0,21; 11,03), 0,0592	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	139/526 (26,4%)	172/526 (32,7%)	0,74 (0,57; 0,96), 0,0260	-6,27 (-11,78; -0,77), 0,0254	15,94 NNH (8,49; 129,58) NNH
Metaanaliza (random†)	7 dni†	213/883	227/885	1,02 (0,53; 1,96), 0,96	-0 (-12; 11), 0,94	-

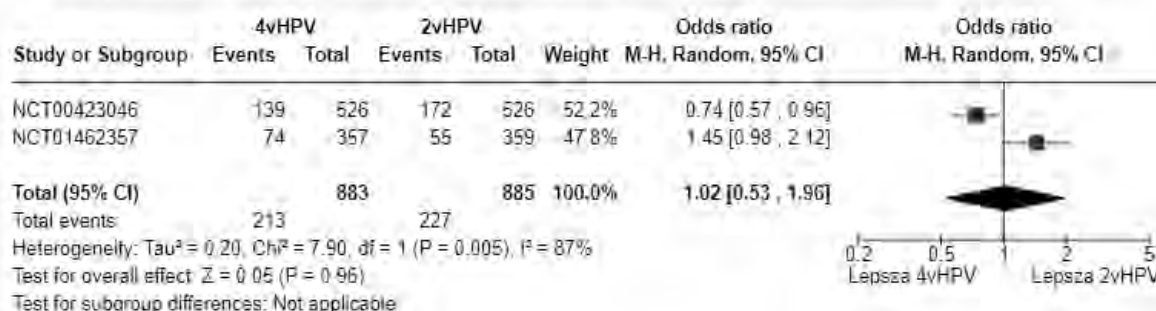
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

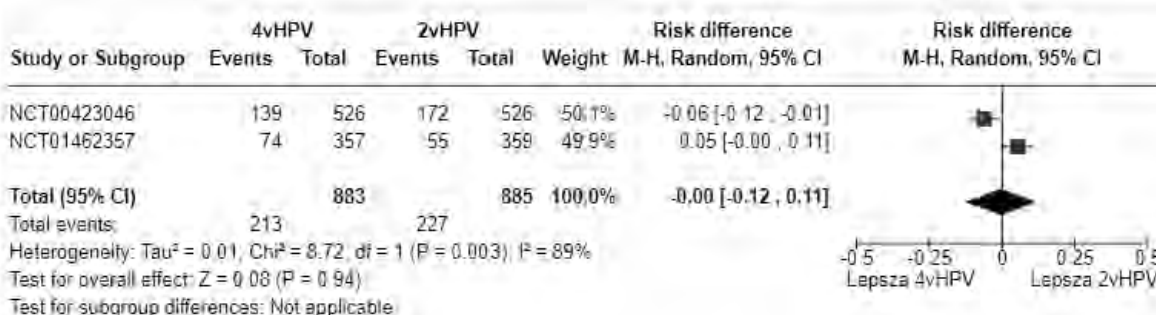
† Model efektów losowych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 60. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 61. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.25 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. stopnia

W przypadku porównania szczepionki 4vHPV i 2vHPV, zidentyfikowano dwa badania, w których oceny częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych 3. stopnia dokonano w horyzoncie 7 dni po szczepieniu. Oszacowane wskutek metaanalizy tych dwóch badań miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 51 oraz Rys. 62 i Rys. 63).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia.

Tab. 50. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. stopnia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	6/357 (1,7%)	5/359 (1,4%)	1,21 (0,37; 4,00), 0,7545	0,29 (-1,51; 2,09), 0,7542	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	12/526 (2,3%)	10/526 (1,9%)	1,20 (0,52; 2,81), 0,6669	0,38 (-1,35; 2,11), 0,6665	-
Metaanaliza (fixed†)	7 dni*	18/883	15/885	1,21 (0,60; 2,41), 0,59	0 (-1; 2), 0,59	

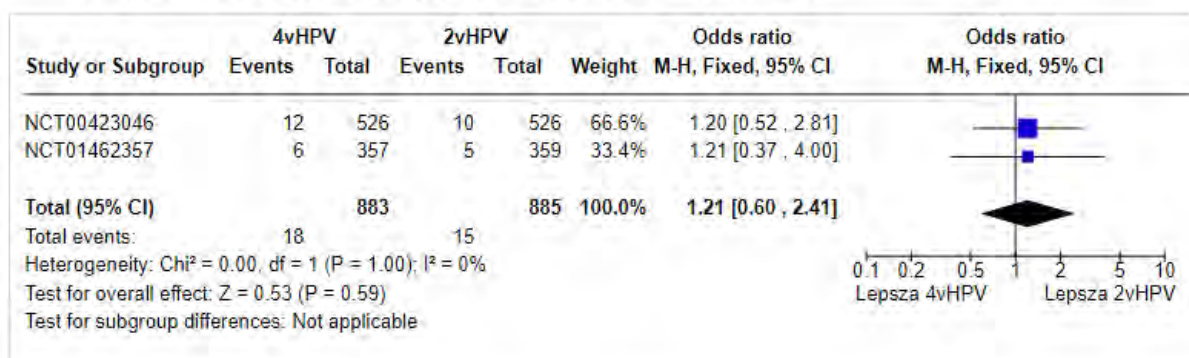
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

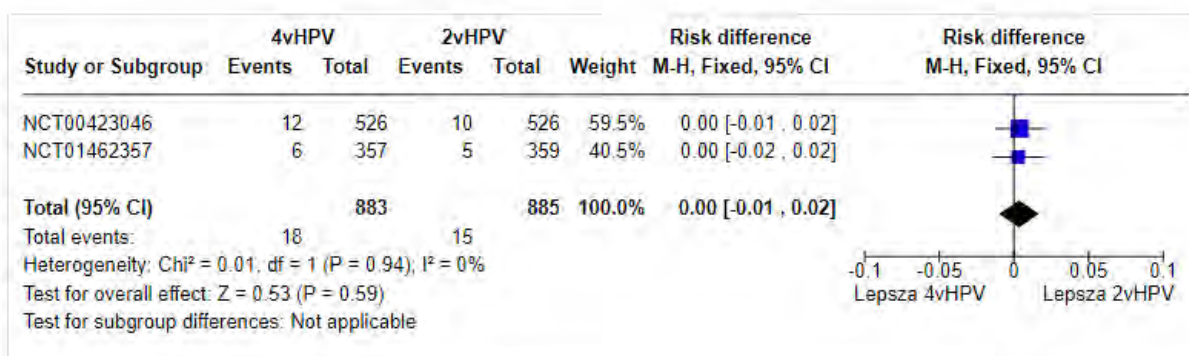
† Model efektów statych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 62. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 63. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.26 Zaczerwienienie

Zidentyfikowano trzy badania porównujące szczepionki 4vHPV i 2vHPV w horyzoncie 7 dni pod względem częstości występowania zaczerwienienia. Oszacowane wskutek metaanalizy wyżej wspomnianych badań miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania zaczerwienienia w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV niż w grupie przyjmującej szczepionkę 2vHPV (por. Tab. 52 oraz Rys. 64 i Rys. 65).

Obserwacja 14-dniowa na podstawie badania Nelson 2013 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (por. Tab. 52).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia.

Tab. 51. Zaczernienie.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	134/357 (37,5%)	191/359 (53,2%)	0,53 (0,39; 0,71), <0,0001	-15,67 (-22,87; -8,47), <0,0001	6,38 NNT (4,37; 11,81) NNT
NCT00956553 (Draper 2013)	7 dni*	39/102 (38,2%)	40/96 (41,7%)	0,87 (0,49; 1,53), 0,6223	-3,43 (-17,08; 10,21), 0,6221	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	134/524 (25,6%)	232/524 (44,3%)	0,43 (0,33; 0,56), <0,0001	-18,70 (-24,36; -13,04), <0,0001	5,35 NNH (4,10; 7,67) NNH
Metaanaliza (random†)	7 dni*	307/983	463/979	0,54 (0,39; 0,74), 0,0001	-15 (-22; -8), <0,0001	
Nelson 2013	14 dni*	11/21 (52,4%)	12/19 (63,2%)	0,64 (0,18; 2,28), 0,4921	-10,78 (-41,22; 19,67), 0,4878	-

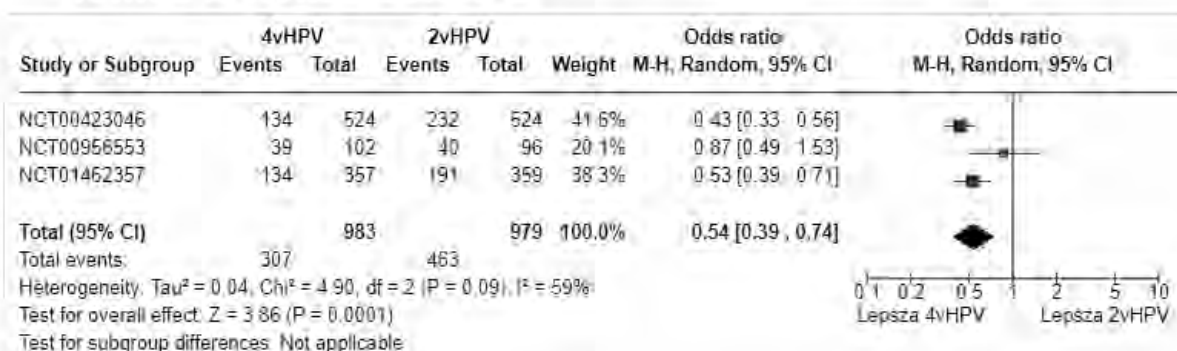
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

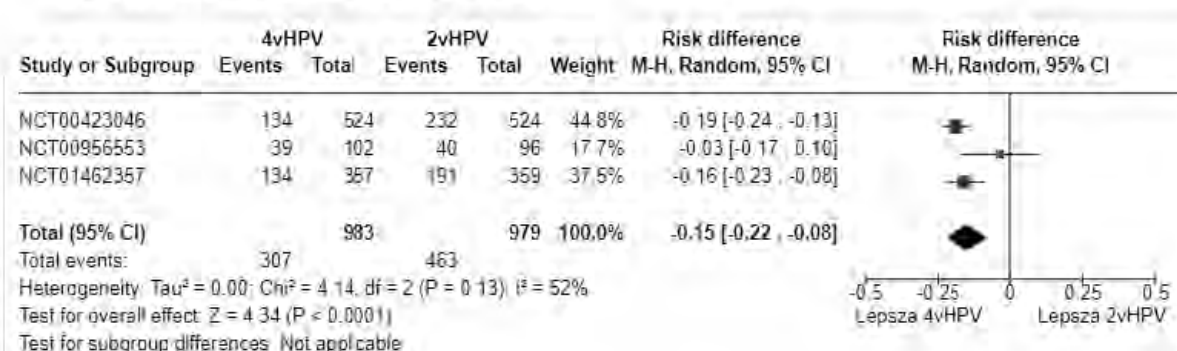
† Model efektów losowych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 64. Zaczerwienienie w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 65. Zaczerwienienie w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



7.27 Ból stawów

Zidentyfikowano dwa badania porównujące szczepionki 4vHPV i 2vHPV, w których oceniano odsetek osób, u których wystąpił ból stawów w horyzoncie 7 dni po szczepieniu. Oszacowane wskutek metaanalizy miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 53 oraz Rys. 66 i Rys. 67).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia.

Tab. 52. Ból stawów.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	81/357 (22,7%)	68/359 (18,9%)	1,26 (0,87; 1,80), 0,2173	3,75 (-2,19; 9,69), 0,2164	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	81/526 (15,4%)	114/526 (21,7%)	0,66 (0,48; 0,90), 0,0091	-6,27 (-10,95; -1,59), 0,0086	15,94 NNH (9,13; 62,79) NNH
Metaanaliza (random†)	7 dni*	162/883	182/885	0,90 (0,48; 1,70), 0,75	-1 (-11; 8), 0,77	-

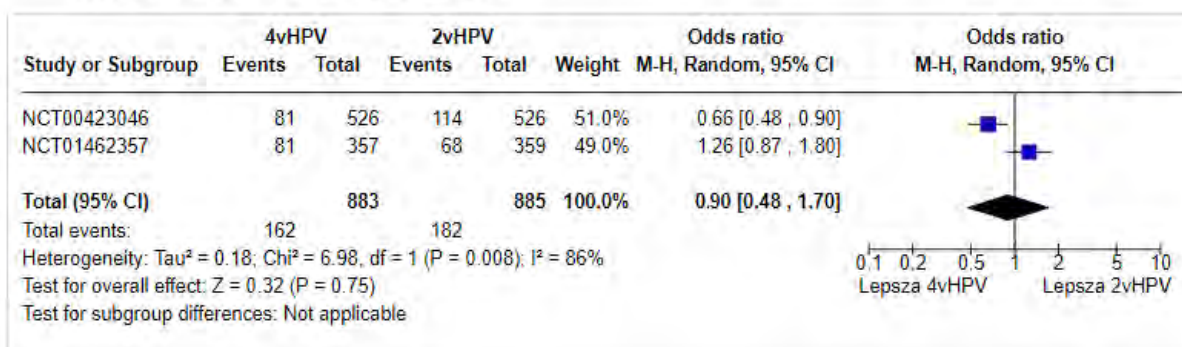
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

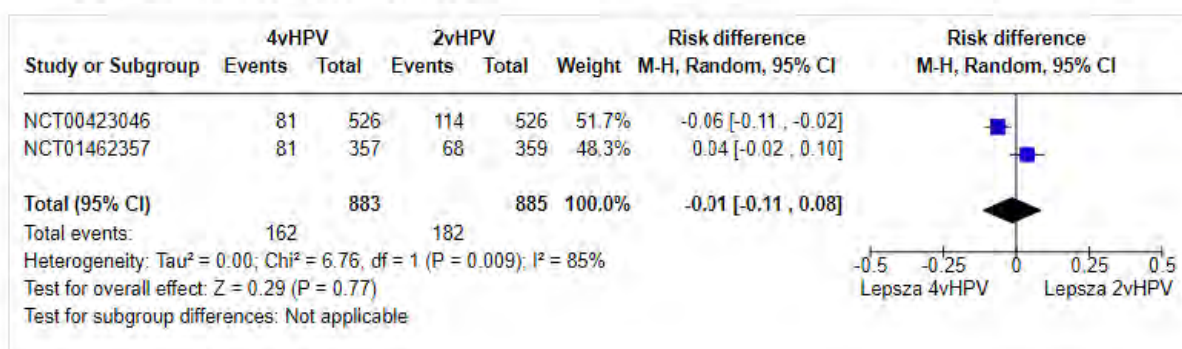
† Model efektów losowych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 66. Ból stawów w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 67. Ból stawów w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



7.28 Ból stawów 3. stopnia

Zidentyfikowano dwa badania porównujące szczepionki 4vHPV i 2vHPV, w których oceniano odsetek osób, u których wystąpił ból stawów 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu. Oszacowane wskutek metaanalizy miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka uzyskały poziom istotności statystycznej na korzyść grupy, która otrzymała 4vHPV w odniesieniu do grupy 2vHPV (por. Tab. 54 oraz Rys. 68 i Rys. 69).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia.

Tab. 53. Ból stawów 3. stopnia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	4/357 (1,1%)	6/359 (1,7%)	0,67 (0,19; 2,38), 0,5327	-0,55 (-2,27; 1,17), 0,5296	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	3/526 (0,6%)	13/526 (2,5%)	0,23 (0,06; 0,80), 0,0210	-1,90 (-3,38; -0,43), 0,0115	52,60 NNH (29,62; 234,47) NNH
Metaanaliza (fixed†)	7 dni*	7/883	19/885	0,36 (0,15; 0,87), 0,02	-1 (-2; -0); 0,02	

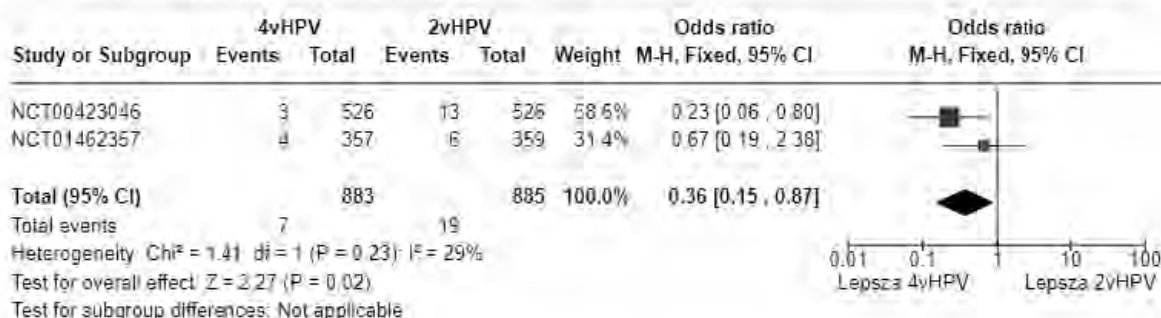
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

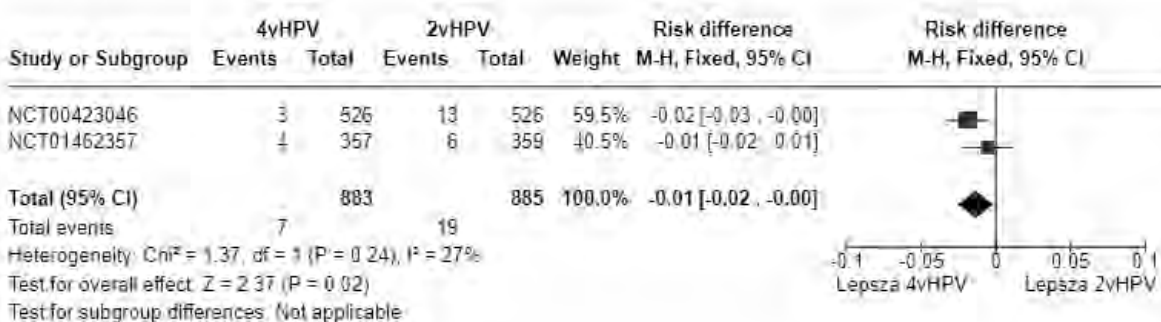
† Model efektów statycznych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 68. Ból stawów 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 69. Ból stawów 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.29 Ból mięśniowy

Zidentyfikowano dwa badania porównujące szczepionki 4vHPV i 2vHPV, w których oceniano odsetek osób, u których wystąpił ból mięśniowy w horyzoncie 7 dni po szczepieniu. Oszacowane w oparciu o metaanalizę tych badań miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka uzyskały poziom istotności statystycznej i wskazały na korzystniejszy wynik po stronie szczepionki 4vHPV w odniesieniu do 2vHPV (por. Tab. 55 oraz Rys. 70 i Rys. 71).

Analiza w horyzoncie 14 dni na podstawie badania Nelson 2013 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (por. Tab. 55).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia.

Tab. 54. Ból mięśniowy.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	143/357 (40,1%)	166/359 (46,2%)	0,78 (0,58; 1,04), 0,0951	-6,18 (-13,42; 1,06), 0,0942	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni	103/526 (19,6%)	145/526 (27,6%)	0,64 (0,48; 0,85), 0,0024	-7,98 (-13,09; -2,88), 0,0022	12,52 NNH (7,64; 34,75) NNH
Metaanaliza (fixed†)	7 dni*	246/883	311/885	0,70 (0,57; 0,86), 0,0008	-7 (-11; -3), 0,0008	
Nelson 2013	14 dni*	5/21 (23,8%)	3/19 (15,8%)	1,67 (0,34; 8,18), 0,5290	8,02 (-16,49; 32,53), 0,5213	-

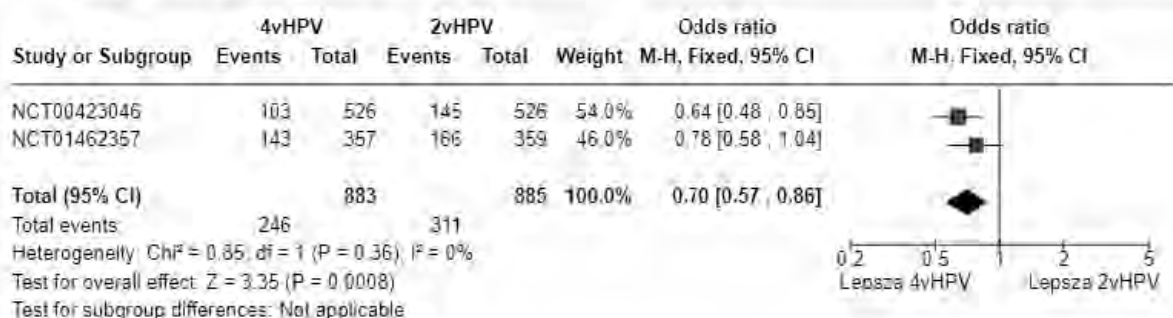
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

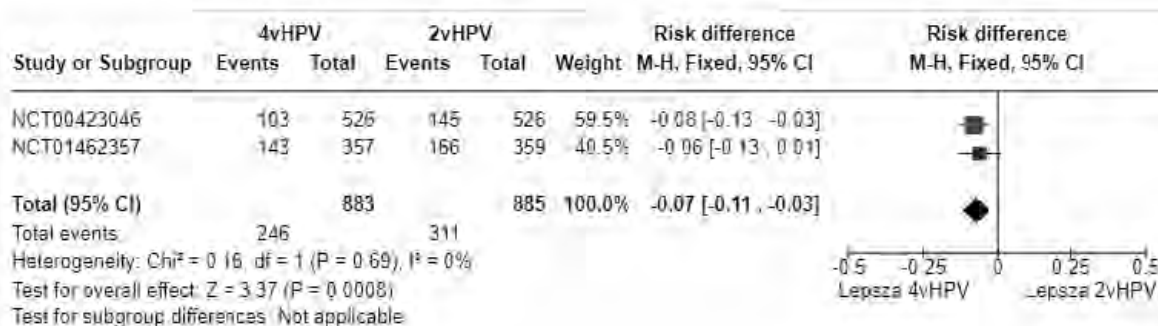
† Model efektów statycznych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 70. Ból mięśniowy w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 71. Ból mięśniowy w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.30 Ból mięśniowy 3. stopnia

Zidentyfikowano dwa badania porównujące szczepionki 4vHPV i 2vHPV, w których oceniano odsetek osób, u których wystąpił ból mięśniowy 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu. Oszacowane w oparciu o metaanalizę tych badań miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 56 oraz Rys. 72 i Rys. 73).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia.

Tab. 55. Ból mięśniowy 3. stopnia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	8/357 (2,2%)	8/359 (2,2%)	1,01 (0,37; 2,71), 0,9910	0,01 (-2,15; 2,18), 0,9910	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	8/526 (1,5%)	10/526 (1,9%)	0,80 (0,31; 2,04), 0,6351	-0,38 (-1,95; 1,19), 0,6344	-
Metaanaliza (fixed†)	7 dni*	16/883	18/885	0,89 (0,45; 1,76), 0,74	-0 (-2; 1), 0,73	-

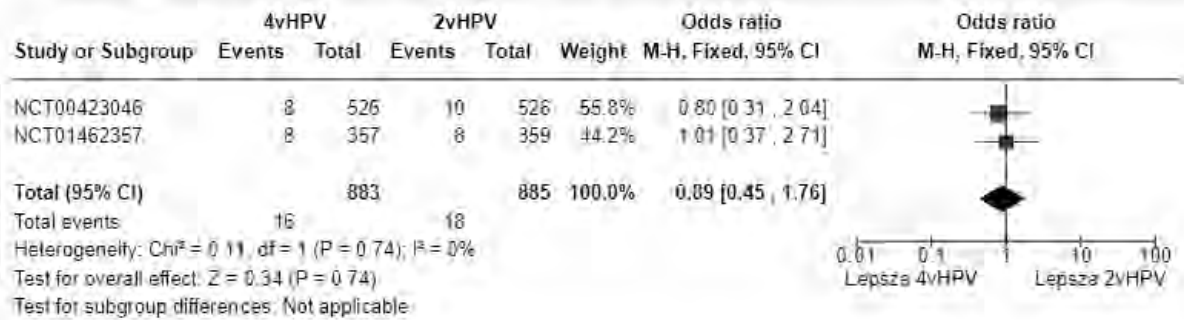
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

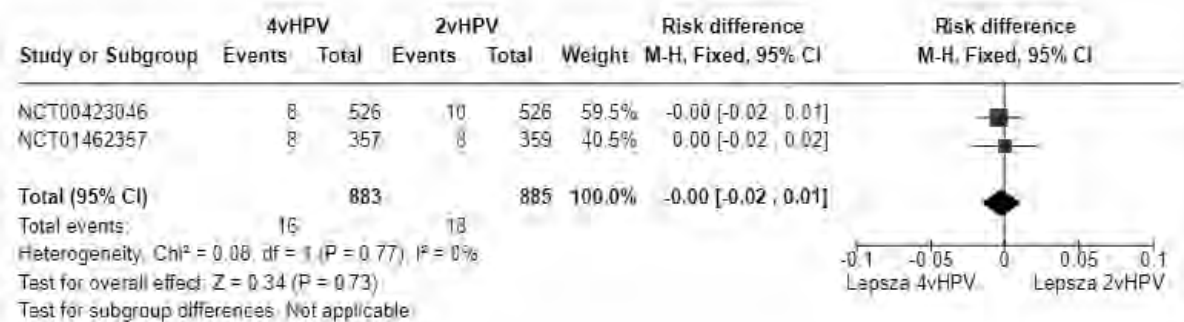
† Model efektów statych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 72. Ból mięśniowy 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 73. Ból mięśniowy 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.31 Wysypka

W badaniu P007 porównującym szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia w horyzoncie 15 dni nie uzyskano istotnego statystycznie wyniku pod względem odsetka osób, u których wystąpiła wysypka (por. Tab. 57).

Zidentyfikowano ponadto dwa badania porównujące szczepionki 4vHPV i 2vHPV, w których oceniano odsetek osób, u których wystąpiła wysypka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu. Oszacowane wskutek metaanalizy miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 57 oraz Rys. 74 i Rys. 75).

Tab. 56. Wysypka.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P007	15 dni*	3/272 (1,1%)	3/274 (1,1%)	1,01 (0,20; 5,04), 0,9928	0,01 (-1,74; 1,76), 0,9928	-
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	16/357 (4,5%)	26/359 (7,2%)	0,60 (0,32; 1,14), 0,1193	-2,76 (-6,19; 0,67), 0,1152	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	18/526 (3,4%)	25/526 (4,8%)	0,71 (0,38; 1,32), 0,2778	-1,33 (-3,72; 1,06), 0,2755	-
Metaanaliza (fixed†)	7 dni*	34/883	51/885	0,65 (0,42; 1,02), 0,06	-2 (-4; 0), 0,06	-

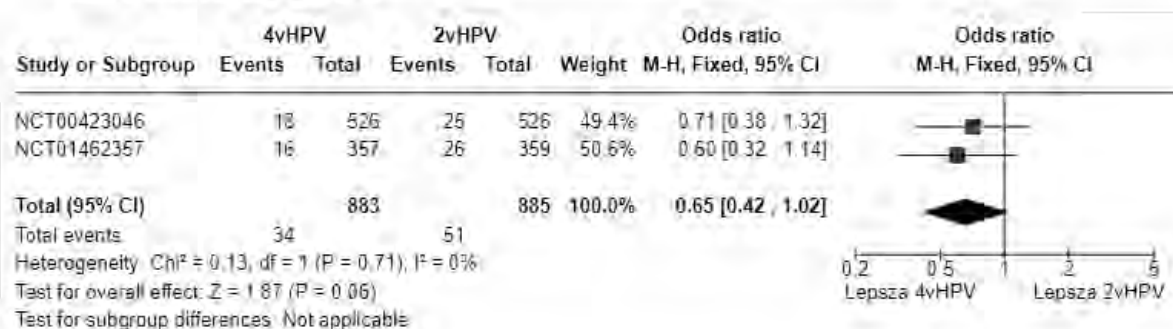
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

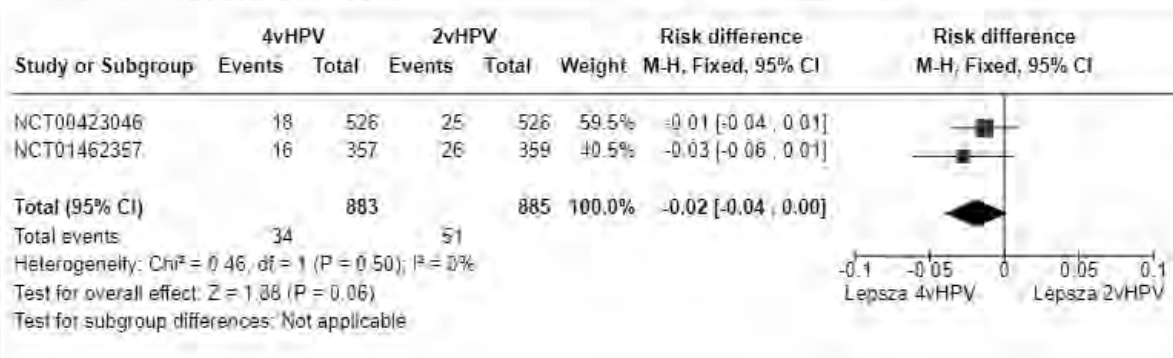
† Model efektów statycznych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 74. Wysypka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV.
Miara efektu: iloraz szans.**



**Rys. 75. Wysypka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV.
Miara efektu: różnica ryzyka.**



7.32 Wysypka 3. stopnia

Zidentyfikowano dwa badania porównujące szczepionki 4vHPV i 2vHPV, w których oceniano częstość występowania wysypki 3. stopnia. W badaniu NCT01462357 zarówno w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV, jak i w grupie przyjmującej szczepionkę 2vHPV nie wystąpiła wysypka 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu, natomiast w badaniu NCT00423046 zidentyfikowano jeden przypadek wysypki po stronie 4vHPV oraz brak takich przypadków po stronie 2vHPV, co oznacza, że w przypadku obu badań nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (por. Tab. 58). Zerowe odsetki zdarzeń w jednym z badań uniemożliwiły przeprowadzenie metaanalizy badań.

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia.

Tab. 57. Wysypka 3. stopnia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	0/357 (0%)	0/359 (0%)	brak OR	0,00 (-0,55; 0,55), 1,0000	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	1/526 (0,2%)	0/526 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,96), 0,5007	0,19 (-0,34; 0,72), 0,4781	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.33 Pokrzywka

Zidentyfikowano dwa badania porównujące szczepionki 4vHPV i 2vHPV, w których oceniano odsetek osób, u których wystąpiła pokrzywka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu. Oszacowane wskutek metaanalizy miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania pokrzywki w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV niż w grupie przyjmującej szczepionkę 2vHPV (por. Tab. 59 oraz Rys. 76 i Rys. 77).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia.

Tab. 58. Pokrzywka.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	13/357 (3,6%)	27/359 (7,5%)	0,46 (0,24; 0,92), 0,0269	-3,88 (-7,23; -0,53), 0,0232	25,78 NNT (13,83; 188,67) NNT
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	21/526 (4,0%)	26/526 (4,9%)	0,80 (0,44; 1,44), 0,4564	-0,95 (-3,45; 1,55), 0,4554	-
Metaanaliza (fixed†)	7 dni†	34/883	53/885	0,63 (0,40; 0,98), 0,04	-2 (-4; -0), 0,04	-

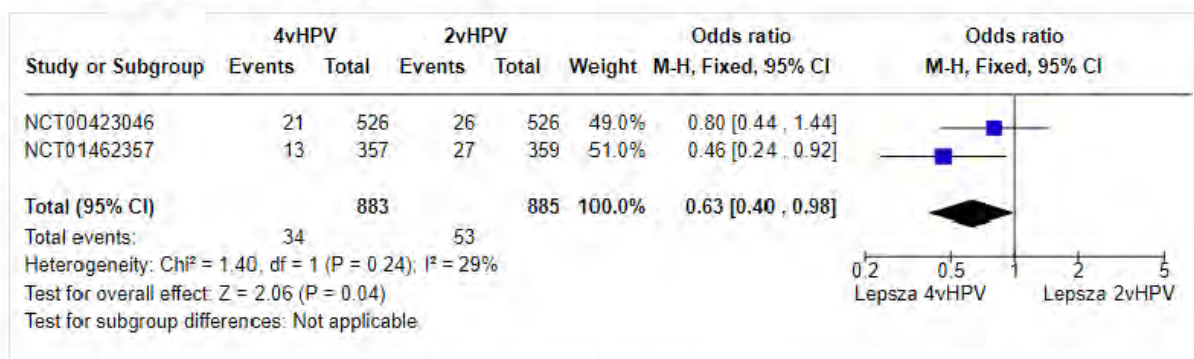
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

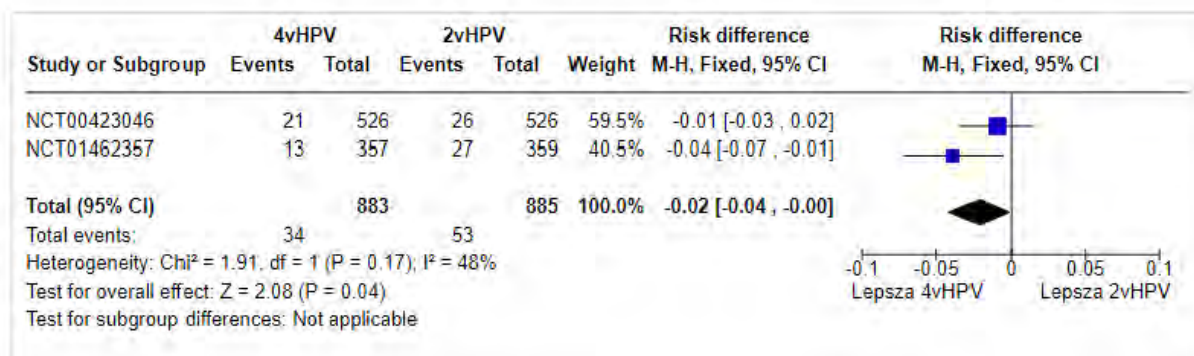
† Model efektów statych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 76. Pokrzywka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 77. Pokrzywka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.34 Nieżyt żołądka i jelit

W badaniu NCT01462357 odsetek osób, u których wystąpił nieżyt żołądka i jelit w horyzoncie 36 miesięcy po szczepieniu wyniósł 0% w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV i 0,8% w grupie stosującej szczepionkę 2vHPV. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,14, 95% CI=(0,01; 2,76)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,84, 95% CI=(-1,92; 0,25)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 60).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia.

Tab. 59. Nieżyt żołądka i jelit.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	36 miesięcy*	0/358 (0%)	3/359 (0,8%)	0,14 (0,01; 2,76), 0,1973	-0,84 (-1,92; 0,25), 0,1310	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.35 Zakażenie górnych dróg oddechowych

W badaniu NCT01462357 odsetek osób, u których wystąpiło zakażenie górnych dróg oddechowych w horyzoncie 36 miesięcy po szczepieniu wyniósł 0% w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV i 0,6% w grupie stosującej szczepionkę 2vHPV. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,2, 95% CI=(0,01; 4,17)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,56, 95% CI=(-1,50; 0,38)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 61).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia.

Tab. 60. Zakażenie górnych dróg oddechowych.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	36 miesięcy*	0/358 (0%)	2/359 (0,6%)	0,20 (0,01; 4,17), 0,2986	-0,56 (-1,50; 0,38), 0,2457	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.36 Zmęczenie

Zidentyfikowano dwa badania porównujące szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia, w których oceniano częstość występowania zmęczenia w horyzoncie 15 dni. Metaanaliza obu badań wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans, jak i różnica ryzyka (por. Tab. 62 oraz Rys. 78 i Rys. 79).

Ponadto, zidentyfikowano trzy badania porównujące szczepionki 4vHPV i 2vHPV, w których oceniano odsetek osób, u których wystąpiło zmęczenie w horyzoncie 7 dni po szczepieniu. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 62 oraz Rys. 80 i Rys. 81).

Podobnie, w przypadku horyzontu 14-dniowego, analizowanego na podstawie badania Nelson 2013 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (por. Tab. 62).

Tab. 61. Zmęczenie.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P007	15 dni*	15/272 (5,5%)	17/274 (6,2%)	0,88 (0,43; 1,80), 0,7317	-0,69 (-4,63; 3,25), 0,7315	-
V501-041	15 dni*	227/1499 (15,1%)	227/1498 (12,9%)	1,00 (0,82; 1,22), 0,9938	2,26 (-0,31; 4,83), 0,0845	-
Metaanaliza (fixed†)	15 dni*	242/1771	244/1772	0,99 (0,82; 1,20), 0,92	-0 (-2; 2), 0,92	-
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	199/357 (55,7%)	192/359 (53,5%)	1,10 (0,82; 1,47), 0,5436	2,26 (-5,03; 9,55), 0,5435	-
NCT00956553 (Draper 2013)	7 dni*	51/102 (50,0%)	54/96 (56,3%)	0,78 (0,44; 1,36), 0,3788	-6,25 (-20,13; 7,63), 0,3774	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	209/526 (39,7%)	262/526 (49,8%)	0,66 (0,52; 0,85), 0,0010	-10,08 (-16,05; -4,10), 0,0010	9,92 NNH (6,23; 24,41) NNH
Metaanaliza (random††)	7 dni*	459/985	508/981	0,83 (0,58; 1,18), 0,30	-5 (-13; 4), 0,30	-
Nelson 2013	14 dni*	10/21 (47,6%)	4/19 (21,1%)	3,41 (0,84; 13,77), 0,0852	26,57 (-1,58; 54,72), 0,0643	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

† Model efektów statycznych.

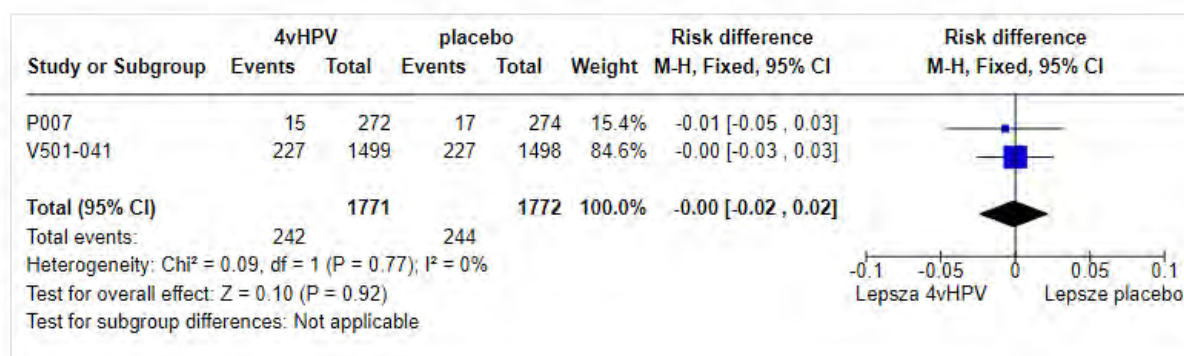
†† Model efektów losowych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

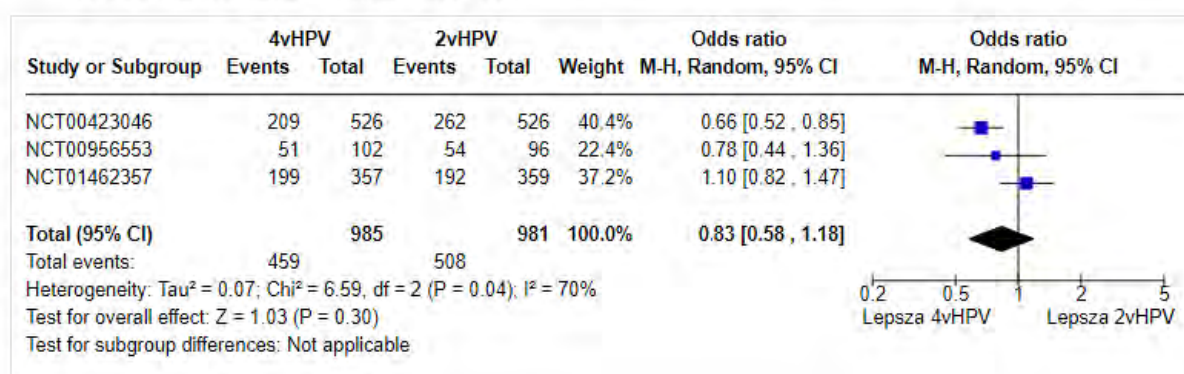
Rys. 78. Zmęczenie w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va placebo. Miara efektu: iloraz szans.



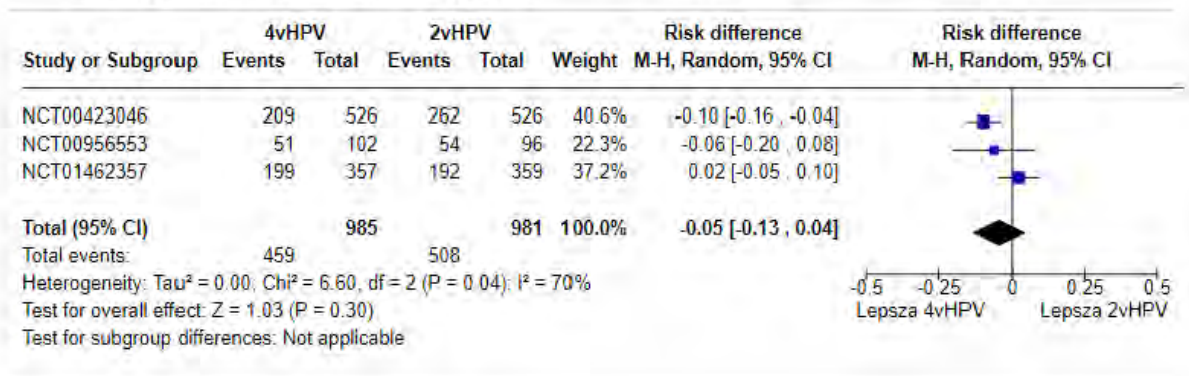
Rys. 79. Zmęczenie w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 80. Zmęczenie w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 81. Zmęczenie w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.37 Zmęczenie 3. stopnia

Zidentyfikowano jedno badanie porównujące szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia pod względem częstości występowania zmęczenia 3. stopnia w horyzoncie 15 dni (V501-041). W ramach badania nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans, jak i jako różnica ryzyka (por. Tab. 63).

W przypadku porównania szczepionki 4vHPV i 2vHPV zidentyfikowano trzy badania, w których analizowano odsetek odsetek osób, u których wystąpiło zmęczenie 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka uzyskały poziom istotności statystycznej i wskazały na korzystniejszy profil szczepionki 4vHPV w odniesieniu do 2vHPV (por. Tab. 63 oraz Rys. 82 i Rys. 83).

Tab. 62. Zmęczenie 3. stopnia.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
V501-041	15 dni*	4/1499 (0,3%)	4/1498 (0,3%)	1,00 (0,25; 4,00), 0,9992	-0,07 (-0,44; 0,30), 0,7225	-
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	7 dni*	15/357 (4,2%)	18/359 (5%)	0,83 (0,41; 1,68), 0,6047	-0,81 (-3,88; 2,26), 0,6041	-
NCT00956553 (Draper 2013)**	7 dni*	5/102 (4,9%)	3/96 (3,1%)	1,60 (0,37; 6,88), 0,5290	1,78 (-3,67; 7,22), 0,5226	
NCT00423046 (Einstein 2009)	7 dni*	12/526 (2,3%)	30/526 (5,7%)	0,39 (0,20; 0,76), 0,0061	-3,42 (-5,78; -1,06), 0,0044	29,22 NNH (17,30; 93,90) NNH
Metaanaliza (random ^{††} dla OR, fixed [†] dla RD)	7 dni*	32/985	51/981	0,68 (0,33; 1,40), 0,29	-2 (-4; -0), 0,03	

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

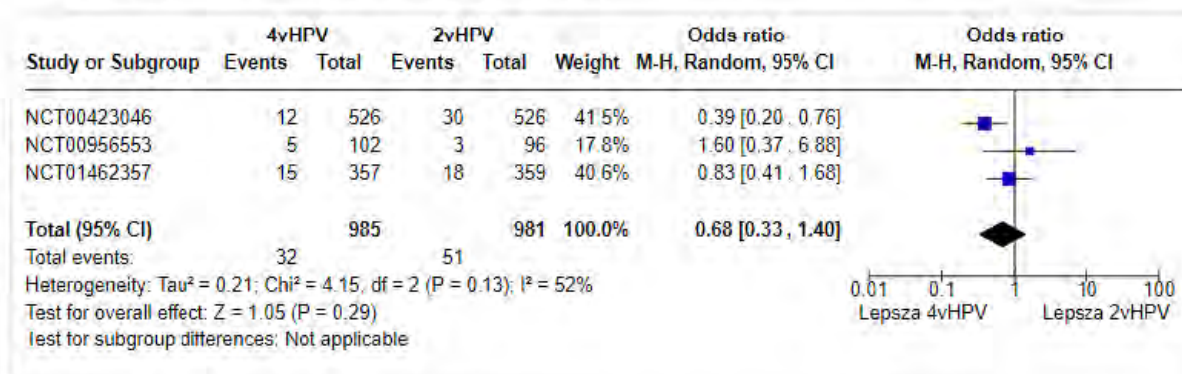
** Poważne zmęczenie.

† Model efektów statycznych.

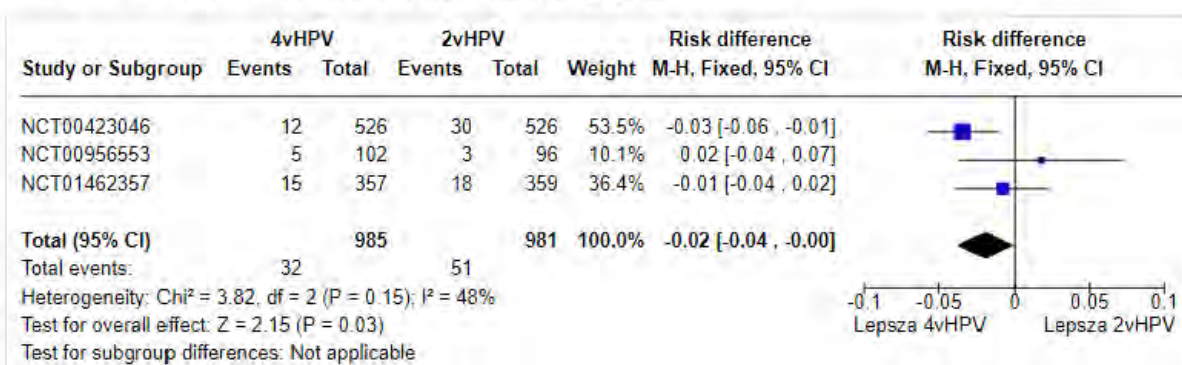
†† Model efektów losowych.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 82. Zmęczenie 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 83. Zmęczenie 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.38 Medycznie istotne zdarzenia niepożądane

W badaniu NCT00423046 odsetek osób, u których wystąpiły medycznie istotne zdarzenia niepożądane w horyzoncie 24 miesięcy po szczepieniu wyniósł 34,7% w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV i 40,0% w grupie stosującej szczepionkę 2vHPV. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,80, 95%CI=(0,63; 1,02)] oraz różnica ryzyka [RD=0,62, 95% CI=(-5,42; 6,66)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 64).

W badaniu NCT01462357 odsetek osób, u których wystąpiły medycznie istotne zdarzenia niepożądane w horyzoncie 36 miesięcy po szczepieniu wyniósł 22,1% w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV i 21,4% w grupie stosującej szczepionkę 2vHPV. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,04, 95% CI=(0,73; 1,48)] oraz różnica ryzyka [RD=-5,24, 95% CI=(-10,94; 0,45)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 64).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV z brakiem szczepienia.

Tab. 63. Medycznie istotne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	36 miesięcy*	79/358 (22,1%)	77/359 (21,4%)	1,04 (0,73; 1,48), 0,8409	0,62 (-5,42; 6,66), 0,8409	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	24 miesiące*	192/553 (34,7%)	221/553 (40,0%)	0,80 (0,63; 1,02), 0,0716	-5,24 (-10,94; 0,45), 0,0710	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.39 Poważne zdarzenia niepożądane

Odsetek osób doświadczających co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano w sześciu badaniach porównujących szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia. Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badań analizujących niniejszy punkt końcowy w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu. Wyniki metaanalizy nie uzyskały poziomu istotności statystycznej zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Rys. 84 i Rys. 85). Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej dla analizy w horyzoncie 15 dni (por. Tab. 65).

W przypadku analizy długoterminowej, w horyzoncie od 18 do 90 miesięcy również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami (por. Tab. 65).

W przypadku badań porównujących szczepionki 4vHPV i 2vHPV zidentyfikowano 5 danych dotyczących obserwacji długoterminowych z 3 badań. Odsetek osób, u których wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane w horyzoncie od 7 do 60 miesięcy po szczepieniu wyniósł nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami niezależnie od miary efektu, tj. iloraz szans oraz różnica ryzyka (por. Tab. 65).

Należy przy tym zauważyć, że odsetki występowania poważnych zdarzeń niepożądanych są bardzo niskie - w przypadku obserwacji 15-dniowej, a więc czasu, kiedy pacjenci są szczególnie narażeni na wystąpienie zdarzeń niepożądanych w grupie szczepionki 4vHPV odsetki te nie przekraczają 0,7%, natomiast w przypadku obserwacji długoterminowych - 7%.

Tab. 64. Poważne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P023	14 dni*	0/117 (0,0%)	1/59 (1,7%)	0,17 (0,01;4,14), 0,2737	-1,69 (-5,82; 2,43), 0,4201	-
P046	15 dni*	0/108 (0,0%)	0/19 (0,0%)	brak OR	0,00 (-6,87; 6,87), 1,0000	-
P015	15 dni*	45/6019 (0,7%)	54/6031 (0,9%)	0,83 (0,56; 1,24), 0,3697	-0,15 (-0,47; 0,17), 0,3690	-
P019	15 dni*	3/1889 (0,2%)	7/1886 (0,4%)	0,43 (0,11; 1,65), 0,2180	-0,21 (-0,54; 0,12), 0,2045	-
P007	15 dni*	2/272 (0,7%)	2/274 (0,7%)	1,01 (0,14; 7,20), 0,9941	0,01 (-1,43; 1,44), 0,9941	-
Yoshikawa 2013	15 dni*	3/480 (0,6%)	1/468 (0,2%)	2,94 (0,30; 28,34), 0,3515	0,41 (-0,41; 1,23), 0,3254	-
Metaanaliza (fixed†)	14-15 dni*	53/8885	65/8737	0,81 (0,56; 1,16), 0,25	-0 (-0; 0), 0,26	-
NCT01489527	18 miesięcy*	0/202 (0,0%)	0/200 (0,0%)	brak OR	0,00 (-0,97; 0,97), 1,0000	-
P013	30/36 miesięcy*	48/2673 (1,8%)	45/2672 (1,7%)	1,07 (0,71; 1,61), 0,7551	0,11 (-0,59; 0,81), 0,7550	-
P019	48 miesięcy*	14/1890 (0,7%)	16/1888 (0,8%)	0,87 (0,42; 1,79), 0,7119	-0,11 (-0,67; 0,46), 0,7117	-
V501-041	90 miesięcy*	38/1499 (2,5%)	43/1498 (2,9%)	0,88 (0,57; 1,37), 0,5715	-0,34 (-1,50; 0,83), 0,5712	-
4vHPV vs 2vHPV						
NCT01462357	36 miesięcy*	11/358 (3,1%)	21/359 (5,8%)	0,51 (0,24; 1,07), 0,0766	-2,78 (-5,79; 0,24), 0,0710	-
NCT00956553 (Draper 2013)	7/12 miesięcy*	1/102 (1,0%)	2/96 (2,1%)	0,47 (0,04; 5,22), 0,5350	-1,10 (-4,54; 2,33), 0,5295	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	24 miesiące*	22/553 (4,0%)	23/553 (4,2%)	0,95 (0,53; 1,73), 0,8790	-0,18 (-2,51; 2,15), 0,8790	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	48 miesięcy*	34/553 (6,1%)	37/553 (6,7%)	0,91 (0,56; 1,48), 0,7129	-0,54 (-3,43; 2,35), 0,7128	-
NCT00423046 (Einstein 2009)	60 miesięcy*	37/553 (6,7%)	44/553 (8,0%)	0,83 (0,53; 1,31), 0,4197	-1,27 (-4,34; 1,80), 0,4190	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

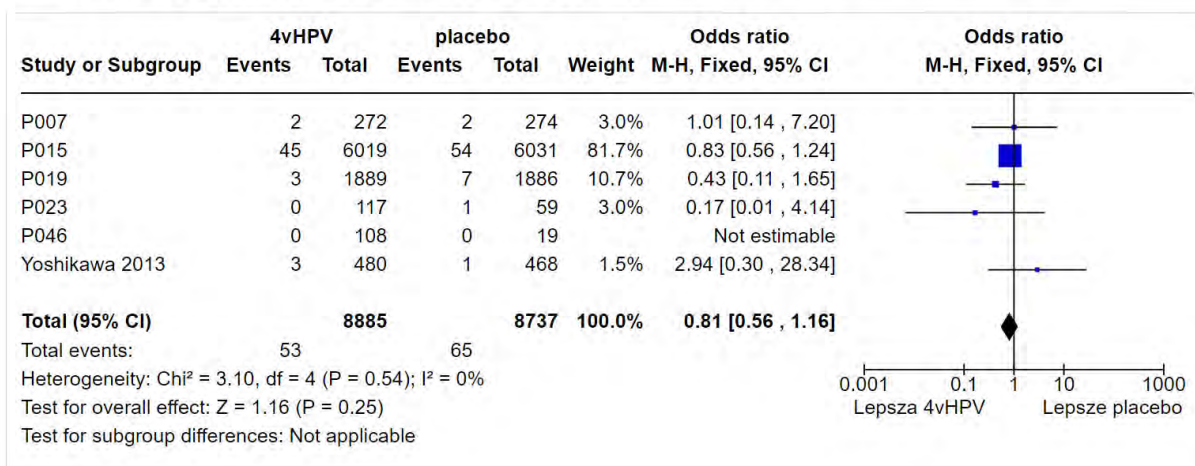
* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

† model efektów statych.

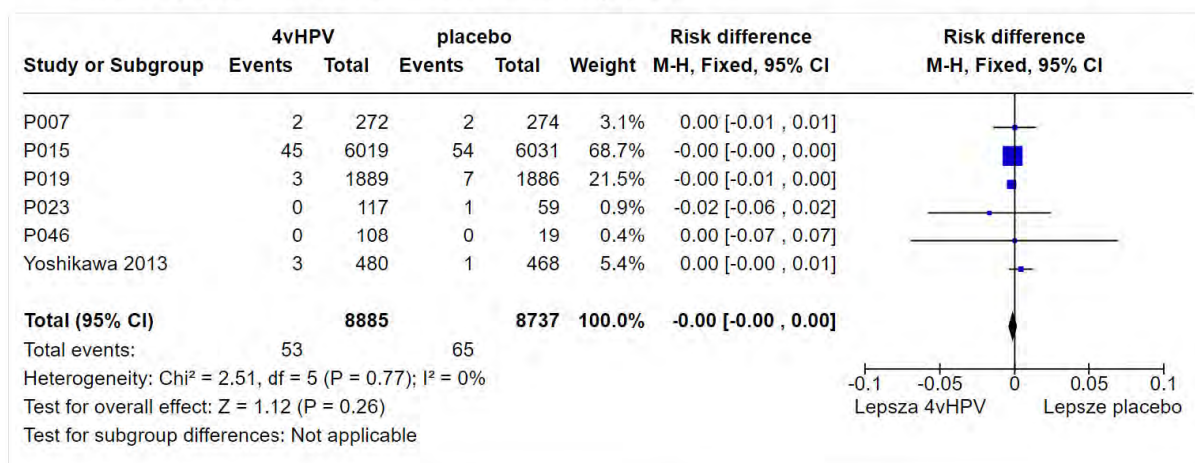
Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
---------	-----------------------	----------------------	---------------------	---------------	---------------	-----------------

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; N.A. – nie dotyczy; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 84. Poważne zdarzenia niepożądane w horyzoncie 14-15 dni dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 85. Poważne zdarzenia niepożądane w horyzoncie 14-15 dni dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.40 Poważne działania niepożądane

Poważne działania niepożądane występowały niezwykle rzadko w zidentyfikowanych badaniach. W czterech zidentyfikowanych badaniach porównujących szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia, zarówno w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV, jak i w grupie braku szczepienia nie wystąpiły poważne działania niepożądane w horyzoncie 14 dni-15 po szczepieniu, natomiast w jednym z badań odnotowano odpowiednio 3 i 2 takie przypadki dla 4vHPV i placebo (por. Tab. 66). Oznacza to, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, a ze względu na zerowe odsetki w prawie wszystkich badaniach nie przeprowadzono metaanalizy.

Długoterminowe obserwacje, w horyzoncie od 30 do 90 miesięcy wykazały analogiczne wyniki. Spośród 3 uwzględnionych badań, tylko w 1 przypadku odnotowano 1 poważne działanie niepożądane po stronie szczepionki 4vHPV, nie zidentyfikowano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (por. Tab. 66).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 65. Poważne działania niepożądane.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P023	14 dni*	0/117 (0,0%)	0/59 (0,0%)	brak OR	0,00 (-2,58; 2,58), 1,0000	-
P019	15 dni*	0/1889 (0,0%)	0/1886 (0,0%)	brak OR	0,00 (-0,10; 0,10), 1,0000	-
P007	15 dni*	0/272 (0,0%)	0/274 (0,0%)	brak OR	0,00 (-0,71; 0,71), 1,0000	-
P015	15 dni*	3/6019 (0,0%)	2/6031 (0,0%)	1,50 (0,25; 9,00), 0,6553	0,02 (-0,06; 0,09), 0,6531	-
Yoshikawa 2013	15 dni*	0/480 (0,0%)	0/468 (0,0%)	brak OR	0,00 (-0,41; 0,41), 1,0000	-
P013	30/36 miesięcy*	1/2673 (0,0%)	0/2672 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,68), 0,5012	0,04 (-0,07; 0,14), 0,4793	-
P019	48 miesięcy*	0/1890 (0,0%)	0/1888 (0,0%)	brak OR	0,00 (-0,10; 0,10), 1,0000	-
V501-041	90 miesięcy*	0/1499 (0,0%)	1/1498 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,18), 0,5007	-0,07 (-0,25; 0,12), 0,4790	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; N.A. – nie dotyczy; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.41 Zgon

W dwóch zidentyfikowanych badaniach porównujących szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia w horyzoncie 15 dni zarówno w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV, jak i w grupie braku szczepienia nie wystąpił zgon w horyzoncie 15 dni po szczepieniu (por. Tab. 67).

W horyzoncie 30/36 miesięcy częstość występowania zgonu oceniono w dwóch badaniach, które poddano metaanalizie. Wynik metaanalizy wskazał na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, w przypadku miary efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans, jak i różnica ryzyka (por. Tab. 67 oraz Rys. 86 i Rys. 87).

W przypadku obserwacji 48-miesięcznej na podstawie badania P019 odnotowano istotnie statystycznie więcej zgonów po stronie szczepionki 4vHPV niż po stronie placebo (por. Tab. 67), natomiast w przypadku obserwacji 90-miesięcznej w oparciu o badanie V501-041 nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (por. Tab. 67).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 66. Zgon.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P046	15 dni*	0/108 (0,0%)	0/19 (0,0%)	brak OR	0,00 (-6,96; 6,96), 1,0000	-
Yoshikawa 2013	15 dni*	0/480 (0,0%)	0/468 (0,0%)	brak OR	0,00 (-0,41; 0,41), 1,0000	-
P013	30/36 miesięcy*	2/2673 (0,1%)	2/2672 (0,1%)	1,00 (0,14; 7,10), 0,9997	0,00 (-0,15; 0,15), 0,9997	-
P015	30/36 miesięcy*	7/6019 (0,1%)	5/6031 (0,1%)	1,40 (0,45; 4,42), 0,5630	0,03 (-0,08; 0,15), 0,5612	-
Metaanaliza (fixed†)	30/36 miesięcy*	9/8692	7/8703	1,29 (0,48; 3,46), 0,62	0 (-0; 0), 0,61	-
P019	48 miesięcy*	7/1890 (0,4%)	1/1888 (0,1%)	7,01 (0,86; 57,07), 0,0686	0,32 (0,02; 0,61), 0,0337	315,06 NNT (163,86; 4076,24) NNT
V501-041	90 miesięcy*	2/1499 (0,1%)	0/1498 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,31), 0,2988	0,13 (-0,09; 0,36), 0,2476	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

† model efektów stałych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; N.A. – nie dotyczy; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 86. Zgon w horyzoncie 30/36 miesięcy dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: ilorzaz szans.



Rys. 87. Zgon w horyzoncie 30/36 miesięcy dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.42 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniach P023 i P046 zarówno w grupach przyjmujących szczepionkę 4vHPV, jak i w grupach przyjmujących placebo nie nastąpiło przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 15 dni po szczepieniu (por. Tab. 68). W badaniu P019 odnotowano odpowiednio 5 i jedno zdarzenie w grupie 4vHPV i placebo, jednak nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami (por. Tab. 68).

Również długoterminowe obserwacje, w horyzoncie 48 i 90 miesięcy nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, a odsetki dyskontynuacji, podobnie jak w obserwacji krótkoterminowej, były bardzo niskie (por. Tab. 68).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 67. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P023	14 dni*	0/117 (0,0%)	0/59 (0,0%)	brak OR	0,00 (-2,58; 2,58), 1,0000	-
P046	15 dni*	0/108 (0,0%)	0/19 (0,0%)	brak OR	0,00 (-6,96; 6,96), 1,0000	-
P019	15 dni*	5/1889 (0,3%)	1/1886 (0,1%)	5,00 (0,58; 42,86), 0,1418	0,21 (-0,04; 0,47), 0,1023	-
P019	48 miesięcy*	7/1890 (0,4%)	2/1888 (0,1%)	3,51 (0,73; 16,90), 0,1180	0,26 (-0,05; 0,58), 0,0953	-
V501-041	90 miesięcy*	2/1499 (0,1%)	3/1498 (0,2%)	0,67 (0,11; 3,99), 0,6561	-0,07 (-0,36; 0,23), 0,6539	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; N.A. – nie dotyczy; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.43 Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

W badaniu P023 zarówno w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV, jak i w grupie braku szczepienia nie nastąpiło przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych w horyzoncie 14 dni po szczepieniu (por. Tab. 69). W badaniu P019 odnotowano odpowiednio 5 i 1 taki przypadek w grupie 4vHPV i grupie placebo, przy czym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (por. Tab. 69).

Również długoterminowe obserwacje, w horyzoncie 48 i 90 miesięcy nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, a odsetki dyskontynuacji, podobnie jak w obserwacji krótkoterminowej, były bardzo niskie (por. Tab. 69).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 68. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P023	14 dni*	0/117 (0,0%)	0/59 (0,0%)	brak OR	0,00 (-2,58; 2,58), 1,0000	-
P019	15 dni*	5/1889 (0,3%)	1/1886 (0,1%)	5,00 (0,58; 42,86), 0,1418	0,21 (-0,04; 0,47), 0,1023	-
P019	48 miesięcy*	5/1890 (0,3%)	2/1888 (0,1%)	2,50 (0,48; 12,91), 0,2735	0,16 (-0,12; 0,43), 0,2568	-
V501-041	90 miesięcy*	2/1499 (0,1%)	2/1498 (0,1%)	1,00 (0,14; 7,10), 0,9995	0,00 (-0,26; 0,26), 0,9995	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; N.A. – nie dotyczy; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.44 Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

W badaniu P023 oraz P019 zarówno w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV, jak i w grupie braku szczepienia nie nastąpiło przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu (por. Tab. 70).

W horyzoncie 30/36 miesięcy odsetki były bardzo niskie (0,1%) w obu grupach obu zidentyfikowanych badań i tym samym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (por. Tab. 70). Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano także dla horyzontu 48 miesięcy (por. Tab. 70).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 69. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P023	14 dni*	0/117 (0,0%)	0/59 (0,0%)	brak OR	0,00 (-2,58; 2,58), 1,0000	-
P019	15 dni*	0/1889 (0,0%)	0/1886 (0,0%)	brak OR	0,00 (-0,10; 0,10), 1,0000	-
P013	30/36 miesięcy*	2/2673 (0,1%)	3/2672 (0,1%)	0,67 (0,11; 3,99), 0,6565	-0,04 (-0,20; 0,13), 0,6543	-
P015	30/36 miesięcy*	7/6019 (0,1%)	6/6031 (0,1%)	1,17 (0,39; 3,48), 0,7789	0,02 (-0,10; 0,13), 0,7787	-
Metaanaliza (fixed†)	30/36 miesięcy*	9/8692	9/8703	1,00 (0,40; 2,52), 1,00	0 (-0; 0), 1,00	-
P019	48 miesięcy*	2/1890 (0,1%)	0/1888 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,22), 0,2990	0,11 (-0,07; 0,29), 0,2478	-

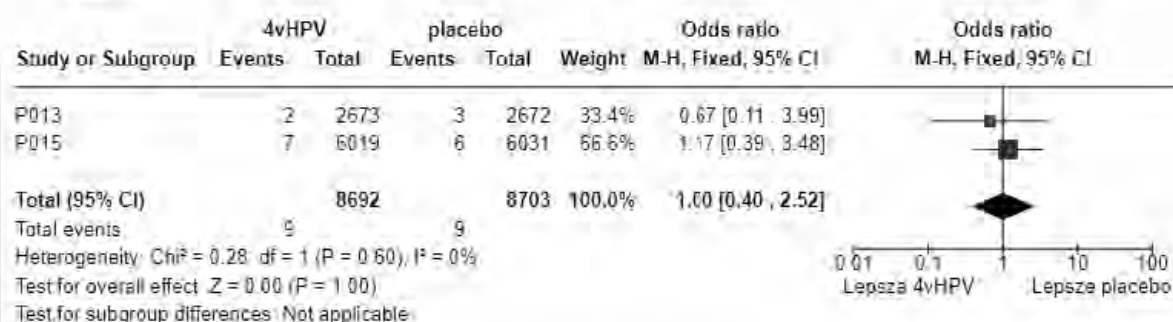
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMa.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

† model efektów stałych.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; N.A. – nie dotyczy; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 88. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 30/36 miesięcy dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 89. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 30/36 miesięcy dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.45 Przerwanie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych

W żadnym ze zidentyfikowanych badań porównujących szczepionkę 4vHPV z brakiem szczepienia w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV nie nastąpiło przerwanie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych niezależnie od horyzontu obserwacji (por. Tab. 71).

Niniejszy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV.

Tab. 70. Przerwanie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
4vHPV vs placebo						
P023	14 dni*	0/117 (0,0%)	0/59 (0,0%)	brak OR	0,00 (-2,58; 2,58), 1,0000	-
P019	15 dni*	0/1889 (0,0%)	0/1886 (0,0%)	brak OR	0,00 (-0,10; 0,10), 1,0000	-
P013	30/36 miesięcy*	0/2673 (0,0%)	0/2672 (0,0%)	brak OR	0,00 (-0,07; 0,07), 1,0000	-
P015	30/36 miesięcy*	0/6019 (0,0%)	1/6031 (0,0%)	0,33 (0,01; 8,20), 0,5018	-0,02 (-0,06; 0,03), 0,4796	-
P019	48 miesięcy*	0/1890 (0,0%)	0/1888 (0,0%)	brak OR	0,00 (-0,10; 0,10), 1,0000	-

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

* zdarzenia zaobserwowane przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w podanym okresie.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; N.A. – nie dotyczy; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

8 Analiza immunogenności

8.1 Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT)

8.1.1 W grupie 4vHPV i grupie placebo

Immunogenność szczepionki 4vHPV, stosowanej w schemacie 3-dawkowym (1 dzień, 2 i 6 miesiąc), w porównaniu do placebo oceniano w trzech badaniach: P007, P023 i P046. W badaniu P007 grupę badaną stanowiły kobiety w wieku 16-23 lata, w badaniu P023 kobiety w wieku 9-23 lat, natomiast w badaniu P046 kobiety w wieku 9-26 lat. Wyniki wszystkich badań odnoszą się do horyzontu 7 miesięcy. W badaniu P046 immunogenność oceniano także 1 dnia, natomiast w badaniu P007 także w horyzoncie 36 miesięcy.

Ze względu na brak danych z badań na temat wartości 95% przedziału ufności (95% CI) oraz na przyjęty sposób określania nie gorszej odpowiedzi badanych przeciwciał nie można określić, czy otrzymane wyniki w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV wskazują na nie gorszą odpowiedź przeciwciał w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (por. Tab. 72, Tab. 73 i Tab. 74). Raportowane wartości GMT wskazują na uzyskiwane wyższe wartości po stronie grupy przyjmującej szczepionkę 4vHPV we wszystkich horyzontach czasowych w stosunku do grupy przyjmującej placebo.

Tab. 71. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w grupie interwencji i placebo – wyniki z badania P007.

Typ anti-HPV	Horyzont, m-ce	4vHPV (N=276)			Placebo (N=275)*		
		n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
anti-HPV 6	7	208	582	527 - 643	17	55	28 - 108
anti-HPV 11	7	208	697	618 - 785	4	94	5 - 1639
anti-HPV 16	7	194	3892	3324 - 4558	15	37	17 - 85
anti-HPV 18	7	219	801	694 - 925	12	42	23 - 75
anti-HPV 6	36	147	93	81 - 108	16	68	33 - 139
anti-HPV 11	36	147	94	81 - 110	4	96	19 - 498
anti-HPV 16	36	160	509	436 - 593	15	29	12 - 69
anti-HPV 18	36	156	60	49 - 74	10	29	15 - 59

* – wyjściowy wynik seropozytywny i negatywny wynik testu PCR dla określonego typu HPV.

CI – przedział ufności; GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; mMU/mL – jednostka arbitralna: jednostka mili Merck /mL; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

Tab. 72. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w grupie interwencji i placebo – wyniki z badania P023.

Typ anti-HPV	Horyzont, m-ce	4vHPV (N=117)			Placebo (N=59)		
		n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
anti-HPV 6	7	111	565	440 - 726	58	<8	<8-<8
anti-HPV 11	7	112	1005	817 - 1235	58	<8	<8-<8
anti-HPV 16	7	113	5181	4006 - 6700	58	<12	<12-<12
anti-HPV 18	7	110	886	687 - 1142	58	<8	<8-<8

CI – przedział ufności; GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; mMU/mL – jednostka arbitralna: jednostka mili Merck /mL; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

Tab. 73. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w grupie interwencji i placebo – wyniki z badania P046.

Typ anti-HPV	Horyzont	4vHPV (N=230)			Placebo (N=20)		
		n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
anti-HPV 6	1 dzień	147	<10	<10-<10	13	<10	<10-<10
anti-HPV 11	1 dzień	147	<7	<7-<7	13	<7	<7-<7
anti-HPV 16	1 dzień	160	<9	<9-<9	14	<9	<9-<9
anti-HPV 18	1 dzień	156	<15	<15-<15	14	<15	<15-<15
anti-HPV 6	7 miesiąc	147	602	526-689	13	<10	<10-<10
anti-HPV 11	7 miesiąc	147	626	545-718	13	<7	<7-<7
anti-HPV 16	7 miesiąc	160	3786	3360-4265	14	<9	<9-<9
anti-HPV 18	7 miesiąc	156	811	708-928	14	<15	<15-<15

CI – przedział ufności; GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego;
mMU/mL – jednostka arbitralna; jednostka mili Merck /mL; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy;
N – liczba badanych.

8.1.2 W grupie 4vHPV i 2vHPV

W badaniu NCT01462357 oceniano immunogenność szczepionki 4vHPV stosowanej w schemacie 2-dawkowym (1 dzień i 6 miesiąc) + placebo (2 miesiąc) u dziewcząt w wieku 9-14 lat w porównaniu do stosowania szczepionki 2vHPV według schematu 2-dawkowego (1 dzień i 6 miesiąc) + placebo (2 miesiąc). Wyniki badania przedstawiono w horyzoncie jednego miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki szczepionki (7 miesięcy) oraz w horyzoncie 12 i 36 miesięcy. Immunogenność szczepionki 4vHPV, stosowanej w schemacie 3-dawkowym (1 dzień, 2 i 6 miesiąc), w porównaniu do szczepionki 2vHPV, stosowanej w schemacie 3-dawkowym (1 dzień, 2 i 6 miesiąc) oceniano w dwóch badaniach: NCT00956553 i NCT00423046. W badaniu NCT00956553 grupę badaną stanowiły dziewczęta w wieku 12-15 lata, a horyzont badania wynosił 0, 2, 7, 12 i 84 miesiące, natomiast w badaniu NCT00423046 grupę badaną stanowiły kobiety w wieku 18-45 lat, a horyzont badania wynosił 0, 7, 12, 18, 24, 36 i 48 miesięcy. Wyniki immunogenności we wszystkich badaniach ocenione za pomocą testu ELISA.

Wynik analizy wskazuje na gorszą odpowiedź badanych przeciwciał w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV według schematu 2-dawkowego (1 dzień i 6 miesiąc) w porównaniu do grupy stosującej szczepionkę 2vHPV według schematu 2-dawkowego (1 dzień i 6 miesiąc) zarówno w horyzoncie jednego miesiąca po ostatniej dawce szczepionki (7 miesięcy), jak i w horyzoncie 12 miesięcy (por. Tab. 75) w przypadku populacji zgodnej z protokołem immunogenności. Ze względu na brak danych z badania na temat wartości 95% przedziału ufności (95% CI) oraz sposób określania nie gorszej odpowiedzi badanych przeciwciał nie można określić czy otrzymane wyniki w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV wskazują na nie gorszą odpowiedź przeciwciał w porównaniu do grupy przyjmującej szczepionkę 2vHPV (por. Tab. 75) w przypadku całej populacji zaszczepionej oraz w horyzoncie 36 miesięcy w przypadku populacji zgodnej z protokołem immunogenności.

Ze względu na brak danych z badania na temat wartości 95% przedziału ufności (95% CI) oraz sposób określania nie gorszej odpowiedzi badanych przeciwciał nie można określić czy otrzymane wyniki w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV wskazują na nie gorszą odpowiedź przeciwciał w porównaniu do grupy przyjmującej szczepionkę 2vHPV (por. Tab. 76 i Tab. 77) w badaniach oceniających stosowanie obu rodzajów szczepionek w schemacie 3-dawkowym. Raportowane wartości GMT dla obu interwencji wskazują na uzyskiwane wyższe wartości po stronie grupy przyjmującej szczepionkę 2vHPV we wszystkich horyzontach czasowych z wyjątkiem 48 miesiąca.

Tab. 74. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV i 2vHPV – wyniki z badania NCT01462357 (Leung).

Typ anty-HPV	Horyzont, miesiące	4vHPV			2vHPV			Stosunek GMT (95% CI)
		n	GMT (EU/mL)	95% CI	n	GMT (EU/mL)	95% CI	4vHPV/2vHPV
ATP-I								
anty-HPV 16	7	327	5056,0	4596,5 - 5561,5	330	8244,1	7678,3 - 8851,7	0,61 (0,54; 0,69)
anty-HPV 18	7	331	1207,2	1092,9 - 1333,4	334	5277,4	4858,6 - 5732,4	0,23 (0,20; 0,26)
anty-HP 16	12	318	1285,3	1151,4 - 1434,8	325	2217,5	2022,9, 2430,7	0,58 (0,50; 0,67)
anty-HPV 18	12	322	263,9	234,2 - 297,3	328	1312,6	1187,5 - 1451,0	0,20 (0,17; 0,23)
anty-HP 16	36	306	380	333 - 433	318	1061	972 - 1159	-
anty-HPV 18	36	310	71	62 - 81	322	487	438 - 541	-
TVC								
anty-HPV 16	7	353	4886,1	4435,4 - 5382,6	357	8256,4	7650,3 - 8910,6	-
anty-HPV 18	7	353	1166,3	1056,0 - 1288,2	357	5267,8	4857,1 - 5713,2	-
anty-HP 16	12	347	1260,0	1131,1 - 1403,6	355	2217,5	2024,4 - 2429,0	-
anty-HPV 18	12	347	261,3	233,0 - 293,1	355	1296,1	1178,1 - 1426,0	-

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; mMU/mL – jednostka arbitralna; jednostka EU / mL – jednostka ELISA na mililitr; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

Tab. 75. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV i 2vHPV – wyniki z badania NCT00956553.

Typ anty-HPV	Horyzont, miesiące	4vHPV (N=358)			2vHPV (N=359)		
		n	GMT (EU/mL)	95% CI	n	GMT (EU/mL)	95% CI
anty-HPV 16	0	27	21	19 - 24	28	20	20 - 20
anty-HPV 18	0	27	20	20 - 20	28	20	20 - 20
anty-HPV 16	2	28	1885	1188 - 2992	28	4589	3357 - 6274
anty-HPV 18	2	28	611	400 - 932	28	2694	1818 - 3993
anty-HPV 16	7	29	25153	16566 - 38191	26	78951	57715 - 107999

Typ anty-HPV	Horyzont, miesiące	4vHPV (N=358)			2vHPV (N=359)		
		n	GMT (EU/mL)	95% CI	n	GMT (EU/mL)	95% CI
anty-HPV 18	7	29	10660	6618 - 17170	26	45395	27547 - 74808
anty-HPV 16	12	30	11803	8017 - 17376	28	32089	22522 - 45720
anty-HPV 18	12	30	3011	1897 - 4778	28	10489	6617 - 16626
anty-HPV 16	84	30	2898	1854 - 4530	28	11661	8272 - 16439
anty-HPV 18	84	30	799	494 - 1292	28	3201	2149 - 4768

Tab. 76. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV i 2vHPV– wyniki z badania NCT00423046.

Typ anty-HPV	Horyzont, miesiące	4vHPV				2vHPV			
		n	N	GMT (EU/mL)	95% CI	n	N	GMT (EU/mL)	95% CI
anty-HPV 16	0	0	64	-	-	2	57	15,6	0,8 - 321,3
anty-HPV 18	0	4	64	11,4	1,4 - 96,4	3	57	18,9	8,8 - 40,6
anty-HPV 16	7	74	82	92,9	68,1 - 126,5	62	65	200,4	141,6 - 283,6
anty-HPV 18	7	57	82	38,1	28,0 - 51,8	60	65	96,7	73,1 - 128,0
anty-HPV 16	12	52	66	59	43,5 - 79,9	57	67	121,1	88,6 - 165,5
anty-HPV 18	12	35	67	36,4	24,9 - 53,1	54	67	57,6	43,2 - 76,7
anty-HPV 16	18	41	65	68,8	47,7 - 99,1	42	51	102,1	70,6 - 147,8
anty-HPV 18	18	22	65	28,7	16,5 - 49,8	37	51	40,2	25,7 - 62,9
anty-HPV 16	24	34	61	43,4	27,8 - 67,5	42	54	86,9	60,7 - 124,6
anty-HPV 18	24	22	61	20,8	11,7 - 36,8	38	54	49	33,3 - 72,0
anty-HPV 16	36	42	62	51,5	36,2 - 73,2	43	60	57,7	41,5 - 80,4
anty-HPV 18	36	23	62	30,6	17,8 - 52,7	41	60	27,5	20,3 - 37,2
anty-HPV 16	48	25	46	72,8	38,5 - 137,8	31	43	41,6	29,3 - 59,1
anty-HPV 18	48	18	46	26,1	13,4 - 50,9	24	43	24,1	16,0 - 36,2

8.2 Serokonwersja

8.2.1 W grupie 4vHPV i grupie placebo

Immunogenność szczepionki 4vHPV, stosowanej w schemacie 3-dawkowym (1 dzień, 2 i 6 miesiąc), w porównaniu do placebo oceniano w trzech badaniach: P007, P023 i P046. W badaniu P023 oceniano immunogenność szczepionki 4vHPV u kobiet w wieku 9-23 lat, natomiast w badaniu P046 badaną grupę stanowiły kobiety w wieku 9-26 lat. Wyniki obu badań odnoszą się do horyzontu 7 miesięcy. W badaniu P046 immunogenność oceniano także 1 dnia.

Ze względu na brak danych z badań na temat wartości 95% przedziału ufności (95% CI) oraz na przyjęty sposób określania nie gorszej odpowiedzi badanych przeciwciał nie można określić, czy otrzymane wyniki w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV wskazują na nie gorszą odpowiedź przeciwciał w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (por. Tab. 78 i Tab. 79). Raportowane wartości serokonwersji wskazują na uzyskiwane wyższe wartości po stronie grupy przyjmującej szczepionkę 4vHPV we wszystkich horyzontach czasowych w stosunku do grupy przyjmującej placebo.

Tab. 77. Serokonwersja w grupie interwencji i placebo – wyniki z badania P023.

Typ anty-HPV	Horyzont, miesiące	4vHPV (N=117)			Placebo (N=59)		
		n	%	95% CI	n	%	95% CI
anty-HPV 6	7	111	98,2	93,6 - 99,8	58	0,0	0,0 - 6,2
anty-HPV 11	7	112	100,0	96,8 - 100,0	58	1,7	0,0 - 6,2
anty-HPV 16	7	113	99,1	95,2 - 100,0	58	0,0	0,0 - 6,2
anty-HPV 18	7	110	99,1	95,0 - 100,0	58	0,0	0,0 - 6,2

CI – przedział ufności; GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

Tab. 78. Serokonwersja w grupie interwencji i placebo – wyniki z badania P046.

Typ anty-HPV	Horyzont	4vHPV (N=230)			Placebo (N=20)		
		n	%	95% CI	n	%	95% CI
anty-HPV 6	1 dzień	147	0,0	0 - 2	13	0,0	0 - 25
anty-HPV 11	1 dzień	147	0,0	0 - 2	13	0,0	0 - 25
anty-HPV 16	1 dzień	160	0,0	0 - 2	14	0,0	0 - 23
anty-HPV 18	1 dzień	156	0,0	0 - 2	14	0,0	0 - 23
anty-HPV 6	7 miesiąc	147	100,0	98 - 100	13	7,7	0 - 36
anty-HPV 11	7 miesiąc	147	100,0	98 - 100	13	7,7	0 - 36
anty-HPV 16	7 miesiąc	160	100,0	98 - 100	14	0,0	0 - 23
anty-HPV 18	7 miesiąc	156	100,0	98 - 100	14	0,0	0 - 23

CI – przedział ufności; GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

8.2.2 W grupie 4vHPV i 2vHPV

W badaniu NCT01462357 oceniano immunogenność szczepionki 4vHPV stosowanej w schemacie 2-dawkowym (1 dzień i 6 miesiąc) + placebo (2 miesiąc) u dziewcząt w wieku 9-14 lat w porównaniu do stosowania szczepionki 2vHPV według schematu 2-dawkowego (1 dzień i 6 miesiąc) + placebo (2 miesiąc). Wyniki immunogenności przedstawiono w horyzoncie jednego miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki szczepionki (7 miesięcy) oraz w horyzoncie 12 i 36 miesięcy. Immunogenność szczepionki 4vHPV, stosowanej w schemacie 3-dawkowym (1 dzień, 2 i 6 miesiąc), w porównaniu do szczepionki 2vHPV, stosowanej w schemacie 3-dawkowym (1 dzień, 2 i 6 miesiąc) oceniano w badaniu NCT00956553. Grupę badaną stanowiły dziewczęta w wieku 12-15 lata, a horyzont badania wyniósł 0, 2, 7, 12 i 84 miesiące. Wyniki immunogenności we wszystkich badaniach oceniono za pomocą testu ELISA.

Wynik analizy wskazuje na nie gorszy stopień serokonwersji w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV według schematu 2-dawkowego (1 dzień i 6 miesiąc) w porównaniu do grupy stosującej szczepionkę 2vHPV według schematu 2-dawkowego (1 dzień i 6 miesiąc) w horyzoncie jednego miesiąca po ostatniej dawce szczepionki (7 miesięcy) w przypadku populacji zgodnej z protokołem immunogenności. Wyniki analizy wskazują na wyższy stopień serokonwersji w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV według schematu 2-dawkowego w porównaniu do grupy stosującej szczepionkę 2vHPV według schematu 2-dawkowego dla przeciwciała anty-HPV 16 w horyzoncie 12 miesięcy w przypadku populacji zgodnej z protokołem immunogenności. Wyniki analizy wskazują na niższy stopień serokonwersji w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV według schematu 2-dawkowego w porównaniu do grupy stosującej szczepionkę 2vHPV według schematu 2-dawkowego dla przeciwciała anty-HPV 18 w horyzoncie 12 miesięcy w przypadku populacji zgodnej z protokołem immunogenności oraz w horyzoncie 36 miesięcy dla obu rodzajów badanych przeciwciał. Ze względu na brak danych z badania na temat wartości 95% przedziału ufności (95% CI) oraz sposób określania nie gorszego stopnia serokonwersji nie można określić, czy otrzymane wyniki w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV wskazują na nie gorszą odpowiedź przeciwciał w porównaniu do grupy przyjmującej szczepionkę 4vHPV (por. Tab. 80) w przypadku całej populacji zaszczepionej.

Ze względu na brak danych z badania NCT00956553 na temat wartości 95% przedziału ufności (95% CI) oraz sposób określania nie gorszej odpowiedzi badanych przeciwciał nie można określić czy otrzymane wyniki w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV wskazują na nie gorszą odpowiedź przeciwciał w porównaniu do grupy przyjmującej szczepionkę 2vHPV (por. Tab. 81) w badaniu oceniającym stosowanie obu rodzajów szczepionek w schemacie 3-dawkowym. Raportowane wartości serokonwersji dla obu interwencji wskazują na uzyskiwane zbliżone wartości dla obydwóch rodzajów szczepionek we wszystkich horyzontach czasowych.

Tab. 79. Serokonwersja w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV i 2vHPV– wyniki z badania NCT01462357 (Leung).

Typ anty-HPV	Horyzont, miesiące	4vHPV (N=358)			2vHPV (N=359)			Różnica w stopniu serokonwersji, p.p. (95% CI)
		n	%	95% CI	n	%	95% CI	4vHPV-2vHPV
ATP-I								
anty-HPV 16	7	327	100	98,9 - 100	330	100	98,9 - 100	0,00 (-1,16; 1,15)
anty-HPV 18	7	331	100	98,9 - 100	334	100	98,9 - 100	0,00 (-1,15; 1,14)
anty-HPV 16	12	318	100	98,8 - 100	325	99,7	98,3 - 100	0,31 (-0,89; 1,72)
anty-HPV 18	12	322	99,7	98,3 - 100	328	99,7	98,3 - 100	-0,01 (-1,46; 1,42)
anty-HPV 16	36	306	99,3	97,7 - 99,9	318	100	98,8 - 100	-0,65 (-2,35; 0,55)
anty-HPV 18	36	310	86,1	81,8 - 89,8	322	100	98,9 - 100	-13,87 (-18,17; -10,46)
TVC								
anty-HPV 16	7	353	100	99,0 - 100,0	357	100	99,0 - 100,0	-
anty-HPV 18	7	353	100	99,0 - 100,0	357	100	99,0 - 100,0	-
anty-HPV 16	12	347	99,7	98,4 - 100,0	355	99,7	98,4 - 100,0	-
anty-HPV 18	12	347	99,7	98,4 - 100,0	355	99,7	98,4 - 100,0	-

ATP-1 – populacja zgodna z protokołem immunogenności; CI – przedział ufności; GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; mMU/mL – jednostka arbitralna; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; p.p. – punkt procentowy; TVC – cała populacja zaszczepiona.

Tab. 80. Serokonwersja w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV i 2vHPV– wyniki z badania NCT00956553.

Typ anty-HPV	Horyzont, miesiące	4vHPV			2vHPV		
		n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
anty-HPV 16	0	1/27	4	0 - 19	0/28	0	0 - 12
anty-HPV 18	0	0/27	0	0 - 13	0/28	0	0 - 12
anty-HPV 16	2	28/28	100	88 - 100	28/28	100	88 - 100
anty-HPV 18	2	28/28	100	88 - 100	28/28	100	88 - 100
anty-HPV 16	7	29/29	100	88 - 100	26/26	100	87 - 100
anty-HPV 18	7	29/29	100	88 - 100	26/26	100	87 - 100

Typ anty-HPV	Horyzont, miesiące	4vHPV			2vHPV		
		n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
anty-HPV 16	12	30/30	100	88 - 100	28/28	100	88 - 100
anty-HPV 18	12	30/30	100	88 - 100	28/28	100	88 - 100
anty-HPV 16	84	30/30	100	88 - 100	28/28	100	88 - 100
anty-HPV 18	84	29/30	97	83 - 100	28/28	100	88 - 100

CI – przedział ufności; GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; mMU/mL – jednostka arbitralna; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; p.p. – punkt procentowy; TVC – cała populacja zaszczepiona.

9 Badania w toku

Celem identyfikacji badań spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszej analizy, a będących nadal w toku, przeszukano rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu.

Data ostatniego przeszukiwania baz danych: 17.05.2021.

W toku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano żadnego badania będącego w toku, które odpowiadałoby kryteriom włączenia do niniejszej analizy.

10 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak wyników umożliwiających bezpośrednio porównanie skuteczności szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV we włączonych do analizy badaniach. Zidentyfikowane badania nie zawierały również danych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. W analizie przedstawiono zatem jedynie wyniki porównania z zakresu analizy immunogenności oraz bezpieczeństwa dla wskazanego porównania.

Jako kolejne ograniczenie należy wymienić brak zidentyfikowanych badań porównujących 4-walentną szczepionkę przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego podawaną według schematu 2-dawkowego oraz placebo dla populacji dziewcząt w wieku 9-13 lat (zgodnie z ChPL). Do analizy włączono zatem badania porównujące 4-walentną szczepionkę przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (typu 6, 11, 16, 18) oraz placebo przeprowadzone według schematu 3-dawkowego dla wskazanej populacji. Słuszność przyjętego założenia potwierdzają wyniki przeglądu Cochrane porównującego różne szczepionki przeciwko HPV oraz różnej liczby dawek w celu profilaktyki chorób związanych z zakażeniem HPV u kobiet i mężczyzn. Zgodnie z wnioskami wynikającymi z przeglądu, schemat 2-dawkowy szczepień przeciwko HPV u młodych kobiet wywołuje odpowiedź układu odpornościowego, która jest porównywalna z odpowiedzią na 3-dawkowy schemat.

Dość dużym ograniczeniem jest również mała liczba dostępnych danych umożliwiających przeprowadzenie metaanalizy wyników skuteczności eksperymentalnej dla porównania szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV. Metaanalizie poddano 3 punkty końcowe: choroby szyjki macicy - dowolnego stopnia związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18, a także związane tylko z HPV 16 lub HPV 18. Powodem jest duża heterogenność raportowania wyników i definiowania analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach oraz różne horyzonty czasowe badań.

Ze względu na brak danych z badania na temat wartości 95% przedziału ufności (95% CI) oraz na przyjęty sposób określania nie gorszej odpowiedzi badanych przeciwciał w większości analizowanych wyników analizy immunogenności nie można określić, czy otrzymane wyniki w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV wskazują na nie gorszą odpowiedź przeciwciał w porównaniu do grupy przyjmującej szczepionkę 2vHPV lub nie otrzymującej szczepienia.

Cztery z włączonych do analizy badań: P023, P046, NCT01489527 i Nelson 2013 oceniono jako niosące pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. W przypadku badań P046 i NCT01489527 ryzyko błędu systematycznego było związane głównie z procesem randomizacji. W przypadku badań P023 i Nelson 2013 ryzyko błędu systematycznego było związane z zaślepieniem oceny efektów.

11 Dyskusja

11.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem pracy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej, immunogenności oraz bezpieczeństwa stosowania 4-walentnej szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (Gardasil®) w czynnym uodparnianiu kobiet (dziewcząt) w wieku od 9 lat przeciw chorobom wywołanym przez wirusa HPV.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA, w tym zrzeszonych w INAHTA. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki 4vHPV oceniono na tle placebo oraz szczepionki 2vHPV (Cervarix®). Ryzyko błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych oceniono przy pomocy narzędzia Cochrane – RoB 2. Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR. Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela.

Do dnia 09.02.2021 r. w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono łącznie do analizy 31 publikacji, dotyczących 13 badań:

- 6 badań włączonych do analizy skuteczności dla szczepionki 4vHPV vs placebo,
- 6 badań włączonych do analizy immunogenności:
 - 3 badań RCT dla szczepionki 4vHPV vs placebo,
 - 3 badań RCT dla szczepionki 4vHPV vs 2vHPV,
- 13 badań włączonych do analizy bezpieczeństwa:
 - 9 badań RCT dla szczepionki 4vHPV vs placebo,
 - 4 badań RCT dla szczepionki 4vHPV vs placebo.

Ze względu na niezidentyfikowanie badań RCT opisujących skuteczność szczepionki 4vHPV vs 2vHPV do analizy włączono jedynie wyniki badań skuteczności eksperymentalnej szczepionki 4vHPV vs placebo oraz zdecydowano się dołączyć do analizy wyniki dotyczące immunogenności. Badania włączone do analizy skuteczności obejmowały zróżnicowane wiekowo populacje kobiet. Przeprowadzono metaanalizy wyników pod warunkiem jednakowego czasu obserwacji danego punktu końcowego.

Analiza skuteczności objęła częstość występowania infekcji i chorób związanych z HPV typu 6, 11, 16, 18, w szczególności chorób szyjki macicy (CIN1, CIN2, CIN3, AIS) oraz chorób sromu i pochwy (VIN1/VaIN1, kłykciny kończystych). Analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji PP tj. dla pacjentów, którzy ukończyli badanie bez większych odstępstw od protokołu. Dostępne badania umożliwiały porównanie szczepionki Gardasil® z brakiem szczepienia.

Ze względu na zidentyfikowanie zaledwie 1 badania RCT opisującego immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki 4vHPV podawanej w 2 dawkach (zgodnie z CHPL, dawkowanie w populacji w wieku 9-13 lat), oraz na doniesienia naukowe [Bergman 2019] świadczące o zbieżności wyników immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki 4vHPV podawanej zarówno w 2 jak i 3 dawkach, do analizy włączono także badania opisujące immunogenność lub bezpieczeństwo szczepionki 4vHPV podawanej w 3 dawkach dla wspomnianej populacji.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano łącznie cztery przeglądy systematyczne oraz pięć raportów HTA dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

Badania wykorzystywane w ocenie ryzyka błędu systematycznego oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego wg skali narzędzia Cochrane – RoB 2. W całościowej ocenie badań cztery z włączonych do analizy: P023, P046, NCT01489527 i Nelson 2013 oceniono jako niosące pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Badania włączone do analizy bezpieczeństwa obejmowały zróżnicowane wiekowo populacje kobiet. Przeprowadzono metaanalizy wyników pod warunkiem jednakowego czasu obserwacji danego punktu końcowego.

Analiza bezpieczeństwa objęła częstość występowania systemowych oraz miejscowych (w miejscu iniekcji) zdarzeń i działań niepożądanych. Analiza objęła również częstość przerwania szczepienia z powodu zdarzeń i działań niepożądanych (również poważnych), a także liczbę zgonów. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji ITT/mITT tj. dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki i dla których dostępne były dane dotyczące bezpieczeństwa. Dostępne badania umożliwiały porównanie szczepionki Gardasil® ze szczepionką 2vHPV oraz z brakiem szczepienia zarówno jakościowo, jak i w części przypadków ilościowo.

11.2 Wyniki

11.2.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała zarówno na analizie jakościowej danych dla szczepionki 4vHPV i placebo jak i analizie ilościowej. Ze względu na nieodnalezienie badań porównujących skuteczność szczepionki 4vHPV ze szczepionką 2vHPV nie przeprowadzono analizy skuteczności dla tego porównania.

W analizie porównującej szczepionkę czterowalentną z brakiem szczepienia w przypadku większości ocenianych punktów końcowych odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki po stronie szczepionki 4vHPV, co wiąże się z wyższą skutecznością w zapobieganiu analizowanym powikłaniom związanym z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 podczas stosowania szczepionki względem braku stosowanej interwencji.

Jedynie wyniki następujących punktów końcowych: choroby szyjki macicy wysokiego stopnia w horyzoncie 48 i 26 miesięcy, choroby sromu i pochwy dowolnego stopnia w horyzoncie 36 i 26 miesięcy, kłykciny kończyste w horyzoncie 60 i 26 miesięcy oraz choroby szyjki macicy dowolnego stopnia związane z HPV 11 w horyzoncie 36 miesięcy nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Najważniejsze wyniki analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 82).

Tab. 81. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności eksperymentalnej - 4vHPV vs placebo.

Punkt końcowy	Horyzont	4vHPV, n/N (%)	placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p
Związany z zakażeniem HPV 6/11/16/18					
Trwała infekcja HPV (>6 miesięcy)	48 miesięcy	9/1631 (0,6%)	85/1620 (5,2%)	0,10 (0,05; 0,20), <0,0001	-4,70 (-5,84; -3,55), <0,0001
	30 miesięcy	7/1275 (0,5%)	28/1245 (2,2%)	0,24 (0,10; 0,55), 0,0008	-1,70 (-2,62; -0,78), 0,0003
	26 miesięcy	2/1631 (0,1%)	39/1620 (2,4%)	0,05 (0,01; 0,21), <0,0001	-2,28 (-3,05; -1,52), <0,0001
Trwała infekcja HPV (>12 miesięcy)	78 miesięcy	5/1276 (0,4%)	53/1245 (4,3%)	0,09 (0,04; 0,22), <0,0001	-3,87 (-5,04; -2,69), <0,0001
Infekcja lub choroba	60 miesięcy	2/235 (0,9%)	46/233 (19,7%)	0,03 (0,01; 0,15), <0,0001	-18,89 (-24,14; -13,65), <0,0001
	36 miesięcy	4/235 (1,7%)	26/233 (15,5%)	0,09 (0,03; 0,27), <0,0001	-13,75 (-18,68; -8,82), <0,0001

Punkt końcowy	Horyzont	4vHPV, n/N (%)	placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p
Związany z zakażeniem HPV 6/11/16/18					
	30 miesięcy	3/419 (0,7%)	24/422 (5,7%)	0,12 (0,04; 0,40) 0,0006	-4,97 (-7,32; -2,62) <0,0001
Infekcja	60 miesięcy	2/235 (0,9%)	45/233 (19,3%)	0,04 (0,01; 0,15), <0,0001	-18,46 (-23,67; -13,26), <0,0001
	36 miesięcy	4/235 (1,7%)	35/233 (15%)	0,10 (0,03; 0,28), <0,0001	-13,32 (-18,20; -8,44), <0,0001
Choroba	60 miesięcy	0/235 (0,0%)	6/233 (2,6%)	0,07 (0,00; 1,33), 0,0771	-2,58 (-4,76; -0,39), 0,0209
	36 miesięcy	0/235 (0,0%)	6/233 (2,6%)	0,07 (0,00; 1,33), 0,0771	-2,58 (-4,76; -0,39), 0,0209
Choroby szyjki macicy– dowolnego stopnia	36 miesięcy	0/2476	68/2491	0,03 (0,00 , 0,77), 0,030	-0,02 (-0,04; -0,01), 0,004
Choroby szyjki macicy– wysokiego stopnia	48 miesięcy	1/1631 (0,1%)	6/1620 (0,4%)	0,17 (0,02; 1,37), 0,0955	0,31 (-0,01; 0,63), 0,0578
	26 miesięcy	1/1631 (0,1%)	4/1620 (0,2%)	0,25 (0,03; 2,22), 0,2124	-0,19 (-0,46; 0,08), 0,1777
	7 miesięcy	0/1272 (0,0%)	7/1243 (0,6%)	0,06 (0,00; 1,14), 0,0611	-0,56 (-1,01; -0,12), 0,0129
Zmiany CIN1	36 miesięcy	0/2241 (0,0%)	49/2258 (2,2%)	0,01 (0,00; 0,16), 0,0012	-2,17 (-2,78; -1,56), <0,0001
Zmiany CIN1	36 miesięcy	0/2241 (0,0%)	21/2258 (0,9%)	0,02 (0,00; 0,38), 0,0085	-0,93 (-1,34; -0,52), <0,0001
Zmiany CIN3	36 miesięcy	0/2241 (0,0%)	17/2258 (0,8%)	0,03 (0,00; 0,48), 0,0132	-0,75 (-1,12; -0,39), 0,0001
Zmiany AIS	36 miesięcy	0/2241 (0,0%)	6/2258 (0,3%)	0,08 (0,00; 1,37), 0,0812	-0,27 (-0,50; -0,04), 0,0232
Choroby sromu i pochwy dowolnego stopnia	48 miesięcy	0/1631 (0,0%)	7/1620 (0,4%)	0,07 (0,00; 1,16), 0,0627	-0,43 (-0,77; -0,09), 0,0130
	36 miesięcy	0/235 (0,0%)	3/233 (1,3%)	0,14 (0,01; 2,72), 0,1940	-1,29 (-2,95; -0,37), 0,1290
	26 miesięcy	0/1631 (0,0%)	4/1620 (0,2%)	0,11 (0,01; 2,05), 0,1389	-0,25 (-0,52; -0,02), 0,0729
Choroby sromu i pochwy wysokiego stopnia	48 miesięcy	0/1631 (0,0%)	0/1620 (0,0%)	brak OR	brak RD
	36 miesięcy	0/2261 (0,0%)	9/2279 (0,4%)	0,05 (0,00; 0,91), 0,0427	-0,39 (-0,67; -0,12), 0,0043
	26 miesięcy	0/1631 (0,0%)	0/1620 (0,0%)	brak OR	brak RD
Kłykciny kończyste	60 miesięcy	0/235 (0,0%)	3/233 (1,3%)	0,14 (0,01; 2,72), 0,1940	-1,29 (-2,95; -0,37), 0,1290
	48 miesięcy	0/1631 (0,0%)	7/1620 (0,4%)	0,07 (0,00; 1,16), 0,0627	-0,43 (0,09; 0,77), 0,0130
	36 miesięcy	0/2261 (0,0%)	48/2279 (2,1%)	0,01 (0,00; 0,17), 0,0013	-2,11 (-2,70; -1,51), <0,0001
	26 miesięcy	0/1631 (0,0%)	4/1620 (0,2%)	0,11 (0,01; 2,05), 0,1389	-0,25 (-0,52; -0,02), 0,0729
Zmiany VIN1 /ValN1	36 miesięcy	0/2261 (0,0%)	47/2279 (2,1%)	0,01 (0,00; 0,17), 0,0013	-2,06 (-2,65; -1,47), <0,0001
Związane z zakażeniem HPV 6					
Choroby szyjki macicy– dowolnego stopnia	36 miesięcy	0/1961 (0,0%)	12/1975 (0,6%)	0,04 (0,00; 0,68), 0,0257	-0,61 (-0,96; -0,25), 0,0008
Związane z zakażeniem HPV 11					
Choroby szyjki macicy– dowolnego stopnia	36 miesięcy	0/1961 (0,0%)	4/1975 (0,2%)	0,11 (0,01; 2,08), 0,1415	-0,20 (-0,42; -0,02), 0,0734
Związane z zakażeniem HPV 16					
Choroby szyjki macicy– dowolnego stopnia	36 miesięcy	1/6447	74/6255	0,02 (0,00 , 0,10), p< 0,00001	-0,01 (-0,01 , -0,01), p< 0,00001
Związane z zakażeniem HPV 18					
Choroby szyjki macicy– dowolnego stopnia	36 miesięcy	0/7157	27/7090	0,04 (0,00; 0,26), 0,001	-0,00 (-0,01 , 0,00), 0,13
CIN, EGL					

Punkt końcowy	Horyzont	4vHPV, n/N (%)	placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p
Związany z zakażeniem HPV 6/11/16/18					
Trwała infekcja HPV (>6 miesięcy)	48 miesięcy	10/1276 (0,6%)	86/1620 (5,3%)	0,11 (0,06; 0,21), <0,0001	-4,70 (-5,85; -3,54), <0,0001
Związana z szyjką macicy					
Trwała infekcja HPV (>6 miesięcy)	30 miesięcy	2/1275 (0,2%)	23/1246 (1,8%)	0,08 (0,02; 0,36), 0,0008	-1,69 (-2,47; -0,91), <0,0001
Trwała infekcja HPV (>12 miesięcy)	78 miesięcy	1/1275 (0,1%)	38/1246 (3,1%)	0,02 (0,00; 0,18), 0,0003	-2,97 (-3,94; -2,00), <0,0001
Niezwiązana z szyjką macicy					
Trwała infekcja HPV (>6 miesięcy)	30 miesięcy	3/1276 (0,2%)	24/1245 (1,9%)	0,12 (0,04; 0,40), 0,0005	-1,69 (-2,50; -0,88), <0,0001
Trwała infekcja HPV (>12 miesięcy)	78 miesięcy	4/1277 (0,3%)	46/1245 (3,7%)	0,08 (0,03; 0,23), <0,0001	-3,38 (-4,47; -2,29), <0,0001

HPV - wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papilloma Virus); 2vHPV - dwuwalentna szczepionka przeciw HPV; 4vHPV - czterowalentna szczepionka przeciw HPV; OR - iloraz szans (ang. Odds Ratio); RD - różnica ryzyka (ang. Risk Difference); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% Confidence Interval); p - poziom istotności statystycznej; n - liczba zdarzeń; N - liczba wszystkich pacjentów w grupie.

W przypadku, gdy dany punkt końcowy był oceniany w jednym badaniu - przytaczano wyniki z tego badania; w przypadku, gdy dany punkt był oceniany w więcej niż jednym badaniu i możliwe było przeprowadzenie metaanalizy - przedstawiano wyłącznie wynik metaanalizy badań - w tym przypadku przy liczbie zdarzeń i wszystkich pacjentów w grupie nie podawano odsetka, a także wartość RD podawano z dokładnością do liczb całkowitych, bez części ułamkowych, co wynika ze specyfiki programu RevMan, przy użyciu którego generowano wyniki metaanaliz. W przypadku, gdy w danym badaniu odsetki zdarzeń były zerowe, lub gdy metaanaliza nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na zerowe odsetki zdarzeń we wszystkich badaniach lub wszystkich poza jednym - metaanalizy nie przeprowadzano, a w części wynikowej wstawiano "brak OR" oraz "brak RD".

Wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji oznaczano kolorem zielonym, wyniki istotne statystycznie na niekorzyść interwencji - kolorem czerwonym, wyniki nieistotne statystycznie - kolorem białym.

Podsumowując, większość punktów końcowych (badanych w różnych horyzontach czasowych, od 7 do 78 miesięcy) osiągnęła istotność statystyczną na korzyść stosowania szczepionki 4vHPV, co świadczy o jej wysokiej skuteczności względem porównania z brakiem stosowanych szczepień p-HPV (placebo).

11.2.2 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała zarówno na analizie jakościowej danych dla szczepionki 4vHPV i placebo oraz szczepionki 2vHPV, jak i analizie ilościowej.

W przypadku porównania szczepionki czterowalentnej z brakiem szczepienia w przypadku większości ocenianych punktów końcowych odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją i placebo. W przypadku pozostałych punktów końcowych odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki po stronie placebo, co nie dziwi w obliczu faktu, iż brak leczenia jest neutralny dla organizmu. Należy przy tym zauważyć, że większość występujących zdarzeń niepożądanych miało charakter łagodny i przemijający. Nie odnotowano różnic pomiędzy szczepionką 4vHPV a placebo pod względem częstości występowania silnego bólu w miejscu wstrzyknięcia, ciężkiego obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, umiarkowanego i ciężkiego rumienia w miejscu wstrzyknięcia, ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 14-15 dni i 90 miesięcy, bólu głowy, bólu brzucha, gorączki, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, wysypki, zmęczenia, w tym 3. stopnia, poważnych zdarzeń i działań niepożądanych, zgonu, a także przerywania leczenia z powodu zdarzeń i działań niepożądanych, a odsetki wyżej wspomnianych zdarzeń były niskie lub zerowe. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 82. Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa - 4vHPV vs placebo.

Punkt końcowy	Horyzont	4vHPV, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p
Brak zdarzeń niepożądanych	14-15 dni	73/597	92/527	0,60 (0,42; 0,84), 0,003	-6 (-10; -2), 0,003
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	14-15 dni	2503/2866	2224/2706	1,55 (1,34; 1,80), <0,0001	6 (4; 7), <0,0001
	18 m-cy	59/202 (29,2%)	62/200 (31,0%)	0,92 (0,60; 1,41), 0,6953	-1,79 (-10,76; 7,18), 0,6953
	48 m-cy	1645/1890 (87,0%)	1535/1888 (81,3%)	1,54 (1,29; 1,84), <0,0001	5,73 (3,41; 8,05), <0,0001

Punkt końcowy	Horyzont	4vHPV, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p
	90 m-cy	926/1499 (61,8%)	856/1498 (57,1%)	1,21 (1,05; 1,40), 0,0098	4,63 (1,12; 8,14), 0,0097
Co najmniej jedno działanie niepożądane	14-15 dni	2387/2758	2139/2687	1,70 (1,47; 1,96), <0,0001	9 (4; 13), <0,0001
	48 m-cy	1565/1890 (82,8%)	1391/1888 (73,7%)	1,72 (1,47; 2,01), <0,0001	9,13 (6,51; 11,74), <0,0001
	90 m-cy	846/1499 (56,4%)	773/1498 (51,6%)	1,22 (1,05; 1,40), 0,0079	4,84 (1,27; 8,40), 0,0078
Zdarzenie niepożądane w miejscu wstrzyknięcia	15 dni	5052/6921	4255/6820	1,81 (1,67; 1,96), <0,0001	11 (9; 12), <0,0001
	18 m-cy	0/202 (0,0%)	1/200 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,11), 0,4961	-0,50 (-1,87; 0,87), 0,4748
	48 m-cy	1565/1890 (82,8%)	1391/1888 (73,7%)	1,72 (1,47; 2,01), <0,0001	9,13 (6,51; 11,74), <0,0001
	90 m-cy	564/1499 (37,6%)	417/1498 (27,8%)	1,56 (1,34; 1,82), <0,0001	9,79 (6,45; 13,13), <0,0001
Ból w miejscu wstrzyknięcia	14-15 dni	3165/4669	2626/4522	1,76 (1,59; 1,94), <0,0001	10 (8; 11), <0,0001
Łagodny ból w miejscu wstrzyknięcia	15 dni	512/1607	345/1517	1,54 (1,31; 1,81), <0,0001	8 (5; 12), <0,0001
Umiarkowany ból w miejscu wstrzyknięcia	15 dni	51/1607	9/1517	3,50 (1,68; 7,29), 0,0008	2 (1; 2), 0,0002
Silny ból w miejscu wstrzyknięcia	15 dni	4/1607	1/1517	1,09 (0,17; 7,04), 0,93	0 (-0; 0), 0,93
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	15 dni	961/4552	544/4463	1,94 (1,73; 2,19), <0,0001	8 (4; 12), <0,0001
Łagodny obrzęk ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia	15 dni	156/1607	75/1517	1,88 (1,41; 2,51), <0,0001	4 (2; 6), <0,0001
Umiarkowany obrzęk ($> 2,5$ cm; ≤ 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia	15 dni	39/1607	6/1517	4,62 (1,92; 11,08), 0,0006	2 (1; 2), <0,0001
Ciężki obrzęk (> 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia	15 dni	4/1607	1/1517	1,88 (0,30; 11,92), 0,50	0 (-0; 0), 0,33
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	15 dni	919/4552	640/4463	1,54 (1,38; 1,73), <0,0001	5 (2; 9), 0,003
Łagodny rumień ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia	15 dni	165/1607	120/1517	1,36 (1,06; 1,75), 0,01	3 (1; 5), 0,01
Umiarkowany rumień ($> 2,5$ cm; ≤ 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia	15 dni	22/1607	12/1517	1,52 (0,74; 3,09), 0,25	0 (-0; 0), 0,20
Ciężki rumień (> 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia	15 dni	0/1499 (0,0%)	1/1498 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,18), 0,5007	-0,07 (-0,25; 0,12), 0,4790
Ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane	14-15 dni	4056/7038	3972/6876	1,01 (0,94; 1,08), 0,86	0 (-1; 2), 0,86
	48 m-cy	1645/1890 (87,0%)	1535/1888 (81,3%)	1,54 (1,29; 1,84), <0,0001	5,73 (3,41; 8,05), <0,0001
	90 m-cy	770/1499 (51,4%)	750/1498 (50,1%)	1,05 (0,91; 1,22), 0,4763	1,30 (-2,28; 4,88), 0,4763
Ogólnoustrojowe działanie niepożądane	14-15 dni	2134/5539	1936/5378	1,13 (1,05; 1,23), 0,002	3 (-2; 7), 0,002
	48 m-cy	746/1890 (39,5%)	697/1888 (36,9%)	1,11 (0,98; 1,27), 0,1063	2,55 (-0,54; 5,65), 0,1061
	90 m-cy	639/1499 (42,6%)	628/1498 (41,9%)	1,03 (0,89; 1,19), 0,6957	0,71 (-2,83; 4,24), 0,6957
Ból głowy	15 dni	359/1879	324/1791	1,04 (0,88; 1,24), 0,62	1 (-2; 3), 0,62
Ból brzucha	15 dni	9/108 (8,3%)	1/19 (5,3%)	1,64 (0,20; 13,72), 0,6498	3,07 (-8,24; 14,38), 0,5948
	18 m-cy	1/202 (0,5%)	2/200 (1,0%)	0,49 (0,04; 5,48), 0,5644	-0,50 (-2,19; 1,18), 0,5569
Gorączka	15 dni	793/4552	694/4463	1,09 (0,83; 1,44), 0,54	1 (-2; 4), 0,37
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	15 dni	67/272 (24,6%)	59/274 (21,5%)	1,19 (0,80; 1,77), 0,3904	3,10 (-3,97; 10,16), 0,3898
Wysypka	15 dni	3/272 (1,1%)	3/274 (1,1%)	1,01 (0,20; 5,04), 0,9928	0,01 (-1,74; 1,76), 0,9928
Zmęczenie	15 dni	242/1771	244/1772	0,99 (0,82; 1,20), 0,92	-0 (-2; 2), 0,92

Punkt końcowy	Horyzont	4vHPV, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p
Zmęczenie 3. stopnia	15 dni	4/1499 (0,3%)	4/1498 (0,3%)	1,00 (0,25; 4,00), 0,9992	-0,07 (-0,44; 0,30), 0,7225
Poważne zdarzenia niepożądane	14-15 dni	53/8885	65/8737	0,81 (0,56; 1,16), 0,25	-0 (-0; 0), 0,26
	18 m-cy	0/202 (0,0%)	0/200 (0,0%)	brak OR	brak RD
	30/36 m-cy	48/2673 (1,8%)	45/2672 (1,7%)	1,07 (0,71; 1,61), 0,7551	0,11 (-0,59; 0,81), 0,7550
	48 m-cy	14/1890 (0,7%)	16/1888 (0,8%)	0,87 (0,42; 1,79), 0,7119	-0,11 (-0,67; 0,46), 0,7117
	90 m-cy	38/1499 (2,5%)	43/1498 (2,9%)	0,88 (0,57; 1,37), 0,5715	-0,34 (-1,50; 0,83), 0,5712
Poważne działania niepożądane	15 dni	3/8777	2/3288	brak OR	brak RD
	30/36 m-cy	1/2673 (0,0%)	0/2672 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,68), 0,5012	0,04 (-0,07; 0,14), 0,4793
	48 m-cy	0/1890 (0,0%)	0/1888 (0,0%)	brak OR	brak RD
	90 m-cy	0/1499 (0,0%)	1/1498 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,18), 0,5007	-0,07 (-0,25; 0,12), 0,4790
Zgon	15 dni	0/588	0/487	brak OR	brak RD
	30/36 m-cy	9/8692	7/8703	1,29 (0,48; 3,46), 0,62	0 (-0; 0), 0,61
	48 m-cy	7/1890 (0,4%)	1/1888 (0,1%)	7,01 (0,86; 57,07), 0,0686	0,32 (0,02; 0,61), 0,0337
	90 m-cy	2/1499 (0,1%)	0/1498 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,31), 0,2988	0,13 (-0,09; 0,36), 0,2476
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	14-15 dni	5/2114	1/1964	brak OR	brak RD
	48 m-cy	7/1890 (0,4%)	2/1888 (0,1%)	3,51 (0,73; 16,90), 0,1180	0,26 (-0,05; 0,58), 0,0953
	90 m-cy	2/1499 (0,1%)	3/1498 (0,2%)	0,67 (0,11; 3,99), 0,6561	-0,07 (-0,36; 0,23), 0,6539
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	14-15 dni	5/2006	1/1945	brak OR	brak RD
	48 m-cy	5/1890 (0,3%)	2/1888 (0,1%)	2,50 (0,48; 12,91), 0,2735	0,16 (-0,12; 0,43), 0,2568
	90 m-cy	2/1499 (0,1%)	2/1498 (0,1%)	1,00 (0,14; 7,10), 0,9995	0,00 (-0,26; 0,26), 0,9995
Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych	14-15 dni	0/2006	0/1945	brak OR	brak RD
	30/36 m-cy	9/8692	9/8703	1,00 (0,40; 2,52), 1,00	0 (-0; 0), 1,00
	48 m-cy	2/1890 (0,1%)	0/1888 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,22), 0,2990	0,11 (-0,07; 0,29), 0,2478
Przerwanie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych	14-15 dni	0/2006	0/1945	brak OR	brak RD
	30/36 m-cy	0/8692	1/8703	brak OR	brak RD
	48 m-cy	0/1890 (0,0%)	0/1888 (0,0%)	brak OR	brak RD

HPV - wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papilloma Virus*); 4vHPV - czterowalentna szczepionka przeciw HPV; OR - iloraz szans (ang. *Odds Ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *Risk Difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% Confidence Interval*); p - poziom istotności statystycznej; n - liczba zdarzeń; N - liczba wszystkich pacjentów w grupie.

W przypadku, gdy dany punkt końcowy był oceniany w jednym badaniu - przytaczano wyniki z tego badania; w przypadku, gdy dany punkt był oceniany w więcej niż jednym badaniu i możliwe było przeprowadzenie metaanalizy - przedstawiano wyłącznie wynik metaanalizy badań - w tym przypadku przy liczbie zdarzeń i wszystkich pacjentów w grupie nie podawano odsetka, a także wartość RD podawano z dokładnością do liczb całkowitych, bez części ułamkowych, co wynika ze specyfiki programu RevMan, przy użyciu którego generowano wyniki metaanaliz. W przypadku, gdy w danym badaniu odsetki zdarzeń były zerowe, lub gdy metaanaliza nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na zerowe odsetki zdarzeń we wszystkich badaniach lub wszystkich poza jednym - metaanalizy nie przeprowadzono, a w części wynikowej wstawiano "brak OR" oraz "brak RD".

Wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji oznaczano kolorem zielonym, wyniki istotne statystycznie na niekorzyść interwencji - kolorem czerwonym, wyniki nieistotne statystycznie - kolorem białym.

Dla porównania szczepionki czterowalentnej ze szczepionką dwuwalentną, w przypadku bólu w miejscu wstrzyknięcia (w tym silnego), a także obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, bólu głowy, bólu stawów 3. stopnia, bólu mięśniowego oraz pokrzywki ocenianych w horyzoncie 7 dni odnotowano istotne statystycznie wyniki na korzyść szczepionki 4vHPV. W przypadku pozostałych punktów końcowych, a także horyzontu 14-dniowego odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 83. Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa - 4vHPV vs 2vHPV.

Punkt końcowy	Horyzont	4vHPV, n/N (%)	2vHPV, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p
Ból w miejscu wstrzyknięcia	7 dni	276/357 (77,3%)	329/359 (91,6%)	0,31 (0,20; 0,49), <0,0001	-14,33 (-19,54; -9,13), <0,0001
Silny ból w miejscu wstrzyknięcia	7 dni	17/357 (4,8%)	42/359 (11,7%)	0,38 (0,21; 0,68), 0,0011	-6,94 (-10,93; -2,95), 0,0007
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	7 dni	237/983	378/979	0,54 (0,39; 0,74), <0,0001	-13 (-20; -5), <0,0001
	14 dni	8/21 (38,1%)	11/19 (57,9%)	0,45 (0,13; 1,59), 0,2136	-19,80 (-50,20; 10,60), 0,2018
Ciężki obrzęk (>5 cm) w miejscu wstrzyknięcia	7 dni	5/626	8/620	0,61 (0,20; 1,87), 0,38	-1 (-2; 1), 0,38
Ból głowy	7 dni	401/985	444/981	0,83 (0,69; 0,99), 0,04	-5 (-9; -0), 0,04
	14 dni	2/21 (9,5%)	4/19 (21,1%)	0,39 (0,06; 2,45), 0,3188	-11,53 (-33,75; 10,69), 0,3092
Ból głowy 3. stopnia	7 dni	28/985	40/981	0,60 (0,26; 1,41), 0,24	-1 (-3; 0), 0,14
Gorączka	7 dni	142/985	149/981	0,99 (0,66; 1,47), 0,95	-0 (-5; 5), 0,94
	36 m-cy	7/358 (2%)	5/359 (1,4%)	1,41 (0,44; 4,49), 0,5590	0,56 (-1,32; 2,44), 0,5571
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7 dni	213/883	227/885	1,02 (0,53; 1,96), 0,96	-0 (-12; 11), 0,94
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. stopnia	7 dni	18/883	15/885	1,21 (0,60; 2,41), 0,59	0 (-1; 2), 0,59
Ból stawów	7 dni	162/883	182/885	0,90 (0,48; 1,70), 0,75	-1 (-11; 8), 0,77
Ból stawów 3. stopnia	7 dni	7/883	19/885	0,36 (0,15; 0,87), 0,02	-1 (-2; -0), 0,02
Ból mięśniowy	7 dni	246/883	311/885	0,70 (0,57; 0,86), 0,0008	-7 (-11; -3), 0,0008
	14 dni	5/21 (23,8%)	3/19 (15,8%)	1,67 (0,34; 8,18), 0,5290	8,02 (-16,49; 32,53), 0,5213
Ból mięśniowy 3. stopnia	7 dni	16/883	18/885	0,89 (0,45; 1,76), 0,74	-0 (-2; 1), 0,73
Wysypka	7 dni	34/883	51/885	0,65 (0,42; 1,02), 0,06	-2 (-4; 0), 0,06
Wysypka 3. stopnia	7 dni	1/883	0/885	brak OR	brak RD
Pokrzywka	7 dni	34/883	53/885	0,63 (0,40; 0,98), 0,04	-2 (-4; -0), 0,04
Zmęczenie	7 dni	459/985	508/981	0,83 (0,58; 1,18), 0,30	-5 (-13; 4), 0,30
	14 dni	10/21 (47,6%)	4/19 (21,1%)	3,41 (0,84; 13,77), 0,0852	26,57 (-1,58; 54,72), 0,0643
Zmęczenie 3. stopnia	7 dni	32/985	51/981	0,68 (0,33; 1,40), 0,29	-2 (-4; -0), 0,03
Poważne zdarzenia niepożądane	36 m-cy	11/358 (3,1%)	21/359 (5,8%)	0,51 (0,24; 1,07), 0,0766	-2,78 (-5,79; 0,24), 0,0710
	7/12 m-cy	1/102 (1,0%)	2/96 (2,1%)	0,47 (0,04; 5,22), 0,5350	-1,10 (-4,54; 2,33), 0,5295
	24 m-ce	22/553 (4,0%)	23/553 (4,2%)	0,95 (0,53; 1,73), 0,8790	-0,18 (-2,51; 2,15), 0,8790
	48 m-cy	34/553 (6,1%)	37/553 (6,7%)	0,91 (0,56; 1,48), 0,7129	-0,54 (-3,43; 2,35), 0,7128
	60 m-cy	37/553 (6,7%)	44/553 (8,0%)	0,83 (0,53; 1,31), 0,4197	-1,27 (-4,34; 1,80), 0,4190

HPV - wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papilloma Virus); 2vHPV - dwuwalentna szczepionka przeciw HPV; 4vHPV - czterowalentna szczepionka przeciw HPV; OR - iloraz szans (ang. Odds Ratio); RD - różnica ryzyka (ang. Risk Difference); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% Confidence Interval); p - poziom istotności statystycznej; n - liczba zdarzeń; N - liczba wszystkich pacjentów w grupie.

W przypadku, gdy dany punkt końcowy był oceniany w jednym badaniu - przytaczano wyniki z tego badania; w przypadku, gdy dany punkt był oceniany w więcej niż jednym badaniu i możliwe było przeprowadzenie metaanalizy - przedstawiano wyłącznie wynik metaanalizy badań - w tym przypadku przy liczbie zdarzeń i wszystkich pacjentów w grupie nie podawano odsetka, a także wartość RD podawano z dokładnością do liczb całkowitych, bez części ułamkowych, co wynika ze specyfiki programu RevMan, przy użyciu którego generowano wyniki metaanaliz. W przypadku, gdy w danym badaniu odsetki zdarzeń były zerowe, lub gdy metaanaliza nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na zerowe odsetki zdarzeń we wszystkich badaniach lub wszystkich poza jednym - metaanalizy nie przeprowadzano, a w części wynikowej wstawiano "brak OR" oraz "brak RD".

Wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji oznaczano kolorem zielonym, wyniki istotne statystycznie na niekorzyść interwencji - kolorem czerwonym, wyniki nieistotne statystycznie - kolorem białym.

Podsumowując, szczepionka 4vHPV cechowała się korzystnym profilem bezpieczeństwa i tolerancji, zarówno w krótkoterminowej obserwacji, tj. czasie, kiedy pacjenci są szczególnie narażeni na wystąpienie działań niepożądanych, a także w długoterminowych obserwacjach, o horyzoncie do 90

miesiący, co wskazuje także na brak odległych skutków ubocznych szczepienia. Zdarzenia niepożądane występowały z akceptowalną częstością, a ich charakter był najczęściej łagodny i przejściowy. Odnotowano nieliczne poważne i ciężkie zdarzenia niepożądane, a także bardzo nieliczne przypadki dyskontynuacji z powodu szczepienia. Co więcej, odnotowano korzystniejszy profil bezpieczeństwa szczepionki 4vHPV w odniesieniu do 2vHPV - w przypadku wielu ocenianych punktów końcowych porównanie obu szczepionek wykazało istotnie statystycznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa po stronie szczepionki 4vHPV.

11.2.3 Analiza immunogenności

Analiza immunogenności w niniejszym dokumencie polegała na przedstawieniu danych umożliwiających ocenę potencjalnej skuteczności ochronnej szczepionki 4vHPV w populacji dziewcząt (kobiet) bez ograniczeń wiekowych różniącej się pod względem przyjmowania szczepionki 4vHPV, szczepionki 2vHPV lub placebo.

W obrębie analizy immunogenności przedstawiono wartości i stosunek GMT oraz wartości i różnicę w stopniu serokonwersji dla analizowanych grup.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami statystycznymi wyniki analizy immunogenności wskazują na:

- raportowane wartości GMT oraz serokonwersji wskazują na uzyskiwane wyższe wartości po stronie grupy przyjmującej szczepionkę 4vHPV we wszystkich horyzontach czasowych w stosunku do grupy przyjmującej placebo;
- gorszą odpowiedź badanych przeciwciał (anty-HPV 16 i anty-HPV 18) w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV według schematu 2-dawkowego w porównaniu do grupy stosującej szczepionkę 2vHPV według schematu 2-dawkowego zarówno w horyzoncie 7, jak i w horyzoncie 12 miesięcy w populacji zgodnej z protokołem immunogenności;
- porównywalny stopień serokonwersji w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV według schematu 2-dawkowego w porównaniu do grupy stosującej szczepionkę 2vHPV według schematu 2-dawkowego w horyzoncie 7 miesięcy w populacji zgodnej z protokołem immunogenności;
- wyższy stopień serokonwersji w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV według schematu 2-dawkowego w porównaniu do grupy stosującej szczepionkę 2vHPV według schematu 2-dawkowego dla przeciwciała anty-HPV 16 w horyzoncie 12 miesięcy w populacji zgodnej z protokołem immunogenności;
- niższy stopień serokonwersji w grupie stosującej szczepionkę 4vHPV według schematu 2-dawkowego w porównaniu do grupy stosującej szczepionkę 2vHPV według schematu 2-dawkowego dla przeciwciała anty-HPV 18 w horyzoncie 12 miesięcy w przypadku populacji zgodnej z protokołem immunogenności oraz w horyzoncie 36 miesięcy dla obu rodzajów badanych przeciwciał (anty-HPV 16 i anty-HPV 18).

Ze względu na brak danych z badania na temat wartości 95% przedziału ufności (95% CI) oraz przyjęty sposób określania nie gorszej odpowiedzi przeciwciał oraz stopnia serokonwersji nie można określić, czy otrzymane wyniki w pozostałych badanych horyzontach czasowych i populacjach wiekowych wskazują na nie gorszą odpowiedź przeciwciał i stopień serokonwersji w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV w porównaniu do grupy przyjmującej szczepionkę 2vHPV lub placebo.

11.3 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania Gardasilu w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV wskazuje na umiarkowanie wysoką siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 31 publikacji, dotyczących 13 badań, w tym:

- 6 badań RCT włączonych do analizy skuteczności dla szczepionki 4vHPV vs placebo,

- 6 badań włączonych do analizy immunogenności:
 - 3 badania RCT dla szczepionki 4vHPV vs placebo,
 - 3 badania RCT dla szczepionki 4vHPV vs 2vHPV,
- 13 badań włączonych do analizy bezpieczeństwa:
 - 9 badań RCT dla szczepionki 4vHPV vs placebo,
 - 4 badania RCT dla szczepionki 4vHPV vs placebo.

Dodatkowo zidentyfikowano 21 badań z zakresu efektywności praktycznej, w tym:

- 2 badania dotyczące efektywności szczepienia przeciw HPV,
- 7 badań dotyczących oceny skuteczności szczepienia względem zapobiegania występowaniu chorób szyjki macicy;
- 4 badania dotyczące oceny skuteczności szczepienia względem zapobiegania występowaniu brodawek narządów płciowych;
- 1 badanie dotyczące oceny skuteczności względem zapobiegania występowaniu kłykcin kończystych;
- 7 badań dotyczących oceny bezpieczeństwa szczepienia 4vHPV.

Ze względu na niezidentyfikowanie badań RCT opisujących skuteczność szczepionki 4vHPV vs 2vHPV do analizy włączono jedynie wyniki badań skuteczności eksperymentalnej szczepionki 4vHPV vs placebo oraz zdecydowano się dołączyć do analizy wyniki dotyczące immunogenności. Badania włączone do analizy skuteczności obejmowały zróżnicowane wiekowo populacje kobiet. Przeprowadzono metaanalizy wyników pod warunkiem jednakowego czasu obserwacji danego punktu końcowego.

Dostępne punkty końcowe ocenione w ramach analizy skuteczności i immunogenności są miarami rekomendowanymi przez wytyczne kliniczne. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono działania niepożądane raportowane w badaniach, ze szczególnym uwzględnieniem poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń w miejscu iniekcji oraz przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.


Odniesienie do rzeczywistej praktyki klinicznej dla wyników z badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o 21 zidentyfikowanych badań opisujących efektywność praktyczną. Liczna reprezentacja dowodów efektywności praktycznej dała wiarygodne przesłanki, aby sądzić, że szczepionka 4vHPV jest skuteczną i bezpieczną opcją prewencji nie tylko w warunkach badań klinicznych, ale także poza nimi - w warunkach realnych, które nie są ściśle nadzorowane. Wyniki badań wskazały na korzyści wśród zaszczepionych pacjentów, również w przypadku długofalowej obserwacji. Wartości uzyskane w badaniach z zakresu efektywności praktycznej oraz płynące z nich wnioski były spójne pomiędzy badaniami włączonymi do analizy, a także zdawały się potwierdzać i wzmacniać wnioskowanie płynące z badań RCT.

Cztery z włączonych do analizy badań: P023, P046, NCT01489527 i Nelson 2013 oceniono jako niosące pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. W przypadku badań P046 i NCT01489527 ryzyko błędu systematycznego było związane głównie z procesem randomizacji. W przypadku badań P023 i Nelson 2013 ryzyko błędu systematycznego było związane z zaślepieniem oceny efektów.

Ze względu na wspomniane ograniczenia, siła dowodów oceniono na umiarkowanie wysoką.
Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 85).

Tab. 84. Ocena siły dowodów w skali GRADE.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N	Komparacja n/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
4MHPV vs placebo											
Choroby szyjki macicy – dowolnego stopnia											
3 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	n.d.*	n.d.*	n.d.*	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Choroby sromu i pochwy – dowolnego stopnia											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	n.d.*	n.d.*	n.d.*	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w grupie interwencji i placebo											
2 (RCT)	Istotne ograniczenia	Brak ograniczeń	Brak różnic	Pewne braki	Nie zaobserwowano	Brak	n.d.*	n.d.*	n.d.*	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊙
Serokonwersja w grupie interwencji i placebo											
2 (RCT)	Istotne ograniczenia	Brak ograniczeń	Brak różnic	Pewne braki	Nie zaobserwowano	Brak	n.d.*	n.d.*	n.d.*	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊙
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane											
6 (RCT)	Istotne ograniczenia	Brak ograniczeń	Istotne różnice	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	n.d.*	n.d.*	n.d.*	Wysoka (6)	⊕⊕⊕⊙
Co najmniej jedno działanie niepożądane											
8 (RCT)	Istotne ograniczenia	Brak ograniczeń	Istotne różnice	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	n.d.*	n.d.*	n.d.*	Wysoka (6)	⊕⊕⊕⊙
4MHPV vs 2VHPV											
Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w grupie przyjmującej szczepionkę 4MHPV i 2VHPV											
3 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	n.d.*	n.d.*	n.d.*	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Serokonwersja w grupie przyjmującej szczepionkę 4MHPV i 2VHPV											

3 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	n.d.*	n.d.*	n.d.*	Krytyczna (7)	
---------	-----------------	-----------------	-------------	-------------------	-------------------	------	-------	-------	-------	---------------	---

n.d.* - nie dotyczy; wyników z zakresu immunogenności przedstawiono w sposób skrótowy, szczegółowo zostały opisane w rozdziale 6, 7 i 8, ze względu na różne horyzonty czasowe.

12 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności eksperymentalnej można wnioskować o skuteczności szczepień 4-walentną szczepionką przeciw HPV w populacji kobiet (dziewcząt) w wieku od 9 lat w porównaniu do braku szczepień profilaktycznych p-HPV. W chwili obecnej dostępne dane nie pozwalają w sposób bezpośredni, jak i pośredni porównać skuteczności 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV Gardasil® ze szczepionką 2-walentną .

Na podstawie przeprowadzonej analizy immunogenności można wnioskować o skuteczności szczepień 4-walentną szczepionką przeciw HPV w analizowanej populacji w porównaniu do braku szczepień profilaktycznych p-HPV. W oparciu o zebrane dane i analizowane dowody wydaje się, że skuteczność szczepionek Gardasil® i 2-walentnej szczepionki przeciwko HPV w zakresie uzyskiwanej immunogenności jest porównywalna. Ponadto, atutem szczepionki Gardasil® jest wysoka skuteczność w czynnym uodparnianiu przeciw chorobom wywołanym przez wirusa HPV typu 6 i 11 (typy antygenów nieobecne w szczepionce 2vHPV).

Co więcej, szczepionka 4vHPV cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i tolerancji, zarówno w krótkoterminowej obserwacji, tj. czasie, kiedy pacjenci są szczególnie narażeni na wystąpienie działań niepożądanych, a także w długoterminowych obserwacjach, o horyzoncie do 90 miesięcy, co wskazuje także na brak odległych skutków ubocznych szczepienia. Zdarzenia niepożądane występowały z akceptowalną częstością, a ich charakter był najczęściej łagodny i przejściowy. Odnotowano nieliczne poważne i ciężkie zdarzenia niepożądane, a także bardzo nieliczne przypadki dyskontynuacji z powodu szczepienia. Można więc wnioskować o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa szczepionki 4vHPV w porównaniu do 2vHPV - w przypadku wielu ocenianych punktów końcowych porównanie obu szczepionek wykazało istotnie statystycznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa po stronie szczepionki 4vHPV.

13 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

13.1 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych

Tab. 85. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	"Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18" [Mesh]	749
#2	gardasil[tw]	515
#3	silgard[tw]	18
#4	4vhpv[tw]	83
#5	qhvp[tw]	112
#6	4v hpv vaccin*[tw]	6
#7	quadrivalent hpv vaccin*[tw]	427
#8	quadri valent hpv vaccin*[tw]	1
#9	quadri-valent hpv vaccin*[tw]	1
#10	4 valent hpv vaccin*[tw]	8
#11	4-valent hpv vaccin*[tw]	8
#12	quadrivalent human papillomavirus vaccin*[tw]	201
#13	4-valent human papillomavirus vaccin*[tw]	6
#14	human papillomavirus quadrivalent vaccin*[tw]	7
#15	human papillomavirus quadri valent vaccin*[tw]	1
#16	human papillomavirus quadri-valent vaccin*[tw]	2
#17	human papillomavirus 4 valent vaccin*[tw]	5
#18	human papillomavirus 4-valent vaccin*[tw]	5
#19	hpv 4 vaccin*[tw]	20
#20	hpv4 vaccin*[tw]	44
#21	hpv-4 vaccin*[tw]	12
#22	hpv 4 valent vaccin*[tw]	5
#23	hpv 4-valent vaccin*[tw]	5
#24	hpv quadrivalent vaccin*[tw]	21
#25	hpv quadri valent vaccin*[tw]	1
#26	hpv quadri-valent vaccin*[tw]	2
#27	"human papillomavirus vaccine (1 type 6 11 16 18)"[tw]	1
#28	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1514
#29	systematic[tw]	417 781
#30	"systematic review"[tw]	206 510
#31	meta-analysis[tw]	207 575
#32	#29 OR #30 OR #31	519 167
#33	#32 AND #28	55

Tab. 86. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	'gardasil'/exp OR gardasil	14 766
#2	'wart virus vaccine'	14 715
#3	4vhpv	100
#4	'4v hpv'	3
#5	qhpv	166
#6	quadrivalent AND hpv AND vaccin*	1548
#7	4 AND valent AND hpv AND vaccin*	355
#8	'4 valent' AND hpv AND vaccin*	46
#9	quadrivalent AND human AND papillomavirus AND vaccin*	1528
#10	4 AND valent AND human AND papillomavirus AND vaccin*	355
#11	'4 valent' AND human AND papillomavirus AND vaccin*	42
#12	human AND papillomavirus AND quadrivalent AND vaccin*	1528
#13	hpv AND 4 AND vaccin*	15 105
#14	hpv4 AND vaccin*	131
#15	'hpv 4' AND vaccin*	31
#16	hpv AND 4 AND valent AND vaccin*	355
#17	hpv AND '4 valent' AND vaccin*	46
#18	hpv AND quadrivalent AND vaccin*	1548
#19	'human papillomavirus vaccine l1 type 6 11 16 18'	187
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	21 125
#21	#14 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	3

Tab. 87. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18] explode all trees	77
#2	gardasil	178
#3	silgard	7
#4	4vhpv	0
#5	qhpv	75
#6	quadrivalent hpv vaccin*	274
#7	4 valent hpv vaccin*	43
#8	quadrivalent human papillomavirus vaccin*	269
#9	human papillomavirus quadrivalent vaccin*	269
#10	hpv4 vaccin*	8
#11	hpv quadrivalent vaccin*	274
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	403
#13	#12 AND Cochrane Reviews	12

13.2 Przegląd systematyczny badań efektywności praktycznej

Tab. 88. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd badań z zakresu efektywności praktycznej – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	"Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18" [Mesh]	749
#2	gardasil[tw]	515
#3	silgard[tw]	18
#4	4vhpv[tw]	83
#5	qhvpv[tw]	112
#6	4v hpv vaccin*[tw]	6
#7	quadrivalent hpv vaccin*[tw]	427
#8	quadri valent hpv vaccin*[tw]	1
#9	quadri-valent hpv vaccin*[tw]	1
#10	4 valent hpv vaccin*[tw]	8
#11	4-valent hpv vaccin*[tw]	8
#12	quadrivalent human papillomavirus vaccin*[tw]	201
#13	4-valent human papillomavirus vaccin*[tw]	6
#14	human papillomavirus quadrivalent vaccin*[tw]	7
#15	human papillomavirus quadri valent vaccin*[tw]	1
#16	human papillomavirus quadri-valent vaccin*[tw]	2
#17	human papillomavirus 4 valent vaccin*[tw]	5
#18	human papillomavirus 4-valent vaccin*[tw]	5
#19	hpv 4 vaccin*[tw]	20
#20	hpv4 vaccin*[tw]	44
#21	hpv-4 vaccin*[tw]	12
#22	hpv 4 valent vaccin*[tw]	5
#23	hpv 4-valent vaccin*[tw]	5
#24	hpv quadrivalent vaccin*[tw]	21
#25	hpv quadri valent vaccin*[tw]	1
#26	hpv quadri-valent vaccin*[tw]	2
#27	"human papillomavirus vaccine [1 type 6 11 16 18]"[tw]	1
#28	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1514
#29	"real world"[tw]	48 087
#30	practic*[tw]	1 498374
#31	effectiveness[tw]	482 124
#32	retrospective[tw]	1 060 771
#33	regist*[tw]	456 075
#34	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	3 219 084
#35	#28 AND #34	537

Tab. 89. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd badań z zakresu efektywności praktycznej – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	'gardasil'/exp OR gardasil	14 766
#2	'wart virus vaccine'	14 715
#3	4vhpv	100
#4	'4v hpv'	3
#5	qhvpv	166
#6	quadrivalent AND hpv AND vaccin*	1548
#7	4 AND valent AND hpv AND vaccin*	355
#8	'4 valent' AND hpv AND vaccin*	46
#9	quadrivalent AND human AND papillomavirus AND vaccin*	1528
#10	4 AND valent AND human AND papillomavirus AND vaccin*	355
#11	'4 valent' AND human AND papillomavirus AND vaccin*	42
#12	human AND papillomavirus AND quadrivalent AND vaccin*	1528
#13	hpv AND 4 AND vaccin*	15 105
#14	hpv4 AND vaccin*	131
#15	'hpv 4' AND vaccin*	31
#16	hpv AND 4 AND valent AND vaccin*	355
#17	hpv AND '4 valent' AND vaccin*	46
#18	hpv AND quadrivalent AND vaccin*	1548
#19	'human papillomavirus vaccine l1 type 6 11 16 18'	187
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	21 125
#21	'real world evidence'	5224
#22	'real world data'	10 459
#23	#21 OR #22	14 949
#24	#20 AND #25	27

Tab. 90. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd badań z zakresu efektywności praktycznej – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18] explode all trees	77
#2	gardasil	178
#3	silgard	7
#4	4vhpv	0
#5	qhvpv	75
#6	quadrivalent hpv vaccin*	274
#7	4 valent hpv vaccin*	43
#8	quadrivalent human papillomavirus vaccin*	269
#9	human papillomavirus quadrivalent vaccin*	269
#10	hpv4 vaccin*	8
#11	hpv quadrivalent vaccin*	274

#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	403
#13	real world	7886
#14	practic*	125 949
#15	effectiveness	164 712
#16	retrospective	29 965
#17	regist*	1 752 178
#18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	1 753 047
#19	#12 AND #18	401

13.3 Przegląd systematyczny badań pierwotnych

Tab. 91. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	gardasil	1 031
#2	silgard	22
#3	4vhpv	84
#4	"4v hpv"	10
#5	qhvpv	111
#6	4v hpv vaccin*	6
#7	quadrivalent hpv vaccin*	1 397
#8	quadri valent hpv vaccin*	2
#9	quadri-valent hpv vaccin*	2
#10	4 valent hpv vaccin*	137
#11	4-valent hpv vaccin*	33
#12	quadrivalent human papillomavirus vaccin*	1 563
#13	quadri valent human papillomavirus vaccin*	2
#14	quadri-valent human papillomavirus vaccin*	2
#15	4 valent human papillomavirus vaccin*	135
#16	4-valent human papillomavirus vaccin*	26
#17	human papillomavirus quadrivalent vaccin*	1 563
#18	human papillomavirus quadri valent vaccin*	2
#19	human papillomavirus quadri-valent vaccin*	2
#20	human papillomavirus 4 valent vaccin*	135
#21	human papillomavirus 4-valent vaccin*	26
#22	hpv4 vaccin*	88
#23	hpv-4 vaccin*	13
#24	hpv 4 valent vaccin*	137
#25	hpv 4-valent vaccin*	33
#26	hpv quadrivalent vaccin*	1 397
#27	hpv quadri valent vaccin*	2
#28	hpv quadri-valent vaccin*	2
#29	"human papillomavirus vaccine l1 type 6 11 16 18"	763
#30	"hpv l1 vaccine, quadrivalent 6,11,16,18"	767
#31	"hpv l1 vaccine, quadri valent 6,11,16,18"	0

#32	"hpv l1 vaccine, quadri-valent 6,11,16,18"	4
#33	"hpv l1 vaccine, 4 valent 6,11,16,18"	7
#34	"hpv l1 vaccine, 4-valent 6,11,16,18"	1
#35	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34	2 024
#36	"randomized controlled trial"[pt]	523 857
#37	"controlled clinical trial"[pt]	613 053
#38	randomized [tiab]	551 989
#39	placebo [tiab]	221 009
#40	"drug therapy"[sh]	2 278 214
#41	randomly [tiab]	351 437
#42	trial [tiab]	635 523
#43	groups [tiab]	2 181 509
#44	#36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43	4 980 456
#45	#35 AND #44	527

Tab. 92. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	gardasil	2 617
#2	silgard	112
#3	4vhpv	97
#4	"4v hpv"	3
#5	qhpv	163
#6	4v hpv vaccin*	8
#7	quadrivalent hpv vaccin*	1 537
#8	quadri valent hpv vaccin*	5
#9	quadri-valent hpv vaccin*	4
#10	4 valent hpv vaccin*	346
#11	4-valent hpv vaccin*	44
#12	quadrivalent human papillomavirus vaccin*	1 519
#13	quadri valent human papillomavirus vaccin*	3
#14	quadri-valent human papillomavirus vaccin*	3
#15	4 valent human papillomavirus vaccin*	345
#16	4-valent human papillomavirus vaccin*	40
#17	human papillomavirus quadrivalent vaccin*	1 519
#18	human papillomavirus quadri valent vaccin*	3
#19	human papillomavirus quadri-valent vaccin*	3
#20	human papillomavirus 4 valent vaccin*	345
#21	human papillomavirus 4-valent vaccin*	40
#22	hpv4 vaccin*	128
#23	hpv-4 vaccin*	31
#24	hpv 4 valent vaccin*	346

#25	hpv 4-valent vaccin*	44
#26	hpv quadrivalent vaccin*	1 537
#27	hpv quadri valent vaccin*	5
#28	hpv quadri-valent vaccin*	4
#29	"human papillomavirus vaccine l1 type 6 11 16 18"	187
#30	"hpv l1 vaccine, quadrivalent 6,11,16,18"	0
#31	"hpv l1 vaccine, quadri valent 6,11,16,18"	0
#32	"hpv l1 vaccine, quadri-valent 6,11,16,18"	0
#33	"hpv l1 vaccine, 4 valent 6,11,16,18"	0
#34	"hpv l1 vaccine, 4-valent 6,11,16,18"	0
#35	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34	4 292
#36	'randomized controlled trial'/syn	861 367
#37	'controlled clinical trial'/syn	833 475
#38	randomized:ab,ti	790 141
#39	placebo:ab,ti	318 902
#40	randomly:ab,ti	465 494
#41	trial:ab,ti	911 765
#42	groups:ab,ti	3 027 099
#43	#36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42	4 531 597
#44	#35 AND #43	858

Tab. 93. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18] explode all trees	77
#2	gardasil	178
#3	silgard	7
#4	4vhpv	0
#5	"4v hpv"	11
#6	qhpv	75
#7	"4v hpv vaccin*"	0
#8	"quadrivalent hpv vaccin*"	2
#9	"quadri valent hpv vaccin*"	0
#10	"quadri-valent hpv vaccin*"	0
#11	"4 valent hpv vaccin*"	0
#12	"4-valent hpv vaccin*"	0
#13	"quadrivalent human papillomavirus vaccin*"	0
#14	"quadri valent human papillomavirus vaccin*"	0
#15	"quadri-valent human papillomavirus vaccin*"	0
#16	"4 valent human papillomavirus vaccin*"	0
#17	"4-valent human papillomavirus vaccin*"	0
#18	"human papillomavirus quadrivalent vaccin*"	0

#19	"human papillomavirus quadri valent vaccin**"	0
#20	"human papillomavirus quadri-valent vaccin**"	0
#21	"human papillomavirus 4 valent vaccin**"	0
#22	"human papillomavirus 4-valent vaccin**"	0
#23	"hpv4 vaccin**"	0
#24	"hpv-4 vaccin**"	0
#25	"hpv 4 valent vaccin**"	0
#26	"hpv 4-valent vaccin**"	0
#27	"hpv quadrivalent vaccin**"	0
#28	"hpv quadri valent vaccin**"	0
#29	"hpv quadri-valent vaccin**"	0
#30	"human papillomavirus vaccine l1 type 6 11 16 18"	0
#31	"hpv l1 vaccine, quadrivalent 6,11,16,18"	0
#32	"hpv l1 vaccine, quadri valent 6,11,16,18"	0
#33	"hpv l1 vaccine, quadri-valent 6,11,16,18"	0
#34	"hpv l1 vaccine, 4 valent 6,11,16,18"	0
#35	"hpv l1 vaccine, 4-valent 6,11,16,18"	0
#36	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35	279

14 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

14.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 95).

Tab. 94. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Kod publikacji	Referencja
Aldakak 2021	Aldakak L, Huber VM, Rühli F, Bender N. Sex difference in the immunogenicity of the quadrivalent Human Papilloma Virus vaccine: Systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i> . 2021 Feb 23;39(8):100170-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.022. Epub ahead of print. PMID: 33637386.
Bergman 2019	Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, Riveros-Balta AX, Low N, Henschke N. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2019 Nov 22;2019(11):CD013479. doi: 10.1002/14651858.CD013479. PMID: 31755549; PMCID: PMC6873216.
Gonçalves 2014	Gonçalves AK, Cobucci RN, Rodrigues HW, de Melo AG, Giraldo PC. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. <i>Braz J Infect Dis</i> . 2014 Nov-Dec;18(6):651-9. doi: 10.1016/j.bjid.2014.02.005. Epub 2014 Apr 27. PMID: 24780368.
Ogawa 2017	Ogawa Y, Takei H, Ogawa R, Mihara K. Safety of human papillomavirus vaccines in healthy young women: a meta-analysis of 24 controlled studies. <i>J Pharm Health Care Sci</i> . 2017 Jul 11;3:18. doi: 10.1186/s40780-017-0087-6. PMID: 28702209; PMCID: PMC5504559.

14.2 Badania efektywności praktycznej

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań efektywności praktycznej dla interwencji (por. Tab. 96).

Tab. 95. Zestawienie badań efektywności praktycznej włączonych do opracowania.

Kod publikacji	Referencja
Baandrup 2013	Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. <i>Sex Transm Dis</i> . 2013 Feb;40(2):130-5. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31827bd66b. PMID: 23324976.
Baldur-Felskov 2014	Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, Munk C, Kjaer SK. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. <i>Cancer Causes Control</i> . 2014 Jul;25(7):915-22. doi: 10.1007/s10552-014-0392-4. Epub 2014 May 6. PMID: 24797870.
Blomberg 2015	Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Kjaer SK. Dose-Related Differences in Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Genital Warts: A Nationwide Study of 550,000 Young Girls. <i>Clin Infect Dis</i> . 2015 Sep 1;61(5):676-82. doi: 10.1093/cid/civ364. Epub 2015 May 5. PMID: 25944340.
Bonaldo 2019	Bonaldo G, Vaccheri A, D'Annibali O, Motola D. Safety profile of human papilloma virus vaccines: an analysis of the US Vaccine Adverse Event Reporting System from 2007 to 2017. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2019 Mar;85(3):634-643. doi: 10.1111/bcp.13841. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30569481; PMCID: PMC6379209.
Cramon 2017	Cramon C, Poulsen CL, Hartling UB, Holden IK, Johansen IS. Possible adverse effects of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Region of Southern Denmark: a retrospective, descriptive cohort study. <i>Dan Med J</i> . 2017 Jul;64(7):A5398. PMID: 28673380.
Guo 2015	Guo F, Hirth JM, Berenson AB. Comparison of HPV prevalence between HPV-vaccinated and non-vaccinated young adult women (20-26 years). <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2015;11(10):2337-44. doi: 10.1080/21645515.2015.1066948. PMID: 26376014; PMCID: PMC4635939.
Herweijer 2016	Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnoo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. <i>Int J Cancer</i> . 2016 Jun 15;138(12):2867-74. doi: 10.1002/ijc.30035. Epub 2016 Mar 9. Erratum in: <i>Int J Cancer</i> . 2017 Jul 1;141(1):E1-E4. PMID: 26856527; PMCID: PMC5069657.
Innes 2020	Innes CR, Williman JA, Simcock BJ, Hider P, Sage M, Dempster-Rivett K, Lawton BA, Sykes PH. Impact of human papillomavirus vaccination on rates of abnormal cervical cytology and histology in young New Zealand women. <i>N Z Med J</i> . 2020 Jan 17;133(1508):72-84. PMID: 31945044.
Kim 2020	Kim MJ, Kim SH, Shin J-Y. Post-approval Safety Monitoring of Quadrivalent and Bivalent Human Papillomavirus Vaccines Based on Real-world Data from the Korea Adverse Events Reporting System (KAERS) Clinical Drug Investigation (2020) 40:8 (727-735). Date of Publication: 1 Aug 2020.

Kod publikacji	Referencja
Lamb 2017	Lamb F, Herweijer E, Ploner A, Uhnoo I, Sundström K, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Timing of two versus three doses of quadrivalent HPV vaccine and associated effectiveness against condyloma in Sweden: a nationwide cohort study. <i>BMJ Open</i> . 2017 Jun 8;7(6):e015021. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015021. PMID: 28600369; PMCID: PMC5734289.
Mauro 2019	Mauro AB, Fernandes EG, Miyaji KT, Arantes BA, Valente MG, Sato HK, Sartori AMC. Adverse events following Quadrivalent HPV vaccination reported in Sao Paulo State, Brazil, in the first three years after introducing the vaccine for routine immunization (March 2014 to December 2016). <i>Rev Inst Med Trop Sao Paulo</i> . 2019 Sep 12;61:e43. doi: 10.1590/S1678-9946201961043. PMID: 31531621; PMCID: PMC6746199.
Navarro-Illana 2017	Navarro-Illana E, López-Lacort M, Navarro-Illana P, Vilata JJ, Díez-Domingo J. Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. <i>Vaccine</i> . 2017 Jun 5;35(25):3342-3346. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.080. Epub 2017 May 9. PMID: 28499554.
Petráš 2015	Petráš M, Adámková V. Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine in women at increased risk of genital warts burden: Population-based cross-sectional survey of Czech women aged 16 to 40 years. <i>Vaccine</i> . 2015 Nov 17;33(46):6264-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.071. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26431981.
Phillips 2020	Phillips A, Hickie M, Totterdell J, Brotherton J, Dey A, Hill R, Snelling T, Macartney K. Adverse events following HPV vaccination: 11 years of surveillance in Australia. <i>Vaccine</i> . 2020 Aug 27;38(38):6038-6046. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.06.039. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32709432.
Righolt 2019	Righolt CH, Bozat-Emre S, Mahmud SM. Effectiveness of school-based and high-risk human papillomavirus vaccination programs against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. <i>Int J Cancer</i> . 2019 Aug 1;145(3):671-677. doi: 10.1002/ijc.32135. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30653261.
Rodriguez 2020	Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, Westra J, Kaul S, Montealegre JR, Lin YL, Kuo YF. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: A database study. <i>Cancer</i> . 2020 Apr 15;126(8):1656-1667. doi: 10.1002/cncr.32700. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32037524.
Scheller 2015	Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, Hviid A. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. <i>JAMA</i> . 2015 Jan 6;313(1):54-61. doi: 10.1001/jama.2014.16946. PMID: 25562266.
Silverberg 2018	Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, Gregorich SE, Huchko MJ, Kulasingam S, Kuppermann M, Smith-McCune KK, Sawaya GF. Effectiveness of catch-up human papillomavirus vaccination on incident cervical neoplasia in a US health-care setting: a population-based case-control study. <i>Lancet Child Adolesc Health</i> . 2018 Oct;2(10):707-714. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30220-7. Epub 2018 Aug 8. PMID: 30236379; PMCID: PMC6152835.
Smith 2015	Smith LM, Strumpf EC, Kaufman JS, Lofters A, Schwandt M, Lévesque LE. The early benefits of human papillomavirus vaccination on cervical dysplasia and anogenital warts. <i>Pediatrics</i> . 2015 May;135(5):e1131-40. doi: 10.1542/peds.2014-2961. PMID: 25917991.
Šubelj 2016	Šubelj M, Učakar V, Kraigher A, Klavs I. Adverse events following school-based vaccination of girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Slovenia, 2009 to 2013. <i>Euro Surveill</i> . 2016;21(14). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.14.30187. PMID: 27103551.
Wendland 2021 (Brazylia)	Wendland EM, Kops NL, Bessel M, Comerlato J, Maranhão AGK, Souza FMA, Villa LL, Pereira GFM. Effectiveness of a universal vaccination program with an HPV quadrivalent vaccine in young Brazilian women. <i>Vaccine</i> . 2021 Mar 2;39(10):100207-3. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.040. Epub ahead of print. PMID: 33674171.

14.3 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz immunogenności (por. Tab. 97).

Tab. 96. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania.

Kod publikacji	Akronim badania	Publikacja
NCT00157950	P023	Kang S, Kim KH, Kim YT, Kim YH, Song YS, Shin SH, Ryu HS, Han JW, Kang JH, Park SY. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects. <i>Int J Gynecol Cancer</i> . 2008;18(5):1013-9.
Kang 2008		NCT00157950. Human Papillomavirus (HPV) Registration Study (Gardasil)(V501-023)(COMPLETED). 2005 https://clinicaltrials.gov/show/nc00157950 .
NCT01245764	P046	NCT01245764. GARDASIL? Study in Healthy Females Between 9 and 26 Years of Age in Sub-Saharan Africa (V501-046). 2010. https://clinicaltrials.gov/show/nc01245764 .
Mugo 2015		Mugo N, Ansah NA, Marino D, Saah A, Garner EI. 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. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> . 2015;11(6):1323-1330.
Muñoz 2009	P019	Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, Clavel C, Luna J, Myers E, Hood S, Bautista O, Bryan J, Taddeo FJ, Esser MT, Vuocolo S, Haupt RM, Barr E, Saah A. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. <i>Lancet</i> . 2009;373(9679):1949-57.

Kod publikacjji	Akronim badania	Publikacija
Ferris 2010		Ferris DG. The effect of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccination on papanicolaou smears and cervical procedures in women aged 24 to 45. <i>Journal of Lower Genital Tract Disease</i> . 2010;14(3):245.
Makhija 2010a		Makhija S. Quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against persistent infection or disease in subjects with prior vaccine HPV-type infection. <i>Gynecologic Oncology</i> . 2010;116(3 SUPPL1):S37.
Makhija 2010b		Makhija S. Efficacy of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine against persistent infection or disease in subjects with prior vaccine HPV type infection. <i>Gynecologic Oncology</i> . 2010;116(3 SUPPL1):S60-S61.
Castellsagué 2011		Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, Saah A. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. <i>British Journal of Cancer</i> . 2011;105(1):28-37.
Ferris 2020		Ferris DG, Brown DR, Giuliano AR, Myers E, Joura EA, Garland SM, Kjaer SK, Perez G, Saah A, Luxembourg A, Velicer C. Prevalence, incidence, and natural history of HPV infection in adult women ages 24 to 45 participating in a vaccine trial. <i>Papillomavirus Res</i> . 2020 Dec;10:100202. doi: 10.1016/j.pvr.2020.100202. Epub 2020 May 25. PMID: 32464334; PMCID: PMC7453107.
Garland 2007	P013	Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA, Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. <i>N Engl J Med</i> . 2007;356(19):1928-43.
Villa 2007	P015	Villa LL, Perez G, Kjaer SK, Paavonen J, Lehtinen M, Muñoz N, Sigurdsson K, Hernandez-Avila M, Skjeldstad FE, Thore-sen S, Garcia P, Majewski S, Dillner J, Olsson S-E, Eng HT, Bosch FX, Ault KA, Brown DR, Ferris DG, Koutsky LA, Kurman RJ, Myers ER, Barr E, Boslego J, Bryan J, Esser MT, Gause CK, Hesley TM, Lupinacci LC, Sings HL, Taddeo FJ, Thornton AR. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2007;356(19):1915-1927.
Kjaer 2018		Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, Radley D, Li M, Munk C, Hansen BT, Sigurdardottir LG, Hortlund M, Tryggvadottir L, Joshi A, Das R, Saah AJ. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. <i>Clin Infect Dis</i> . 2018 Jan 18;66(3):339-345. doi: 10.1093/cid/cix797. PMID: 29029053.
Kjaer 2020		Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadottir L, Munk C, Berger S, Enerly E, Hortlund M, Agustsson AI, Bjelkenkrantz K, Fridrich K, Guðmundsdóttir I, Sørbye SW, Bautista O, Group T, Luxembourg A, Marshall JB, Radley D, Yang YS, Badshah C, Saah A. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. <i>EClinicalMedicine</i> . 2020 Jun 20;23:100401. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100401. PMID: 32637895; PMCID: PMC7329692.
NCT01489527	NCT01489527	NCT01489527. Preparedness Study - HPV Vaccine. 2011. https://clinicaltrials.gov/show/study/NCT01489527 .
Villa 2005	P007	Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldstad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2005;6(5):271-8.
Villa 2006a		Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Brown DR, Ferenczy A, Harper DM, Koutsky LA, Kurman RJ, Lehtinen M, Malm C, Olsson SE, Ronnett BM, Skjeldstad FE, Steinwall M, Stoler MH, Wheeler CM, Taddeo FJ, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Marchese R, Esser MT, Bryan J, Jansen KU, Sings HL, Tamms GM, Saah AJ, Barr E. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. <i>Vaccine</i> . 2006;24(27-28):5571-83.
Villa 2006b		Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, Olsson SE, Høye J, Steinwall M, Rís-Johannessen G, Andersson-Elstrom A, Elfgrén K, Krogh G, Lehtinen M, Malm C, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Bryan J, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. <i>Br J Cancer</i> . 2006;95(11):1459-66.
Yoshikawa 2013	Yoshikawa 2013	Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y, Noda K. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years. <i>Cancer science</i> . 2013;104(4):465-472.
Wei 2018	V501-041 (NCT00834106)	Wei L, Xie X, Liu J, Zhao Y, Chen W, Zhao C, Wang S, Liao X, Shou Q, Qiu Y, Qiao Y, Saah AJ. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up. <i>Vaccine</i> . 2019 Jun 12;37(27):3617-3624. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.08.009. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30122646.
Chen 2019		Chen W, Zhao Y, Xie X, Liu J, Li J, Zhao C, Wang S, Liao X, Shou Q, Zheng M, Saah AJ, Wei L, Qiao Y. Safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial among Chinese women during 90 months of follow-up. <i>Vaccine</i> . 2019 Feb 4;37(6):889-897. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.030. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30638797.
Leung 2015	NCT01462357 (Leung)	Leung TF, Liu AP-Y, Lim FS, Thollot F, Oh HML, Lee BW, Struyf F. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18

Kod publikacjji	Akronim badania	Publikacja
		vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 12 from a randomized trial. <i>Human Vaccines & Immunotherapeutics</i> . 2015;11(7):1689-1702.
Leung 2018		Leung TF, Liu APY, Lim FS, Thollot F, Oh HML, Lee BW, Suryakiran P. 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. <i>Vaccine</i> . 2018;36(1):98-106.
Einstein 2009	NCT00423046 (Einstein)	Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G; HPV-010 Study Group. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. <i>Hum Vaccin</i> . 2009;5(10):705-19.
Einstein 2011		Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S. 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 2014a		Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A, Sperling RS, Chakhtoura N, Blatter MM, Dubin G. 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>Human Vaccines & Immunotherapeutics</i> . 2014;10(12):3435-3445. http://doi.org/10.4161/hv.36121
Einstein 2014b		Einstein MH, Levin MJ, Chatterjee A, Chakhtoura N, Takacs P, Catteau G, Dubin G. 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>Human Vaccines & Immunotherapeutics</i> . 2014;10(12):3455-3465.
Draper 2013	NCT00956553	Draper E, Bissett SL, Howell-Jones R, Waight P, Soldan K, Jit M, Andrews N, Miller E, Beddows S. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix(®) and Gardasil(®) Human Papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. <i>PLoS One</i> . 2013;8(5):e61825.
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. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> . 2017;13(6):1412-1420.
Godi 2019		Godi A, Panwar K, Haque M, Cocuzza CE, Andrews N, Southern J, Turner P, Miller E, Beddows S. Durability of the neutralizing antibody response to vaccine and non-vaccine HPV types 7 years following immunization with either Cervarix® or Gardasil® vaccine. <i>Vaccine</i> . 2019 Apr 24;37(18):2455-2462. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.03.052. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30926298.
Nelson 2013	Nelson 2013	Nelson EAS, Lam HS, Choi KC, Ho WC, Fung LE, Cheng FW, Chan PK. A pilot randomized study to assess immunogenicity, reactogenicity, safety and tolerability of two human papillomavirus vaccines administered intramuscularly and intradermally to females aged 18-26 years. <i>Vaccine</i> . 2013;31(34):3452-3460.

15 Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

15.1Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 98).

Tab. 97. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
1	D'Addario M, Redmond S, Scott P, Egli-Gany D, Riveros-Balta AX, Henao Restrepo AM, Low N. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i> . 2017 May 19;35(22):2892-2901. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.096. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28455170.	Brak badań uwzględnionych w niniejszej analizie
2	Donken R, Knol MJ, Bogaards JA, van der Klis FR, Meijer CJ, de Melker HE. Inconclusive evidence for non-inferior immunogenicity of two- compared with three-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls: A systematic review and meta-analysis. <i>J Infect</i> . 2015 Jul;71(1):61-73. doi: 10.1016/j.jinf.2015.02.005. Epub 2015 Feb 21. PMID: 25709084.	Uwzględniono jedno badanie dla szczepionki 4-walentnej (Dobson) - niewłączone do niniejszej analizy
3	Genovese C, LA Fauci V, Squeri A, Trimarchi G, Squeri R. HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature. <i>J Prev Med Hyg</i> . 2018 Sep 28;59(3):E194-E199. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.3.998. PMID: 30397675; PMCID: PMC6196376.	Brak badań uwzględnionych w niniejszej analizie
4	Haghshenas MR, Mousavi T, Kheradmand M, Afshari M, Moosazadeh M. Efficacy of Human Papillomavirus L1 Protein Vaccines (Cervarix and Gardasil) in Reducing the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Meta-analysis. <i>Int J Prev Med</i> . 2017 Jun 1;8:44. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_413_16. PMID: 28656100; PMCID: PMC5474905.	Brak badań uwzględnionych w niniejszej analizie
5	Husein-ElAhmed H. Could the human papillomavirus vaccine prevent recurrence of ano-genital warts?: a systematic review and meta-analysis. <i>Int J STD AIDS</i> . 2020 Jun;31(7):606-612. doi: 10.1177/0956462420920142. Epub 2020 May 21. PMID: 32438856.	Brak badań uwzględnionych w niniejszej analizie
6	Lukács A, Máté Z, Farkas N, Mikó A, Tenk J, Hegyi P, Németh B, Czumbel LM, Wuttapon S, Kiss I, Gyöngyi Z, Varga G, Rumbus Z, Szabó A. The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: a meta-analysis. <i>BMC Public Health</i> . 2020 May 28;20(1):691. doi: 10.1186/s12889-020-08753-y. PMID: 32460747; PMCID: PMC7254696.	Brak badań uwzględnionych w niniejszej analizie; nieadekwatne grupy wiekowe
7	Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2012 Oct;12(10):781-9. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70187-1. Epub 2012 Aug 22. PMID: 22920953.	Brak badań uwzględnionych w niniejszej analizie
8	Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. <i>Vaccine</i> . 2018 Aug 6;36(32 Pt A):4806-4815. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.057. Epub 2018 May 22. PMID: 29802000.	Brak badań uwzględnionych w niniejszej analizie
9	Miltz A, Price H, Shahmanesh M, Copas A, Gilson R. Systematic review and meta-analysis of L1-VLP-based human papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. <i>PLoS One</i> . 2014 Mar 3;9(3):e90348. doi: 10.1371/journal.pone.0090348. PMID: 24595046; PMCID: PMC3940851.	Brak badań uwzględnionych w niniejszej analizie
10	Secor AM, Driver M, Kharono B, Hergott D, Liu G, Barnabas RV, Dull P, Hawes SE, Drain PK. Immunogenicity of Alternative Dosing Schedules for HPV Vaccines among Adolescent Girls and Young Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Vaccines (Basel)</i> . 2020 Oct 20;8(4):618. doi: 10.3390/vaccines8040618. PMID: 33092049; PMCID: PMC7712330.	Brak badań uwzględnionych w niniejszej analizie
11	Tejada RA, Vargas KG, Benites-Zapata V, Mezones-Holguín E, Bolaños-Díaz R, Hernandez AV. Human papillomavirus vaccine efficacy in the prevention of anogenital warts: systematic review and meta-analysis. <i>Salud Publica Mex</i> . 2017 Jan-Feb;59(1):84-94. doi: 10.21149/77824. PMID: 28423114.	Brak badań uwzględnionych w niniejszej analizie
12	Willame C, Gadroen K, Bramer W, Weibel D, Sturkenboom M. Systematic Review and Meta-analysis of Postlicensure Observational Studies on Human Papillomavirus Vaccination and Autoimmune and Other Rare Adverse Events. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2020 Apr;39(4):287-293. doi: 10.1097/INF.0000000000002569. PMID: 31876615.	Brak badań uwzględnionych w niniejszej analizie
13	Sangar VC, Ghongane BB, Mathur G, Chowdhary AS. Safety and adverse events of prophylactic HPV vaccines among healthy women: A systematic review & meta analysis. <i>International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research</i> (2015) 6:4 (1779-1791). Date of Publication: 2015.	Brak badań uwzględnionych w niniejszej analizie
14	Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2018 Dec;17(12):1085-1091. doi: 10.1080/14760584.2018.1548282. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30495978.	Brak danych na temat przeszukiwanych baz danych
15	Bissett SL, Godi A, Jit M, Beddows S. Seropositivity to non-vaccine incorporated genotypes induced by the bivalent and quadrivalent HPV vaccines: A systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i> . 2017 Jul 13;35(32):3922-3929. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.028. Epub 2017 Jun 17. PMID: 28633892.	Przegląd wykonany na podstawie wyszukiwań w 1 bazie

Nr	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
16	Di Mario S, Basevi V, Lopalco PL, Balduzzi S, D'Amico R, Magrini N. Are the Two Human Papillomavirus Vaccines Really Similar? A Systematic Review of Available Evidence: Efficacy of the Two Vaccines against HPV. <i>J Immunol Res.</i> 2015;2015:435141. doi: 10.1155/2015/435141. Epub 2015 Aug 25. Erratum in: <i>J Immunol Res.</i> 2017;2017:4583487. PMID: 26380321; PMCID: PMC4562171.	Brak badań uwzględnionych w niniejszej analizie

15.2 Badania efektywności praktycznej

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań efektywności praktycznej dla interwencji (por. Tab. 99. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej).

Tab. 98. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Nr	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
1	Bielik J, Maruřáková E, Glogowski C. Monitoring of HPV vaccination effectiveness within European Union. <i>Value in Health</i> (2011) 14:7 (A555-A556). Date of Publication: November 2011.	Brak adekwatnych wyników, abstrakt konferencyjny opisujący przegląd
2	Enerly E, Berger S, Kjaer SK, Sundström K, Campbell S, Tryggvadóttir L, Munk C, Hortlund M; Thomas Group. Electronic address: thomas_group@merck.com, Joshi A, Saah AJ, Nygård M. Use of real-world data for HPV vaccine trial follow-up in the Nordic region. <i>Contemp Clin Trials.</i> 2020 May;92:105996. doi: 10.1016/j.cct.2020.105996. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32247041.	Kontynuacja badania klinicznego (V501-015; NCT00092534)
3	Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, Lindsay BR, Kuter BJ, Perez G, Dominiak-Felden G, Saah AJ, Drury R, Das R, Velicer C. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. <i>Clin Infect Dis.</i> 2016 Aug 15;63(4):519-27. doi: 10.1093/cid/ciw354. Epub 2016 May 26. PMID: 27230391; PMCID: PMC4967609.	Brak adekwatnych wyników, przegląd dotyczący programów profilaktycznych
4	Steben M, Tan Thompson M, Rodier C, Mallette N, Racovitan V, DeAngelis F, Stutz M, Rampakakis E. A Review of the Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada. <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada</i> (2018) 40:12 (1635-1645). Date of Publication: 1 Dec 2018.	Przegląd systematyczny
5	Tay SK, Hsu TY, Shcheprov A, Walia A, Kulkarni AS. The clinical and economic benefits of school-based quadrivalent HPV vaccination in Singapore. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2017 May;137(2):129-137. doi: 10.1002/ijgo.12126. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28190260.	Brak adekwatnych wyników. Model ekonomiczny
6	Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, Sings HL, Perez G, Haupt RM, Saah AJ, Lievano F, Velicer C, Drury R, Kuter BJ. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2015 Sep;34(9):983-91. doi: 10.1097/INF.0000000000000793. PMID: 26107345.	Brak adekwatnych wyników. Przegląd programów szczepień, brak danych do uwzględnienia w analizie
7	Sangar VC, Ghongane BB, Gupte R, Kesarkar R, Kalyan K, Chowdhary A. 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; PG: 437-442.	Badanie nosi znamiona badania klinicznego

15.3 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji (por. Tab. 100).

Tab. 99. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
1	Ault KA, Jaura EA, Kjaer SK, Iversen OE, Wheeler CM, Perez G, Tang GW. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. <i>International journal of cancer</i> 2011;128(6):1344-1353.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
2	Block SL. Quadrivalent hpv vaccine moderately efficacious in preventing HPV infection and related disease in women aged 24 to 45 years. <i>Journal of Clinical Outcomes Management</i> 2009;16(8):354-356.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
3	Cada DJ, Levien T, Baker DE. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine. <i>Hospital Pharmacy</i> 2006;41(12):1185-1192.	niewłaściwa metodyka badania – artykuł przeglądowy

Nr	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
4	Chen W, Zhao Y, Xie X, Liu J, Liao X, Shou Q, Zheng M, Saah AJ, Wei L, Qiao Y. Safety and efficacy of a quadrivalent HPV (QHPV) vaccine in Chinese women: Results of base study with 30-month follow-up. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> 2017;27(Supplement 4):136.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
5	Coates EE, Costner PJ, Nason MC, Herrin DM, Conant S, Herscovitch P, Koup, RA. Lymph Node Activation by PET/CT Following Vaccination With Licensed Vaccines for Human Papillomaviruses. <i>Clinical nuclear medicine</i> 2017;42(5):329-334.	niewłaściwe punkty końcowe – ocena węzłów chłonnych w badaniu PET
6	Das R. Effectiveness, immunogenicity, and safety of gardasil in pre-adolescents and adolescents-10 years of follow-up. <i>Journal of Adolescent Health</i> . 2016;58(2 SUPPL1):S10.	niewłaściwy typ publikacji – badanie jednoramienne
7	Donovan B1, Grulich AE. The quadrivalent HPV vaccine is effective prophylaxis against HPV-related external genital lesions in young men. <i>Evid Based Med</i> . 2011;16(5):157-8.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
8	Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, on behalf of the HPV-010 Study Group. 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.	niewłaściwe punkty końcowe – brak poszukiwanych PK
9	Ferris D, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Reisinger KS, Shou Q. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. <i>Pediatrics</i> . 2014;134(3):e657-e665.	niewłaściwy typ publikacji – badanie jednoramienne
10	Future I/II Study Group. 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>The BMJ</i> 2010;340:c3493.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
11	Garnock-Jones KP, Giuliano AR. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Types 6, 11, 16, 18 Vaccine: For the Prevention of Genital Warts in Males. <i>Drugs</i> . 2011;71(5):591-602.	niewłaściwa metodyka badania – artykuł przeglądowy
12	Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, De Serres G, Couillard M, Kraiden M, Ouakki M, Murphy D, Trevisan A, Dionne M. Immunogenicity of quadrivalent HPV and combined hepatitis A and B vaccine when co-administered or administered one month apart to 9-10 year-old girls according to 0-6 month schedule. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2014;10(8):2438-45.	niewłaściwa interwencja i komparator – 4HPV + HAV/HBV podawane równocześnie vs 4HPV + HAV/HBV podawane w odstępie miesiąca
13	Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, De Serres G, Craiden M, Ouakki M, Dionne M. The effect of a booster dose of quadrivalent or bivalent HPV vaccine when administered to girls previously vaccinated with two doses of quadrivalent HPV vaccine. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> . 2015;11(3):732-738.	niewłaściwy komparator – dawka przypominająca (3 dawka) 2vHPV u osób wcześniej szczepionych 4vHPV
14	Giuliano AR, Botha MH, Zeier M, Abrahamsen ME, Glashoff RH, Van der Laan LE, Taylor D. High HIV, HPV, and STI prevalence among young Western Cape, South African women: EVRI HIV prevention preparedness trial. <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i> 2015;68(2):227-235.	niewłaściwe punkty końcowe – brak poszukiwanych PK
15	Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, Nolan T, Marchant C, Radley D, Golm G, McCarroll K, Yu J, Esser MT, Vuocolo SC, Barr E. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. <i>J Infect Dis</i> . 2007;196(8):1153-62.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
16	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. <i>PLoS ONE</i> . 2015;10(10):e0140926.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
17	Goldstone S. Efficacy of the quadrivalent hpv vaccine to prevent anal intraepithelial neoplasia among young men who have sex with men. <i>Sexually Transmitted Infections</i> 2011;87(SUPPL1):A352.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt
18	Herrin DM1, Coates EE, Costner PJ, Kemp TJ, Nason MC, Saharia KK, Pan Y, Sarwar UN, Holman L, Yarnshchikov G, Koup RA, Pang YY, Seder RA, Schiller JT, Graham BS, Pinto LA, Ledgerwood JE. Comparison of adaptive and innate immune responses induced by licensed vaccines for Human Papillomavirus. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2014;10(12):3446-54.	niewłaściwe punkty końcowe – brak poszukiwanych PK
19	Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Vardas E, Garner EI. Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus (Type 6/11/16/18) Vaccine in Males 16 to 26 Years Old. <i>Clinical and Vaccine Immunology</i> 2012;19(2):261-267.	niewłaściwe punkty końcowe – brak poszukiwanych PK
20	Howard M, Lytwyn A. The HPV vaccine: An analysis of the FUTURE II study. <i>Canadian Family Physician</i> . 2007;53(12):2157-2159.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
21	Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw KL, Barr E. Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> . 2007;16(4):709-15.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
22	Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Lehtinen M, Steben M, Bosch X, Dillner J, Kurman RJ, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giacchetti KE, Lu S, Vuocolo S, Hesley TM, Haupt RM, Barr E. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent hpv vaccine. <i>Vaccine</i> . 2008;26(52):6844-51.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
23	Lazcano-Ponce E, Pérez G, Cruz-Valdez A, Zamilpa L, Aranda-Flores C, Hernández-Neyarez P, Sattler C. Impact of a quadrivalent HPV6/11/16/18 vaccine in Mexican women: public health implications for the region. <i>Archives of medical research</i> . 2009;40(6):514-524.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
24	Lehtinen M, Apter D, Baussano I, Eriksson T, Natunen K, Paavonen J, Vänskä S, Bi D, David MP, Datta S, Struyf F, Jenkins D, Pukkala E, Garnett G, Dubin G. Characteristics of a cluster-randomized phase IV human papillomavirus vaccination effectiveness trial. <i>Vaccine</i> . 2015;33(10):1284-90.	niewłaściwa interwencja i komparator – 2vHPV + HBV

Nr	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
25	Majewski S, Bosch FX, Dillner J, Iversen OE, Kjaer SK, Muñoz N, Olsson SE, Paavonen J, Sigurdsson K, Bryan J, Esser MT, Giacoletti K, James M, Taddeo F, Vuocolo S, Barr E. The impact of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) virus-like particle vaccine in European women aged 16 to 24. <i>J Eur Acad Dermatol. Venereol.</i> 2009;23(10):1147-55.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
26	Matys K, Mallary S, Bautista O, Vuocolo S, Manalastas R, Pitisuttithum P, Saah A. Mother-Infant Transfer of Anti-Human Papillomavirus (HPV) Antibodies following Vaccination with the Quadrivalent HPV (Type 6/11/16/18) Virus-Like Particle Vaccine. <i>Clinical and Vaccine Immunology.</i> 2012;19(6):881-885.	niewłaściwe punkty końcowe – brak poszukiwanych PK
27	NCT01862874. Efficacy and Tolerability Study of V501 in Japanese Males (V501-122). 2013. https://clinicaltrials.gov/show/nct01862874 .	brak wyników
28	NCT01928225. Randomized, Double Blind Trial of the Quadrivalent hpv vaccine to Improve Responses to LEEP Treatment of Cervical HSIL. 2013. https://clinicaltrials.gov/show/nct01928225 .	brak wyników
29	NCT03296397. Efficacy of Quadrivalent hpv vaccine to Prevent Relapses of Genital Warts After Initial Therapeutic Response. 2017. https://clinicaltrials.gov/show/nct03296397 .	brak wyników
30	Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Iversen OE, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Elstrom A, Elfgrén K, von Krogh G, Lehtinen M, Paavonen J, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E. 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):4931-9.	niewłaściwa interwencja – podawanie dawki prowokacyjnej 4vHPV (4 dawka szczepionki w ramieniu interwencji oraz 1 dawka szczepionki w ramieniu placebo)
31	Pedersen C, Breindahl M, Aggarwal N, Berglund J, Oroszlán G, Silfverdal SA, Szűts P, O'Mahony M, David MP, Dobbelaere K, Dubin G, Descamps D. Randomized trial: immunogenicity and safety of coadministered human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and combined hepatitis A and B vaccine in girls. <i>J Adolesc Health.</i> 2012;50(1):38-46.	niewłaściwa interwencja i komparator – 2vHPV+HAB. vs 2vHPV vs HAB.
32	Perez G, Lazzano-Ponce E, Hernandez-Avila M, García PJ, Muñoz N, Villa LL, Bryan J, Taddeo FJ, Lu S, Esser MT, Vuocolo S, Sattler C, Barr E. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. <i>Int J Cancer.</i> 2008;122(6):1311-8.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
33	Salonia A. Re: Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against human papillomavirus infection and disease in males. <i>European Urology.</i> 2012;61(5):1066-1067.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
34	Sangar VC, Ghongane BB, Gupte R, Kesarkar R, Kalyan K, Chowdhary A. 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.	niewłaściwa metodyka badania – badanie obserwacyjne
35	Sudenga SL, Torres BN, Botha MH, Zeier M, Abrahamsen ME, Glashoff RH, Taylor DCervical HPV natural history among young Western Cape, South African women: The randomized control EVRI Trial <i>Journal of Infection</i> 2016;72(1):60-69.	niewłaściwe punkty końcowe – brak poszukiwanych PK
36	Sudenga SL, Torres BN, Botha MH, Zeier M, Abrahamsen ME, Glashoff RH, Taylor DHPV serostatus pre-and post-vaccination in a randomized phase II preparedness trial among young Western Cape, South African women: The evri trial <i>Papillomavirus Research</i> 2017;3:50-56	niewłaściwe punkty końcowe – brak poszukiwanych PK
37	Velicer C, Zhu X, Vuocolo S, Liaw KL, Saah A. Prevalence and incidence of HPV genital infection in women. <i>Sex Transm Dis.</i> 2009;36(11):696-703.	niewłaściwa metodyka badania – analiza epidemiologiczna
38	Villa LL, Perez G, Kjaer SK, Paavonen J, Lehtinen M, Muñoz N, Sigurdsson K, Hernandez-Avila M, Iversen OE, Thoresen S, Garcia PJ, Majewski S, Eng HT, Bosch FX, Dillner J, Olsson S-E, Ault KA, Brown DR, Ferris DG, Koutsky LA, Kurman RJ, Myers ER, Barr E, Boslego J, Bryan J, Esser MT, Hesley TM, Nelson M, Railkar R, James M, Sattler C, Taddeo FJ, Thornton AR, Vuocolo SC. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. <i>J Infect Dis.</i> 2007;196(10):1438-46.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
39	Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, Guris D. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. <i>The New England Journal of Medicine.</i> 2011;364(5):401-411.	niewłaściwa populacja - mężczyźni w wieku 16 - 26 lat
40	Goldstone SE, Jessen H, Palefsky JM, Giuliano AR, Moreira ED Jr, Vardas E, Aranda C, Hillman RJ, Ferris DG, Coutlee F, Marshall JB, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D, Garner E. Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males. <i>Vaccine.</i> 2013;31(37):3849-55.	niewłaściwa populacja - mężczyźni w wieku 16 - 26 lat
41	Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira Jr ED, Aranda C, Jessen H, Marshall JB. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. <i>New England Journal of Medicine.</i> 2011;365(17):1576-1585.	niewłaściwa populacja - mężczyźni w wieku 16 - 26 lat
42	Hillman RJ. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine against HPV-related genital disease and infection in HIV negative young men. <i>Sexual Health.</i> 2009;6(4):357.	niewłaściwa populacja - mężczyźni w wieku 16 - 26 lat
43	Moreira ED, Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Aranda C, Jessen H, Garner EI. Safety and reactogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 viral-like-particle vaccine in older adolescents and young adults. <i>Human Vaccines.</i> 2011;7(7):768-775.	niewłaściwa populacja - mężczyźni w wieku 16 - 26 lat
44	Li R, Li Y, Radley D, Liu Y, Huang T, Sings HL, Zhang L, Wang W, Zhong X, Saah AJ. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females. <i>Vaccine.</i> 2012;30(28):4284-4291.	niewłaściwa populacja - mężczyźni w wieku 9 - 15 lat oraz kobiety w wieku 9 - 45 lat, brak wyników dla subpopulacji

Nr	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
45	NCT00496626. An Immunogenicity and Safety Study of Gardasil® in Chinese Subjects (V501-030)(COMPLETED). 2007. https://clinicaltrials.gov/show/nct00496626 .	niewłaściwa populacja - mężczyźni w wieku 9 - 15 lat oraz kobiety w wieku 9 - 45 lat
46	Folschweiller N, Teixeira J, Joshi S, Goldani LZ, Supparatpinyo K, Basu P, Chotpitayasunondh T, Chetchotisakd P, Ruxrungtham K, Roteli-Martins C, Grinsztejn B, Quintana SM, Kumarasamy N, Poongulali S, Kulkarni V, Lin L, Datta SK, Descamps D, Dodet M, Dubin G, Friel D, Hezareh M, Karkada N, Meric Camilleri D, Poncelet S, Salaun B, Tavares-da-Silva F, Thomas-Jooris F, Struyf F. Immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 and HPV-6/11/16/18 human papillomavirus vaccines in asymptomatic young women living with HIV aged 15-25 years: A phase IV randomized comparative study. <i>EclinicalMedicine</i> . 2020 May 25;23:100353.	niewłaściwa populacja w badaniu - pacjenci z HIV
47	Kelly H, Faust H, Chikandiwa A, Ngou J, Weiss HA, Segondy M, Dillner J, Delany-Moretlwe S, Mayaud P. Human Papillomavirus Serology Among Women Living With HIV: Type-Specific Seroprevalence, Seroconversion, and Risk of Cervical Reinfection. <i>J Infect Dis</i> . 2018 Aug 14;218(6):927-936.	niewłaściwa populacja w badaniu - pacjenci z HIV
48	Lazcano-Ponce E, Torres-Ibarra L, Cruz-Valdez A, Salmerón J, Barrientos-Gutiérrez T, Prado-Galbarro J, Stanley M, Muñoz N, Herrero R, Hernández-Ávila M. Persistence of Immunity When Using Different Human Papillomavirus Vaccination Schedules and Booster-Dose Effects 5 Years After Primary Vaccination. <i>J Infect Dis</i> . 2019 Jan 1;219(1):41-49.	niewłaściwa metoda badania - badanie nierandomizowane, niezasłepione
49	Latsuzbaia A, Arbyn M, Weyers S, Mossong J. Human papillomavirus vaccination coverage in Luxembourg - Implications of lowering and restricting target age groups. <i>Vaccine</i> . 2018 Apr 25;36(18):2411-2416.	niewłaściwa metoda badania - badanie obserwacyjne
50	Zurek Munk-Madsen M, Toft L, Kube T, Richter R, Ostergaard L, Søgaard OS, Tolstrup M, Kaufmann AM. Cellular immunogenicity of human papillomavirus vaccines Cervarix and Gardasil in adults with HIV infection. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2018 Apr 3;14(4):909-916.	niewłaściwa populacja w badaniu - pacjenci z HIV
51	Nicoli F, Mantelli B, Gallerani E, Telatin V, Bonazzi I, Marconi P, Gavioli R, Gabrielli L, Lazzarotto T, Barzon L, Palù G, Caputo AA. HPV-Specific Systemic Antibody Responses and Memory B Cells are Independently Maintained up to 6 Years and in a Vaccine-Specific Manner Following Immunization with Cervarix and Gardasil in Adolescent and Young Adult Women in Vaccination Programs in Italy. <i>Vaccines (Basel)</i> . 2020 Jan 14;8(1):26.	niewłaściwa metoda badania - badanie obserwacyjne
52	Sampson JN, Hildesheim A, Herrero R, Gonzalez P, Kreimer AR, Gail MH. Design and statistical considerations for studies evaluating the efficacy of a single dose of the human papillomavirus (HPV) vaccine. <i>Contemp Clin Trials</i> . 2018 May;68:35-44.	niewłaściwa metoda badania - projekt badania
53	Sauvageau C, Panicker G, Unger ER, De Serres G, Schiller J, Ouakki M, Gilca V. Priming effect of bivalent and quadrivalent vaccine for HPV 31/33/45/52: an exploratory analysis from two clinical trials. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2020 Mar 3;16(3):590-594	niewłaściwa interwencja - podanie 9wHPV po wcześniejszym podaniu 2wHPV lub 4wHPV
54	Toh ZQ, Cheow KWB, Russell FM, Hoe E, Reyburn R, Fong J, Tuivaga E, Ratu FT, Nguyen CD, Matanitobua S, Reitsma A, Tabrizi SN, Garland SM, Mulholland EK, Licciardi PV. Cellular Immune Responses 6 Years Following 1, 2, or 3 Doses of Quadrivalent HPV Vaccine in Fijian Girls and Subsequent Responses to a Dose of Bivalent HPV Vaccine. <i>Open Forum Infect Dis</i> . 2018 Jun 20;5(7):ofy147.	niewłaściwa metoda badania - badanie obserwacyjne
55	Latsuzbaia A, Arbyn M, Tapp J, Fischer M, Weyers S, Pesch P, Mossong J. Effectiveness of bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccination in Luxembourg. <i>Cancer Epidemiol</i> . 2019 Dec;63:101593.	niewłaściwa metoda badania - badanie obserwacyjne
56	NCT01456715. Immunogenicity of Gardasil and Twinrix and the Effect of a Dose of Gardasil or Cervarix Given 42 Months Later. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01456715?term=NCT01456715&draw=2&rank=1 .	brak wyników
57	NCT01914367. Study of the Molecular Mechanisms Underlying the Cross-neutralizing Capacity of AS04-adjuvanted HPV Vaccine (Cervarix®) in Comparison With the Aluminiumhydroxyphosphate Sulphate Adjuvanted HPV Vaccine (Gardasil®) (HPVXneutra001). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01914367?term=NCT01914367&draw=2&rank=1 .	brak wyników
58	NCT01461993. A Clinical Trial to Study the Safety, Tolerance and Immunogenic Response to Gardasil and Bivalent rLP2086 Vaccine When Given at the Same Time to Children Between the Ages of 11 and 17. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01461993?term=NCT01461993&draw=2&rank=1 .	niewłaściwy komparator - rlp 2086 (Trumenba)
59	EUCTR2016-002083-13-GB. An observational follow up study of a randomised parallel group phase IV study to evaluate the duration of the immune response to vaccine and non-vaccine HPV types in UK adolescent females who received either Cervarix or Gardasil Human Papillomavirus (HPV) vaccines. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002083-13/results#endPointsSection .	niewłaściwa metoda badania - badanie obserwacyjne
60	EUCTR2008-006773-32-GB. A Phase IV, randomised study to evaluate the immune responses of UK adolescent girls receiving Cervarix(TM) or Gardasil(TM) Human Papillomavirus vaccines - RCT of immune response in UK adolescent girls to HPV vaccines. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006773-32/GB .	brak wyników
61	NCT02834637. A Dose Reduction Immunobridging and Safety Study of Two HPV Vaccines in Tanzanian Girls (DoRIS). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02834637?term=NCT02834637&draw=2&rank=1	brak wyników
62	ACTRN12608000339358. Pilot efficacy bridging study of two human papillomavirus vaccines administered intradermally and intramuscularly. https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ID=82825 .	brak wyników

Nr	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
63	CTRI/2013/11/004140. To assess potential hazards, including immediate adverse events after bivalent and quadrivalent HPV vaccines immunizations in healthy Indian women aged 18-25 years. http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pdf_generate.php?trialid=5969&EncHid=&modid=&compid=%27,%275969&dt%27 .	brak wyników
64	EUCTR2011-002035-26-SE. Immunogenicity and safety study of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV vaccine (GSK-580299) and Merck's Gardasil® vaccine when administered according to alternative 2-dose schedules in 9-14 years old females. https://apps.who.int/trialsearch/NoAccess.aspx?aspxerrorpath=/trialsearch/Trial2.aspx	brak dostępu do wyników badań w bazie WHO
65	Bosch FX, Castellsague X, de Sanjose S. Prophylactic human papillomavirus vaccines. Cancer and chemotherapy reviews, 2008, 3(1), 23-34.	brak dostępu do publikacji
66	Ferris DG, Samakoses R, Block SL, Lazzano-Ponce E, Restrepo JA, Mehlsen J, Chatterjee A, Iversen OE, Joshi A, Chu JL, Krick AL, Saah A, Das R. 4-Valent Human Papillomavirus (4VHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years. Pediatrics. 2017 Dec;140(6):e20163947.	niewłaściwa metodyka badania - badanie crossover
67	Lai L, Ault K, Roupheal N, Beck A, Dornjahn B, Xu Y, Anderson EJ, Cheng A, Nakamura A, Hoagland RJ, Kelley C, Edupuganti S, Mask K, Nesin M, Unger ER, Panicker G, David H, Mulligan MJ. Duration of Cellular and Humoral Responses after Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination in Healthy Female Adults with or without Prior Type 16 and/or 18 Exposure. Vaccines (Basel). 2020 Jun 30;8(3):348.	niewłaściwa metodyka badania - badanie obserwacyjne
68	Zhao Ch, Wei L, Li J, Zhao Y, Li M, Long-Term Efficacy of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Chinese Women During 10 Years of Follow-up. Peking University People's Hospital. Journal of Lower Genital Tract Disease. 2020 Apr, 1(24):1.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt
69	Donken R, Dobson SRM, Marty KD, Cook D, Sauvageau Ch, Gilca V, Dionne M, McNeil S, Mel Krajden M, Money D, Kellner J, Scheifele DW, Köllmann T, Bettinger JA, Liu S, Singer J, Naus M, Sadarangani M, Ogilvie GS. Immunogenicity of 2 and 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine up to 120 Months Postvaccination: Follow-up of a Randomized Clinical Trial. Clinical Infectious Diseases. 2020 Aug, 4(71): 1022-1029.	niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy schematu 2-dawkowego oraz 3-dawkowego Gardasilu (brak grupy kontrolnej lub komparatora)
70	EUCTR2012-004007-13-DE. This study will examine the hypothesis that Gardasil® vaccination might prevent recurrence of genital warts (condylomata acuminata) caused by human papilloma virus (HPV) type 6 or 11. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004007-13-DE .	brak dostępu do wyników badań w bazie WHO
71	EUCTR2014-004581-16-Outside-EU/EEA. An Immunogenicity and Safety Study of GARDASIL™ in Chinese Female Subjects Aged 9 to 45 Years and Male Subjects Aged 9 to 15 Years. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004581-16-Outside-EU/EEA .	brak dostępu do wyników badań w bazie WHO
72	EUCTR2007-003528-39-SE. An International Study of an HPV Vaccine in 16- to 26-Year-Old Women. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003528-39/results .	niewłaściwy komparator - Gardasil 9
73	NCT01824537. Transmission Reduction and Prevention With HPV Vaccination (TRAP-HPV) Study. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01824537?term=NCT01824537&draw=2&rank=1 .	niewłaściwa interwencja i komparator - Gardasil 9 i szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A
74	Das, R. Effectiveness, Immunogenicity, and Safety of Gardasil™ in Pre-Adolescents and Adolescents - 10 Years of Follow-Up. Journal of Adolescent Health (2016) 58(2), S10.	suplement do publikacji wykluczonej z niniejszego opracowania
75	Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Kashi AM, Taghipour-Zahir S, Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. BMC Public Health. 2020;20(1):274. Published 2020 Feb 27.	niewłaściwa populacja - kobiety z śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy w wieku > 22 lat
76	Huang Z, He J, Su J, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Chinese females aged 9 to 26 years: A phase 3, open-label, immunobridging study. Vaccine. 2021 Jan;39(4):760-766.	niewłaściwa metodyka badania - badanie niezasłепione; jednoramienne.
77	Sauvageau C, Gilca V, Donken R, Fan S.Y, Ogilvie G, Dobson S. The immune response to a two-dose schedule of quadrivalent HPV vaccine in 9-13-year-old girls: Is it influenced by age, menarche status or body mass index? Vaccine 2019 Nov; 37(49):7203-7206.	niewłaściwa metodyka badania - analiza post-hoc
78	Sakamoto M, Miyagi E, Sumi Y, Aisaka K, Kuno N, Nagano H, Asahara S, Han SR, Wakana A, Murata S, Sawata M, Tanaka Y. Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women. J Infect Chemother. 2019 Jul;25(7):520-525.	niewłaściwa metodyka badania - badanie jednoramienne
79	Giuliano AR, Jura EA, Garland SM, Huh WK, Iversen OE, Kjaer SK, Ferenczy A, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Bautista OM, Moeller E, Ritter M, Shields C, Luxembourg A. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. Gynecol Oncol. 2019 Jul;154(1):110-117.	niewłaściwa metodyka badania - przegląd wtórny
80	Markowitz LE, Naleway AL, Lewis RM, Crane B, Querec TD, Weinmann S, Steinau M, Unger ER. Declines in HPV vaccine type prevalence in women screened for cervical cancer in the United States: Evidence of direct and herd effects of vaccination. Vaccine. 2019 Jun 27;37(29):3918-3924.	brak wyników

Nr	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
81	Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, Wakana A, Sawata M, Tanaka Y. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. <i>Vaccine</i> . 2019 Mar 14;37(12):1651-1658.	niewłaściwa populacja - mężczyźni
82	Huang T, Liu Y, Li Y, et al. Evaluation on the persistence of anti-HPV immune responses to the quadrivalent HPV vaccine in Chinese females and males: Up to 3.5 years of follow-up. <i>Vaccine</i> . 2018 Mar;36(11):1368-1374.	niewłaściwa metodyka badania - badanie obserwacyjne
83	Widdice, Unger E, Panicker G, Hoagland, Callahan S, Jackson L, Berry A, Kotloff K, Frey S; Harrison C, Pahud B, Edwards K, Mulligan M, Sudman J, Bernstein D. Antibody responses among adolescent females receiving two or three quadrivalent human papillomavirus vaccine doses at standard and prolonged intervals. <i>Vaccine</i> (2018) 36:6 (881-889). Date of Publication: 1 Feb 2018.	niewłaściwe ramiona badania - porównanie 4 różnych schematów dawkowania 4VHPV
84	Hidalgo-Tenorio C, Pasquau J, Omar-Mohamed M, Sampedro A, López-Ruz MA, López Hidalgo J, Ramírez-Taboada J. Effectiveness of the Quadrivalent HPV Vaccine in Preventing Anal \geq HSILs in a Spanish Population of HIV+ MSM Aged > 26 Years. <i>Viruses</i> . 2021 Jan 20;13(2):144.	niewłaściwa populacja w badaniu - pacjenci z HIV
85	Firnhaber C, Swarts A, Jezile V, Mulongo M, Goeieman B, Williams S, Faesen M, Michelow P, Wilkin T. HPV Vaccination Prior to Loop Electrosurgical Excision Procedure does not Prevent Recurrent Cervical High Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Women Living with HIV: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. <i>Clin Infect Dis</i> . 2020 Sep 25;ciaa1456.	niewłaściwa populacja w badaniu - pacjenci z HIV
86	Gilson R, Nugent D, Bennett K, Doré CJ, Murray ML, Meadows J, Haddow LJ, Lacey C, Sandmann F, Jit M, Soldan K, Tetlow M, Caverly E, Nathan M, Copas AJ. Imiquimod versus podophyllotoxin, with and without human papillomavirus vaccine, for anogenital warts: the HIPvac factorial RCT. <i>Health Technol Assess</i> . 2020 Sep;24(47):1-86.	niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy schematu dawkowania 4VHPV z imikwimodem
87	Miao Y, Mzolo T, Pellegrini M. Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine When Co-Administered with Tetanus-Reduced Diphtheria-Acellular Pertussis and Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccines in Healthy Adolescents: Results from a Randomized, Observer-Blind, Controlled Trial. <i>Infect Dis Ther</i> . 2019 Sep;8(3):335-341.	niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy schematu dawkowania 4VHPV4 + Tdap + MenACWY oraz 4VHPV4 + Tdap + placebo
88	Lazcano-Ponce E, Carnalla-Cortés M, Barrientos-Gutiérrez T, Torres-Ibarra L, Cruz-Valdez A, Salmerón J, Hernández-Ávila M. The effect of a booster dose of HPV tetravalent vaccine after 51 months: implications for extended vaccination schedules. <i>Salud Publica Mex</i> . 2018 Nov-Dic;60(6):666-673. English.	niewłaściwe ramiona badania - porównanie 2 różnych schematów dawkowania 4VHPV
89	Murray ML, Meadows J, Doré CJ, Copas AJ, Haddow LJ, Lacey C, Jit M, Soldan K, Bennett K, Tetlow M, Nathan M, Gilson R. Human papillomavirus infection: protocol for a randomised controlled trial of imiquimod cream (5%) versus podophyllotoxin cream (0.15%), in combination with quadrivalent human papillomavirus or control vaccination in the treatment and prevention of recurrence of anogenital warts (HIPvac trial). <i>BMC Med Res Methodol</i> . 2018 Nov 6;18(1):125.	niewłaściwe ramiona badania - badanie dotyczy schematu dawkowania imikwimodu (5%) w porównaniu z podofilotoksyną (0,15%), w połączeniu z 4VHPV lub szczepieniem kontrolnym
90	Mugo NR, Eckert L, Magaret AS, Cheng A, Mwaniki L, Ngure K, Celum C, Baeten JM, Galloway DA, Wamalwa D, Wald A. Quadrivalent HPV vaccine in HIV-1-infected early adolescent girls and boys in Kenya: Month 7 and 12 post vaccine immunogenicity and correlation with immune status. <i>Vaccine</i> . 2018 Nov 12;36(46):7025-7032.	niewłaściwa populacja w badaniu - pacjenci z HIV
91	Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, Leon-Cruz JT, Godfrey C, Chiao EY, Bastow B, Webster-Cyriaque J, Feng Q, Dragavon J, Coombs RW, Presti RM, Saah A, Cranston RD. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. <i>Clin Infect Dis</i> . 2018 Oct 15;67(9):1339-1346.	niewłaściwa populacja w badaniu - pacjenci z HIV
92	Cranston RD, Cespedes MS, Paczuski P, Yang M, Coombs RW, Dragavon J, Saah A, Godfrey C, Webster-Cyriaque JY, Chiao EY, Bastow B, Wilkin T; ACTG 5298 Study Team. High Baseline Anal Human Papillomavirus and Abnormal Anal Cytology in a Phase 3 Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals Older Than 26 Years: ACTG 5298. <i>Sex Transm Dis</i> . 2018 Apr;45(4):266-271.	niewłaściwa populacja w badaniu - pacjenci z HIV
93	Huang T, Liu Y, Li Y, Liao Y, Shou Q, Zheng M, Liao X, Li R. Evaluation on the persistence of anti-HPV immune responses to the quadrivalent HPV vaccine in Chinese females and males: Up to 3.5 years of follow-up. <i>Vaccine</i> . 2018 Mar 7;36(11):1368-1374.	niewłaściwa populacja - mężczyźni w wieku 9 - 15 lat oraz kobiety w wieku 9 - 45 lat, brak wyników dla subpopulacji

16 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 101 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 100. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT, ang. <i>randomised controlled trial</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i>).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (CCT, ang. <i>clinical controlled trial</i>).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT – kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT – pragmatyczna próba kliniczna; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

17 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczącego szczepionki Gardasil® [URPL]. Na ww. stronie odnaleziono informację Europejskiej Agencji Leków odnośnie szczepień przeciwko HPV [EMA 2015].

Zgodnie z komunikatem z dnia 20 listopada 2015 r., EMA zakończyła przegląd danych, związanych ze zgłoszeniami dwóch zespołów: kompleksowego zespołu bólu regionalnego (CRPS, ang. *complex regional pain syndrome*) i zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej (POTS, ang. *postural orthostatic tachycardia syndrome*) u młodych kobiet po podaniu szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego. 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.

W dokumencie zawarto następujące informację do osób wykonujących zawód medyczny:

- W ramach rutynowego monitorowania zgłoszeń działań niepożądanych, pojawiły się wątpliwości co do potencjalnego związku między zastosowaniem szczepionek HPV, a występowaniem zespołów CRPS i POTS.
- CRPS jest definiowany jako stały ból nieproporcjonalny do wywołującego wydarzenia (zazwyczaj uraz lub unieruchomienie kończyny), oraz jest wiązany ze zmianami czuciowymi, związanymi z wydzielaniem potu, motorycznymi i dystroficznymi. Zazwyczaj ogranicza się do jednej kończyny.
- Pacjenci cierpiący na POTS zazwyczaj wykazują odbiegające od normy przyspieszenie pracy serca podczas wstawania, bez niedociśnienia ortostatycznego. Towarzyszą temu objawy (np. zawroty głowy, omdlenia, osłabienie, bóle głowy, przewlekłe bóle, objawy układu pokarmowego i zmęczenie), które różnią się w zależności od pacjentów.
- Objawy, w szczególności zespołu POTS, mogą nakładać się na inne choroby, np. zespół przewlekłego zmęczenia, a pacjenci mogą mieć zarówno zdiagnozowany zespół przewlekłego zmęczenia, jak i POTS.
- Dostępne dane szacunkowe sugerują, że w ogólnej populacji, każdego roku, ok. 150 dziewcząt i młodych kobiet na milion, w wieku od 10 do 19 lat może zachorować na CRPS, a co najmniej 150 dziewcząt i młodych kobiet na milion może zachorować na POTS.
- Przegląd danych nie wykazał żadnych dowodów na to, żeby częstość występowania tych objawów u dziewcząt zaszczepionych odbiegała od normy dla tej grupy wiekowej, nawet biorąc pod uwagę, że nie wszystkie przypadki działań niepożądanych są zgłaszane i że część zgłoszeń nie spełnia kryteriów klinicznych dla tych objawów. Biorąc pod uwagę, że wiele zgłoszeń ma cechy zespołu przewlekłego zmęczenia, wzięto także pod uwagę dane z dużego opublikowanego badania, które nie wykazało związku między zespołem przewlekłego zmęczenia, a szczepionkami HPV.
- Wobec powyższego, nie zaleca się wprowadzania zmian w drukach informacyjnych lub w stosowaniu szczepionek przeciwko HPV. Korzyści ze stosowania szczepionek HPV nadal przeważają nad ryzykiem. Oczekuje się, że stosowanie tych szczepionek zapobiegnie wielu przypadkom raka szyjki macicy, jak i innym nowotworom i chorobom wywołanym przez HPV.

EMA/EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV (produkt Gardasil®) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do marca 2021 roku odnotowano ogółem 18 501 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Gardasil®. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji kobiet w wieku od 12 do 17 lat. Większość raportowanych zdarzeń dotyczyła zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zranień, zatruc i powikłań proceduralnych, zaburzeń tkanki skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzeń psychicznych.

FDA/MedWatch

Informacje na temat bezpieczeństwa 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV (produkt Gardasil®) odnaleziono na stronie amerykańskiej Agencji Żywości i Leków [MedWatch]. Na stronie internetowej opublikowano wpis dotyczący stanowiska FDA (ang. *Food & Drug Administration*) i CDC (ang. *U.S. Centers for Disease Control and Prevention*) w sprawie bezpieczeństwa produktu Gardasil.

Raport z sierpnia 2009 r., w którym dokonano przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki Gardasil w odniesieniu do wybranych zdarzeń niepożądanych, które zostały zgłoszone do systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych dotyczących szczepionek (VAERS, ang. *Vaccine Adverse Event Reporting System*), dotyczył okresu począwszy od uzyskania pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu (czerwiec 2006) do 31 grudnia 2008 r. W artykule opisano 12 424 zgłoszenia zdarzeń niepożądanych po szczepieniu Gardasilem. Spośród nich 772 dotyczyło poważnych zdarzeń (6,2% zgłoszeń), a pozostałe 11 652 (93,8%) zaklasyfikowano jako nieciężkie. W VAERS większy odsetek zgłoszeń szczepionki Gardasil dotyczył omdleń i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu z innymi szczepionkami, jednak żadne ze zdarzeń niepożądanych w przeglądzie bezpieczeństwa nie było zgłaszane z częstością (liczba zdarzeń niepożądanych / liczba podanych dawek) większą niż oczekiwana w populacji w tym wieku i tej płci oraz z innymi znanymi czynnikami przyczyniającymi się do tych zdarzeń niepożądanych. FDA i CDC stwierdzają, że Gardasil jest bezpieczną i skuteczną szczepionką. FDA i CDC kontynuują monitorowanie bezpieczeństwa tej szczepionki, mając na uwadze zdrowie i bezpieczeństwo publiczne.

DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV (produkt Gardasil®) [DrugLib].

WHO/ Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV (produkt Gardasil®) [Uppsala Monitoring Centre].

18 Aneks 6. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania (por. Tab. 102) ocenionych w skali AMSTAR 2.

Tab. 101. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości opracowań wtórnych	Aldakak 2021	Bergman 2019	Gonçalves 2014	Ogawa 2017
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach). 	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu. 	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań. 	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), 	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak

Ocena jakości opracowań wtórnych	Aldakak 2021	Bergman 2019	Gonçalves 2014	Ogawa 2017
<ul style="list-style-type: none"> • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania. 				
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza. 	Tak	Tak		Tak
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza. 	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	Nie	Tak	Tak	Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up). 	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p>	Tak	Tak	Nie	Tak

Ocena jakości opracowań wtórnych	Aldakak 2021	Bergman 2019	Gonçalves 2014	Ogawa 2017
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieukrytej alokacji, oraz braku zasłepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> czynników zakłócających, oraz błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. 				
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	Tak	Tak	Nie	Nie
<p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, 	Tak	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości opracowań wtórnych	Aldakak 2021	Bergman 2019	Gonçalves 2014	Ogawa 2017
<ul style="list-style-type: none"> osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie. 				
<p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku. 	Tak	Tak	Nie	Tak
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki. 	Tak	Tak	Nie	Tak
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu. 	Tak	Tak	Nie	Tak
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>	Nie	Tak	Nie	Nie
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów. 	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p>	Wysoka	Wysoka	Umiarkowana	Umiarkowana

Ocena jakości opracowań wtórnych	Aldakak 2021	Bergman 2019	Gonçalves 2014	Ogawa 2017
<p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) • Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) • Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) • Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) • Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) • Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15) <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. • Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. • Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. • Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>				

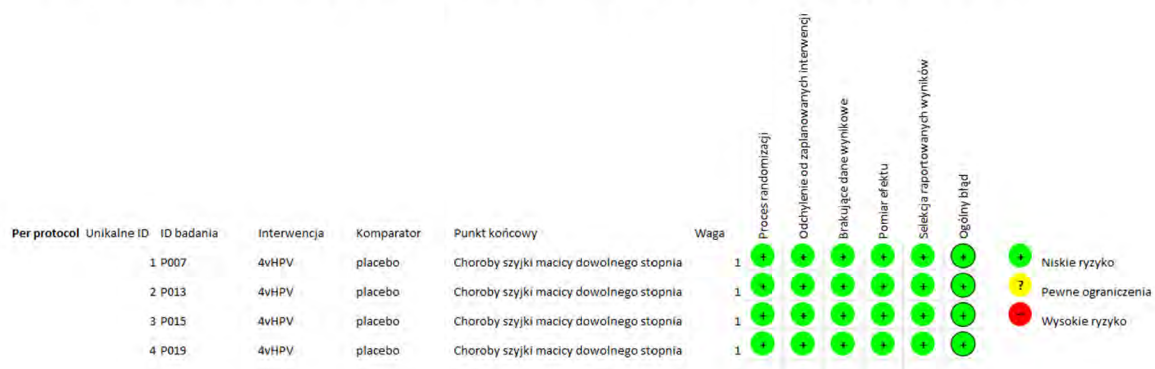
Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 31.07.2020 r.].

19 Aneks 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

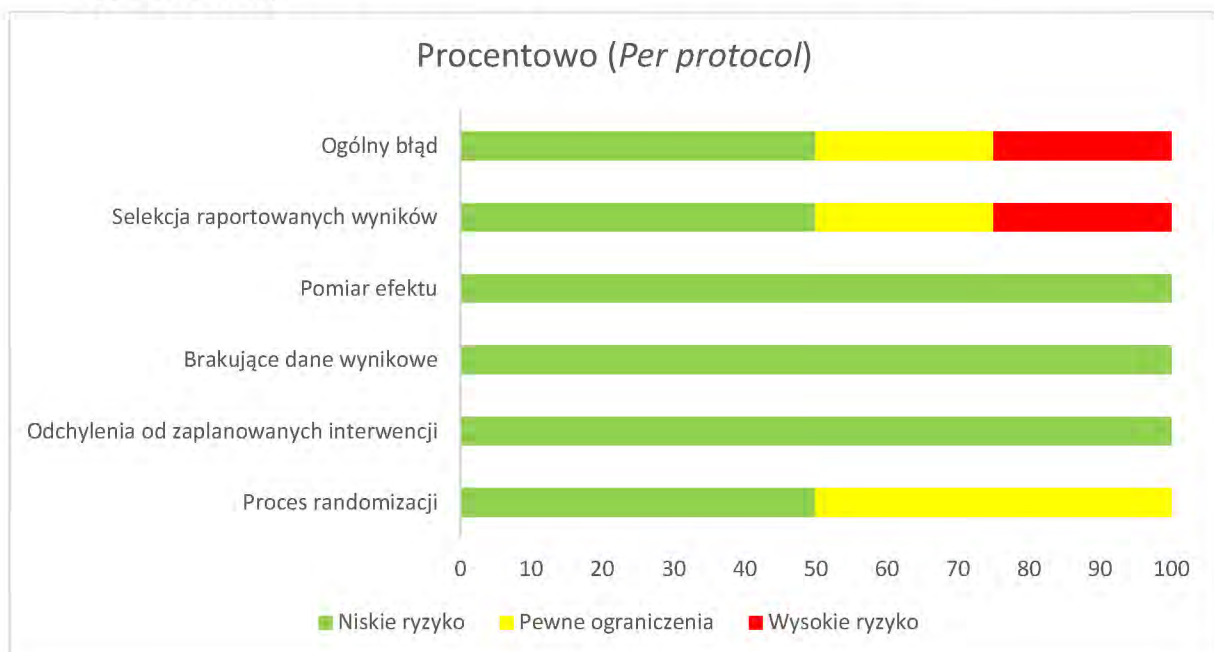
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 4.1.5.

Poniżej, na Rys. 90, Rys. 91, Rys. 92 i Rys. 93 przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiciu na poszczególne punkty końcowe, domeny oraz sumarycznie.

Rys. 90. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - choroby szyjki macicy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18).



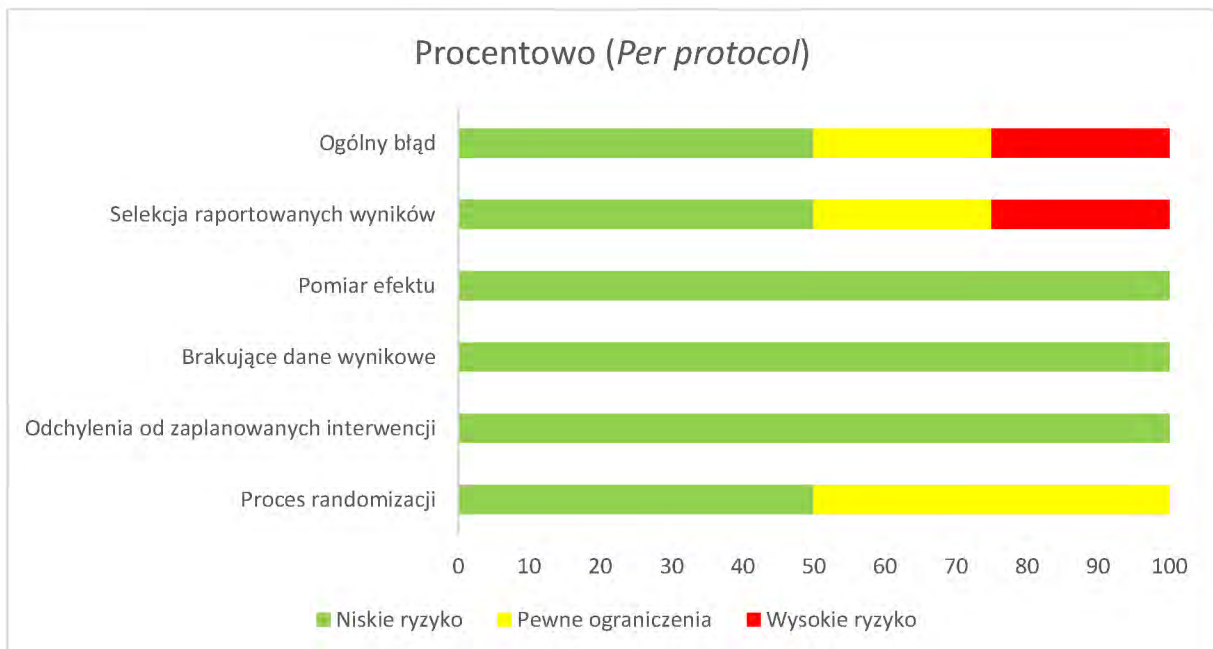
Rys. 91. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo - choroby szyjki macicy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18).



Rys. 92. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - choroby sromu i pochwy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18).



Rys. 93. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo - choroby sromu i pochwy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18).



20 Aneks 8. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

20.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 103).

Tab. 102. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
4vHPV vs placebo	
Kang 2008 (P023)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dziewczęta w wieku 9-15 lat, przed inicjacją seksualną, • zdrowe kobiety w wieku 16-23 lata (liczba partnerów seksualnych w ciągu życia wynosząca od 0 do 3). <p>Kryteria wykluczenia: wszyscy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze szczepienie przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV), • uczulenie na jakikolwiek składnik szczepionki (aluminium, drożdże, Benzonase®), • małopłytkowość, • przyjęcie krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu 6 miesięcy poprzedzających wstrzyknięcie i immunosupresję. <p>kobiety w wieku 16-23:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża, • brodawki narządów płciowych lub leczenie na brodawki narządów płciowych, • miały przeprowadzone badanie metodą Papanicolaou, które wykazało płaskonabłonkowe zmiany śródnapłonkowe lub biopsję, która wykazała śródnapłonkową neoplazję szyjki macicy, • więcej niż 3 partnerów seksualnych w ciągu życia.
Mugo 2015 (P046)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowi ochotnicy, którzy pochodzą i mieszkają w obrębie Afryki Subsaharyjskiej, • pacjent wyraził zgodę na przekazanie personelowi badawczemu numeru telefonu, jak i alternatywnego numeru telefonu do celów kontrolnych, w razie braku telefonu, wymagane było przekazanie adresu zamieszkania pacjenta, • kobiety po okresie dojrzewania płciowego, które nie były w ciąży, • pacjenci aktywni seksualnie musieli wyrazić zgodę na stosowanie skutecznej antykoncepcji lub abstynencję do 7. miesiąca badania, • pacjenci, którzy nie odbyli jeszcze inicjacji seksualnej i wyrazili zgodę na pozostanie w abstynencji do 7. miesiąca badania lub jeśli rozpoczęli aktywność seksualną w trakcie trwania okresu szczepień wyrazili zgodę na stosowanie antykoncepcji do 7. miesiąca, • pacjenci, którzy odbyli stosunek seksualny w ciągu dwóch tygodni przed rozpoczęciem badania, musieli stosować skuteczną antykoncepcję. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża, • temperatura ciała $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ lub $\geq 100^{\circ}\text{F}$ w ciągu 24 godzin przed pierwszą szczepionką, • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze szczepienie przeciw HPV lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu dotyczącym szczepionki HPV i przyjęcie aktywnej szczepionki lub placebo, • przyjęcie nieaktywnej szczepionki w ciągu 14. dni przed rozpoczęciem badania lub aktywnej szczepionki w ciągu 21. dni przed rozpoczęciem badania, • historia ciężkich reakcji alergicznych, które wymagały interwencji medycznej, • alergia na którykolwiek składnik szczepionki: aluminium, drożdże lub BENZONASE™, • przyjęcie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką szczepionki lub zakłada przyjęcie wymienionych substancji w trakcie trwania badania, • splenektomia, choroba autoimmunologiczna lub przyjmowanie leków immunosupresyjnych, przyjmowanie okresowo leczenia immunosupresyjnego, zdefiniowanego jako co najmniej 3 cykle kortykosteroidów ogólnoustrojowych, z których każda trwał co najmniej 1 tydzień, w ciągu roku przed rozpoczęciem badania, miejscowe stosowanie steroidów (np. inhalacje) nie wykluczały uczestnictwa w badaniu, • obniżona odporność lub infekcja wirusem HIV, • małopłytkowość lub jakiegokolwiek zaburzenie krzepnięcia, które stanowią przeciwwskazanie dla wstrzyknięć domięśniowych, • anemia sierpowata, aktywna malaria lub aktywna gruźlica, • wszelkie schorzenia, które w opinii badacza mogą zakłócać ocenę wyników badania, • uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, • pacjentki, u których w przeszłości wynik testu Pap wykazał płaskonabłonkowe zmiany śródnabłonkowe, atypowe komórki płaskokomórkowe o nieokreślonej istotności, nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w której nie można wykluczyć zmian śródplaskonabłonkowych dużego stopnia, biopsja wykazała CIN, • historia brodawek narządów płciowych lub leczenie brodawek narządów płciowych, • liczba partnerów seksualnych w ciągu życia >4, • histerektomia z usunięciem szyjki macicy, • planowana zmiana miejsca pobytu na stałe przed zakończeniem badania lub opuszczenie miejsca pobytu na dłuższy okres, co wymagałoby zmiany w harmonogramie wizyt.
Muñoz 2009 (P019)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w wieku 24-45 lat, • brak brodawek narządów płciowych, śródnabłonkowej neoplazji sromu lub śródnabłonkowa neoplazji pochwy, • brak ciąży i zgoda na stosowanie antykoncepcji przez okres 7 miesięcy w trakcie badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża, • równoczesne uczestnictwo w badaniu klinicznym obejmującym pobranie materiału z szyjki macicy, • przyjęcie przed badaniem szczepionki przeciwko wirusowi HPV, • przyjęcie dowolnej immunoglobuliny lub produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą szczepionką, • usunięta śledziona, wykryte zaburzenia immunologiczne lub otrzymywanie leków immunosupresyjnych, • zmniejszona odporność lub zdiagnozowana infekcja ludzkim wirusem niedoboru odporności, • zdiagnozowana małopłytkowość lub jakiegokolwiek zaburzenie krzepnięcia, które może być przeciwwskazaniem do wstrzyknięć domięśniowych,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • nadużywanie alkoholu lub uzależnienie od narkotyków, obecnie lub w przeszłości, • przebyte leczenie związane z obecnością brodawek narządów płciowych, śródnałonkowej neoplazji sromu lub śródnałonkowej neoplazji pochwy, • choroby szyjki macicy (przebyte lub obecne) np. chirurgiczne leczenie zmian szyjki macicy, • kobiety, u których przeprowadzono zabieg usunięcia macicy.
Garland 2007 (P013)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe kobiety z nienaruszoną macicą (ang. <i>intact uterus</i>), mające nie więcej niż 4 partnerów seksualnych, <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze szczepienie przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV), • ciąża, • nieprawidłowe wyniki badań cytologicznych szyjki macicy, • występowanie w historii medycznej brodawek narządów płciowych.
Villa 2007 (P015)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe kobiety z nienaruszoną macicą, mające nie więcej niż 4 partnerów seksualnych, • faza przedłużona: pacjentki, które otrzymały placebo lub niekompletne dawkowanie w badaniu podstawowym, <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża, • nieprawidłowe wyniki badań cytologicznych szyjki macicy, • występowanie w historii medycznej brodawek narządów płciowych, • faza przedłużona: wcześniejsze przyjęcie kompletnych dawek szczepionki 4vHPV, • pacjentka mieszka w kraju, w którym Gardasil został zatwierdzony i jest w odpowiednim wieku, który jest w danym miejscu pobytu oznaczone jako odpowiednie do przyjmowania szczepionki Gardasil.
NCT01489527	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w wieku 16-24 lata mieszkające w regionie Afryki Południowej o wysokim wskaźniku zapadalności i rozpowszechnienia HIV, • negatywny test na obecność wirusa HIV, • kobiety, które odbyły kiedykolwiek pochwoy kontakt seksualny, • kobiety, które nie miały nigdy przeprowadzonego badania metodą Papanicolaou lub wynik tego testu nie odbiegał od normy, • pacjentka w pełni rozumie procedury badania, ryzyko związane z badaniem i dobrowolnie wyraża zgodę na uczestnictwo poprzez udzielenie pisemnej świadomej zgody, • zgoda na powstrzymanie się od oczyszczania/mycia pochwy i stosowania i stosowanie leków lub preparatów dopochwowych przez 2 dni kalendarzowe przed wizytą w pierwszym dniu badania jak i na następnych wizytach, na których pobierano próbki z szyjki macicy, • zgoda na powstrzymanie się od stosunku seksualnego przez 2 dni kalendarzowe przed wizytą w pierwszym dniu badania, jak i przed następnymi wizytami, na których pobierano próbki z szyjki macicy, • zgoda na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas okresu szczepień. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • historia ciężkich reakcji alergicznych, • uczulenie na którykolwiek składnik szczepionki (np. aluminium, drożdże, BENZONASE), • obniżona odporność, • wcześniejsze szczepienie na wirusa HPV, ciąża, karmienie piersią.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
Villa 2005 (P007)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe kobiety* w wieku 16-23 lata, <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odbiegające od normy wyniki testu Pap, • więcej niż 4 partnerów seksualnych w ciągu życia. • kobiety przed inicjacją seksualną: ograniczenie do kobiet ≥ 18 lat, które poszukiwały lub niedawno otrzymały antykoncepcję.
Yoshikawa 2013	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe kobiety* w wieku 18-26 lat, które nie były w ciąży. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odbiegające od normy wyniki testu Pap, • więcej niż 4 partnerów seksualnych w ciągu życia.
V501-041 (NCT00834106)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w wieku 20-45 lat, • 1-4 partnerów seksualnych (mężczyzn lub kobiet) lub żadnych wcześniejszych partnerów, ale planowane stanie się aktywnym seksualnie w ciągu 3 miesięcy od inicjacji badań. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży, • osoby z wywiadem w kierunku brodawek narządów płciowych lub znaczącej choroby szyjki macicy, • aktywna choroba szyjki macicy, • wcześniejsze przyjęcie szczepionek HPV.
4vHPV vs 2vHPV	
Leung 2015 (NCT01462357)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy wg badacza mogą i będą spełniać warunki zawarte w protokole i pacjenci, których rodzic (rodzice)/prawni przedstawiciele mogą i będą spełniać warunki zawarte w protokole, • dziewczynki w wieku od 9 do 14 lat (w czasie pierwszego szczepienia), • pisemna, świadoma zgoda uzyskana przed przystąpieniem do badania od rodzica (rodziców)/prawnego przedstawiciela pacjenta, • zdrowi pacjenci, których stan fizyczny został zweryfikowany na podstawie wywiadu lekarskiego oraz badań przed rozpoczęciem szczepienia, • pacjentki nie będące w wieku rozrodczym, • pacjentki, u których istnieje prawdopodobieństwo urodzenia dziecka, pod warunkiem, że: <ul style="list-style-type: none"> ○ stosuje odpowiednią antykoncepcję 30 dni przed szczepieniem, ○ ma ujemny wynik testu ciążowego w dniu szczepienia, ○ wyraziły zgodę na kontynuowanie odpowiedniej antykoncepcji podczas całego okresu leczenia i przez dwa miesiące po zakończeniu serii szczepień. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub karmienia piersią, • pacjentki, które planują ciążę, (zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego badanie) lub planują zaprzestanie stosowania środków antykoncepcyjnych podczas fazy szczepienia, tj. do 2. miesiący po ostatniej dawce szczepionki, • wcześniejsze szczepienie przeciwko HPV lub planowane przyjęcie innej szczepionki przeciw HPV w trakcie trwania badania, innej niż przewidziane w protokole, • pacjentki mające pod opieką dziecko, • przyjęcie dowolnego badanego lub niezarejestrowanego produktu (leku lub szczepionki) innego niż badana szczepionka w ciągu 30 dni przed pierwszą

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>dawką badanej szczepionki lub planowanego użycia w okresie badania (do 36 miesiąca),</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe przyjmowanie leków immunosupresyjnych lub innych leków modyfikujących odporność w ciągu 6. miesiący przed pierwszą dawką szczepionki, • historia chorób alergicznych, podejrzana alergia lub reakcje, które mogą nasilić się przez jakikolwiek składnik badanych szczepionek, • choroby nowotworowe lub autoimmunologiczne w trakcie leczenia, • planowane przyjęcie/przyjęcie szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w ciągu 30 dni przed każdą dawką szczepionki. Dozwolone jest przyjęcie szczepionki na meningokoki, zapalenie wątroby typu B, wirusowe zapalenie wątroby typu A, inaktywowanej grype, przeciw błonicy/tężcowi i/lub błonicy/tężcowi do 8 dni przed każdą dawką szczepionki. Rejestracja do badania zostanie odroczone, dopóki pacjent nie znajdzie się w określonym oknie czasowym, • jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym, w dowolnym momencie okresu badania, w którym pacjent był lub będzie narażony na działanie produktu badanego lub innego niż badany (produktu farmaceutycznego lub urządzenia), • przyjęcie uprzednio składników szczepionki, • przyjęcie immunoglobulin lub jakichkolwiek produktów krwiopochodnych w okresie 3. miesiący poprzedzających pierwszą dawką badanej szczepionki lub planowane przyjęcie w okresie badania, • każdy potwierdzony lub podejrzan stan obniżenia odporności lub niedobór odporności, w oparciu o wywiad chorobowy i badanie przedmiotowe, • historia rodzinna wrodzonego lub dziedzicznego niedoboru odporności, • poważne wady wrodzone lub poważna choroba przewlekła, • ostra lub przewlekła, klinicznie istotna nieprawidłowość funkcjonalna płuc, układu sercowo-naczyniowego, wątroby lub nerek, określona na podstawie badania fizykalnego lub badań laboratoryjnych, które w opinii badacza wykluczają podanie badanej szczepionki, • ostra choroba lub gorączka w momencie rejestracji, • nadużywanie narkotyków lub alkoholu.
Einstein 2009 (NCT00423046)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobieta, która w ocenie badacza, że ona lub jej prawny przedstawiciel (w przypadku, gdy pacjent jest analfabetą) może i będzie spełniać wymagania protokołu (np. ukończenie kart dzienników, uczestnictwo w wizytach kontrolnych), • kobiety, które w momencie pierwszego szczepienia miały od 18 do 45 lat, • pisemna świadoma zgoda uzyskana od uczestnika przed naborem, • pacjent musi być wolny od problemów zdrowotnych, co potwierdziła historia medyczna oraz badania, • ujemny wynik testu ciążowego, • pacjentka w wieku porozrodczym lub jeśli jest w wieku rozrodczym musi stosować antykoncepcję przez 30 dni przed szczepieniem, mieć ujemny wynik testu ciążowego i kontynuować środki ostrożności przez 2 miesiące po zakończeniu serii szczepień, • pacjentka musi mieć nienaruszoną szyjkę macicy. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie badanego lub niezarejestrowanego produktu (leku lub szczepionki) innych niż stosowana w badaniu szczepionka w ciągu 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki lub planowanego użycia w okresie do 60. miesiąca badania, • przewlekłe przyjmowanie (zdefiniowane jako ponad 14 dni) leków immunosupresyjnych lub innych leków modyfikujących odporność w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką szczepionki lub planowanym podawaniem w okresie do 60 miesiąca badania,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • planowane podawanie szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w ciągu 30 dni przed i 30 dni (tj. w dniach 0-29) po każdej dawce szczepionki. Dozwolone jest podawanie rutynowych szczepionek do 8 dni przed każdą dawką badanej szczepionki. Rejestracja do badania zostanie odroczone, dopóki pacjent nie znajdzie się w określonym oknie czasowym, • ciąża lub karmienie piersią, aby wziąć udział w badaniu, kobiety muszą upłynąć co najmniej 3 miesiące od porodu i nie karmić piersią, • kobieta planuje zajść w ciążę lub zaprzestać stosowania środków antykoncepcyjnych podczas około pierwszych ośmiu miesięcy badania (0-8 miesiąc), • wcześniejsze przyjęcie składników badanej szczepionki, • wcześniejsze lub planowane szczepienia przeciwko HPV poza protokołem badania, • każdy medycznie zdiagnozowany lub podejrzewany stan niedoboru odporności w oparciu o wywiad chorobowy i badanie fizykalne, • wcześniejsze choroby alergiczne, podejrzewana alergia lub reakcje, które mogą nasilić się przez jakikolwiek składnik badanych szczepionek, • nadwrażliwość na lateks, • znana ostra lub przewlekła, klinicznie istotna nieprawidłowość funkcjonalna płuc, układu sercowo-naczyniowego, neurologicznego, wątroby lub nerek, określona na podstawie wcześniejszego badania fizykalnego lub badań laboratoryjnych, • historia istotnych schorzeń i obecnie leczonych, • przyjęcie immunoglobulin i/lub produktów krwiopochodny w ciągu 90 dni poprzedzających rejestrację lub planowane podawanie w okresie do 60. miesiąca badania. Rejestracja zostanie odroczone, dopóki pacjent nie znajdzie się w określonym oknie, • ostra choroba w momencie rejestracji. Rejestracja do badania zostanie odroczone, dopóki pacjent nie zostanie wyleczony. Wszystkie szczepionki można podawać osobom z drobnymi chorobami, • ciężkie krwawienie (menstruacja lub inne) lub ciężkie upławy, w czasie których nie można wykonać badania miednicy. Rejestracja zostanie odroczone, dopóki stan nie zostanie rozwiązany zgodnie z orzeczeniem lekarskim badacza.
Draper 2013 (NCT00956553)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w wieku 12-15 lat w momencie podania pierwszej dawki szczepionki, • brak przeciwwskazań do szczepienia sformułowanych w Zielonej Księdze <i>Immunisation Against Infectious Disease</i>, • pisemna świadoma zgoda uzyskana od rodzica lub opiekuna pacjenta. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub zajście w ciążę w trakcie trwania badania (brak przeciwwskazań dla osób stosujących pigułki antykoncepcyjne), • karmienie piersią, • przyjęcie szczepionki przed rozpoczęciem badania, • szczepienie było przetożone, jeśli temperatura pacjenta przekraczała 38°C, • uczulenie na składnik szczepionki.
Nelson 2013	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe kobiety w wieku 18-26 lat, • bieżący rejestr objawów po każdym szczepieniu, • brak inicjacji seksualnej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosunek titranta co najmniej 1:80 dla HPV16 lub HPV18 przeciwciał neutralizujących w surowicy, • uczulenie na któryś ze składników szczepionki, • leczenie preparatami krwiopochodnymi 6 miesięcy przed włączeniem do badania,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznane zaburzenia krzepnięcia lub odporności, otrzymanie inaktywowanej szczepionki w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania lub 21 dni w przypadku szczepionki żywej.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; HIV – ludzki wirus upośledzenia odporności; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego.

*Wcześniejsza infekcja wirusem HPV nie była powodem wykluczenia.

20.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do poszczególnych badań.

20.2.1 4vHPV vs placebo

Tab. 103. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu P023.

Charakterystyka		P023					
		4vHPV			placebo		
		9-12 (N=33)	13-15 (N=23)	16-23 (N=61)	9-12 (N=19)	13-17 (N=9)	18-23 (N=31)
Wiek	średnia, lata (SD)	10,5 (SD=1,2)	14,2 (SD=1,4)	21,1 (SD=1,3)	9,8 (SD=1,0)	14,7 (SD=1,3)	21,0 (SD=1,2)
	mediana (zakres)	10 (9-12)	14 (13-17)	21 (18-23)	9 (9-12)	15 (13-17)	21 (18-23)
Inicjacja seksualna, n (%)	tak	n.d.	0 (0,0%)*	11 (18,0%)	n.d.	0 (0,0%)*	4 (12,9%)
	nie	n.d.	4/4 (100%)*	50 (82,0%)	n.d.	2/2 (100,0%)*	27 (87,1%)
Przebyta ciąża, n (%)	tak	n.d.	0 (0,0%)*	1 (1,6%)	n.d.	0 (0,0%)*	0 (0,0%)
	nie	n.d.	4/4 (100%)*	60 (98,4%)	n.d.	2/2 (100,0%)*	31 (100,0%)

*Pytanie zadawano w grupie wiekowej 16-23.

N – liczba badanych; n – liczba zdarzeń; n.d. – nie dotyczy; SD – odchylenie standardowe.

Tab. 104. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu P046.

Charakterystyka		P046			
		4vHPV			placebo
		9-12 lat (N=80)	13-15 lat (N=30)	16-26 lat (N=120)	9-12 lat (N=20)
Wiek	średnia, lata (SD)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Grupy wiekowe, n (%)	<9	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	9-12 lat	80 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	20 (100%)
	13-15 lat	0 (0,0%)	30 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	16-26 lat	0 (0,0%)	0 (0,0%)	120 (100%)	0 (0,0%)
	>26 lat	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Płeć żeńska, n (%)		80 (100%)	30 (100%)	120 (100%)	20 (100%)
Wiek rozpoczęcia	średnia, lata (SD)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Charakterystyka		P046			
		4vHPV			placebo
		9-12 lat (N=80)	13-15 lat (N=30)	16-26 lat (N=120)	9-12 lat (N=20)
inicjacji seksualnej					
Liczba partnerów seksualnych, n (%)	0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	1	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	2	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	3	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	4	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	mediana (zakres)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Test Pap	bez testu w 1. dniu	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	niezadowolający	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	negatywny wynik SIL	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	pozytywny wynik SIL	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	ASC-US	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	LSIL	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	HSIL	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	nietypowe komórki gruczolowe	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Stosowana antykoncepcja, n (%)	metody mechaniczne [‡]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	metody naturalne	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	metody hormonalne	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	inne	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Rasa / pochodzenie etniczne, n (%)	Czarna	80 (100%)	30 (100%)	119 (99,2%)	20 (100%)
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innej Wyspy Pacyfiku	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)
	Azjatycka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Hiszpańska	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Biała	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	inna	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	USA	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Brazylia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Europa	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

[‡]Prezerwatywa męska.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; ASC-US – atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu (ang. *atypical squamous cells of undetermined significance*); HSIL – zmiana śródplaskonabłonkowa dużego stopnia, czyli dysplazja w nabłonku wielowarstwowym płaskim (ang. *high-grade squamous intraepithelial lesion*); mLSIL – zmiana śródplaskonabłonkowa małego stopnia (ang. *low-grade squamous intraepithelial lesion*); N – liczba badanych; n – liczba zdarzeń; SIL – zmiana

Charakterystyka	P046			
	4vHPV			placebo
	9-12 lat (N=80)	13-15 lat (N=30)	16-26 lat (N=120)	9-12 lat (N=20)

śródplaskonabłonkowa (ang. *squamous intraepithelial lesion*); USA – Stany Zjednoczone Ameryki (ang. *United States of America*).

Tab. 105. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu P019.

Charakterystyka		P019	
		4vHPV (N=1 911)	placebo (N=1 908)
Wiek	średnia, lata (SD)	34,3 (SD=6,3)	34,3 (SD=6,3)
	mediana, lata (zakres)	35 (24-45)	34 (21-46)
Liczba partnerów seksualnych, n (%)	1	713 (37,6%)	751 (39,4%)
	2	385 (20,2%)	362 (19,0%)
	3	229 (12,0%)	223 (11,7%)
	4	142 (7,4%)	130 (6,8%)
	>4	433 (22,7%)	437 (22,9%)
	mediana	2	2
Stosowana antykoncepcja, n (%)	metody mechaniczne	441 (23,1%)	425 (22,3%)
	metody naturalne	165 (8,6%)	184 (9,6%)
	metody hormonalne	596 (31,2%)	591 (31,0%)
	inne*	748 (39,2%)	749 (39,3%)
Początkowe rozpowszechnienie HPV DNA, n (%)	wszystkie typy szczepionki	159 (8,4%)	139 (7,4%)
	HPV 6	34 (1,8%)	37 (1,9%)
	HPV 11	4 (0,2%)	5 (0,3%)
	HPV 16	93 (4,9%)	77 (4,0%)
	HPV 18	39 (2,0%)	40 (2,1%)
	wszystkie typy nie objęte szczepionką	406 (21,6%)	380 (20,3%)
	HPV 31	52 (2,7%)	52 (2,7%)
	HPV 33	17 (0,9%)	10 (0,5%)
	HPV 35	23 (1,2%)	26 (1,4%)
	HPV 39	60 (3,1%)	52 (2,7%)
	HPV 45	33 (1,7%)	32 (1,7%)
	HPV 51	79 (4,1%)	61 (3,2%)
	HPV 52	81 (4,2%)	90 (4,7%)
	HPV 56	119 (6,2%)	119 (6,3%)
	HPV 58	59 (3,1%)	41 (2,2%)
HPV 59	34 (1,8%)	50 (2,6%)	
Płeć żeńska, n (%)		1911 (100,0%)	1908 (100,0%)
Rasa / pochodzenie etniczne, n (%)	Azjatycka	596 (31,2%)	596 (31,2%)
	Czarna	100 (5,2%)	82 (4,3%)
	Hiszpanie Amerykańscy	822 (43,0%)	827 (43,3%)
	rdzenni Amerykanie	2 (0,1%)	1 (0,1%)

Charakterystyka		P019	
		4vHPV (N=1 911)	placebo (N=1 908)
	Biała	388 (20,3%)	397 (20,8%)
	mieszana	3 (0,2%)	4 (0,2%)
	Polinezyjska	0 (0,0%)	1 (0,1%)
	Indyjski (subkontynent)	b.d.	b.d.

*Obejmują sterylizację kobiet lub mężczyzn oraz urządzenia domaciczne.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; b.d. – brak danych; DNA – kwas deoksyrybonukleinowy; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; N – liczba badanych; n – liczba zdarzeń; SD – odchylenie standardowe.

Tab. 106. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniach P013 i P015.

Charakterystyka		P013		P015	
		4vHPV (N= 2723)	placebo (N= 2732)	4vHPV (N= 6 087)	placebo (N= 6 080)
Wiek	średnia, lata (SD)	20,2 (SD= 1,8)	20,3 (SD= 1,8)	20,0 (SD= 2,2)	19,9 (SD= 2,1)
Status palenia tytoniu, n (%)	obecny palacz	696 (25,6%)	716 (26,2%)	b.d.	b.d.
Średni wiek inicjacji seksualnej*, lata (SD)		16,9 (SD= 1,9)	16,9 (SD= 1,9)	16,6 (SD=1,9)	16,6 (SD=1,9)
Liczba partnerów seksualnych*, n (%)	mediana	2	2	2	2
Przebyta ciąża		752 (27,6%)	753 (27,6%)	1242 (20,4%)	1218 (20,0%)
Stosowana antykoncepcja, n (%)	metody mechaniczne	872 (32,0%)	874 (32,0%)	b.d.	b.d.
	metody naturalne	487 (17,9%)	498 (18,2%)	b.d.	b.d.
	metody hormonalne	1 568 (57,6%)	1539 (56,3%)	3 613 (59,4%)	3 614 (59,4%)
	inne	125 (4,6%)	138 (5,1%)	b.d.	b.d.
Rozpowszechnienie <i>Chlamydia trachomatis</i>		118 (4,3%)	135 (4,9%)	258 (4,2%)	224 (3,7%)
Rozpowszechnienie <i>Neisseria gonorrhoeae</i>		10 (0,4%)	9 (0,3%)	b.d.	b.d.
Nieprawidłowości w badaniu cytologicznym		288 (10,6%) [‡]	316 (11,6%) [‡]	697 (11,5%)	654 (10,8%)
Atypowe komórki płaskokomórkowe	o nieokreślonym znaczeniu	b.d.	b.d.	280 (4,6%)	274 (4,5%)
	nie można wykluczyć płaskonabłonko wej zmiany śród nabłonkowej wysokiego stopnia	b.d.	b.d.	21 (0,3%)	18 (0,3%)
	niskiego stopnia	b.d.	b.d.	352 (5,8%)	326 (5,4%)

Charakterystyka		P013		P015	
		4vHPV (N= 2723)	placebo (N= 2732)	4vHPV (N= 6 087)	placebo (N= 6 080)
Płaskonabłonkowe śródnabłonkowe zmiany chorobowe	wysokiego stopnia	b.d.	b.d.	42 (0,7%)	33 (0,5%)
	Atypowe komórki gruczołowe	b.d.	b.d.	2 (0,0%)	3 (0,0%)
Początkowe rozpowszechnienie HPV DNA, n (%)	obecność DNA dla jednego lub więcej typów HPV (analiza PCR):	385 (14,1%)	358 (13,1%)	b.d.	b.d.
	HPV 6	102 (3,7%)	94 (3,4%)	b.d.	b.d.
	HPV 11	17 (0,6%)	16 (0,6%)	b.d.	b.d.
	HPV 16	238 (8,7%)	227 (8,3%)	543 (8,9%)	545 (9,0%)
	HPV 18	86 (3,2%)	83 (3,0%)	230 (3,8%)	242 (4,0%)
	obecność DNA dla jednego lub więcej typów HPV (test serologiczny):	545 (20,0%)	522 (19,1%)	b.d.	b.d.
	HPV 6	207 (7,6%)	194 (7,1%)	b.d.	b.d.
	HPV 11	60 (2,2%)	61 (2,2%)	b.d.	b.d.
	HPV 16	312 (11,5%)	319 (11,7%)	652 (10,7%)	688 (11,3%)
	HPV 18	93 (3,4%)	90 (3,3%)	227 (3,7%)	236 (3,9%)
	obecność DNA dla jednego lub więcej typów HPV (analiza PCR lub test serologiczny)	731 (26,8%)	711 (26,0%)	b.d.	b.d.
		obecność DNA dla wszystkich typów HPV (analiza PCR lub test serologiczny)	1 (0,0%)	7 (0,3%)	b.d.
Rasa / pochodzenie etniczne, n (%)	Azja Pacyfik	257 (9,4%)	264 (9,7%)	92 (1,5%)	89 (1,5%)
	Ameryka Północna	796 (29,2%)	801 (29,3%)	460 (7,6%)	456 (7,5%)
	Ameryka Łacińska	1 107 (40,7%)	1108 (40,6%)	1599 (26,3%)	1594 (26,2%)
	Europa	563 (20,7%)	559 (20,5%)	3936 (64,7%)	3941 (64,8%)

*Dla pacjentek, które przeszły inicjację seksualną.

*W badaniu cytologicznym szyjki macicy.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; b.d. – brak danych; DNA – kwas deoksyrybonukleinowy; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; N – liczba badanych; n – liczba zdarzeń; PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*); SD – odchylenie standardowe.

Tab. 107. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu NCT01489527.

Charakterystyka		NCT01489527		
		4vHPV (N= 202)	placebo (N= 200)	
Wiek	średnia, lata (SD)	b.d.	b.d.	
	minimalny/maksymalny	b.d.	b.d.	
	mediana, lata (zakres)	20 (16 -24)	20 (16 -24)	
Grupy wiekowe, n (%)	9-15	b.d.	b.d.	
	16-26	b.d.	b.d.	
	27-34	b.d.	b.d.	
	35-45	b.d.	b.d.	
	≤18	40 (19,8%)	46 (23,0%)	
	18-65	162 (80,2%)	154 (77,0%)	
	≥ 65	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Płeć żeńska, n (%)		202 (100,0%)	200 (100,0%)	
Przebyta ciąża, n (%)		b.d.	b.d.	
Przebyte choroby przenoszone drogą płciową		b.d.	b.d.	
Liczba partnerów seksualnych, n (%)	0	b.d.	b.d.	
	1	b.d.	b.d.	
	2	b.d.	b.d.	
	3	b.d.	b.d.	
	4	b.d.	b.d.	
Region		Afryka Południowa	202 (100,0%)	200 (100,0%)

Tab. 108. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu P007.

Charakterystyka		P007	
		4vHPV (N=277)	Placebo (N=275)
Wiek	średnia, lata (SD)	20,2 (SD=1,7)	20,0 (SD= 1,7)
Grupy wiekowe, n (%)	<9	b.d.	b.d.
	9-12 lat	b.d.	b.d.
	13-15 lat	b.d.	b.d.
	16-26 lat	b.d.	b.d.
	>26 lat	b.d.	b.d.
Płeć żeńska, n (%)		277 (100,0%)	275 (100,0%)
Wiek rozpoczęcia inicjacji seksualnej	średnia, lata (SD)	16,7 (1,8%)	16,7 (1,8%)
Liczba partnerów seksualnych, n (%)	0	17 (6,1%)	16 (5,8%)
	1	80 (28,9%)	88 (32,0%)
	2	73 (26,4%)	75 (27,3%)
	3	67 (24,2%)	50 (18,2%)
	4	40 (14,4%)	46 (16,7%)
	mediana (zakres)	2 (0-4)	2 (0-4)
Test Pap	bez testu w 1. dniu	10 (3,6%)	6 (2,2%)

Charakterystyka		P007	
		4vHPV (N=277)	Placebo (N=275)
	niezadowolający	3 (1,1%)	2 (0,7%)
	negatywny wynik SIL	231 (83,4%)	238 (86,5%)
	pozytywny wynik SIL	33 (11,9%)	29 (10,5%)
	ASC-US	16 (5,8%)	17 (6,2%)
	LSIL	15 (5,4%)	10 (3,6%)
	HSIL	1 (0,4%)	2 (0,7%)
	nietypowe komórki gruczolowe	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Stosowana antykoncepcja, n (%)	metody mechaniczne*	63 (22,7%)	76 (27,6%)
	metody naturalne	48 (17,3%)	47 (17,5%)
	metody hormonalne	161 (58,1%)	157 (57,1%)
	inne	21 (7,6%)	17 (6,2%)
Rasa / pochodzenie etniczne, n (%)	Czarna	25 (9,0%)	18 (6,5%)
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innej Wyspy Pacyfiku	b.d.	b.d.
	Azjatycka	7 (2,5%)	11 (4,0%)
	Hiszpańska	14 (5,1%)	20 (7,2%)
	Biała	216 (78,0%)	214 (77,8%)
	inna	15 (5,4%)	12 (4,4%)
	USA	125 (45,1%)	126 (45,8%)
	Brazylia	94 (33,9%)	93 (33,8%)
	Europa	58 (20,9%)	56 (20,4%)

*Obejmują sterylizację kobiet lub mężczyzn oraz urządzenia domaciczne. *Prezerwatywa męska.
4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; ASC-US – atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu (ang. *atypical squamous cells of undetermined significance*); HSIL – zmiana śródplaskonabłonkowa dużego stopnia, czyli dysplazja w nabłonku wielowarstwowym płaskim (ang. *high-grade squamous intraepithelial lesion*); LSIL – zmiana śródplaskonabłonkowa małego stopnia (ang. *low-grade squamous intraepithelial lesion*); N – liczba badanych; n – liczba zdarzeń; SIL – zmiana śródplaskonabłonkowa (ang. *squamous intraepithelial lesion*); USA – Stany Zjednoczone Ameryki (ang. *United States of America*).

Tab. 109. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu Yoshikawa 2013.

Charakterystyka		Yoshikawa 2013	
		4vHPV (N=509)	placebo (N=512)
Wiek	średnia, lata (SD)	22,7 (SD=2,1)	22,9 (SD=2,1)
	mediana, lata (zakres)	b.d.	b.d.
Negatywny wyniki na obecność HPV typu 6, 11, 16, 18†, n (%)	badanie serologiczne	b.d.	b.d.
	badanie PCR	b.d.	b.d.
	badanie serologiczne i PCR	b.d.	b.d.
	badanie serologiczne	b.d.	b.d.
	badanie PCR	b.d.	b.d.

Charakterystyka		Yoshikawa 2013	
		4vHPV (N=509)	placebo (N=512)
Początkowe rozpowszechnienie HPV 6, 11, 16 i 18 DNA†, n (%)	badanie serologiczne i PCR	b.d.	b.d.
Płeć żeńska, n (%)		509 (100,0%)	512 (100,0%)
Liczba partnerów seksualnych, n (%)	0	33 (6,5%)	23 (4,5%)
	1	86 (16,9%)	81 (15,8%)
	2	99 (19,4%)	100 (19,5%)
	3	155 (30,5%)	139 (27,1%)
	4	136 (26,7%)	169 (33,0%)
	mediana	3 (0-4)	3 (0-4)
test Papanicolau	w normie	454 (89,2%)	444 (86,7%)
	ASC-US	16 (3,1%)	24 (4,7%)
	ASC-H	6 (1,2%)	2 (0,4%)
	HSIL	3 (0,6%)	3 (0,6%)
	LSIL	26 (5,1%)	34 (6,6%)
	niezadowolający	4 (0,8%)	5 (1,0%)
	negatywny na SIL	231 (83,4%)	
Stosowana anty-konieczpcja, n (%)	metody mechaniczne [§]	376 (73,9%)	370 (72,3%)
	abstynencja	322 (63,3%)	341 (66,6%)
	Doustne środki antykoncepcyjne / połączenie	200 (39,3%)	214 (41,8%)
	rezygnacja	83 (16,3%)	80 (15,6%)
Rasa / pochodzenie etniczne, n (%)	Azjatycka	b.d.	b.d.
	Czarna	b.d.	b.d.
	Latynosi	b.d.	b.d.
	rdzenni Amerykanie	b.d.	b.d.
	Biała	b.d.	b.d.
	Inna	b.d.	b.d.
	Ameryka Północna	b.d.	b.d.
	Ameryka Łacińska	b.d.	b.d.
Status palenia tytoniu, n (%)	Europa	b.d.	b.d.
	nigdy	b.d.	b.d.
	były palacz	b.d.	b.d.
	obecny palacz	b.d.	b.d.
	nieznany	b.d.	b.d.

†Kombinacja 4vHPV+HBV placebo w publikacji.

‡Kombinacja 4vHPV placebo + HBV placebo w publikacji.

‡Na początku badania. Odsetek obliczono jako $100\% \cdot (k/m)$, gdzie k – liczba pacjentów we wskazanej kategorii, m – liczba pacjentów, dla których nie brakowało danych w pierwszym dniu badania w odniesieniu do odpowiedniej metody oceny.

§Prezerwatywa męska.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; ASC-H – nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w której nie można wykluczyć zmian śródplaskonabłonkowych dużego stopnia (ang. *atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion*); ASC-US – atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu (ang. *atypical squamous cells of undetermined significance*); b.d. – brak danych; DNA – kwas deoksyrybonukleinowy; HBV – wirus zapalenia

Charakterystyka	Yoshikawa 2013	
	4vHPV (N=509)	placebo (N=512)

wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*); HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; HSIL – zmiana śródplaskonabłonkowa dużego stopnia, czyli dysplazja w nabłonku wielowarstwowym płaskim (ang. *high-grade squamous intraepithelial lesion*); LSIL – zmiana śródplaskonabłonkowa małego stopnia (ang. *low-grade squamous intraepithelial lesion*); N – liczba badanych; n – liczba zdarzeń; PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*); SD – odchylenie standardowe.

Tab. 110. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu V501-041.

Charakterystyka	V501-041	
	4vHPV (N=1503)	Placebo (N=1503)
Wiek (lata), średnia (SD)	28,7 (6,4)	28,7 (6,4)
20-26 lat, n (%)	923 (61,4)	917 (61,0)
27-45 lat, n (%)	580 (38,6)	586 (39,0)
Wiek w momencie pierwszego stosunku seksualnego (lata), średnia (SD)	21,6 (2,3)	21,5 (2,5)
Liczba partnerów seksualnych, n (%)		
1	1240 (82,5)	1248 (83,0)
≥2	263 (17,5)	255 (17,0)
Nieprawidłowości cytologii szyjki macicy, n (%)	104 (7,4)	93 (6,6)
Pozytywny wynik IHPV6, 11, 16 lub 18; n/m (%)		
Wg serologii	367/1502 (24,4)	336/1503 (22,4)
HPV6	199/1502 (13,2)	190/1503 (12,6)
HPV11	77/1503 (5,1)	75/1503 (5,0)
HPV16	162/1503 (10,8)	126/1503 (8,4)
HPV18	46/1503 (3,1)	52/1503 (3,5)
Wg PCR	107/1492 (7,2)	102/1476 (6,9)
HPV6	13/1503 (0,9)	10/1502 (0,7)
HPV11	10/1503 (0,7)	3/1502 (0,2)
HPV16	68/1503 (4,5)	66/1502 (4,4)
HPV18	21/1503 (1,4)	26/1502 (1,7)
Wg serologii lub PCR	405/1493 (27,1)	389/1481 (26,3)

20.2.2 4vHPV vs 2vHPV

Tab. 111. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu NCT00423046, NCT00956553, NCT01462357 i Nelson 2013.

Charakterystyka		NCT00423046*		NCT00956553		NCT01462357			Nelson 2013	
		2vHPV (N= 370)	4vHPV (N= 364)	2vHPV (N= 96)	4vHPV (N=102)	2vHPV (N=359)	4vHPV (2 dawki) (N=358)	4vHPV (3dawki) (N=358)	2vHPV (N=19)	4vHPV (N=21)
Wiek	średnia, lata (SD)	30,7 (SD= 8,02)	30,2 (SD= 7,67)	b.d.	b.d.	11,5 (SD=1,64)	11,5 (SD= 1,56)	11,6 (SD=1,64)	18 - 26	
	mediana (zakres)	b.d.	b.d.	12 (12-15)	12 (12-15)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Płeć żeńska, n (%)		370 (100,0%)	364 (100,0%)	96 (100%)	102 (100%)	359 (100%)	358 (100%)	358 (100%)	b.d.	b.d.
Etniczność, n (%)	Kaukaska	312 (84,3%)	308 (84,6%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Afroamerykanin	27 (7,3%)	19 (5,2%)	b.d.	b.d.	4 (1,1%)	6 (1,7%)	4 (1,1%)	b.d.	b.d.
	Azjatycka	5 (1,4%)	7 (1,90%)	b.d.	b.d.	261 (72,7%)	257 (71,8%)	264 (73,7%)	b.d.	b.d.
	Biała	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	94 (26,2%)	93 (26,0%)	90 (25,1%)	b.d.	b.d.
	Inna	26 (7,0%)	30 (8,3%)	b.d.	b.d.	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	b.d.	b.d.
Pacjentki wykazujące seronegatywność i DNA negatywność na początku badania, n (%)	HPV 16	290 (78,4%)	271 (74,5%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	HPV 18	330 (89,2%)	323 (88,7%)			b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Pacjentki wykazujące seropozytywność i DNA negatywność na początku badania, n (%)	HPV 16	52 (14,1%)	70 (19,2%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	HPV 18	28 (7,6%)	34 (9,3%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	HPV 16	13 (3,5%)	11 (3,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Charakterystyka		NCT00423046*		NCT00956553		NCT01462357			Nelson 2013	
		2vHPV (N= 370)	4vHPV (N= 364)	2vHPV (N= 96)	4vHPV (N=102)	2vHPV (N=359)	4vHPV (2 dawki) (N=358)	4vHPV (3dawki) (N=358)	2vHPV (N=19)	4vHPV (N=21)
Pacjentki wykazujące seropozytywność i DNA pozytywność na początku badania, n (%)	HPV 18	2 (0,5%)	5 (1,4%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Pacjentki wykazujące DNA negatywność dla HR HPV na początku badania, n (%)		277 (74,9%)	279 (76,6%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Serostatus dla HPV 16 (test ELISA), n (%)	Wynik seronegatywny	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	352 (98,1%)	349 (97,5%)	345 (96,4%)	b.d.	b.d.
	Wynik seropozytywny	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	7 (1,9%)	9 (2,5%)	13 (3,6%)	b.d.	b.d.
Serostatus dla HPV 18 (test ELISA), n (%)	Wynik seronegatywny	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	356 (99,2%)	355 (99,2%)	357 (99,7%)	b.d.	b.d.
	Wynik seropozytywny	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	3 (0,8%)	3 (0,8%)	1 (0,3%)	b.d.	b.d.

*Charakterystyka dla populacji zgodnej z protokołem w analizie immunogenności.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. *deoxyribonucleic acid*); ELISA – test immunoenzymatyczny (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*); HPV – wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papillomavirus*); HR HPV – wysokie ryzyko HPV (ang. *high-risk HPV*) typu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68; N – liczba badanych; n – liczba zdarzeń; SD – odchylenie standardowe.

20.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji.

W Tab. 113 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

Tab. 112. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
4vHPV vs placebo		
Kang 2008 (P023)	Domięśniowe wstrzyknięcia 3 dawek szczepionki 4vHPV lub placebo, w pierwszym dniu oraz w 2 i 6 miesiącu. Dawka szczepionki 4vHPV zawierała 20 µg HPV 6, 40 µg HPV 11, 40 µg HPV 16, 20 µg HPV 18 VLP i 225 µg amorficznego siarczany wodorofosforanu glinu (AAHS).	Próbki serum pobierano od wszystkich pacjentów w pierwszym dniu i 7 miesiącu. Po wstrzyknięciu pacjentów obserwowano przez 30 minut. Temperaturę ciała sprawdzano 5 dni po wstrzyknięciu, natomiast informacje o zdarzeniach niepożądanych zapisywano na VRC przez 14 dni po wstrzyknięciu.
Mugo 2015 (P046)	Szczepionkę 4vHPV lub placebo podawano w serii wstrzyknięć domięśniowych, o objętości 0,5 ml w pierwszym dniu oraz w 2 i 6 miesiącu.	Próbki serum pobierano 1. dnia oraz w 7. miesiącu. Horyzont czasowy badania wynosił 7 miesięcy. Zdarzenia niepożądane zapisywano na VRC przez 14 dni po podaniu szczepionki.
P019	Uczestnicy otrzymali trzy dawki szczepionki 4vHPV lub placebo w pierwszym dniu oraz w 2 i 6 miesiącu.	Pełne badania ginekologiczne przeprowadzono pierwszego dnia oraz w 7, 12, 24, 36 i 48 miesiącu. Przeprowadzono badanie miednicy (zarówno z użyciem wziernika jak i zasadnicze badanie wewnętrzne – dwuręczne). Zewnętrzne badanie narządów płciowych przeprowadzono z użyciem szkła powiększającego w pierwszym dniu oraz 7, 12, 18, 24, 30, 36, 42 oraz 48 miesiącu. Wymaz z warg, sromu, krocza oraz odbytu oraz okolic odbytu, jak również wymaz wewnętrzny i zewnętrzny wymaz z szyjki macicy do badania HPV Multiplex PCR zbierano pierwszego dnia oraz 7, 12, 18, 24, 30, 36, 42 oraz 48 miesiącu. Podczas tych wizyt przeprowadzano również testy ThinPrep Pap. Próbki z badań cytologicznych sprawdzano z użyciem Bethesda System-200. Skierowanie na kolposkopię oparto na algorytmie. Próbki histologiczne były oceniane najpierw przez patologów w centralnym laboratorium (<i>Diagnostic Cytology Laboratories, Indianapolis, IN, USA</i>), a następnie sprawdzane pod kątem poszukiwanych w badaniu punktów końcowych przez czterech patologów, którzy byli zaślepieni co do ramienia badania. Jeśli zaistniała taka potrzeba, wprowadzano najlepszą dostępną terapię ostateczną (ang. <i>definitive treatment</i>). Serum do badań immunologicznych zbierano pierwszego dnia przed szczepieniem i w 7, 12, 24, 36 i 48 tygodniu. Odpowiedź przeciwciał oraz stopień serokonwersji były analizowane z użyciem Konkurencyjnego Luminex Testu immunologicznego (cLIA) dostarczonego przez <i>Merck Research Laboratories</i> . Informacje o zdarzeniach niepożądanych zbierano wśród pacjentów podczas wizyt kontrolnych i z użyciem kart szczepień VRC (ang. <i>vaccination report card</i>). Karty VRC były dostępne dla pacjentów na każdej wizycie w celu zanotowania temperatury ciała oraz lokalnych i ustrojowych.
Garland 2007 (P013)	Szczepionkę 4vHPV lub placebo podawano w serii wstrzyknięć domięśniowych, o objętości 0,5 ml w pierwszym dniu oraz w 2 i 6 miesiącu.	W pierwszym dniu (dzień wstrzyknięcia pierwszej dawki szczepionki lub placebo), w 7 miesiącu (miesiąc po podaniu trzeciej dawki) oraz w 12, 24, 36 i 48 miesiącu, kobiety przeszły badanie ginekologiczne. W pierwszym dniu, 3 miesiącu (miesiąc po podaniu

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
		drugiej dawki) oraz 7, 12, 18, 24, 30, 36 i 48 miesiącu, pacjentki przeszły kompleksowe badanie obszaru anogenitalnego, w czasie którego pobrano wymaz z wewnętrznej i zewnętrznej powierzchni szyjki macicy (jako jeden wymaz), oraz wymaz z warg, sromu i krocza oraz okolic odbytu. W pierwszym dniu, 7, 12, 18, 24, 30, 36 i 48 miesiącu pobrano próbki do badania cytologicznego metodą Papanicolaou. Zdarzenia niepożądane dokumentowano z użyciem VRC przez 15 dni po szczepieniu, wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z procedurą lub szczepionką, zgony, ciąży zapisywano przez cały okres badania.
Villa 2007 (P015)	Szczepionkę 4vHPV lub placebo podawano w serii wstrzyknięć domięśniowych, o objętości 0,5 ml w pierwszym dniu oraz w 2 i 6 miesiącu.	Po randomizacji, wizyta pierwszego dnia obejmowała badanie ginekologiczne, pobranie próbek z szyjki macicy do badania cytologicznego metodą Papanicolaou a także próbek z okolic anogenitalnych (z obszaru warg, sromu, krocza, okolicy okołodbytniczej, z wewnętrznej i zewnętrznej powierzchni szyjki macicy) do badań na obecność HPV DNA. Następne wizyty kontrolne miały miejsce w 1. i 6. miesiącu po 3 dawce oraz w 24, 36 i 48 miesiącu.
Li 2012 (P030)	Szczepionkę 4vHPV lub placebo podawano w serii wstrzyknięć domięśniowych, o objętości 0,5 ml w pierwszym dniu oraz w 2 i 6 miesiącu.	Próbki krwi pobrano pierwszego dnia (przed podaniem pierwszej dawki szczepionki) i w 7 miesiącu, w celu oceny odpowiedzi immunologicznej na HPB typu 6, 11, 16 i 18 stosując test immunologiczny Luminex. Zdarzenia niepożądane były rejestrowane z użyciem VRC przez 1-15 dni po każdym szczepieniu. Na wizycie szczepiennej pacjenci byli proszeni o zmierzenie temperatury ciała 4 godziny po wstrzyknięciu i przez następne 4 dni, zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia były rejestrowane tuż po podaniu szczepionki i przez następne 4 dni, ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane były zapisywane przez 14 dni po każdej wizycie szczepiennej. W 2, 6 i 7 miesiącu sprawdzano czy u pacjentów nie wystąpiły nowe schorzenia medyczne i ciężkie zdarzenia niepożądane.
NCT01489527	Szczepionkę 4vHPV lub placebo podawano w serii wstrzyknięć domięśniowych, w pierwszym dniu oraz w 2 i 6 miesiącu.	W przypadku analizy immunogenności horyzont obserwacji wynosił maksymalnie 18 miesięcy. W przypadku analizy bezpieczeństwa było to półtora roku.
Yoshikawa 2013	Domięśniowe wstrzyknięcia 3 dawek szczepionki 4vHPV lub placebo, w pierwszym dniu oraz w 2 i 6 miesiącu. Dawka szczepionki 4vHPV zawierała 20 µg HPV 6, 40 µg HPV 11, 40 µg HPV 16, 20 µg HPV 18 VLP i 225 µg AAHS. Szczepionka placebo zawierała tylko AAHS.	Temperatury mierzone metodą doustną były rejestrowane każdego wieczoru przez 4 dni po szczepieniu. Zdarzenia niepożądane dokumentowano z użyciem VRC przez 15 dni po szczepieniu. Badanie ginekologiczne wykonano w 1. dniu oraz w 7, 12, 18, 24 i 30 miesiącu. Test ThinPrep Pap i wymazy z zewnętrznych narządów płciowych i szyjki macicy do analizy PCR wykonywano w 1. dniu oraz w 7, 12, 18, 24 i 30 miesiącu. Próbki biopsji z zewnętrznych zmian narządów płciowych zidentyfikowanych pobierano podczas badania, próbki surowicy pobierano w 1. dniu i w miesiącach 2, 3, 7, 18 i 30. Mediana czasu obserwacji po 7. miesiącach wynosiła 23 miesiące.
P007	Domięśniowe wstrzyknięcia 3 dawek szczepionki po 0,5 ml w 1. dniu oraz w 2 i 6 miesiącu. Szczepionka 4vHPV	Po podaniu szczepionki pacjentów obserwowano przez 30 minut. Przez 5 dni po szczepieniu pacjenci mierzyli temperaturę, przez 14 dni i zapisywali ją na karcie VRC. Badania ginekologiczne przeprowadzono w 1. dniu, 7, 12, 24 i 36 miesiącu. ThinPrep

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
	<p>przygotowana była na 3 sposoby ze względu na zawartość różnych typów HPV:</p> <p>20 µg HPV 6, 40 µg HPV 11, 40 µg HPV 16, 20 µg HPV 18 i 225 µg AAHS,</p> <p>40 µg HPV 6, 40 µg HPV 11, 40 µg HPV 16, 20 µg HPV 18 i 225 µg AAHS,</p> <p>80 µg HPV 6, 80 µg HPV 11, 40 µg HPV 16, 80 µg HPV 18 i 395 µg AAHS.</p> <p>W badaniu przygotowano dwa rodzaje placebo zawierające 225 µg AAHS lub 450 µg AAHS.</p>	<p>Pap test oraz pobranie wymazów z zewnętrznych narządów płciowych, ścianki pochwy, szyjki macicy do analizy PCE na obecność wirusa HPV przeprowadzono w 1. dniu, 7, 12, 18, 24, 30 i 36 miesiącu. Próbkę biopsji z zewnętrznych zmian narządów płciowych pobierano w momencie ich zidentyfikowania podczas badania. Próbkę surowicy pobierano w 1. Dniu, 2, 3, 6, 7, 12, 18, 24, 30 i 36 miesiącu.</p>
V501-041	<p>Szczepionki podawano jako wstrzyknięcia domięśniowe w dniu 1, miesiąc 2 (± 3 tygodnie) i miesiąc 6 (± 4 tygodnie).</p>	<p>Wykonano kompletne badania fizyczne ginekologiczne, a próbki LVPP oraz EEC do analizy DNA HPV (przez reakcję łańcucha polimerazy [PCR]) i próbki cytologii dla testów Papanicolaou (PAP) zostały zebrane w dniu 1 i miesiącach 7, 12, 18, 24, 30, 42, a następnie co 12 miesięcy.</p> <p>Po wizycie w momencie 30 miesięcy badanie zostało rozszerzone dwukrotnie (początkowo do miesiąca 66, a następnie dalsze przedłużenie z roczną obserwacją i bez planowanego zakończenia), aby uzyskać wystarczającą liczbę przypadków związanych z HPV16/18 CIN 2+, aby zademonstrować skuteczność szczepionki 4vHPV.</p>
4vHPV vs 2vHPV		
NCT01462357 (Leung 2015)	<p>Jedna grupa pacjentów w badaniu otrzymała dwie dawki szczepionki 2vHPV o objętości 0,5 ml, podawaną w serii wstrzyknięć domięśniowych w 0. i 6. miesiącu. W 2. miesiącu pacjenci z tej grupy otrzymali placebo, w celu utrzymania zaślepienia badania.</p> <p>Druga grupa pacjentów otrzymała dwie dawki szczepionki 4vHPV o objętości 0,5 ml podawaną w serii wstrzyknięć domięśniowych w 0. i 6. miesiącu. W 2. miesiącu pacjenci z tej grupy otrzymali placebo, w celu utrzymania zaślepienia badania.</p> <p>Trzecia grupa pacjentów otrzymała trzy dawki szczepionki 4vHPV o objętości 0,5 ml podawaną w serii wstrzyknięć domięśniowych w 0., 2. i 6. miesiącu.</p>	<p>Próbki krwi pobierano w 0. miesiącu (przed szczepieniem) oraz w 7., 12., 18., 24. i 36. miesiącu w celu pomiaru przeciwciał HPV 16 i 18. Ostatnia wizyta miała miejsce 36 miesięcy od momentu rozpoczęcia badania. <i>Superiority</i> wykazano w 7. i 12. miesiącu. Zdarzenia niepożądane obserwowano przez cały okres badania (od momentu rozpoczęcia przez 36 miesięcy).</p>
NCT00423046	<p>Szczepionkę 4vHPV lub 2vHPV podawano w serii wstrzyknięć domięśniowych, o objętości 0,5 ml w 1. dniu oraz w 2 i 6 miesiącu dla szczepionki 4vHPV oraz w 1. dniu oraz w 1. i 6. miesiącu dla szczepionki 2vHPV.</p>	<p>Próbki krwi do oceny odpowiedzi immunologicznej zostały zebrane od wszystkich kobiet w miesiącach 0, 6 i 7. Dodatkowe próbki pobrano od podgrupy kobiet (planowanych na około 30% całkowitej liczby zakwalifikowanych kobiet w kohorcie wiekowej we wstępnie wybranych miejscach) w 0. i 7. miesiącu do dalszej oceny</p>

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
		immunologicznej, w tym oceny poziomu przeciwciał swoistych dla typu HPV w CVS i odpowiedzi limfocytów B dla poszczególnych typów HPV. Analizy przeprowadzono na początku badania i w miesiącach 7., 12., 18. i 24., długofalowa obserwacja trwała do 48. miesiąca.
NCT00956553	Szczepionkę 2vHPV (o składzie 20 µg HPV 16 i 20 µg HPV 18, adiuwant aluminiowy w ilości 500 µg oraz 50 µg 3-deacylowanego monofosforylolipidu A) podawano w dawce 0,5 ml w 0., 1. i 6. miesiącu. Szczepionkę 4vHPV (o składzie 20 µg HPV 6, 40 µg HPV 11, 40 µg HPV 16 i 20 µg HPV 18 i adiuwant aluminiowy w ilości 225 µg) podawano w dawce 0,5 ml w 0., 2. i 6. miesiącu.	Próbki krwi pobierano w miesiącu 0 (przed szczepieniem), 2. (miesiąc po drugiej dawce szczepionki), 7. (miesiąc po trzeciej dawce szczepionki) i w 12. miesiącu (pół roku po 3. dawce). Opcjonalnie w 7. miesiącu pacjenci samodzielnie pobierali próbki wymazu z pochwy.
Nelson 2013	Szczepienie 3 dawkami w 0., 2. i 6. miesiącu szczepionki 4vHPV podawanej podskórnie (za pomocą PharmaJet), 20% dawki (0,1 ml). Szczepienie przeciwko 2vHPV 3 dawkami 0., 2. i 6. miesiącu podawanej podskórnie (za pomocą PharmaJet), 20% dawki (0,1 ml).	Działania niepożądane w ciągu 1-14 dni po każdej dawce szczepionki. Na pierwszej wizycie (dzień 0) przeprowadzono badanie lekarskie przesiewowe i pobrano krew. Na drugiej wizycie (dzień 1) przeprowadzono randomizację i podano szczepionkę 2vHPV lub 4vHPV i zmierzono temperaturę ciała. 35 dni po drugiej wizycie pobrano próbki krwi. 60 dni po drugiej wizycie podaną kolejną dawkę szczepionki 2vHPV lub 4vHPV. 95 dni po drugiej wizycie pacjentom pobrano krew. 180 dni po drugiej wizycie podano 3 dawkę szczepionki. 215 dni po drugiej wizycie pobrano krew do badań.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; AAHS – amorficzny siarczan wodorofosforanu glinu (ang. amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate); HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; VRC – karta szczepień (ang. vaccination report card).

20.1 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 114, Tab. 115, Tab. 116 i Tab. 117 zestawiono pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami.

20.1.1 4vHPV vs placebo

Tab. 113. Pacjenci, którzy nie ukończyli badań P019, P013, P015.

	P019		P013		P015	
	4vHPV	placebo	4vHPV	placebo	4vHPV	placebo
Liczba randomizowanych pacjentów	1 911	1 908	2 723	2 732	6 087	6 080
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	86 (4,5%)	83 (4,4%)	140 (5,1%)	146 (5,3%)	171 (2,8%)	126 (2,1%)
Liczba pacjentów, którzy zostali zaszczepieni, n (%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Przyczyna nieukończenia, n (%)						
brak szczepienia	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,2%)	7 (0,3%)	5 (0,1%)	5 (0,1%)
utrata z obserwacji	17 (0,9%)	21 (1,1%)	51 (1,9%)	44 (1,6%)	41 (0,7%)	37 (0,6%)
zdarzenia niepożądane	9 (0,5%)	2 (0,1%)	1 (0,0%)	7 (0,3%)	3 (0,0%)	1 (0,0%)
wycofanie zgody	27 (1,4%)	35 (1,8%)	59 (2,2%)	62 (2,3%)	85 (1,4%)	58 (1,0%)
brak pełnego dawkowania	16 (0,8%)	11 (0,6%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
inne	11 (0,6%)	9 (0,5%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
brak danych	5 (0,3%)	4 (0,2%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
naruszenie protokołu	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2 (0,0%)	1 (0,0%)
brak współpracy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
zmiana miejsca pobytu	b.d.	b.d.	14 (0,5%)	18 (0,7%)	14 (0,2%)	12 (0,2%)
zakończenie przez ośrodek prowadzący badanie	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
zamknięcie ośrodka badań	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0 (0,0%)	1 (0,0%)
osadzenie pacjenta w więzieniu	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
pozytywny wynik na obecność wirusa HIV	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
zgon	b.d.	b.d.	0 (0,0%)	1 (0,0%)	5 (0,1%)	4 (0,1%)

	P019		P013		P015	
	4vHPV	placebo	4vHPV	placebo	4vHPV	placebo
ciąża	b.d.	b.d.	5 (0,2%)	7 (0,3%)	9 (0,1%)	7 (0,1%)
odślepianie	b.d.	b.d.	2 (0,1%)	0 (0,0%)	b.d.	b.d.
decyzja lekarza	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1 (0,0%)	0 (0,0%)
nowe zdarzenie medyczne (niezwiązane ze zdarzeniem niepożądanym)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5 (0,1%)	0 (0,0%)
podróż	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1 (0,0%)	0 (0,0%)

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; b.d. – brak danych; n – liczba zdarzeń; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności.

Tab. 114. Pacjenci, którzy nie ukończyli badań P023, NCT01489527 i P007.

	Kang 2008 (P023)		NCT01489527		P007		
	4vHPV	placebo	4vHPV	placebo	4vHPV	placebo	
Liczba randomizowanych pacjentów	117	59	205	201	277	275	
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	10 (8,5%)	1 (1,7%)	22 (10,7%)	26 (12,9%)	37 (13,4%)	33 (12,0%)	
Liczba pacjentów, którzy zostali zaszczepieni, n (%)	1 dawka	117 (100%)	59 (100%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	2 dawki	117 (100%)	59 (100%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	3 dawki	116 (99,1%)	59 (100%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
utrata z obserwacji	b.d.	b.d.	5 (2,4%)	1 (0,5%)	10 (3,6%)	10 (3,6%)	
zdarzenia niepożądane	b.d.	b.d.					
wycofanie zgody	b.d.	b.d.	0 (0,0%)	4 (2,0%)	19 (6,9%)	14 (5,1%)	
inne	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2 (0,7%)	1 (0,4%)	
zmiana miejsca pobytu	b.d.	b.d.	6 (2,9%)	7 (3,5%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	
naruszenie protokołu	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1 (0,4%)	3 (1,1%)	
niewłaściwa randomizacja	1 (0,9%)	0 (0,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	
przyjęcie dawki szczepionki poza badaniem	2 (1,7%)	0 (0,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	
przyjęcie leków steroidowych przed szczepieniem	0 (0,0%)	1 (0,9%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	

	Kang 2008 (P023)		NCT01489527		P007	
	4vHPV	placebo	4vHPV	placebo	4vHPV	placebo
zgon	1 (0,9%)	0 (0,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
ciąża	b.d.	b.d.	9 (4,4%)	14 (7,0%)	3 (1,1%)	2 (0,7%)
procedura	b.d.	b.d.	1 (0,5%)	0 (0,0%)	b.d.	b.d.
nie stosowanie się do zaleceń lekarza	b.d.	b.d.	1 (0,5%)	0 (0,0%)	b.d.	b.d.
wykluczenie z analizy PP*	HPV 6 lub 11	1 (0,9%)	0 (0,0%)	b.d.	b.d.	b.d.
	HPV 16	0 (0,0%)	0 (0,0%)	b.d.	b.d.	b.d.
	HPV 18	2 (1,7%)	0 (0,0%)	b.d.	b.d.	b.d.
opuszczenie 7 miesiąca* dla HPV 6	1 (0,9%)	0 (0,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
opuszczenie 7 miesiąca* dla HPV 18	2 (1,7%)	0 (0,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Tab. 115. Pacjenci, którzy nie ukończyli badań P046, Yoshikawa 2013 i V501-041.

	P046				Yoshikawa 2013		V501-041	
	4vHPV			placebo	4vHPV	placebo	4vHPV	placebo
	9-12 lat	13-15 lat	16-26 lat	9-12 lat				
Liczba randomizowanych pacjentów	80	30	120	20	509	512	1503	1503
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	9 (11,3%)	5 (16,7%)	10 (8,3%)	3 (15,0%)	77 (15,1%)	84 (16,4%)	195 (13,0%)	209 (13,9%)
Liczba pacjentów wykluczonych z populacji PP	HPV 6	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	HPV 11	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	HPV 16	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	HPV 18	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	HBV	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Liczba pacjentów, którzy zostali zaszczepieni, n (%)	1 dawka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1503 (100%)	1503 (100%)
	2 dawki	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1486 (98,9%)	1489 (99,1%)
	3 dawki	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	459 (90,2%)	453 (88,5%)	1473 (98,0%)

		P046				Yoshikawa 2013		V501-041	
		4vHPV			placebo	4vHPV	placebo	4vHPV	placebo
		9-12 lat	13-15 lat	16-26 lat	9-12 lat				
	co najmniej jedna dawka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Przyczyna nieukończenia, n (%)									
	utrata z obserwacji	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (4,2%)	0 (0,0%)	18 (3,5%)	15 (2,9%)	160 (10,6%)	154 (10,2%)
	zdarzenia niepożądane	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,1%)
	wycofanie zgody	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	16 (3,1%)	18 (3,5%)	14 (0,9%)	22 (1,5%)
	inne	3 (3,8%)	2 (6,7%)	3 (2,5%)	1 (5,0%)	7 (1,4%)	5 (1,0%)	5 (0,3%)	2 (0,1%)
	zmiana miejsca pobytu	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4 (0,8%)	2 (0,4%)	16 (1,1%)	29 (1,9%)
	naruszenie protokołu	6 (7,5%)	3 (10,0%)	2 (1,7%)	2 (10,0%)	2 (0,4%)	0 (0,0%)	b.d.	b.d.
	brak danych dotyczących bezpieczeństwa	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	8 (1,6%)	17 (3,3%)	b.d.	b.d.
	naruszenie zasady GCP	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	21 (4,1%)	27 (5,3%)	b.d.	b.d.
	szczepionka przechowywana w niewłaściwej temperaturze	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	niekompletne dawkowanie	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	okres podania 3 dawek przekroczył 12 miesięcy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	drugie lub trzecie szczepienie poza dopuszczalnym zakresem czasowym	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	nieprawidłowa dawka lub niewłaściwy materiał kliniczny	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	szczepionka spoza badania [†]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	zaburzenie immunologiczne	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	leki immunosupresyjne, Immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

	P046				Yoshikawa 2013		V501-041	
	4vHPV			placebo	4vHPV	placebo	4vHPV	placebo
	9-12 lat	13-15 lat	16-26 lat	9-12 lat				
brodawki narządów płciowych przed rozpoczęciem badania lub w 1. dniu badania	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
szczepionka HBV lub placebo podane w pośladek	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
szczepionka HBV podana poza badaniem	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
zagubione wyniki próbek surowicy lub wymazu z 1. dnia badania	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
próbki surowicy lub wymazu z 1. dnia badania poza akceptowalnym zakresem czasu	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
seropozytywność na HBV w 1. dniu badania [§]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
zagubione próbki wymazu po 3 miesiącach badania lub brak wyników [‡]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
zagubione próbki surowicy po 7 miesiącach badania lub brak wyników [‡]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
próbki surowicy po 7 miesiącach badania poza akceptowalnym zakresem czasu [‡]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
zagubione próbki wymazu po 7 miesiącach badania lub brak wyników [‡]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
pozytywny wynik testu dla HPV 6 lub 11 [†]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
pozytywny wynik testu dla HPV 16 [†]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
pozytywny wynik testu dla HPV 18 [†]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

[‡]Kombinacja 4vHPV+HBV placebo w publikacji.

[†]Kombinacja 4vHPV placebo + HBV placebo w publikacji.

[†]Obejmuje dowolną aktywną szczepionkę otrzymaną 21 dni przed lub 14 dni po szczepionce podanej w badaniu lub jakąkolwiek nieaktywną lub rekombinowaną szczepionkę.

	P046				Yoshikawa 2013		V501-041	
	4vHPV			placebo	4vHPV	placebo	4vHPV	placebo
	9-12 lat	13-15 lat	16-26 lat	9-12 lat				

[§]Kategoria dotyczy wyłącznie analiz związanych z HBV.

[¶]Wśród pacjentów, którzy otrzymali wszystkie trzy dawki.

[¶]Seropozytywność w 1. dniu (≥ 20 , 16, 20, 24 mMU/ml) lub pozytywny wynik PCR (≥ 13 , 13, 25, 13 kopii DNA na test) w 7. miesiącu lub wcześniej, na odpowiedni typ(y) HPV. Dotyczy tylko populacji PP dla określonego typu HPV.

4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; b.d. – brak danych; GCP – dobra praktyka kliniczna (ang. *good clinical practice*); HBV – wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*); HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; mMU/mL – jednostka arbitralna: jednostka mili Merck /mL; n – liczba zdarzeń; PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*); PP – populacja pacjentów wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania.

20.1.2 4vHPV vs 2vHPV

Tab. 116. Pacjenci, którzy nie ukończyli badań NCT00423046, NCT00956553, NCT01462357 i Nelson 2013.

	NCT00423046		NCT00956553		NCT01462357			Nelson 2013	
	2vHPV	4vHPV	2vHPV	4vHPV	2vHPV	4vHPV (2D)	4vHPV (3D)	2vHPV	4vHPV
Liczba randomizowanych pacjentów	553	553	96	102	359	358	358	19	21
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	183 (33,1%)	189 (34,2%)	7 (7,3%)	4 (3,9%)	4 (1,1%)	14 (3,9%)	9 (2,5%)	b.d.	b.d.
Liczba pacjentów, którzy zostali zaszczepieni, n (%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Przyczyna nieukończenia, n (%)									
niewprowadzenie randomizacji	1 (0,2%)	1 (0,2%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
złamanie kodu randomizacji przez badacza	11 (2,0%)	21 (3,8%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
przyjęcie szczepionki spoza badania	23 (4,2%)	27 (4,9%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
dawka szczepionka inna niż w protokole badania	84 (15,2%)	80 (14,5%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
przyjęcie leku niezgodnego z protokołem badania	2 (0,4%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
stan zdrowia niezgodny z protokołem badania	b.d.	1 (0,2%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

	NCT00423046		NCT00956553		NCT01462357			Nelson 2013	
	2vHPV	4vHPV	2vHPV	4vHPV	2vHPV	4vHPV (2D)	4vHPV (3D)	2vHPV	4vHPV
nieprzestrzeganie harmonogramu szczepień	24 (4,3%)	19 (3,4%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
nieprzestrzeganie harmonogramu pobierania krwi	24 (4,3%)	21 (3,8%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
brak istotnych danych serologicznych	9 (1,6%)	16 (2,9%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
naruszenie protokołu	5 (0,9%)	3 (0,5%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
wycofanie zgody	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2 (0,6%)	8 (2,2%)	3 (0,8%)	b.d.	b.d.
utrata z obserwacji	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2 (0,6%)	4 (1,1%)	6 (1,7%)	b.d.	b.d.
zmiana miejsca pobytu	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	b.d.	b.d.
niewystarczająca próbka	b.d.	b.d.	5 (5,2%)	1 (1,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
problem laboratoryjny	b.d.	b.d.	1 (1,0%)	2 (2,0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

2D – 2 dawki; 2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 3D – 3 dawki; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; b.d. – brak danych; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus); n – liczba zdarzeń.

20.2 Opis punktów końcowych

Szczegółowy wykaz punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach przedstawiono w Tab. 118.

Tab. 117. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
4vHPV vs placebo	
P023	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba pacjentów wykazująca serokonwersję na HPV 6 (horyzont czasowy: 4 tygodnie po 3 dawce), liczba pacjentów wykazująca serokonwersję na HPV 11 (horyzont czasowy: 4 tygodnie po 3 dawce), liczba pacjentów wykazująca serokonwersję na HPV 16 (horyzont czasowy: 4 tygodnie po 3 dawce), liczba pacjentów wykazująca serokonwersję na HPV 18 (horyzont czasowy: 4 tygodnie po 3 dawce). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba pacjentów doświadczających AE (horyzont czasowy 14 dni kalendarzowych po każdym wstrzyknięciu).
P046	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba pacjentów wykazująca serokonwersję na HPV 6 (horyzont czasowy: 7 miesięcy, 1 miesiąc po 3 dawce), liczba pacjentów wykazująca serokonwersję na HPV 11 (horyzont czasowy: 7 miesięcy, 1 miesiąc po 3 dawce), liczba pacjentów wykazująca serokonwersję na HPV 16 (horyzont czasowy: 7 miesięcy, 1 miesiąc po 3 dawce), liczba pacjentów wykazująca serokonwersję na HPV 18 (horyzont czasowy: 7 miesięcy, 1 miesiąc po 3 dawce), liczba pacjentów doświadczających AE w miejscu wstrzyknięcia (horyzont czasowy: do 5 dni po każdym podaniu szczepionki), liczba pacjentów z podwyższoną temperaturą (temperatura mierzona ustnie $\geq 100^{\circ}\text{F}$) (horyzont czasowy: do 5 dni po każdym podaniu szczepionki), liczba pacjentów doświadczających SAEs (horyzont czasowy: od momentu podpisania zgody na uczestnictwo w badaniu do momentu ostatniej wizyty (do 19 miesięcy). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> GMT dla anty-HPV 6 (horyzont czasowy: 7 miesięcy, 1 miesiąc po 3 dawce), GMT dla anty-HPV 11 (horyzont czasowy: 7 miesięcy, 1 miesiąc po 3 dawce), GMT dla anty-HPV 16 (horyzont czasowy: 7 miesięcy, 1 miesiąc po 3 dawce), GMT dla anty-HPV 18 (horyzont czasowy: 7 miesięcy, 1 miesiąc po 3 dawce).
P019	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania: trwałej infekcji (trwającej ≥ 6 miesięcy), brodawek narządów płciowych, śródnapłonkowej neoplazji sromu, śródnapłonkowej neoplazji pochwy, raka sromu lub pochwy, dysplazji szyjki macicy, nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy w postaci <i>in situ</i> (AIS) oraz raka szyjki macicy, związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 6/11/16/18 (horyzont czasowy: do 48 miesięcy (4 lat) po pierwszej dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); liczba pacjentów doświadczających poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych z przyjmowaniem szczepionki lub placebo w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: do 48 miesięcy (do 42 miesiąca po 3 dawce szczepionki 4vHPV lub placebo w badaniu podstawowym); liczba pacjentów doświadczających poważnych działań niepożądanych po podaniu szczepionki (horyzont czasowy: dla szczepionki 4vHPV do 120 miesięcy, dla placebo w okolicy 60 miesiąca do 120 miesiąca w badaniu podstawowym);

Badanie	Punkty końcowe
	<p>liczba pacjentów doświadczających SAE skutkujących zgonem po przyjęciu szczepionki (horyzont czasowy: dla szczepionki 4vHPV do 120 miesięcy w badaniu podstawowym, dla placebo w okolicy 60 miesięcy do 120 miesięcy w badaniu podstawowym);</p> <p>łączna częstość występowania śródnapłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) lub kłykcin związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 6/11/16/18: od pierwszego dnia przez okres 4 lat (horyzont czasowy: do 48 miesiąca, do 42 miesiąca po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); między czwartym a ósmym rokiem (od 48 do 96 miesiąca po pierwszej dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); między szóstym a dziesiątym rokiem (od 72 do 120 miesiąca po pierwszej dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym);</p> <p>częstość występowania CIN lub kłykcin (analiza wtórna) związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 6/11/16/18 (horyzont czasowy: od pierwszego dnia przez okres 4 lat (horyzont czasowy: do 48 miesiąca, do 42 miesiąca po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); między czwartym a ósmym rokiem (horyzont czasowy: od 48 do 96 miesiąca po pierwszej dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); między szóstym a dziesiątym rokiem (horyzont czasowy: od 72 do 120 miesiąca po pierwszej dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym);</p> <p>GMT dla typów HPV 6, 11, 16 i 18 w ciągu 1 miesiąca po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 7 miesięcy, 1 miesiąc po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); w ciągu 6 miesięcy po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 12 miesięcy, 6 miesięcy po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); w ciągu 18 miesięcy po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 24 miesiące, 18 miesięcy po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); 30 miesięcy po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 36 miesięcy, 30 miesięcy po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); 42 miesiące po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 48 miesięcy; 42 miesiące po 3 dawce w badaniu podstawowym); 66 miesięcy po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 72 miesiące, 62 miesiące po 3 dawce w badaniu podstawowym); 90 miesięcy po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 96 miesięcy, 90 miesięcy po 3 dawce w badaniu podstawowym); 114 miesięcy po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 120 miesięcy, 114 miesięcy po 3 dawce w badaniu podstawowym);</p> <p>odsetek pacjentów z serokonwersją dla przeciwciał anti-HPV: w pierwszym miesiącu po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 7 miesięcy, 1 miesiąc po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); w 6 miesiącu po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 12 miesięcy, 6 miesięcy po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); w 18 miesiącu po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 24 miesiące, 18 miesięcy po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); w 30 miesiącu po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 36 miesięcy, 30 miesięcy po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); 42 miesiące po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 48 miesięcy, 42 miesiące po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); w 66 miesiącu po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 72 miesiące, 66 miesięcy po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); w 90 miesiącu po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 96 miesięcy po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); w 114 miesiącu po 3 dawce w badaniu podstawowym (horyzont czasowy: 120 miesięcy, 114 miesięcy po 3 dawce w badaniu podstawowym).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>częstość występowania trwałej infekcji (trwającej ≥ 6 miesięcy), brodawek narządów płciowych, śródnapłonkowej neoplazji sromu, śródnapłonkowej neoplazji pochwy, raka sromu lub pochwy, dysplazji szyjki macicy, AIS oraz raka szyjki macicy, związanych z HPV typu 6/11 (horyzont czasowy: 48 miesięcy, do 42 miesiąca po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym);</p> <p>łączna częstość występowania kłykcin związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 6/11: od pierwszego dnia przez okres 4 lat (horyzont czasowy: do 48 miesiąca (4 lata) po pierwszej dawce szczepionki 4vHPV lub placebo w badaniu podstawowym); między czwartym a ósmym rokiem (horyzont czasowy: od 48 do 96 miesiąca (4-8 lat) po pierwszej dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); między szóstym a dziesiątym rokiem (horyzont czasowy: od 72 do 120 miesiąca po pierwszej dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym);</p> <p>częstość występowania kłykcin (analiza wtórna) związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 6/11: od pierwszego dnia przez okres 4 lat (horyzont czasowy: do 48 miesiąca (4 lata) po</p>

Badanie	Punkty końcowe
	<p>pierwszej dawce szczepionki 4vHPV lub placebo w badaniu podstawowym); między czwartym a ósmym rokiem (horyzont czasowy: od 48 do 96 miesiąca (4-8 lat) po pierwszej dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); między szóstym a dziesiątym rokiem (horyzont czasowy: od 72 do 120 miesiąca po pierwszej dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym);</p> <p>częstość występowania trwałej infekcji, brodawek narządów płciowych, śródnapłonkowej neoplazji sromu, śródnapłonkowej neoplazji pochwy, raka sromu lub pochwy, dysplazji szyjki macicy, AIS oraz raka szyjki macicy, związanych z HPV typu 31/33/35/52/58 (horyzont czasowy: 48 miesięcy, do 42 miesiąca po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym).</p> <p>Inne punkty końcowe:</p> <p>częstość występowania trwałej infekcji, brodawek narządów płciowych, śródnapłonkowej neoplazji sromu, śródnapłonkowej neoplazji pochwy, raka sromu lub pochwy, dysplazji szyjki macicy, AIS oraz raka szyjki macicy, związanych z HPV typu 16/ 18 (horyzont czasowy: 48 miesięcy, do 42 miesiąca po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym);</p> <p>łączna częstość występowania CIN 2 lub większego stopnia, związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 16/18: od pierwszego dnia przez okres 4 lat (horyzont czasowy: do 48 miesiąca, do 42 miesiąca po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym), między czwartym a ósmym rokiem (horyzont czasowy: od 48 do 96 miesiąca (4-8 lat) po pierwszej dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); między szóstym a dziesiątym rokiem (horyzont czasowy: od 72 do 120 miesiąca po pierwszej dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym);</p> <p>częstość występowania CIN 2 lub większego stopnia (analiza wtórna) związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 16/18: od pierwszego dnia przez okres 4 lat (horyzont czasowy: do 48 miesiąca, do 42 miesiąca po 3 dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); między czwartym a ósmym rokiem (horyzont czasowy: od 48 do 96 miesiąca (4-8 lat) po pierwszej dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym); między szóstym a dziesiątym rokiem (horyzont czasowy: od 72 do 120 miesiąca po pierwszej dawce szczepionki 4vHPV w badaniu podstawowym).</p>
P013	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <p>częstość występowania CIN, AIS lub raka szyjki macicy związanego z wirusem HPV typu 6/11/16/18 (horyzont czasowy: przez cały okres badania – 4 lata),</p> <p>częstość występowania zewnętrznych zmiany narządów płciowych (brodawki narządów płciowych, śródnapłonkowa neoplazja pochwy (VaIN)/śródnapłonkowa neoplazja sromu (VIN) dowolnego stopnia, rak sromu/pochwy (horyzont czasowy: przez cały okres badania – 4 lata).</p>
P015	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <p>tolerowalność, częstość występowania złożonego punktu końcowego związanego z zakażeniem wirusem HPV typu 16 lub 18: CIN2/3 lub inwazyjny rak szyjki macicy po ukończeniu serii szczepień (horyzont czasowy: przez cały okres badania – 4 lata).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>liczba pacjentów z mianem przeciwciał anti-HPV 6 \geq20 mMU/ml (horyzont czasowy: 4 tydzień pod 3 dawce),</p> <p>liczba pacjentów z mianem przeciwciał anti-HPV 11 \geq16 mMU/ml (horyzont czasowy: 4 tydzień pod 3 dawce),</p> <p>liczba pacjentów z mianem przeciwciał anti-HPV 16 \geq20 mMU/ml (horyzont czasowy: 4 tydzień pod 3 dawce),</p> <p>liczba pacjentów z mianem przeciwciał anti-HPV 18 \geq24 mMU/ml (horyzont czasowy: 4 tydzień pod 3 dawce).</p>
NCT01489527	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <p>wskaźnik wirusowego zakażenia HPV (horyzont czasowy: początek badania, 5 miesięczny okres rozpoczęcia badania).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>odsetek pacjentów, którzy otrzymali 3 dawki szczepionki i odbyli 4 wizyty kontrolne (horyzont czasowy: 18 miesięcy),</p> <p>odsetek pacjentów wykazujących seropozytywność na HPV (początek badania, 5 miesięczny okres rozpoczęcia badania),</p>

Badanie	Punkty końcowe
	<p>odsetek pacjentów wykazujących serokonwersję na HPV typu 6, 11, 16 i 18 (horyzont czasowy: 18 miesięcy),</p> <p>odsetek pacjentów wykazujących serokonwersję na HPV typu 31, 33, 45 i 58 (horyzont czasowy: 18 miesięcy).</p>
Yoshikawa 2013	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <p>łącna częstość występowania trwałego zakażenia HPV typu 6, 11, 16 lub 18 oraz szyjki macicy lub zewnętrznego narządu rozrodczych (tj. CIN, rak szyjki macicy lub zewnętrzne zmiany narządów płciowych związane z HPV 6, 11, 16 lub 18) (horyzont czasowy: 30 miesięcy).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>GMT dla typów HPV 6, 11, 16 i 18 (horyzont czasowy: 30 miesięcy),</p> <p>stopień serokonwersji dla typów HPV 6, 11, 16 i 18 (horyzont czasowy: 30 miesięcy),</p> <p>zdarzenie niepożądane występujące w trakcie badania (horyzont czasowy: 1-15 dni po każdej dawce szczepionki).</p>
P007	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <p>łącna częstość występowania zakażenia HPV typu 6, 11, 16 lub 18, chorób szyjki macicy lub zewnętrznych narządów płciowych (np. trwałe zakażenie HPV, wykrycie wirusa HPV podczas ostatniej zarejestrowanej wizyty, CIN, rak szyjki macicy lub zmiany chorobowe zewnętrznych narządów płciowych wywołane przez typy HPV objęte w szczepionce) (horyzont czasowy: 36 miesięcy),</p> <p>immunogenność (horyzont czasowy: 36 miesięcy),</p> <p>zdarzenia niepożądane (horyzont czasowy: 36 miesięcy).</p>
V501-041	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <p>Badanie podstawowe: Połączona częstość występowania 6-miesięcznej trwałej infekcji, neoplazji szyjki macicy (CIN +) oraz zewnętrzne zmiany narządów płciowych związanych z wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6, 11, 16, lub 18 wśród pacjentów w wieku od 20 do 45 lat (test hipotezy) [horyzont czasowy: od dnia 1 do momentu zgromadzenia ≥ 25 przypadków, nie później niż do miesiąca 30]</p> <p>Punkt końcowy obejmował panel Patologii Rozpoznawość konsensusu 6-miesięcznego trwałej infekcji, CIN + (w tym klasa CIN 1, 2, lub 3, adenocarcykarakinoza Cin in situ (AIS) i rak szyjki macicy) lub zewnętrzne zmiany narządów płciowych związanych z typami HPV 6, 11, 16 lub 18 wykrytych przez reakcję łańcuchową polimerazy (PCR) w sąsiedniej sekcji z tego samego bloku tkanki.</p> <p>Badanie podstawowe: Połączona częstość występowania 6-miesięcznego zakażenia, CIN + i zewnętrzne zmiany narządów płciowych związanych z wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6, 11, 16 lub 18 w 20 do 26 lat uczestnicy (test hipotezy) [horyzont czasowy: Od dnia 1 do ≥ 17 przypadków, nie dłużej niż do 30 miesiąca]</p> <p>Punkt końcowy obejmował diagnozę zgodnie z ustaleniami konsensusu 6-miesięcznej trwałej infekcji, CIN + lub zewnętrzne zmiany narządów płciowych związanych z typami HPV 6, 11, 16 lub 18 wykrytych przez PCR w sąsiedniej sekcji z tego samego bloku tkanki.</p> <p>Całe badanie: Połączona częstość występowania CIN2 + związana z HPV typu 16 lub 18 wśród pacjentów w wieku od 20 do 45 lat [horyzont czasowy: do 78 miesiąca]</p> <p>Punkt końcowy obejmował rozpoznanie CIN2 + zgodnie z kryteriami konsensusu (w tym raka Cin 2 lub 3, AIS i raka szyjki macicy) związanej z typami HPV 16 lub 18 wykrytymi przez PCR w sąsiedniej sekcji z tego samego bloku tkanki.</p> <p>Badanie podstawowe: Odsetek uczestników z jednym lub więcej zdarzeniami niepożądanymi w miejscu iniekcji [horyzont czasowa: do 15 dni po każdym szczepieniu]</p> <p>Badanie podstawowe: Odsetek uczestników z jednym lub większą liczbą systemowych zdarzeń niepożądanych [horyzont czasowy: do 15 dni po każdym szczepieniu]</p> <p>Badanie podstawowe: Odsetek uczestników przerywających udział w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego [horyzont czasowy: do 6 miesięcy]</p> <p>Całe badanie: Odsetek uczestników z jedną lub większą liczbą poważnych zdarzeń niepożądanych [horyzont czasowy: do około 90 miesięcy]</p> <p>Całe badanie: Procent uczestników, u których wystąpił zgon [horyzont czasowy: do około 90 miesięcy]</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p>

Badanie	Punkty końcowe
	<p>Całe badanie: Połączona częstość występowania 12-miesięcznego zakażenia, Cin + i zewnętrznych zmian narządów płciowych związanych z wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6, 11, 16 lub 18 wśród pacjentów w wieku od 20 do 45 lat [horyzont czasowy: do 78 miesięcy]</p> <p>Całe badanie: Połączona częstość występowania 12-miesięcznej trwałej infekcji, CIN + i zewnętrznych zmian narządów płciowych związanych z wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6, 11, 16 lub 18 wśród pacjentów w wieku od 20 do 26 lat [horyzont czasowy: do 78 miesięcy]</p>
4vHPV vs 2vHPV	
NCT01462357	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z serokonwersją dla przeciwciał anti-HPV 16/18 (ocenione za pomocą testu ELISA) (horyzont czasowy: miesiąc po ostatniej dawce szczepionki - 7 miesięcy), stężenia przeciwciał anti-HPV-16/18 ocenione za pomocą testu ELISA (horyzont czasowy: miesiąc po ostatniej dawce szczepionki - 7 miesięcy), wartość serokonwersji anti-HPV-16/18 ocenione za pomocą testu ELISA (horyzont czasowy: 36 miesięcy), stężenia przeciwciał anti-HPV-16/18 ocenione za pomocą testu ELISA (horyzont czasowy: 36 miesięcy). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość serokonwersji anti-HPV-16/18 ocenione za pomocą testu ELISA (horyzont czasowy: w dniu 0., 12., 18., 24. i 36. miesiąc), stężenia przeciwciał anti-HPV-16/18 ocenione za pomocą testu ELISA (horyzont czasowy: w dniu 0., 12., 18., 24. i 36. miesiąc), wartości serokonwersji anti-HPV-16/18 ocenione metodą neutralizacji opartej na teście z pseudowirionem (horyzont czasowy: w dniu 0., 7., 12., 18., 24. i 36. miesiącu), miano przeciwciał anti-HPV-16/18 ocenione metodą neutralizacji opartej na teście z pseudowirionem (horyzont czasowy: w dniu 0., 7., 12., 18., 24. i 36. miesiącu), wartości serokonwersji anti-HPV-16/18 ocenione metodą neutralizacji opartej na teście z pseudowirionem (horyzont czasowy: 24. i 36. miesiąc), miano przeciwciał anti-HPV-16/18 ocenione metodą neutralizacji opartej na teście z pseudowirionem 18 (horyzont czasowy: 24. i 36. miesiąc), odpowiedź immunologiczna limfocytów T w kohorcie dla CMI (horyzont czasowy: w dniu 0. oraz 7., 12., 24. i 36. miesiącu), odpowiedź immunologiczna limfocytów B w kohorcie dla CMI (horyzont czasowy: w dniu 0. oraz 7., 12., 24. i 36. miesiącu), liczba pacjentów, u których wystąpiły objawy miejscowych symptomów (ból, zaczerwienienie i obrzęk) dowolnego (wystąpienie objawu niezależnie od stopnia nasilenia) i trzeciego stopnia (ból, który utrudnia normalną aktywność) (horyzont czasowy: w ciągu 7. dniowego okresu (dzień 0-6) po szczepieniu), liczba pacjentów, u których wystąpiły objawy ogólnoustrojowych symptomów (ból stawów, zmęczenie, objawy żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, bóle mięśni, wysypka, temperatura) dowolnego (wystąpienie objawu niezależnie od stopnia nasilenia) i trzeciego stopnia (ból, który utrudnia normalną aktywność) (horyzont czasowy: w ciągu 7. dniowego okresu (dzień 0-6) po szczepieniu), liczba pacjentów, u których wystąpiły SAEs, dowolnego lub trzeciego stopnia (horyzont czasowy: w okresie 30 dni po szczepieniu (0-29 dni)), liczba pacjentów z chorobą o potencjalnym podłożu immunologicznym (horyzont czasowy: od dnia 0. przez 36. miesięcy), liczba pacjentów z stanami istotnymi klinicznie (horyzont czasowy: od dnia 0. przez 36. miesięcy), liczba pacjentów, u których wystąpiły SAEs (horyzont czasowy: od dnia 0. przez 36. miesięcy), liczba pacjentów rozpoczynających leczenie skojarzone (horyzont czasowy: w okresie 30 dni po szczepieniu (0-29 dni)), liczba pacjentów rozpoczynających leczenie skojarzone (horyzont czasowy: od dnia 0. przez 36. miesięcy), liczba pacjentów kończących harmonogram szczepień (horyzont czasowy: przez cały okres badania (od dnia 0 do 36 miesięcy),

Badanie	Punkty końcowe
	liczba pacjentek w ciąży przez cały okres badania (od dnia 0 do 36 miesiąca).
NCT00423046	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: miano przeciwciał neutralizujących HPV 16 (anty-HPV-16) i HPV 18 (anty-HPV-18) (horyzont czasowy: w 6., 7., 12., 18., 24., 36., 48. i 60. miesiącu).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: liczba pacjentów z mianem przeciwciał (test neutralizacji (ang. <i>neutralizing assay</i>)) przeciwno onkogennym typom HPV większa lub równa wartości odcięcia (horyzont czasowy: 7. miesiąc); miano przeciwciał dla onkogennych typów HPV mierzone przez test neutralizujący (horyzont czasowy: 7. miesiąc); liczba pacjentów z mianem przeciwciał (test neutralizacji) przeciwno HPV 16 (anty-HPV 16) i HPV 18 (anty-HPV 18) większa lub równa wartości odcięcia (horyzont czasowy: 6., 7., 12., 18., 24., 36., 48. i 60. miesiąc); liczba pacjentów z anty-HPV 16 i anty-HPV 18 mianem przeciwciał immunoglobulin G powyżej wartości odcięcia, mierzone testem ELISA (horyzont czasowy: 6., 7., 12., 18., 24., 36., 48. i 60. miesiąc); miano przeciwciał dla anty-HPV 16 i anty-HPV 18 immunoglobulin G mierzone testem ELISA (horyzont czasowy: 6., 7., 12., 18., 24., 36., 48. i 60. miesiąc); liczba pacjentów z mianem przeciwciał przeciwno onkogennym typom HPV większa lub równa wartości odcięcia, mierzone testem ELISA (horyzont czasowy: 6., 7., 12., 18., 24., 36. i 48. miesiąc); miano przeciwciał dla onkogennych typów HPV mierzone testem ELISA (horyzont czasowy: 6., 7., 12., 18., 24., 36. i 48. miesiąc); liczba anty-HPV 16 i anty-HPV 18 specyficznych komórek CD4 produkujących co najmniej 2 różne cytokiny na milion komórek CD4 T (horyzont czasowy: 7., 12., 18., 24., 36. i 48. miesiąc); liczba anty-HPV 16 i anty-HPV 18 specyficznych komórek CD8 produkujących co najmniej 2 różne cytokiny na milion komórek CD8 T (horyzont czasowy: 7., 12., i 18. miesiąc); liczba anty-HPV 16 i anty-HPV 18 specyficznych limfocytów B na milion limfocytów B (horyzont czasowy: 7., 12., 18., 24., 36. i 48. miesiąc); miano przeciwciał HPV 16 immunoglobulin G i HPV 18 immunoglobulin G (test ELISA) w CVS (horyzont czasowy: 7., 12., 18., 24., 36. i 48. miesiąc); liczba pacjentów, która otrzymała 3 dawki szczepionki (horyzont czasowy: do 7. miesiąca); liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, obrzęk dowolnego (wystąpienie objawu niezależnie od stopnia nasilenia) oraz trzeciego stopnia (ból, który utrudnia normalną aktywność; zaczerwienienie/obrzęk >5cm)) (horyzont czasowy: 7 dni po szczepieniu (dzień 0-6)); liczba pacjentów, u których wystąpiły ogólnoustrojowe działania niepożądane (ból stawów, zmęczenie, gorączka ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, bóle mięśni, wysypka i pokrzywka) dowolnego (wystąpienie objawu niezależnie od stopnia nasilenia) oraz trzeciego stopnia (objaw utrudniający normalną aktywność; gorączka $>39,0^{\circ}\text{C}$) (horyzont czasowy: 7 dni po szczepieniu (dzień 0-6)); liczba pacjentów, u których wystąpiły niespodziewane działania niepożądane dowolnego oraz trzeciego stopnia (horyzont czasowy: podczas 30 dniowego okresu (0-29) po szczepieniu); liczba pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą przewlekłą i stanami klinicznie istotnymi (horyzont czasowy: do 7./12./18./24./36./48./60. miesiąca); liczba pacjentów, u których wystąpiły SAEs, dowolnego lub trzeciego stopnia (horyzont czasowy: do 7./12./18./24./36./48./60. miesiąca).</p>
NCT00956553	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: poziom neutralizacji krzyżowej za pośrednictwem przeciwciał wzbudzonych przez onkogenne typy HPV po szczepieniu 2vHPV lub 4vHPV (horyzont czasowy: 0., 2., 7. i 12. miesiąc), porównanie poziomów i wzorców neutralizacji krzyżowej indukowanych przez każdą szczepionkę w celu podkreślenia potencjalnych różnic w immunogenności pomiędzy szczepionkami (horyzont czasowy: 0., 2., 7. i 12. miesiąc), ocena, czy istnieją różnice w swoistości przeciwciał słuźówkowych lub komórkowej odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez każdą szczepionkę (horyzont czasowy: 0., 2., 7. i 12. miesiąc),</p>

Badanie	Punkty końcowe
	działania niepożądane (horyzont czasowy: do 7 dni po szczepieniu).
Nelson 2013	Pierwszorzędowe punkty końcowe: działania niepożądane (horyzont czasowy: 14 dni po każdym szczepieniu), odpowiedź przeciwciał anty-HPV (horyzont czasowy: 35 dni po 3 dawce szczepionki).

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; AEs – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse events*); AIS – nieinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy w postaci in situ (ang. *adenocarcinoma in situ*); CIN – śródnałtkowa neoplazja szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*); DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*); ELISA – test immunoenzymatyczny (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*); GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); SAEs – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*); VaIN – śródnałtkowa neoplazja pochwy (ang. *vaginal intraepithelial neoplasia*); VIN – śródnałtkowa neoplazja sromu (ang. *vulvar intraepithelial neoplasia*).

20.3 Randomizacja i zaślepienie badań

W Tab. 119 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia włączonych badań RCT.

Tab. 118. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
4vHPV vs placebo		
P023	Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy szczepionki lub placebo w stosunku 2:1. Przeprowadzono randomizację blokową z malejącą wielkością bloków w każdym z centrów badawczych.	Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie. Szczepionka 4vHPV oraz placebo były wizualnie nierozróżnialne.
P046	Pacjentów randomizowano w stosunku 4:1 do grupy szczepionki 4vHPV lub placebo.	Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie. Szczepionka 4vHPV oraz placebo były wizualnie nierozróżnialne.
P019	Pacjentów podzielono na dwie grupy wiekowe (≤ 34 i ≥ 35) i randomizowano w stosunku ~1:1 do grupy przyjmującej szczepionkę 4vHPV lub wizualnie nieodróżnialne placebo w 1 dniu, 2 miesiącu i 6 miesiącu. Do alokacji pacjentów zastosowano komputerowo wygenerowany harmonogram alokacji. Po uzyskaniu świadomej zgody i potwierdzeniu, że wszystkie kryteria włączenia zostały spełnione, kobiety były losowo przydzielane do jednej z dwóch grup. Interaktywny System Odpowiedzi Głosowej został wykorzystany do przydzielenia uczestników badania w zrównoważonych wiekowo grupach w obrębie każdego centrum badawczego.	Wszyscy badacze uczestniczący w badaniu, personel, pacjenci, osoby kontrolujące badanie, centralne laboratorium i centralny personel laboratoryjny byli zaślepieni co do alokacji pacjentów przez okres badania, alokacja została ujawniona po zebraniu danych i zakończeniu analizy na koniec badania (ostatnia wizyta pacjenta odbyła się w kwietniu 2009 r.).
P013	Wygenerowany komputerowo harmonogram losowej alokacji oraz Interaktywny System Odpowiedzi Głosowej zostały użyte do randomizacji uczestników do odpowiedniego ramienia badania (szczepionki 4vHPV lub placebo) w stosunku 1:1 w każdym z centrów badawczych.	Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie dla pacjentów oraz badaczy. Szczepionka 4vHPV oraz placebo były wizualnie nierozróżnialne. Wszystkie pobrane do badań próbki były przetwarzane niezależnie w celu uniknięcia zanieczyszczenia próbek wirusowym DNA i sprawdzane przez zaślepiiony personel najpierw przez patologów w laboratorium centralnym, a następnie przez komisję do oceny punktów

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
		końcowych składającą się z czterech patologów ginekologicznych.
P015	Wygenerowany komputerowo schemat opracowany przez statystyka z wykorzystaniem bloków permutowanych o rozmiarze 6. Interaktywny System Odpowiedzi Głosowej zostały użyte do randomizacji uczestników do odpowiedniego ramienia badania (szczepionki 4vHPV lub placebo) w stosunku 1:1 w każdym z centrów badawczych.	Szczepionka 4vHPV oraz placebo były wizualnie nierozróżnialne. Punkty końcowe oceniano co najmniej dwóch zaślepionych co do ramienia badania patologów.
NCT01489527	Statystycy losowo przypisali każdemu z uczestników numer przydziału, a następnie przydzielono im unikalny numer identyfikacyjny fiolki ze szczepionką, którą uczestnik powinien otrzymać podczas każdej wizyty. Pojedynczemu uczestnikowi nie można było przypisać więcej niż 1 numeru przydziału.	Badanie opisano jako zaślepione. Zaślepienie obejmowało pacjentów, ośrodki, w których sprawowano opiekę i badaczy. Szczepionka 4vHPV i placebo znajdowały się w identycznych buteleczkach, a kod badania był zamknięty na klucz.
Yoshikawa 2013	Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy szczepionki lub placebo. Osoba odpowiedzialna za randomizację przygotowała harmonogram randomizacji 10 osobowych grup (po 5 osób w każdej grupie), generowanych metodą permutacji bloku. Przygotowany harmonogram randomizacji został zabezpieczony innymi wraz z innymi dokumentami z randomizacji i zachowany do momentu odślepienia badania przez <i>Center for Patients Allocation</i> w Tokio.	Badanie opisano jako podwójnie zaślepione. Szczepionka 4vHPV oraz placebo były wizualnie nierozróżnialne. Oceny punktów końcowych dokonywał panel patologów, którzy byli zaślepieni co do ramienia badania.
P007	W badaniu przeprowadzono komputerową randomizację blokową (o wielkości bloku 8). Pacjentów przydzielano do odpowiednich grup w stosunku 2:2:2:2:1:1 odpowiednio do grup: 20 µg HPV 6, 40 µg HPV 11, 40 µg HPV 16 i 20 µg HPV 18; 40 µg HPV 6, 40 µg HPV 11, 40 µg HPV 16 i 20 µg HPV 18; 80 µg HPV 6, 80 µg HPV 11, 40 µg HPV 16 i 80 µg HPV 18 lub do grupy placebo.	Badanie opisano jako podwójnie zaślepione. Szczepionka 4vHPV oraz placebo były wizualnie nierozróżnialne. Oceny punktów końcowych przeprowadzał panel patologów, którzy byli zaślepieni co do ramienia badania.
V501-041	Uczestnicy byli randomizowani osobno w każdym ośrodku do grupy szczepionki 4vHPV lub placebo (1:1) za pomocą schematu randomizacji blokowej dostarczonej przez sponsora z odpowiednimi czynnikami blokującymi w celu utrzymania równowagi wśród grup leczenia. Uczestnicy byli stratyfikowani według wieku w momencie rejestracji (20-26 lat [planowane n = 1800 uczestników] lub 27-45 lat [planowane n = 1200]).	Wszyscy badacze i personel ośrodków biorących udział w badaniu, personel laboratoryjny, niezależny panel patologii, uczestnicy badania i personel sponsora zostali zaślepieni względem alokacji do grup leczenia podczas całego badania.
4vHPV vs 2vHPV		
NCT01462357	Pacjentki stratyfikowano według wieku (około 50% w wieku 9-11 lat i 50% w wieku 12-14 lat) i randomizowano w stosunku 1:1:1 do odpowiedniego ramienia badania. Kod randomizacji został wygenerowany za pomocą programu MATEX. Alokaację badaczy przeprowadzono z użyciem centralnego internetowego systemu do randomizacji.	Badanie przeprowadzono jako <i>observer-blinded manner</i> , tj. szczepionki były przygotowywane i podawane przez wykwalifikowany personel medyczny, który nie był w inny sposób zaangażowany w prowadzenie badania. Personel badania zaangażowany w ocenę kliniczną uczestników oraz pacjenci pozostawali zaślepieni co do

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
		ramienia badania. Pacjenci przyjmujący dwie dawki szczepionki otrzymali jedną dawkę placebo w celu utrzymania zaślepienia.
NCT00423046	Pacjentki stratyfikowano względem wieku (18-26 lat, 27-35 lat i 36-45 lat) i randomizowane w stosunku 1:1.	W badaniu zaślepieni byli obserwatorzy (ang. <i>observer-blind manner</i>) tj. szczepionki były przygotowywane i podawane przez wykwalifikowany personel medyczny, który nie był w inny sposób zaangażowany w prowadzenie badania, a personel badania zaangażowany w ocenę kliniczną uczestników pozostawał zaślepiiony co do ramienia badania. W celu utrzymania zaślepienia, kobiety otrzymały jedną dawkę placebo (zawierający adiuwant aluminiowy) odpowiednio w 1. lub 2. miesiącu (wynikało to z różnego harmonogramu podawania szczepionki 2vHPV i 4vHPV). Pacjenci, badacze, personel badawczy i sponsorzy pozostawali zaślepieni do czasu zamrożenia bazy danych w badaniu.
NCT00956553	Komputerowo wygenerowana lista randomizacji blokowej została stworzona przez Statystka. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy 2vHPV lub 4vHPV.	Badanie opisano jako <i>blinded manner</i> , co oznacza, że personel laboratoryjny i pacjenci byli zaślepieni co do ramienia badania do momentu zakończenia testów laboratoryjnych (personel laboratoryjny) lub zakończenia harmonogramu szczepień (pacjenci).
Nelson 2013	Randomizacja przeprowadzona została z wykorzystaniem zamkniętych kopert zawierających losowy numer.	Badanie pilotażowe, częściowo zaślepienie. Pełne zaślepienie nie zostało przeprowadzone, ponieważ badanie obejmowało trzy wyraźnie identyfikowalne drogi podawania szczepionki. Jednak pacjenci nie zostali poinformowani, którą szczepionką lub którą dawkę domięśniową otrzymali. Pielęgniarki zaangażowane w podawanie większości szczepionek nie zostały zaangażowane do dalszej obserwacji pacjentów.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; HPV – wirus brodawczaka ludzkiego.

20.4 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 120 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy włączonych badań.

Tab. 119. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
4vHPV vs placebo		
P023	Głównym celem badania była ocena wywołanych przez szczepionkę odpowiedzi w surowicy przeciw HPV 6, HPV 11, HPV 16 i HPV 18 po podaniu trzech dawek 4vHPV u kobiet w wieku 9-23 lata.	Pierwszorzędowa hipoteza dotycząca immunogenności była testowana przez cztery (dla każdego typu wirusa w szczepionce) dwuprzeciętowe 95% CI. 95% CI dla pacjentów, którzy wykazali serokonwersję dla każdego z czterech typów wirusa HPV został obliczony dla wyników zebranych 4 tygodnie po 3 dawce. Odpowiedź serokonwersji uznawano za odpowiednią jeśli dolna granica 95% CI dla stopnia serokonwersji wynosiła co

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	Drugim celem badania było sprawdzenie czy 3 dawki szczepionki 4vHPV są ogólnie lepiej tolerowane przez kobiety w wieku 9-23 lata.	najmniej 90%. Obliczenia wykonano osobno dla każdego typu wirusa HPV. W przypadku AE obliczono różnicę ryzyka oraz dwuprzędziowy 95% CI.
P046	W pierwszorzędowej hipotezie immunogenności sprawdzano czy odsetek pacjentów którzy otrzymali szczepionkę 4vHPV i u których stwierdzono serokonwersję na HPV 6, 11, 16 i 18 4 tygodnie po 3 dawce jest akceptowalny. W pierwszorzędowej hipotezie bezpieczeństwa sprawdzano czy 3 dawkowa szczepionka 4vHPV jest dobrze tolerowana.	Stopień serokonwersji dla każdego typu HPV 6, 11, 16, i 18 był analizowany z zastosowaniem 95% CI. Wynik dla serokonwersji uznawany za istotny statystycznie, jeśli dolny przedział 95% CI przekroczył 90%. Dla GMT dla każdego typu HPV 6, 11, 16 i 18 policzono 95% CI i nie testowano żadnej hipotezy. W analizie bezpieczeństwa zastosowano metodę analizy Miettinen i Nurminen i obliczono wartość p oraz 95% CI dla różnic w wynikach między grupą szczepionki 4vHPV i placebo.
P019	Częstotliwość występowania infekcji trwającej co najmniej 6 miesięcy i zmian chorobowych szyjki macicy i zewnętrznych narządów płciowych (w tym CIN, VIN, VAIN, AIS, raka szyjki macicy, sromu lub pochwy i brodawki narządów płciowych) związane z HPV 6, 11, 16 i 18 lub HPV 16 lub 18.	Pierwotna analiza hipotez dotyczących skuteczności została przeprowadzona w oparciu HPV specyficzną analizę efektywności zgodną z protokołem (PPE). Populację PPE stanowiły kobiety, które wykazały seronegatywność dla odpowiednich typów HPV w pierwszym dniu i brak DNA istotnych typów HPV w dniu rozpoczęcia szczepień i przez 7 kolejnych miesięcy od rozpoczęcia szczepienia (badania przy użyciu PCR), nie naruszyły protokołu badania i otrzymały wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu roku i miały jedną lub więcej wizyt po upływie 7 miesięcy. Zliczanie przypadków rozpoczęło się w 7 miesiącu. Statystycznym kryterium oznaczającym sukces badania był brak wartości 0% w dolnej granicy przedziału ufności (CI) w analizie efektywności szczepionki zarówno pierwotnej jak i wtórnej.
P013	W badaniu testowano dwie hipotezy dotyczące efektywności. W pierwszej sprawdzano czy szczepionka 4vHPV w większym stopniu redukuje łączną częstość występowania brodawek odczynowych, śródnamionkowej neoplazji sromu (VIN) lub pochwy (ValN) stopnia 1-3 lub raka związanego z typem HPV zawartym w szczepionce w porównaniu do placebo. Druga hipoteza sprawdzała czy szczepionka 4vHPV redukuje łączną częstość występowania śródnamionkowa neoplazja szyjki macicy (CIN) stopnia 1-3, nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy w postaci <i>in situ</i> (AIS) lub rak związany z zakażeniem HPV 6/11/16/18	Do analizy statystycznej użyto modelu efektów stałych (<i>fixed</i>). Przynajmniej 38 przypadków lub zewnętrznych zmian chorobowych w obrębie okolic anogenitalnych lub pochwy związanych z wirusem HPV typu 6/11/16/18 i co najmniej 38 przypadków zmian chorobowych w obrębie szyjki macicy związanych z wirusem HPV typu 6/11/16/18 były wymagane aby badanie miało moc testu wynoszącą 91% aby można stwierdzić skuteczność szczepionki względem co najmniej jednego punktu końcowego, $\alpha=0,0125$, zakładając że prawdziwa efektywność szczepionki jest w okolicach 80%. W celu uzyskania wymaganej liczby każdego z punktów końcowych do 36 miesiąca w pierwszorzędowej analizie populacyjnej i zakładając, że częstość zdarzeń na poziomie 1% rocznie dla każdego z pierwszorzędowych punktów końcowych wymagane było co najmniej 5 400 pacjentów. Analizę przeprowadzono gdy wystąpiło 38 punktów końcowych związanych z zewnętrznymi zmianami chorobowymi w okolicy anogenitalnej i pochwy oraz 37 punktów końcowych związanych z szyjką macicy (w ciągu półtora roku obserwacji po podaniu 3 dawki i włączając wszystkie wizyty, które miały miejsce 15 lipca 2015 r. lub wcześniej).
P015	W pierwszorzędowej analizie sprawdzano czy szczepionka 4vHPV w większym stopniu	Do analizy statystycznej użyto modelu efektów stałych (<i>fixed</i>) z analizą okresową. Aby zapewnić odpowiednią moc testu analizy okresowej (moc jednostronnego testu

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	<p>redukuje częstość występowania CIN o wysokim stopniu złośliwości związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 16 lub 18 w populacji PP, w porównaniu do placebo.</p>	<p>na poziomie 80-90%, z poziomem istotności $\alpha=0,0102$) i analizy końcowej (moc testu 90%, $\alpha=0,02055$) dla skuteczności szczepionki na poziomie 80-90% wymagane było pojawienie się co najmniej 19 pierwszorzędowych punktów końcowych w analizie okresowej oraz co najmniej 29 punktów końcowych w analizie końcowej. Przy przewidywanej rocznej częstotliwości zdarzeń wynoszącej 0,19% dla punktów końcowych związanych z wirusem HPV 16 i 0,038% dla punktów końcowych związanych z wirusem HPV 18 wymagana ilość pacjentów w badaniu wynosiła 11 500.</p> <p>Pierwszorzędową hipotezę dotyczącą skuteczności testowano przy $\alpha=0,02055$ skorygowanym z uwagi na testowanie wielokrotnych hipotez w analizie okresowej. Punktową ocenę skuteczności szczepionki i 95,89% przedział ufności został obliczony na podstawie zaobserwowanego podziału między pacjentami przyjmującymi szczepionkę lub placebo i naliczonego osobo-czasu. Istotność statystyczną ($p<0,02055$) określano gdy dolny przedział 95,89% CI nie zawierał 0%. Te same założenia zastosowano do oceny skuteczności szczepionki przy założeniu, że liczba pacjentów z chorobą szyjki macicy o wysokim stopniu złośliwości w grupie osób zaszczepionych i przyjmujących placebo były niezależnymi zmiennymi losowymi z rozkładu Poissona.</p>
NCT01489527	b.d.	Nie przeprowadzono analizy statycznej.
Yoshikawa 2013	<p>Hipoteza zerowa głosiła, że efektywność szczepionki jest mniejsza lub równa 0, zaś hipoteza alternatywna, że efektywność szczepionki jest większa od 0.</p>	<p>Przeprowadzono jednostronny test dla hipotezy zerowej przy poziomie $\alpha=0,025$. Aby odrzucić hipotezę zerową dolna granica dwustronnego 95% CI dla skuteczności szczepionki musiała przekroczyć 0. Procedurę warunkową została wykorzystana do oceny efektywności szczepionki, z założeniem że liczba przypadków w grupie szczepionki 4vHPV i grupie placebo jest niezależna od zmiennych losowych Poissona.</p> <p>Indywidualny okres obserwacji został obliczony jako liczba osobo-lat między określonym czasem rozpoczęcia badania a: datą ostatniej wizyty, datą momentu, w którym uczestnik doświadczył punktu końcowego lub datą kiedy uczestnik przeszedł ostateczne leczenie (tylko punkty końcowe związane z szyjką macicy). Jeśli u danego pacjenta wystąpił więcej niż jeden punkt końcowy, za datę wystąpienia punktu końcowego uznawano datę pojawienia się pierwszego z nich.</p> <p>Aby określić efektywność szczepionki przy 94% mocy testu jednostronnego i poziomie $\alpha=0,025$, wymagane było, aby u 17 kobiet wystąpił punkt końcowy: trwała infekcja lub choroba związana z typami HPV zawartymi w szczepionce, przy założeniu, że prawdziwa skuteczność szczepionki wynosi 85%. Z tego powodu potrzebna liczba uczestników w grupie braku szczepienia i szczepionki 4vHPV wynosiła 500.</p>
P007	<p>W hipotezie zerowej sprawdzano czy efektywność szczepionki 20 μg, 40 μg jest mniejsza lub równa 0 vs hipotezy że efektywność szczepionki jest większa od 0.</p>	<p>Przeprowadzono jednostronny test dla hipotezy zerowej przy poziomie $\alpha=0,025$. Wartości poziomu krytycznego p, nie korygowano pod kątem testowania hipotez wielokrotnych. Aby odrzucić hipotezę zerową dolna granica dwustronnego 95% CI dla skuteczności szczepionki musiała przekroczyć 0. Dokładną procedurę warunkową zastosowano do oceny skuteczności szczepionki przy założeniu, że liczba przypadków w grupie szczepionki i grupie placebo jest niezależną zmienną losową Poissona. Indywidualny okres obserwacji został obliczony jako liczba</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		osobo-lat między określonym czasem rozpoczęcia badania a: datą ostatniej wizyty, datą momentu, w którym uczestnik doświadczył punktu końcowego lub datą kiedy uczestnik przeszedł ostateczne leczenie (tylko punkty końcowe związane z szyjką macicy). Aby określić efektywność szczepionki przy 89,8% mocy testu i jednostronnym poziomie $\alpha=0,025$, wymagane było, aby u 20 kobiet wystąpił punkt końcowym, zakładając, że prawdziwa skuteczność szczepionki wynosi 85%. Z tego powodu potrzebna liczba uczestników w grupie braku szczepienia i szczepionki 4vHPV wynosiła 250.
V501-041	Podstawową hipotezę skuteczności badania podstawowego przetestowano przy użyciu dwustronnych, dokładnych przedziałów ufności (CI) skonstruowanych dla skuteczności u kobiet (A) w wieku 20-45 lat i (B) w wieku 20-26 lat. Podobnie, pierwotna hipoteza skuteczności badania przedłużonego została przetestowana przy użyciu dwustronnych dokładnego CI na jednostronnym poziomie 2,5%.	W przypadku podstawowej hipotezy przeprowadzono testy sekwencyjne w celu kontroli ogólnego błędu typu I na jednostronnym poziomie 2,5%. Statystyczne kryterium sukcesu zostało określone przez dolną granicę CI z wyłączeniem 0%. Testowanie hipotezy badania przedłużonego było uzależnione od sukcesu podstawowej hipotezy skuteczności badania podstawowego. Skuteczność zdefiniowano jako $100\% \times (\text{częstość występowania w grupie szczepionki 1 - qHPV} / \text{częstość występowania w grupie braku szczepienia})$. Wspomagające analizy skuteczności przeprowadzono bez formalnego testowania hipotez u: (A) osób wcześniej nieleczonych odpowiednim typem HPV (HNRT), które otrzymały co najmniej 1 dawkę prawidłowego materiału klinicznego i była seronegatywna i ujemna w badaniu PCR w dniu 1 dla analizowanego typu HPV; oraz (B) pełny zestaw analiz (FAS) uczestników, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę prawidłowego materiału klinicznego i mieli jakiegokolwiek dane z obserwacji po pierwszym szczepieniu.
4vHPV vs 2vHPV		
NCT01462357	Głównym celem badania była ocena czy immunogenność dla typów HPV 16 i 18 (oceniona za pomocą testu ELISA) 2 dawkowej szczepionki 2vHPV była nie-gorsza/lepsza od 2 dawkowej szczepionki 4vHPV miesiąc po ostatniej dawce szczepionki. Drugorzędowym celem badania była ocena czy 2 dawkowa szczepionka 4vHPB była nie-gorsza/lepsza od 3 dawkowej szczepionki 4vHPV miesiąc po ostatniej dawce szczepionki.	Nie gorszą odpowiedź serokonwersji potwierdzono, jeśli dla obu typów anty-HPV 16 i 18 górna granica 95% CI dla różnicy była poniżej 5%. Nie gorszą odpowiedź GMT potwierdzono, jeśli dla obu, górna granica 95% CI dla stosunku GMT była poniżej 2. Lepszą odpowiedź wykazano, jeśli dolny granica 95% CI dla stosunku GMT była wyższa niż 1 w analizowanej populacji.
NCT00423046	Pierwszo- i drugorzędową analizę przeprowadzono w celu oceny nie gorszej odpowiedzi dla stosunku GMT przeciwciał HPV 16 i 18 w 7. miesiącu dla każdej z grup.	Aby uwzględnić błąd typu I w analizie okresowej (5%) został podzielony na 0,5% w przypadku analizy okresowej i 4,8% w przypadku końcowej analizy (korekta O'Brien-Fleming). Błąd typu I w analizie końcowej (4,8%) został podzielony na 2,4% dla każdego typu HPV (korekta Bonferroni). Dwuprzeciętowy 97,6% CI stosunków GMT anty-HPV 16 i 18 (GMT szczepionki 2vHPV / GMT szczepionki 4vHPV) w 7. miesiącu był obliczony z wykorzystaniem modelu ANOVA na transformację \log_{10} miana w każdej kohorcie wiekowej.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		Aby uzyskać w badaniu moc testu na poziomie co najmniej 89%, założono wielkość próby dla kohorty pacjentek w wieku 18-26 lat, aby umożliwić wykazanie nie gorszej odpowiedzi dla obu antygenów. Za nie gorszą odpowiedź uznawano wynik, dla którego dolna granica dwuprzędziałowego 97,6% CI dla stosunku GMT dla danego antygeny była większa niż 0,5. Jeśli dolna granica dwuprzędziałowego 97,6% CI dla stosunku GMT była większa od 1, wartość p związanego z testem wyższości (model ANOVA) została obliczona dla tego antygeny w całej zaszczepionej kohorcie, np. wszystkie kobiety, niezależnie od ich statusu serologicznego i DNA przed szczepieniem, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki w badaniu. Dla porównań wewnątrzgrupowych dodatkowo wskaźniki (np. liczba kobiet z mianami przeciwciał wyższymi lub równymi granicy odcięcia) obliczono 95% CI i wartościami GMT przeciwciał z 95% CI.
NCT00956553	Przeprowadzenie kompleksowej oceny porównawczej odpowiedzi immunologicznych swoistych dla wirusa HPV przeciwko onkogennym typom HPV u nastolatków płci żeńskiej zaszczepionych szczepionką 2vHPV lub 4vHPV.	Wielkość próby była oparta na immunologicznych celach badania, a nie na wynikach analizy bezpieczeństwa, jednak wielkość próby została zmniejszona o połowę. Aby utrzymać 80% moc testu przy tej wielkości próby, precyzja 95% CI dla oszacowań przeciwciał została zmniejszona z początkowej mocy obliczonej dla 200 uczestników w każdym ramieniu, a zakres różnic zwiększył się z 10-15 do 15-20%, jako różnica potrzebna do wykrycia różnicy między szczepionkami dla analizy immunogenności.
Nelson 2013	Badanie pilotażowe oceniające immunogenność, reaktogenność, bezpieczeństwo i tolerancję śródskórnego podania obniżonej dawki szczepionki przeciw HPV (2vHPV i 4vHPV) po u zdrowych kobiet w wieku 18-26 lat. Nie zidentyfikowano informacji dotyczących testowanej hipotezy.	Ze względu na to, że było to badanie pilotażowe fazy 1, mające na celu ocenę wykonalności śródskórnego podawania szczepionki przeciw HPV, nie przeprowadzono obliczeń dotyczących wielkości próby. Wszystkie testy statystyczne były dwustronne, a wartość p <0,05 uznano za statystycznie istotną. Porównania statystyczne dotyczące zdarzeń niepożądanych klinicznych między dwiema dwoma sposobami podania (domięśniowym i śródskórnym) i dwiema rodzajami szczepionki (Cervarix® i Gardasil®) zostały ocenione przy użyciu testu t dla ciągłych odpowiedzi i testu Pearsona chi-kwadrat lub test dokładny Fishera, gdzie najmniejsza liczba oczekiwanych obserwacji w tabeli licznosci wynosiła 5 lub mniej.

2vHPV – 2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; 4vHPV – 4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał; PP – populacja pacjentów wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. *per protocol*); SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*).

20.5 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 121 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 120. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
4vHPV vs placebo		
P023	immunogenność, bezpieczeństwo	Immunogenność sprawdzano w populacji PP. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
P046	Immunogenność, bezpieczeństwo	Analizę immunogenności przeprowadzono w populacji PP, która składała się z pacjentów, którzy otrzymali wszystkie 3 dawki szczepionki w odpowiednim czasie, nie naruszyli protokołu, nie byli nosicielami wirusa HPV na początku badania i u których przeprowadzono badania krwi po 7 miesiącach do badań serologicznych w odpowiednim czasie.
P019	wszystkie	Analizę skuteczności dla odpowiednich typów HPV przeprowadzono w populacji PPE. Populacja ta składała się z kobiet, które miały seronegatywny wynik dla odpowiedniego typu HPV w 1. dniu i PCR ujemny wynik w stosunku do odpowiedniego typu HPV w wymazie z szyjki macicy lub z próbki biopsji, lub z obydwu, od 1. dnia badania do 7 miesiąca. Dodatkowo pacjentki w tej populacji musiały otrzymać wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu roku i pojawić się na co najmniej jednej wizycie kontrolnej po okresie szczepienia. Naruszenie protokołu badania było powodem wykluczenia z tej populacji. Analizę przeprowadzono również w populacji NRT i ITT. Populacja NRT była zmodyfikowaną populacją PPE i składała się z osób, które nie były nosicielami wirusa HPV w 1. dniu badania, otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo i miały więcej niż jedną wizytę kontrolną po pierwszym szczepieniu. Populacja ITT składała się ze wszystkich osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki lub placebo i miały przynajmniej jedną wizytę kontrolną po pierwszym szczepieniu. Pacjenci którzy naruszyli protokół badania i byli nosicielami wirusa HPV przed rozpoczęciem szczepienia byli uwzględnieni w populacji ITT.
P013	wszystkie	<p>Analiza profilaktycznej skuteczności w optymalnych warunkach (analiza pierwszorzędowa): PP wrażliwej populacji, zdefiniowanej jako: pacjenci, którzy otrzymali wszystkie 3 dawki szczepionki lub placebo w ciągu 12 miesięcy; badanie PCR nie wykazało obecności HPV DNA typu 6, 11, 16 lub 18 w pierwszym dniu i następnie przez okres 1 miesiąca po 3 dawce; nie doszło do naruszenia protokołu badania; pacjenci, którzy zostali włączeni do analizy nawet jeśli wyniki cytologiczne z szyjki wykazywały nieprawidłowości.</p> <p>Analiza profilaktycznej skuteczności w zmiennych odstępach czasu między dawkami szczepionki (analiza uzupełniająca): nieograniczona, podatna populacja, zdefiniowana jako: pacjenci, u których badanie PCR nie wykazało obecności HPV DNA typu 6, 11, 16 lub 18 w pierwszym dniu; zostali włączeni mimo naruszenia protokołu badania i którzy zostali włączeni do analizy nawet jeśli wyniki cytologiczne z szyjki wykazywały nieprawidłowości.</p> <p>Analiza efektu populacyjnego wśród wszystkich zaszczepionych osób (analiza uzupełniająca, pacjenci mogli wykazywać pozytywny wynik na obecność HPV DNA lub mieć przeciwciała HPV): ogólna populacja badania ITT, zdefiniowana jako: pacjenci, którzy byli włączeni do badania, nawet jeśli byli zainfekowani lub chorowali na schorzenia związane z wirusem HPV typ 6, 11, 16 lub 18 przed szczepieniem; zostali włączeni mimo naruszenia protokołu badania i którzy zostali włączeni do analizy nawet jeśli wyniki cytologiczne z szyjki wykazywały nieprawidłowości w pierwszym dniu.</p>
P015	wszystkie	<p>Analiza w populacji PP została przeprowadzona wśród pacjentów: którzy nie wykazali obecności HPV 16 i HPV 18 DNA w badaniu serologicznym oraz PCR na początku badania i następnie przez okres 1 miesiąca po 3 dawce szczepionki lub placebo (7 miesiąc); otrzymali wszystkie 3 dawki w ciągu roku; nie naruszyli protokołu badania.</p> <p>Aby oszacować skuteczność szczepionki w populacji osób spełniających mniej restrykcyjne kryteria, przeprowadzona została analiza wspomagająca w populacji zawierającej wszystkich pacjentów, którzy: którzy nie wykazali obecności HPV DNA w badaniu serologicznym oraz PCR na początku badania.</p> <p>Analiza została przeprowadzona również w populacji ITT, która zawierała wszystkich pacjentów, którzy byli randomizowani,</p>

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
		niezależnie od charakterystyki początkowej i neoplazji szyjki macicy. Obserwacja pacjentów w tej populacji rozpoczęła się pierwszego dnia po szczepieniu. Pacjenci w populacji PP, którym pobrano próbki surowicy zostali uwzględnieni w analizie immunogenności.
NCT01489527	immunogenność, bezpieczeństwo	Brak danych utraconych.
Yoshikawa 2013	wszystkie	Analiza podstawowa została przeprowadzona w populacji PP. Analiza efektywności została również przeprowadzona w populacji ITT, która składała się z osób, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki i mieli jedną lub więcej wizyt kontrolnych po 1. miesiącu po pierwszym zastrzyku, niezależnie od początkowego statusu serologicznego i wyników testu PCR. Analizę immunogenności przeprowadzono w populacji PPI.
P007	wszystkie	Pierwszorzędowną analizę efektywności przeprowadzono w populacji PP, która składała się z kobiet, które nie były nosicielkami wirusa HPV w momencie rozpoczęcia badania oraz przez okres szczepienny, otrzymały 3 dawki szczepionki i nie naruszyły protokołu. Drugorzędową analizę przeprowadzono w populacji mITT, która składała się z pacjentek, które nie były nosicielkami wirusa HPV (np. seronegatywność, negatywny wynik testu PCR) w momencie rozpoczęcia badania i otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki. Analizę immunogenności przeprowadzono w populacji PP, która stanowiły pacjentki, które otrzymały szczepionkę i od których pobrano próbkę surowicy w sprecyzowanych w protokole ramach czasowych, niezależnie od infekcja lub statusu choroby po 7. miesiącu.
V501-041	skuteczność, bezpieczeństwo	Pierwszorzędowe analizy skuteczności zostały przeprowadzone w populacji skuteczności zgodnej z protokołem (PPE), która: (1) była seronegatywna w dniu 1 i ujemna w teście PCR od dnia 1 do dnia 7 dla analizowanego typu HPV; (2) otrzymała wszystkie 3 dawki prawidłowego materiału klinicznego w ciągu 1 roku; (3) mieli co najmniej 1 obserwację po 7. miesiącu; i (4) nie mieli odchylenia od protokołu, które mogłyby wpłynąć na ocenę skuteczności.
4vPHV vs 2vHPV		
NCT01462357	immunogenność, bezpieczeństwo	Do badań nad lepszą odpowiedzią (ang. <i>superiority</i>) wykorzystano wyniki wszystkich zaszczepionych pacjentów (z co najmniej jedną udokumentowaną dawką szczepionki), ponieważ taka populacja pozwala uniknąć zbyt optymistycznych oszacowań skuteczności wynikających z analizy na podstawie protokołu, ponieważ osoby niestosujące się do zaleceń lekarza i włączone w pełnej analizie ogólnie zmniejszają szacowany efekt leczenia. Jednak w badaniu na równoważność (ang. <i>equivalence</i>) lub nie gorszą odpowiedź (ang. <i>non-inferiority</i>) używanie pełnego zestawu analiz nie jest podejściem konserwatywnym. Bardziej rygorystyczny zestaw do analizy zgodnej z protokołem zastosowano do pierwotnej analizy porównań nie gorszej odpowiedzi.
NCT00423046	wszystkie	Całkowitą zaszczepioną kohortę (ang. <i>total vaccinated cohort</i>) stanowiły pacjentki, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, kluczowe cechy demograficzne kobiet, które nie ukończyły badania w ciągu 7 miesięcy były porównywalne z tymi u kobiet, które kontynuowały leczenie. W populacji zgodnej z protokołem (ang. <i>according-to-protocol</i>) znajdowały się pacjentki, które wykazały seronegatywność w stosunku do HPV i DNA negatywność przed szczepieniem dla analizowanego antygenu.
NCT00956553	immunogenność, bezpieczeństwo	Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu. Analizę immunogenności przeprowadzono w populacji PP, a duże naruszenie zasad protokołu prowadziło do usunięcia z badania. Próbkę z brakującymi wynikami zostały

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
		pominięte, a wartości cenzurowane zastępowano przez połowę z wartości progu cenzurowania (np. miano neutralizacji mniejsze niż dolna granica wykrywalności, <20, było zmniejszone do 10).
Nelson 2013	immunogenność, bezpieczeństwo	Brak danych utraconych

HPV – wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papillomavirus*); ITT – populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację (ang. *intention to treat*); PP – populacja pacjentów wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. *per protocol*).

21 Aneks 9. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 121. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 122. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Efekt					
				Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).	17
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania efektywności praktycznej (diagram PRISMA).	24
Rys. 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - choroby szyjki macicy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18.	37
Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - choroby sromu i pochwy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18.	38
Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).	40
Rys. 6. Choroby szyjki macicy związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 w horyzoncie 36 miesięcy dla porównania placebo vs 4vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	63
Rys. 7. Choroby szyjki macicy związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18 w horyzoncie 36 miesięcy dla porównania placebo vs 4vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	63
Rys. 8. Choroby szyjki macicy związane z zakażeniem HPV typu 16 w horyzoncie 36 miesięcy dla porównania placebo vs 4vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	64
Rys. 9. Choroby szyjki macicy związane z zakażeniem HPV typu 16 w horyzoncie 36 miesięcy dla porównania placebo vs 4vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	64
Rys. 10. Choroby szyjki macicy związane z zakażeniem HPV typu 18 w horyzoncie 36 miesięcy dla porównania placebo vs 4vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	64
Rys. 11. Choroby szyjki macicy związane z zakażeniem HPV typu 18 w horyzoncie 36 miesięcy dla porównania placebo vs 4vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	65
Rys. 12. Brak zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	89
Rys. 13. Brak zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	89
Rys. 14. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	91
Rys. 15. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania placebo vs 4vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	91
Rys. 16. Co najmniej jedno działanie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	93
Rys. 17. Co najmniej jedno działanie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	93
Rys. 18. Zdarzenie niepożądane w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	95
Rys. 19. Zdarzenie niepożądane w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	95
Rys. 20. Ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	98

Rys. 21. Ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	98
Rys. 22. Łagodny ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	100
Rys. 23. Łagodny ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	100
Rys. 24. Umiarkowany ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	102
Rys. 25. Umiarkowany ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	102
Rys. 26. Silny ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	104
Rys. 27. Silny ból w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	104
Rys. 28. Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	107
Rys. 29. Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	107
Rys. 30. Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	107
Rys. 31. Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	108
Rys. 32. Łagodny obrzęk ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	110
Rys. 33. Łagodny obrzęk ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	110
Rys. 34. Umiarkowany obrzęk ($> 2,5$ cm; ≤ 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	112
Rys. 35. Umiarkowany obrzęk ($> 2,5$ cm; ≤ 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	112
Rys. 36. Ciężki obrzęk (> 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	114
Rys. 37. Ciężki obrzęk (> 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	114
Rys. 38. Ciężki obrzęk (> 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	114
Rys. 39. Ciężki obrzęk (> 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	115
Rys. 40. Rumień w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	117

Rys. 41. Rumień w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	117
Rys. 42. Łagodny rumień ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	119
Rys. 43. Łagodny rumień ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	119
Rys. 44. Umiarkowany rumień ($> 2,5$ cm; ≤ 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	121
Rys. 45. Umiarkowany rumień ($> 2,5$ cm; ≤ 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	121
Rys. 46. Ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	125
Rys. 47. Ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	125
Rys. 48. Ogólnoustrojowe działanie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	127
Rys. 49. Ogólnoustrojowe działanie niepożądane w horyzoncie 14-15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	127
Rys. 50. Ból głowy w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	129
Rys. 51. Ból głowy w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	129
Rys. 52. Ból głowy w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	129
Rys. 53. Ból głowy w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	130
Rys. 54. Ból głowy 3. Stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	132
Rys. 55. Ból głowy 3. Stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	132
Rys. 56. Gorączka w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	136
Rys. 57. Gorączka w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	136
Rys. 58. Gorączka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	136
Rys. 59. Gorączka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	137
Rys. 60. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV vs 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	141

Rys. 61. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	141
Rys. 62. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	143
Rys. 63. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	143
Rys. 64. Zaczerwienienie w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	145
Rys. 65. Zaczerwienienie w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	145
Rys. 66. Ból stawów w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	147
Rys. 67. Ból stawów w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	147
Rys. 68. Ból stawów 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	149
Rys. 69. Ból stawów 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	149
Rys. 70. Ból mięśniowy w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	151
Rys. 71. Ból mięśniowy w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	151
Rys. 72. Ból mięśniowy 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	153
Rys. 73. Ból mięśniowy 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	153
Rys. 74. Wysypka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	155
Rys. 75. Wysypka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	155
Rys. 76. Pokrzywka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	159
Rys. 77. Pokrzywka w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	159
Rys. 78. Zmęczenie w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va placebo. Miara efektu: iloraz szans.	165
Rys. 79. Zmęczenie w horyzoncie 15 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	165
Rys. 80. Zmęczenie w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	165
Rys. 81. Zmęczenie w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.	166

Rys. 82. Zmęczenie 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: iloraz szans.	168
Rys. 83. Zmęczenie 3. stopnia w horyzoncie 7 dni po szczepieniu dla porównania 4vHPV va 2vHPV. Miara efektu: różnica ryzyka.....	168
Rys. 84. Poważne zdarzenia niepożądane w horyzoncie 14-15 dni dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	173
Rys. 85. Poważne zdarzenia niepożądane w horyzoncie 14-15 dni dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.....	173
Rys. 86. Zgon w horyzoncie 30/36 miesięcy dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	177
Rys. 87. Zgon w horyzoncie 30/36 miesięcy dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka.	177
Rys. 88. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 30/36 miesięcy dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: iloraz szans.	183
Rys. 89. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 30/36 miesięcy dla porównania 4vHPV vs placebo. Miara efektu: różnica ryzyka. ...	183
Rys. 90. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - choroby szyjki macicy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18)...	238
Rys. 91. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo - choroby szyjki macicy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18).	238
Rys. 92. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - choroby sromu i pochwy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18).	239
Rys. 93. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo - choroby sromu i pochwy dowolnego stopnia (związane z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18).	239

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	11
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	18
Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	20
Tab. 4. Rekomendacje refundacyjne dla 4-walentnej szczepionki przeciw HPV. Błąd! Nie zdefiniowano zakładek.	Nie
Tab. 5. Podsumowanie charakterystyki i wyników badań z zakresu efektywności praktycznej.	25
Tab. 6. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov– data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.	40
Tab. 7. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu– data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.	41
Tab. 8. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.	43
Tab. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT.	47
Tab. 10. Trwała infekcja HPV (>6 miesięcy) związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18.	51
Tab. 11. Trwała infekcja HPV (>12 miesięcy) związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18.	53
Tab. 12. Infekcja lub choroba związana z HPV typu 6, 11, 16, 18.	55
Tab. 13. Infekcja związana z HPV typu 6, 11, 16, 18.	57
Tab. 14. Choroba związana z HPV typu 6, 11, 16, 18.	59
Tab. 15. Choroby szyjki macicy – dowolnego stopnia związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18.	61
Tab. 16. Zmiany CIN1.	66
Tab. 17. Choroby szyjki macicy – wysokiego stopnia związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18.	68
Tab. 18. Zmiany CIN2.	70
Tab. 19. Zmiany CIN3.	72
Tab. 20. Zmiany AIS.	74
Tab. 21. Choroby sromu i pochwy – dowolnego stopnia.	76
Tab. 22. Kłykciny kończyste.	78
Tab. 23. Kłykciny sromu.	80
Tab. 24. Kłykciny pochwy.	82
Tab. 25. Zmiany VIN1/VaIN1.	84
Tab. 26. Choroby sromu i pochwy – wysokiego stopnia.	86
Tab. 27. Brak zdarzeń niepożądanych.	88
Tab. 28. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.	90
Tab. 29. Co najmniej jedno działanie niepożądane.	92

Tab. 30. Zdarzenie niepożądane w miejscu wstrzyknięcia.	94
Tab. 31. Ból w miejscu wstrzyknięcia.	97
Tab. 32. Łagodny ból w miejscu wstrzyknięcia.	99
Tab. 33. Umiarkowany ból w miejscu wstrzyknięcia.	101
Tab. 34. Silny ból w miejscu wstrzyknięcia.	103
Tab. 35. Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.	105
Tab. 36. Łagodny obrzęk ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia.	109
Tab. 37. Umiarkowany obrzęk ($> 2,5$ cm; ≤ 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia.	111
Tab. 38. Ciężki obrzęk (> 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia.	113
Tab. 39. Rumień w miejscu wstrzyknięcia.	116
Tab. 40. Łagodny rumień ($\leq 2,5$ cm) w miejscu wstrzyknięcia.	118
Tab. 41. Umiarkowany rumień ($> 2,5$ cm; ≤ 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia.	120
Tab. 42. Ciężki rumień (> 5 cm) w miejscu wstrzyknięcia.	122
Tab. 43. Ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane.	124
Tab. 44. Ogólnoustrojowe działanie niepożądane.	126
Tab. 45. Ból głowy.	128
Tab. 46. Ból głowy 3. stopnia.	131
Tab. 47. Ból brzucha.	133
Tab. 48. Gorączka.	135
Tab. 49. Zapalenie błony śluzowej nosa.	138
Tab. 50. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.	140
Tab. 51. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 stopnia.	142
Tab. 52. Zaczzerwienienie.	144
Tab. 53. Ból stawów.	146
Tab. 54. Ból stawów 3. stopnia.	148
Tab. 55. Ból mięśniowy.	150
Tab. 56. Ból mięśniowy 3. stopnia.	152
Tab. 57. Wysypka.	154
Tab. 58. Wysypka 3. stopnia.	156
Tab. 59. Pokrzywka.	158
Tab. 60. Nieżyt żołądka i jelit.	160
Tab. 61. Zakażenie górnych dróg oddechowych.	162
Tab. 62. Zmęczenie.	164
Tab. 63. Zmęczenie 3. stopnia.	167
Tab. 64. Medycznie istotne zdarzenia niepożądane.	169
Tab. 65. Poważne zdarzenia niepożądane.	171

Tab. 66. Poważne działania niepożądane.	174
Tab. 67. Zgon.	176
Tab. 68. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.	178
Tab. 69. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych.	180
Tab. 70. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych.	182
Tab. 71. Przerwanie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych.	184
Tab. 72. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w grupie interwencji i placebo – wyniki z badania P007.	186
Tab. 73. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w grupie interwencji i placebo – wyniki z badania P023.	186
Tab. 74. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w grupie interwencji i placebo – wyniki z badania P046.	186
Tab. 75. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV i 2vHPV– wyniki z badania NCT01462357 (Leung).	189
Tab. 76. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV i 2vHPV– wyniki z badania NCT00956553.	189
Tab. 77. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV i 2vHPV– wyniki z badania NCT00423046.	190
Tab. 78. Serokonwersja w grupie interwencji i placebo – wyniki z badania P023.	192
Tab. 79. Serokonwersja w grupie interwencji i placebo – wyniki z badania P046.	192
Tab. 80. Serokonwersja w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV i 2vHPV– wyniki z badania NCT01462357 (Leung).	194
Tab. 81. Serokonwersja w grupie przyjmującej szczepionkę 4vHPV i 2vHPV– wyniki z badania NCT00956553.	194
Tab. 82. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności eksperymentalnej - 4vHPV vs placebo.	199
Tab. 83. Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa - 4vHPV vs placebo.	201
Tab. 84. Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa - 4vHPV vs 2vHPV.	204
Tab. 85. Ocena siły dowodów w skali GRADE.	208
Tab. 86. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.	211
Tab. 87. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.	212
Tab. 88. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.	212
Tab. 89. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd badań z zakresu efektywności praktycznej – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.	213
Tab. 90. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd badań z zakresu efektywności praktycznej – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.	214
Tab. 91. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd badań z zakresu efektywności praktycznej – data ostatniego przeszukiwania: 08.03.2021 r.	214

Tab. 92. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania: 09.02.2021 r.	215
Tab. 93. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania: 09.02.2021 r.	216
Tab. 94. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania: 09.02.2021 r.	217
Tab. 95. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.	219
Tab. 96. Zestawienie badań efektywności praktycznej włączonych do opracowania.	219
Tab. 97. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania.	220
Tab. 98. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.	223
Tab. 99. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.	224
Tab. 100. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.	224
Tab. 101. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.	230
Tab. 102. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	233
Tab. 103. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.	240
Tab. 104. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu P023.	246
Tab. 105. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu P046.	246
Tab. 106. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu P019.	248
Tab. 107. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniach P013 i P015.	249
Tab. 108. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu NCT01489527.	251
Tab. 109. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu P007.	251
Tab. 110. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu Yoshikawa 2013.	252
Tab. 111. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu V501-041.	254
Tab. 112. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu NCT00423046, NCT00956553, NCT01462357 i Nelson 2013.	255
Tab. 113. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.	258
Tab. 114. Pacjenci, którzy nie ukończyli badań P019, P013, P015.	263
Tab. 115. Pacjenci, którzy nie ukończyli badań P023, NCT01489527 i P007.	264
Tab. 116. Pacjenci, którzy nie ukończyli badań P046, Yoshikawa 2013 i V501-041.	265
Tab. 117. Pacjenci, którzy nie ukończyli badań NCT00423046, NCT00956553, NCT01462357 i Nelson 2013.	269
Tab. 118. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).	271
Tab. 119. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.	277
Tab. 120. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.	279
Tab. 121. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.	283
Tab. 122. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	287

Tab. 123. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.287

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. 2016 r.
- APD Gardasil® 2021** Gardasil® w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza problemu decyzyjnego. 2021.
- Bergman 2019** Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, Riveros-Balta AX, Low N, Henschke N. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Nov 22;2019(11):CD013479. doi: 10.1002/14651858.CD013479. PMID: 31755549; PMCID: PMC6873216.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1997;50:683-91.
- Cochrane Handbook** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Part 2: General methods for Cochrane reviews. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Version 5.1.0 [updated March 2011].* The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 06.06.2018 r.
- DrugLib** DrugLib. <http://www.druglib.com/>, ostatni dostęp: 22.03.2021 r.
- EMA 2015** European Medicines Agency. Szczepionki przeciwko HPV: EMA informuje, że dostępne dane nie potwierdzają związku między szczepieniem a wystąpieniem zespołów CRPS i POTS. EMA/749763/2015. <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-europejskiej-agencji-lek%C3%B3w-odno%C5%9Bnie-szczepie%C5%84-przeciw-hpv-dost%C4%99ne-dane-nie-potwierdzaj%C4%85>, ostatni dostęp: 22.03.2021 r.
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>; ostatni dostęp: 22.03.2021 r.
- MedWatch** Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>, ostatni dostęp: 22.03.2021 r.
- Uppsala Monitoring Centre** World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. <https://www.who-umc.org/>, ostatni dostęp: 22.03.2021 r.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa. <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-0>, ostatni dostęp: 22.03.2021 r.
- WHO 2016a** World Health Organization. Annex 4 Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 962. 2016.
- WHO 2016b** World Health Organization. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Revision of WHO TRS 924, Annex 1. 2016.