



Warszawa, dnia 10 października 2019 r.

**Stanowisko Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
dotyczące dokumentu pt. „Biała księga szczepień HPV” opublikowanego
i dystrybuowanego przez stowarzyszenie „Centrum Informacji o Zdrowiu
DOBROSTAN”**

Mając na uwadze, kierowane do Agencji zapytania dotyczące ww. dokumentu oraz budzące wątpliwości informacje wskazywane przez „Centrum Informacji o Zdrowiu DOBROSTAN” Agencja pragnie wskazać, że nie uległo zmianie stanowisko Prezesa w sprawie zasadności realizacji szczepień przeciwko HPV w ramach programów polityki zdrowotnej.

Jednocześnie Prezes Agencji pragnie podkreślić, że przesyłany do samorządów dokument nie został przygotowany zgodnie z metodyką naukową oraz zawiera liczne nieścisłości i błędy metodologiczne. Tym samym ww. dokument nie może stanowić podstawy do wyciągania wniosków o braku skuteczności szczepień i na jego podstawie nie jest możliwe podejmowanie decyzji w zakresie stosowania szczepień przeciwko HPV.

Biorąc pod uwagę zaniepokojenie, jakie omawiany dokument wzbudził w samorządach, Agencja przeprowadziła analizę przedstawianych treści, której wyniki przedstawiono poniżej.

W dokumencie nie podano danych żadnego z autorów, przez co nie jest wiadome, kto odpowiada za treść publikacji. Na stronie tytułowej zamieszczono zapis „Wrocław 2019 r. Wersja robocza.”, co sugeruje, że proces redakcyjny nie został ukończony i autor podjął decyzję o opublikowaniu nieukończonego dzieła.

Wartość dla podejmowania świadomej decyzji ma jedynie zbiór wysokiej jakości wiarygodnych dowodów naukowych, który jest wynikiem rzetelnie przeprowadzonych działań, nazywanych „przełogiem systematycznym” przeprowadzonym w oparciu o najbardziej wiarygodne dowody naukowe (medycyna oparta na dowodach – ang. *evidence based medicine*, EBM) oraz wytyczne oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA)¹. Autorzy dokumentu „Biała księga szczepień HPV” starają się udowodnić stawiane tezy powołując się na różne źródła, w tym o niskiej wartości naukowej, które w prawidłowo przeprowadzonym procesie przygotowywania przeglądu systematycznego literatury zostałyby odrzucone na wstępnym etapie selekcji jako subiektywne, stroniczne czy o słabej metodologii naukowej.

Istnieje ogólnie przyjęta klasyfikacja doniesień naukowych², zgodnie z którą poszczególne typy badań uznawane są za mniej lub bardziej wiarygodne. W kolejności od szczytu hierarchii (od najwyższej wiarygodności) są to:



- przegląd systematyczny z metaanalizą RCT (randomizowanych badań klinicznych) – poziom IA,
- przegląd systematyczny bez metaanalizy RCT – poziom IB,
- badania eksperymentalne (w tym RCT – poziomy IIA-IIID),
- badania obserwacyjne z grupą kontrolną – poziomy IIIA-IIIE,
- badania opisowe – poziomy IVA-IVD,
- opinie ekspertów – poziom V.

Metaanaliza stanowi ilościową syntezę wyników wszystkich wiarygodnych badań dotyczących tego samego pytania klinicznego (zgodność populacji, interwencji badanej i kontrolnej, punktów końcowych) za pomocą odpowiednich metod statystycznych. Metaanalizę stosuje się w celu zwiększenia „mocy” wnioskowania statystycznego (analizowane są wyniki wielu prób klinicznych, które oddzielnie mogły być zbyt mało liczne, aby oddzielnie wykazać istotność statystyczną wyników bądź wykazywały zróżnicowane / niejednoznaczne wyniki) oraz w celu zbliżenia populacji badanej do populacji ogólnej. Z tego względu jeśli ten rodzaj dowodów naukowych jest dostępny, powinien stanowić fundament oceny skuteczności i bezpieczeństwa interwencji. Powoływanie się na treści inne niż wysokiej jakości dowody naukowe może odnieść skutek w postaci dezinformacji opinii publicznej.

Poniżej przedstawiono przykładowe typy dokumentów zawartych wśród pozycji bibliograficznych „Białej księgi szczepień HPV”, które nie stanowią dowodów naukowych:

- Notatki sądowe³, wyroki sądów lub protokoły z rozpraw⁴⁵. Dokumenty te nie kwalifikują się do żadnej kategorii dowodów naukowych, gdyż powstały bez wymaganego w nauce rygoru metodologicznego. Zakres zawartych informacji odpowiada bieżącym potrzebom danej sytuacji i nie można na ich podstawie wyciągać wniosków ogólnych (np. „kluczowe fakty” o numerach 34, 35, 37 i 38)
- Nierecenzowane strony internetowe⁶ oraz blogi⁷, w tym prowadzone przez organizacje antyszczepionkowe⁸. Znajdują się na nich między innymi wypowiedzi osób, które podważają osiągnięcia medycyny (np. punkty 22, 31, 39).

Część przywołanych pozycji bibliograficznych „Białej księgi szczepień HPV” stanowią dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości, np:

- Publikacje starsze niż 20 lat w dziedzinach, dla których dostępne są współczesne dane, np. Duesberg 1992⁹ (choroby zakaźne), La Vecchia 1986¹⁰ (onkologia) czy Butterworth 1982¹¹ (onkologia) (punkty 1, 2, 3).
- Publikacje poglądowe¹² lub opisowe¹³ (np. punkty 1, 6, 10 lub 27).
- Wyniki badań przedklinicznych, np. prowadzonych na myszach¹⁴. Badania przedkliniczne dostarczają wstępnych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej substancji, jednak bezpośrednie przenoszenie uzyskanych wyników na organizm człowieka jest niezasadne (np. punkty 6, 30, 40).

Cytowane przez autorów „Białej Księgi szczepień HPV” dowody wysokiej jakości są jednostkowe – w opracowaniu można odnaleźć przegląd systematyczny czy randomizowane badanie z grupą kontrolną. Niestety wyciągane przez autorów „Białej księgi szczepień HPV” wnioski z prezentowanych badań są niekiedy sprzeczne z konkluzjami autorów badań. Przykładowo w raporcie z badania klinicznego cytowana jest tylko część tabeli dotycząca efektów niepożądanych po podaniu szczepionki w grupie badanej, zaś pominięto kolumnę

zawierającą analogiczne wyniki dla grupy kontrolnej (placebo), które w większości pozycji nie różniły się istotnie od wyników grupy badanej. Wynik taki oznacza, że pojawienie się nowych zdarzeń nie wynikało z podawanej szczepionki, lecz z przyczyn niezależnych (punkt 20¹⁵).

Wszelkie podejmowane decyzje powinny być oparte na rzetelnych informacjach. W Polsce tego rodzaju źródeł wiedzy w zakresie szczepionek dostarczają instytucje takie jak: Ministerstwo Zdrowia – MZ, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL, Główny Inspektorat Farmaceutyczny - GIF, Główny Inspektorat Sanitarny - GIS oraz Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - AOTMiT.

AKTUALNY STAN WIEDZY W ZAKRESIE SZCZEPIEŃ PRZECIWKO HPV

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przeprowadziła proces pozyskania dowodów naukowych zgodny z wytycznymi HTA i przygotowała raport dotyczący szczepień przeciwko HPV¹⁶. W raporcie uwzględniono 19 przeglądów systematycznych RCT z metaanalizą (rodzaj badania IA¹⁷), 20 przeglądów systematycznych RCT (rodzaj badania IB), 8 badań RCT (rodzaj badania IIA) oraz 12 rekomendacji krajowych i zagranicznych. Dodatkowo uzyskano opinie ekspercie m.in. od Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii, trzech Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie ginekologii onkologicznej.

Poniżej zamieszczone są kluczowe wnioski wynikające z raportu.

Skuteczność szczepień przeciwko HPV

Zebrane dowody naukowe wskazują, że szczepienie przeciwko HPV jest skuteczne w następujących obszarach:

- W krajach, w których szczepieniami objęto ponad 50% dziewcząt uzyskano zmniejszenie o 64% częstości zakażeń HPV typu 16 i 18; co wskazuje na wytworzenie odporności populacyjnej (Drolet 2015¹⁸ – metaanaliza 20 badań obejmujących 140 milionów osobolet).
- Szczepionki przeciwko HPV skutecznie zmniejszają ryzyko rozwinięcia się zmian przedrakowych w postaci śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN)¹ w grupie kobiet między 15 a 26 rokiem życia (metaanaliza Arbyn 2018¹⁹). Ochrona jest lepsza w części populacji, która wcześniej nie była zakażona wirusem brodawczaka ludzkiego, co wskazuje na konieczność szczepień przed ekspozycją (inicjacją seksualną).
- Zmniejszenie częstości występowania kłykcin kończystych² o 36% u mężczyzn poniżej 20 r.ż. oraz o 32% u kobiet w wieku 20-39 lat (Drolet 2015).
- Szczepionki przeciwko HPV istotnie zmniejszyły ryzyko przewlekłej infekcji uwzględnionymi w nich typami wirusa (raport HTA La Torre 2010²⁰).

Bezpieczeństwo szczepień przeciwko HPV

Odnalezione dowody naukowe najwyższej jakości wskazują, że szczepionki przeciwko HPV charakteryzują się wysokim bezpieczeństwem (metaanaliza Setiawan 2016²¹, metaanaliza

¹ Zmiany przedrakowe (CIN) są to nieprawidłowe komórki w obrębie szyjki macicy. Zmiany te po wielu latach mogą się przekształcić w raka szyjki macicy (RSzM).

² Kłykciny są związane przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego i mogą zwiększać prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór.

Coelho 2015²², metaanaliza Sangar 2015²³, metaanaliza Rey-Ares 2012²⁴, metaanaliza Lu 2011²⁵).

Wśród osób znajdujących się w grupach badanych nie było ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem przeciwko HPV (Arbyn 2018). Pozostałe najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane miały mniejsze znaczenie zdrowotne. Wśród osób znajdujących się w grupach badanych w porównaniu z grupami kontrolnymi częściej wystąpiły zdarzenia niepożądane w miejscu podania preparatu w postaci obrzęku czy bólu, a także ogólnoustrojowe w postaci: bólu stawów, gorączki i bólu głowy (metaanaliza Setiawan 2016, metaanaliza Coelho 2015, metaanaliza Sangar 2015, metaanaliza Ogawa 2017²⁶, Mikamo 2019²⁷).

Doświadczenia związane ze szczepieniami przeciwko HPV na świecie

Profilaktyczne szczepienia przeciwko HPV zalecane są m. in. przez następujące organizacje:

- Australian Government Department of Health (AGDoH) 2018²⁸,
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017²⁹,
- World Health Organization (WHO) 2017³⁰,
- An Advisory Committee Statement/ National Advisory Committee on Immunization (ACS/NACI) 2016³¹,
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2016³²,
- American Cancer Society (ACS) 2016³³,
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2014³⁴.

W Australii, gdzie szczepienia przeciwko HPV realizuje się w ramach Narodowego Programu Szczepień Ochronnych od 2007 r., szczepienia są środkiem zapobiegawczym komplementarnym dla badań przesiewowych szyjki macicy, dlatego realizowana jest zarówno immunizacja, jak i skryning (AGDoH 2018).

W Europie szczepienie przeciwko HPV jest refundowane ze środków publicznych w następujących krajach: Austria, Belgia, Bułgaria (szczepienie jest nieobowiązkowe, ale w populacji 12-letnich dziewcząt jest bezpłatne), Chorwacja, Cypr, Czechy (refundacja dla dzieci w wieku 13-14 lat, >18 lat szczepienie zalecane nierefundowane), Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Islandia, Irlandia, Włochy, Łotwa (szczepienie obowiązkowe), Lichtenstein, Litwa, Luksemburg, Malta, Holandia, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Wlk. Brytania (ECDC 2019)³⁵.

Podsumowanie

Przedstawiony dokument pt. „Biała księga szczepień HPV”, opublikowany i rozpowszechniany przez stowarzyszenie „Centrum Informacji o Zdrowiu DOBROSTAN”, nie zawiera rzetelnego i wiarygodnego opisu przeprowadzonego przeglądu systematycznego dowodów naukowych, który stanowi fundament oceny technologii medycznej. Tego rodzaju ograniczenie powoduje, że wyciągane przez jego autorów wnioski nie mogą zostać potraktowane jako naukowa podstawa przy podejmowaniu decyzji z zakresu polityki zdrowotnej.

Piśmiennictwo

- ¹ Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016
- ² *Ibidem*
- ³ Orzeczenie sądu federalnego USA potwierdzające że Gardasil spowodował śmierć 21 letniej Christiny Tarsell;
- ⁴ Sanevax, HPV Vaccine: Death in Spain, April 2017;
- ⁵ Sarojini, N. B., Srinivasan, S., Madhavi, Y., Srinivasan, S., & Shenoi, A. (2010). The HPV vaccine: science, ethics and regulation. *Econ Pol Wkly*, 45(27), 27-34.
- ⁶ <https://sanevax.org/france-permanent-injury-attributed-GARDASIL@/>;
- ⁷ Alliance for Human Research Protection (AHRP). Archive for the „Dr. Diane Harper“ Category, Correction for GAR-DASIL® Blog 117 from AHRP, Monday, November 30th, 2009;
- ⁸ <https://sanevax.org/france-permanent-injury-attributed-GARDASIL@/>;
- ⁹ Duesberg, P. H., & Schwarz, J. R. (1992). Latent viruses and mutated oncogenes: no evidence for pathogenicity. In *Progress in nucleic acid research and molecular biology* (Vol. 43, pp. 135-204). Academic Press.
- ¹⁰ LA VECCHIA, C. A. R. L. O., FRANCESCHI, S., DECARLI, A., FASOLI, M., GENTILE, A., & TOGNONI, G. (1986). Cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *American Journal of Epidemiology*, 123(1), 22-29.
- ¹¹ Butterworth Jr, C. E., Hatch, K. D., Gore, H., Mueller, H., & Krumdieck, C. L. (1982). Improvement in cervical dysplasia associated with folic acid therapy in users of oral contraceptives. *The American journal of clinical nutrition*, 35(1), 73-82.
- ¹² Gérvas, J. (2007). La incierta prevención del cáncer de cuello de útero con la vacuna contra el virus del papiloma humano. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 23(5), 547-55.
- ¹³ Skeate, J. G., Woodham, A. W., Einstein, M. H., Da Silva, D. M., & Kast, W. M. (2016). Current therapeutic vaccination and immunotherapy strategies for HPV-related diseases. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 12(6), 1418-1429.
- ¹⁴ Jin, L., Qi, M., Chen, D. Z., Anderson, A., Yang, G. Y., Arbeit, J. M., & Auborn, K. J. (1999). Indole-3-carbinol prevents cervical cancer in human papilloma virus type 16 (HPV16) transgenic mice. *Cancer research*, 59(16), 3991-3997.
- ¹⁵ Food and Drug Administration (2008) „Clinical Review of Biologics License Application Supplement for Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant (Gardasil®) to extend indication for prevention of vaginal and vulvar cancers related to HPV types 16 and 18”. URL: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111274.pdf> Dostęp dnia 04.10.2019
- ¹⁶ Profilaktyka zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w ramach programów polityki zdrowotnej, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2019
- ¹⁷ Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016
- ¹⁸ Drolet, M., Bénard, É., Boily, M. C., Ali, H., Baandrup, L., Bauer, H., ... & Donovan, B. (2015). Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 15(5), 565-580.
- ¹⁹ Arbyn, M., Xu, L., Simoons, C., & Martin-Hirsch, P. P. (2018). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
- ²⁰ La Torre, G., De Waure, C., Chiaradia, G., Mannocci, A., Capri, S., & Ricciardi, W. (2010). The health technology assessment of bivalent HPV vaccine cervarix® in Italy. *Vaccine*, 28(19), 3379-3384.
- ²¹ Setiawan, D., Luttjeboer, J., Pouwels, K. B., Wilschut, J. C., & Postma, M. J. (2017). Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV) vaccination in Asian populations from six countries: a meta-analysis. *Japanese journal of clinical oncology*, 47(3), 265-276.

- ²² Coelho, P. L. S., Calestini, G. L. D. S., Alvo, F. S., Freitas, J. M. D. M., Castro, P. M. V., & Konstantyner, T. (2015). Safety of human papillomavirus 6, 11, 16 and 18 (recombinant): systematic review and meta-analysis. *Revista Paulista de Pediatria*, 33(4), 474-482.
- ²³ Sangar, V. C., Ghongane, B. B., Mathur, G., & Chowdhary, A. S. (2015). Safety and adverse events of prophylactic HPV vaccines among healthy women: A systematic review & Meta analysis. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(4), 1779.
- ²⁴ Rey-Ares, L., Ciapponi, A., & Pichon-Riviere, A. (2012). Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: systematic review and meta-analysis. *Arch Argent Pediatr*, 110(6), 483-9.
- ²⁵ Lu, B., Kumar, A., Castellsagué, X., & Giuliano, A. R. (2011). Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 11(1), 13.
- ²⁶ Ogawa, Y., Takei, H., Ogawa, R., & Mihara, K. (2017). Safety of human papillomavirus vaccines in healthy young women: a meta-analysis of 24 controlled studies. *Journal of pharmaceutical health care and sciences*, 3(1), 18.
- ²⁷ Mikamo, H., Yamagishi, Y., Murata, S., Yokokawa, R., Han, S. R., Wakana, A., ... & Tanaka, Y. (2019). Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine*, 37(12), 1651-1658.
- ²⁸ Australian Technical Advisory Group on Immunization. (2018). Australian Immunisation Handbook, Australian Government Department of Health. Pozyskano z: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/>, dostęp z 10.04.2019.
- ²⁹ Arrossi, S., Temin, S., Garland, S., Eckert, L. O. N., Bhatla, N., Castellsagué, X., ... & Lopes, G. (2017). Primary prevention of cervical cancer: American Society of Clinical Oncology resource-stratified guideline. *Journal of global oncology*, 3(5), 611-634.
- ³⁰ mondiale de la Santé, O., & World Health Organization. (2017). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017—Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l’OMS, mai 2017. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 92(19), 241-268.
- ³¹ National Advisory Committee on Immunization. (2016). Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV Vaccine and Clarification of Minimum Intervals Between Doses in the HPV immunization schedule. 2016. ON: Public Health Agency of Canada.
- ³² Meites, E. (2016). Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65.
- ³³ Saslow, D., Andrews, K. S., Manassaram-Baptiste, D., Loomer, L., Lam, K. E., Fisher-Borne, M., ... & American Cancer Society Guideline Development Group. (2016). Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA: a cancer journal for clinicians*, 66(5), 375-385.
- ³⁴ Gross, G., Becker, N., Brockmeyer, N. H., Esser, S., Freitag, U., Gebhardt, M., ... & Jessen, H. (2014). Vaccination against HPV-Associated Neoplasias: Recommendations from the Current S3 Guideline of the HPV Management Forum of the Paul-Ehrlich Society—AWMF Guidelines, Registry No. 082-002 (short version), valid until Dec. 31st, 2018. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 74(3), 233.
- ³⁵ European Centre for Disease Prevention and Control. (2018). Vaccine Scheduler. Human Papillomavirus Infection: Recommended vaccinations. Pozyskano z: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDisease=-1>, dostęp z 09.04.2019.