

## Rekomendacja nr 128/2021

z dnia 25 listopada 2021 r.

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

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego 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, **pod warunkiem**

### Uzasadnienie rekomendacji

Wzięto pod uwagę, że według polskich i zagranicznych rekomendacji klinicznych, szczepienia przeciwko HPV są istotnym elementem profilaktyki pierwotnej przed zachorowaniem m.in. na raka szyjki macicy. Ponadto szczepienia przeciwko HPV zostały uwzględnione w wykazie szczepień zalecanych na 2022 r. w Polsce oraz w Narodowej Strategii Onkologicznej zalecającej ich realizację w ramach programów profilaktyki zdrowotnej. Należy wskazać również, że

Liczne badania kliniczne i obserwacyjne potwierdzają skuteczność szczepionek przeciwko HPV w zapobieganiu zdarzeniom związanym z zakażeniem HPV, w tym skuteczność w zakresie

istotnych klinicznie punktów końcowych. Jednocześnie, pomimo że przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe potwierdzają skuteczność szczepionki Gardasil w populacji dziewcząt od 9 r.ż. i młodych kobiet, to brak jest danych w zakresie porównania skuteczności względem obecnie refundowanej w Polsce szczepionki, tj. Cervarixu. Dostępne badania RCT porównujące bezpośrednio Gardasil i Cervarix dotyczą jedynie oceny bezpieczeństwa i immunogenności tych szczepionek.

Ze względu na nieprzedstawienie elektronicznego modelu umożliwiającego pełną weryfikację danych, oszacowania analizy ekonomicznej obarczone są zbyt dużą niepewnością, aby móc zaakceptować płynące z niej wnioski.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, ale także zaproponowaną cenę wnioskowanej technologii, zasadnym wydaje się finansowanie produktu Gardasil

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: , lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym,

#### **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 około 40 typów wirusa, które są odpowiedzialne za zakażenia narządów moczowo-płciowych kobiet i mężczyzn, w tym:

- 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 za 73% wszystkich przypadków raka szyjki macicy (RSzM). Poza rozwojem RSzM, zakażenia tymi wirusami mogą prowadzić również do innych nowotworów: odbytu, prącia, sromu, jamy ustnej i krtani;
- typy nisko-onkogenne – w szczególności typy 6 i 11, które 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii uznano:

1. brak interwencji w zakresie profilaktyki pierwotnej;
2. szczepionkę dwuwalentną — Cervarix.

Należy zauważyć, że poza wybranymi komparatorami, wśród technologii opcjonalnych wskazanych przez ekspertów znalazła się szczepionka 9-walentna - Gardasil 9.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Gardasil jest wskazany do zapobiegania 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.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Do analizy klinicznej włączono 13 badań pierwotnych dotyczących:

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

- 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).

Włączono ponadto 22 badania dotyczące 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 głównie badania z randomizacją;
- 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 pierwotnych oceniono głównie:

- częstość występowania zakażenia HPV, chorób szyjki macicy lub zewnętrznych narządów płciowych;
- immunogenność (miana przeciwciał neutralizujących HPV);
- zdarzenia niepożądane.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach 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.

Spośród przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej wysoką jakością, wg skali AMSTAR 2, charakteryzowały się przeglądy Aldakak 2021 i Bergman 2019, natomiast umiarkowaną jakością – przeglądy Gonçalves 2014 i Ogawa 2017.

### *Skuteczność*

#### *Gardasil vs brak szczepienia*

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 w metaanalizie wyników dwóch badań), HPV-6, HPV 18;
- 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.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia chorób szyjki macicy dowolnego stopnia związanych z zakażeniem HPV-11 (jedno badanie).

#### *Gardasil vs Cervarix*

Brak jest danych w zakresie skuteczności Gardasilu względem jedynej obecnie refundowanej szczepionki w Polsce, tj. Cervarixu.

#### *Skuteczność praktyczna*

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

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.

W czterech badaniach [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.

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

kłykcynom u dziewcząt i kobiet rozpoczynających szczepienie w wieku poniżej 20 lat, jak schemat trzech dawek.

#### *Bezpieczeństwo*

##### *Gardasil vs brak szczepienia*

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.

##### *Gardasil vs Cervarix*

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.

#### *Ograniczenia*

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.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (100 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i z perspektywy wspólnej: płatnika oraz świadczeniobiorcy.

W analizie uwzględniono koszty:

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

*Gardasil vs Cervarix, Gardasil vs brak szczepienia*



#### *Ograniczenia*

Analiza ekonomiczna zawiera wiele ograniczeń, stąd oszacowane wartości ICUR dla porównania Gardasil vs brak szczepień/Cervarix cechują się niską wiarygodnością.

Przed wszystkim nie załączono dokumentu elektronicznego, stąd niemożliwa była weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy, danych wejściowych do modelu ani uzyskanych wyników. 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.

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

#### *Obliczenia własne Agencji*

Z uwagi na brak dokumentu elektronicznego, niemożliwa była weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy, danych wejściowych do modelu ani uzyskanych wycień.

W ramach obliczeń własnych przygotowano zestawienie kosztów szczepionek przeciwko HPV dostępnych w Polsce

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

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

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

W analizie uwzględniono

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów na:



Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją szczepionki Gardasil we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wynika to z przyjętego założenia, że w I roku analizy zaszczepiona zostanie [REDAKTOWANE]

### *Ograniczenia*

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności co do odsetka zaszczepionych, wielkości udziału w rynku szczepionki Gardasil oraz braku 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 (do oszacowań uwzględniono dane dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy).

### *Obliczenia własne Agencji*

Oszacowano wyniki dla alternatywnego wariantu uwzględniającego: ograniczenie wieku zgodnie z opiniami ekspertów, populację mężczyzn oraz wyższy poziom wyszczepialności względem wariantu podstawowego analizy.

Przyjęcie powyższych założeń wiązało się z [REDAKTOWANE]

Należy również podkreślić, że 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 [REDAKTOWANE]

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

### **Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 4 rekomendacje polskie:

- Program Szczepień Ochronnych na rok 2022,
- 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 z 2021 r.,
- 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 i 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.,
- Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) z 2019 r.

Szczepienia przeciwko HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych na 2022 r. w Polsce, ale niefinansowanych w ramach PSO. Zalecenia obejmują szczególnie osoby 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 PTKiPSM 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.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

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

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 jest czterowalentna a szczepionka Cervarix – dwuwalentna).

W Holandii Gardasil (razem z Cervarix) jest refundowany od 2010 roku u dziewcząt. W 2019 roku HCN zalecił, aby dzieci obu płci były szczepione ok. 9 r.ż. (bez wskazania na konkretne szczepionki). Dodatkowo zlecono stworzenie programu szczepień uzupełniających dla osób do 26. roku życia.

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. Natomiast w 2011 r. zalecił rozszerzenie narodowego programu szczepień o szczepionkę czterowalentną Gardasil u chłopców w wieku 12-13 lat, a także u chłopców o 2 lata starszych (przez okres 2 lat). 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 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 dziewczynki 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 produkt Cervarix u dziewcząt (od 2009 r.) i u chłopców (od 2018 r.).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Gardasil jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.09.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2857.2021.3.RBO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 121/2021 z dnia 18 października 2021 roku w sprawie oceny 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

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku w sprawie oceny 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
2. Raport nr OT.4230.19.2021 Wniosek o objęcie refundacją produktu 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