



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi  
brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18]**

**we wskazaniu:**

zapobieganie wystąpienia u osób w wieku od 9 lat:

zmian przednowotworowych narządów płciowych  
(szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian

przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka  
odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi  
onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV);

brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych)  
związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami  
wirusa brodawczaka ludzkiego

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4230.19.2021

Data ukończenia: 10 listopada 2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

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

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

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o., GSK Services Sp. z o.o.).

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

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

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>2vHPV</b>	2-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego
<b>4vHPV</b>	4-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego
<b>ACIP</b>	Advisory Committee on Immunization Practices
<b>ACOG</b>	American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>ACS</b>	American Cancer Society
<b>ACS-NACI</b>	Advisory Committee Statement-National Advisory Committee on Immunization
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIS</b>	rak gruczołowy in situ (ang. adenocarcinoma in situ) szyjki macicy
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CIN1+</b>	śródnaślukowa neoplazja szyjki macicy (ang. Cervical Intraepithelial Neoplasia) co najmniej małego stopnia
<b>CIN2+</b>	śródnaślukowa neoplazja szyjki macicy (ang. Cervical Intraepithelial Neoplasia) co najmniej średniego stopnia
<b>CIN3+</b>	śródnaślukowa neoplazja szyjki macicy (ang. Cervical Intraepithelial Neoplasia) co najmniej dużego stopnia
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowe / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>ECDC</b>	European Centre for Disease Prevention and Control
<b>ECO</b>	European Cancer Organisation
<b>EFC – ESGO</b>	European Federation for Colposcopy - European Society of Gynaecological Oncology
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)

<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GHCS &amp; FJC</b>	German Health Care System and the Federal Joint Committee
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>GW</b>	Brodawki płciowe (ang. genital warts)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HCN</b>	Health Council of the Netherlands
<b>HIQA</b>	Health Information and Quality Authority
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
<b>HPV</b>	wirus brodawczaka ludzkiego
<b>HPV</b>	wirusy brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papillomavirus)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis) w populacji kobiet/dziewcząt, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki bez względu na status HPV DNA, wynik badania cytologicznego oraz serologicznego przed szczepieniem
<b>ITT-naive</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis) w populacji kobiet/dziewcząt DNA negatywnych i seronegatywnych przed szczepieniem, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIPH</b>	Norwegian Institute of Public Health
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NPS</b>	Narodowy Program Szczepień
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto

<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSO</b>	Program Szczepień Ochronnych
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>PTGO</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
<b>PTKiPSM</b>	Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RANZCOG</b>	Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSM (RSzM)</b>	rak szyjki macicy
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SICPCV</b>	Italian Society of Colposcopy–Cervico Vaginal Pathology; WHO - World Health Organization
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
<b>VIN/VaIN 2+</b>	śródnabłonkowa neoplazja sromu (ang. Vulvar Intraepithelial Neoplasia) lub pochwy (Vaginal Intraepithelial Neoplasia) co najmniej średniego stopnia.
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	33
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	35
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	38
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>39</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	39
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	39
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	40
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	40
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	41
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	46
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	47
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	48
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	48
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	48
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	51
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	58
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	58

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	61
4.3.	Komentarz Agencji .....	63
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>64</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	64
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	64
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	65
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	70
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	70
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	74
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	75
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	75
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	76
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	77
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	81
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	81
5.4.	Komentarz Agencji .....	82
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>86</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	86
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	86
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	86
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	87
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	89
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	90
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	91
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	91
6.4.	Komentarz Agencji .....	92
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>94</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>95</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>96</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>100</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>102</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>108</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>117</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>118</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>125</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.09.2021 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2857.2021.3.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana), zawiesina do wstrzykiwań, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml + 2 igły, kod GTIN: 00191778016130
- Wnioskowane wskazanie:

zapobieganie wystąpienia u osób w wieku od 9 lat: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna (bez modelu ekonomicznego)
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

MSD VACCINS

162 avenue Jean Jaurès

69007 Lyon

Francja

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.09.2021 r., znak PLR.4500.2857.2021.3.RBO (data wpływu do AOTMiT: 06.09.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana), zawiesina do wstrzykiwań, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml + 2 igły, kod GTIN: 00191778016130

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.10.2021 r., znak OT.4230.19.2021.ML.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12 października 2021 r. pismem znak PLR.4500.2857.2021.6.RJA z dnia 12 października 2021 r.

Ze względu na to, że po przekazanych uzupełnieniach analizy nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, wezwano wnioskodawcę o ponowne uzupełnienie analiz pismem z dnia 15.10.2021 r. znak OT.4230.19.2021.AKP.12. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29 października 2021 r. pismem znak PLR.4500.2857.2021.10.RJA z dnia 29 października 2021 r.

Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE]. Gardasil w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza problemu decyzyjnego. Healthquest, Warszawa, 2021.
- [REDAKTOWANE]. Gardasil w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza kliniczna. Healthquest, Warszawa, 2021.
- [REDAKTOWANE]. Gardasil w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza ekonomiczna. Healthquest, Warszawa, 2021.
- [REDAKTOWANE]. Gardasil w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza wpływu na budżet. Healthquest, Warszawa, 2021.
- [REDAKTOWANE]. Gardasil w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza racjonalizacyjna. Healthquest, Warszawa, 2021.
- [REDAKTOWANE]. Gardasil w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Aneks odpowiedzi na minimalne wymagania. Healthquest, Warszawa, 2021.
- Odpowiedź wnioskodawcy z dnia 12 października znak PLR.4500.2857.2021.6.RJA na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych z dnia 06.10.2021 r., znak OT.4230.19.2021.ML.3.
- Odpowiedź wnioskodawcy z dnia 29 października znak PLR.4500.2857.2021.10.RJA na pismo ws. ponownego wezwania do uzupełnienia analiz ze względu na niespełnienie wymagań minimalnych 15.10.2021 r., znak OT.4230.19.2021.AKP.12.

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13 niniejszej analizy.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana), zawiesina do wstrzykiwań, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml + 2 igły, kod GTIN: 00191778016130
<b>Kod ATC</b>	J07BM01
<b>Substancja czynna</b>	1 dawka (0,5 ml) zawiera: Białko L1 HPV typu 6 20 µg Białko L1 HPV typu 11 40 µg Białko L1 HPV typu 16 40 µg Białko L1 HPV typu 18 20 µg adsorbowane na amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,225 mg Al)
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanym: zapobieganie wystąpienia u osób w wieku od 9 lat: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego
<b>Dawkowanie</b>	<b>Osoby w wieku od 9 do 13 lat włącznie</b> Gardasil może zostać podany zgodnie z 2 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 6 miesiącu). Jeżeli druga dawka jest podana wcześniej niż po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki, należy zawsze podać trzecią dawkę. Gardasil może być podany również w innym schemacie – 3 dawkowym (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku. <b>Osoby w wieku 14 lat i starsze</b> Gardasil należy podawać zgodnie z 3 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku. Należy stosować szczepionkę Gardasil zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.
<b>Droga podania</b>	Domięśniowo
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Gardasil jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. virus-like particles; VLP) głównego białka L1 kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18. Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. HPV zakaża tylko ludzi, lecz badania na zwierzętach dotyczące analogicznych papillomawirusów sugerują, że skuteczność szczepionek opartych na L1 VLP jest związana z rozwojem immunologicznej odpowiedzi humoralnej. Szacuje się, że HPV 16 i HPV 18 odpowiedzialne są za około 70% przypadków raka szyjki macicy oraz 75-80% przypadków raka odbytu; 80% przypadków raka gruczołowego in situ (AIS); 45-70% przypadków śródnałonkowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3); 25% przypadków śródnałonkowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia (CIN 1); około 70% przypadków śródnałonkowej neoplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3) oraz śródnałonkowej neoplazji pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3), a także 80% przypadków śródnałonkowej neoplazji odbytu dużego stopnia (AIN 2/3) związanych z zakażeniem HPV. HPV 6 i 11 odpowiedzialne są za około 90% przypadków brodawek narządów płciowych oraz 10% przypadków śródnałonkowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia (CIN 1). Przyjęto, że CIN 3 i AIS to bezpośrednie zmiany prekursorowe inwazyjnego raka szyjki macicy.

Źródło: ChPL Gardasil, zlecenie MZ

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	20 września 2006 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia: - zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); - brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

Źródło: ChPL Gardasil

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Rada Konsultacyjna/Rada Przejrzystości wydała dotychczas cztery stanowiska w przedmiotowym wskazaniu, które dotyczyły:

- szczepionek Cervarix oraz Silgard<sup>1</sup> (negatywne stanowisko RK nr 51/15/2009 z dnia 03.08.2009 r., BIP – Rekomendacje wydane na podstawie Zarządzenia Ministra Zdrowia z 10.09.2009<sup>2</sup>),
- Cervarix (pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 169/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r., pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 107/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r., BIP: 124/2013<sup>3</sup> oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2021 z dnia 17 maja 2021 r. i pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 54/2021 z dnia 18 maja 2021 r., BIP: 41/2021<sup>4</sup>),
- Silgard (pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 254/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. oraz pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 171/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r., BIP: 262/2013<sup>5</sup>).

Szczegóły dotyczące ocenianej interwencji, tj. szczepionki Gardasil (wcześniejsza nazwa: Silgard), przedstawiono w tabeli poniżej. Szczepionka Silgard w 2009 r. uzyskała negatywne stanowisko RK z uwagi na brak wiarygodnych danych dot. jej wpływu na zachorowalność i śmiertelność z powodu raka szyjki macicy oraz olbrzymie koszty szczepień<sup>6</sup>, z kolei w 2013 r. stanowisko RP i rekomendacja Prezesa były pozytywne pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka. Ostatnia z dostępnych szczepionek przeciwko HPV, Gardasil 9 nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT w ramach oceny wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 254/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.</b>	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard (Human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18) we wskazaniu szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz rakowi szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym) związanym przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, w ramach nowej, wspólnej grupy limitowej, do której należą

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

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

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

<sup>4</sup> <https://bip.oid.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/7314-zlecenie-41-2021>

<sup>5</sup> <https://bip.oid.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/843-materialy-2013/1730-262-2013-zlc>

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

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>będą szczepionki przeciw HPV. Rada sugeruje 30% odpłatność ze strony pacjenta, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka dla tej odpłatności.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Skuteczne zapobieganie zakażeniem HPV przez stosowanie szczepionek o odpowiednim serotypie wykazano w wielu badaniach klinicznych, ale odległych, kilkunastoletnich wyników pochodzących ze szczepienia tej właśnie dużej grupy dziewcząt jeszcze nie ma. W naszym kraju barierą hamującą upowszechnienie tego typu szczepień jest ich wysoka cena. Z tego względu większość szczepień przeciwko HPV finansowana jest z funduszy samorządowych lub prywatnych. Uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce koszt leku zaproponowany do refundacji jest zbyt wysoki.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 171/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard, human papillomavirus vaccine, zawieszina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 ampułkostrzykawka 0,5ml+2igły, w szczepieniu dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, oraz zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcin kończystych), związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard (human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18) we wskazaniu szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz rakowi szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym) związanym przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, w ramach wspólnej grupy limitowej dla szczepionek przeciwko HPV. Wnioskowana technologia powinna być dostępna za 50% odpłatnością, i wskazane jest by podmiot odpowiedzialny utrzymał proponowany instrument podziału ryzyka także dla tego poziomu odpłatności.</p> <p>Skuteczne zapobieganie zakażeniom HPV przez stosowanie szczepionek o odpowiednim serotypie wykazano w wielu badaniach klinicznych, ale odległych, kilkunastoletnich wyników pochodzących ze szczepienia wnioskowanej populacji jeszcze nie ma. Barierą hamującą upowszechnienie tego typu szczepień w Polsce jest ich wysoka cena. Dostępność do szczepień przeciwko HPV zwiększona jest poprzez możliwość finansowania ich z funduszy samorządowych. Uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce koszt leku zaproponowany do refundacji jest zbyt wysoki.</p>
<p><b>Stanowisko RK Nr 51/15/2009 z dnia 03.08.2009 r.</b></p>	<p>RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych szczepień przeciw brodawczakowi ludzkiemu szczepionkami Silgard i Cervarix w profilaktyce zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Szczepionki przeciwko HPV są skuteczne w zapobieganiu infekcji HPV o odpowiednim do szczepionki serotypie, ale brak jest obecnie wiarygodnych danych na temat ich wpływu na zachorowalność i śmiertelność z powodu raka szyjki macicy. Program obowiązkowych szczepień przeciwko HPV musiałby obejmować bardzo dużą populację i wiązałby się z olbrzymimi kosztami.<sup>7</sup> Szczepienia nie eliminują ani nie zmniejszają potrzeby wykonywania regularnych cytologicznych badań profilaktycznych zgodnie z obecnie obowiązującymi zaleceniami. Dlatego obecnie dużo bardziej uzasadnione byłoby przeznaczenie środków na profilaktykę wtórną niż na szczepienia przeciwko HPV.</p>

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

W 2019 roku wydane zostały także: opinia Rady Przejrzystości nr 222/2019<sup>8</sup> z dnia 29 lipca 2019 roku oraz rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 2/2019<sup>9</sup> z dnia 11 października 2019 r. w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) na podstawie raportu AOTMiT<sup>10</sup> dotyczącego profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w ramach programów polityki zdrowotnej. Opublikowane zalecenia dotyczyły trzech rodzajów szczepionek: 2-walentnej Cervarix (przeciwko zakażeniom HPV typami 16 i 18), 4-walentnej Gardasil (6, 11, 16, 18) oraz 9-walentnej Gardasil 9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Zgodnie ze wspomnianą powyżej opinią:

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

*1. szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) w populacji pediatrycznej,*

<sup>7</sup> Według raportu AOTM z 2009 szacunkowy koszt zaszczepienia całego rocznika 12-letnich dziewcząt w Polsce przekroczyłby niemal dwukrotnie koszt całego Programu Szczepień Ochronnych w 2008 roku

<sup>8</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/Opinie/u\\_29\\_285\\_190729\\_o\\_222\\_szczepienia\\_hpv\\_48aa.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/Opinie/u_29_285_190729_o_222_szczepienia_hpv_48aa.pdf)

<sup>9</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/REK/rptz\\_2\\_hpv\\_2019.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/REK/rptz_2_hpv_2019.pdf)

<sup>10</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.10.29\\_raport\\_zalec\\_tech\\_n\\_art\\_48aa\\_profilaktyka\\_hpv.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.10.29_raport_zalec_tech_n_art_48aa_profilaktyka_hpv.pdf)

2. działań informacyjno-edukacyjnych w zakresie profilaktyki infekcji HPV skierowanych do dzieci objętych szczepieniami oraz ich rodziców/opiekunów prawnych,

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

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

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

Z kolei Prezes Agencji rekomenduje przeprowadzanie w ramach programów polityki zdrowotnej działań dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w formie szczepień przeprowadzanych w populacji pediatrycznej oraz edukacji zdrowotnej realizowanej w populacji pediatrycznej i populacji dorosłych zgodnie z warunkami określonymi w niniejszym dokumencie.

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

**Uzasadnienie rekomendacji**

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

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

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

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

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

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

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

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	

--	--

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. zapobieganie wystąpienia u osób w wieku od 9 lat: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	nie dotyczy

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wskazanie wnioskowane jest zgodnie z wskazaniem zarejestrowanym, tj. *Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia:*

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

Wnioskodawca w ramach analizy AE oraz BIA założył jednak, że objęta szczepieniami zostanie populacja kobiet (dziewcząt) w wieku od 9 lat. Analizy Wnioskodawcy obejmują zatem populację węższą, niezgodną z wnioskowanym wskazaniem.

Należy zaznaczyć, że od 1 listopada 2021 r. objęta refundacją została szczepionka Cervarix i jest dostępna w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Warto również zauważyć, że zgodnie z zapisami Programu Szczepień Ochronnych (PSO 2022)<sup>11</sup> szczepienia przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego należą do grupy szczepień zalecanych oraz rekomenduje się ich przeprowadzenie w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej oraz w ramach programów profilaktyki zdrowotnej (szczegóły: Tabela 6).

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

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

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

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

Organem odpowiedzialnym za wprowadzenie ww. działań jest Minister Zdrowia.

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

<sup>11</sup> Załącznik do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2021 r. (poz. 85) w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2022 <http://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2021/85/> (dostęp: 03.11.2021 r.).

obecną nie zostały jednak opublikowane założenia procesu szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego.

**Tabela 6. Zalecenia i uwagi dot. szczepienia przeciw HPV zgodnie z PSO 2022**

Szczepienie przeciw	Szczególnie zalecane	Uwagi
<b>Ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) – domięśniowo lub podskórnio (według wskazań producenta szczepionki)</b>	Osobom od ukończenia 9 roku życia w celu uodpornienia przeciw chorobom wywołanym przez określone typy wirusa HPV.	Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki. Rekomenduje się przeprowadzanie szczepień w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej: – uchwała nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030 (M.P. poz. 189, z późn. zm.). Szczepienie zalecane do realizacji w ramach programów profilaktyki zdrowotnej.

### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Gardasil w ramach refundacji aptecznej za odpłatnością [REDAKTOWANE]. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Należy zaznaczyć, że od 1 listopada 2021 r. objęta refundacją została szczepionka Cervarix i jest dostępna w aptece na receptę za odpłatnością 50%.

Obecnie zgodnie z PSO 2022 szczepienia przeciw HPV stanowią szczepienia zalecane. Natomiast, zgodnie z ustawą z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z 2020 r. poz. 1845 z późn. zm.) zalecane szczepienia ochronne są finansowane przez świadczeniobiorcę.<sup>12</sup> Przygotowano natomiast projekt ustawy o zmianie ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi oraz niektórych innych ustaw<sup>13,14</sup>, umożliwiający Ministrowi Zdrowia zakup szczepionek zalecanych w ramach PSO<sup>15</sup>, co pozwoliłoby na realizację celów wyznaczonych w NSO.

### Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Gardasil zakładają finansowanie [REDAKTOWANE] Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

<sup>12</sup> Osoba poddająca się zalecanemu szczepieniu ochronnemu ponosi koszty zakupu szczepionki. (Źródło: Art. 19 ust. 7 ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z 2020 r. poz. 1845, z późn. zm.) <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20082341570/U/D20081570Lj.pdf> (dostęp: 20.10.2021 r.).

<sup>13</sup> Projekt ustawy o zmianie ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi oraz niektórych innych ustaw. Przyjęty przez rząd 27 lipca 2021 r. (skierowany do Sejmu 2 sierpnia 2021 r.) <https://www.gov.pl/web/premier/projekt-ustawy-o-zmianie-ustawy-o-zapobieganiu-oraz-zwalczaniu-zakazen-i-chorob-zakaznych-u-ludzi-oraz-niektorych-innych-ustaw2> (dostęp: 05.11.2021 r.).

<sup>14</sup> Przebieg procesu legislacyjnego. Druk 1449 Rządowy projekt ustawy o zmianie ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi oraz niektórych innych ustaw. <https://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/PrzebiegProc.xsp?id=24AD0C5FB57A6807C12587260031C0DB> (dostęp: 05.11.2021 r.).

<sup>15</sup> Proponowana zmiana dot. art. 18 po ust. 5 dodaje się ust. 5a–5c w brzmieniu: „5a. Minister właściwy do spraw zdrowia może objąć finansowaniem szczepionki służące do przeprowadzania zalecanych szczepień ochronnych, o których mowa w art. 19 ust. 1, ze wskazaniem sposobu realizacji świadczenia w Programie Szczepień Ochronnych na dany rok. Źródło: Projekt ustawy o zmianie ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi oraz niektórych innych ustaw. Przyjęty przez rząd 27 lipca 2021 r. (skierowany do Sejmu 2 sierpnia 2021 r.) <https://www.gov.pl/web/premier/projekt-ustawy-o-zmianie-ustawy-o-zapobieganiu-oraz-zwalczaniu-zakazen-i-chorob-zakaznych-u-ludzi-oraz-niektorych-innych-ustaw2> (dostęp: 05.11.2021 r.).

## 3.2. Problem zdrowotny

[Opis problemu zdrowotnego przytoczono za AWA Cervarix OT.4230.6.2021]

### Definicja

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

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

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

Źródło: Szczekli 2018

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

Źródło: Raport AOTMiT HPV 2019

### Klasyfikacja

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

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

Źródło: Raport AOTMiT HPV 2019

### Obraz kliniczny

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

Źródło: Szczekli 2018

### Rozpoznanie

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

Źródło: Szczekli 2018



## Epidemiologia

Na podstawie danych z raportu ICO 2021, w tabeli poniżej została przedstawiona epidemiologia raka szyjki macicy w Polsce.<sup>16</sup>

**Tabela 7. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka szyjki macicy w Polsce na podstawie danych ICO 2021 (dane na 2020 rok)**

Wskaźnik	2018
Roczna liczba nowych zachorowań	3 862
Surowy wskaźnik zapadalności na 100 tys. kobiet / rok	19,8
Wskaźnik zachorowań standaryzowany względem wieku na 100 tys. kobiet / rok	12,3
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 75 lat*	1,30
Roczna liczba zgonów	2 137
Surowy wskaźnik liczby zgonów na 100 tys. kobiet / rok	11,0
Wskaźnik zgonów standaryzowany względem wieku na 100 tys. kobiet / rok	5,86
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 75 lat	0,65

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

## Leczenie

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

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

*Leki działające miejscowo są przeciwwskazane w zmianach dysplastycznych i nowotworowych.*

*Źródło: Szczekliak 2018*

## Zapobieganie

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

*Źródło: Raport AOTMiT HPV 2019*

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

*Źródło: NSO 2020*

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

<sup>16</sup> <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/POL.pdf>

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

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

Źródło: Szczeklik 2018

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi HPV istnieją w 46 (87%) krajach, z czego w 38 (83%) finansowanie jest pełne, w 2 (4%) finansowanie jest częściowe (Francja, Księstwo Monako), natomiast w 6 (13%) krajach brak finansowania ze środków publicznych. Sprawozdawana wyszczepialność wyniosła od 4% do 99%<sup>17</sup>

<sup>17</sup> Wynik dla Turkmenistanu. Wyszczepialność powyżej 100% ograniczony do 99%. Może wskazywać na problemy z dokładnością danych (źródło: Bruni 2021).

(n=30) w latach 2018-2019. We Francji, gdzie wprowadzono współpłacenie, odnotowana wyszczepialność wyniosła 24% (dawka końcowa) w 2019 r. Dane dla Księstwa Monako nie są sprawozdawane.

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

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

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

Źródło: Bruni 2021, Bonanni 2020

## Rokowanie

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

Źródło: Szczeklik 2018

## Rak szyjki macicy (RSzM)

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

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

## Klasyfikacja:

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

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

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

## Rozpoznanie:

*Podstawą rozpoznania jest wynik badania mikroskopowego. Określeniu stopnia zaawansowania raka służą: badanie ginekologiczne, badanie radiologiczne klatki piersiowej, badanie USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, morfologia krwi, badanie moczu, cystoskopia, rektoskopia, badanie radiologiczne kości,*

wyłyżeczkowanie jamy macicy lub ewentualnie histeroskopia, wyłyżeczkowanie kanału szyjki wraz z pobraniem rozmazów komórkowych ze sklepień pochwy lub konizacja.

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

#### **Leczenie:**

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

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

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

*Obecnie w leczeniu RSzM stosuje się 3 metody: chirurgia, radioterapia, chemioterapia lub łączy się te metody. Wybór metody leczenia podejmuje się po uwzględnieniu stopnia zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego chorej, wieku, chorób współistniejących oraz innych czynników rokowniczych. Brana jest również pod uwagę obecność innych chorób w obrębie narządu rodowego, które mogłyby wikłać przebieg leczenia. Decyzję o wyborze metody powinien podjąć zespół złożony z lekarzy: ginekologa, radioterapeuty i onkologa klinicznego. We wczesnych postaciach raka stosuje się chirurgię, radioterapię lub skojarzenie tych dwóch metod.*

*Źródło: Raport AOTMiT HPV 2019*

#### **Epidemiologia RSzM**

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

*Źródło: KRN 2018*

### **3.3. Liczebność populacji wnioskowanej**

Poniżej przedstawiono rozważania oraz oszacowania dotyczące populacji, u której technologia wnioskowana może zostać zastosowana oraz populacji docelowej.

#### **Populacja**

Populacja wnioskowana obejmuje osoby w wieku od 9 lat – wskazanie wnioskowane jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Należy przy tym zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi szczepienie jest najbardziej skuteczne w młodym wieku, przed inicjacją seksualną. Wskazywany zalecany wiek szczepień wg WHO to 9-14 lat (pierwotna grupa docelowa). Pozostałe wytyczne (m.in. ACIP 2019, ACOG 2020) jako grupę docelową wskazują zarówno dziewczęta, jak i chłopców w wieku od 9 do 26 lat.

Zgodnie z danymi zebranymi w biuletynach NIZP-PZH oraz GIS dotyczących szczepień ochronnych w Polsce, zaszczepionych (w pełni lub częściowo) przeciwko HPV w Polsce w latach 2016-2019 zostało 24 094, 21 226, 23 825 oraz 28 737 osób ogółem. Według danych za 2019 r. najwyższą wyszczepialność (pełną lub częściową) osiągnięto w grupie wiekowej 10-14 lat – zaszczepiono 18 076 osób, co stanowiło 63% udziału względem wszystkich zaszczepionych ogółem. Odsetek zaszczepionych dziewcząt był wyższy niż chłopców i stanowił 83% wszystkich szczepień (szczegóły: rozdz. 0).

Powyższe dane odnoszą się do okresu, w którym działania z zakresu szczepień były realizowane wyłącznie w ramach samorządowych programów polityki zdrowotnej. Od 1 listopada 2021 r. przeciwko wirusowi

brodawczaka ludzkiego (HPV) finansowana ze środków publicznych jest szczepionka Cervarix, krótki okres refundacji uniemożliwia ocenę liczebności oraz scharakteryzowanie populacji realizującej szczepienia w aptece na receptę.

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

Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej, wskazał populację dziewcząt oraz chłopców w wieku 9-12 lat. Według prof. dr hab. n. med. Roberta Jacha, Prezesa Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, wiek dziewcząt i chłopców podlegających szczepieniom wynosi 9-17 lat. Z kolei prof. Włodzimierz Sawicki, Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, wskazał populację dzieci w wieku 10-14 lat.

Eksperti kliniczni oszacowania wielkości populacji docelowej oparli o dane dot. liczebności polskiej populacji, zgodnie z oszacowaniami liczebność osób kwalifikujących się do szczepienia wyniesie ok. 1,5-3,5 mln, natomiast odsetek osób u których produkt leczniczy Gardasil zostałby zastosowany po objęciu refundacją stanowi 60-100% (szczegóły: Tabela 8).

Uwzględniając powyższe populacja docelowa, w której najprawdopodobniej będą realizowane szczepienia obejmuje zarówno dziewczynki jak i chłopców w wieku 9-17 lat.

### Odsetek zaszczepionych

Szczepienia przeciwko HPV rozpoczęto we Francji w 2006 r., odnotowany poziom wyszczepialności ulegał wahaniom, w 2020 r. odsetek zaszczepionych dziewcząt w wieku 15 lat wyniósł odpowiednio 41% oraz 33% dla pierwszej i ostatniej dawki<sup>18</sup>. Dane dla Księstwa Monako nie są raportowane.

Warto również zauważyć, że w przypadku programów szczepień przeciwko HPV w pełni refundowanych wyniki są zróżnicowane. Zgodnie z danymi WHO/UNICEF w 2019 r. średni odsetek zaszczepionych wyniósł 67% dla pierwszej dawki oraz 53% dla dawki końcowej. Tylko 5 (6% krajów) osiągnęło wyszczepialność dawką końcową na poziomie wyższym niż 90%, w 22 krajach (22%) odsetek zaszczepionych wyniósł równo lub powyżej 75%, natomiast dla 35 (40%) krajów odnotowana wyszczepialność dla dawki końcowej wyniosła 50% lub mniej (Bruni 2021).

Różnice w odsetku zaszczepionych mogą wystąpić również względem płci. W krajach, w których wprowadzono szczepienia zarówno dziewcząt i chłopców, proporcja mężczyzn do kobiet była bliska lub niższa od 1 w większości krajów, wskazując na dobrą akceptację szczepień mężczyzn w państwach oferujących szczepienia neutralne pod względem płci (Bruni 2021).

Podsumowując, możliwość oceny odsetka zaszczepionych w populacji objętej wnioskiem jest ograniczona, a skłonność do szczepień jest determinowana przez wiele innych czynników.<sup>19,20,21</sup>

Kolejnym istotnym aspektem wpływającym na liczebność populacji, u której szczepionka zostanie sfinansowana w ramach refundacji aptecznej jest fakt, że szczepionki przeciw HPV nie będą najprawdopodobniej dostępne wyłącznie w aptece na receptę. Mianowicie, przygotowano projekt ustawy o zmianie ustawy o zapobieganiu oraz

<sup>18</sup> Populacja dziewcząt, która ukończyła 15 lat w roku sprawozdawczym i otrzymała w dowolnym momencie w wieku 9-14 lat pełny schemat szczepień przeciwko HPV. Źródło: WHO. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage. <https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/hpv.html?CODE=FRA&ANTIGEN=&YEAR=> (dostęp: 05.11.2021 r.).

<sup>19</sup> Dubé, Ève, et al. "Vaccine Hesitancy, Acceptance, and Anti-Vaccination: Trends and Future Prospects for Public Health." *Annu. Rev. Public Health* 42 (2021): 175-191. <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-publhealth-090419-102240> (dostęp: 05.11.2021 r.)

<sup>20</sup> Sonawane, Kalyani, et al. "Parental intent to initiate and complete the human papillomavirus vaccine series in the USA: a nationwide, cross-sectional survey." *The Lancet Public Health* 5.9 (2020): e484-e492. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468266720301390#fig2> (dostęp: 05.11.2021 r.)

<sup>21</sup> Sonawane, Kalyani, et al. "Trends in Human Papillomavirus Vaccine Safety Concerns and Adverse Event Reporting in the United States." *JAMA network open* 4.9 (2021): e2124502-e2124502. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2784272> (dostęp: 05.11.2021 r.)

zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi oraz niektórych innych ustaw<sup>22,23</sup>, umożliwiającą Ministrowi Zdrowia zakup szczepionek zalecanych w ramach PSO<sup>24</sup>, co pozwoliłoby na realizację celów wyznaczonych w NSO. Zgodnie z zapowiedziami podsekretarza stanu Macieja Miłkowskiego rozważane są bezpłatne szczepienia przeciwko HPV w kohorcie 12-letnich dziewczynek.<sup>25</sup>

Tabela 8. Oszacowania ekspertów dot. liczebności populacji docelowej

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. n. med. Robert Jach Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy	Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Osoby po ukończeniu 9. roku życia w Polsce kwalifikujący się do szczepienia	Obecna liczba osób w Polsce	Liczba dziewczynek w wieku 9 – 16 lat – 1540 tys.*	9-14 r.ż.: 2 448 496* 9-17 r.ż.: 3 516 436*	Powyżej 5% z 38 268 tys. to dzieci w wieku 10-14 lat
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Min. 60%	100%*	-
Dziewczynki po ukończeniu 9. roku życia w Polsce kwalifikujący się do szczepienia	Obecna liczba osób w Polsce	Liczba dziewczynek w wieku 9 – 12 lat – 760 tys.*	9-14 r.ż.: 1 192 874* 9-17 r.ż.: 1 713 018*	Okolo 2,5% z 38 268 tys. to dziewczynki w wieku 10-14 lat
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Min. 70%	100%*	-
Chłopcy po ukończeniu 9. roku życia w Polsce kwalifikujący się do szczepienia	Obecna liczba osób w Polsce	Liczba chłopców w wieku 9 – 12 lat – 830 tys.*	9-14 r.ż.: 1 255 622* 9-17 r.ż.: 1 803 418*	Powyżej 5% z 38 268 tys. to chłopcy w wieku 10-14 lat  (przypis analityka: właściwa wartość to 2,7%, Źródło: <a href="https://www.populationof.net/pl/poland/">https://www.populationof.net/pl/poland/</a> )

<sup>22</sup> Aktualnie obowiązujący przepis art. 18 ust. 5 ustawy zakaźnej umożliwia zakup szczepionek przez ministra właściwego do spraw zdrowia wyłącznie na potrzeby szczepień obowiązkowych, natomiast w projekcie przewiduje się umożliwienie sfinansowania przez ministra właściwego do spraw zdrowia również zakupu szczepionek do innych szczepień, względem których nie jest nałożony obowiązek administracyjny, a których przeprowadzenie jest zalecane. Poszerzenie katalogu szczepionek, które będą udostępniane nieodpłatnie świadczeniobiorcom w ramach wskazanych grup docelowych, ma zapewnić realizację określonych celów zdrowotnych w populacji objętej szczepieniem, docelowo z osiągnięciem efektu ochrony zbiorowiskowej. Umieszczenie w PSO szczepień zalecanych, co do których zachodzą przesłanki do objęcia finansowaniem kosztu preparatu, będzie jednak każdorazowo możliwe po zabezpieczeniu finansowania w budżecie państwa w zakresie środków finansowych przeznaczonych na ten cel. Nowe zmiany w kalendarzu szczepień ochronnych każdorazowo będą ocenione pod względem skutków finansowych. W przypadku konieczności wprowadzenia szczepienia przeciw chorobie zakaźnej, wymienionej w katalogu szczepień zalecanych w celu zrealizowania postanowień wynikających z programów profilaktycznych, jak n.p. obecnie wdrażany program wieloletni pn. Narodowa Strategia Onkologiczna (NSO) na lata 2020–2030, do realizacji przedmiotowego przedsięwzięcia jest niezbędne wdrożenie mechanizmu finansowania (przy uwzględnieniu możliwości zabezpieczenia przez ministra właściwego do spraw zdrowia, od roku 2022, szczepionek) i umożliwienie rozpoczęcia celu określonego w NSO na zasadach przyjętych dla szczepień obowiązkowych, realizowanych w punktach szczepień podstawowej opieki zdrowotnej. Wprowadzone rozwiązanie umożliwi przeprowadzenie wyżej wymienionych i kolejnych programów. Źródło: Projekt ustawy o zmianie ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi oraz niektórych innych ustaw. Przyjęty przez rząd 27 lipca 2021 r. (skierowany do Sejmu 2 sierpnia 2021 r.) <https://www.gov.pl/web/premier/projekt-ustawy-o-zmianie-ustawy-o-zapobieganiu-oraz-zwalczaniu-zakazen-i-chorob-zakaznych-u-ludzi-oraz-niektorych-innych-ustaw2> (dostęp: 05.11.2021 r.).

<sup>23</sup> Przebieg procesu legislacyjnego. Druk 1449 Rządowy projekt ustawy o zmianie ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi oraz niektórych innych ustaw. <https://www.sejm.gov.pl/sejm9.nsf/PrzebiegProc.xsp?id=24AD0C5FB57A6807C12587260031C0DB> (dostęp: 05.11.2021 r.).

<sup>24</sup> Art. 18 po ust. 5 dodaje się ust. 5a–5c w brzmieniu: „5a. Minister właściwy do spraw zdrowia może objąć finansowaniem szczepionki służące do przeprowadzania zalecanych szczepień ochronnych, o których mowa w art. 19 ust. 1, ze wskazaniem sposobu realizacji świadczenia w Programie Szczepień Ochronnych na dany rok. Źródło: Projekt ustawy o zmianie ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi oraz niektórych innych ustaw. Przyjęty przez rząd 27 lipca 2021 r. (skierowany do Sejmu 2 sierpnia 2021 r.) <https://www.gov.pl/web/premier/projekt-ustawy-o-zmianie-ustawy-o-zapobieganiu-oraz-zwalczaniu-zakazen-i-chorob-zakaznych-u-ludzi-oraz-niektorych-innych-ustaw2> (dostęp: 05.11.2021 r.).

<sup>25</sup> Powszechne szczepienia przeciw HPV coraz bliżej – debata i komentarz wiceministra Macieja Miłkowskiego. <https://www.termia.pl/mz/Powszechne-szczepienia-przeciw-HPV-coraz-blizej-debata-i-komentarz-wiceministra-Macieja-Mi-kowskiego-42614.html> (dostęp: 05.11.2021 r.).

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. n. med. Robert Jach Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy	Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Min. 60%	100%*	-

\* Źródło: GUS 2021

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

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20 kwietnia 2021 r. i ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2017-2021. W dniu 25 października 2021 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania.

Odnaleziono 4 rekomendacje polskie: Program Szczepień Ochronnych na rok 2021, Tymczasowe Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTGiP-PTKiPSM) postępowania w zakresie prewencji wtórnej raka szyjki macicy (rsm) w okresie pandemii SARS-CoV-2, stanowisko Zarządu PTKiPSM z 2018 r., zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO) z 2017 r., oraz 11 rekomendacji zagranicznych: European Federation for Colposcopy – European Society of Gynaecological Oncology (EFC – ESGO) z lat 2019-2020, European Cancer Organisation (ECO) z 2020 r., European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) z 2020 r., World Health Organization (WHO) z 2017 r. oraz raport WHO z 2020 r. dotyczący globalnej strategii na przyszłe lata w zapobieganiu raka szyjki macicy, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) z 2019 r., American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) z 2020 r., American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2017 r., American Cancer Society (ACS) z 2020 r., Advisory Committee Statement-National Advisory Committee on Immunization (ACS-NACI) z 2017 r., Italian Society of Colposcopy–Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV)

z 2020 r. i the Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) z 2019 r.

Szczepienia przeciwko HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych szczególnie osobom od ukończenia 9 roku życia w celu uodpornienia przeciw chorobom wywołanym przez określone typy wirusa HPV, na 2022 r. w Polsce, ale niefinansowanych. Rekomenduje się przeprowadzanie szczepień w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej (szczepienie zalecane do realizacji w ramach programów profilaktyki zdrowotnej). Według PTKiPSM z 2018 r. i PTGO z 2017 r. szczepienie przeciwko HPV stanowi zalecany element profilaktyki pierwotnej, również bez wskazania na płeć czy wiek. **Wytyczne polskie nie wskazują na konkretne szczepionki w swoich zaleceniach.** Tymczasowe Rekomendacje PTGiP-PTKiPSM dotyczące postępowania w zakresie prewencji wtórnej raka szyjki macicy w okresie pandemii SARS-CoV-2 zwracają uwagę na raport WHO, w którym zaleca się podjęcie działań pozwalających na eliminację raka szyjki macicy, w tym objęcie 90% dziewczynek pełnym szczepieniem przeciwko HPV do osiągnięcia 15 roku życia do 2030 r.

Wszystkie wytyczne zagraniczne również wskazują szczepienia przeciwko HPV jako ważny element profilaktyki przed m.in. rakiem szyjki macicy. Odnalezione zalecenia rekomendują wykonywanie szczepień jak najwcześniej, z uwagi na optymalną odpowiedź immunologiczną, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Według rekomendacji EFC- ESGO 2019-2020 **kluczowa jest ochrona przed chorobami związanymi z serotypami HPV 16/18**, ponieważ te dwa podtypy powodują największe obciążenie chorobą. W przypadku osób zaszczepionych szczepionkami pierwszej generacji (czterowalentną **Gardasil** i dwuwalentną Cervarix) możliwe jest zaszczepienie powtórne szczepionką drugiej generacji (dziewięciowalentną), co zapewnia ochronę w sumie przed 7 (5) serotypami HPV, jednakże stosunek kosztów i efektów zdrowotnych nie pozwala na rekomendację tego układu szczepień w programach populacyjnych.

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

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

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

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

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



w szczepionce. W przypadku braku ograniczeń związanych z dostępnością i kosztów, SIC-PCV 2020 zaleca szczepionkę 9-walentną.

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PSO 2022 (Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Według Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2022, szczepienia przeciwko HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia. Według Komunikatu szczepienie przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) jest szczególnie zalecane osobom od ukończenia 9 roku życia w celu uodpornienia przeciw chorobom wywołanym przez określone typy wirusa HPV. Rekomenduje się przeprowadzanie szczepień w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej: – uchwała nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030 (M.P. poz. 189, z późn. zm.). Szczepienie zalecane do realizacji w ramach programów profilaktyki zdrowotnej.</p>
<p><b>PTGiP- PTKiPSM 2021</b></p>	<p>Tymczasowe Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy postępowania w zakresie prewencji wtórnej raka szyjki macicy (rsm) w okresie pandemii SARS-CoV-2</p> <p>WHO w 2020 r. wezwała wszystkie instytucje na świecie zaangażowane w prewencję rsm do podjęcia działań pozwalających na eliminację rsm (redukcję liczby zachorowań do poziomu bardzo rzadkiej choroby <math>\leq 4</math> przypadków/100.000/rok). <i>Rok 2030 jest granicą czasową dla wszystkich krajów uzyskania minimalnych celów określonych skrótem „90-70-90”, który obejmuje: objęcie 90% dziewczynek pełnym szczepieniem przeciwko HPV do osiągnięcia 15 roku życia, objęcie 70% kobiet wysoko efektywnym testem skriningowym minimum 2 razy w ciągu życia, w 35 oraz powtórnie w 45 roku życia, objęcie 90% kobiet z rozpoznaniem zmian przedrakowych i rsm odpowiednim leczeniem i opieką.</i> <i>Europejską odpowiedzią na wezwanie WHO jest wspólna inicjatywa Europejskiej Organizacji ds. Raka (ECCO, European CanCer Organisation), Europejskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (ESGO, European Society of Gynaecological Oncology) oraz Europejskiej Federacji Kolposkopowej (EFC, European Federation for Colposcopy). Europejskie propozycje celów, które powinny być osiągnięte do 2030 roku posiadają szerszy zakres oraz zostały doprecyzowane w stosunku do bazowego dokumentu WHO i obejmują, m. in.: objęcie 90% dziewczynki i chłopców pełnym szczepieniem przeciwko HPV do osiągnięcia 15 roku życia, objęcie 70% kobiet w Europie we wskazanym wieku skriningiem rsm z użyciem zwalidowanego klinicznie testu w kierunku wysokoonkogennych typów HPV (HRHPV) w okresie ostatnich pięciu lat; objęcie 90% kobiet z rozpoznaniem HSIL (CIN 3) leczeniem w okresie do 3 miesięcy od rozpoznania, a wszystkich kobiet z rozpoznaniem rsm dostępnym do odpowiedniej opieki onkologicznej, w tym paliatywnej. (...) Polską odpowiedzią na wezwanie WHO jest Projekt KOLPOSKOPIA 2020 z już opublikowanymi oraz planowanymi do publikacji rekomendacjami w zakresie prewencji wtórnej rsm w Polsce.</i></p>
<p><b>PTKiPSM 2018 (Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy dotyczące szczepień profilaktycznych przeciwko HPV.</p> <p>Szczepienia przeciwko HPV stanowią element profilaktyki pierwotnej m.in., raka szyjki macicy. <i>Szczepienie należy proponować i prowadzić zgodnie z kalendarzem szczepień zalecanych. Bezpieczeństwo szczepionek zostało udowodnione w badaniach klinicznych i obserwacyjnych milionów osób zaszczepionych. Szczepienia profilaktyczne nie zwalniają z badań profilaktyki drugorzędowej (skrining).</i> <i>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>PTGO 2017 (Polska)</b> Konflikt interesów: nie przedstawiono informacji</p>	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy <i>Szczepienie przeciwko HPV zapobiega zakażeniu konkretnymi typami wirusa, a w konsekwencji rozwojowi raka na podłożu zakażenia danym typem. (...) Szczepionki przeciwko zakażeniu HPV uważane są obecnie za pierwsze szczepionki onkologiczne. Od 2007 w wielu rozwiniętych krajach istnieją programy szczepień oraz rekomendacje dotyczące szczepień profilaktycznych przeciwko HPV. Szczepionki przeciwko HPV mają przede wszystkim zapobiegać rozwojowi RSM i innych raków narządów płciowych. Dlatego ich skuteczność może być mierzona wyłącznie w długiej perspektywie czasowej, w której odpowiednio duża kohorta zaszczepionych nastolatków osiągnie wiek największej zachorowalności na te nowotwory. Należy jednak pamiętać o zachowaniu dużej ostrożności w ocenie rezultatów szczepienia, z uwagi na możliwość niewłaściwej interpretacji oraz możliwych błędnych danych. Stosowanie szczepionek przeciwko HPV może obniżyć zapadalność zarówno na raka płaskonabłonkowego, jak i gruczolowego.</i> <i>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EFC- ESGO 2019-2020 (Europa)</b></p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p><b>Zalecenia 2019 r.:</b></p> <p>Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej i Europejska Federacja ds. Kolposkopii zdecydowanie popiera programy szczepień neutralnych pod względem płci dla dzieci i młodzieży, z możliwością doszczepienia dla młodych dorosłych osób.</p> <p>Obecne krajowe programy szczepień są skierowane do dziewcząt, a w coraz większej liczbie krajów (Austria, Chorwacja, Czechy, Dania, Finlandia, Niemcy, Włochy, Norwegia, Słowacja, Szwajcaria i Wielka Brytania; Stany Zjednoczone, Kanada, Nowa Zelandia i Australia) także chłopcy, przed rozpoczęciem okresu dojrzewania. Ki ka innych krajów ma zalecenia odnośnie szczepień u chłopców, ale nie ma środków na sfinansowanie. Na poziomie populacyjnym szczepienie przeciwko wirusowi HPV jest najbardziej skuteczne kiedy jest podawane jak najwcześniej, gdyż daje optymalną odpowiedź immunologiczną – wykazano, że 2 dawki u dzieci w wieku od 9 do 13 lat wywoływały nawet wyższe poziomy przeciwciał niż 3 dawki u młodych dorosłych. Przerwa między dwiema dawkami musi wynosić 6–12 miesięcy. Jeśli druga dawka zostanie podana w ciągu 4 miesięcy lub krócej od pierwszej dawki, nie ma różnicy w odpowiedzi przeciwciał w porównaniu do pojedynczej dawki. Szczepienia w starszych grupach wiekowych również mogą przynieść pewne korzyści związane z ochroną przed chorobami związanymi z HPV. Wykazano, że szczepienia zapobiegają nowym infekcjom i chorobom gdy są podawane do 45 roku życia. W Australii wykazano, że program <i>catch-up</i> do 26 roku życia daje efekty widoczne wcześniej niż szczepienie w podstawowej populacji docelowej dziewcząt w wieku 11-13 lat. Badania wykazały również, że szczepienia HPV są opłacalne, chociaż opłacalność szybko spada po przekroczeniu wieku 25 lat. Stosowanie szczepionki u starszych kobiet może być również korzystne indywidualnie. Szczepienie mężczyzn nie tylko chroni ich przed nowotworami związanymi z HPV, ale także przyspiesza osiągnięcie ochrony stadnej. Szczepionki są również skuteczne u kobiet i mężczyzn aktywnych seksualnie z wcześniejszymi wyleczonymi infekcjami. Dane z długoterminowej obserwacji z randomizowanych badań dowodzą wysokiego miana przeciwciał i skuteczności klinicznej szczepień w czasie 12 lat po szczepieniu.</p> <p>Ochrona przed chorobami związanymi z serotypami HPV 16/18 jest kluczowa, ponieważ te dwa podtypy powodują największe obciążenie chorobą. W przypadku osób zaszczepionych szczepionkami pierwszej generacji (<b>czterowalentną Gardasil</b> i dwuwalentną Cervarix) możliwe jest zaszczepienie powtórne szczepionką drugiej generacji (dziewięciowalentną), co zapewnia ochronę w sumie przed 7 (5) serotypami HPV, jednakże stosunek kosztów i efektów zdrowotnych nie pozwala na rekomendację tego układu szczepień w programach populacyjnych.</p> <p>Najbardziej efektywne są szczepienia w ramach programów (szkolnych lub na innym szczeblu).</p> <p>Program szczepień neutralnych względem płci powinien być preferowaną koncepcją, chociaż jego wykonalność zależy od lokalnych zasobów. Badania przesiewowe w kierunku HPV i szczepienia uzupełniają się, ale często są wdrażane jako oddzielne i nieskoordynowane programy populacyjne.</p> <p><b>Aktualizacja 2020 r.:</b></p> <p>Szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy mogą być kontynuowane w krajach, w których nie ma przypadków COVID-19 lub występują sporadyczne przypadki. Szczepienia mogą być wstrzymane, jeśli służba zdrowia odpowiedzialna za szczepienia HPV jest zaangażowana w walkę z COVID-19. Należy też zapewnić zaszczepienie dziewczętom drugą dawką HPV nie później niż 12-15 miesięcy od pierwszej dawki.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: MSD, Roche, KE (2020), brak finansowania (2019)</i></p>
<p><b>ECO 2020 (Europa)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Unia Europejska i region europejski WHO powinny zobowiązać się do realizacji podstawowego celu, jakim jest eliminacja raka szyjki macicy oraz wdrażanie polityk i strategii eliminacji wszystkich nowotworów i chorób wywoływanych przez HPV.</p> <p>HPV jest bardzo powszechną infekcją przenoszoną drogą płciową, która powoduje prawie 5% wszystkich nowotworów u kobiet i mężczyzn na całym świecie. Należą do nich raki szyjki macicy, odbytu, prącia, pochwy, sromu i jamy ustnej i gardła. HPV powoduje również brodawki płciowych i nawracającą brodawczakowatość dróg oddechowych. Chorobom wywołanym przez HPV można zapobiegać poprzez szczepienia. Najlepiej byłoby to zrobić w okresie dojrzewania, przed ekspozycją na wirusa. Szczepienie przeciwko wirusowi HPV jest najskuteczniejsze, jeśli jest podawane obu płciom. Większość krajów w Europie nie szczepi obecnie chłopców. W niektórych krajach liczba szczepień przeciwko wirusowi HPV pozostaje na niskim poziomie. Badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy są dostępne w większości krajów europejskich, ale ty ko niewie ką część programów można określić jako odpowiednie. Ponadto większość krajów nie oferuje jeszcze testów na obecność wirusa HPV, które są obecnie uznawane za najskuteczniejszą metodę badań przesiewowych. Poziom wykorzystania badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy jest również bardzo zróżnicowany w poszczególnych krajach i między nimi. Samotestowanie na HPV może tutaj odegrać ważną rolę. Wyniki leczenia różnią się znacznie w poszczególnych krajach europejskich, a wskaźniki pięcioletniego przeżycia w przypadku raka szyjki macicy wahają się od 54 do 80%. Istnieją bardzo niepokojące luki w publicznej i profesjonalnej świadomości kwestii szczepień HPV.</p> <p>Europejska Organizacja ds. Walki z Rakiem apeluje o pilną politykę opartą na dowodach i podjęcie praktycznych działań ze strony UE i rządów w celu wyeliminowania raka i chorób wywoływanych przez HPV. Cele muszą obejmować:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Powszechne (lub „neutralne pod względem płci”) szczepienia przeciwko wirusowi HPV dla nastolatków i optymalne poziomy wyszczepienia.</li> <li>2. Krajowe populacyjne programy badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy z wykorzystaniem testów HPV o większym zasięgu.</li> <li>3. Leczenie raka oferowane konsekwentnie i sprawiedliwie zgodnie z wytycznymi najlepszej praktyki klinicznej.</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>4. Działania mające na celu poprawę świadomości społecznej i zawodowej oraz edukacji na temat wirusa HPV w celu zwiększenia ilości szczepień i badań przesiewowych.</p> <p>Prawie wszyscy (85-90%) aktywni seksualnie kobiety i mężczyźni zarażą się wirusem HPV w którymś momencie swojego życia. Istnieje około 200 różnych typów wirusa HPV. 12 z tych typów HPV wiąże się z wysokim ryzykiem raka.</p> <p>Stuprocentową skuteczność <b>szczepionki czterowalentnej</b> wykazano w ciągu 12 lat po zaszczepieniu w czterech krajach skandynawskich: w dużej próbie zaszczepionych kobiet nie stwierdzono przypadków dysplazji szyjki macicy wysokiego stopnia powiązanej z HPV typu 16 lub 18. FDA niedawno zatwierdziła szczepienia jako środek zapobiegania rakom głowy i szyi wywołanym przez HPV.</p> <p>Europejski plan walki z rakiem powinien zachęcać wszystkie państwa członkowskie UE do wdrażania programów szczepień neutralnych pod względem płci i monitorować postępy w ich wdrażaniu. Takie działania, zmierzające do uzyskania populacyjnych i neutralnych pod względem płci szczepień przeciwko HPV, powinny zostać wdrożone do 2025 r. Do 2030 r. we wszystkich krajach europejskich powinny obowiązywać programy szczepień dla obu płci. Docelowy wskaźnik wyszczepialności do 2030 r. we wszystkich krajach europejskich powinien wynosić co najmniej 90% nastolatków obojga płci, którzy otrzymali wszystkie dawki szczepionki, ze szczególnym uwzględnieniem zapewnienia równego dostępu dla wszystkich grup demograficznych. Należy zwrócić uwagę na potrzeby osób z grup wysokiego ryzyka, w tym mężczyzn homoseksualnych, imigrantów, którzy mogą wykraczać poza ramy wiekowe powszechnego programu szczepień.</p> <p>Należy też rozważyć rozszerzenie rutynowych programów szczepień na starsze grupy wiekowe obu płci. WHO i / lub UE powinny opracować i opublikować wytyczne dotyczące sposobu prowadzenia programów szczepień przeciwko HPV, aby zapewnić optymalną wyszczepialność.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>ECDC 2020 (Europa)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące szczepień w krajach UE</p> <p>9-walentna szczepionka przeciw HPV jest skuteczna w zapobieganiu przetrwałej infekcji HPV i zmianom szyjki macicy o wysokim stopniu złośliwości lub gorszym spowodowanym przez dodatkowe serotypy HPV 31, 33, 45, 52 i 58 (wysoka jakość dowodów) i 6, 11, 16 i 18 (jakość dowodów: umiarkowana) u kobiet w wieku 16-26 lat.</p> <p>1. 9-walentna szczepionka przeciw HPV jest również skuteczna w zapobieganiu uporczywym zakażeniom HPV, brodawkom narządów płciowych i zmianom śródnamionkowym odbytu wysokiego stopnia wywołanym przez serotypy HPV: 6, 11, 16 i 18 (jakość dowodów: umiarkowana) wśród mężczyzn w wieku 16-26 lat.</p> <p>Dane dotyczące immunogenności sugerują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- równoważność 9-walentnej szczepionki w porównaniu z <b>czterowalentną</b> szczepionką (serotypy 6, 11, 16 i 18);</li> <li>- silniejszą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowym serotypom 31, 33, 45, 52 i 58 zawartym w 9-walentnej szczepionce przeciwko HPV w porównaniu z <b>czterowalentną</b> szczepionką;</li> <li>- silniejszą immunogenność 9-walentnej szczepionki przeciwko serotypom szczepionkowym u mężczyzn i kobiet w wieku 9-15 lat w porównaniu z kobietami w wieku 16-26 lat.</li> </ul> <p>2. <b>Czterowalentna</b> szczepionka przeciwko HPV zmniejsza ryzyko przetrwałych zakażeń HPV, brodawek narządów płciowych i zmian śródnamionkowych odbytu wysokiego stopnia u mężczyzn w wieku 16-26 lat (w tym mężczyzn homoseksualnych) (jakość dowodów: wysoka), podczas gdy danych dotyczących skuteczności 2-walentnej u mężczyzn nie odnaleziono.</p> <p>Dane dotyczące immunogenności sugerują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- równoważność <b>czterowalentnych</b> i 2-walentnych szczepionek podawanych mężczyznom w porównaniu do kobiet;</li> <li>- wyższą immunogenność <b>czterowalentnych</b> i 2-walentnych podawanych mężczyznom w wieku 9-15 lat w porównaniu do kobiet w wieku 16-26 lat pod kątem określonych typów HPV zawartych w każdej szczepionce.</li> </ul> <p>Nie odnaleziono bezpośrednich dowodów na skuteczność szczepień przeciwko HPV u osób z HIV w okresie objętym przeglądem, chociaż dostępne są dowody niskiej jakości potwierdzające skuteczność szczepionki <b>czterowalentnej</b> przeciwko przetrwałej infekcji HPV i przeciwko doustnemu zakażeniu HPV.</p> <p>Zgodnie z przeanalizowanymi modelami opłacalności, jeśli priorytetem jest zapobieganie chorobom szyjki macicy u kobiet, dodając mężczyzn do obecnych szczepień przeciwko HPV realizowanych wyłącznie u kobiet, programy stają się coraz bardziej opłacalne tam, gdzie jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stale zmniejszająca się liczba zaszczepionych kobiet;</li> <li>- niższy koszt szczepionki.</li> </ul> <p>Zwiększenie wyszczepialności wśród dziewcząt nadal jest najbardziej opłacalne.</p> <p>Jeśli celem programu szczepień przeciwko wirusowi HPV jest ogólnie zapobieganie chorobom związanym z HPV, powszechne szczepienie przeciwko wirusowi HPV może być bardziej opłacalne.</p> <p>Największe korzyści odnosi się, szczepiąc osoby przed okresem dojrzewania.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów: GRADE</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>WHO 2020</b></p>	<p>Raport dotyczący globalnej strategii na przyszłe lata w zapobieganiu raka szyjki macicy</p> <p>WHO w 2020 r. wezwała wszystkie instytucje na świecie zaangażowane w prewencję rsm do podjęcia działań pozwalających na eliminację rsm (redukcję liczby zachorowań do poziomu bardzo rzadkiej choroby <math>\leq 4</math> przypadków/100.000/rok). Globalna strategia dotyczy spojrzenia na raka szyjki macicy jako problem zdrowia</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>publicznego (próg wynoszący 4 na 100 000 kobiet/lat) oraz następujące cele 90-70-90, które muszą zostać osiągnięte do 2030 r., aby kraje znalazły się na drodze do: eliminacji raka szyjki macicy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- objęcie 90% dziewczynek pełnym szczepieniem przeciwko HPV do osiągnięcia 15 roku życia,</li> <li>- objęcie 70% kobiet wysoko efektywnym testem skriningowym minimum 2 razy w ciągu życia, w 35 oraz powtórnie w 45 roku życia,</li> <li>- objęcie 90% kobiet z rozpoznaniem zmian przedrakowych i rsm odpowiednim leczeniem i opieką.</li> </ul> <p>Osiągnięcie celów 90-70-90 do 2030 roku oznaczałoby, że mediana zmniejszenia zachorowalności na raka szyjki macicy wyniosłaby 2%, 42% i 97% odpowiednio do 2030, 2045 i 2120, co pozwoliłoby uniknąć 74 milionów przypadków raka. Skumulowana liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy, których udało się uniknąć, wyniosłaby około 2 mln, 5 mln i ponad 62 mln odpowiednio do 2040, 2050 i 2120.</p> <p>Szczepienie dorastających dziewcząt jest najskuteczniejszą długoterminową interwencją mającą na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy. Z uwagi na ogromną długoterminową korzyść ze szczepień przeciwko HPV istotne jest ich rozpoczęcie i podtrzymanie we wszystkich krajach. Istnieją również mocne dowody na to, że wysokie pokrycie populacji szczepieniami przeciwko HPV prowadzi do ochrony nieszczepionych osób poprzez odporność stadną. Aktualne wytyczne WHO zalecają podanie dziewczętom w wieku od 9 do 14 lat dwóch dawek szczepionki, aby uzyskać pełną ochronę.</p>
<p><b>WHO 2017</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Szczepienia przeciwko HPV powinny stanowić część skoordynowanych i kompleksowych strategii w zakresie zapobiegania RSzM i innych nowotworów złośliwych wywołanych przez HPV. Strategie te powinny obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania edukacyjne dotyczące redukcji zachowań zwiększających ryzyko zakażeń HPV,</li> <li>• szkolenia dla pracowników służby zdrowia,</li> <li>• informowanie kobiet nt. badań przesiewowych, diagnostyki i leczenia zmian przedrakowych i raka,</li> <li>• zwiększenie dostępu do świadczeń z zakresu badań przesiewowych, inwazyjnego leczenia raka oraz opieki paliatywnej.</li> </ul> <p>Wprowadzenie szczepień przeciwko HPV nie powinno mieć wpływu na zakres finansowania działań z zakresu badań przesiewowych w kierunku RSzM.</p> <p>Szczepienia przeciwko HPV stanowią podstawową interwencję profilaktyczną, jednak ich stosowanie nie eliminuje potrzeby realizacji badań przesiewowych w późniejszych okresach życia. Wynika to z faktu, iż istniejące preparaty szczepionkowe nie zapewniają ochrony przed wszystkimi wysokoonkogennymi typami HPV oraz mają ograniczony wpływ na rozwój chorób u kobiet powyżej wieku kwalifikującego do szczepień.</p> <p>Tam gdzie istnieje taka możliwość, powinno się łączyć realizację szczepień przeciwko HPV z innymi szczepieniami przeprowadzanymi w populacji w tym samym wieku (np. ze szczepieniami przeciwko błonicy i tężcowi) oraz w ramach programów skierowanych do młodych ludzi (np. w szkołach oraz w ramach świadczeń zdrowotnych skierowanych do młodzieży).</p> <p>Zaleca się, aby wszystkie kraje wprowadziły szczepienia przeciwko HPV do narodowego programu szczepień.</p> <p>W krajach wprowadzających szczepienia należy stosować podejścia, które: (1) zakładają kompatybilność z istniejącą infrastrukturą w zakresie dystrybucji szczepionek i przepustowością łańcucha chłodniczego, (2) są przystępne cenowo, kosztowo-efektywne oraz trwałe, (3) pozwalają na osiągnięcie możliwie najwyższego poziomu wyszczepialności.</p> <p>Etapowe wprowadzanie szczepień przeciwko HPV do narodowego programu szczepień ochronnych powinno być jedynie krótkoterminową alternatywą dla krajów, w których ze względu na ograniczenia finansowe lub operacyjne nie ma możliwości ich implementacji w ciągu jednego roku kalendarzowego. W takich przypadkach, za priorytetowe należy uznać populacje, które w przyszłości mogą mieć utrudniony dostęp do badań przesiewowych w kierunku RSzM.</p> <p>W celu prewencji RSzM, jako pierwszorzędną grupę docelową dla szczepień przeciwko HPV, WHO rekomenduje populację dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat, przed rozpoczęciem przez nie aktywności seksualnej.</p> <p>Osiągnięcie wysokiego poziomu wyszczepialności wśród dziewcząt (&gt;80%) wpływa na redukcję zakażeń HPV u chłopców.</p> <p>Szczepienia przeciwko HPV w populacjach drugorzędowych (np. u kobiet w wieku <math>\geq 15</math> r.ż. lub mężczyzn) zaleca się tylko w sytuacjach, gdy ich realizacja jest wykonalna, przystępna cenowo, kosztowo-efektywna oraz nie wpływa na zakres finansowania szczepień w grupie pierwszorzędowej (dziewczęta 9-14 lat) oraz programów badań przesiewowych w kierunku RSzM.</p> <p>Szczepienia ochronne skierowane do wielu grup wiekowych, tj. dziewcząt w wieku 9-18 lat w momencie wprowadzenia szczepienia przeciwko HPV, skutkowałyby uzyskaniem szybszego i większego efektu populacyjnego niż realizacja szczepień w pojedynczych grupach wiekowych, ze względu na szacowany wzrost ochrony bezpośredniej i odporności stadnej.</p> <p>Szczepienia zróżnicowanych grup wiekowych dziewcząt są kosztowo efektywne w przypadku grupy wiekowej 9-14 lat, w szczególności przy zastosowaniu schematu 2- dawkowego.</p> <p>Początkowe szczepienie wielu kohort dziewcząt w wieku 9-14 lat jest zalecane, gdy szczepienie wprowadzane jest po raz pierwszy.</p> <p>Istnieje mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania efektywności kosztowej w przypadku każdej dodatkowej grupy wiekowej dziewcząt i kobiet w wieku <math>\geq 15</math> r.ż., gdyż immunizacja w tej grupie wymagałaby zastosowania 3-dawkowego schematu szczepień, jak i odsetek aktywnych seksualnie kobiet w populacjach starszych jest wyższy.</p>

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

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

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

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



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

**Skróty:** ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices; ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists; ACS – American Cancer Society; ACS-NACI – Advisory Committee Statement-National Advisory Committee on Immunization; ASCO – American Society of Clinical Oncology; CIN2+ – neoplazja wewnątrznamionkowa szyjki macicy II stopnia (średnie przemiany komórek); ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control; ECO – European Cancer Organisation; EFC – ESGO – European Federation for Colposcopy – European Society of Gynaecological Oncology; GRADE – Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus); HPV – wirusy brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papillomavirus*); PSO – Program Szczepień Ochronnych; PTGO – Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; PTKiPSM – Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy; RANZCOG – Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; RSM, RSzM – rak szyjki macicy; SICPCV – Italian Society of Colposcopy–Cervico Vaginal Pathology; WHO – World Health Organization

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie trzech ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej interwencji. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

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

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. n. med. Robert Jach Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy*	Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Szczepionka Gardasil 9 (do 5%)**;</li> <li>- Szczepionka Cervarix (do 10 %)***.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Profilaktyka trzeciorzędowa (leczenie nowotworów szyjki macicy, sromu i pochwy) (70-80%);</li> <li>- Profilaktyka wtórna (cytologia i kolposkopia) (14%);</li> <li>- Profilaktyka wtórna (genotypowanie HPV, biomarkery p16/Ki67, metylacja) (Brak rejestru);</li> <li>- Edukacja (Brak rejestru).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (Brak możliwości oceny);</li> <li>- Gardasil 9, Szczepionka przeciwko wirusowi HPV (typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) (Brak możliwości oceny).</li> </ul>
Technologia najskuteczniejsza	Szczepionka Gardasil 9**	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Profilaktyka wtórna (genotypowanie HPV, biomarkery p16/Ki67, metylacja);</li> <li>- Edukacja.</li> </ul>	-
Technologia najtańsza	Szczepionka Cervarix**	Profilaktyka wtórna (cytologia i kolposkopia)	-
Technologie medyczne stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Profilaktyka trzeciorzędowa (leczenie nowotworów szyjki macicy, sromu i pochwy) (100%);</li> <li>- Profilaktyka wtórna (cytologia i kolposkopia) (50%);</li> <li>- Profilaktyka wtórna (genotypowanie HPV, biomarkery p16/Ki67, metylacja) (50%);</li> <li>- Edukacja (50%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (Brak możliwości oceny) – preparat refundowany w Polsce;</li> <li>- Gardasil 9, Szczepionka przeciwko wirusowi HPV (typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) (Brak możliwości oceny) – preparat nierefundowany w Polsce.</li> </ul>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie widzę możliwości do nadużyć.	Brak	Wydaje się, iż nie powinno dochodzić do nadużyć lub niewłaściwego zastosowania związanego z refundacją preparatu Gardasil u pacjentów od 9 roku życia.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Populacja jak w CHPL, szczególnie mogą skorzystać osoby z niedoborami immunologicznymi.	Osoby z immunosupresją, osoby poddane leczeniu zmian wywołanych przez HPV 18/18/6/11.	Poza oczywistymi korzyściami populacyjnymi (zapadalność na opisane powyżej choroby dotyczy ludzi młodych, w wieku rozrodczym i w pełni funkcjonujących społecznie) kiedy to zastosowanie profilaktyki pierwotnej pod postacią szczepienia zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia tych chorób, grupą mogącą osiągnąć największe korzyści będą pacjenci z obniżoną odpornością u których zakażenie wirusem HPV może spowodować wcześniejszy i szybszy rozwój choroby. Dotyczy to zarówno osób z wrodzonymi, jak i nabytymi zespołami zaburzeń odporności, oczywiście z uwzględnieniem wszystkich ewentualnych p/wskazań do zastosowania takiej profilaktyki.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. n. med. Robert Jach Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy*	Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Nie widzę.	Osoby uczulone na składniki szczepionki i tym samym nie mogące się zaszczepić. Osoby poddane wpływowi ruchów antyszczepionkowych.	Wydaje się, iż nie ma takiej grupy pacjentów która nie odniesie korzyści z postępowania profilaktycznego przeciwko zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego, co jest szczególnie trudne do określenia w grupie dzieci powyżej 9 roku życia, poza oczywiście grupą u której odnotowano uczulenie na składnik szczepionki lub odnotowano reakcje anafilaktyczną po zastosowaniu pierwszej dawki.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Kwestia edukacji rodziców i ich akceptacji szczepień. Moim zdaniem tylko pełna refundacja jest w stanie zwiększyć zainteresowanie szczepieniami.	Ilość typów onkogennych wirusów: Gardasil chroni przed tylko czterema spośród ponad 200 typów wirusów HPV.	Problemy mogą pojawić się na płaszczyźnie kwalifikacji. Należy wyraźnie zaznaczyć do kogo należeć będzie rola, do pediatry czy ginekologa.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Wysoka cena szczepionek i brak szeroko pojętej edukacji młodzieży oraz ich rodziców.	Screening czyli profilaktyka wtórna (II fazy).*	Problemem chorujących na rak szyjki macicy w Polsce jest fakt, iż znaczna część przypadków jest rozpoznawana w wysokich stopniach zaawansowania klinicznego, co nie pozwala wdrożyć radykalnego leczenia. Innym problemem jest mniejsza dostępność do badań profilaktycznych w dobie pandemii SARS-CoV2, co również wpłynęło na opóźnienie rozpoznania.

\* Opinia eksperta przekazana w dniu 15.10.2021 r., tj. przed objęciem refundacją szczepionki Cervarix

\*\* Opinia eksperta.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2021 poz. 82), obecnie przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) finansowana ze środków publicznych w Polsce jest szczepionka Cervarix. Szczepionka Cervarix jest objęta refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj. w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u osób od ukończenia 9. roku życia.

Tabela 11. Szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>254.0, Szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)</b>								
Cervarix, zawiesina do wstrzykiwań, 20+20 µg	1 amp.-strz.	05909990064748	245,16	257,42	276,36	276,36	50%	138,18

Działania z zakresu szczepień są również realizowane w ramach samorządowych programów polityki zdrowotnej, a koszty szczepień są finansowane z budżetu samorządu. Każdy program musi uzyskać pozytywną opinię AOTMiT. Zgodnie z danymi zebranymi w biuletynach autorstwa NIZP-PZH oraz GIS dotyczących szczepień ochronnych w Polsce<sup>26</sup>, zaszczepionych (w pełni lub częściowo)<sup>27</sup> przeciwko HPV w Polsce w latach 2016-2019 zostało 24 094, 21 226, 23 825 oraz 28 737 osób ogółem. Według danych za 2019 r. najwyższą wyszczepialność osiągnięto w grupie wiekowej 10-14 lat – zaszczepiono 18 076 osób, co stanowiło 63% udziału względem

<sup>26</sup> Źródło: NIZP-PZH 2016, NIZP-PZH 2017, NIZP-PZH 2018, NIZP-PZH 2019.

<sup>27</sup> Osoby, które w roku sprawozdawczym otrzymały dawkę szczepionki zamykającą cykl szczepienia pierwotnego, podstawowego lub stanowiącą którąś z kolejnych dawek przypominających (Źródło: NIZP-PZH 2019, s. 81).

wszystkich zaszczepionych ogółem. Odsetek zaszczepionych dziewcząt był wyższy niż chłopców i stanowił 83% wszystkich szczepień.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

W ramach profilaktyki wtórnej w Polsce realizowany jest „Program Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy”<sup>28</sup>. Programem profilaktyki objęte zostały Polki między 25. a 59. rokiem życia, które w ciągu 3 ostatnich lat nie miały wykonanego wymazu cytologicznego w ramach ubezpieczenia w NFZ. Program jest realizowany w 3 etapach<sup>29</sup>:

1. Etap podstawowy – pobranie materiału do przesiewowego badania cytologicznego, które jest realizowane w ramach:
  - a) ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w zakresie położnictwa i ginekologii, jako porada z katalogu specjalistycznych świadczeń odrębnych,
  - b) podstawowej opieki zdrowotnej przez położną POZ.
2. Etap diagnostyczny – badanie mikroskopowe materiału z szyjki macicy realizowane w zakresie profilaktycznych programów zdrowotnych.
3. Etap pogłębionej diagnostyki – kolposkopia lub kolposkopia z celowanym pobraniem wycinków i badaniem histopatologicznym realizowane w zakresie profilaktycznych programów zdrowotnych.

W tabeli poniżej scharakteryzowano świadczenia realizowane w ramach programu.

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

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

<sup>28</sup> Świadczenia opieki zdrowotnej związane z wczesnym wykrywaniem raka szyjki macicy są finansowane zgodnie z załącznikiem nr 3 do Zarządzenia Nr 168/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne (z późn. zm.). [https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-1682019dsoz\\_7083.html](https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-1682019dsoz_7083.html) (data dostępu: 25.03.2021 r.); Warunki pobierania wymazu opisane są w rozporządzeniu, a zakres finansowania etapu podstawowego programu określono:

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

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

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

Etap	Świadczenie	Kod	Wartość punktowa/ Stawka Kapitacyjna/ Waga punktowa świadczenia	Źródło
Etap pogłębionej diagnostyki	Kolposkopia	5.12.00.0000052	11,00	Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 168/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r.
	Kolposkopia z celowanym pobraniem wycinków i badaniem histopatologicznym	5.12.00.0000053	31,00	

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

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

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 14. Dane NFZ za 2017 r. – świadczenia realizowane w ramach „Programu Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy” (Źródło: Raport WS 2018<sup>30</sup>, s. 93)**

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

**Tabela 15. Dane NFZ za 2019 r. – świadczenia realizowane w ramach „Programu Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy” (Źródło: Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2019<sup>31</sup> r. oraz dane uzyskane do NFZ<sup>32</sup>)**

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

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

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

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

<sup>30</sup> AOTMiT. Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej. Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy – kwalifikacja świadczenia. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Nr: WS.430.3.2017. Data ukończenia: 5 czerwca 2018 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/194/RPT/2018.06.20\\_Cytologia\\_LBC\\_raport.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/194/RPT/2018.06.20_Cytologia_LBC_raport.pdf) (dostęp: 15.04.2021 r.)

<sup>31</sup> Uchwała Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii.6527.html> (dostęp: 15.04.2021 r.)

<sup>32</sup> W toku przeprowadzania analizy weryfikacyjnej nie otrzymano danych z bazy SIMP, dostępne były wyłącznie dane z bazy SWIAD.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
brak interwencji w zakresie profilaktyki pierwotnej	<i>Wybór komparatorów (...) podyktowany był niedawną decyzją refundacyjną dla produktu Cervarix. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. [Obwieszczenie MZ] jest ona obecnie jedyną w Polsce refundowaną szczepionką przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego. (Rozdz. 3.3.1 APD)</i>	
szczepionka dwuwalentna — Cervarix	<p><i>(...) Należy jednak wskazać, że jest to szczepionka o innym składzie, nie posiadająca udowodnionego wpływu w zakresie ochrony przed chorobami będącymi następstwem zakażenia niektórymi typami wirusa (HPV 6,11) obecnymi w szczepionce Gardasil, tym samym Cervarix nie jest szczepionką, która może być stosowana wymiennie do Gardasil.</i></p> <p><i>Jako komparator wykluczono z niniejszej analizy szczepionkę Gardasil 9. Nie jest to szczepionka, która może być stosowana zamiennie ze czterowalentną Gardasil. Szczepionka ta nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych, a także nie stanowi przedmiotu oceny AOTMiT. (...)</i></p> <p><i>Wnioskodawca pozostaje na stanowisku, że szczepionka Gardasil 9 nie powinna być rozpatrywana jako komparator dla wnioskowanej technologii, albowiem:</i></p> <p><i>a) aktualną praktykę w Polsce na dzień złożenia wniosku stanowił skrinning cytologiczny, tak więc brak szczepień uznano za właściwy jako pierwotny komparator, stanowiący właśnie aktualną praktykę na dzień złożenia wniosku. Potwierdzają to opinie ekspertów przywołane przez AOTMiT w piśmie znak OT.4230.19.2021.AKP.12, z których wynika, że dominującymi aktualnie działaniami w kierunku prewencji HPV w Polsce są działania edukacyjne bądź brak jest takich działań.</i></p> <p><i>b) Decyzja o wyborze szczepionki Cervarix jako komparatora wydaje się aktualnie tym bardziej słuszna wobec opublikowanego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. Z chwilą objęcia finansowaniem ze środków publicznych, Cervarix jednoznacznie spełnia przesłanki komparatora dla technologii Gardasil, przedstawione w rozdz. 2.4. wytycznych oceny technologii medycznych.</i></p> <p><i>c) szczepionka Gardasil 9 nie jest refundowana, nie była także – ani nie jest – przedmiotem oceny AOTMiT w zakresie wniosku o objęcie refundacją. Nie stanowi więc komparatora, który powinien być obecnie rozpatrywany, ponieważ wyżej wskazane komparatory czynią zadość wymaganiom formalnym w tym zakresie.. (Odpowiedź na minimalne wymagania 2)</i></p>	<p>Analitycy Agencji uważają wybrane komparatory za wystarczające. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, że szczepionka Gardasil 9 została wskazana wśród technologii opcjonalnych przez dwóch z trzech ekspertów klinicznych (rozd. 3.4.2).</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

*Celem 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:*

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

**Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia *	Uwagi oceniającego
Populacja	kobiety (dziewczęta) w wieku od 9 lat	Populacja docelowa uwzględniona w przeglądzie jest węższa od populacji, której dotyczy wniosek refundacyjny. Według wnioskowanego wskazania refundacyjnego, tożsamość ze wskazaniem zarejestrowanym: Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat (...). Zarejestrowane wskazanie nie zawiera ograniczeń dotyczących płci ani górnej granicy wieku.
Interwencja	czterowalentna szczepionka przeciw HPV (Gardasil) podawana w schemacie 2 i 3-dawkowym	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dwuwalentna szczepionka przeciw HPV (Cervarix) podawana w schemacie 2 i 3-dawkowym w tożsamej populacji</li> <li>• aktualne postępowanie – brak szczepień profilaktycznych p-HPV finansowanych ze środków publicznych</li> </ul>	-
Punkty końcowe	skuteczność szczepionki pod kątem ograniczenia: śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy: małego, średniego i dużego stopnia, nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy, zmian przednowotworowych, raka szyjki macicy, kłykcin kończystych (brodawki narządów płciowych), śródnamionkowej neoplazji sromu, wszystkich stopni, raka sromu, śródnamionkowej 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.	-

Parametr	Kryteria włączenia *	Uwagi oceniającego
Typ badań	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	-
Inne kryteria	-	-

\* Kryteria wykluczenia: niespełnianie kryteriów włączenia.

Ponadto w przypadku badań pierwotnych poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na metodykę badań: opisy przypadków, odpowiedzi/ komentarze na badania, badania pogładowe, badania retrospektywne; a także 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 pełno-tekstowe traktowano jako nadrzędne), analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

W przypadku badań efektywności praktycznej poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na: 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.

W przypadku opracowań wtórnych 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.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 29.10.2021 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Analitycy Agencji odnaleźli opublikowany po dacie złożenia wniosku przegląd systematyczny Brown 2021, dotyczący skuteczności szczepionek przeciwko HPV w zakresie ochrony krzyżowej, którego wnioski przedstawiono w rozdz. 4.2.2 AWA.

Ponadto przedstawiono wnioski z wybranych długoterminowych badań obserwacyjnych: dotyczących Gardasilu: Lei 2020 i Philips 2020 oraz badania dotyczącego Cervarixu: Falcaro 2021.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy głównej włączono 13 badań pierwotnych dotyczących:

Analizy skuteczności eksperymentalnej:

- 4vHPV (Gardasil) vs brak szczepienia: P007, P013, P015, P019, V501-041, Yoshikawa 2013.

Analizy bezpieczeństwa:

- 4vHPV (Gardasil) vs brak szczepienia: P007, P013, P015, P019, P023, P046, V501-041, NCT01489527, Yoshikawa 2013.
- 4vHPV (Gardasil) vs 2vHPV (Cervarix): NCT00956553, NCT00423046 (Einstein 2009, Einstein 2011, Einstein 2014a, Einstein 2014b), NCT01462357 (Leung 2015, Leung 2018), Nelson 2013.



## Analizy immunogenności:

- 4vHPV (Gardasil) vs brak szczepienia: P007, P023, P046.
- 4vHPV (Gardasil) vs 2vHPV (Cervarix): NCT01462357 (Leung 2015, Leung 2018), NCT00956553, NCT00423046 (Einstein 2009, Einstein 2011, Einstein 2014a, Einstein 2014b).

Ponadto do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 22 badania<sup>33</sup> dotyczących efektywności, bezpieczeństwa lub immunogenności szczepienia czterowalentną szczepionką przeciw HPV w populacji dziewcząt i kobiet w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

- 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), Kjaer 2021 (Dania).
- 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).

Przedstawiono również wnioski z 4 przeglądów systematycznych:

- Aldakak 2021 – przegląd mający na celu określenie różnic pomiędzy płciami pod względem immunogenności 4-walentnej szczepionki przeciw HPV (Gardasil), obejmujący badania RCT i kontrolowane badania kliniczne;
- Bergman 2019: przegląd dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych szczepionek przeciw HPV, w tym Gardasilu, u dziewcząt/kobiet i chłopców/mężczyzn, obejmujący wyłącznie badania RCT;
- Gonçalves 2014 – przegląd dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych szczepionek przeciw HPV, w tym Gardasilu, u dziewcząt/kobiet, obejmujący wyłącznie badania RCT;
- Ogawa 2017 – przegląd dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych szczepionek przeciw HPV, w tym Gardasilu w populacji zdrowych młodych kobiet.

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

**Tabela 18. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych dotyczących skuteczności eksperymentalnej włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - 4vHPV vs brak szczepienia**

Badanie	Rodzaj badania / hipoteza / sponsor	Liczba ośrodków / kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja / liczba osób	Pierwszorzędowe punkty końcowe / okres obserwacji
P007	IIA <i>Superiority</i> Merck and Co., Inc.	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	łączna 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); immunogenność (horyzont czasowy: 36 miesięcy); zdarzenia niepożądane (horyzont czasowy: 36 miesięcy).

<sup>33</sup> W AKL wnioskodawcy przedstawiono opis 21 badań. Dodatkowo w aneksie przekazanym wraz odpowiedzią na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych przedstawiono wyniki badania Kjaer 2021.

Badanie	Rodzaj badania / hipoteza / sponsor	Liczba ośrodków / kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja / liczba osób	Pierwszorzędowe punkty końcowe / okres obserwacji
P013	IIA <i>Superiority</i> Merck Sharp & Dohme Corp., Merck Research Laboratories	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	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); częstość występowania zewnętrznych zmiany narządów płciowych (brodawki narządów płciowych, śródnałonkowa neoplazja pochwy (VaIN)/śródnałonkowa neoplazja sromu (VIN) dowolnego stopnia, rak sromu/pochwy (horyzont czasowy: przez cały okres badania — 4 lata).
P015	IIA <i>Superiority</i> Merck Sharp & Dohme Corp.	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	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).
P019	IIA <i>Superiority</i> Merck & Co. Inc.	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	częstość występowania: trwałej infekcji (trwającej $\geq 6$ miesięcy), brodawek narządów płciowych, śródnałonkowej neoplazji sromu, śródnałonkowej neoplazji pochwy, raka sromu lub pochwy, dysplazji szyjki macicy, nieinwazyjnego raka gruczołowego szyjki macicy w postaci in situ (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 miesiąca (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 miesiąca, dla placebo w okolicy 60 miesiąca do 120 miesiąca w badaniu podstawowym); 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 miesiąca do 120 miesiąca w badaniu podstawowym); łączna częstość występowania śródnałonkowej 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); 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

Badanie	Rodzaj badania / hipoteza / sponsor	Liczba ośrodków / kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja / liczba osób	Pierwszorzędowe punkty końcowe / okres obserwacji
						<p>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 (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>
P023	IIA <i>Superiority</i> Merck Sharp & Dohme Corp.	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	liczba pacjentów wykazująca serokonwersję na HPV 6, 11, 16, 18 (horyzont czasowy: 4 tygodnie po 3 dawce)

Badanie	Rodzaj badania / hipoteza / sponsor	Liczba ośrodków / kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja / liczba osób	Pierwszorzędowe punkty końcowe / okres obserwacji
P046	IIA <i>Superiority</i> Merck Sharp & Dohme Corp.	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	liczba pacjentów wykazująca serokonwersję na HPV 6, 11, 16, 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).
NCT01489527	IIA <i>Superiority</i> H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Merck Sharp & Dohme Corp. †0	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	wskaźnik wirusowego zakażenia HPV (horyzont czasowy: początek badania, 5 miesięczny okres rozpoczęcia badania)
Yoshikawa 2013	IIA <i>Superiority</i> b.d.	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	łączna 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)
V501-041	IIA <i>Superiority</i> Merck Sharp & Dohme Corp	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	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 $\geq 25$ przypadków, nie później niż do miesiąca 30] Punkt końcowy obejmował rozpoznanie trwałej infekcji, CIN + (w tym klasa CIN 1, 2, lub 3, adenocarcynoma 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. 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 $\geq 17$ przypadków, nie dłużej niż do 30 miesiąca] 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.

Badanie	Rodzaj badania / hipoteza / sponsor	Liczba ośrodków / kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja / liczba osób	Pierwszorzędowe punkty końcowe / okres obserwacji
						<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 czasowy: 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>

**Tabela 19. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych dotyczących skuteczności eksperymentalnej włączonych do przeglądu systematycznego wnoskodawcy - 4vHPV (Gardasil) vs 2vHPV (Cervarix)**

Badanie	Rodzaj badania / hipoteza / sponsor	Liczba ośrodków/ kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja / liczba osób	Pierwszorzędowe punkty końcowe / okres obserwacji
NCT01462357 (Leung)	IIA <i>Superiority</i> GlaxoSmith Kline	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 (2 miesiąc) ramię 2: 4vHPV wg schematu 3 dawkowego (dzień pierwszy, 2 i 6 miesiąc)	dziewczęta w wieku 9-14 lat	<p>odsetek pacjentów z serokonwersją dla przeciwciał anti-HPV 16/18 (ocenione za pomocą testu ELISA) (horyzont czasowy: miesiąc po ostatniej dawce szczepionki - 7 miesięcy);</p> <p>stężenia przeciwciał anti-HPV-16/18 ocenione za pomocą testu ELISA (horyzont czasowy: miesiąc po ostatniej dawce szczepionki - 7 miesięcy);</p> <p>wartość serokonwersji anti-HPV-16/18 ocenione za pomocą testu ELISA (horyzont czasowy: 36 miesięcy);</p> <p>stężenia przeciwciał anti-HPV-16/18 ocenione za pomocą testu ELISA (horyzont czasowy: 36 miesięcy).</p>
NCT00423046 (Einstein)	IIA <i>non-inferiority</i> GlaxoSmith Kline	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	miana przeciwciał neutralizujących HPV 16 (anti-HPV-16) i HPV 18 (anti-HPV-18) (horyzont czasowy: w 6., 7., 12., 18., 24., 36., 48. i 60. miesiącu)

Badanie	Rodzaj badania / hipoteza / sponsor	Liczba ośrodków/ kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja / liczba osób	Pierwszorzędowe punkty końcowe / okres obserwacji
NCT00956553	IIA <i>Superiority</i>  Prof. Elizabeth Miller	3 ośrodki Wienka 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	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 śluzówkowych lub komórkowej odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez każdą szczepionkę (horyzont czasowy: 0., 2., 7. i 12. miesiąc); działania niepożądane (horyzont czasowy: do 7 dni po szczepieniu).
Nelson 2013	IIA / b.d. / 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	działania niepożądane (horyzont czasowy: 14 dni po każdym szczepieniu); odpowiedź przeciwciał anti-HPV (horyzont czasowy: 35 dni po 3 dawce szczepionki).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 20 AKL wnioskodawcy. Badania efektywności praktycznej włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3.2.2 AKL wnioskodawcy, opracowania wtórne – w rozdziale 2.2.2 AKL wnioskodawcy.

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

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

- wśród 9 badań RCT porównujących 4vHPV vs brak szczepienia: badania P007, P013, P015, P019, V501-041, Yoshikawa 2013;

- wśród 4 badań RCT porównujących 4vHPV vs 2vHPV: badania NCT00423046 (Einstein), NCT00956553, NCT01462357 (Leung).

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

Spośród przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej wysoką jakością wg skali AMSTAR 2 charakteryzowały się przeglądy Aldakak 2021 i Bergman 2019, umiarkowaną jakością – przeglądy Gonçaves 2014 i Ogawa 2017. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w Rozdz. 18 (Aneks 6) AKL wnioskodawcy.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. 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.
2. 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.

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

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. 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.
2. 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.
3. 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.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Populacja docelowa uwzględniona w przeglądzie jest węższa od populacji, której dotyczy wniosek refundacyjny. Według wnioskowanego wskazania refundacyjnego, tożsamego ze wskazaniem zarejestrowanym: Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Tymczasem według AKL populacja docelowa uwzględniona w przeglądzie to kobiety (dziewczęta) w wieku od 9 lat (rozdz. 1 AKL). Należy podkreślić, że jest to zawężenie względem populacji wymienionej we wniosku refundacyjnym, która jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem i nie zawiera ograniczeń dotyczących płci ani górnej granicy wieku.
2. W jednym z badań RCT włączonych do analizy wnioskodawcy – w badaniu P019 odnotowano wyższe ryzyko zgonów w grupie przyjmującej Gardasil w porównaniu do grupy PLC dla 48-miesięcznego okresu obserwacji: 7/1890 (0,4%) vs 1/1888 (0,1%), różnica istotna statystycznie dla parametru RD=0,32 (0,02; 0,61), p=0,0337; nie osiągnęła istotności statystycznej dla parametru OR= 7,01 (0,86; 57,07), p=0,0686. W analizie wnioskodawcy przedstawiono te wyniki, natomiast nie zostały one odpowiednio skomentowane, nie wyjaśniono jaka mogła być przyczyna większej liczby zgonów w tym badaniu. Ograniczono się jedynie do zestawienia wyników z wynikami badań obejmujących krótszy, bądź dłuższy okres obserwacji, w których nie zaobserwowano różnic w liczbie zgonów występujących między grupami.
3. Biorąc pod uwagę brak badań pierwotnych porównujących skuteczność szczepionek przeciw HPV, znacznym ograniczeniem analizy jest niewykonanie porównania pośredniego dla Gardasilu i Cervarixu. Wg wnioskodawcy „Zidentyfikowane badania nie zawierały również danych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego”, należy jednak zwrócić uwagę, że w raporcie dotyczącym szczepionki Cervarix, która była przedmiotem oceny Agencji w 2021 r. (AWA Cervarix OT.4230.6.2021 r.), takie porównanie zostało przeprowadzone, [REDACTED].
4. W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono oceny jakości badań efektywności praktycznej.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

#### PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

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

Tabela 20. Wyniki skuteczności dla porównania Gardasil vs PLC – 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)
<b>Związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18</b>							
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%)	<b>0,06 (0,01; 0,44), 0,0056</b>	<b>-0,99 (-1,50; -0,48), 0,0001</b>	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%)	<b>0,01 (0,00; 0,12), 0,0006</b>	<b>-2,88 (-3,57; -2,18), &lt;0,0001</b>	34,74 NNH (27,98; 45,79) NNH	99 (88; 100)
P019	26	1/1631 (0,1%)	9/1620 (0,6%)	<b>0,11 (0,01; 0,87), 0,0362</b>	<b>-0,49 (-0,88; -0,11), 0,0111</b>	202,33 NNH (114,21; 885,94) NNH	89 (23; 99)
P007	7	0/1272 (0,0%)	14/1243 (1,1%)	<b>0,03 (0,00; 0,56), 0,0181</b>	<b>-1,13 (-1,73; -0,52), 0,0003</b>	88,79 NNH (57,72; 192,31) NNH	97 (44; 100)
Metaanaliza*	36	0/2476	68/2491	<b>0,03 (0,00 , 0,77), 0,030</b>	<b>-0,02 (-0,04; -0,01), 0,004</b>	-	97 (22; 100)
<b>Związane z zakażeniem HPV 6</b>							
P013	36	0/1961 (0,0%)	12/1975 (0,6%)	<b>0,04 (0,00; 0,68), 0,0257</b>	<b>-0,61 (-0,96; -0,25), 0,0008</b>	164,58 NNH (103,71; 398,48) NNH	96 (32; 100)
<b>Związane z zakażeniem HPV 11</b>							
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)
<b>Związane z zakażeniem HPV 16</b>							
P013	36	0/1888 (0,0%)	39/1847 (2,1%)	<b>0,01 (0,00; 0,20), 0,0019</b>	<b>-2,11 (-2,78; -1,45), &lt;0,0001</b>	47,36 NNH (36,04; 69,06) NNH	99 (80; 100)
P015	36	1/4559 (<0,1%)	35/4408 (0,8%)	<b>0,03 (0,00; 0,20), 0,0004</b>	<b>-0,77 (-1,04; -0,51), &lt;0,0001</b>	129,52 NNH (96,38; 197,41) NNH	97 (80; 100)
Metaanaliza	36	1/6447	74/6255	<b>0,02 (0,00 , 0,10)^, p&lt; 0,00001</b>	<b>-0,01 (-0,01 , - 0,01)*, p&lt; 0,00001</b>	-	98 (90; 100)
<b>Związane z zakażeniem HPV 18</b>							
P013	36	0/2102 (0,0%)	16/2120 (0,8%)	<b>0,03 (0,00; 0,51), 0,0149</b>	<b>-0,75 (-1,13; -0,38), 0,0001</b>	132,50 NNH (88,15; 266,63) NNH	97 (49; 100)
P015	36	0/5055 (0,0%)	11/4970 (0,2%)	<b>0,04 (0,00; 0,72), 0,0290</b>	<b>-0,22 (-0,36; 0,08), 0,0015</b>	451,82 NNH (279,59; 1176,61) NNH	96 (27; 100)
Metaanaliza	36	0/7157	27/7090	<b>0,04 (0,00; 0,26)^, 0,001</b>	<b>-0,00 (-0,01 , 0,00)*, 0,13</b>	-	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 stałych.

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.



W badaniach RCT porównujących Gardasil z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia chorób szyjki macicy dowolnego stopnia związanych z zakażeniem: HPV-6/11/16/18 (różnica istotna statystycznie w czterech z sześciu badań i wynik metaanalizy), HPV-6, HPV-18. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia chorób szyjki macicy dowolnego stopnia związanych z zakażeniem HPV-11 (jedno badanie).

**Tabela 21. Wyniki skuteczności dla porównania Gardasil vs PLC – choroby szyjki macicy 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)
<b>Zmiany CIN1+ związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18</b>							
P013	36	0/2241 (0,0%)	49/2258 (2,2%)	<b>0,01 (0,00; 0,16), 0,0012</b>	<b>-2,17 (-2,78; -1,56), &lt;0,0001</b>	46,08 NNH (36,01; 63,97) NNH	99 (84; 100)
<b>Zmiany CIN2+ związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18</b>							
P013	36	0/2241 (0,0%)	21/2258 (0,9%)	0,02 (0,00; 0,38), 0,0085	<b>-0,93 (-1,34; -0,52), &lt;0,0001</b>	107,52 NNH (74,90; 190,51) NNH	98 (61; 100)
<b>Zmiany CIN3+ związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18</b>							
P013	36	0/2241 (0,0%)	17/2258 (0,8%)	<b>0,03 (0,00; 0,48), 0,0132</b>	<b>-0,75 (-1,12; -0,39), 0,0001</b>	132,82 NNH (89,31; 259,01) NNH	97 (52; - 100)
<b>Zmiany AIS związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18</b>							
P013	36	0/2241 (0,0%)	6/2258 (0,3%)	0,08 (0,00; 1,37), 0,0812	<b>-0,27 (-0,50; -0,04), 0,0232</b>	376,33 NNH (201,98; 2751,06) NNH	92 (-38; 100)
<b>Choroby szyjki macicy wysokiego stopnia (zmiany CIN2, CIN3, AIS, rak szyjki macicy) związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18</b>							
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	<b>-0,56 (-1,01; -0,12), 0,0129</b>	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; 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.

W badaniach RCT porównujących Gardasil z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia następujących punktów końcowych: zmiany CIN1+ związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18, zmiany CIN2+ związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18, zmiany CIN3+ związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18, zmiany AIS związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18.

Dla punktu końcowego choroby szyjki macicy wysokiego stopnia (zmiany CIN2, CIN3, AIS, rak szyjki macicy) związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18 różnica na korzyść grupy przyjmującej Gardasil osiągnęła istotność statystyczną w jednym z trzech badań.

### Gardasil vs Cervarix

Brak badań dotyczących skuteczności.

### SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

Podsumowanie przeglądu badań dotyczących efektywności praktycznej wg AKL wnioskodawcy (rozdz. 3.3)

#### 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 niezaszczone (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.

## **OPRACOWANIA WTORNE**

### Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych wg AKL wnioskodawcy (rozdz. 2.3)

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.

## **ANALIZA IMMUNOGENNOŚCI**

### Podsumowanie analizy immunogenności - wg AKL wnioskodawcy (rozdz. 11.2.3)

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.*

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 8 AKL wnioskodawcy

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

Tabela 22. Wyniki bezpieczeństwa dla porównania Gardasil vs PLC – zgony i przerwanie leczenia

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Gardasil, n/N (%)	PLC, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
<b>Zgony</b>						
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 m-cy*	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 m-cy*	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 <sup>†</sup> )	30/36 m-cy*	9/8692	7/8703	1,29 (0,48; 3,46), 0,62	0 (-0; 0), 0,61	-
P019	48 m-cy*	7/1890 (0,4%)	1/1888 (0,1%)	<b>7,01 (0,86; 57,07), 0,0686</b>	<b>0,32 (0,02; 0,61), 0,0337</b>	<b>315,06 (163,86; 4076,24)</b>
V501-041	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	-
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</b>						
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 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	-
V501-041	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	-
<b>Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych</b>						
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 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	-
V501-041	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	-
<b>Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych</b>						
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 m-cy*	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 m-cy*	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 <sup>†</sup> )	30/36 m-cy*	9/8692	9/8703	1,00 (0,40; 2,52), 1,00	0 (-0; 0), 1,00	-
P019	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	-
<b>Przerwanie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych</b>						
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 m-cy*	0/2673 (0,0%)	0/2672 (0,0%)	brak OR	0,00 (-0,07; 0,07), 1,0000	-

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Gardasil, n/N (%)	PLC, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
P015	30/36 m-cy*	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 m-cy*	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; 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

W badaniu P019 obejmującym kobiety w wieku 24-45 lat odnotowano wyższe ryzyko zgonów w grupie przyjmującej Gardasil w porównaniu do grupy placebo/brak szczepienia przeciwko HPV dla 48-miesięcznego okresu obserwacji - różnica istotna statystycznie dla parametru RD, nie osiągnęła istotności statystycznej dla parametru OR. W pozostałych badaniach RCT obejmujących zarówno dziewczynki i kobiety do 26 r.ż. (P046: 9-26 lat, Yoshikawa 2013: 18-26 lat, P013: 16-24 lat, P015: 15-26 lat) jak i nieco starszą grupę (V501-041: kobiety w wieku 20-45 lat) nie zaobserwowano istotnych różnic w liczbie zgonów występujących między grupami dla okresów obserwacji 15 dni, 30-36 miesięcy, 90 miesięcy w zależności od badania.

W badaniach RCT porównujących Gardasil z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV, zarówno w badaniach z krótkim okresem obserwacji (14-15 dni) jak i w badaniach z długim okresem obserwacji (od 30 do 48 miesięcy), nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia: przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych.

**Tabela 23. Wyniki bezpieczeństwa dla porównania Gardasil vs PLC – zdarzenia/działania niepożądane ogółem**

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Gardasil, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>						
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 m-cy*	0/202 (0,0%)	0/200 (0,0%)	brak OR	0,00 (-0,97; 0,97), 1,0000	-
P013	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	-
P019	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	-
V501-041	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	-
<b>Medycznie istotne zdarzenia niepożądane</b>						
NCT01462357	36 m-cy*	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	-
<b>Poważne działania niepożądane</b>						
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	-

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Gardasil, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
P013	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	-
P019	48 m-cy*	0/1890 (0,0%)	0/1888 (0,0%)	brak OR	0,00 (-0,10; 0,10), 1,0000	-
V501-041	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	-
<b>Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane</b>						
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%)	<b>1,54 (1,29; 1,83), &lt;0,0001</b>	<b>5,69 (3,37; 8,02), &lt;0,0001</b>	<b>018 NNT (012; 030) NNT</b>
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	-
Yosh kawa 2013	15 dni*	433/480 (90,2%)	393/468 (84,0%)	<b>1,76 (1,19; 2,60), 0,0045</b>	<b>6,23 (1,98; 10,49), 0,0041</b>	<b>016 NNT (010; 051) NNT</b>
Metaanaliza (fixed <sup>†</sup> )	14-15 dni*	2503/2866	2224/2706	<b>1,55 (1,34; 1,80), &lt;0,0001</b>	<b>6 (4; 7), &lt;0,0001</b>	
NCT01489527	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	-
P019	48 m-cy*	1645/1890 (87,0%)	1535/1888 (81,3%)	<b>1,54 (1,29; 1,84), &lt;0,0001</b>	<b>5,73 (3,41; 8,05), &lt;0,0001</b>	<b>017 NNT (012; 029) NNT</b>
V501-041	90 m-cy*	926/1499 (61,8%)	856/1498 (57,1%)	<b>1,21 (1,05; 1,40), 0,0098</b>	<b>4,63 (1,12; 8,14), 0,0097</b>	<b>21,59 NNT (12,28; 89,29) NNT</b>
<b>Co najmniej jedno działanie niepożądane</b>						
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%)	<b>1,73 (1,48; 2,02), &lt;0,0001</b>	<b>9,20 (6,58; 11,82), &lt;0,0001</b>	<b>011 NNT (008; 015) NNT</b>
P007	15 dni*	243/272 (89,3%)	225/274 (82,1%)	<b>1,82 (1,11; 2,99), 0,0169</b>	<b>7,22 (1,39; 13,06), &lt;0,0001</b>	<b>014 NNT (008; 072) NNT</b>
Yosh kawa 2013	15 dni*	417/480 (86,9%)	347/468 (74,1%)	<b>2,31 (1,65; 3,23), &lt;0,0001</b>	<b>12,73 (7,74; 17,72), &lt;0,0001</b>	<b>7,86 NNT (5,64; 12,91) NNT</b>
Metaanaliza (fixed <sup>†</sup> dla OR, random <sup>††</sup> dla RD)	14-15 dni*	2387/2758	2139/2687	<b>1,70 (1,47; 1,96), &lt;0,0001</b>	<b>9 (4; 13), &lt;0,0001</b>	
P019	48 m-cy*	1565/1890 (82,8%)	1391/1888 (73,7%)	<b>1,72 (1,47; 2,01), &lt;0,0001</b>	<b>9,13 (6,51; 11,74), &lt;0,0001</b>	<b>011 NNT (009; 015) NNT</b>
V501-041	90 m-cy*	846/1499 (56,4%)	773/1498 (51,6%)	<b>1,22 (1,05; 1,40), 0,0079</b>	<b>4,84 (1,27; 8,40), 0,0078</b>	<b>20,68 NNT (11,90; 78,68) NNT</b>
<b>Brak zdarzeń niepożądanych</b>						
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	-
Yosh kawa 2013	15 dni*	47/480 (9,8%)	75/468 (16,0%)	<b>0,57 (0,39; 0,84), 0,0045</b>	<b>-6,23 (-10,49; -1,98), 0,0041</b>	<b>016 NNH (010; 051) NNH</b>
Metaanaliza (fixed <sup>†</sup> )	14-15 dni*	73/597	92/527	<b>0,60 (0,42; 0,84), 0,003</b>	<b>-6 (-10; -2), 0,003</b>	

W badaniach RCT porównujących Gardasil z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV, zarówno w badaniach z krótkim okresem obserwacji (14-15 dni) jak i w badaniach z długim okresem obserwacji (od 30 do 48 miesięcy), nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia: poważnych zdarzeń niepożądanych, medycznie istotnych zdarzeń niepożądanych, poważnych działań niepożądanych.

Wyniki metaanalizy dla okresu obserwacji 14-15 dni wykazały w przypadku stosowania szczepionki Gardasil statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego i co najmniej jednego działania niepożądanego, a niższe ryzyko wystąpienia braku zdarzeń niepożądanych. W badaniach z

okresem obserwacji 48 m-cy i 90 m-cy odnotowano statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego i co najmniej jednego działania niepożądanego.

**Tabela 24. Wyniki bezpieczeństwa dla porównania Gardasil vs PLC – zdarzenia niepożądane i ból w miejscu wstrzyknięcia**

Badanie	Horizont, mies. / dni	Gardasil, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
<b>Zdarzenie niepożądane w miejscu wstrzyknięcia</b>						
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%)	<b>1,84 (1,59; 2,12), &lt;0,0001</b>	<b>12,50 (9,62; 15,38), &lt;0,0001</b>	<b>8,00 NNT (6,50; 10,40) NNT</b>
P013	15 dni*	2320/2673 (86,8%)	2068/2672 (77,4%)	<b>1,92 (1,66; 2,22), &lt;0,0001</b>	<b>9,40 (7,36; 11,44), &lt;0,0001</b>	<b>10,64 NNT (8,74; 13,59) NNT</b>
P007	15 dni*	234/272 (86,0%)	212/274 (77,4%)	<b>1,80 (1,15; 2,81), 0,0095</b>	<b>8,66 (2,21; 15,10), 0,0085</b>	<b>11,55 NNT (6,62; 45,18) NNT</b>
Yoshikawa 2013	15 dni*	409/480 (85,2%)	338/468 (72,2%)	<b>2,22 (1,60; 3,06), &lt;0,0001</b>	<b>12,99 (7,83; 18,14), &lt;0,0001</b>	<b>008 NNT (006; 013) NNT</b>
V501-041	15 dni**	564/1499 (37,6%)	416/1498 (27,8%)	<b>1,57 (1,35; 1,83), &lt;0,0001</b>	<b>9,85 (6,51; 13,20), &lt;0,0001</b>	<b>10,15 NNT (7,58; 15,35) NNT</b>
Metaanaliza (fixed†)	15 dni	5052/6921	4255/6820	<b>1,81 (1,67; 1,96), &lt;0,0001</b>	<b>11 (9; 12), &lt;0,0001</b>	-
NCT01489527	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	-
P019	48 m-cy*	1565/1890 (82,8%)	1391/1888 (73,7%)	<b>1,72 (1,47; 2,01), &lt;0,0001</b>	<b>9,13 (6,51; 11,74), &lt;0,0001</b>	<b>011 NNT (009; 015) NNT</b>
V501-041	90 m-cy*	564/1499 (37,6%)	417/1498 (27,8%)	<b>1,56 (1,34; 1,82), &lt;0,0001</b>	<b>9,79 (6,45; 13,13), &lt;0,0001</b>	<b>10,22 NNT (7,62; 15,51) NNT</b>
<b>Ból w miejscu wstrzyknięcia</b>						
P023	14 dni*	85/117 (72,6%)	30/59 (50,8%)	<b>2,57 (1,34; 4,93), 0,0046</b>	<b>21,80 (6,70; 36,90), 0,0047</b>	<b>4,59 NNH (2,71; 14,92) NNH</b>
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%)	<b>1,90 (1,65; 2,18), &lt;0,0001</b>	<b>9,96 (7,85; 12,07), &lt;0,0001</b>	<b>10,04 NNT (8,28; 12,74) NNT</b>
P007	15 dni*	232/272 (85,3%)	209/274 (76,3%)	<b>1,80 (1,17; 2,79), 0,0080</b>	<b>9,02 (2,45; 15,58), 0,0071</b>	<b>11,09 NNT (6,42; 40,77) NNT</b>
V501-041	15 dni**	494/1499 (33,0%)	364/1498 (24,3%)	<b>1,53 (1,31; 1,80), &lt;0,0001</b>	<b>8,66 (5,43; 11,88), &lt;0,0001</b>	<b>11,55 NNT (8,42; 18,40) NNT</b>
Metaanaliza (fixed†)	14-15 dni	3165/4669	2626/4522	<b>1,76 (1,59; 1,94), &lt;0,0001</b>	<b>10 (8; 11), &lt;0,0001</b>	-

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.

W badaniach RCT porównujących Gardasil z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV, w większości badań i w metaanalizie wykazano statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia 14-15-dniowym okresie obserwacji następujących punktów końcowych: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, co najmniej jedno działanie niepożądane, zdarzenie niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, natomiast niższe ryzyko wystąpienia punktu końcowego: brak zdarzeń niepożądanych.

## Gardasil vs Cervarix

Tabela 25. Wyniki bezpieczeństwa dla porównania 4vHPV vs 2vHPV (Gardasil vs Cervarix)

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Gardasil, n/N (%)	Cervarix, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
<b>Ból w miejscu wstrzyknięcia</b>						
NCT01462357	7 dni*	276/357 (77,3%)	329/359 (91,6%)	<b>0,31 (0,20; 0,49), &lt;0,0001</b>	<b>-14,33 (-19,54; -9,13), &lt;0,0001</b>	<b>6,98 NNT (5,12; 10,95) NNT</b>
<b>Silny ból w miejscu wstrzyknięcia</b>						
NCT01462357	7 dni*	17/357 (4,8%)	42/359 (11,7%)	<b>0,38 (0,21; 0,68), 0,0011</b>	<b>-6,94 (-10,93; -2,95), 0,0007</b>	<b>14,41 NNT (9,15; 33,95) NNT</b>
<b>Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia</b>						
NCT01462357	7 dni*	98/357 (27,5%)	163/359 (45,4%)	<b>0,45 (0,33; 0,62), &lt;0,0001</b>	<b>-17,95 (-24,88; -11,03), &lt;0,0001</b>	<b>5,57 NNT (4,02; 9,07) NNT</b>
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%)	<b>0,48 (0,37; 0,64), &lt;0,0001</b>	<b>-14,69 (-20,12; -9,27), &lt;0,0001</b>	<b>6,81 NNH (4,97; 10,79) NNH</b>
Metaanaliza (random <sup>††</sup> )	7 dni*	237/983	378/979	<b>0,54 (0,39; 0,74), &lt;0,0001</b>	<b>-13 (-20; -5), &lt;0,0001</b>	
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	-
<b>Ciężki obrzęk w miejscu wstrzyknięcia</b>						
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 <sup>†</sup> )	7 dni*	5/626	8/620	0,61 (0,20; 1,87), 0,38	-1 (-2; 1), 0,38	-
<b>Ból głowy</b>						
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 <sup>†</sup> )	7 dni*	401/985	444/981	<b>0,83 (0,69; 0,99), 0,04</b>	<b>-5 (-9; -0), 0,04</b>	
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	-
<b>Ból głowy 3. stopnia</b>						
NCT01462357	7 dni*	7/357 (2%)	17/359 (4,7%)	<b>0,40 (0,16; 0,98), 0,0456</b>	<b>-2,77 (-5,40; -0,15), 0,0384</b>	<b>36,04 NNT (18,52; 672,99) NNT</b>
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 <sup>††</sup> dla OR i fixed <sup>†</sup> dla RD)	7 dni*	28/985	40/981	0,60 (0,26; 1,41), 0,24	-1 (-3, 0), 0,14	-
<b>Gorączka</b>						
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 <sup>†</sup> )	7 dni*	142/985	149/981	0,99 (0,66; 1,47), 0,95	-0 (-5; 5), 0,94	-
NCT01462357	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	-

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Gardasil, n/N (%)	Cervarix, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>						
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%)	<b>0,74 (0,57; 0,96), 0,0260</b>	<b>-6,27 (-11,78; -0,77), 0,0254</b>	<b>15,94 NNH (8,49; 129,58) NNH</b>
Metaanaliza (random <sup>†</sup> )	7 dni*	213/883	227/885	1,02 (0,53; 1,96), 0,96	-0 (-12; 11), 0,94	-
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. stopnia</b>						
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 <sup>†</sup> )	7 dni*	18/883	15/885	1,21 (0,60; 2,41), 0,59	0 (-1; 2), 0,59	-
<b>Zaczerwienienie</b>						
NCT01462357	7 dni*	134/357 (37,5%)	191/359 (53,2%)	<b>0,53 (0,39; 0,71), &lt;0,0001</b>	<b>-15,67 (-22,87; -8,47), &lt;0,0001</b>	<b>6,38 NNT (4,37; 11,81) NNT</b>
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%)	<b>0,43 (0,33; 0,56), &lt;0,0001</b>	<b>-18,70 (-24,36; -13,04), &lt;0,0001</b>	<b>5,35 NNH (4,10; 7,67) NNH</b>
Metaanaliza (random <sup>†</sup> )	7 dni*	307/983	463/979	<b>0,54 (0,39; 0,74), 0,0001</b>	<b>-15 (-22; -8), &lt;0,0001</b>	-
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	-
<b>Ból stawów</b>						
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%)	<b>0,66 (0,48; 0,90), 0,0091</b>	<b>-6,27 (-10,95; -1,59), 0,0086</b>	<b>15,94 NNH (9,13; 62,79) NNH</b>
Metaanaliza (random <sup>†</sup> )	7 dni*	162/883	182/885	0,90 (0,48; 1,70), 0,75	-1 (-11; 8), 0,77	-
<b>Ból stawów 3. stopnia</b>						
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%)	<b>0,23 (0,06; 0,80), 0,0210</b>	<b>-1,90 (-3,38; -0,43), 0,0115</b>	<b>52,60 NNH (29,62; 234,47) NNH</b>
Metaanaliza (fixed <sup>†</sup> )	7 dni*	7/883	19/885	<b>0,36 (0,15; 0,87), 0,02</b>	<b>-1 (-2; -0); 0,02</b>	-
<b>Ból mięśniowy</b>						
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%)	<b>0,64 (0,48; 0,85), 0,0024</b>	<b>-7,98 (-13,09; -2,88), 0,0022</b>	<b>12,52 NNH (7,64; 34,75) NNH</b>
Metaanaliza (fixed <sup>†</sup> )	7 dni*	246/883	311/885	<b>0,70 (0,57; 0,86), 0,0008</b>	<b>-7 (-11; -3), 0,0008</b>	-
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	-
<b>Ból mięśniowy 3. stopnia</b>						
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 <sup>†</sup> )	7 dni*	16/883	18/885	0,89 (0,45; 1,76), 0,74	-0 (-2; 1), 0,73	-
<b>Wysypka</b>						
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	-



Badanie	Horyzont, mies. / dni	Gardasil, n/N (%)	Cervarix, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
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	-
<b>Wysypka 3. stopnia</b>						
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	-
<b>Pokrzywka</b>						
NCT01462357	7 dni*	13/357 (3,6%)	27/359 (7,5%)	<b>0,46 (0,24; 0,92), 0,0269</b>	<b>-3,88 (-7,23; -0,53), 0,0232</b>	<b>25,78 NNT (13,83; 188,67) NNT</b>
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	<b>0,63 (0,40; 0,98), 0,04</b>	<b>-2 (-4; -0), 0,04</b>	-

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.

W badaniach RCT dla porównania Gardasil vs Cervarix, w 7-dniowym okresie obserwacji wykazano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia bólu w miejscu wstrzyknięcia, silnego bólu w miejscu wstrzyknięcia, obrzęku w miejscu wstrzyknięcia (różnica istotna statystycznie w dwóch z trzech badań i w metaanalizie), bólu głowy 3. stopnia (różnica istotna statystycznie w jednym z trzech badań), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (różnica istotna statystycznie w jednym z trzech badań), bólu stawów 3. stopnia (różnica istotna statystycznie w jednym z trzech badań i w metaanalizie), ból mięśniowy (różnica istotna statystycznie w jednym z trzech badań i w metaanalizie), wysypka (różnica istotna statystycznie w jednym z trzech badań i w metaanalizie), zaczerwienienia, pokrzywka. Ponadto wynik metaanalizy wykazał istotnie statystycznie niższe ryzyko bólu głowy (w poszczególnych badaniach różnice nie osiągnęły istotności statystycznej).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkiego obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, gorączki, zaburzeń żołądkowo-jelitowych 3. stopnia, bólu mięśniowego 3. stopnia, wysypki, wysypki 3. stopnia.

### BADANIA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

Podsumowanie przeglądu badań dotyczących efektywności praktycznej wg AKL wnioskodawcy (rozdz. 3.3)

#### 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.

### OPRACOWANIA WTORNE

Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych wg AKL wnioskodawcy (rozdz. 2.3)

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.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

###### AWA Cervarix OT.4230.6.2021

Porównanie pośrednie (przeprowadzone w celu [redacted])

- szczepionka dwuwalenta (Cervarix) względem szczepionki czterowalentnej (Gardasil) – porównanie przez grupę referencyjną placebo/brak szczepienia przeciwko HPV: [redacted]
- szczepionka dwuwalenta (Cervarix) względem szczepionki dziewięciowalentnej (Gardasil9) - – porównanie przez grupę referencyjną szczepionka czterowalenta (Gardasil): [redacted]

Tabela 26. Wyniki skuteczności w porównaniu pośrednim Cervarix vs Gardasil [redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Ochrona krzyżowa (odporność krzyżowa)

#### **Brown 2021**

Przegląd systematyczny dotyczący skuteczności szczepionek przeciwko HPV w zakresie ochrony krzyżowej, obejmujący badania RCT (N=23) i badania obserwacyjne (N=33). Pośród zaszczepionych kobiet HPV-naiwnych, szczepionka dwuwalentna wykazała statystycznie istotną skuteczność w zakresie ochrony krzyżowej, mimo szerokich przedziałów ufności. Największy efekt zaobserwowano w przypadku HPV-31. Natomiast nie wykazano ochrony krzyżowej w rozszerzonej fazie obserwacji. Skuteczność szczepionki czterowalentnej osiągnęła istotność statystyczną dla HPV-31 ((46,2% [15,3–66,4], okres obserwacji: 3,6 roku). Podobne wyniki odnotowano w badaniach obserwacyjnych, które w przypadku obu szczepionek wykazały skuteczność jedynie przeciwko serotypom HPV-31 i HPV-45.

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

## Długoterminowe badania obserwacyjne

### Lei 2020 (Szwecja – Gardasil)

W szwedzkim populacyjnym badaniu kohortowym z prospektywnym zbieraniem danych oceniono skuteczność 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV (HPV-4) w zapobieganiu zachorowaniom na inwazyjnego raka szyjki macicy u młodych kobiet. W Szwecji program powszechnych szczepień przeciwko HPV z użyciem preparatu 4-walentnego rozpoczęto w 2007 roku i objęto nim dziewczęta w wieku 13–17 lat. W 2012 roku rozpoczęto szczepienia wychwytyjące w populacji dziewcząt i młodych kobiet w wieku 13–18 lat, a program powszechnych szczepień przesunięto na dziewczęta w wieku 10–12 lat.

W latach 2006–2017 (okres prowadzenia programu powszechnych szczepień) do badania kwalifikowano dziewczęta i młode kobiety w wieku  $\geq 10$  lat (nieszczepione przeciwko HPV, z ujemnym wywiadem w kierunku raka szyjki macicy), które obserwowano do ukończenia 30. roku życia pod kątem wystąpienia inwazyjnego raka szyjki macicy (rozpoznanie w klasyfikacji ICD-10 zgodne z kodem C53 [nowotwór złośliwy szyjki macicy]). Dane demograficzne i kliniczne, m.in. dotyczące statusu szczepienia i zachorowania na raka szyjki macicy, uzyskano z oficjalnych krajowych rejestrów.

Ostatecznie do badania zakwalifikowano (1) 518 319 dziewcząt i młodych kobiet szczepionych HPV-4 oraz (2) 528 347 dziewcząt i młodych kobiet nieszczepionych przeciwko HPV. W okresie obserwacji raka szyjki macicy rozpoznano u 19 kobiet szczepionych HPV-4 (skumulowana zapadalność: 47/100 000) oraz u 538 kobiet nieszczepionych (skumulowana zapadalność: 94/100 000). Po uwzględnieniu poprawki na znane czynniki zakłócające wykazano, że u kobiet szczepionych HPV-4, w porównaniu z kobietami nieszczepionymi, ryzyko wystąpienia inwazyjnego raka szyjki macicy było  $>60\%$  mniejsze (iloraz współczynników zapadalności – IRR: 0,37 [95% CI: 0,21–0,57]). Największy efekt ochronny obserwowano u kobiet, które HPV-4 otrzymały w wieku  $<17$  lat – ryzyko rozwoju inwazyjnego raka szyjki macicy w tej populacji szczepionych kobiet, w porównaniu z kobietami nieszczepionymi, było o 88% mniejsze (IRR: 0,12 [95% CI: 0,00–0,34]). Korzystny efekt szczepienia obserwowano również u kobiet, które HPV-4 otrzymały w wieku 17–30 lat – ryzyko rozwoju inwazyjnego raka szyjki macicy w tej populacji szczepionych kobiet, w porównaniu z kobietami nieszczepionymi, było o 53% mniejsze (IRR: 0,47 [95% CI: 0,27–0,75]). Z uwagi na małą liczbę przypadków inwazyjnego raka szyjki macicy w populacji zaszczepionych kobiet ocena skuteczności HPV-4 w zależności od liczby podanych dawek preparatu była niemożliwa.

Autorzy badania wyciągnęli wniosek, że w populacji szwedzkich kobiet w wieku 10–30 lat szczepienie HPV-4 związane było ze znacznym zmniejszeniem ryzyka rozwoju inwazyjnego raka szyjki macicy.

Źródło: MP – Ściubisz 2021a

### Philips 2020 (Australia – Gardasil)

W australijskim badaniu obserwacyjnym przeanalizowano częstość zdefiniowanych wcześniej zdarzeń niepożądanych po szczepieniu HPV-4 zgłaszanych do Therapeutic Goods Administration (TGA), systemu opierającego się na rutynowym, dobrowolnym (tzw. spontanicznym) zgłaszaniu niepożądanych zdarzeń po szczepieniu zarówno przez personel medyczny i producentów szczepionek, jak i samych zaszczepionych pacjentów, rodziców lub opiekunów szczepionych dzieci. Analizą objęto lata 2007–2017 (okres prowadzenia krajowego programu powszechnych szczepień przeciwko HPV, w tym okres wzmożonego nadzoru, tj. lata 2013–2014, związanego z rozszerzaniem programu na populację chłopców). Zdarzenia niepożądane wybrano do analizy na podstawie zgłoszeń pochodzących z badań klinicznych, raportów wpływających do VAERS (system biernego zgłaszania niepożądanych odczynów poszczepiennych w Stanach Zjednoczonych) lub innych raportów dotyczących bezpieczeństwa HPV-4. Wyodrębniono także szczególną grupę zdarzeń niepożądanych, będących przyczyną nieuzasadnionych obaw pacjentów lub ich rodziców, opiekunów (choroby autoimmunizacyjne, zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej, pierwotna niewydolność jajników, zespół Guillaina i Barrégo, zespół bólu regionalnego, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa).

W latach 2007–2017 w ramach krajowego programu powszechnych szczepień podano łącznie  $>9$  400 000 dawek HPV-4, a do marca 2018 roku do rejestru wpłynęło 4556 zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po szczepieniu (48,5/100 000 podanych dawek, w tym 3,3/100 000 zgłoszone jako ciężkie). Zdarzenie niepożądane po szczepieniu częściej zgłaszano w okresie wzmocnionego nadzoru związanego z rozszerzaniem programu na populację chłopców (72,3/100 000). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożdanymi po szczepieniu HPV-4 były reakcje miejscowe, gorączka, ból głowy, nudności, wymioty, zawroty głowy, gorsze samopoczucie, stan przedomdleniowy i omdlenie. Ogółem omdlenie zgłaszano z częstością 9,1/100 000 podanych dawek, częściej w okresie wzmocnionego nadzoru (23,8/100 000 podanych dawek) i wśród młodszych nastolatków (12–13 lat vs 14–15 lat). Reakcję anafilaktyczną zgłaszano z częstością 0,32/100 000 podanych dawek, co jest zgodne z wynikami innych obserwacji. Nie odnotowano niepokojących sygnałów dotyczących częstości zgłaszania chorób

autoimmunizacyjnych, zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej, pierwotnej niewydolności jajników, zespołu Guillaina i Barrégo, zespołu bólu regionalnego oraz żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, które mogłyby sugerować związek przyczynowy ze szczepieniem HPV-4 (...)

Autorzy badania wyciągnęli wnioski, że w ciągu trwającego 11 lat kompleksowego nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania HPV-4 w ramach krajowego programu częstość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych była podobna do częstości obserwowanej w innych analizach i nie ujawniono żadnych nowych, niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa tego szczepienia u dziewcząt i chłopców. Nieco częstsze omdlenia związane z lękiem i stresem towarzyszącym wstrzyknięciu u nastolatków powinny skłonić do opracowania postępowania pozwalającego zapobiegać urazom związanym z ewentualnym upadkiem.

Źródło: MP – Ściubisz 2021b

#### **Falcaro 2021 (Anglia – Cervarix)**

Wyniki badania obserwacyjnego opartego na rejestrach, oceniającego efekty krajowego programu szczepień przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) w Wielkiej Brytanii. Badacze podkreślają, że szczepionka przeciw HPV ratuje życie. Szczepienia prowadzone w Wielkiej Brytanii Anglii zapobiegły 450 przypadkom raka szyjki macicy oraz 17 200 stanom przedrakowym.

Program szczepień przeciw HPV w Wielkiej Brytanii rozpoczęto we wrześniu 2008 roku szczepionką dwuwalentną Cervarix. Początkowo szczepieniami objęto dziewczęta w wieku 12-13 lat, w kolejnych latach prowadzono tak zwane szczepienia wyrównawcze dziewcząt w wieku 14-18 lat. Od 2019 roku szczepionka przeciw HPV podawana jest również chłopcom.

Obserwację prowadzono w grupie 13,7 mln kobiet. Porównano częstość występowania raka szyjki macicy i stanów przedrakowych w postaci śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia 3 (CIN3), przed i po wprowadzeniu programu szczepień przeciw HPV. Największą redukcję zachorowalności na raka szyjki macicy o 87% obserwowano wśród kobiet, którym zaoferowano szczepionkę, gdy były w wieku 12–13 lat (obecnie te kobiety są w wieku 20 lat). W grupie nastolatek zaszczepionych w wieku 14-16 lat odnotowano spadek na poziomie 75%, a w grupie wiekowej 16-18 lat odnotowano spadek o 34%. Podobnie największą redukcję występowania stanów przedrakowych CIN3 wynoszącą 97% odnotowano wśród kobiet, którym zaoferowano szczepionkę, gdy były w wieku 12–13 lat, w grupie wiekowej 14-16 lat odnotowano spadek na poziomie 75%, a w grupie wiekowej 16-18 lat wynoszącą 39%.

Badanie dostarcza pierwszych bezpośrednich dowodów na wpływ programu szczepień przeciw HPV szczepionką 2-walentną na zachorowalność raka szyjki macicy. Do czerwca 2019 roku odnotowano około 450 mniej przypadków raka szyjki macicy i 17 200 mniej stanów przedrakowych CIN3 w porównaniu do sytuacji oczekiwanej, gdyby nie było realizowanych szczepień przeciw HPV.

Źródło: PZH 2021

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

##### **ChPL Gardasil**

###### Streszczenie profilu bezpieczeństwa:

W 7 badaniach klinicznych (6 kontrolowanych placebo) osobom badanym podawano Gardasil lub placebo w dniu włączenia do badania oraz około 2 i 6 m-cy później. Niewielka liczba osób (0,2%) wycofała się z badania z powodu działań niepożądanych. Bezpieczeństwo oceniano albo wśród całej populacji, poddanej badaniom (6 badań), lub też u określonej wcześniej (jedno badanie) części populacji przy użyciu karty szczepień (ang. vaccination report card, VRC) w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki Gardasil lub placebo. Używając karty szczepień, monitorowano 10 088 osób (6995 osób płci żeńskiej w wieku 9 do 45 lat i 3093 osób płci męskiej w wieku 9 do 26 lat w chwili włączenia do badania), które otrzymały szczepionkę Gardasil i 7995 osób (5692 kobiet i 2303 mężczyzn), które otrzymały placebo.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały reakcje w miejscu podania (77,1% zaszczepionych w okresie 5 dni po podaniu dawki szczepionki) i ból głowy (16,6% zaszczepionych). Były one na ogół łagodne lub umiarkowane.

Działania niepożądane występujące bardzo często, tj.  $\geq 1/10$ : ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia: rumień, ból, obrzęk.

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:**

(...) Omdlenie (zemdlenie), związane czasem z upadkiem, może nastąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki, zwłaszcza w przypadku młodzieży, jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. (...)

(...) Gardasil przeznaczony jest wyłącznie do stosowania profilaktycznego i nie wpływa na aktywne zakażenia HPV ani na stwierdzone objawy kliniczne. Nie wykazano leczniczego działania szczepionki Gardasil. Dlatego też, szczepionka nie jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy, zmian dysplastycznych dużego stopnia szyjki macicy, sromu i pochwy czy brodawek narządów płciowych. Nie jest również przeznaczona do zapobiegania rozwojowi innych wykrytych zmian, związanych z wirusem HPV.

Gardasil nie zapobiega wystąpieniu zmian wywoływanych przez typy HPV zawarte w szczepionce u osób, które w momencie zaszczepienia były zakażone wirusem HPV tego typu (...).

**EMA / URPL 2016**

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

Europejska Agencja Leków (EMA) zakończyła przegląd danych, związanych ze zgłoszeniami dwóch zespołów: kompleksowego zespołu bólu regionalnego (complex regional pain syndrome – CRPS) i zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej (postural orthostatic tachycardia syndrome – POTS) u młodych kobiet po podaniu szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus – HPV). Szczepienia te są wykonywane profilaktycznie w celu ochrony przed rakiem szyjki macicy oraz innymi rodzajami nowotworów oraz stanów przednowotworowych powiązanych z HPV. Zgodnie ze swoim wstępnym zaleceniem, EMA potwierdza, że dane nie wskazują na związek przyczynowy między szczepionkami (Cervarix, Gardasil/Silgard i Gardasil 9) oraz występowaniem CRPS lub POTS. Dlatego też nie ma uzasadnienia do zmian w stosowaniu tych szczepionek lub aktualizowania obecnie obowiązujących druków informacyjnych.

Źródło:

<http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-europejskiej-agencji-lek%C3%B3w-odno%C5%9Bnie-szczepie%C5%84-przeciw-hpv-dost%C4%99pne-dane-nie-potwierdzaj%C4%85>

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

**FDA**

W ulotce leku Gardasil zatwierdzonej przez FDA w 2009 r, aktualnej na dzień 24.10.2019 r., znajduje się ostrzeżenie przed ryzykiem wystąpienia omdleń po podaniu szczepionki. Niekiedy omdlenia te wiążą się z występowaniem drgawek toniczno-klonicznych i innych napadów drgawek.

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

**GIS 2019**

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

(...) Produkty lecznicze Cervarix, Gardasil i Gardasil9 zostały dopuszczone do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej jako w pełni zgodne z przepisami obowiązującymi w UE i w Polsce dotyczącymi jakości, bezpieczeństwa i skuteczności (...). Nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych poprzez zbieranie zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych pochodzących od osób wykonujących zawód medyczny, a także od pacjentów, ich opiekunów i przedstawicieli w ramach swych zadań sprawuje Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. W 2013 r. pacjenci uzyskali możliwość zgłoszenia działań niepożądanych, a ustawa Prawo Farmaceutyczne wprowadziła obowiązek przesyłania (...) kopii zgłoszeń niepożądanych odczynów poszczepiennych przez organy Państwowej Inspekcji Sanitarnej.

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

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

### 4.3. Komentarz Agencji

Liczne badania kliniczne i obserwacyjne potwierdzają skuteczność szczepionek przeciwko HPV, w tym Gardasilu, w zapobieganiu zdarzeniom związanych z zakażeniem HPV, w tym skuteczność w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, wskazywanych przez ekspertów. Według Prof. R. Jacha, Prezesa PTKiPSM są to: *dysplazja szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3), rak szyjki macicy, zmiany dysplastyczne sromu dużego stopnia (VIN 2/3), brodawki zewnętrznych narządów płciowych (kłykciny kończyste) związane zazwyczaj z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6, 11, 16 i 18.*

Należy zwrócić jednak uwagę, że choć przybywa danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepień przeciw HPV, to pochodzą one maksymalnie z kilkunastoletnich okresów obserwacji, co związane jest ze stosunkowo niedawnym, jak na charakter choroby, zatwierdzeniem szczepionek przeciw HPV (szczepionka czterowalentna – FDA 2006, szczepionka dwuwalentna – FDA 2009, szczepionka 9-walentna FDA 2014, Askandar 2020). Natomiast w dalszym ciągu ograniczona jest dostępność danych długoterminowych potwierdzających skuteczność szczepionek przeciw HPV w zapobieganiu rozwojowi choroby inwazyjnej, *Rozwój choroby inwazyjnej (naciekającej błonę podstawną) trwa wiele lat i jest poprzedzony przetrwałym, utrzymującym się przez wiele miesięcy, a nawet lat zakażeniem HPV i powstaniem stanów przedrakowych – tzw. zmian śród nabłonkowych małego stopnia (low grade squamous intraepithelial lesion – LSIL) i dużego stopnia (high grade squamous intraepithelial lesion – HSIL), które stanowią bezpośredni prekursor raka* (Nowakowski 2018).

Przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Gardasil w populacji dziewcząt od 9 r.ż. i młodych kobiet, natomiast nie dowodzą wyższości w zakresie skuteczności względem jedynej obecnie refundowanej szczepionki w Polsce, tj. Cervarixu. Dostępne badania RCT porównujące bezpośrednio szczepionkę Gardasil i szczepionkę Cervarix dotyczą jedynie bezpieczeństwa tych szczepionek. W badaniach RCT wykazano wyższość szczepionki Gardasil w zakresie krótkoterminowego bezpieczeństwa, należy jednak zwrócić uwagę, że dotyczyło to zdarzeń zaobserwowanych przez osoby uczestniczące w badaniu po wizycie szczepiennej w okresie 7 dni, takich jak ból czy obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienia, ból głowy 3. stopnia. Brak jest bezpośrednich badań porównujących skuteczności i długoterminowe bezpieczeństwo szczepionek przeciw HPV.

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego skuteczności dla Gardasili i Cervarixu. Należy jednak zwrócić uwagę, że w raporcie dotyczącym szczepionki Cervarix, która była przedmiotem oceny Agencji w 2021 r. (AWA Cervarix OT.4230.6.2021 r.), takie porównanie zostało przeprowadzone, [REDACTED]

[REDACTED] (szczegóły rozdz. 4.2.2.1).

Szczepionki przeciw HPV różnią się liczbą serotypów, przeciwko którym są skierowane, jednak duże znaczenie dla powodowanej przez nie immunizacji wydaje się mieć także zjawisko odporności krzyżowej. Obecnie brak jest jednak dowodów naukowych potwierdzających utrzymywanie się w czasie odporności krzyżowej.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest fakt, że nie obejmuje ona całej wnioskowanej populacji, tj. osób od ukończenia 9. roku życia, a skupia się jedynie na dziewczętach i kobietach. Ponadto, biorąc pod uwagę brak badań pierwotnych porównujących skuteczność szczepionek przeciw HPV, znacznym ograniczeniem analizy jest niewykonanie porównania pośredniego dla Gardasilu i Cervarixu.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy według wnioskodawcy jest ocena kosztów i efektów zdrowotnych oraz kosztowej efektywności wprowadzenia szczepień ochronnych przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. human papilloma virus) typu 6, 11, 16 i 18 (szczepionka Gardasil) (Rozdz. 1.1 AE)

*Komentarz analityków Agencji:* Należy zauważyć, że zgodnie z modelem szczepionki otrzymują dziewczynki (kobiety), natomiast wyniki odnoszą się zarówno do kobiet jak i mężczyzn, co uzasadniono efektem szczepień ochronnych na całą populację, nie tylko szczepionych kobiet: (...) *modelowanie populacji pozwala na oszacowanie bezpośrednich oraz pośrednich (poprzez efekt typu odporności stadnej) efektów i kosztów szczepień w dynamicznie zmieniającej się populacji* (Rozdz. 2.1 AE).

##### Porównywane interwencje

W analizie Gardasil porównano z brakiem interwencji (standardowe postępowanie tj. skринning cytologiczny) oraz ze szczepionką dwuwalentną (2vHPV) – Cervarix,

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

##### Horyzont czasowy

Przyjęto 100-letni horyzont czasowy.

##### Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

##### Model

Wnioskodawca nie udostępnił Agencji modelu elektronicznego będącego podstawą analizy ekonomicznej. Agencja ma jedynie dostęp do opisu modelu w AE (wersja .doc/.pdf) i publikacji dotyczących modelu.

Należy podkreślić, że dostarczenie przez wnioskodawcę modelu możliwego do zweryfikowania przez Agencję, czy to w postaci dokumentu elektronicznego, czy to poprzez udostępnienie loginu i hasła do modelu dostępnego online (jak to miało miejsce w przypadku oceny szczepionki Silgard [wcześniejsza nazwa szczepionki Gardasil] w 2013 r.), jest jednym z kluczowych wymagań dotyczących analizy ekonomicznej. Bez modelu ekonomicznego niemożliwa jest weryfikacja wyliczeń przedstawionych w ramach analizy ekonomicznej ani modyfikacja żadnego z wykorzystanych w tych wyliczeniach parametrów, aby sprawdzić wpływ przyjętych założeń na wyniki. Należy ponadto zauważyć, że nie jest możliwa szczegółowa weryfikacja modelu na podstawie jego opisu w analizie czy publikacji, a przede wszystkim nie można bez edytowalnego modelu przetestować wpływu zmiany parametrów na wyniki.

Przeprowadzono adaptację do warunków polskich modelu opracowanego w USA w programie Mathematica. *Model jest opisany układem równań różniczkowych przedstawiających dla każdej z grup wiekowych procesy demograficzne, zakażenia, itd. Takie modelowanie populacji pozwala na oszacowanie bezpośrednich oraz pośrednich (poprzez efekt typu odporności stadnej) efektów i kosztów szczepień w dynamicznie zmieniającej się populacji* (Rozdz. 2.1 AE). W modelu w miarę dostępności wykorzystywano dane polskie. *W sytuacji ich braku pozostawano przy założeniach z modelu pierwotnego* (Rozdz. 2.1 AE).

Model jest podzielony na dwie główne części:



1. Pierwsza jest opisem demograficznej charakterystyki modelu oraz opisuje starzenie osób, włączenie i usunięcie z programu (szczegóły założeń zostały przedstawione w rozdz. 2.2.1 i 2.4 AE).

2. Druga dotyczy danych epidemiologicznych związanych z infekcją HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) oraz rozwojem chorób: kłykcin kończystych, nawracającej brodawczakowatości układu oddechowego, stanów przedrakowych, takich jak wewnątrz nabłonkowa neoplazja szyjki macicy oraz *nowotworów: szyjki macicy, pochwy, sromu, (...) związanych z wymienionymi wyżej typami wirusa HPV w obrębie scharakteryzowanej wcześniej populacji. Ze względu na dużą niejednorodność pomiędzy poszczególnymi typami wirusa HPV oraz dużą liczbę związanych z nimi chorób, stworzono osobne, niezależne modele dla każdego typu HPV oraz odpowiadającej danemu typowi choroby* (szczegóły założeń zostały przedstawione w rozdz. 2.3 AE).

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Kluczowe założenia modelu

Model symuluje starzenie się populacji oraz śmiertelność ogólną w populacji polskiej w czasie na podstawie danych GUS z 2019 r. Uwzględniono również transmisję infekcji HPV w zależności od charakterystyki zachowań seksualnych danej grupy wiekowej. Przyjęto poziom wyszczepienia na poziomie 4,12%. Uzasadnienie poziomów zaszczepienia opisano w Tabeli 43 (BIA).

Nowe osoby wchodzi do modelu z ustalonym prawdopodobieństwem płci, przyszłej grupy aktywności seksualnej oraz przyszłej kategorii skriningu w kierunku raka szyjki macicy. Osoby w modelu mogą umrzeć z powodu chorób niezwiązanych z HPV, a osoby z nowotworami związanymi z HPV są narażone na zależne od wieku oraz od stadium zaawansowania choroby ryzyko zgonu.

W modelu uwzględniono poniższe moduły (Rozdz. 2.1 AE):

- charakterystyka populacji: cechy demograficzne (populacja 100 000 osób w podziale na płeć i 23 grupy wiekowe<sup>34</sup>) oraz struktura zachowań (aktywność seksualna w czasie – w modelu wyróżniono trzy grupy aktywności seksualnej: niska, średnia i wysoka);
- *strategia skriningu: odsetek populacji objętej skriningiem (bez mężczyzn), testy cytologiczne, charakterystyka kolposkopowa (jedynie dla raka szyjki macicy i pochwy);*
- *naturalny przebieg choroby/infekcji: odporność gromadna oraz transmisja infekcji;*
- *choroba i schematy postępowania: strategię zwalczania chorób oraz/lub schemat postępowania w danym schorzeniu (od diagnozy do leczenia);*
- *założenia dotyczące szczepień: skuteczność szczepień, długość trwania ochrony, stopień ochrony, stosowanie się do zaleceń lekarza;*
- *strategie szczepień: płeć, wiek, pokrycie populacji;*
- *koszty: koszt szczepień włączając koszt substancji i koszt podania, koszt informacji o diagnozie i koszt leczenia, definiowany jako koszt zdarzenia (w specyficznym stadium choroby); zdarzenie ma początek po diagnozie i kończy się po rozwiązaniu przypadku (pociąga za sobą koszty diagnostyki i leczenia pacjenta);*
- użyteczności stanów zdrowia: przyjęto wartości użyteczności dla populacji generalnej i dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

Wartości podstawowych parametrów użytych w modelu przedstawiono w tabeli poniżej. Pozostałe wartości parametrów przedstawiono w rozdz. 2.4.4, 2.4.5 i 2.4.6 AE.

Tabela 27. Parametry modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Starzenie się populacji oraz śmiertelność ogólna w populacji polskiej w czasie (szczegóły rozdz. 2.4.1 AE)	Szczegóły rozdz. 2.4.2.1 AE	GUS Tablice trwania życia 2019

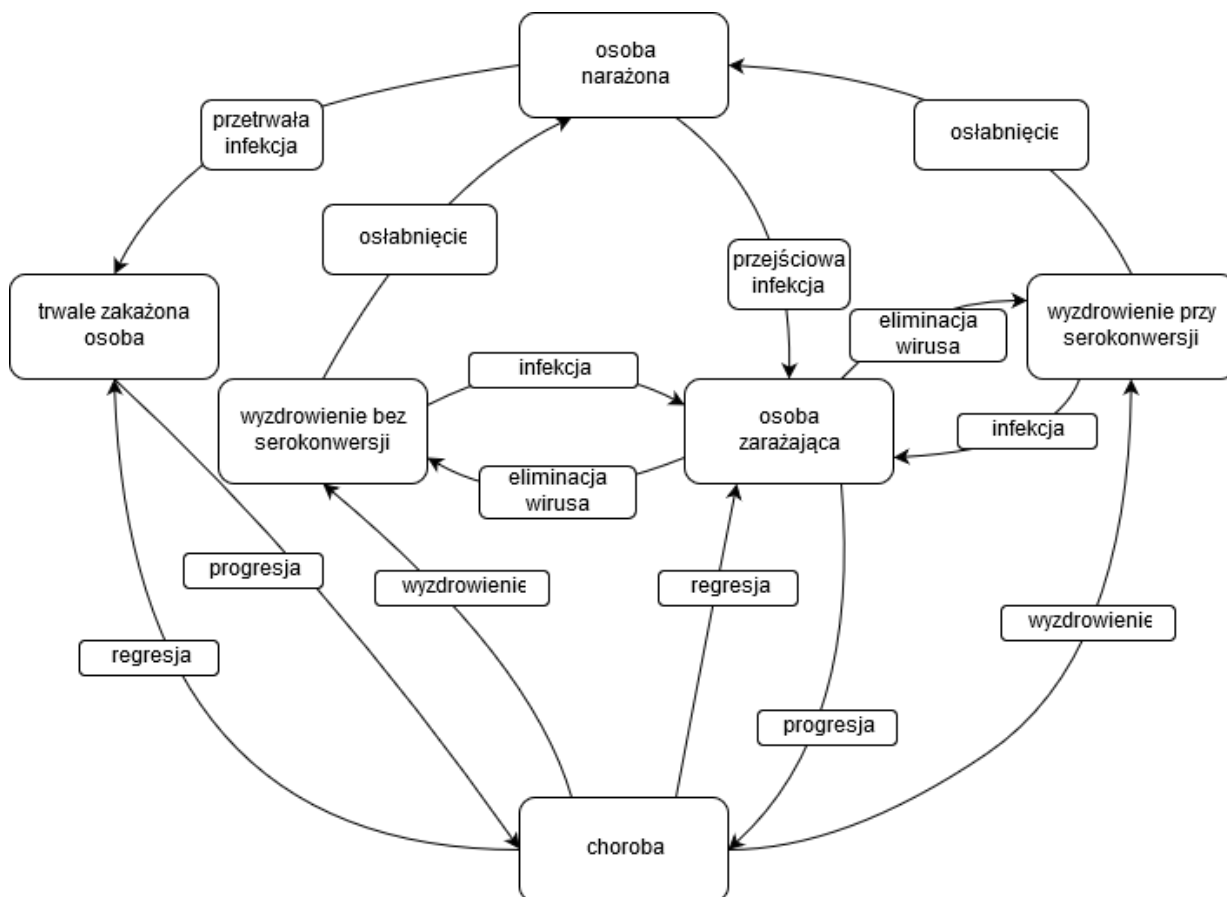
<sup>34</sup> poniżej 1 r. ż., 1-8, 9-10, 11-12, 13-14, 15-17, 18, 19, 20-24, 25-26, 27-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 oraz  $\geq 85$  lat. Grupowanie wg wieku wprowadzono, aby dokładnie uwzględnić schematy transmisji HPV wśród aktywnych seksualnie grup, skriningu szyjki macicy oraz pochwy, ryzyko zachorowania pośród mężczyzn i kobiet oraz strategię szczepień. Aby uwzględnić również możliwość transmisji HPV oraz choroby, która pojawia się na początku życia, do modelu włączono również populację n/oworodków oraz przyjęto minimalny wiek inicjacji seksualnej równy 13 lat.

Parametr	Wartość	Źródło	
Charakterystyka zachowań seksualnych danej populacji.	niska aktywność — średnia liczba partnerów seksualnych 0-1, średnia aktywność — śr. 2-4, wysoka aktywność — śr. 5+). Szczegóły rozdz. 2.4.1 AE	Elbasha i Dasbach 2010 (Nie odnaleziono odpowiednich danych dla Polski)	
Zapadalność i umieralność na choroby związane z infekcją HPV / na 100 tys. osób (współczynnik surowy)	Rak szyjki macicy	16,3 / 9,9	Bruni 2019
	Kłykciny kończyste	mężczyźni: 171/ n.d kobiety: 190,8/ / n.d.	Patel 2013
	Rak pochwy	0,46 / 0,3	Zapadalność: Bruni 2019; Umieralność: wartości oszacowano wykorzystując liczbę kobiet w 2012 r. wg danych GUS Ludność 2012
	Rak sromu	2,44 / 1,4	Zapadalność: Bruni 2019; Umieralność: Kornafel Mądry 2013; wartości oszacowano wykorzystując liczbę kobiet w 2012 r. wg danych GUS Ludność 2012
	Rak odbytu	mężczyźni: 0,45 / 0,2 kobiety: 0,82 / 0,5	Zapadalność: Bruni 2019, na podstawie Potemski Po kowski 2015 oszacowano odsetek zgonów i umieralność
Odsetki zachorowań związanych z typami 4vHPV	Rak szyjki macicy	69,40%	Ciapponi 2011
	Kłykciny kończyste	88,10%	
	Rak pochwy	56,70%	
	Rak sromu	50,00%	
	Rak odbytu	80,80%	
Odsetek pacjentek, u których wykonano cytologię w ciągu roku	W zależności od grupy wiekowej, szczegóły rozdz. 2.4.3 AE	GUS „Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r.”	
Odsetek kobiet, u których przeprowadzono cytologię przynajmniej 3 razy w życiu	61,67%	na podstawie danych GUS Stan zdrowia 2014, zakładając, że pacjentki, które wykonały badanie zrobiły to przynajmniej 3 razy w życiu	
Odsetek kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania skriningowego, u których przeprowadzana jest diagnostyka pogłębiona	15,27%	Spaczyński 2010	
Skuteczność diagnostyczna testów skriningowych w wykrywaniu chorób dotyczących szyjki macicy.	Swoistość cytologii	0,94	Bigras 2005 i Coste 2003
	Czułość kolposkopii	0,95	Mitchell 1998
	Swoistość kolposkopii	0,48	Mitchell 1998
Skuteczność diagnostyczna testów skriningowych w wykrywaniu CIN1-3	CIN1	0,28	Bigras 2005
	CIN2	0,59	
	CIN3	0,59	
Prawdopodobieństwo transmisji infekcji HPV narządów płciowych na parę	Przekazanie mężczyznom / kobietom HPV 16, 18: 0,216 HPV 6, 11: 0,415	Hernandez 2008 i proces kal bracji modelu	
Odsetek nawrotów leczonych CIN	CIN1, CIN2, CIN3	0,05	model
Odsetek progresji raka szyjki macicy	Postać ograniczona do regionalnej	0,1	Myers 2000, Sanders 2003
	Postać regionalna do uogólnionej	0,3	

**Założenia upraszczające w modelu:**

- u pacjentów, którzy zwalczyli infekcję, pojawia się pełna odporność (trwająca do końca życia) na ponowne zakażenie tym samym typem wirusa;

- uwzględniono także dwa dodatkowe stany zdrowia: wyzdrowienie z serokonwersją oraz wyzdrowienie bez serokonwersji (czyli odsetek ponownych ekspresji wirusa oraz stopień ochrony przeciw ponowną infekcją w zależności od serostatusu osoby);
- zjawiska związane z poszczególnymi typami wirusa HPV są modelowane niezależnie (Rozdz. 2.3.1.3 AE);
- nie występuje dodatkowe ryzyko choroby w przypadku, gdy nastąpiła infekcja kilkoma typami wirusa jednocześnie (np. typ HPV 6 pojawia się w tym samym czasie, co infekcja typem wysokiego ryzyka) (Rozdz. 2.3.1.3 AE);
- wszystkie zmiany lub nowotwory pojawiające się w obecności typu 16 HPV są związane z tym typem (Rozdz. 2.3.1.3 AE);
- wszystkie zmiany lub nowotwory pojawiające się w obecności wirusa HPV 18, w przypadku nieobecności wirusa HPV 16, są związane z typem HPV 18 (Rozdz. 2.3.1.3 AE).



Rys. 1 Uproszczony schematyczny diagram początkowych etapów modelu w infekcji HPV oraz progresji choroby (Rozdz. 2.3.1.1 AE)

### Skuteczność kliniczna

W modelu wyróżniono wartości skuteczności, m.in. stopień ochrony przeciw infekcji oraz stopień ochrony przeciwko chorobie spowodowanej infekcją wirusa. W modelu założono, że infekcje wywołujące choroby można przenieść. Parametry dotyczące skuteczności są specyficzne dla typu HPV oraz miejsca choroby (Rozdz. 2.4.7.1 AE).

(...) założono, że skuteczność podania pojedynczej dawki szczepionki jest równa 0%, natomiast skuteczność podania dwóch dawek jest równa 100% (Rozdz. 2.4.7.3). Założono także m.in. brak ochrony krzyżowej.

Komentarz analityków Agencji: Nie przypisano konkretnych danych źródłowych dla przyjętych wartości skuteczności, podano jedynie ogólnie bibliografię, która posłużyła do ich wyznaczenia<sup>35</sup>.

<sup>35</sup> Ault 2007, Garland 2007, Giuliano 2011, Joura 2007, Palefsky 2011, Joura 2015

Tabela 28. Parametry dotyczące skuteczności

Parametry dotyczące skuteczności	HPV 16	HPV 18
Rak szyjki macicy		
skuteczność szczepienia w prewencji infekcji macicznych wirusem HPV typów 16/18— kobiety	0,760	0,963
stopień ochrony szczepienia przeciw przedłużaniu się macicznych infekcji typów 16/18 wirusa HPV	0,988	0,984
stopień ochrony przeciw CIN indukowanej typami 16/18 wirusa HPV	0,979	1
Rak sromu i pochwy		
skuteczność szczepienia w prewencji infekcji pochwy/sromu wirusem HPV typów 16/18 — kobiety	0,760	0,963
stopień ochrony szczepienia przeciw przedłużaniu się infekcji pochwy/sromu typów 16/18 wirusa HPV	0,988	0,984
stopień ochrony przeciw ValN/VIN indukowanej typami 16/18 wirusa HPV	1	1
Rak odbytu		
skuteczność szczepienia w prewencji infekcji odbytniczych wirusem HPV typów 16/18 — kobiety	0,760	0,963
stopień ochrony szczepienia przeciw przedłużaniu się odbytniczych infekcji typów 16/18 wirusa HPV — kobiety	0,988	0,984
stopień ochrony przeciw AIN indukowanej typami 16/18 wirusa HPV	0	0
Kłykciny kończyste		
skuteczność szczepienia przeciw infekcji HPV 6/11 — kobiety	0,761	0,761
stopień ochrony indukowanej przez szczepienie przeciw infekcji HPV 6/11 związanej z kłykcinami kończystymi — kobiety	0,989	1
stopień ochrony indukowanej przez szczepienie przeciw infekcji HPV 6/11 związanej z CIN1	1	1

### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono kategorie kosztów:

- koszty szczepień,
- koszty skriningu w kierunku raka szyjki macicy,
- koszty leczenia chorób związanych z zakażeniem HPV.

[redacted]. Koszt szczepienia Cervarix przyjęto jako 276,36 zł<sup>36</sup>(cena detaliczna).

[redacted]. Koszty leczenia nowotworów oszacowano z wykorzystaniem struktur leczenia przedstawionych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Koszty pozostałych świadczeń oszacowano na podstawie wycen procedur NFZ, szczególnie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Koszty uwzględnione w modelu

Kategoria	Koszt [zł] wartość średnia	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]
leczenie kłykcin kończystych	1 374,66 wg danych NFZ z 2019 r.	NFZ, grupa JGP S57
cytologia szyjki macicy	19,00 wg Zarządzenia 22/2018/DSOZ	NFZ, procedura 5.05.00.0000060
kolposkopia	31,00 wg Zarządzenia 168/2019/DSOZ	NFZ, procedura 5.30.00.0000053
biopsja	523,46	NFZ, JGP: M04 (100%)

<sup>36</sup> na podstawie Obwieszczenia Ministra zdrowia z dnia 21.10.2021

Kategoria	Koszt [zł] wartość średnia	Źródło
leczenie przypadku CIN 1	812,05	NFZ, JGP: M03 (34%) oraz M04 (66%)
leczenie przypadku CIN 2	1 037,20	NFZ, JGP: M03 (61%) oraz M04 (39%)
leczenie przypadku CIN 3	1 119,85	NFZ, JGP: M03 (71%) oraz M04 (29%)
leczenie raka szyjki macicy — postaci ograniczonej (LCC)	20 365,48	Na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (Szczegóły: Aneks 3 AE), przyjęto średni koszt procedur NFZ obejmujących leczenie danych schorzeń
leczenie raka szyjki macicy — postaci regionalnej (RCC)	27 993,69	
leczenie raka szyjki macicy — postaci uogólnionej (DCC)	14 842,41	
leczenie raka pochwy — postaci ograniczonej	15 493,28	
leczenie raka pochwy — postaci regionalnej i uogólnionej	21 515,16	
leczenie raka sromu — postaci ograniczonej	20 611,50	
leczenie raka sromu — postaci regionalnej i uogólnionej	25 590,78	
leczenie raka odbytu	11 380,28	

### Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wykorzystano wagi użyteczności stanów zdrowia w chorobach związanych z HPV pochodzące z modelu źródłowego (na podstawie Elbasha i Dasbach 2010, analogicznie jak w AWA Silgard 2013) oraz normy populacyjne użyteczności w populacji ogólnej Polski (Golicki 2017). Dodatkowo, na podstawie przeglądu użyteczności zaproponowano alternatywny zbiór użyteczności stanów zdrowia, który przetestowano w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości. Parametry dotyczące użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Parametry dotyczące użyteczności stanów zdrowia (analiza podstawowa i analiza wrażliwości)

Stan zdrowia	Użyteczność (analiza podstawowa)	Źródło	Użyteczność (analiza wrażliwości)	Źródło
CIN 1	0,91	Insinga 2007	0,765	Galante 2011
CIN 2/3, CIS	0,87		0,575	
Rak szyjki macicy — postać ograniczona (LCC)	0,76	Myers 2004	0,218	skrajna wartość 95% CI dla średniej użyteczności stanu rak szyjki macicy, Galante 2011
Rak szyjki macicy — postać regionalna (RCC)	0,67		0,152	średnia użyteczność dla stanu rak szyjki macicy, Galante 2011
Rak szyjki macicy — postać uogólniona (DCC)	0,48	Gold 1998	0,086	skrajna wartość 95% CI dla średniej użyteczności stanu rak szyjki macicy, Galante 2011
Stan po wyleczeniu raka szyjki macicy	0,76	Gold 1998, Andersen 1996, Wenzel 2005	0,691	Galante 2011
Kłykciny kończyste	0,91	Myers 2004	0,549	Marcellusi 2015, przeskalowane względem innych stanów zdrowia uwzględnionych również w publikacji Galante 2011

### Dyskontowanie

Przyjęto stopy dyskontowe: 3,5% dla efektów zdrowotnych oraz 5,0% dla kosztów.

### Kalibracja modelu

Część parametrów została oszacowana w wyniku kalibracji modelu (przeprowadzono ich estymację celem dostosowania), Rozdz. 2.7.1.6 AE:

- *prawdopodobieństwo transmisji zakażenia narządów płciowych na jedną parę łączącą relacje seksualne w zależności od wieku, typu wirusa HPV (HPV 16/18) w modelach zmian przedrakowych i nowotworów,*
- *odsetek nawrotów CIN w zależności od stadium,*

- *prawdopodobieństwo transmisji zakażenia wirusem HPV 16/18 w modelu zmian przedrakowych i rakowych odbytu,*
- *odsetki leczonych zmian przedrakowych oraz CIS w zależności od stadium,*
- *odsetki populacji pacjentów z rakiem rozpoznających objawy i udających się do lekarza.*

Zgodnie z rozdz. 2.7.1.7 AE: Zmiennymi docelowymi przy kalibracji są specyficzne dane epidemiologiczne (np. surowe współczynniki zapadalności i śmiertelności). Ponieważ w modelu uwzględniono jedynie nowotwory związane z infekcją HPV, cele kalibracji zostały oszacowane przez pomnożenie ogólnych wskaźników zapadalności/występowania/śmiertelności przez odsetek rozpoznań związanych z zakażeniem HPV

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Gardasil vs Cervarix


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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

37 [REDACTED]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[REDACTED]

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

<sup>38</sup> [REDACTED]

<sup>39</sup> 166 758 PLN/QALY

W związku z odnalezieniem badań randomizowanych wykazujących wyższość Gardasil nad refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

[Redacted content]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	?	Cel przedstawiony w AE (s. 8) nie odpowiada rzeczywistemu zakresowi analizy, która obejmuje populację zarówno kobiet jak i mężczyzn, co uzasadniono efektem szczepień ochronnych na całkowitej ludności kraju, nie tylko szczepionych kobiet.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Model uwzględnia zarówno kobiety jak i mężczyzn, aczkolwiek zaszczepieniu w modelu podlegają jedynie dziewczęta.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W AE nie określono, ile dawek szczepionki otrzyma populacja zaszczepiona, nie przedstawiono też sumarycznych kosztów szczepienia całej kohorty w modelu za pomocą Gardasil/Cervarix. Z uwagi na powyższe wyniki AE nie są wiarygodne.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Gardasil porównano z brakiem szczepień a także ze szczepionką Cervarix. Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.6.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	?	Wnioskodawca przeprowadził AE z wykorzystaniem techniki kosztów użyteczności, uzupełniając ją o zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych. CUA nie jest wystarczająco uzasadniona biorąc pod uwagę brak przedstawienia dokładnych źródeł parametrów dot. skuteczności w AE, oraz wyniki AKL wskazujące na przewagę Gardasil względem Cervarix tylko w zakresie krótkoterminowego bezpieczeństwa.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Część danych dotyczących skuteczności szczepień uwzględnionych w modelu ekonomicznym nie pochodzi z AKL wnioskodawcy. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3.2
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 100-letni horyzont czasowy, który uznano za dożywotni. Nie testowano krótszego horyzontu czasowego w analizie wrażliwości.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	W modelu w analizie podstawowej wykorzystano wagi użyteczności stanów zdrowia w chorobach związanych z HPV pochodzące z modelu źródłowego (na podstawie Elbasha i Dasbach 2010, analogicznie jak w AWA Silgard 2013) oraz normy populacyjne użyteczności w populacji ogólnej Polski (Golicki 2017). Dodatkowo, na podstawie przeglądu użyteczności zaproponowano alternatywny zbiór użyteczności stanów zdrowia, który przetestowano w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3.2. W opinii analityków Agencji wybrany zestaw użyteczności obarczony jest niepewnością.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

1. (...) *brak dostępu do niektórych specyficznych dla warunków polskich danych wykorzystywanych w analizie oraz konieczność wykorzystania danych z oryginalnego modelu. Przykładowo, nie odnaleziono informacji dotyczących seksualności Polaków. Badania dotyczące seksualności są w Polsce prowadzone przez prof. Izdebskiego, jednak nie odnaleziono wyników pozwalających na wiarygodne oszacowanie parametrów niezbędnych w modelu. Przyjęto, że przyjęcie danych z oryginalnego modelu nie wpłynie w znaczący sposób na wyniki i ostateczne wnioskowanie o kosztowej użyteczności interwencji.* (Rozdz. 5 AE)

2. (...) *Analiza w długim horyzoncie zapewnia pełne zobrazowanie efektów szczepień, niemniej jednak w długiej perspektywie mogą ulegać zmianie różne parametry przyjęte aktualnie w modelu — koszty, dane epidemiologiczne, zachowania seksualne, próg opłacalności, mechanizmy finansowania.* (Rozdz. 6 AE)

#### Komentarz analityków Agencji

W AE przyjęto 100-letni horyzont czasowy, który uznano za dożywotni. W ramach analizy wrażliwości nie testowano krótszego horyzontu czasowego.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT

1. W AE przedstawiono niejasny cel analizy – wnioskodawca w celu analizy wskazuje, że AE uwzględnia populację dziewcząt w wieku od 9 lat (włącznie) w Polsce, podczas gdy w rzeczywistości AE obejmuje zarówno kobiety jak i mężczyzn, i dla takiej populacji zostały przedstawione wyniki w analizie wnioskodawcy, co uzasadniono efektem szczepień ochronnych na całkowitej ludności kraju, nie tylko szczepionych kobiet.

2. Do AE nie załączono dokumentu elektronicznego, który pozwalałby na powtórzenie i weryfikację wszystkich oszacowań i przyjętych założeń. Należy podkreślić, że dostarczenie przez wnioskodawcę modelu możliwego do zweryfikowania przez Agencję, czy to w postaci dokumentu elektronicznego, czy to poprzez udostępnienie loginu i hasła do modelu dostępnego online [redacted]

[redacted] jest jednym z kluczowych wymagań dotyczących analizy ekonomicznej. Bez modelu ekonomicznego niemożliwa jest weryfikacja wyliczeń przedstawionych w ramach analizy ekonomicznej ani modyfikacja żadnego z wykorzystanych w tych wyliczeniach parametrów, aby sprawdzić wpływ przyjętych założeń na wyniki (niemożliwa jest więc np. weryfikacja oszacowanego i wyrażonego w QALY efektu zdrowotnego stosowania szczepionki względem komparatora, który znacznie różni się od przedstawionego w ramach oceny prowadzonej w 2013 r., co przekłada się np. na niepewność oszacowania ceny progowej). Niedostarczenie modelu można więc traktować jak nieprzedłożenie analizy ekonomicznej, której model ekonomiczny jest integralną częścią. Należy ponadto zauważyć, że nie jest możliwa szczegółowa weryfikacja modelu na podstawie jego opisu w analizie czy publikacji, a przede wszystkim nie można bez edytowalnego modelu przetestować wpływu zmiany parametrów na wyniki.

3. CUA nie jest wystarczająco uzasadniona biorąc pod uwagę brak przedstawienia dokładnych źródeł parametrów dot. skuteczności w AE, oraz wyniki AKL wskazujące na przewagę Gardasil względem Cervarix tyko w zakresie krótkoterminowego bezpieczeństwa.

4. [redacted]

Należy jednakże zauważyć, że zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.<sup>40</sup> szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana) Cervarix, zawieszina do wstrzykiwań, 20+20 µg od dnia 1 listopada 2021 r. znajduje się na wykazie A 1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) i jest objęta refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji w ramach grupy limitowej: 254.0, Szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV). Zgodnie z brzmieniem utworzonej grupy limitowej dla szczepionki Cervarix będą się do niej prawdopodobnie kwalifikowały kolejne ewentualne szczepionki przeciwko HPV, niezależnie od zakresu ochrony przeciwko serotypom HPV.

5. Zgodnie z AE (Rozdz. 2.3): *Model epidemiologiczny symuluje przenoszenie poszczególnych typów wirusa HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) oraz wystąpienie kłykcin kończystych, RRP, stanów przedrakowych jak śródnamionkowa neoplazja szyjki macicy (CIN, ang. cervical intraepithelial neoplasia) oraz nowotworów: szyjki macicy, pochwy, sromu, prącia, odbytu oraz głowy i szyi, związanych z wymienionymi wyżej typami wirusa HPV w obrębie scharakteryzowanej wcześniej populacji.* Należy zauważyć, że nowotwory prącia, głowy i szyi prawdopodobnie nie zostały uwzględnione w modelu, gdyż poza powyższym akapitem nie odnaleziono żadnego odniesienia w tekście AE do wspomnianych nowotworów. Jednakże z uwagi na brak modelu analitycy Agencji nie są w stanie jednoznacznie potwierdzić tego przypuszczenia jak i zweryfikować przyjęte założenia.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia według wnioskodawcy:

1. *Pomimo poprawnego wyboru wartości wejściowych w modelu, dane epidemiologiczne rzeczywiste mogą być nieco rozbieżne z prognozowanymi. Ze względu na ten fakt konieczne było przeprowadzenie kalibracji, która dostosowywała tak dane, aby były zgodne z rzeczywistymi. Ogólne parametry modelu (włączając behawioralne, parametry dotyczące naturalnego przebiegu choroby, struktura transmisji wirusa oraz wartości dotyczące śmiertelności z dowolnej przyczyny) zostały wstępnie skorygowane przez zmianę struktury transmisji. Następnie parametry specyficzne (np. odsetek pacjentów rozpoznających objawy i udających się do lekarza lub*

<sup>40</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r>

*prawdopodobieństwo zgonu) zostały wykorzystane w celu dostrojenia obszarów każdej choroby. (Rozdz. 2.10.3 AE)*

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

1. W AE nie określono, ile dawek szczepionek (zarówno Gardasil jak i Cervarix) otrzyma populacja zaszczepiona. W rozdz. 2.4.7.3 AE przedstawiono jedynie informację, że *w modelu założono, że skuteczność podania pojedynczej dawki szczepionki jest równa 0%, natomiast skuteczność podania dwóch dawek jest równa 100%*, co sugeruje, że część kohorty w modelu mogła otrzymać jedną dawkę, a część dwie dawki szczepienia. Nie określono także w jakim wieku populacja uwzględniona w modelu otrzyma szczepienie. Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Gardasil:

- u osób w wieku od 9 do 13 lat włącznie Gardasil może zostać podany zgodnie z 2 dawkowym schematem (odpowiednio w 0 i 6 miesiącu). *Jeżeli druga dawka jest podana wcześniej niż po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki, należy zawsze podać trzecią dawkę. Gardasil może być podany również w innym schemacie – 3 dawkowym (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.*
- u osób w wieku 14 lat i starszych Gardasil należy podawać zgodnie z 3 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). *Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.*

W przypadku szczepionki Cervarix u osób w wieku 9 do 14 lat włącznie zaleca się dwie dawki każda po 0,5 ml. Druga dawka jest podawana w okresie od 5 do 13 m-cy po podaniu pierwszej dawki. Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem 5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki. Natomiast u osób w 15 lat i więcej zaleca się podanie trzech dawek po 0,5 ml w 0, 1 i 6 miesiącu.

W związku z powyższym wiek szczepienia determinuje liczbę dawek szczepionki, zarówno w przypadku Gardasil jak i Cervarix, przy czym wiekiem granicznym jest wiek 14 lat, w którym wykonuje się szczepienie przy zastosowaniu schematu trzydawkowego w przypadku Gardasil i dwudawkowego w przypadku Cervarix.

2. Nie przedstawiono sumarycznych kosztów szczepienia kohorty kobiet i mężczyzn za pomocą Gardasil/Cervarix (wyniki podano w przeliczeniu na 1 osobę, np. Tab. 28 AE).

3. Nie przypisano konkretnych danych źródłowych dla przyjętych wartości skuteczności, podano jedynie ogólnie bibliografię, która posłużyła do ich wyznaczenia. Część danych dotyczących skuteczności szczepień uwzględnionych w modelu ekonomicznym nie pochodzi z AKL wnioskodawcy. Według informacji zawartych w AE (rozdz. 2.4.7): *Skuteczność profilaktyczna szczepienia oraz stopień ochrony są oparte o dane kliniczne [Ault 2007, Garland 2007, Giuliano 2011, Joura 2007, Palefsky 2011, Joura 2015]*. Spośród tych publikacji tylko część została uwzględniona w AKL (Garland 2007 i Joura 2007 – badania Villa 2005, Villa 2007 i Garland 2007), pozostałe zostały wykluczone z AKL z uwagi na populację mężczyzn (Giuliano 2011, Palefsky 2011) lub dotyczyły porównania Gardasil ze szczepionką 9-walentną (Joura 2015), którego AKL nie zawiera. Autorzy AE nie podali dokładnych źródeł danych dotyczących skuteczności, podali jedynie, że skuteczność profilaktyczna szczepienia oraz stopień ochrony są oparte o dane kliniczne z powyższych publikacji, a w parametryzacji wykorzystano dane tożsame z danymi wykorzystanymi w parametryzacji modelu źródłowego (na podstawie Elbasha i Dasbach 2010).

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

5. W AE koszty leczenia nowotworów oszacowano z wykorzystaniem struktur leczenia przedstawionych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, natomiast koszty pozostałych świadczeń oszacowano na podstawie wycen procedur NFZ. W AWA Cervarix 2021 nie wyceniano poszczególnych procedur z uwagi na uzyskane od NFZ dane kosztowe z całego kraju. Koszty leczenia poszczególnych stanów chorobowych oszacowane zostały na podstawie danych dotyczących wydatków związanych z leczeniem we wszystkich zakresach świadczeń dla wybranych kodów rozpoznań. W analizie wykorzystano dane uzyskane z bazy NFZ za 2019 r. ze wszystkich wojewódzkich oddziałów Funduszu oraz ze wszystkich zakresów świadczeń. Zbliżone koszty świadczeń w przypadku AE Gardasil i AE Cervarix 2021 wystąpiły w przypadku cytologii, kolposkopii, leczenia CIN1/CIN2/CIN3, kosztu podania. W przypadku kosztu leczenia raka szyjki macicy i kłykcin kończystych koszty przyjęte w AE Gardasil w oparciu o wycenę procedur NFZ są kilkukrotnie wyższe niż w AE Cervarix 2021 uwzględniającej dane o rzeczywistych kosztach ponoszonych przez NFZ: w przypadku raka szyjki macicy w zależności od jego postaci ponad dwu- i trzykrotnie wyższe, a w przypadku kłykcin kończystych ponad pięciokrotnie wyższe. Zatem wydaje się, że oparcie w AE Gardasil oszacowań powyższych kosztów leczenia tylko

o wycenę procedur, bez uwzględniania rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ, może w tym wypadku skutkować zawyżeniem kosztów leczenia raka szyjki macicy i kłykcin kończystych, a przez to sprawiać, że zapobieganie przez Gardasil powstawaniu tych zmian będzie się wydawało bardziej opłacalne niż ma to miejsce w rzeczywistości.

6. W modelu w analizie podstawowej wykorzystano wagi użyteczności stanów zdrowia w chorobach związanych z HPV pochodzące z modelu źródłowego (na podstawie Elbasha i Dasbach 2010, analogiczne dane zastosowano w AE Silgard 2013) oraz normy populacyjne użyteczności w populacji ogólnej Polski (Golicki 2017). Należy zauważyć, że autorzy w analizie podstawowej nie zaktualizowali użyteczności stanów zdrowia w chorobach związanych z HPV względem danych z modelu źródłowego, które przyjęto w AE Silgard 2013. Alternatywny zbiór użyteczności stanów zdrowia odnaleziony na podstawie przeglądu systematycznego użyteczności przetestowano w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (dla wyskalowanej względem innych użyteczności wartości dla kłykcin kończystych – publikacja Marcellusi 2015, pozostałe parametry na podstawie publikacji Galante 2011): patrz Tabela 30. Należy zauważyć, że Autorzy AE nie uzasadnili wyboru zestawu użyteczności, wartości użyteczności przyjęte z publikacji Galante 2011 są znacznie niższe, niż przyjęte w modelu źródłowym i oparte na wynikach kwestionariusza EQ-5D wypełnionego przez 73 zdrowe osoby z Argentyny (niewielka populacja), z uwzględnieniem norm populacyjnych użyteczności dla Wielkiej Brytanii z 1993 r., a więc nie są to źródłowe wartości użyteczności. Dodatkowo osoby wypełniające kwestionariusze były osobami zdrowymi, wątpliwości budzą także ewentualne różnice dotyczące opieki zdrowotnej w Argentynie i w Polsce, które mogły mieć wpływ na wyniki. W AE Cervarix 2021 przyjęto wartości utraty użyteczności (disutility), na podstawie publikacji opublikowanych w większości w latach 2009-2015, w tym m.in. także publikację Marcellusi 2015, uwzględniającą wyniki kwestionariusza EQ-5D 600 respondentów z Włoch z chorobami wywołanymi przez wirusa HPV. Biorąc pod uwagę powyższe aspekty oraz fakt, że użyteczności dla stanów chorobowych przyjęte w AE Gardasil są niższe niż w AE Cervarix 2021 (w wyniku czego szczepienie zapobiegając spadkowi użyteczności do niższej wartości wydaje się być skuteczniejsze niż to, które zapobiega spadkowi użyteczności do wartości wyższej) przyjęte wartości w analizie wrażliwości na podstawie wyników przeglądu użyteczności są mało wiarygodne. Z kolei wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej nie zostały zaktualizowane.

7. Ogromne wątpliwości budzi przyjęty poziom wyszczepialności w AE. W analizie podstawowej przyjęto wyszczepialność wynoszącą 4,12%, natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant z wyszczepialnością równą 15,10%, czyli ponad trzykrotnie wyższą względem analizy podstawowej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości dla porównania szczepienia za pomocą Gardasil z brakiem szczepienia dla obu wariantów wyszczepialności (perspektywa NFZ, nowa grupa limitowa). Zmiana

W AE Cervarix 2021 przyjęto 60% poziom wyszczepialności populacji docelowej. Zgodnie z AWA Cervarix 2021: *W oparciu o opinie ankietowanych ekspertów klinicznych oszacowania wielkości populacji wyniesie ok. 2,3-3,5 mln, natomiast odsetek osób u których produkt leczniczy Cervarix zostałby zastosowany po objęciu refundacją stanowi 60-100%. Należy też zaznaczyć, że zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego, wysoki odsetek osób zaszczepionych jest możliwy wyłącznie w przypadku wprowadzenia programu populacyjnego. W przypadku refundacji aptecznej ocenianej technologii oszacowane przez eksperta klinicznego odsetki wynoszą maksymalnie 20% dla dziewczynek oraz 5% dla chłopców.* Możliwość oceny odsetka zaszczepionych w populacji objętej wnioskiem jest ograniczona, a skłonność do szczepień jest determinowana przez wiele innych czynników. Zgodnie z informacjami z rozdz. 3.3 AWA

Szczepienia przeciwko HPV rozpoczęto we Francji w 2006 r., odnotowany poziom wyszczepialności ulegał wahaniom, w 2020 r. odsetek zaszczepionych dziewcząt w wieku 15 lat wyniósł odpowiednio 41% oraz 33% dla pierwszej i ostatniej dawki<sup>41</sup>. Dane dla Księstwa Monako nie są raportowane. Z kolei w ocenie ekspertów odsetek osób u których produkt leczniczy Gardasil zostałby zastosowany po objęciu refundacją stanowi 60-100%. Z powyższych względów bardziej zasadne wydaje

<sup>41</sup> Populacja dziewcząt, która ukończyła 15 lat w roku sprawozdawczym i otrzymała w dowolnym momencie w wieku 9-14 lat pełny schemat szczepień przeciwko HPV. Źródło: WHO. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage. <https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/hpv.html?CODE=FRA&ANTIGEN=&YEAR=> (dostęp: 05.11.2021 r.).

się przyjęcie wyższego odsetka wyszczepialności Należy podkreślić, że brak przedłożenia modelu elektronicznego skutkuje brakiem możliwości przetestowania alternatywnego poziomu wyszczepialności

Tabela 39. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8. [redacted]

Tabela 40. Oszacowania efektów zdrowotnych w AE [redacted]

[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted] w AE Gardasil.

Należy zauważyć, że w AWA Cervarix 2021 oszacowana wartość QALY [redacted]  
 [redacted]  
 [redacted]  
 [redacted] AE Cervarix

2021 różni się od AE Gardasil pod względem przyjętych kosztów: w AE Cervarix 2021 koszty szacowano na podstawie rzeczywistych kosztów ze sprawozdań NFZ, a w AE Gardasil – wg wyceny NFZ dla poszczególnych świadczeń. Ponadto przyjęta wyszczepialność w AE Cervarix 2021 wyniosła 60%, a w AE Gardasil 4,12%, co również wpływa na oszacowania QALY.

[redacted]  
 [redacted]



Z powyższych względów, a także z uwagi na brak modelu do AE Gardasil, porównanie wyników obu analiz jest utrudnione z uwagi na rozbieżności w przyjętych założeniach.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono wewnętrzną, konwergentną oraz zewnętrzną walidację modelu. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez:

- panel ekspercki, zorganizowany przez firmę Merck w celu przeglądu, oceny oraz wsparcia założeń modelu przed jego konstrukcją,
- ocenę struktury niniejszego modelu oraz innych modeli tego typu przez grupę ekspercką powołaną przez Centra Kontroli i Prewencji Chorób (CDC, ang. Centers for Disease Control and Prevention),
- publikację modelu oryginalnego w 2007 r. i 2008 r. w recenzowanych czasopiśmie z wszystkimi równaniami oraz wartościami parametrów;
- recenzję modelu przez trzech ekspertów w modelowaniu w 2011;
- recenzję przeprowadzoną przez szwedzką agencję HTA — TLV oraz ACIP w Stanach Zjednoczonych, które wykorzystywały model skonstruowany przez firmę Merck oraz potwierdziły wynikami własnych obliczeń.

Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji. Należy zauważyć, że walidacja została przeprowadzona dla poprzednich wersji modelu, wersja uwzględniona w AE wnioskodawcy została zaadaptowana do warunków polskich.

Szczegółowy opis walidacji znajduje się w rozdz. 2.10 AE wnioskodawcy.

W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji. Ponadto z uwagi na brak dokumentu elektronicznego, niemożliwa była także ocena poprawności obliczeniowej modelu.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na brak dokumentu elektronicznego, niemożliwa była weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy, danych wejściowych do modelu ani uzyskanych wyliczeń. Niemożliwa jest też modyfikacja i przetestowanie przyjętych parametrów modelu. Należy ponadto zauważyć, że nie jest możliwa szczegółowa weryfikacja modelu na podstawie jego opisu w analizie czy publikacji, a przede wszystkim nie można bez edytowalnego modelu przetestować wpływu zmiany parametrów na wyniki.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.<sup>42</sup> szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana) Cervarix, zawieszina do wstrzykiwań, 20+20 µg od dnia 1 listopada 2021 r. znajduje się na wykazie A 1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) i jest objęta refundacją we wszystkich

<sup>42</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r>

zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji w ramach grupy limitowej: 254.0, Szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV).

W tabeli poniżej zestawiono koszty szczepionek przeciwko HPV dostępnych w Polsce.

**Tabela 41. Koszty szczepionek uwzględnione w obliczeniach własnych**

Szczepionka	Cena zbytu netto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Koszt / cykl szczepienia dwu- lub trzydawkowy*	Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca	Źródło
Cervarix (odpłatność 50% [zł] / dawkę)	227,00	276,36	276,36	552,72 / 829,18	138,18	138,18	Obwieszczenie MZ <sup>42</sup>
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	AE Gardasil
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Gardasil 9 ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	AWA Cervarix

\* **Dawkowanie Cervarix** : u osób w wieku 9 do 14 lat włącznie zaleca się dwie dawki każda po 0,5 ml. Druga dawka jest podawana w okresie od 5 do 13 m-cy po podaniu pierwszej dawki. Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem 5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki. Natomiast u osób w 15 lat i więcej zaleca się podanie trzech dawek po 0,5 ml w 0, 1 i 6 miesiącu.

**Dawkowanie Gardasil**: u osób w wieku od 9 do 13 lat włącznie Gardasil może zostać podany zgodnie z 2 dawkowym schematem (odpowiednio w 0 i 6 miesiącu). Jeżeli druga dawka jest podana wcześniej niż po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki, należy zawsze podać trzecią dawkę. Gardasil może być podany również w innym schemacie – 3 dawkowym (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku. U osób w wieku 14 lat i starszych Gardasil należy podawać zgodnie z 3 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.

**Dawkowanie Gardasil 9**: Pacjenci w wieku od 9 do 14 lat włącznie w chwili podania pierwszej dawki: Gardasil9 można podawać według schematu 2-dawkowego. Drugą dawkę należy podać pomiędzy 5 a 13 miesiącem po pierwszej dawce. Jeśli druga dawka szczepionki zostanie podana wcześniej niż 5m-cy po pierwszej dawce, zawsze należy podać trzecią dawkę. Gardasil9 można podawać według schematu 3-dawkowego (0, 2, 6m-cy). Drugą dawkę należy podać co najmniej miesiąc po pierwszej dawce, a trzecią dawkę należy podać co najmniej 3 miesiące po drugiej dawce. Wszystkie trzy dawki powinny być podane w ciągu 1 roku. Pacjenci w wieku 15 lat i starsi w chwili podania pierwszej dawki: Gardasil9 należy podać według schematu 3-dawkowego (0, 2, 6m-cy). Drugą dawkę należy podać co najmniej miesiąc po pierwszej dawce, a trzecią dawkę należy podać co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki powinny być podane w ciągu 1 roku.

**Tabela 42. Przykładowe ceny szczepionek przeciwko HPV wg wybranych źródeł internetowych (dostęp 04.11.2021)**

Szczepionka	Medycyna Praktyczna	LEKInfo24	GdziePoLek
Gardasil	bd	bd	bd
Cervarix	276,36 zł Cena po refundacji: 138,18 zł		
Gardasil9	bd	540,00	519 zł – 637 zł

## 5.4. Komentarz Agencji

Z uwagi na wiele ograniczeń analizy ekonomicznej oszacowane wartości ICUR dla porównania Gardasil vs brak szczepień/Cervarix są niewiarygodne.

- Przed wszystkim do AE nie załączono dokumentu elektronicznego, stąd niemożliwa była weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy, danych wejściowych do modelu ani uzyskanych wyników. Należy podkreślić, że dostarczenie przez wnioskodawcę modelu możliwego do zweryfikowania przez Agencję, czy to w postaci dokumentu elektronicznego, czy to poprzez udostępnienie loginu i hasła do modelu dostępnego online [redacted] jest jednym z kluczowych wymagań dotyczących analizy ekonomicznej. Bez modelu ekonomicznego niemożliwa jest weryfikacja wyliczeń przedstawionych w

<sup>43</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r>

ramach analizy ekonomicznej ani modyfikacja żadnego z wykorzystanych w tych wyliczeniach parametrów, aby sprawdzić wpływ przyjętych założeń na wyniki (niemożliwa jest więc np. weryfikacja oszacowanego i wyrażonego w QALY efektu zdrowotnego stosowania szczepionki względem komparatora, [redacted] co przekłada się np. na niepewność oszacowania ceny progowej). Niedostarczenie modelu można więc traktować jak nieprzedłożenie analizy ekonomicznej, której model ekonomiczny jest integralną częścią. Należy ponadto zauważyć, że nie jest możliwa szczegółowa weryfikacja modelu na podstawie jego opisu w analizie czy publikacji, a przede wszystkim nie można bez edytowalnego modelu przetestować wpływu zmiany parametrów na wyniki.

- CUA nie jest wystarczająco uzasadniona biorąc pod uwagę brak przedstawienia dokładnych źródeł parametrów dot. skuteczności w AE, oraz wyniki AKL wskazujące na przewagę Gardasil względem Cervarix tylko w zakresie krótkoterminowego bezpieczeństwa.
- W AE nie określono, ile dawek szczepionki otrzyma populacja zaszczepiona, nie przedstawiono też sumarycznych kosztów szczepienia za pomocą Gardasil/Cervarix. Nie określono także w jakim wieku populacja uwzględniona w modelu otrzyma szczepienie, co determinuje ilość dawek szczepionki, zarówno w przypadku Gardasil jak i Cervarix, przy czym wiekiem granicznym jest wiek 14 lat, w którym wykonuje się szczepienie przy zastosowaniu schematu trzydawkowego w przypadku Gardasil i dwudawkowego w przypadku Cervarix.
- Nie przypisano konkretnych danych źródłowych dla przyjętych wartości skuteczności, podano jedynie ogólnie bibliografię, która posłużyła do ich wyznaczenia. Część danych dotyczących skuteczności szczepień uwzględnionych w modelu ekonomicznym nie pochodzi z AKL wnioskodawcy. Według informacji zawartych w AE (rozdz. 2.4.7): Skuteczność profilaktyczna szczepienia oraz stopień ochrony są oparte o dane kliniczne [Ault 2007, Garland 2007, Giuliano 2011, Joura 2007, Palefsky 2011, Joura 2015]. Spośród tych publikacji tylko część została uwzględniona w AKL (Garland 2007 i Joura 2007 – badania Villa 2005, Villa 2007 i Garland 2007), pozostałe zostały wykluczone z AKL z uwagi na populację mężczyzn (Giuliano 2011, Palefsky 2011) lub dotyczyły porównania Gardasil ze szczepionką 9-walentną (Joura 2015), którego AKL nie zawiera.
- W przypadku kosztu leczenia raka szyjki macicy i kłykcin kończystych koszty przyjęte w AE Gardasil w oparciu o wycenę procedur NFZ są kilkukrotnie wyższe niż w raporcie OT.4230.6.2021, w którym przedmiotem oceny Agencji była szczepionka Cervarix (inna szczepionka przeciwko HPV) uwzględniającej dane o rzeczywistych kosztach ponoszonych przez NFZ: w przypadku raka szyjki macicy w zależności od jego postaci ponad dwu- i trzykrotnie wyższe, a w przypadku kłykcin kończystych ponad pięciokrotnie wyższe. Zatem wydaje się, że oparcie w AE Gardasil oszacowań powyższych kosztów leczenia tylko o wycenę procedur, bez uwzględniania rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ, może w tym wypadku skutkować zawyżeniem kosztów leczenia raka szyjki macicy i kłykcin kończystych, a przez to zapobieganie przez Gardasil powstawaniu tych zmian może się wydawać bardziej opłacalne niż ma to miejsce w rzeczywistości.
- Ogromne wątpliwości budzi też przyjęty poziom wyszczepialności w AE. W analizie podstawowej przyjęto wyszczepialność wynoszącą 4,12%, natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant z wyszczepialnością równą 15,10%, czyli ponad trzykrotnie wyższą względem analizy podstawowej.

[redacted] W AE Cervarix 2021 przyjęto 60% poziom wyszczepialności populacji docelowej. Zgodnie z AWA Cervarix 2021: *W oparciu o opinie ankietowanych ekspertów klinicznych oszacowania wielkości populacji wyniesie ok. 2,3-3,5 mln, natomiast odsetek osób u których produkt leczniczy Cervarix zostałby zastosowany po objęciu refundacją stanowi 60-100%. Należy też zaznaczyć, że zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego, wysoki odsetek osób zaszczepionych jest możliwy wyłącznie w przypadku wprowadzenia programu populacyjnego. W przypadku refundacji aptecznej ocenianej technologii oszacowane przez eksperta klinicznego odsetki wynoszą maksymalnie 20% dla dziewczynek oraz 5% dla chłopców.* Możliwość oceny odsetka zaszczepionych w populacji objętej wnioskiem jest ograniczona, a skłonność do szczepień jest determinowana przez wiele innych czynników. Zgodnie z informacjami z rozdz. 3.3 AWA [redacted]

Szczepienia przeciwko HPV rozpoczęto we Francji w 2006 r., odnotowany poziom wyszczepialności ulegał wahaniom, w 2020 r. odsetek zaszczepionych dziewcząt w wieku 15 lat wyniósł odpowiednio 41% oraz 33% dla pierwszej i ostatniej dawki<sup>44</sup>. Dane dla Księstwa Monako nie są raportowane. Z kolei w ocenie ekspertów odsetek osób u których produkt leczniczy Gardasil został zastosowany po objęciu refundacją stanowi 60-100%. Z powyższych względów bardziej zasadne wydaje się przyjęcie wyższego odsetka wyszczepialności. Należy podkreślić, że brak przedłożenia modelu elektronicznego skutkuje brakiem możliwości przetestowania alternatywnego poziomu wyszczepialności.

- Niepewnością obarczone są także przyjęte wartości użyteczności stanów zdrowia, zarówno w analizie podstawowej (nie zostały zaktualizowane i pochodzą z AE Silgard 2013) jak i w analizie wrażliwości (niższe niż w AE Cervarix 2021 i AWA Silgard 2013 i mało wiarygodne).

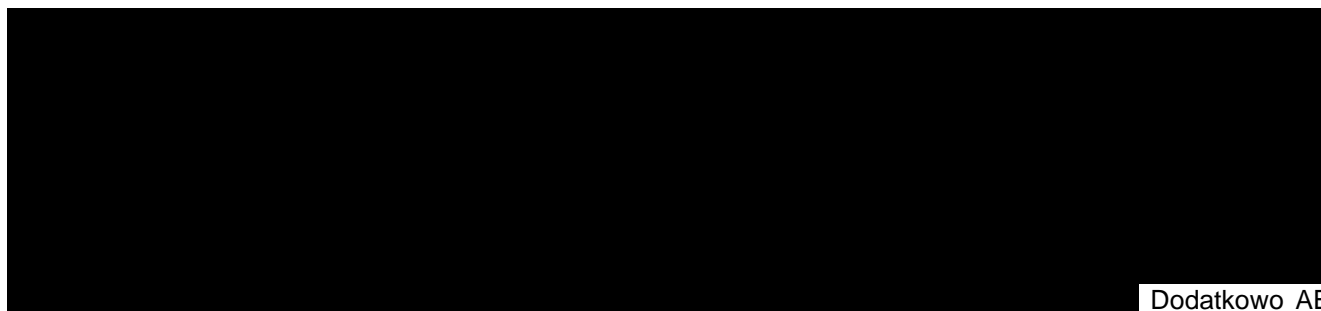
Z kolei w AWA Cervarix 2021 oszacowana wartość QALY

Szczepionka Gardasil była przedmiotem oceny Agencji w 2013 r. (raport: AOTM-OT-4350-23/2013, pod nazwą Silgard). Należy zwrócić uwagę, iż w poprzedniej AE

Brak przedłożenia obecnie modelu ekonomicznego czy udzielenia do niego dostępu skutkuje brakiem możliwości weryfikacji z czego dokładnie wynika różnica w oszacowanych efektach zdrowotnych.

W 2021 r. przedmiotem oceny Agencji była także szczepionka Cervarix (Raport OT.4230.6.2021), która w AE została porównana m.in. ze szczepionką Gardasil.

<sup>44</sup> Populacja dziewcząt, która ukończyła 15 lat w roku sprawozdawczym i otrzymała w dowolnym momencie w wieku 9-14 lat pełny schemat szczepień przeciwko HPV. Źródło: WHO. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage. <https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/hpv.html?CODE=FRA&ANTIGEN=&YEAR=> (dostęp: 05.11.2021 r.).



Dodatkowo AE Cervarix 2021 różni się od AE Gardasil pod względem przyjętych kosztów: w AE Cervarix 2021 koszty szacowano na podstawie rzeczywistych kosztów ze sprawozdań NFZ, a w AE Gardasil – wg wyceny NFZ dla poszczególnych świadczeń. Między obiema analizami występują też znaczne różnice w przyjętej wyszczepialności: 60% vs 4,12% (AE Cervarix 2021 vs AE Gardasil).

Z powyższych względów, a także z uwagi na brak modelu do AE Gardasil, porównanie wyników obu analiz jest utrudnione z uwagi na rozbieżności w przyjętych założeniach.

W AE Gardasil w ramach przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono 6 pierwotnych analiz dotyczących Gardasilu w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV w porównaniu z brakiem profilaktyki wtórnej lub z wykorzystaniem szczepionki Cervarix (w pięciu z nich przedstawiono wyniki dla porównania z brakiem szczepień, w trzech — dla porównania ze szczepionką dwuwalentną, w tym dwie publikacje zawierały oba porównania). Analizy w większości miały charakter analiz kosztów-użyteczności/efektywności i dotyczyły Japonii, Stanów Zjednoczonych, Singapuru, Filipin, Bangladeszu i Iranu. Zostały przeprowadzone dla populacji dziewcząt z perspektywy płatnika publicznego, w większości w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Wyniki odnalezionych analiz nie są zbieżne. Według Germar 2017 (Filipiny) szczepienie za pomocą Gardasil vs Cervarix jest mniej skuteczne i droższe (terapia zdominowana), z kolei według Lee 2011 (Singapur) szczepienie Gardasil jest terapią dominującą w porównaniu z Cervarix. Według Mahumud 2019b (Bangladesz) wprowadzenie programu dwudawkowych szczepień przeciw HPV jest opłacalne przy wynegocjowanych cenach szczepionek (w przeciwieństwie do cen powszechnie obowiązujących). Cena szczepionki według Mahumud 2019b jest dominującym parametrem opłacalności szczepionek dwuwalentnych i czterowalentnych. W pozostałych analizach porównano szczepienia z brakiem szczepień. W publikacji Cody 2021 (Japonia) ICUR wyniósł ~975 364¥/QALY - w porównaniu z brakiem szczepienia Gardasil był droższy i bardziej skuteczny, z kolei w Elbasha 2009 (USA) stwierdzono m.in., że w przypadku strategii, które obejmowały bardziej restrykcyjny przedział wiekowy osób objętych szczepieniem lub nie obejmowały strategii *catch-up*, uzyskano wyższe wartości ICUR. W Lee 2011 stwierdzono, że koszt jednego zaoszczędzonego QALY w przypadku szczepionki czterowalentnej w porównaniu z brakiem szczepionki wyniósł 9071 USD, podczas gdy w przypadku szczepionki dwuwalentnej wyniósł 10 392 USD, przy czym szczepionka czterowalentna dominowała nad szczepionką dwuwalentną ze względu na dodatkowy efekt QALY wynikający z redukcji brodawek narządów płciowych. W Yaghoubi 2018 oszacowany koszt za DALY z perspektywy płatnika wyniósł 15 205 USD i był wyższy niż próg PKB na mieszkańca w Iranie (4 763 USD), stąd szczepienie uznano za nieefektywne kosztowo.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia finansowaniem szczepień ochronnych substancją Gardasil w populacji dziewcząt w wieku 9 lat i powyżej w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. human papillomavirus).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

W analizie uwzględniono populację kobiet (dziewcząt) w wieku 9 lat i powyżej.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Gardasil, refundowana jest wyłącznie szczepionka Cervarix.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Gardasil w populacji kobiet (dziewcząt) w wieku 9 lat i powyżej

##### Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości – analizę scenariuszy skrajnych dla parametru liczebność populacji docelowej w oparciu o przyjęty odsetek zaszczepionych kobiet (dziewczynek). Dodatkowo przedstawiono scenariusz,

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wnioskodawca przeprowadził prognozy dotyczące liczebności populacji docelowej uwzględniając populację obejmującą kobiety (dziewczęta) w wieku 9 lat i powyżej w oparciu o dane GUS z 2021 r. (GUS 2021).

W kolejnym etapie oszacowań uwzględniono odsetki zaszczepionych dziewczynek, udział osób zaszczepionych przyjęto w oparciu o dane dotyczące innych szczepień nieobjętych PSO i adresowanych do wielu grup w populacji polskiej, tj. szczepień przeciwko wirusowi grypy. W wariancie podstawowym analizy przyjęto stopę z ostatniego przedcovidowego sezonu 2019/2020, dane pochodzą z Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy (OPZG 2021).

Wnioskodawca założył, że w przypadku refundacji produktu leczniczego Gardasil przejmie on udziałów szczepionki Cervarix.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 43. Oszacowanie rocznej liczebności populacji w ramach której przeprowadzono oszacowania analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.1.2)**

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A.	Populacja kobiet (dziewcząt)	Rok 2022 – [redacted] Rok 2023 – [redacted]	GUS 2021 (stan w dniu 30.06.2021). W I roku analizy przyjęto, że zaszczepiona zostanie [redacted]
B.	Odsetek zaszczepionych w pełnym roku kalendarzowym	4,12%	Założenie wnioskodawcy. Poziom wyszczepialności przyjęto w oparciu o dane dot. szczepień przeciwko wirusowi grypy w polskiej populacji 2019/2020 (OPZG 2021). W wariantie podstawowym przyjęto wartość średnią zaszczepionych w populacji ogólnej.
C.	Liczebność populacji docelowej	Rok 2022 – [redacted] Rok 2023 – [redacted]	A.*B.
D.	Wielkość udziałów w rynku	[redacted]	Założenie wnioskodawcy
E.	Liczebność populacji, u której technologia wnioskowana będzie refundowana	Rok 2022 – [redacted] Rok 2023 – [redacted]	C.*D.

**Dawkowanie**

Wnioskodawca zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zakłada, że szczepionka Gardasil będzie przyjmowana w dwóch dawkach dla populacji w wieku do 13 lat oraz trzech dawkach dla populacji w wieku i powyżej 14 lat.

**Koszty**

W BIA wnioskodawcy uwzględniono [redacted]

Ponadto, przyjęto następujące założenia (szczegóły: BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5.):

- nie uwzględniono ewentualnych kosztów działań niepożądanych, ponieważ występują one rzadko;
- pominięto oszczędności wynikające ze zmniejszonej liczby infekcji wirusa HPV;

- nie uwzględniono finansowania szczepienia ze środków samorządów terytorialnych oraz przez świadczeniobiorców.

**Udziały w rynku**

Założono, że szczepionka Gardasil będzie posiadać [redacted] udziałów w populacji docelowej.

**6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy****Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	ok. [redacted]**	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

\* [redacted]

\*\*Zgodnie z BIA Wnioskodawcy, rozdz. 2.1.3: [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Gardasil i refundacja spowoduje wydatków płatnika publicznego w

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

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



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

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Populacja w analizach nie jest zgodna z populacją określoną we wniosku refundacyjnym. Wskazanie wnioskowane jest zgodnie z wskazaniem zarejestrowanym – szczepionka może być stosowana u osób w wieku od 9 lat. Wnioskodawca w ramach analizy BIA założył jednak, że objęta szczepieniami zostanie populacja kobiet (dziewcząt) w wieku 9+. Nie uzasadniono wystarczająco wyłączenia populacji mężczyzn (chłopców). Należy zaznaczyć, że technologia opcjonalna – szczepionka Cervarix została objęta refundacją w listopadzie bieżącego roku we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Ponadto, stosowanie szczepień przeciwko HPV w populacji mężczyzn jest dopuszczalne przez wytyczne, ekspertów klinicznych oraz jest raportowane w Polsce. Zgodnie z danymi zebranymi w biuletynach NIZP-PZH oraz GIS dotyczących szczepień ochronnych w Polsce według danych za 2019 r. najwyższą wyszczepialność (częściową lub pełną) przeciwko HPV osiągnięto w grupie wiekowej 10-14 lat – zaszczepiono 18 076 osób, co stanowiło 63% udziału względem wszystkich zaszczepionych ogółem. Odsetek zaszczepionych dziewcząt we wszystkich grupach wiekowych łącznie był wyższy niż chłopców i stanowił 83% wszystkich szczepień.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji, wynikający z okresu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Gardasil w ramach refundacji aptecznej [REDAKTOWANE]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca założył arbitralnie, że udział szczepionki Gardasil w rynku wyniesie [REDAKTOWANE].
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd	Szczepionka Cervarix została objęta refundacją 1 listopada 2021 r. zatem brak jest danych NFZ pozwalających na weryfikację przyszłej sprzedaży.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	[REDAKTOWANE]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/NIE	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową – wartości skrajnych w ramach której testowano wpływ zmienności odsetka zaszczepionych dziewcząt. [redacted] [redacted] Analizę wrażliwości (AW) uznano za niewystarczającą z uwagi na brak przetestowania parametrów takich jak m.in. udział szczepionki Gardasil w rynku czy uwzględnienie populacji chłopców (mężczyzn) lub komentarza przedstawiającego uzasadnienie odstąpienia od przeprowadzenia pełniejszej AW.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

1. *Ograniczeniem niniejszej analizy jest konieczność oszacowania, jaki będzie poziom zaszczepienia populacji docelowej po wprowadzeniu refundacji. W analizie wykorzystano dane dotyczące innych szczepień nieobjętych PSO i adresowanych do niemal całej populacji Polski, tj. szczepień przeciwko wirusowi grypy. Konieczność dopłat pacjentów do szczepionek przeciw HPV pozwala wnioskować, że skłonność do przyjęcia szczepienia będzie ograniczona.*

*Jednocześnie warto podkreślić, że ze względu na uwarunkowania prawne, tj. fakt objęcia już refundacją produktu Cervarix, ewentualnie wyższa stopa zaszczepienia w niewielkim stopniu przekłada się na koszty inkrementalne z perspektywy NFZ. Wyższe zainteresowanie szczepieniami podnosi także koszty w scenariuszu istniejącym.*

#### Komentarz analityka Agencji:

Nie odnaleziono adekwatnych danych pozwalających na weryfikację czy przyjęte przez Wnioskodawcę założenie jest prawidłowe. W analizach nie przedstawiono dowodów, które pozwalałyby stwierdzić czy istnieje zależność pomiędzy skłonnością do szczepień na grypę a szczepieniami przeciwko wirusowi HPV.

Z uwagi na powyższe zdecydowano się przedstawić obliczenia własne dla wariantu alternatywnego (szczegóły: rozdz. 6.3.3).

Szczepienia przeciwko HPV wprowadzono we Francji w 2006 r., odnotowany poziom wyszczepialności ulegał zmianom, w 2020 r. odsetek zaszczepionych dziewcząt w wieku 15 lat wyniósł odpowiednio 41% oraz 33% dla pierwszej i ostatniej dawki<sup>45</sup>. Dane dla Księstwa Monako nie są raportowane.

Warto również zauważyć, że w przypadku programów szczepień przeciwko HPV w pełni refundowanych wyniki są zróżnicowane i zależą od wielu czynników. Zgodnie z danymi WHO/UNICEF w 2019 r. średni odsetek zaszczepionych wyniósł 67% dla pierwszej dawki oraz 53% dla dawki końcowej. Tylko 5 (6% krajów) osiągnęło wyszczepialność dawką końcową na poziomie wyższym niż 90%, w 22 krajach (22%) odsetek zaszczepionych wyniósł równo lub powyżej 75%, natomiast dla 35 (40%) krajów odnotowana wyszczepialność dla dawki końcowej wyniosła 50% lub mniej (Bruni 2021).

#### Ograniczenia dodatkowe:

1. Populacja uwzględniona w analizie jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana – uwzględniono wyłącznie populację kobiet. Wniosek dotyczy objęcia refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Według ChPL Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat. Należy zaznaczyć, że technologia alternatywna tj. szczepionka Cervarix od 1 listopada bieżącego roku jest refundowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, zatem również w populacji mężczyzn. Ponadto, stosowanie szczepień przeciwko HPV w populacji mężczyzn jest dopuszczalne przez wytyczne, ekspertów klinicznych oraz jest raportowane w Polsce.
2. Wnioskodawca zakłada, że szczepionka Gardasil będzie przyjmowana w dwóch dawkach dla populacji w wieku do 13 lat oraz trzech dawkach dla populacji w wieku i powyżej 14 lat. W przypadku szczepionki

<sup>45</sup> WHO. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage.

<https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/hpv.html?CODE=FRA&ANTIGEN=&YEAR=> (dostęp: 05.11.2021 r.).

Cervarix założono, że schemat dawkowania to 2 dawki w populacji w wieku 9-14 lat oraz 3 dawki dla populacji 15 lat i wyżej. Oba założenia są zgodne z zapisami ChPL ww. leków. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z Charakterystykami Produktów leczniczych przyjęcie schematu 3-dawkowego jest również możliwe dla osób w wieku 9-13 lat dla szczepionki Gardasil oraz dla osób w wieku 9-14 lat w przypadku szczepionki Cervarix.

3. Arbitralnie założono, że udział szczepionki Gardasil wyniesie [redacted]. Poniżej przedstawiono uzasadnienie  
Wnioskodawcy: (...)

[redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił adekwatnych danych pozwalających na weryfikację udziału w rynku technologii wnioskowanej. Należy zaznaczyć, że Gardasil chroni przed czterema typami wirusa i [redacted]

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową – wartości skrajnych w ramach której testowano wpływ zmienności odsetka zaszczepionych dziewcząt. Dodatkowo uwzględniono scenariusz, w którym szczepionki przeciw HPV są refundowane [redacted]. Przeprowadzono łącznie 3 scenariusze (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 3.5).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [redacted]

Przyjęcie wariantu maksymalnego populacji (odsetek zaszczepionych: 15,1%) wiązało się ze [redacted]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Z uwagi na ograniczenia danych wejściowych wnioskodawcy związane z zawężeniem populacji docelowej względem wskazań objętych wnioskiem refundacyjnym oraz poziomem wyszczepialności, zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowych obliczeń własnych i przedstawienia wariantu alternatywnego analizy wpływu na budżet.

W oparciu o opinie ekspertów dokonano oszacowania alternatywnego wariantu liczebności populacji docelowej dla populacji chłopców i dziewcząt w wieku 9-17 lat. Przyjęto konserwatywnie poziom wyszczepialności odnotowany we Francji w 2020 r. oraz założono, że stosunek szczepionych chłopców do dziewcząt wyniesie 1:1 (szczegóły Tabela 47 oraz rozdz. 3.3). W obliczeniach uwzględniono dwuletni horyzont czasowy.

Przyjęty wariant – ograniczenie wieku zgodny z opiniami ekspertów, uwzględnienie populacji mężczyzn oraz wyższego poziomu wyszczepialności względem wariantu podstawowego wiązało się z około [redacted] wzrostem populacji docelowej w dwuletnim horyzoncie czasowym oraz ponad [redacted] wzrostem wydatków inkrementalnych ([redacted]).

Należy zaznaczyć, że wytyczne kliniczne jako grupę docelową wskazują zarówno dziewczęta, jak i chłopców w wieku od 9 do 26 lat. W opracowaniu NIZP-PZH 2019 również raportowano szczepienia w starszych grupach wiekowych tj. 15-19 oraz 20+. W niniejszym opracowaniu, odstąpiono od obliczeń własnych w dodatkowych grupach wiekowych z uwagi na to, że z perspektywy NFZ koszty różniące wystąpią w populacji 14-latków – Gardasil w tej grupie jest zalecany w schemacie 3-dawkowym, natomiast Cervarix w schemacie 2-dawkowym. W 2022 r. maksymalne wydatki inkrementalne ponoszone przez NFZ, przy założeniu 100% udziałów w rynku

preparatu Gardasil oraz 100% wyszczepialności w grupie 14-letnich chłopców i dziewcząt, mogą wynieść [redacted]

**Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem opinii ekspertów klinicznych. Perspektywa płatnika publicznego**

Wariant z uwzględnieniem opinii ekspertów klinicznych				
Perspektywa NFZ [mln zł]				Źródła i założenia
Rok	2022	2023	2022-2023	
Scenariusz Istniejący	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 30.06.2021). Populacja: Chłopcy i dziewczęta w wieku 9-17 lat Założenie: Wyszczepialność na poziomie uzyskanym przez Francję w populacji dziewcząt w wieku 15 lat: 41% (przyjęto taki sam odsetek zaszczepionych dla pierwszej i kolejnych dawek). Ten poziom zaszczepionych w populacji chłopców i dziewcząt. Liczebność populacji, u której technologia wnioskowana będzie stosowana (założono, że cała skłonna do przyjęcia szczepień populacja zostanie objęta szczepieniami w I roku): – 2022: 729 473 – 2023: 78 094 Grupa limitowa: [redacted] [redacted] Udział Gardasilu w rynku: [redacted]
Scenariusz Nowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Wydatki Inkrementalne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepionki Gardasil przeciw HPV.

Należy zwrócić uwagę, że wniosek dotyczy refundacji w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj. w populacji osób w wieku od 9 lat. Natomiast wnioskodawca zawęził populację docelową względem populacji wnioskowanej i założył szczepienie w populacji kobiet (dziewcząt) w wieku równym lub powyżej 9 lat. Założona w analizie wyszczepialność została oparta o odsetek zaszczepionych w Polsce przeciwko grypie w populacji ogólnej (4,12%).

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Gardasil spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego w [redacted].

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ zmienności odsetka zaszczepionych dziewcząt. Dodatkowo uwzględniono scenariusz, w którym szczepionki przeciw HPV są refundowane [redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [redacted]

Przyjęcie wariantu maksymalnego wiązało się ze [redacted]

Głównymi ograniczeniami analizy są niepewność związana z przyszłym odsetkiem zaszczepionych, wielkość udziału w rynku szczepionki Gardasil oraz brak uwzględnienia populacji mężczyzn w oszacowaniach. W analizach nie przedstawiono dowodów, które pozwalałyby stwierdzić czy istnieje zależność pomiędzy skłonnością do szczepień na grypę a szczepieniami przeciwko wirusowi HPV.

Z uwagi na powyższe przeprowadzono obliczenia własne i przyjęto wariant alternatywny – uwzględniający ograniczenie wieku zgodny z opiniami ekspertów, populację mężczyzn oraz wyższy poziom wyszczepialności względem wariantu podstawowego analizy. Przyjęcie wariantu alternatywnego wiązało się z około [redacted] wzrostem populacji docelowej w dwuletnim horyzoncie czasowym oraz ponad [redacted] wzrostem wydatków inkrementalnych ([redacted]) ponoszonych przez płatnika publicznego.

Z perspektywy NFZ koszty różniące szczepień wystąpią w populacji 14-latków – Gardasil w tej grupie jest zalecany w schemacie 3-dawkowym, natomiast Cervarix w schemacie 2-dawkowym. W 2022 r. maksymalne koszty inkrementalne ponoszone przez NFZ (przy założeniu 100% udziałów w rynku preparatu Gardasil oraz 100% wyszczepialności w grupie 14-letnich chłopców i dziewcząt) mogą wynieść ok. [REDACTED].

Należy zaznaczyć, że w przypadku włączenia szczepionki Gardasil [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto, z uwagi na krótki horyzont czasowy nie uwzględniono efektów szczepień.

W 2021 r. przedmiotem oceny Agencji była szczepionka Cervarix, [REDACTED]

[REDACTED] Podczas oceny produktu leczniczego Cervarix żadna ze szczepionek nie była refundowana przez NFZ oraz nie były opublikowane założenia odnoszące się do strategii MZ dot. finansowania szczepień przeciwko HPV.

Należy zauważyć, że przygotowano projekt ustawy o *zmianie ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi oraz niektórych innych ustaw*, umożliwiający Ministrowi Zdrowia na zakup szczepionek zalecanych w PSO na zasadach przyjętych dla szczepień obowiązkowych i ich realizację w punktach szczepień podstawowej opieki zdrowotnej oraz udostępnienie nieodpłatnie. W przypadku finansowania szczepionek przeciwko HPV przez MZ, wydatki płatnika publicznego będą niższe.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że wyniku wygaśnięcia praw ochrony patentowej nastąpi obniżenie limitu finansowania, które wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników produktów leczniczych zawierających substancje czynne: paliwizumab, tocilizumab dazatynibu, omalizumab, ekulizumab, sorafenib, brentuksymab vedotin, alemtuzumab, certolizumab pegol, trastuzumab emtanzyny, ranibizumab, pertuzumab, natalizumab i panitumumabum, ipilimumabum, alglucosidasum alfa, sekukinumab, octocog alfa, agalsidasum beta oraz sunitynibum.

*W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Ustawa refundacyjna 2011]. Jednocześnie mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika, oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem niniejszej analizy. W analizie założono jednak, że zgodnie z obserwowaną dotychczas praktyką negocjacyjną możliwe jest uzyskanie nawet 50% redukcji cen, co też zostało wykorzystane w założeniach niniejszej analizy.*

Przyjęcie powyższego założenia pozwoli na wygenerowanie [redacted] Uwolnione środki pozwolą [redacted]

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

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.10.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Cervarix*, *Gardasil*, *Silgard*, *hpv vaccination*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono zalecenia HAS (Francja), HCN (Holandia), HIQA (Irlandia), PBAC (Australia), PHARMAC (Nowa Zelandia), NIPH (Norwegia) i GHCS & FJC (Niemcy). Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną dla produktów Gardasil/Gardasil 9 (PTAC), 4 aktualne pozytywne rekomendacje dla produktu Cervarix (HAS, HCN, PBAC, NIPH), 1 zalecenie zastąpienia szczepionek dwu- i czterowalentnych szczepionką dziewięciowalentną (HIQA), oraz 2 rekomendacje bez wskazania na konkretny rodzaj szczepionki (GHCS & FJC i HCN).

We Francji Gardasil jest finansowany od 2007 r., obecnie za odpłatnością 100% i stosowany w profilaktyce zakażeń i zmian chorobowych wywołanych niektórymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 11-14 lat i kobiet przed ukończeniem 20 r.ż. Jednocześnie zalecane jest preferencyjne stosowanie szczepionki Gardasil 9, ponieważ zapewnia ochronę przed dziewięcioma genotypami HPV, podczas gdy szczepionka Gardasil zawiera cztery, a szczepionka Cervarix – dwie. Dodatkowo tylko szczepionki Gardasil i Gardasil 9 są zalecane mężczyznom homoseksualnym oraz dzieciom i młodzieży z obniżoną odpornością obojga płci.

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

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

Australijski PBAC zalecił refundację Gardasil w 2006 r. u dziewcząt w wieku 12-18 lat. W 2011 r. PBAC zalecił rozszerzenie narodowego programu szczepień o szczepionkę czterowalentną Gardasil u chłopców w wieku 12-13 lat a także u chłopców 2 lata starszych przez 2 lata, aby „nadrobić” wyszczepialność. Rekomendacja PBAC z 2019 roku zaleca Gardasil 9 w schemacie dwudawkowym dla dzieci w wieku 12-13 lat w ramach szczepień szkolnych. Szczepionka ma zastąpić obecny schemat szczepień 3-dawkowych 4vHPV. PBAC zwraca uwagę na ograniczenia w dowodach klinicznych, w tym na brak randomizowanego, kontrolowanego badania porównującego bezpośrednio 2-dawkowy schemat szczepionki 9vHPV ze schematem 3-dawkowej szczepionki 4vHPV w badanej populacji (badanie przeprowadzono na dorosłych kobietach). ICER dla 3-dawkowego 9vHPV versus 3-dawkowy schemat szczepień 4vHPV wynoszący: 15 000 USD / QALY – 45 000 USD / QALY został uznany za akceptowalny.

Rekomendacje nowozelandzkiego PHARMAC w 2013 r. zalecały stosowanie Gardasil u chłopców w wieku 11-19 lat, u mężczyzn homoseksualnych w wieku od 9 do 26 lat, oraz u dziewczynek od 11 roku życia. Według Komitetu pomimo skuteczności szczepienie za pomocą Gardasil nie jest opłacalne w grupie chłopców, gdyż korzystają oni z ochrony stadnej. Według zaleceń z 2016 r., od roku 2017 r. Gardasil zostanie zastąpiony szczepionką 9-walentną (Gardasil 9).



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

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

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla szczepionek HPV.**

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

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

Organizacja, rok	Szczepionka	Treść i uzasadnienie
		(badanie przeprowadzono na dorosłych kobietach). ICER dla 3-dawkowego 9vHPV versus 3-dawkowy schemat szczepień <b>4vHPV</b> w wysokości 15 000 USD / QALY – 45 000 USD / QALY był akceptowalny.
<b>PTAC 2013/ PHARMAC 2014/2015/2016 Nowa Zelandia</b>	<b>Gardasil/ Gardasil 9</b>	<p><u>Zalecenia 2013</u>: PTAC zaleca, aby <b>Gardasil</b> była dostępna dla chłopców w wieku 11-19 lat, a dla mężczyzn homoseksualnych w wieku od 9 do 26 lat, a u dziewczynek od 11 roku życia. Szczepienie przeciwko wirusowi HPV jest skuteczne i opłacalne dla dziewcząt; jednakże, chociaż jest skuteczne w przypadku chłopców, nie jest opłacalne dla tej grupy. Komitet zauważył, że jeśli odsetek dziewcząt zaszczepionych wynosi około 80%, to opłacalność szczepień chłopców jest niska, ponieważ chłopcy korzystają z ochrony stadnej.</p> <p><u>Zalecenia 2014</u>: Od 1 lipca 2014 maksymalnie 3 dawki szczepionki będą dostępne dla dziewcząt poniżej 20 roku życia, osób poniżej 26 lat z HIV i u pacjentów po przeszczepach.</p> <p><u>Zalecenia 2015</u>: Dodatkowa dawka dla pacjentów w wieku poniżej 26 lat po chemioterapii.</p> <p><u>Zalecenia 2016</u>: Od 2017 roku dostęp finansowany zostanie poszerzony o osoby w wieku do 26 lat. Dla dzieci w wieku 14 lat i młodszych finansowany będzie schemat dwudawkowy. Dla osób w wieku 15-26 lat włącznie zostanie sfinansowany schemat trzech dawek. 4-walentna (<b>Gardasil</b>) szczepionka przeciw HPV zostanie zastąpiona 9-walentną (Gardasil 9) szczepionką. Kobiety, które rozpoczęły schemat trzech dawek 4-walentnego <b>Gardasilu</b>, będą mogły uzupełnić pozostałe dawki w 2017 r.</p>
<b>GHCS &amp; FJC 2007/2018</b>	Nie określono	<p><u>Zalecenia 2007</u>: Szczepienie przeciwko HPV wpisane do kalendarza szczepień, dla 12-17 letnich dziewcząt.</p> <p>Zalecenie podania 3 dawek szczepionki.</p> <p><u>Aktualizacja 2018</u> – G-BA podjęła decyzję, że koszt szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) będzie w przyszłości objęty ustawowym ubezpieczeniem zdrowotnym dla wszystkich dzieci w wieku od 9 do 14 lat. Dodatkowo w czerwcu 2018 opublikowano zalecenie, aby chłopcy w wieku od 9 do 14 lat byli również szczepieni przeciwko HPV.</p>
<b>NIPH 2018 Norwegia</b>	Cervarix	Szczepionka przeciwko wirusowi HPV jest oferowana dziewczętom w 7 klasie od roku szkolnego 2009/2010. Od jesieni 2018 roku szczepionka jest dostępna także dla chłopców. Jest dostępna bezpłatnie w ramach programu szczepień dziecięcych dla dziewcząt w wieku do 20 lat i chłopców urodzonych w 2006 roku lub później.

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





## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.09.2021 r., znak PLR.4500.2857.2021.3.RBO (data wpływu do AOTMiT: 06.09.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana), zawiesina do wstrzykiwań, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml + 2 igły, kod GTIN: 00191778016130

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

Według ChPL: Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia:

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

- brodawek narządów płciowych (kłykciny kończyste) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

### Problem zdrowotny

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

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

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

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

### Alternatywne technologie medyczne

Szczepienia przeciwko HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych na 2022 r. w Polsce, ale niefinansowanych w ramach PSO, szczególnie osobom od ukończenia 9 roku życia w celu uodpornienia przeciw chorobom wywołanym przez określone typy wirusa HPV. Rekomenduje się przeprowadzanie szczepień w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej i zaleca ich realizację w ramach programów profilaktyki zdrowotnej. Według

PTKiPSZM z 2018 r. i PTGO z 2017 r. szczepienie przeciwko HPV stanowi zalecany element profilaktyki pierwotnej, również bez wskazania na płeć czy wiek.

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

Obecnie oprócz ocenianej interwencji, tj. szczepionki 4-walentnej Gardasil (skierowanej przeciwko serotypom: 6, 11, 16, 18), dostępne są: szczepionka 2-walentna Cervarix (przeciwko zakażeniom HPV typami 16 i 18), oraz 9-walentna Gardasil9 (skierowana przeciwko serotypom: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Zgodnie z obwieszczeniem Ministra z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2021 poz. 82), obecnie przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) finansowana ze środków publicznych w Polsce jest szczepionka Cervarix. Szczepionka Cervarix jest objęta refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj. w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u osób od ukończenia 9. roku życia.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy głównej włączono 13 badań pierwotnych dotyczących:

Analizy skuteczności eksperymentalnej:

- 4vHPV (Gardasil) vs brak szczepienia: P007, P013, P015, P019, V501-041, Yoshikawa 2013.

Analizy bezpieczeństwa:

- 4vHPV (Gardasil) vs brak szczepienia: P007, P013, P015, P019, P023, P046, V501-041, NCT01489527, Yoshikawa 2013.
- 4vHPV (Gardasil) vs 2vHPV (Cervarix): NCT00956553, NCT00423046 (Einstein 2009, Einstein 2011, Einstein 2014a, Einstein 2014b), NCT01462357 (Leung 2015, Leung 2018), Nelson 2013.

Analizy immunogenności:

- 4vHPV (Gardasil) vs brak szczepienia: P007, P023, P046.
- 4vHPV (Gardasil) vs 2vHPV (Cervarix): NCT01462357 (Leung 2015, Leung 2018), NCT00956553, NCT00423046 (Einstein 2009, Einstein 2011, Einstein 2014a, Einstein 2014b).

Ponadto do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 22 badania<sup>46</sup> dotyczących efektywności, bezpieczeństwa lub immunogenności szczepienia czterowalentną szczepionką przeciw HPV w populacji dziewcząt i kobiet w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

- 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), Kjaer 2021 (Dania).
- 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).

Przedstawiono również wnioski z 4 przeglądów systematycznych:

<sup>46</sup> W AKL wnioskodawcy przedstawiono opis 21 badań. Dodatkowo w aneksie przekazanym wraz odpowiedzią na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych przedstawiono wyniki badania Kjaer 2021.

- Aldakak 2021 – przegląd mający na celu określenie różnic pomiędzy płciami pod względem immunogenności 4-walentnej szczepionki przeciw HPV (Gardasil), obejmujący badania RCT i kontrolowane badania kliniczne;
- Bergman 2019: przegląd dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych szczepionek przeciw HPV, w tym Gardasilu, u dziewcząt/kobiet i chłopców/mężczyzn, obejmujący wyłącznie badania RCT;
- Gonçalves 2014 – przegląd dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych szczepionek przeciw HPV, w tym Gardasilu, u dziewcząt/kobiet, obejmujący wyłącznie badania RCT;

Ogawa 2017 – przegląd dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych szczepionek przeciw HPV, w tym Gardasilu w populacji zdrowych młodych kobiet

W badaniach RCT porównujących Gardasil z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia chorób szyjki macicy dowolnego stopnia związanych z zakażeniem: HPV-6/11/16/18 (różnica istotna statystycznie w czterech z sześciu badań i wynik metaanalizy), HPV-6, HPV-18. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia chorób szyjki macicy dowolnego stopnia związanych z zakażeniem HPV-11 (jedno badanie).

W badaniach RCT porównujących Gardasil z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia następujących punktów końcowych: zmiany CIN1+ związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18, zmiany CIN2+ związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18, zmiany CIN3+ związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18, zmiany AIS związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18.

Dla punktu końcowego choroby szyjki macicy wysokiego stopnia (zmiany CIN2, CIN3, AIS, rak szyjki macicy) związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18 różnica na korzyść grupy przyjmującej Gardasil osiągnęła istotność statystyczną w jednym z trzech badań.

Liczne badania kliniczne i obserwacyjne potwierdzają skuteczność szczepionek przeciwko HPV, w tym Gardasilu, w zapobieganiu zdarzeniom związanych z zakażeniem HPV, w tym skuteczność w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, wskazywanych przez ekspertów. Należy zwrócić jednak uwagę, że choć przybywa danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepień przeciw HPV, to pochodzą one maksymalnie z kilkunastoletnich okresów obserwacji, co związane jest ze stosunkowo niedawnym, jak na charakter choroby, zatwierdzeniem szczepionek przeciw HPV (szczepionka czterowalentna – FDA 2006, szczepionka dwuwalentna – FDA 2009, szczepionka 9-walentna FDA 2014, Askandar 2020). Natomiast w dalszym ciągu ograniczona jest dostępność danych długoterminowych potwierdzających skuteczność szczepionek przeciw HPV w zapobieganiu rozwojowi choroby inwazyjnej,

Przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe potwierdzają skuteczność szczepionki Gardasil w populacji dziewcząt od 9 r.ż. i młodych kobiet, natomiast brak jest danych w zakresie skuteczności względem jedynej obecnie refundowanej szczepionki w Polsce, tj. Cervarixu. Dostępne badania RCT porównujące bezpośrednio szczepionkę Gardasil i szczepionkę Cervarix dotyczą jedynie bezpieczeństwa tych szczepionek.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu P019 obejmującym kobiety w wieku 24-45 lat odnotowano wyższe ryzyko zgonów w grupie przyjmującej Gardasil w porównaniu do grupy placebo/brak szczepienia przeciwko HPV dla 48-miesięcznego okresu obserwacji - różnica istotna statystycznie dla parametru RD, nie osiągnęła istotności statystycznej dla parametru OR. W pozostałych badaniach RCT obejmujących zarówno dziewczynki i kobiety do 26 r.ż. (P046: 9-26 lat, Yoshikawa 2013: 18-26 lat, P013: 16-24 lat, P015: 15-26 lat) jak i nieco starszą grupę (V501-041: kobiety w wieku 20-45 lat) nie zaobserwowano istotnych różnic w liczbie zgonów występujących między grupami dla okresów obserwacji 15 dni, 30-36 miesięcy, 90 miesięcy w zależności od badania.

W badaniach RCT porównujących Gardasil z placebo/brakiem szczepienia przeciwko HPV, zarówno w badaniach z krótkim okresem obserwacji (14-15 dni) jak i w badaniach z długim okresem obserwacji (od 30 do 48 miesięcy), nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia: przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych.

W badaniach RCT dla porównania Gardasil vs Cervarix, w 7-dniowym okresie obserwacji wykazano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia bólu w miejscu wstrzyknięcia, silnego bólu w miejscu wstrzyknięcia, obrzęku w miejscu wstrzyknięcia (różnica istotna statystycznie w dwóch z trzech badań i w metaanalizie), bólu głowy 3. stopnia (różnica istotna statystycznie w jednym z trzech badań), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (różnica istotna statystycznie w jednym z trzech badań), ból stawów 3. stopnia (różnica istotna statystycznie w jednym z trzech badań i w metaanalizie), ból mięśniowy (różnica istotna statystycznie w jednym z trzech badań



i w metaanalizie), wysypka (różnica istotna statystycznie w jednym z trzech badań i w metaanalizie), zaczerwienienia, pokrzywka. Ponadto wynik metaanalizy wykazał istotnie statystycznie niższe ryzyko bólu głowy (w poszczególnych badaniach różnice nie osiągnęły istotności statystycznej).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkiego obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, gorączki, zaburzeń żołądkowo-jelitowych 3. stopnia, bólu mięśniowego 3. stopnia, wysypki, wysypki 3. stopnia.

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

AE zawiera wiele ograniczeń, stąd oszacowane wartości ICUR dla porównania Gardasil vs brak szczepień/Cervarix cechują się niską wiarygodnością. Do AE nie załączono dokumentu elektronicznego, stąd niemożliwa była weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy, danych wejściowych do modelu ani uzyskanych wyników. Należy podkreślić, że dostarczenie przez wnioskodawcę modelu możliwego do zweryfikowania przez Agencję, czy to w postaci dokumentu elektronicznego, czy to poprzez udostępnienie loginu i hasła do modelu dostępnego online jest jednym z kluczowych wymagań dotyczących analizy ekonomicznej. Bez modelu ekonomicznego niemożliwa jest weryfikacja wyliczeń przedstawionych w ramach analizy ekonomicznej ani modyfikacja żadnego z wykorzystanych w tych wyliczeniach parametrów, aby sprawdzić wpływ przyjętych założeń na wyniki.

CUA nie jest wystarczająco uzasadniona biorąc pod uwagę brak przedstawienia dokładnych źródeł parametrów dot. skuteczności w AE oraz wyniki AKL wskazujących na przewagę Gardasil względem Cervarix tylko w zakresie krótkoterminowego bezpieczeństwa.

Koszty leczenia raka szyjki macicy i kłykcin kończystych przyjęte w AE Gardasil oparto o wycenę procedur NFZ i są one kilkukrotnie wyższe niż w AE Cervarix uwzględniającej dane o rzeczywistych kosztach ponoszonych przez NFZ: Brak uwzględnienia rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ, może w tym wypadku skutkować zawyżeniem kosztów leczenia raka szyjki macicy i kłykcin kończystych, a przez to zapobieganie przez Gardasil powstawaniu tych zmian może się wydawać bardziej opłacalne niż ma to miejsce w rzeczywistości.

Ogromne wątpliwości budzi też przyjęty poziom wyszczepialności w AE, który także ma wpływ na uzyskane wyniki. Należy zauważyć, że m.in. w ocenie ekspertów odsetek osób u których produkt leczniczy Gardasil zostałby zastosowany po objęciu refundacją stanowi 60-100%. Z powyższych względów bardziej zasadne wydaje się przyjęcie wyższego odsetka wyszczepialności. Należy podkreślić, że brak przedłożenia modelu elektronicznego skutkuje brakiem możliwości przetestowania alternatywnego poziomu wyszczepialności.

Niepewnością obarczone są także przyjęte wartości użyteczności stanów zdrowia, zarówno w analizie podstawowej (nie zostały zaktualizowane i pochodzą z AE Silgard 2013) jak i w analizie wrażliwości (niższe niż w AE Cervarix 2021 i AWA Silgard 2013 i mało wiarygodne). Należy także zwrócić uwagę na oszacowania efektów zdrowotnych w AE

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Gardasil spowoduje [ ] wydatków płatnika publicznego w [ ] [ ]

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ zmienności odsetka zaszczepionych dziewcząt. Dodatkowo uwzględniono scenariusz, w którym szczepionki przeciw HPV są refundowane [ ]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [ ]

Przyjęcie wariantu maksymalnego wiązało się ze [ ]

Głównymi ograniczeniami analizy są niepewność związana z przyszłym odsetkiem zaszczepionych, wielkość udziału w rynku szczepionki Gardasil oraz brak uwzględnienia populacji mężczyzn w oszacowaniach. W analizach nie przedstawiono dowodów, które pozwalałyby stwierdzić czy istnieje zależność pomiędzy skłonnością do szczepień na grupę a szczepieniami przeciwko wirusowi HPV.

Z uwagi na powyższe przeprowadzono obliczenia własne i przyjęto wariant alternatywny – uwzględniający ograniczenie wieku zgodny z opiniami ekspertów, populację mężczyzn oraz wyższy poziom wyszczepialności względem wariantu podstawowego analizy. Przyjęcie wariantu alternatywnego wiązało się z około [ ] wzrostem populacji docelowej w dwuletnim horyzoncie czasowym oraz ponad [ ] wzrostem wydatków inkrementalnych ( [ ] ) ponoszonych przez płatnika publicznego.

Z perspektywy NFZ koszty różniące szczepień wystąpią w populacji 14-latków – Gardasil w tej grupie jest zalecany w schemacie 3-dawkowym, natomiast Cervarix w schemacie 2-dawkowym. W 2022 r. maksymalne koszty inkrementalne ponoszone przez NFZ (przy założeniu 100% udziałów w rynku preparatu Gardasil oraz 100% wyszczepialności w grupie 14-letnich chłopców i dziewcząt) mogą wynieść ok. [ ]

Należy zaznaczyć, że w przypadku włączenia szczepionki Gardasil [ ] wpływ odsetka zaszczepionych na wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego [ ] w stosunku do wydatków całkowitych. Ponadto, z uwagi na krótki horyzont czasowy nie uwzględniono efektów szczepień.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną dla produktów Gardasil/Gardasil 9 (PTAC), 4 aktualne pozytywne rekomendacje dla produktu Cervarix (HAS, HCN, PBAC, NIPH), 1 zalecenie zastąpienia szczepionek dwu- i czterowalentnych szczepionką dziewięciowalentną (HIQA), oraz 2 rekomendacje bez wskazania na konkretny rodzaj szczepionki (GHCS & FJC i HCN).

We Francji Gardasil jest dostępny za odpłatnością 100% i stosowany w profilaktyce zakażeń i zmian chorobowych wywołanych niektórymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 11-14 lat i kobiet przed ukończeniem 20 r.ż. Jednocześnie zalecane jest preferencyjne stosowanie szczepionki Gardasil 9, ponieważ zapewnia ochronę przed dziewięcioma genotypami HPV. Dodatkowo tylko szczepionki Gardasil i Gardasil 9 są zalecane mężczyznom homoseksualnym oraz dzieciom i młodzieży z obniżoną odpornością obojga płci. W Holandii Gardasil (razem z Cervarix) jest refundowany od 2010 roku u dziewcząt, w 2019 roku HCN zalecił, aby dzieci obu płci były zaszczepione blisko ich dziewiątych urodzin (bez wskazania na konkretne szczepionki). Dodatkowo zalecił stworzenie programu szczepień uzupełniających dla osób do 26. roku życia (chłopcy i mężczyźni, którzy nigdy nie zostali uwzględnieni w programie oraz wszystkie dziewczęta i kobiety, które odmówiły wcześniej szczepienia). Irlandzki HIQA zalecił w 2008 refundację szczepionek Cervarix i Gardasil dziewcząt w wieku 12 lat, dodatkowo w 2018 zalecił Gardasil 9 do stosowania u dzieci obojga płci. Australijski PBAC zaleca

Gardasil 9 w schemacie dwudawkowym dla dzieci w wieku 12-13 lat w ramach szczepień szkolnych. Szczepionka ma zastąpić obecny schemat szczepień 3-dawkowych 4vHPV.

Rekomendacje nowozelandzkiego PHARMAC w 2013 r. zalecały stosowanie Gardasil u chłopców w wieku 11-19 lat, u mężczyzn homoseksualnych w wieku od 9 do 26 lat, oraz u dziewczynek od 11 roku życia. Według Komitetu pomimo skuteczności szczepienie za pomocą Gardasil nie jest opłacalne w grupie chłopców, gdyż korzystają oni z ochrony stadnej. Według zaleceń z 2016 r., od roku 2017 r. Gardasil zostanie zastąpiony szczepionką 9-walentną (Gardasil 9). Z kolei niemiecki GHCS & FJC w swoich zaleceniach nie wskazuje konkretnej szczepionki, odnalezione zalecenia z 2018 r. dotyczą podania 3 dawek szczepionki przeciw HPV u dzieci obojga płci w wieku od 9 do 14 lat w ramach ubezpieczenia zdrowotnego. W Norwegii od 2008 r. w ramach programu szczepień finansowany jest Cervarix (100%) u dziewcząt (od 2009 r.) i u chłopców (od 2018 r.).

#### **Uwagi dodatkowe**



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 50. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>Populacja uwzględniona w analizach jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Wniosek dotyczy objęcia refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Według ChPL Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV);</li> <li>- brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.</li> </ul> <p>Tymczasem w analizie klinicznej (AKL) populację docelową ograniczono do dziewcząt w wieku od 9 lat. Ponadto, w analizie wpływu na budżet (BIA) i analizie ekonomicznej (AE) założono refundację wyłącznie w populacji kobiet w wieku od 9 do 26 r.ż. Analizy wnioskodawcy powinny obejmować całą wnioskowaną populację.</p> <p>Oprócz wskazanej wyżej niespójności przedłożonych analiz w zakresie populacji docelowej, należy także zwrócić uwagę na niespójność AKL, AE i BIA w zakresie uwzględnionych komparatorów – w BIA nie uwzględniono możliwej refundacji szczepionki Cervarix.</p> <p>W świetle powyższych uwag, analizy wnioskodawcy nie spełniają następujących wymagań minimalnych:</p> <p><b>§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia,</b>  <b>§ 5 ust. 2 pkt 1–6 Rozporządzenia,</b></p>	NIE	<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>Populacja uwzględniona w analizach jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Wniosek dotyczy objęcia refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Według ChPL Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV);</li> <li>- brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.</li> </ul> <p>Tymczasem w analizie klinicznej (AKL) populację docelową ograniczono do dziewcząt w wieku od 9 lat. W analizie wpływu na budżet (BIA) założono refundację wyłącznie w populacji kobiet w wieku od 9 do 26 r.ż.. Podobne założenie przedstawiono w analizie ekonomicznej (AE), aczkolwiek wyniki w AE wskazują, że uwzględniono w analizie zarówno kobiety i jak i mężczyźni. Wszystkie analizy wnioskodawcy powinny obejmować całą wnioskowaną populację, tj. populację wymienioną we wniosku refundacyjnym, która jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem i nie zawiera ograniczeń dotyczących płci ani górnej granicy wieku. Należy zwrócić uwagę, że populację determinuje wskazanie zawarte we wniosku refundacyjnym i to ono jest podstawą oceny Agencji. Wniosek dotyczy refundacji we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, a nie refundacji w zawężonym wskazaniu przedstawionym w APD wnioskodawcy.</p>	Częściowo uzupełniono	<p>Nie uwzględniono całej populacji zgodnej z ChPL w AKL i BIA. Według wnioskodawcy: (...) <i>Podjęcie przyjęte przez Wnioskodawcę zyskało akceptację Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w maju 2021 r. Rada Przejrzystości wydała wówczas pozytywne stanowisko nr 54/2021 dotyczące finansowania dwuwalentnej szczepionki przeciw wirusowi HPV (Cervarix). Zakres przedłożonych przez Wnioskodawcę dla szczepionki Cervarix analiz, dotyczył populacji znacząco zawężonej w stosunku do wnioskowanej i został uznany za wystarczający dla dokonania oceny wydania pozytywnego Stanowiska Rady Przejrzystości jak również pozytywnej Rekomendacji Prezesa Agencji nr 54/2021 dla szczepionki Cervarix.</i></p> <p><i>Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa Agencji dotyczyły osób od ukończenia 9. roku życia, a więc całego zakresu zarejestrowanych wskazań, pomimo przedłożenia analiz farmakoeconomicznych dla znacznie węższej populacji.</i></p> <p><i>Analizy przedłożone dla szczepionki Gardasil przedstawiają</i></p>

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p><b>§ 6 ust. 1 pkt 3–6 Rozporządzenia.</b> Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoeconomicznych, z zachowaniem spójności w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa oraz w zakresie komparatorów.</p>		<p>Oprócz wskazanej wyżej niespójności przedłożonych analiz w zakresie populacji docelowej, należy także zwrócić uwagę na niespójność AKL, AE i BIA w zakresie uwzględnionych komparatorów – w BIA nie uwzględniono możliwej refundacji szczepionki Cervarix.</p> <p>W świetle powyższych uwag, analizy wnioskodawcy nie spełniają następujących wymagań minimalnych:</p> <p><b>§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia,</b> <b>§ 5 ust. 2 pkt 1–6 Rozporządzenia,</b> <b>§ 6 ust. 1 pkt 3–6 Rozporządzenia.</b></p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoeconomicznych, z zachowaniem spójności w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa oraz w zakresie komparatorów.</p>		<p><i>skuteczność kliniczną, efektywność kosztową oraz prognozę wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej wielokrotnie szerszej niż miało to miejsce w zaakceptowanych przez AOTMiT analizach dla produktu Cervarix.</i></p> <p>Należy zauważyć, że w AWA Cervarix rozdz. 4.3 AWA wskazano, że: <i>Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest fakt, że nie obejmuje ona całej wnioskowanej populacji, tj. osób od ukończenia 9. roku życia, a skupia się jedynie na kobietach w wieku 15-25 lat.</i></p> <p>Dołączona BIA uwzględnia refundację szczepionki Cervarix.</p>
<p>II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>a) Opis problemu zdrowotnego w analizie problemu decyzyjnego (APD) oparto o nieaktualne wytyczne PTG 2011, pomijając inne aktualniejsze wytyczne polskie i międzynarodowe (patrz pkt b);</p>	NIE	<p>II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>a) Opis problemu zdrowotnego w analizie problemu decyzyjnego (APD) oparto o nieaktualne wytyczne polskie i międzynarodowe (patrz pkt b). Wytyczne PTG 2011 posłużyły w APD m.in. jako źródło danych epidemiologicznych, które na przestrzeni ostatnich lat uległy zmianie w związku z coraz powszechniejszym stosowaniem szczepień przeciw HPV. Zatem twierdzenie wnioskodawcy, że „dane dotyczące opisu problemu zdrowotnego w analizowanych wskazaniu pozostają niezmiennie na przestrzeni lat”, nie jest uprawnione.</p>	TAK	-
<p>b) W AKL nie uwzględniono następujących publikacji, wytycznych klinicznych i rekomendacji refundacyjnych opublikowanych przed datą złożenia wniosku:</p> <p>- badanie skuteczności praktycznej: Kjaer 2021;</p> <p>- wytyczne kliniczne: PTGO 2017, PTKiPSZM 2018, ESMO 2017, ASCO 2017, ACOG 2020, ECDC 2020, EFC-ESGO 2019-2020, NCCN 2021;</p> <p>- rekomendacje refundacyjne: PBAC 2006, PBAC 2011.</p>	Częściowo uzupełniono	<p>b) W analizach nie uwzględniono następujących rekomendacji refundacyjnych opublikowanych przed datą złożenia wniosku: PBAC 2006, PBAC 2011.</p>	TAK	-

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>III. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (<b>§ 4 ust.1 pkt 2 Rozporządzenia</b>).</p> <p>Przedstawione w analizie wnioskodawcy argumenty uzasadniające wykluczenie spośród komparatorów szczepionki Gardasil 9 są niewystarczające, szczególnie biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych przedstawione w AWA Cervarix<sup>47</sup>.</p>	NIE	<p>III. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Przedstawione w analizie wnioskodawcy argumenty uzasadniające wykluczenie spośród komparatorów szczepionki Gardasil 9 są niewystarczające, szczególnie biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych przedstawione w AWA Cervarix<sup>47</sup>. Należy zwrócić uwagę, że Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej w opinii przedstawionej w AWA Cervarix wskazał szczepionkę Gardasil 9 jako technologię najskuteczniejszą w ocenianym wskazaniu.</p> <p>Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu. Wytyczne wskazują, że powinny to być zwłaszcza technologie finansowane ze środków publicznych w Polsce, ale nie ograniczają komparatorów tylko do tych refundowanych. Według wytycznych, jeżeli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z opinią ekspertów klinicznych).</p>	?	<p>Według wnioskodawcy: szczepionka Gardasil 9 nie powinna być rozpatrywana jako komparator dla wnioskowanej technologii, albowiem:</p> <p>a) aktualną praktykę w Polsce na dzień złożenia wniosku stanowi skринning cytologiczny, tak więc brak szczepień uznano za właściwy jako pierwotny komparator, stanowiący właśnie aktualną praktykę na dzień złożenia wniosku. Potwierdzają to opinie ekspertów przywołane przez AOTMiT w piśmie znak OT.4230.19.2021.AKP.12, z których wynika, że dominującymi aktualnie działaniami w kierunku prewencji HPV w Polsce są działania edukacyjne bądź brak jest takich działań.</p> <p>b) Decyzja o wyborze szczepionki Cervarix jako komparatora wydaje się aktualnie tym bardziej słuszna wobec opublikowanego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. Z chwilą objęcia finansowaniem ze środków publicznych, Cervarix jednoznacznie spełnia przesłanki komparatora dla technologii Gardasil, przedstawione w rozdz. 2.4. wytycznych oceny technologii medycznych.</p> <p>c) szczepionka Gardasil 9 nie jest refundowana, nie była także – ani nie jest – przedmiotem oceny AOTMiT w zakresie wniosku o objęcie refundacją. Nie stanowi</p>

<sup>47</sup> AWA Cervrix OT.4230.6.2021, rozdz. 3.4.2 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/041/AWA/41\\_AWA\\_OT.4230.6.2021\\_Cervarix\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/041/AWA/41_AWA_OT.4230.6.2021_Cervarix_BIP.pdf)


Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
				więc komparatora, który powinien być obecnie rozpatrywany, ponieważ wyżej wskazane komparatory czynią zadość wymaganiom formalnym w tym zakresie.
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Populacja docelowa uwzględniona w przeglądzie jest węższa od populacji, której dotyczy wniosek refundacyjny. Według wnioskowanego wskazania refundacyjnego, tożsamego ze wskazaniem zarejestrowanym: <i>Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Tymczasem według AKL populacja docelowa uwzględniona w przeglądzie to kobiety (dziewczęta) w wieku od 9 lat (rozd. 1 AKL).</i></p>	NIE	<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Populacja docelowa uwzględniona w przeglądzie jest węższa od populacji, której dotyczy wniosek refundacyjny. Według wnioskowanego wskazania refundacyjnego, tożsamego ze wskazaniem zarejestrowanym: <i>Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Tymczasem według AKL populacja docelowa uwzględniona w przeglądzie to kobiety (dziewczęta) w wieku od 9 lat (rozd. 1 AKL). Należy podkreślić, że jest to zawężenie względem populacji wymienionej we wniosku refundacyjnym, która jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem i nie zawiera ograniczeń dotyczących płci ani górnej granicy wieku.</i></p>	NIE	Patrz: punkt I komentarz oceniającego
<p>IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>4. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Gardasil w ramach refundacji aptecznej [redacted]. Poziom odpłatności wnioskowanego leku, nie jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji (należy odróżniać profilaktykę od leczenia).</p>	NIE	<p>IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>4. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Gardasil w ramach refundacji aptecznej [redacted]. Poziom odpłatności wnioskowanego leku, nie jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Zgodnie z zapisami ChPL wniosek dotyczy refundacji Gardasilu w zapobieganiu wystąpienia zmian przednowotworowych i brodawek narządów płciowych, a nie w leczeniu nowotworów bądź w leczeniu chorób zakaźnych, dlatego właściwy poziom odpłatności [redacted]. Należy zwrócić uwagę, że wniosek refundacyjny dla produktu</p>	TAK	[redacted]

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>lecniczego Gardasil został złożony w trybie przewidzianym przepisami ustawy o refundacji i zgodnie z zapisami tej ustawy jest rozpatrywany. W związku z tym poziom odpłatności regulowany jest przez zapisy ustawy o refundacji, a nie przez przywołane przez wnioskodawcę w piśmie z dn. 12.10.2021 r. zapisy ustawy o Narodowej Strategii Onkologicznej, czy też zapisy dokumentu „Polski Ład”.</p> <p>Ponadto należy podkreślić, że inne szczepionki finansowane w ramach refundacji aptecznej, tj. szczepionki przeciw grypie, która jest chorobą zakaźną, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [REDAKCYJNE]</p>		[REDAKCYJNE]
<p>5. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Do AE nie załączono odnośnego dokumentu elektronicznego, podczas gdy należy dostarczyć dokument elektroniczny, który będzie umożliwiał powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii. Dokument elektroniczny powinien umożliwiać m.in. wyznaczenie ceny progowej.</p>	NIE	<p>5. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Do AE nie załączono odnośnego dokumentu elektronicznego, podczas gdy należy dostarczyć dokument elektroniczny, który będzie umożliwiał powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii. Dokument elektroniczny powinien umożliwiać m.in. wyznaczenie ceny progowej.</p> <p>Należy podkreślić, że dostarczenie modelu możliwego do zweryfikowania przez Agencję jest jednym z kluczowych wymagań dotyczących analizy ekonomicznej, której model ekonomiczny jest integralną częścią.</p>	NIE	<b>Nie przekazano modelu AE</b>
<p>6. Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p>	NIE	<p>6. Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p>	NIE	Wnioskodawca wymienił jedynie publikacje, na podstawie których przyjęto parametry skuteczności w AE



Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
a) Cześć danych dotyczących skuteczności szczepień uwzględnionych w modelu ekonomicznym nie pochodzi z AKL wnioskodawcy. Według informacji zawartych w AE (rozdz. 2.4.7): <i>Skuteczność profilaktyczna szczepienia oraz stopień ochrony są oparte o dane kliniczne [Ault 2007, Garland 2007, Giuliano 2011, Joura 2007, Palefsky 2011, Joura 2015].</i> Spośród tych publikacji tylko jedna została uwzględniona w AKL (Garland 2007), pozostałe zostały wykluczone z AKL z uwagi na populację mężczyzn (Giuliano 2011, Palefsky 2011) lub dotyczyły szczepionki 9-walentnej (Joura 2015). Ponadto treść AE wnioskodawcy sugeruje, że uwzględniono w niej także dane dot. skuteczności szczepionki Gardasil u mężczyzn (np. Tab. 24-27 str. 52-54 AE; Tab. 30, 31, 32 33 str. 67-68 AE), jednak z uwagi na brak modelu elektronicznego nie można zweryfikować, w jaki sposób zostały one zastosowane;		Nie jest jasne, czy parametry skuteczności dla typów HPV 16 i 18 (rozdz. 2.4.7.4 AE) pochodzą z badań włączonych do AKL. Biorąc pod uwagę przeprowadzoną parametryzację, w AE należy wyraźnie wskazać dla każdego parametru skuteczności, w oparciu o jakie dane, pochodzące z jakiej publikacji Źródłowej, ten parametr został przyjęty. Uzasadnienie wnioskodawcy „Należy jednak pamiętać, że aby zachować zgodność z założonym schematem PICO, w analizie wykorzystano jedynie dane, które dotyczą populacji wnioskowanej” nie jest wystarczające.  Ponadto należy zwrócić uwagę, że wyjaśnienie wnioskodawcy, przedstawione w piśmie z dn. 12.10.2021 r., iż z charakterystyki modelu wynika, że w „modelu wykorzystano parametry skuteczności pochodzące z badań włączonych do AKL (m.in. badania NCT00092521 i NCT00092534)” stoi w sprzeczności z tym, że badanie NCT00092534 nie zostało wymienione w opisie modelu AE ani w b bliografii AE.		
b) Nie jest jasne, czy parametry skuteczności dla typów HPV 16 i 18 (rozdz. 2.4.7.4 AE) pochodzą z badań włączonych do AKL.	NIE			
7. Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia).  Przedstawione w AE wnioskodawcy uzasadnienie: <i>ze względu na brak dostępu do modelu nie wyznaczono cen progowych</i> (rozdz. 1.9 AE) nie jest akceptowalne.	NIE	7. Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia).  Przedstawione w AE wnioskodawcy uzasadnienie: ze względu na brak dostępu do modelu nie wyznaczono cen progowych (rozdz. 1.9 AE) nie jest akceptowalne. Przedstawienie cen progowych jest jednym z wymogów Rozporządzenia, a ewentualna ocena „wartości praktycznej takich kalkulacji” leży w kompetencjach analityków Agencji, a nie wnioskodawcy. Nie ma możliwości zwolnienia z przeprowadzenia oszacowań ceny progowej, które są obowiązkowym elementem rekomendacji Prezesa Agencji (art. 35 ust. 7 pkt 3 lit. e ustawy o refundacji).	TAK	Uzupełniono
8. Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).  W analizie wrażliwości pominięto istotne parametry modelu:	NIE	8. Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).  W analizie wrażliwości pominięto istotne parametry modelu:		

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
a) refundację produktu Gardasil oraz Cervarix w ramach wspólnej grupy limitowej w scenariuszu nowym;		a) biorąc pod uwagę, że według założeń przedstawionych w APD wnioskodawcy Cervarix stanowi dodatkowy komparator dla ocenianej interwencji, analiza wrażliwości powinna uwzględniać:  - refundację produktu Gardasil oraz Cervarix w ramach wspólnej grupy limitowej w scenariuszu nowym, przy założeniu prawidłowego poziomu odpłatności zgodnego z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji (patrz pkt 4);		
b) refundację produktu Gardasil oraz Cervarix w ramach odrębnych grup limitowych w scenariuszu nowym;	NIE	- refundację produktu Gardasil oraz Cervarix w ramach odrębnych grup limitowych w scenariuszu nowym, przy założeniu prawidłowego poziomu odpłatności zgodnego z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji (patrz pkt 4);	■	■
c) krótszy horyzont czasowy – bliższy praktyce klinicznej niż przyjęty w modelu horyzont 100-letni.	NIE	b) krótszy horyzont czasowy – bliższy praktyce klinicznej niż przyjęty w modelu horyzont 100-letni, celem dodatkowej oceny wpływu szczepień przeciw HPV na częstość występowania innych zmian, niż zmiany przednowotworowe i rak szyjki macicy.	NIE	Według wnioskodawcy: (...) efekty zdrowotne szczepień ujawniają się systematycznie w wieloletniej perspektywie i w takiej powinny być rozpatrywane. Przyjęta długość horyzontu czasowego gwarantuje uchwycenie wszystkich korzyści i kosztów związanych z finansowaniem produktu leczniczego Gardasil.
9. Analiza ekonomiczna nie została przeprowadzana w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia).  Poziom odpłatności wnioskowanego leku powinien być zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji (patrz pkt 4).    (rozdz. 3.1.1.2 AE).	■	9. Analiza ekonomiczna nie została przeprowadzana w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia).  Poziom odpłatności wnioskowanego leku powinien być zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji (patrz pkt 4).    (rozdz. 3.1.1.2 AE).	■	■

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>10. BIA nie zawiera oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia) oraz rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Według BIA Wnioskodawcy s. 10: <i>Populację docelową stanowią kobiety (dziewczęta) między 9 a 26 r.ż., docelowy poziom zaszczepienia wyniesie 28,0%, co przełoży się na zaszczepienie 11% pacjentek w I roku analizy oraz 7% w II roku analizy – przyjęto dane dotyczące docelowego poziomu zaszczepienia dla Grecji wg publikacji Nguyen-Huu 2020.</i></p> <p>Należy jednak zwrócić uwagę na poniższe ograniczenia:</p>	NIE	<p>III. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>10. BIA nie zawiera oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia) oraz rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Według BIA Wnioskodawcy s. 10: <i>Populację docelową stanowią kobiety (dziewczęta) między 9 a 26 r.ż., docelowy poziom zaszczepienia wyniesie 28,0%, co przełoży się na zaszczepienie 11% pacjentek w I roku analizy oraz 7% w II roku analizy – przyjęto dane dotyczące docelowego poziomu zaszczepienia dla Grecji wg publikacji Nguyen-Huu 2020.</i></p>	TAK	<p>Komentarz Analityka Agencji:</p>  <p>W związku powyższym Wnioskodawca zmienił założenia BIA.</p> <p>Komentarz wnioskodawcy:</p> <p><i>(...) Należy równocześnie wskazać, że w przypadku BIA Cervarix analizę BIA oparto o jeden rocznik dziewcząt i została ona uznana przez Radę Przejrzystości i Prezesa Agencji za wystarczającą by zarekomendować refundację u osób od ukończenia 9. roku życia, a więc w całym zakresie wskazań (Stanowisko nr 54/2021, Rekomendacja nr 54/2021).</i></p> <p>Komentarz Analityka Agencji:</p> <p>Oszacowania i założenia przedstawione w BIA Cervarix zostały skrytykowane w AWA Cervarix – przedstawiono zarówno obliczenia własne jak i omówiono niepewności związane z analizą.</p> <p>Należy również zaznaczyć, że podczas oceny produktu leczniczego Cervarix żadna ze szczepionek nie była refundowana przez NFZ oraz nie była znana strategia MZ dotycząca finansowania szczepień przeciwko HPV.</p>

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
a) Dane dla Grecji przedstawione w publikacji Nguyen-Huu 2020 <sup>48</sup> uzyskane są za lata 2008-2011 oraz nie wskazano wieku oraz płci populacji, której wskazany odsetek dotyczy, zatem dane te nie stanowią wiarygodnego źródła dla możliwego poziomu wyszczepialności w polskiej populacji. Odnaleziono publikacje raportujące aktualne dane dot. stanu szczepień przeciwko wirusowi HPV, tj. Bruni 2021 <sup>49</sup> oraz Bonnani 2020 <sup>50</sup> ;	TAK	-	-	-
b) Założono arbitralnie taki sam poziom wyszczepialności oraz dynamikę szczepień dla każdego rocznika;	TAK	-	-	-
c) Populację docelową mogą stanowić również kobiety powyżej 26 r.ż. oraz mężczyźni (chłopcy) w wieku od 9 lat (szczegóły punkt I).	NIE	Należy jednak zwrócić uwagę, że głównym ograniczeniem tych oszacowań jest fakt, że nie obejmują one całej wnioskowanej populacji. Wskazanie zawarte we wniosku refundacyjnym nie ogranicza populacji docelowej do dziewcząt i kobiet między 9 a 26 r.ż. Obejmuje także kobiety powyżej 26 r.ż. oraz mężczyzn (chłopców) w wieku od 9 lat (szczegóły punkt I).	Częściowo uzupełniono	Nie uwzględniono populacji mężczyzn.
11. BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).  W analizie należy uwzględnić poziom odpłatności wnioskowanego leku zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, tj. [redacted] (patrz pkt 4). Analiza powinna obejmować całą wnioskowaną populację (patrz pkt 10).	NIE	11. BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).  W analizie należy uwzględnić poziom odpłatności wnioskowanego leku zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, [redacted] (patrz pkt 4). Analiza powinna obejmować całą wnioskowaną populację (patrz pkt 10).	Częściowo uzupełniono	Nie uwzględniono populacji mężczyzn.

<sup>48</sup> Nguyen-Huu, Ngoc-Ha, et al. "Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe." *Vaccine* 38.6 (2020): 1315-1331. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19316354>

<sup>49</sup> Bruni, Laia, et al. "HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019." *Preventive Medicine* 144 (2021): 106399. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743520304308>

<sup>50</sup> Bonanni, Paolo, et al. "The status of human papillomavirus vaccination recommendation, funding, and coverage in WHO Europe countries (2018–2019)." *Expert Review of Vaccines* 19.11 (2020): 1073-1083. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2020.1858057>

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

**Informacje wstępne:** nd

**Analiza problemu decyzyjnego:**

- charakterystykę populacji docelowej opisano nieprawidłowo.

**Analiza kliniczna:**

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

**Analiza ekonomiczna:**

- wyniki zdrowotne uwzględnione w AE nie pochodzą w całości z AKL, a źródła danych dla skuteczności szczepionki Gardasil zostały przedstawione w sposób utrudniający ich identyfikację i weryfikację;
- do AE nie załączono dokumentu elektronicznego, stąd niemożliwa była weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy, danych wejściowych do modelu ani uzyskanych wyników;
- w analizie podstawowej wykorzystano wagi użyteczności stanów zdrowia w chorobach związanych z HPV pochodzące z modelu źródłowego (na podstawie Elbasha i Dasbach 2010, analogiczne dane zastosowano w AE Silgard 2013) oraz normy populacyjne użyteczności w populacji ogólnej Polski (Golicki 2017). Autorzy w analizie podstawowej nie zaktualizowali użyteczności stanów zdrowia w chorobach związanych z HPV względem danych z modelu źródłowego, które przyjęto w AE Silgard 2013. Alternatywny zbiór użyteczności stanów zdrowia odnaleziony na podstawie przeglądu systematycznego użyteczności przetestowano w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości, ale nie uzasadniono wyboru zestawu użyteczności (są to wartości użyteczności znacznie niższe, niż przyjęte w modelu źródłowym i oparte na wynikach kwestionariusza EQ-5D wypełnionego przez 73 osoby, z uwzględnieniem norm populacyjnych użyteczności dla Wielkiej Brytanii z 1997 r.).

**Analiza wpływu na budżet:**

- nie uwzględniono liczebności i/lub charakterystyki badanej populacji oraz populację określono nieprawidłowo z uwagi na brak uwzględnienia chłopców (mężczyzn) w populacji docelowej;
- nie przedstawiono wyników analizy [REDACTED].

## 14. Źródła

### Badania pierwotne

NCT00157950	P023	Kang S, Kim KH, Kim YT, Kim JH, 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 <a href="https://clinicaltrials.gov/show/nct00157950">https://clinicaltrials.gov/show/nct00157950</a> .
NCT01245764	P046	NCT01245764. GARDASIL? Study in Healthy Females Between 9 and 26 Years of Age in Sub-Saharan Africa (V501-046). 2010. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/nct01245764">https://clinicaltrials.gov/show/nct01245764</a> .
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 &amp; 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.
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, Monsonego 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, Singhs 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, Skjeldestad FE, Thoresen S, García 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, Singhs 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, Ágústsson ÁI, 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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/nct01489527">https://clinicaltrials.gov/show/nct01489527</a> .
Villa 2005	P007	Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad 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, Singhs 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, Skjeldestad FE, Steinwall M, Stoler MH, Wheeler CM, Taddeo FJ, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Marchese R, Esser MT, Bryan J, Jansen KU, Singhs 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, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgrén K, Krogh Gv, Lehtinen M, Malm C, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Rai kar 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 quad-rivalent 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 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 &amp; 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 &amp; Immunotherapeutics</i> . 2014;10(12):3435–3445http://doi.org/10.4161/hv36121
Einstein 2014b		Einstein MH, Levin MJ, Chatterjee A, Chakhtoura N, Takacs P, Cateau 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 &amp; 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 &amp; 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.

#### Badania wtórne

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;S0264-410X(21)00170-5. 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.
Brown 2021		Brown DR, Joura EA, Yen GP, et al. Systematic literature review of cross-protective effect of HPV vaccines based on data from randomized clinical trials and real-world evidence. <i>Vaccine</i> 2021 Apr 15;39(16):2224-2236
Gonçalves 2014		Gonçalves AK, Cobucci RN, Rodrigues HM, 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. *J Pharm Health Care Sci.* 2017 Jul 11;3:18. doi: 10.1186/s40780-017-0087-6. PMID: 28702209; PMCID: PMC5504559.

#### Badania efektywności praktycznej

- 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. *Sex Transm Dis.* 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. *Cancer Causes Control.* 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. *Clin Infect Dis.* 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. *Br J Clin Pharmacol.* 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. *Dan Med J.* 2017 Jul;64(7):A5398. PMID: 28673380.
- Falcaro 2021 Falcaro M. i wsp. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *The Lancet* 2021, November 03, 2021. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/efekt-programu-szczepien-przeciw-hpv-o-90-mniej-przypadkow-raka-szyjki-macicy/>
- Guo 2015 Guo F, Hirth JM, Berenson AB. Comparison of HPV prevalence between HPV-vaccinated and non-vaccinated young adult women (20-26 years). *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(10):2337-44. doi: 10.1080/21645515.2015.1066948. PMID: 26376014; PMCID: PMC4635939.
- Herweijer 2016 Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnöo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. *Int J Cancer.* 2016 Jun 15;138(12):2867-74. doi: 10.1002/ijc.30035. Epub 2016 Mar 9. Erratum in: *Int J Cancer.* 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. *N Z Med J.* 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.
- Kjaer 2021 Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Oct 1;113(10):1329-1335. doi: 10.1093/jnci/djab080. PMID: 33876216; PMCID: PMC8486335.
- Lam 2017 Lamb F, Herweijer E, Ploner A, Uhnöo 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. *BMJ Open.* 2017 Jun 8;7(6):e015021. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015021. PMID: 28600369; PMCID: PMC5734289.
- Lei 2020 Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Sparén P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1340-1348. doi: 10.1056/NEJMoa1917338. PMID: 32997908. <https://www.mp.pl/szczepienia/przeglad/hpv/250325,szczepienie-przeciwko-hpv-zmniejszylo-ryzyko-inwazyjnego-raka-szyjki-macicy-u-mlodych-kobiet>
- 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). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 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. *Vaccine.* 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. *Vaccine.* 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. *Vaccine.* 2020 Aug 27;38(38):6038-6046. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.06.039. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32709432. <https://www.mp.pl/szczepienia/przeglad/hpv/250327,co-wiadomo-z-australjskich-danych-o-bezpieczenstwie-szczepienia-przeciwko-hpv>
- 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. *Int J Cancer.* 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. *Cancer*. 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. *JAMA*. 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. *Lancet Child Adolesc Health*. 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. *Pediatrics*. 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. *Euro Surveill*. 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. *Vaccine*. 2021 Mar 2:S0264-410X(21)00207-3. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.040. Epub ahead of print. PMID: 33674171.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACIP 2019 Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:698–702; <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6832a3.htm#suggestedcitation>

ACOG 2020 Human papillomavirus vaccination. ACOG Committee Opinion No. 809. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2020 ;136:e15–21. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2020/08/human-papillomavirus-vaccination>

ACS 2020 D. Saslow et al., Human Papillomavirus Vaccination 2020 Guideline Update: American Cancer Society Guideline Adaptation, *Ca Cancer J Clin* 2020;70:274–280; <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21616>

ASC-NACI 2017 An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine and clarification of minimum intervals between doses in the HPV immunization schedule; Public Health Agency of Canada, April 2017 <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/updated-recommendations-human-papillomavirus-immunization-schedule-immunocompromised-populations/updated-recommendations-human-papillomavirus-immunization-schedule-immunocompromised-populationsv3-eng.pdf>

ASCO 2017 S. Arrosi et al., Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource Stratified Guideline, American Society of Clinical Oncology JGO 2017. Volume 3, Issue 5, October 2017 <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JGO.2016.008151>

ECDC 2020 European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction, 2020. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>

ECO 2020 Baker P, Kelly D, Medeiros R (2020). Viral Protection: Achieving the Possible. A Four Step Plan for Eliminating HPV Cancers in Europe. European Cancer Organisation; Brussels; <https://www.europeancancer.org/resources/159:viral-protection-achieving-the-possible-a-four-step-plan-for-eliminating-hpv-cancers-in-europe>

EFC- ESGO 2019-2020 E. A. Joura et al., Human papillomavirus vaccination: The ESGO–EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy; *European Journal of Cancer* 116 (2019) 21e2622 [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(19\)30288-6/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(19)30288-6/fulltext)

A. Ciavattini et al., European Federation for Colposcopy (EFC) and European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) joint considerations about human papillomavirus (HPV) vaccination, screening programs, colposcopy, and surgery during and after the COVID-19 pandemic, *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1097–1100; <https://ijgc.bmj.com/content/30/8/1097>

GHCS & FJC 2007 Der Gemeinsam Bundesausschus, The German Health Care System and the Federal Joint Committee, 2007 Nr. 224: S. 8 154 [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-2449/2007-10-08-General\\_Presentation\\_G-BA.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-2449/2007-10-08-General_Presentation_G-BA.pdf)

GHCS & FJC 2018 H Der Gemeinsam Bundesausschus, HPV-Impfung ist zukünftig für alle Kinder zwischen 9 und 14 Jahren Kassenleistung, Nr. 32 / 2018 <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/765/>

HAS 2007 Transparency Committee Opinion 18 April 2007 Gardasil [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/gardasil\\_ct\\_4029.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/gardasil_ct_4029.pdf)

HAS 2008 Transparency Committee Opinion 5 March 2008 Cervarix [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-08/cervarix\\_ct\\_5090.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-08/cervarix_ct_5090.pdf)

HAS 2012	Transparency Committee Opinion 1 February 2012 Gardasil <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/gardasil_ct_10759.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/gardasil_ct_10759.pdf</a>
HAS 2013	Transparency Committee Opinion 20 March 2013 Gardasil <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/gardasil_ct_12747.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/gardasil_ct_12747.pdf</a>
HAS 2017	Brief Summary of the Transparency Committee Opinion Gardasil 9 <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/gardasil9_summary_ct15867.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/gardasil9_summary_ct15867.pdf</a>
HAS 2019	Overview of Vaccination Guidelines, Papillomavirus Vaccination in Boys, December 2019 <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/overview_of_vaccination_guidelines_papillomavirus_vaccination_in_boys.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/overview_of_vaccination_guidelines_papillomavirus_vaccination_in_boys.pdf</a>
HAS 2020	Commission de la Transparence Avis 5 Fevrier 2020 Cervarix <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16814_CERVARIX_PIS_RI_EI_NON_DEMANDEE_AvisDef_CT16814&amp;15897.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16814_CERVARIX_PIS_RI_EI_NON_DEMANDEE_AvisDef_CT16814&amp;15897.pdf</a> Transparency Committee Opinion 19 February 2020 Gardasil <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/gardasil9_summary_ct1746117456.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/gardasil9_summary_ct1746117456.pdf</a>
HCN 2008	Health Council of the Netherlands, Vaccination against cervical cancer, 2008 <a href="https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2008/04/01/vaccination-against-cervical-cancer">https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2008/04/01/vaccination-against-cervical-cancer</a>
HIQA 2010/2008	Health Information and Quality Authority, The Role of Human Papillomavirus Vaccines in Reducing the Risk of Cervical Cancer in Ireland, A Health Technology Assessment 25th February 2008 <a href="https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2017-02/HTA_HP_V_Full_report.pdf">https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2017-02/HTA_HP_V_Full_report.pdf</a>
HIQA 2018	Health Information and Quality Authority, Health technology assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys, 4 December 2018 <a href="https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/health-technology-assessment/hta-extending-hpv-vaccination-boys">https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/health-technology-assessment/hta-extending-hpv-vaccination-boys</a>
NIPH 2018	Informasjon om HPV-vaksine til barn og foreldre, 08/2018, Norwegian Institute of Public Health <a href="https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/trykksaker/barnevaksinasjonsprogrammet/foreldre-barninfo-hpv/vaksine-mot-hpv-polsk.pdf">https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/trykksaker/barnevaksinasjonsprogrammet/foreldre-barninfo-hpv/vaksine-mot-hpv-polsk.pdf</a>
PBAC 2006	Public Summary Document, Product: Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine, injection, 0.5 mL, Gardasil®, Sponsor: CSL Limited, Date of PBAC Consideration: November 2006 <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-11/gardasil.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-11/gardasil.pdf</a>
PBAC 2007	Public Summary Document, Product: Human Papillomavirus (Types 16 and 18) recombinant, AS04 adjuvanted vaccine, injection, 0.5 ml vial and pre-filled syringe, Cervarix, Sponsor: GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd, Date of PBAC Consideration: November 2007 <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Human%20Papillomavirus%20CERVARIX%20GSK%207.9%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Human%20Papillomavirus%20CERVARIX%20GSK%207.9%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf</a>
PBAC 2011	Public Summary Document, Product: Quadrivalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine, solution for injection, 0.5 mL, solution for injection pre-filled syringe single dose, Gardasil®, Sponsor: CSL Limited, Date of PBAC Consideration: November 2011 <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/HPV_GARDASIL_CSL_PSD_2011-11_FINAL.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/HPV_GARDASIL_CSL_PSD_2011-11_FINAL.pdf</a>
PBAC 2015	Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting, Human Papillomavirus (HPV) types 16 18 vaccine injection, 0.5ml, Cervarix®, GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/hpv-vaccine-psd-november-2015.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/hpv-vaccine-psd-november-2015.pdf</a>
PBAC 2017	Public Summary Document - July 2017 PBAC meeting, Human Papillomavirus 9-valent vaccine Injection 0.5mL, pre-filled syringe, Gardasil® 9, Seqirus <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/human-papillomavirus-9v-vaccine-psd-july-2017.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/human-papillomavirus-9v-vaccine-psd-july-2017.pdf</a>
PHARMAC 2014	Pharmac 6 June 2014, Changes to the funding access criteria for some vaccines <a href="https://pharmac.govt.nz/assets/notification-2014-06-09-nis.pdf">https://pharmac.govt.nz/assets/notification-2014-06-09-nis.pdf</a>
PHARMAC 2015	Pharmac 3 July 2015, Decision to amend access criteria for some vaccines <a href="https://pharmac.govt.nz/assets/notification-2015-07-03-vaccine-criteria.pdf">https://pharmac.govt.nz/assets/notification-2015-07-03-vaccine-criteria.pdf</a>
PHARMAC 2016	Pharmac 28 July 2016, Changes to the National Immunisation Schedule <a href="https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/changes-to-the-national-immunisation-schedule-3/">https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/changes-to-the-national-immunisation-schedule-3/</a>
PSO 2022	Komun kat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 październik 2021 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2022. Dziennik Urzędowy MZ poz. 85. <a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2021/85/">http://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2021/85/</a>
PTAC 2013	PTAC meeting held on 1 & 2 August 2013 <a href="https://pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2013-08.pdf">https://pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2013-08.pdf</a>
PTGO 2017	R. Jach i in., Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy, Curr Gynecol Oncol 2017, 15 (1), p. 24–33 <a href="http://ptgo.pl/wp-content/uploads/024-033_CGO_1_2017_Jach_Zalecenia-szyjka.pdf">http://ptgo.pl/wp-content/uploads/024-033_CGO_1_2017_Jach_Zalecenia-szyjka.pdf</a>
PTKiPSM 2018	Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy dotyczące szczepień profilaktycznych przeciwko HPV, Kraków 2018 <a href="https://kolposkopia.info/rekomendacje/stanowisko-zarzadu-ptkipsm-dotyczace-szczepien-profilaktycznych-przeciwko-hpv/">https://kolposkopia.info/rekomendacje/stanowisko-zarzadu-ptkipsm-dotyczace-szczepien-profilaktycznych-przeciwko-hpv/</a>
PTGiP- PTKiPSM 2021	R. Jach, M. Mazurec, M. Trzeszcz i in., Skrining raka szyjki macicy w Polsce w okresie pandemii SARS-CoV-2: Tymczasowe Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy - podsumowanie styczeń 2021. Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy <a href="https://kolposkopia.info/rekomendacje/skrining-raka-szyjki-macicy-w-polsce-w-okresie-pandemii-sars-cov-2-tymczasowe-rekomendacje-ptqip-oraz-ptkipsm/">https://kolposkopia.info/rekomendacje/skrining-raka-szyjki-macicy-w-polsce-w-okresie-pandemii-sars-cov-2-tymczasowe-rekomendacje-ptqip-oraz-ptkipsm/</a>

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

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

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

WHO 2020 Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. World Health Organization 2020, ISBN 978-92-4-001410-7 (electronic version) <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>

**Pozostałe publikacje**

Bonanni 2020 Bonanni, P., Faivre, P., Lopalco, P. L., Joura, E. A., Bergroth, T., Varga, S., ... & Drury, R. (2020). The status of human papillomavirus vaccination recommendation, funding and coverage in WHO Europe countries (2018-2019). Expert Review of Vaccines. <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/14760584.2020.1858057> (dostęp 05.11.2021 r.)

Bruni 2021 Bruni, L., Saura-Lázaro, A., Montoliu, A., Brotons, M., Alemany, L., Diallo, M. S., ... & Bloem, P. (2021). HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. Preventive Medicine, 144, 106399. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743520304308#f0030> (dostęp: 05.11.2021 r.)

ChPL Lek Cervarix Charakterystyka Produktu Leczniczego Cervarix (data aktualizacji przez EMA: 03.11.2021 r.)

ChPL Lek Gardasil Charakterystyka Produktu Leczniczego Gardasil (data aktualizacji przez EMA: 08.03.2021 r.)

ChPL Lek Gardasil 9 Charakterystyka Produktu Leczniczego Gardasil 9 (data aktualizacji przez EMA: 08.12.2020 r.)

GUS 2021 Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 30.06.2021) Data publikacji 15.10.2021 r. [https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2021\\_6.30.html](https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2021_6.30.html) (dostęp:05.11.2021 r.)

NIZP-PZH 2016 Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwdemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic. Szczepienia ochronne w Polsce w 2016 r. Warszawa 2017. [http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2016/Sz\\_2016.pdf](http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2016/Sz_2016.pdf) (dostęp:05.11.2021 r.)

NIZP-PZH 2017 Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwdemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic. Szczepienia ochronne w Polsce w 2017 r. Warszawa 2018. [http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Sz\\_2017.pdf](http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Sz_2017.pdf) (dostęp:05.11.2021 r.)

NIZP-PZH 2018 Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwdemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic. Szczepienia ochronne w Polsce w 2018 r. Warszawa 2019. [http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2018/Sz\\_2018.pdf](http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2018/Sz_2018.pdf) (dostęp:05.11.2021 r.)

NIZP-PZH 2019 Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwdemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic. Szczepienia ochronne w Polsce w 2019 r. Warszawa 2020. [http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Sz\\_2019.pdf](http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Sz_2019.pdf) (dostęp:05.11.2021 r.)

NSO 2020 Program wieloletni pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030”. Załącznik do uchwały nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. (poz. 189). <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20200000189/O/M20200189.pdf> (dostęp:05.11.2021 r.)

OPZG 2021 „Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy. Raport statystyk infekcji grypowych w sezonie 2019/20. 21.07.2020.” <https://opzg.pl/raport-statystyk-infekcji-grypowych-w-sezonie-2019-20/> (dostęp: 08.11.2021 r.)

PSO 2022 Program Szczepień Ochronnych na rok 2022. Załącznik do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2021 r. (poz. 85) w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2022 <http://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2021/85/> (dostęp:05.11.2021 r.)

Raport AOTMiT HPV 2019 Profilaktyka zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w ramach programów polityki zdrowotnej, Warszawa, czerwiec 2019, Raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów polityki zdrowotnej – materiały dla Rady Przejrzystości AOTMiT. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.10.29\\_raport\\_zalec\\_tech\\_n\\_art\\_48aa\\_profilaktyka\\_hpv.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.10.29_raport_zalec_tech_n_art_48aa_profilaktyka_hpv.pdf) (dostęp:05.11.2021 r.)

---

Raport WS 2018	AOTMiT. Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej. Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy – kwalifikacja świadczenia. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Nr: WS.430.3.2017. Data ukończenia: 5 czerwca 2018 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/194/RPT/2018.06.20_Cytologia_LBC_raport.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/194/RPT/2018.06.20_Cytologia_LBC_raport.pdf</a> (dostęp:05.11.2021 r.)
Sprawozdanie NFZ za IV kw. 2019 r.	Uchwała Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii.6527.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii.6527.html</a> (dostęp:05.11.2021 r.)
Szczeklik 2018	Interna Szczeklika 2018, Podręcznik chorób wewnętrznych, Rok wydania: 2018 Wydanie: 9, ISBN: 9788374305488, Wydawnictwo: Medycyna Praktyczna; <a href="https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/podrecznik/204631,zakazenie-wirusem-brodawczaka-ludzkiego">https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/podrecznik/204631,zakazenie-wirusem-brodawczaka-ludzkiego</a> <a href="https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/podrecznik/86604,immunoprofilaktyka-chorob-infekcyjnych-u-doroslych#2.1.6.hpv">https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/podrecznik/86604,immunoprofilaktyka-chorob-infekcyjnych-u-doroslych#2.1.6.hpv</a> (dostęp:05.11.2021 r.)
Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zmianami). <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-882019dsoz.6966.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-882019dsoz.6966.html</a> (dostęp:05.11.2021 r.)
Zarządzenie Nr 177/2019/DSOZ	Zarządzenie Nr 177/2019/DSOZ w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej (z późn. zmianami). <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1772019dsoz.7098.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1772019dsoz.7098.html</a> (dostęp:05.11.2021 r.)
Zarządzenie Nr 168/2019/DSOZ	Zarządzenie Nr 168/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne (z późn. zm.). <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1682019dsoz.7083.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1682019dsoz.7083.html</a> (dostęp:05.11.2021 r.)

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE]. Gardasil w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza problemu decyzyjnego. Healthquest, Warszawa, 2021.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE]. Gardasil w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza kliniczna. Healthquest, Warszawa, 2021.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE]. Gardasil w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza ekonomiczna. Healthquest, Warszawa, 2021.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE]. Gardasil w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza wpływu na budżet. Healthquest, Warszawa, 2021.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE]. Gardasil w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Analiza racjonalizacyjna. Healthquest, Warszawa, 2021.
- Załącznik 6. [REDAKTOWANE]. Gardasil w profilaktyce schorzeń związanych z zakażeniem HPV. Aneks odpowiedzi na minimalne wymagania. Healthquest, Warszawa, 2021.
- Załącznik 7. Odpowiedź wnioskodawcy z dnia 12 października znak PLR.4500.2857.2021.6.RJA na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych z dnia 06.10.2021 r., znak OT.4230.19.2021.ML.3.
- Załącznik 8. Odpowiedź wnioskodawcy z dnia 29 października znak PLR.4500.2857.2021.10.RJA na pismo ws. ponownego wezwania do uzupełnienia analiz ze względu na niespełnienie wymagań minimalnych 15.10.2021 r., znak OT.4230.19.2021.AKP.12.