Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Profilaktyka zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w ramach programów polityki zdrowotnej

Warszawa, czerwiec 2019

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna.*

Streszczenie

Wydanie i opublikowanie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji rekomendacji spowoduje uproszczenie procedury tworzenia programów polityki zdrowotnej (dalej „PPZ") z zakresu profilaktyki HPV w populacji pediatrycznej. Stworzenie PPZ odzwierciedlającego zapisy rekomendacji przez jst lub ministrów będzie skutkowało brakiem obowiązku uzyskania opinii Agencji w zakresie takiego PPZ. Agencja do dnia 10.04.2019 roku, zgodnie z trybem określonym w Ustawie o świadczeniach, wydała 326 opinii dotyczących PZ (program zdrowotny)/PPZ z zakresu szczepień p/HPV, w tym 297 opinii pozytywnych lub warunkowo pozytywnych oraz 29 opinii negatywnych. Analizując projekty PZ/PPZ wśród głównych interwencji wyróżnić można: szczepienia p/HPV oraz działania edukacyjne lub informacyjno-edukacyjne.

Problem zdrowotny i epidemiologia

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, z czego co najmniej 13 typów należy do wysokoonkogoennych. 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 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.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w latach 2006-2016, RSzM był w Polsce siódmym co do częstości nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet (po raku sutka, oskrzela i płuca, skóry, trzonu macicy, jelita grubego oraz jajnika). RSzM odpowiadał w badanym okresie za 4,1% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet ogółem.

Polska jest jednym z krajów UE, w którym nie włączono szczepień przeciw HPV - jako obowiązkowych - do kalendarza szczepień ochronnych, a odpłatne szczepienia realizowane są w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Odsetek zaszczepionych dziewcząt w Polsce szacuje się na 7,5-10%.

Szczepienia przeciwko HPV – populacja i interwencja

W większości odnalezionych rekomendacji zaleca się rutynowe szczepienia przeciwko HPV w populacjach zarówno dziewcząt jak i chłopców. Wytyczne różnią się jednak między sobą w zakresie grup wiekowych dla realizacji ww. szczepień, najczęściej wskazując na zakres wieku 9-13 lat. Drugorzędową grupę stanowią kobiety ≥ 15 r.ż. oraz mężczyźni, wśród których szczepienia zaleca się w sytuacjach, gdy ich realizacja jest wykonalna, przystępna cenowo, kosztowo-efektywna oraz nie wpływa na zakres finansowania szczepień w grupie pierwszorzędowej oraz programów badań przesiewowych w kierunku RSzM. 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.

Wytyczne podkreślają fakt, że szczepienia p/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. Rekomendacje zwracają uwagę na konieczność osiągnięcia wysokiego poziomu wyszczepialności w populacjach docelowych – WHO wskazuje, że osiągnięcie wysokiego poziomu wyszczepialności wśród dziewcząt (>80%) wpływa na redukcję zakażeń HPV u chłopców.

Skuteczność szczepień

Odnalezione dowody naukowe jednoznacznie wskazują, że dla zaobserwowania bezpośredniego wpływu szczepienia przeciwko HPV na zachorowania na nowotwory - RSzM wymagany jest wyraźnie dłuższy okres obserwacji ze względu na długi czas rozwoju choroby. Szczepionka przeciwko HPV skutecznie zmniejsza (wystąpienie CIN2+ u 2 osób na 10 tys. w grupie zaszczepionej vs. 164 osób na 10 tys. w grupie niezaszczepionej) ryzyko rozwinięcia się zmian przednowotworowych w postaci wewnątrznabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN). Zapewniana przez szczepionkę ochrona ma wyższą efektywność w grupie osób, które wcześniej nie były zainfekowane HPV.

Szczepienie zarówno dziewcząt jak i chłopców wpływa pozytywnie na redukcję zakażeń HPV w populacji ogólnej (RR=0,38). Czynnikiem mającym istotny wpływ na efekt jest brak wcześniejszej infekcji HPV opisywany też jako „brak inicjacji seksualnej".

Bezpieczeństwo szczepień

W odnalezionych badaniach, szczepienia p/HPV charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa, przy nieznacznie wyższym ryzyku wystąpienia NOP w porównaniu do grupy kontrolnej. Wśród najczęstszych NOP wymieniano opuchliznę w miejscu wstrzyknięcia szczepionki, bóle stawów w zakresie zmian

ogólnoustrojowych, ból, rumień i obrzęk oraz gorączkę. Większość zdarzeń niepożądanych w miejscu wkłucia było łagodnych lub umiarkowanych w intensywności i ustępowało w ciągu tygodnia.

Działania informacyjno-edukacyjne

Jako istotny element strategii w zakresie profilaktyki zakażeń HPV wskazuje się działania informacyjne/edukacyjne ukierunkowane na podnoszenie świadomości społeczeństwa nt. m.in. prewencji chorób związanych z zakażeniem HPV. Edukacja zdrowotna powinna obejmować takie tematy, które są istotne z punktu widzenia podniesienia wyszczepialności. Główne obawy rodziców dotyczą działań niepożądanych szczepienia i bezpieczeństwa szczepionki. Na samą decyzję o zaszczepieniu wpływają także informacje i zachęty ze strony personelu medycznego. Działaniem podnoszącym poziom wyszczepialności wszystkimi wymaganymi dla ukończenia cyklu dawkami, lecz w umiarkowanym stopniu powiązanym z edukacją, jest przypominanie o nadchodzącym terminie szczepienia.

Cele programów z zakresu profilaktyki HPV

W polskich wytycznych z 2015 r. przygotowanych we współpracy m.in. z PTG oraz PTGO w zakresie profilaktyki zakażenia HPV, przedstawiono podstawowe elementy, jakie powinien zawierać PPZ realizowany przez samorządy lokalne. Wśród celów głównych takiego programu wskazano: zmniejszenie zapadalności na choroby wywoływane przez HPV oraz zmniejszenie umieralności z powodu HPV i innych nowotworów zależnych od HPV. Wśród celów szczegółowych zaproponowano natomiast: zwiększenie ogólnej świadomości ryzyka związanego z HPV i znajomość możliwości podejmowania działań profilaktycznych, zwiększenie częstości wykonywania cytologii w populacji docelowej lub w zidentyfikowanych grupach ryzyka, zwiększenie wyszczepialności w obrębie grupy docelowej.

Niniejsze opracowanie stanowi wyjściową wersję Raportu.

Zastosowane skróty:

µg	mikrogramy
AAP	*American Academy of Pediatrics*
ACIP	*Advisory Committee on Immunization Practices*
ACOG	*American College of Obstetricians and Gynecologists*
ACS	*American Cancer Society*
ACSt	*An Advisory Committee Statement*
AE	*adverse events,* zdarzenia niepożądane
AGDoH	*Australian Government Department of Health*
AGREE	*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*
AIFA	wł. *Agenzia Italiana del Farmaco*
AIN	*anal intraepithelial neoplasia,* śródnabłonkowy nowotwór odbytu
AIS	*adenocarcinoma in situ***,** rak gruczołowy *in situ*
AOR	*adjusted odds ratio,* skorygowany OR
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCCP	*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*
ASCO	*American Society of Clinical Oncology*
ATAGI	*Australian Technical Advisory Group on Immunisation*
AWMF	niem. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.*
BSR	*Brazilian Society of Rheumatology*
CASP	*Critical Appraisal Skills Programme*
CBA	*cost-benefit analysis*, analiza kosztów i korzyści
CCFA	*Cervical Cancer-Free America*
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CEA	*cost-effectiveness analysis,* analiza efektywności kosztów
CGDA	*Community Guide's Data Abstraction*
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	*confidence interval*, przedział ufności
CIC	*Canadian Immunization Committee*
CIN	*cervical intraepithelial neoplasia,* śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy
CINAHL	*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*
CIS	łac. *carcinoma in situ*, rak w miejscu
CPI	*Consumer Price Index*, wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych
CPS	*Canadian Paediatric Society*
CRA	*Canadian Rheumatology Association*
cRCT	*cluster randomized trials*, klasterowe RCT
CUA	*cost-utility analysis,* analiza użyteczności kosztów
ECDC	*European Centre for Disease Prevention and Control*
EMA	*European Medicines Agency*

GEC VPH	hiszp. *Grupo Español de Consenso sobre la Vacuna VPH*
GIS	Główny Inspektor Sanitarny
GMC	*geometric mean concentration*, średnia geometryczna stężeń
GMT	*geometric mean titers*, średnia geometryczna mian przeciwciał
GRADE	*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*
HIV	*human immunodeficiency virus*, ludzki wirus niedoboru odporności
HPV	*Human Papillomavirus*, wirus brodawczaka ludzkiego
HR	*hazard ratio*, wskaźnik hazardu
HSIL	*high-grade squamous intraepithelial lesion*, śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne dużego stopnia
IARC	*International Agency for Research on Cancer*
ICC	*invasive cervical cancer*, inwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy
ICER	*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej
ICO	*Catalan Institute of Oncology*
ISS	wł. *Istituto Superiore di Sanità*
ITT	*intention to treat*
jst	jednostka samorządu terytorialnego
KK	Konsultant Krajowy
Koalicja RSM	Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KW	Konsultant Wojewódzki
LSIL	*low-grade squamous intraepithelial lesion*, śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne małego stopnia
LYG	*Life Years Gained,* zyskane lata życia
MRI	*magnetic resonance imaging*, rezonans magnetyczny
MSM	*men who have sex with men*, mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACI	*National Advisory Committee on Immunization*
NCIRS	*National Centre for Immunisation, Research and Surveillance*
NHMRC	*National Health and Medical Research Council*
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
NOP	niepożądane odczyny poszczepienne
NZMoH	*New Zealand Ministry of Health*
OR	*odds ratio*, iloraz szans
PIN	*penile intraepithelial neoplasia*, śródnabłonkowa neoplazja prącia
PP	*per protocol*
PPZ	program polityki zdrowotnej
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (obecnie: Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników)
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTPZ-HPV	Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV
PZ	program zdrowotny

QALY	*Quality-Adjusted Life Year*, lata życia skorygowane jego jakością
qHPV (4-val)	szczepionka czterowalentna przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego
RCC	*Rome consensus conference*
RCT	*randomised controlled trial*, randomizowane badanie z grupą kontrolną
RD	*risk difference,* różnica ryzyka
RE-AIM	*Reach, Effectiveness, Adoption, Implementation, Maintenance*
RR	*relative risk*, ryzyko względne
RRP	*recurrent respiratory papillomatosis*, nawracająca brodawczakowatość układu oddechowego
RRR	*relative risk reduction*, względne zmniejszenie ryzyka
RSzM	rak szyjki macicy
SAE	*serious adverse events,* ciężkie zdarzenia niepożądane
SAGE	*Strategic Advisory Group of Experts*
SD	*standard deviation*, odchylenie standardowe
SIA	wł. *Società Italiana di Andrologia*
SIAMS	wł. *Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità*
SIU	wł. *Società Italiana di Urologia*
SSI	*Statens Serum Institut*
STD	*sexually transmitted disease*, choroby przenoszone drogą płciową
STI	*sexually transmitted infections*, zakażenia przenoszone drogą płciową
THL	fin. *Terveyden ja Hyvinvoinnin Laitos*
TK	tomografia komputerowa
TVC	*total vaccine cohort*, całkowita populacja zaszczepionych
UI	*uncertainty intervals,* przedział niepewności
UNICEF	*United Nations International Children's Emergency Fund*
USG	ultrasonografia
USPSTF	*United States Preventive Services Task Forces*
Ustawa	*ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
VaIN	*vaginal intraepithelial neoplasia,* nowotwór śródnabłonkowy pochwy
VE	*vaccine efficacy*, efektywność eksperymentalna szczepień
VIN	*vulvar intraepithelial neoplasia,* śródnabłonkowa neoplazja sromu
VLP	*virus-like particles*, wirusopodobne cząsteczki
WHO	*World Health Organization*
WUSz	wskaźnik ukończenia (realizacji) schematu szczepień p/HPV
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
YLS	*Years Life Saved*, zaoszczędzone lata życia

Spis treści

1. Problem decyzyjny 9
2. Problem zdrowotny 11
   2.1. Opis jednostki chorobowej 11
   2.2. Wskaźniki epidemiologiczne 15
   2.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli 27
3. Aktualne postępowanie w ocenianym zagadnieniu – wskazanie dostępnych technologii medycznych i stan ich finansowania 28
   3.1. Wskazanie opcjonalnych technologii medycznych (zgodnie z art. 48aa ust. 7 pkt. 4) 37
4. Rekomendacje kliniczne i finansowe – opis odnalezionych rekomendacji w ocenianym wskazaniu 38
5. Opinie ekspertów klinicznych 69
6. Analiza kliniczna 93
   6.1. Metodologia wyszukiwania dowodów naukowych 93
   6.2. Ocena jakości włączonych badań 94
   6.3. Opis badań włączonych do analizy 97
   6.4. Wnioski z dowodów skuteczności i bezpieczeństwa 103
      6.4.1. Wyniki włączonych badań wtórnych 103
         6.4.1.1. Wyniki skuteczności 194
         6.4.1.2. Wyniki bezpieczeństwa 198
      6.4.2. Wyniki włączonych badań pierwotnych 199
         6.4.2.1. Wyniki skuteczności 199
         6.4.2.2. Wyniki bezpieczeństwa 201
   6.5. Ograniczenia analizy klinicznej 201
7. Warunki realizacji programów polityki zdrowotnej dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego 202
8. Monitorowanie oraz ewaluacja programów polityki zdrowotnej w danym problemie zdrowotnym 205
9. Podsumowanie 209
   9.1. Kluczowe wnioski wynikające z zebranych danych w odniesieniu do pytań klinicznych 209
10. Piśmiennictwo 218
11. Załączniki 222

1. Problem decyzyjny

<Opisać historię zlecenia, ew. korespondencję ze zleceniodawcą lub opisać szczegółowo wynik weryfikacji założeń zgromadzonych projektów programów polityki zdrowotnej >

Zgodnie z art. 48aa. 1. Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, z własnej inicjatywy lub z inicjatywy Ministra właściwego do spraw zdrowia, dokonuje okresowej weryfikacji założeń zgromadzonych projektów PPZ i na podstawie wskazanej weryfikacji przygotowuje raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach PPZ oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego. Zgodnie z art. 48aa ust. 6 Minister właściwy do spraw zdrowia może zlecić Prezesowi Agencji opracowanie i wydanie rekomendacji, o której mowa w ust. 5, dotyczącej danej choroby lub danego problemu zdrowotnego.

Pismem OT.031.2.2018.MiS z 8.11.2018 przedstawiony został wynik ilościowej weryfikacji założeń zgromadzonych PPZ oraz proponowany harmonogram prac nad opracowaniem rekomendacji na podstawie art. 48aa ust. 1 ustawy. Przekazany harmonogram prac został zaakceptowany przez Prezesa Agencji. Z kolei 09.11.2018 do Agencji wpłynęło zlecenie FZR.9081.60.2018.JI dotyczące przygotowania rekomendacji o których mowa w art. 48aa ust. 5 ustawy w zakresach zgodnych z realizowanymi przez Ministerstwo Zdrowia 9, posiadającymi pozytywne opinie Agencji, programami współfinansowanymi przez Unię Europejską w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój. Biorąc pod uwagę dostępne zasoby kadrowe DPPZ oraz złożoność zlecenia przedmiotowego zlecenia pismem OT.031.2.2018.MiS.2 z dnia 17.12.2018 przekazano propozycję harmonogramu prac, który uwzględniał propozycję zawartą w piśmie OT.031.2.2018.MiS oraz zlecenie FZR.9081.60.2018.JI. Przedmiotowy harmonogram nie został zaakceptowany, zatem pismem OT.031.2.2018.MiS.3 z dnia 10.01.2019 r. przedstawiono nową propozycję, która została 11.01.2019 zaakceptowana przez Prezesa Agencji. Następnie pismem OT.031.2.2018.SC.4 z dnia 14.01.2019 r. zwrócono się do MZ z prośbą o akceptację harmonogramu prac na lata 2019-2020 nad zleceniem FZR.9081.60.2018.JI z uwzględnieniem propozycji Agencji.

Następnie dokonana została okresowa weryfikacja zgromadzonych projektów programów polityki zdrowotnej i na podstawie tej weryfikacji Agencja dokonała wyboru tematu dla przedmiotowego Raportu [Zal 1].

Agencja do dnia 10.04.2019 roku, zgodnie z trybem określonym w Ustawie o świadczeniach, wydała 326 opinii dotyczących PZ (program zdrowotny)/PPZ z zakresu szczepień p/HPV, w tym 297 opinii pozytywnych lub warunkowo pozytywnych oraz 29 opinii negatywnych.

Spośród 326 projektów PZ/PPZ losowo wybrano 15% (50 PZ/PPZ), a następnie poddano je analizie wraz z wydanymi do nimi opiniami Prezesa. Sposób losowego wyboru PZ/PPZ był następujący: dla każdego spośród 326 identyfikatorów PZ/PPZ przypisano wygenerowaną za pomocą funkcji =LOS.ZAKR(0;1000) w programie Microsoft Excel 2016 losową liczbę z zakresu 0-1000. Następnie uszeregowano identyfikatory w kolejności od najmniejszej do największej wartości wylosowanej liczby. Wybrano 50 pierwszych wyników.

Analizując projekty PZ/PPZ z zakresu szczepień p/HPV (na podstawie losowo wybranych 50 PZ/PPZ) wśród głównych interwencji wyróżnić można:

- szczepienia p/HPV

  oraz

- działania edukacyjne lub informacyjno-edukacyjne.

Szczepienie p/HPV, jako jedyna interwencja realizowana w ramach programu, wskazane zostało w 2% z analizowanych projektów PZ/PPZ. Szczepienia realizowane razem z działaniami edukacyjnymi bądź informacyjno-edukacyjnymi były przedmiotem 96% analizowanych PZ/PPZ.

Większość PZ/PPZ skierowana była do dziewcząt w wieku 12 lub 13 lat (50% analizowanych projektów), w przypadku populacji pośrednich (do których kierowane były działania informacyjno-edukacyjne) wskazywano na: rodziców/opiekunów prawnych (90% analizowanych PZ/PPZ), chłopców z analogicznej grupy wiekowej co dziewczęta objęte programem szczepień (64% analizowanych PZ/PPZ), dyrektorzy, nauczyciele, wychowawcy (12% analizowanych PZ/PPZ);

W odniesieniu do czasu trwania analizowanych projektów PZ/PPZ, należy zauważyć że 24% stanowiły programy 3-letnie. PZ/PPZ 1-roczne stanowiły 20% analizowanych projektów. Najdłuższy okres realizacji wynosił 10 lat.

Główne zastrzeżenia wskazywane w opiniach Agencji obejmowały: brak precyzyjnego wskazania populacji docelowej, brak działań edukacyjnych bądź ich ograniczaniu do populacji dziewcząt oraz ich rodziców/opiekunów prawnych (z pominięciem chłopców należących do analogicznych grup wiekowych), konieczność doprecyzowania celów i mierników, a także sposobu monitorowania i ewaluacji, uszczegółowienie budżetu danego PZ/PPZ, bardziej szczegółowe odniesienie do schematu szczepień oraz warunków ich realizacji

2. Problem zdrowotny

<Opis problemu zdrowotnego, którego dotyczy Raport, w tym znaczenie dla sytuacji zdrowotnej społeczeństwa, czynniki ryzyka, etiologia, objawy, najważniejsze informacje na temat leczenia i diagnostyki>

2.1. Opis jednostki chorobowej

Zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)

Czynniki ryzyka:

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)[1].

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 brodawczakowatości układu oddechowego.

Drogi i przebieg zakażenia:

Zakażenie przebiega bezobjawowo i ustępuje samoistnie. Do transmisji wirusów HPV odpowiedzialnych za zakażenia narządów moczowo-płciowych dochodzi najczęściej na drodze kontaktu płciowego. W związku z tym zapadalność gwałtowanie wzrasta od momentu rozpoczęcia aktywności seksualnej i jest najwyższa w grupie wiekowej 20-29-latków. Przeważająca liczba kobiet zostaje zakażona przed ukończeniem 50. roku życia. Ponieważ większość zakażeń wirusem przebiega bezobjawowo, do transmisji wirusa może dojść nawet wtedy, gdy brak jest objawów zakażenia (brodawek lub innych widocznych zmian). Wirusy HPV mają stosunkowo niską immunogenność. Chociaż zdecydowana większość zakażeń ustępuje samoistnie w ciągu roku do dwóch lat, to jedynie u 50-60% kobiet dochodzi do wytworzenia przeciwciał anty-HPV.

Leczenie:

Obecnie nie ma na rynku leków antywirusowych przeciw HPV. W związku z powyższym nie ma również możliwości leczenia przyczynowego skierowanego na eradykację wirusa HPV. Leczenie zmian powodowanych przez te wirusy – brodawek narządów moczowo-płciowych, zmian o charakterze neoplazji

[1] de Martel, C., & Franceschi, S. (2009). Infections and cancer: established associations and new hypotheses. Critical reviews in oncology/hematology, 70(3), 183-194.

(przedrakowych) i RSzM, ogranicza się do leczenia objawowego i najczęściej polega na usunięciu zmian chorobowych.

Profilaktyka:

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[2].

Rak szyjki macicy (RSzM)

Czynniki ryzyka:

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.

Objawy:

RSzM na żadnym z etapów swojego rozwoju nie daje charakterystycznych objawów klinicznych. Zależą one od stopnia zaawansowania nowotworu i umiejscowienia przerzutów. Upławy 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 wewnątrznabłonkowa szyjki macicy I stopnia (najłagodniejsze zmiany komórek),
- CIN II – neoplazja wewnątrznabłonkowa szyjki macicy II stopnia (średnie przemiany komórek),
- CIN III – neoplazja wewnątrznabłonkowa 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.

[2] Macioch, T., Niewada, M., Wierzba, W., Bidziński, M., & Radowicki, S. (2010). Zapobieganie chorobom zależnym od zakażenia HPV– aspekty kliniczne i ekonomiczne stosowania szczepień profilaktycznych. Current Gynecologic Oncology, 8(2), 69-81.

Określeniu stopnia zaawansowania raka służą:

- badanie ginekologiczne przez pochwę i odbytnicę,
- badanie radiologiczne klatki piersiowej,
- badanie USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej,
- badanie podstawowe: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, mocznik, kreatynina, enzymy wątrobowe;
- cystoskopia (oglądanie pęcherza moczowego za pomocą giętkiego wziernika z kamerą) z ewentualną biopsją (pobraniem szczypczykami wycinka guza) w przypadku zajęcia przez rak przedniej ściany pochwy i sklepienia lub odchyleń w badaniach obrazowych pęcherza moczowego,
- rektoskopia (oglądanie za pomocą wziernika odbytnicy) z ewentualną biopsją (pobraniem wycinka z guza) w przypadku zajęcia przez raka tylnego sklepienia i przegrody odbytniczo-pochwowej,
- badanie radiologiczne kości, pobranie igłą komórek lub tkanek z dostępnych zmian w sytuacji uzasadnionego podejrzenia przerzutów odległych,
- wyłyżeczkowanie jamy macicy lub ewentualnie histeroskopia (obejrzenie wnętrza macicy), jeżeli w badaniu mikroskopowym rozpoznano gruczolakoraka lub raka litego,
- wyłyżeczkowanie kanału szyjki wraz z pobraniem rozmazów komórkowych ze sklepień pochwy w przypadku rozpoznania mikroskopowego raka przedinwazyjnego,
- konizacja (wycięcie stożka tkanki z części pochwowej szyjki macicy) w przypadku rozpoznania mikronacieku raka.

Podstawą profilaktyki inwazyjnego RSzM jest wykrywanie choroby na etapie stanu przedrakowego. W tym celu stosuje się:

- test cytologiczny – test stosowany jako test przesiewowy raka, opiera się na ocenie mikroskopowej komórek złuszczonych z części pochwowej szyjki macicy. Jest to tzw. cytologia eksfoliatywna, czyli złuszczeniowa. Zabarwione i odpowiednio przygotowane do oceny preparaty komórkowe trafiają do oceny mikroskopowej. Trafność diagnozy cytologicznej (komórkowej), przy spełnieniu wymagań przygotowania rozmazu, zależy od umiejętności oceny i interpretacji stwierdzanych cech morfologicznych. Klasyfikacja określana jako system Bethesda służy do oceny rozmazu komórek;
- badanie kolonoskopowe – metoda starsza niż badanie cytologiczne. Polega na oglądaniu przy użyciu urządzenia optycznego powierzchni szyjki macicy, dolnej części jej kanału, sromu oraz pochwy. Jest obecnie niezastąpioną metodą do celowanej biopsji (nakłucia igłą) potwierdzającej podejrzenie zmian nabłonkowych stwierdzonych w teście cytologicznym;
- weryfikację mikroskopową (biopsję diagnostyczną) – podstawą podjęcia leczenia w stanach przedrakowych i RSzM jest rozpoznanie mikroskopowe. Nawet jednoznaczne rozpoznanie komórek rakowych w rozmazie cytologicznym (komórek) z szyjki macicy wymaga potwierdzenia badaniem mikroskopowym. Tylko widoczna zmiana w obrębie szyjki macicy upoważnia do pobrania wycinka bez wstępnej oceny kolposkopowej. W pozostałych przypadkach przy nieprawidłowym wyniku badania cytologicznego zasadą jest pobieranie wycinków celowanych, wskazanych w obrazie kolposkopowym. Biopsja kanału szyjki jest niezbędnym elementem przed wyborem właściwego sposobu leczenia. Konieczne jest wykluczenie zmian wewnątrzkanałowych przed zastosowaniem metod destrukcyjnych oraz do wyboru metod oszczędzających narząd rodny. Wynik mikroskopowy biopsji diagnostycznej, rozległość zmian na powierzchni szyjki macicy i poza nią określona badaniem kolposkopowym, badanie ginekologiczne, ultrasonografia ewentualnie badania obrazowe stanowią podstawę wyboru metody leczenia. Dokonuje się go po uwzględnieniu stanu ogólnego chorej, chorób współistniejących i ewentualnych planów macierzyńskich. Ostatecznie proponowaną metodę leczenia należy przedstawić chorej i uzyskać jej akceptację.

Leczenie:

<u>Stany przedrakowe:</u>

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.

Metodami chirurgicznymi stosowanymi w przypadkach rozpoznania stanów przedrakowych są:

- zabieg typu LEEP/LETZ (zabieg wycięcia stożka z szyjki macicy za pomocą specjalistycznej pętli),
- elektrokonizacja (usunięcie chorych części szyjki macicy za pomocą prądu),
- konizacja (usunięcie chorych części szyjki) nożem chirurgicznym,
- konizacja promieniem lasera,
- amputacja chirurgiczna szyjki macicy.

Należy dążyć do wykonywania zabiegów o najmniejszym zasięgu i jednocześnie wystarczających do usunięcia zmiany w całości. Stany przedrakowe w obrębie szyjki macicy dotyczą coraz młodszych kobiet i jednocześnie wzrasta wiek ciężarnych. Celowe jest planowanie zabiegów oszczędzających narząd i tym samym nieograniczających funkcji rozrodczych. Niepotrzebnie wykonane zabiegi zmniejszające masę szyjki macicy lub zabiegi zbyt rozległe są przyczyną poronień i problemów z donoszeniem ciąży.

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 gruczołowego zmiana zlokalizowana jest zwykle w kanale szyjki macicy, częściej bywa wieloogniskowa (5-15%) i częściej zajmuje gruczoły wewnątrzszyjkowe. 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 rodnego, 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.

Profilaktyka:

- Pierwotna: Celem profilaktyki pierwotnej jest zmniejszenie zachorowalności na tego raka poprzez unikanie czynników ryzyka lub zwiększenie indywidualnej odporności na te czynniki. Jej elementami są więc: edukacja i kształtowanie zachowań prozdrowotnych oraz szczepienia ochronne przeciw rakotwórczym szczepom HPV.
- Wtórna: Profilaktyka wtórna ma na celu wykrywanie raka we wczesnym stadium, gdy leczenie jest skuteczniejsze, wskaźniki przeżycia wyższe, a częstość poważnych następstw choroby (w tym zgonu) mniejsza. W stosunku do RSzM zadanie to spełniają populacyjne badania przesiewowe (skryning) oparte na teście cytologicznym.

  Pomimo prób wprowadzenia do badań przesiewowych metod bardziej zaawansowanych technologicznie, nadal jedynym zalecanym i skutecznym testem stosowanym w programach przesiewowych jest metoda oparta na teście cytologicznym.

Za najlepszą strategię w profilaktyce RSzM uważa się szczepienie młodych kobiet i kontynuowanie cytologicznych badań przesiewowych u zaszczepionych i nieszczepionych[3].

2.2. Wskaźniki epidemiologiczne

<Wskaźniki zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określone na podstawie aktualnej wiedzy medycznej, zalecane – w odniesieniu do obszaru, którego problem dotyczy; opracować na podstawie danych odnalezionych, zaznaczając, z jakiego źródła pochodzą>

International Agency for Research on Cancer (IARC) we współpracy z *Catalan Institute of Oncology* (ICO) prowadzi *HPV Information Centre on HPV and Cancer*[4], w ramach którego na podstawie publikowanych przeglądów systematycznych i metaanaliz oraz oficjalnych raportów *World Health Organization* (WHO), Banku Światowego, IARC *Globocan 2012* oraz *Cancer Incidence in Five Continents*, zbierane są dane statystyczne w zakresie zakażeń HPV oraz zachorowań na powiązane z nim nowotwory na świecie w poszczególnych krajach.

1. **SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA NA ŚWIECIE I W EUROPIE[5]**

Rak szyjki macicy (RSzM)

Zakażenie HPV stanowi obecnie zidentyfikowany czynnik etiologiczny RSzM. Odnajduje się również coraz więcej dowodów na to, że zakażenie istotnie wpływa również na występowanie innych złośliwych nowotworów w rejonie odbytowo-płciowym (odbyt, srom, pochwa i penis), a także raków głowy i szyi. Zgodnie z raportem ICO/IARC z 2019 r., zakażenia HPV (typami 16 oraz 18) odpowiedzialne są za występowanie ok. 70% wszystkich przypadków RSzM na świecie.

Tabela 1. Podstawowe dane statystyczne w zakresie występowania RSzM na świecie, zgodnie z raportem ICO/IARC 2019 (dane za 2012 r.)

Wskaźnik	Świat	Regiony słabiej rozwinięte[6]	Regiony bardziej rozwinięte[7]
Liczba kobiet ≥ 15 r.ż. będących w grupie ryzyka RSzM (w mln.)	2 784,9	2 240,4	544,4
Liczba nowych przypadków RSzM rocznie	527 624	444 546	83 078
Standaryzowany współczynnik zapadalności na RSzM na 100 tys. osób	14,0	15,7	9,9
Liczba zgonów z powodu RSzM rocznie	265 672	230 158	35 514
Standaryzowany współczynnik umieralności z powodu RSzM na 100 tys. osób	6,8	8,3	3,3
Częstość występowania zakażenia HPV typ 16 i/lub 18 wśród kobiet z:			
• prawidłowym wynikiem cytologii	4,1%	4,4%	3,9%
• dysplazją małego stopnia (LSIL/CIN-1)	25,8%	25,1%	25,9%
• dysplazją dużego stopnia ((HSIL/ CIN-2/ CIN-3/ CIS)	51,9%	46,7%	54,1%
• RSzM	69,4%	69,5%	71,8%

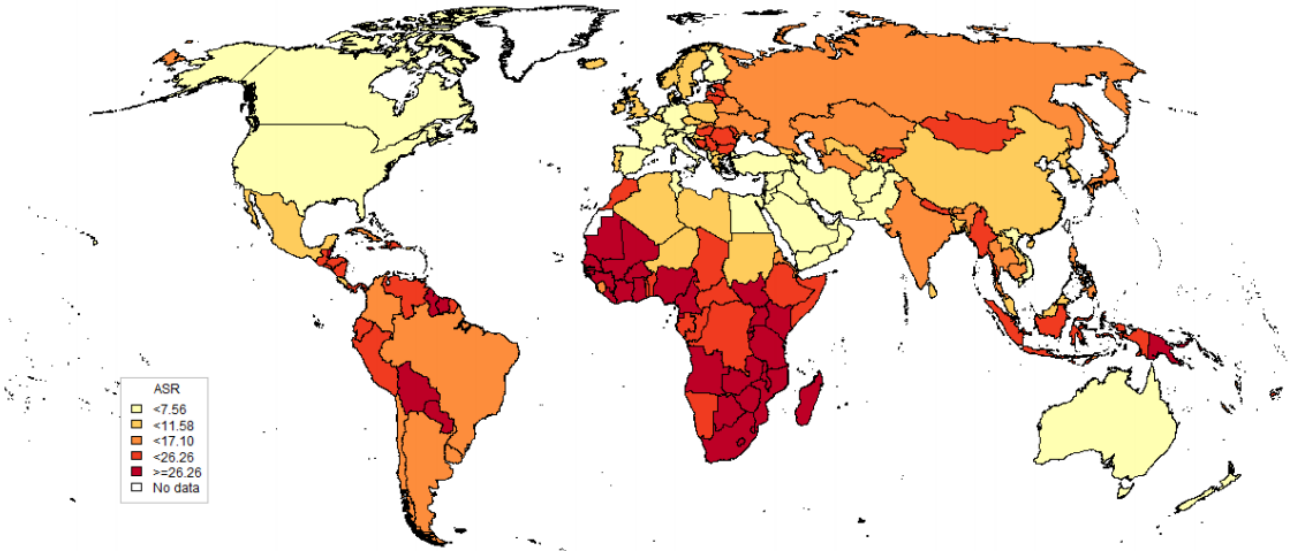
Zachorowalność

Rocznie na świecie diagnozowanych jest ok. 569 847 nowych przypadków RSzM (dane za 2018 r.), który stanowi trzeci co do częstości nowotwór złośliwy wśród kobiet na świecie oraz drugi najczęstszy nowotwór złośliwy wśród kobiet w wieku między 15 a 44 r.ż. RSzM (biorąc pod uwagę współczynnik zachorowalności standaryzowany względem wieku na 100 tys. osób). Najczęściej występuje w regionie Afryki (szczególnie Afryki Wschodniej) (Rycina 1; Tabela 2). W większości regionów, największą zachorowalność obserwuje się w populacji kobiet po 40 r.ż.

[3] Krajowy Rejestr Nowotworów. (2014). O nowotworach. Baza wiedzy. Szyjka macicy. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/nowotwory-szyjki-macicy/, dostęp z dn. 09.04.2019.
[4] Catalian Institute of Oncology and Internaltional Agency for Research on Cancer. (2019). HPV Information Centre. Statistics. Pozyskano z: http://www.hpvcentre.net/datastatistics.php, dostęp z 09.04.2019.
[5] Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., et al. (2019). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 January 2019. Pozyskano z: https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf, dostęp z 09.04.2019.
[6] Wszystkie regiony Afryki, Azji (z wyjątkiem Japonii), Ameryki Łacińskiej, Karaiby, Malezję, Mikronezję i Polinezję.
[7] Europa, Ameryka Północna, Australia/Nowa Zelandia i Japonia.

W Europie najwyższe wskaźniki zachorowalności na RSzM związanego z zakażeniem HPV (wskaźnik standaryzowany wieku) obserwuje się na Łotwie (25,0/100 tys. kobiet), w Bośni i Hercegowinie (23,9/100 tys.) oraz w Estonii (22,5/100 tys.). Natomiast najniższe wartości stwierdzono na Malcie (3,5/100 tys.), w Szwajcarii (3,8/100 tys.) oraz w Finlandii (4,7/100 tys.). Współczynnik dla Polski wynosił 9,4/100 tys. kobiet (Raport ICO/IARC 2019, dane za 2018 r.).

Z kolei, w danych przedstawianych przez Komisję Europejską[8] szacuje się, że w 2018 r. największa zachorowalność na RSzM występowała na Łotwie (32,2/100 tys.), w Estonii (32/100 tys.) oraz w krajach bałkańskich.



Rycina 1. Wskaźniki zapadalności na RSzM na świecie (standaryzowane względem wieku, na 100 tys. kobiet), zgodnie z raportem ICO/IARC 2019 (dane za rok 2018)

Tabela 2. Dane w zakresie występowania RSzM w poszczególnych regionach, zgodnie z raportem ICO/IARC 2019 (dane za rok 2018)

Region	Liczba przypadków	Dane surowe/ 100 tys. kobiet rocznie	Dane standaryzowane względem wieku/ 100 tys. kobiet rocznie	Skumulowane ryzyko (%) dla kobiet w wieku 0-74 lat
ŚWIAT	**569 847**	**15,1**	**13,1**	**1,4**
AFRYKA	**119 284**	**18,5**	**27,6**	**3,0**
Afryka Wschodnia	52 633	24,1	40,1	4,3
Afryka Środkowa	12 635	14,9	26,8	3,0
Afryka Północna	7 652	6,5	7,2	0,8
Afryka Południowa	14 409	42,8	43,1	4,2
Afryka Zachodnia	31 955	16,8	29,6	3,5
AMERYKA	**71 689**	**14,0**	**11,2**	**1,1**
Karaiby	4 200	18,8	15,5	1,5
Ameryka Centralna	12 406	13,7	13,0	1,3
Ameryka Północna	15 502	8,4	6,4	0,6
Ameryka Południowa	39 581	18,2	15,2	1,6
AZJA	**315 346**	**14,2**	**11,9**	**1,2**
Azja Centralna	4 555	12,5	12,2	1,3
Azja Wschodnia	126 874	15,7	10,9	1,1
Azja Południowa	116 369	12,7	13,0	1,4
Azja Południowo-Wschodnia	62 456	19,0	17,2	1,9
Azja Zachodnia	5 092	3,9	4,1	0,4
EUROPA	**61 072**	**15,9**	**11,2**	**1,1**

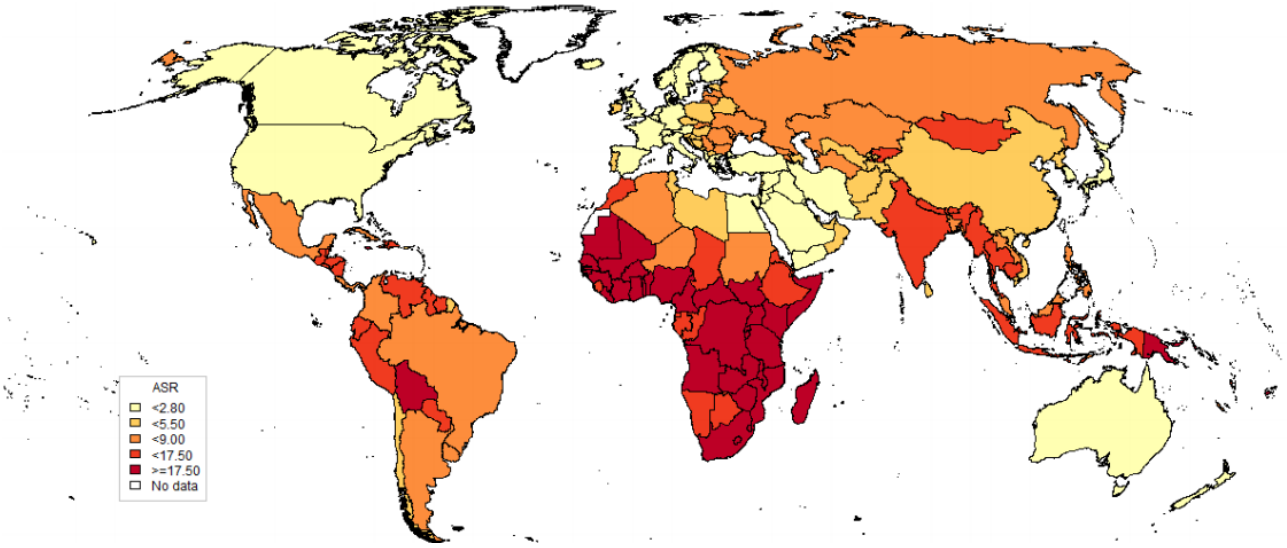
[8] European Commission. (2018). European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality in 2018, for all countries. Female, Cervix uteri. Pozyskano z: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$1-All$2-All$4-1,2$3-30$6-0,14$5-2008,2008$7-7$0-0$CEstByCountry$X0_8-3$CEstRelative$X1_8-3$X1_9-AE28, dostęp z 09.04.2019.

Europa Wschodnia	35 940	23,3	16,0	1,6
Europa Północna	6 319	11,9	9,5	0,8
Europa Południowa	9 155	11,7	7,8	0,8
Europa Zachodnia	9 658	9,8	6,8	0,7
OCEANIA	**2 456**	**11,9**	**10,2**	**0,9**
Australia i Nowa Zelandia	1 114	7,5	6,0	0,6
Melanezja	1 254	24,3	27,7	2,6
Mikronezja	51	19,3	18,6	2,0
Polinezja	10	10,5	12,6	1,5

Umieralność

W skali globalnej, z powodu RSzM umiera rocznie blisko 311 365 kobiet (dane za 2018 r.). Nowotwór ten stanowi trzecią, co do częstości przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych wśród kobiet na świecie oraz drugą najczęstszą przyczynę zgonu wśród kobiet między 15 a 44 r.ż. Podobnie jak w przypadku wskaźników zachorowalności, najwyższe wskaźniki umieralności z powodu RSzM obserwuje się w regionie Afryki (Rycina 2; Tabela 3).

Zgodnie z szacunkami Komisji Europejskiej[9], w 2018 r. największą umieralnością z powodu RSzM charakteryzowały się Rumunia (16,3/100 tys.), Mołdawia (13,3/100 tys.) i Serbia (12,2/100 tys.).



Rycina 2. Wskaźniki umieralności z powodu RSzM na świecie (standaryzowane względem wieku, na 100 tys. kobiet), zgodnie z raportem ICO/IARC 2019 (dane z 2018 r.)

Tabela 3. Umieralność z powodu RSzM w poszczególnych regionach świata, zgodnie z raportem IOC/IARC 2019 (dane za 2018 r.)

Region	Liczba przypadków	Dane surowe/ 100 tys. kobiet rocznie	Dane standaryzowane względem wieku/ 100 tys. kobiet rocznie	Skumulowane ryzyko (%) dla kobiet w wieku 0-74 lat
ŚWIAT	**311,365**	**8,2**	**6,9**	**0,8**
AFRYKA	**81,687**	**12,7**	**20,0**	**2,3**
Afryka Wschodnia	37,017	16,9	30,0	3,4
Afryka Środkowa	9,418	11,1	21,1	2,5
Afryka Północna	5,243	4,4	5,1	0,6
Afryka Południowa	6,480	19,3	20,0	2,1
Afryka Zachodnia	23,529	12,4	23,0	2,8
AMERYKA	**34,170**	**6,7**	**4,9**	**0,5**
Karaiby	2,464	11,0	8,5	0,9

[9] European Commission. (2018). European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality in 2018, for all countries. Female, Cervix uteri. Pozyskano z: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$1-All$2-All$4-1,2$3-30$6-0,14$5-2008,2008$7-7$0-0$CEstByCountry$X0_8-3$CEstRelative$X1_8-3$X1_9-AE28, dostęp z 09.04.2019.

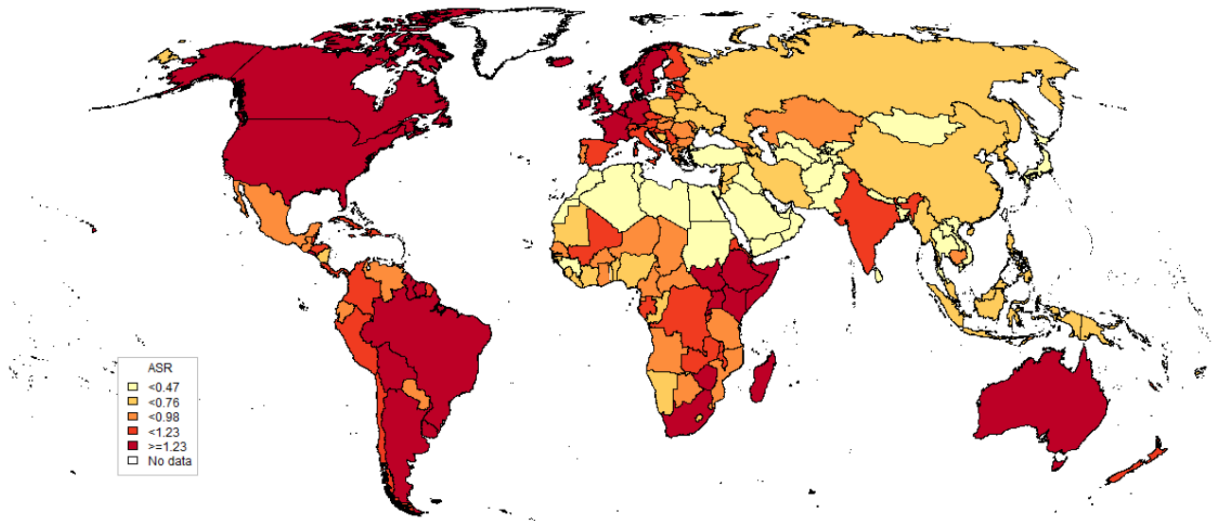
Ameryka Centralna	6,619	7,3	7,0	0,8
Ameryka Północna	5,852	3,2	1,9	0,2
Ameryka Południowa	19,235	8,9	7,1	0,8
AZJA	**168,411**	**7,6**	**6,2**	**0,7**
Azja Centralna	2,369	12,3	6,5	0,7
Azja Wschodnia	54,547	6,8	4,1	0,4
Azja Południowa	72,764	7,9	8,3	0,9
Azja Południowo-Wschodnia	35,738	10,9	10,0	1,2
Azja Zachodnia	2,993	2,3	2,5	0,3
EUROPA	**25,829**	**6,7**	**3,8**	**0,4**
Europa Wschodnia	16,011	10,4	6,1	0,7
Europa Północna	2,060	3,9	2,1	0,2
Europa Południowa	3,512	4,5	2,2	0,2
Europa Zachodnia	4,246	4,3	2,1	0,2
OCEANIA	**1,268**	**6,1**	**4,8**	**0,5**
Australia i Nowa Zelandia	403	2,7	1,7	0,2
Melanezja	825	16,0	19,0	1,9
Mikronezja	-	-	-	-
Polinezja	6	6,3	7,5	1,0

Inne nowotwory złośliwe związane z HPV

Rak sromu, pochwy, odbytu oraz prącia

W raporcie IOC/IARC 2019 przedstawiono dane dla innych nowotworów złośliwych, których powstawanie może mieć związek z zakażeniem HPV (innych niż RSzM). W analizie uwzględniono m.in. dane dla nowotworów złośliwych o umiejscowieniu odbytowo-płciowym (*anogenital cancers*), tj. raka sromu, pochwy, odbytu oraz prącia. Oszacowano, że ww. nowotwory najczęściej występują w rejonach Ameryki Płd. i Płn., Australii, Europy Zachodniej oraz Afryki Wschodniej i Południowej (Rycina 3).

W Europie, najwyższe wskaźniki zachorowalności na ww. nowotwory złośliwe odnotowano w Dani (2,2/100 tys. kobiet), Francji (1,8/100 tys.), Norwegii (1,7/100 tys.) oraz w Holandii (1,7/100 tys.). W Polsce współczynnik ten wynosi ok. 0,7/100 tys. kobiet (Raport ICO/IARC 2019, dane za 2012 r.).

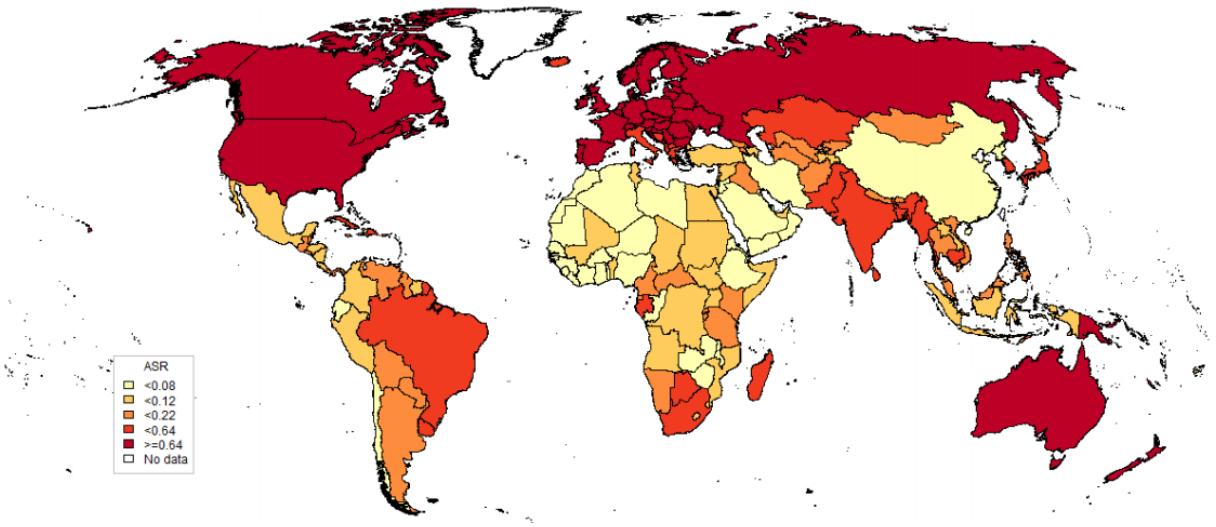


Rycina 3. Wskaźniki zapadalności na nowotwory złośliwe sromu, pochwy, odbytu oraz prącia na świecie (standaryzowane względem wieku, ma 100 tys. osób), zgodnie z raportem IOC/IARC 2019 (dane za 2012 r.)

Nowotwory złośliwe głowy i szyi

Wykazano, że zakażenie niektórymi, wysokoonkogennymi typami HPV (np. HPV typu 16) związane jest z występowaniem określonych nowotworów złośliwych głowy i szyi, w szczególności raka części ustnej gardła. Nowotwory złośliwe głowy i szyi (w analizie uwzględniono raka części ustnej gardła, jamy ustnej i krtani) najczęściej występują w Ameryce Płn., Australii i Nowej Zelandii, Europie i Rosji (Rycina 4). Wśród krajów europejskich, najwyższe wskaźniki zachorowalności odnotowuje się na Węgrzech (3/100 tys.), na Słowacji

(2,1/100 tys.) oraz w Rumunii (2/100 tys.) (Raport ICO/IARC 2019). W Polsce współczynnik ten oscyluje w granicach 1,3/100 tys. kobiet.

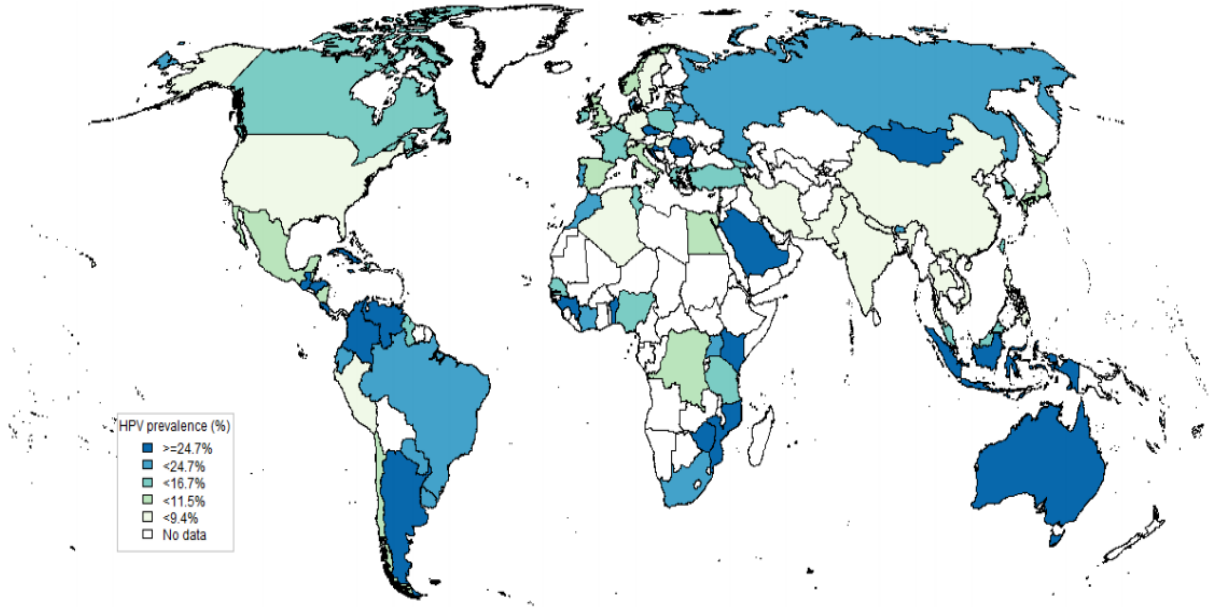


Rycina 4. Wskaźniki zachorowalności na wybrane nowotwory złośliwe głowy i szyi (części ustnej gardła, jamy ustnej i krtani) na świecie (standaryzowane względem wieku, na 100 tys. osób), zgodnie z raportem IOC/IARC 2019 (dane na 2012 r.)

Zakażenia HPV

W raporcie ICO/IARC 2019 przedstawiono również dane w zakresie rozpowszechnienia zakażeń HPV wśród kobiet z RSzM, dysplazją małego i dużego stopnia oraz z normalnym wynikiem cytologii. Informacje w tym zakresie oszacowane zostały na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą.

Wskazano, że najwyższe rozpowszechnienie HPV (≥ 24,7%) w przypadku kobiet z prawidłowym wynikiem cytologii, odnotowuje się w takich krajach jak m.in. Czechy, Rumunia, Arabia Saudyjska, Mozambik, Zimbabwe, Kenia, Gwinea, Mongolia, Indonezja, Australia, Argentyna, Wenezuela, Kolumbia, Gwatemala (Rycina 5). Zarówno w przypadku kobiet z prawidłowym wynikiem cytologii, jak i wśród kobiet z dysplazją małego i dużego stopnia oraz z RSzM, najczęściej identyfikowany był HPV typu 16.



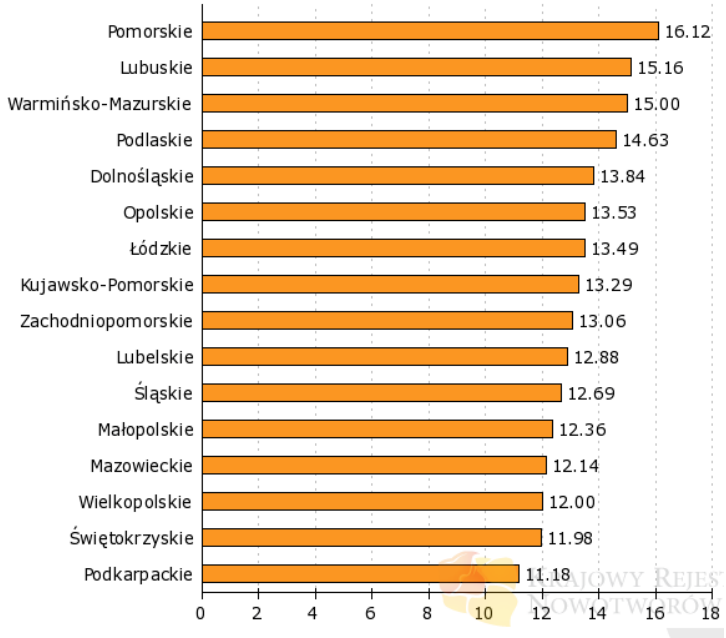
Rycina 5. Rozpowszechnienie zakażenia HPV wśród kobiet z prawidłowymi wynikami cytologii, zgodnie z raportem ICO/IACR 2019 (dane za 2015 r.)

2. SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA W POLSCE[10]

Zachorowalność na RSzM

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w latach 2006-2016, RSzM był w Polsce siódmym co do częstości nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet (po raku sutka, oskrzela i płuca, skóry, trzonu macicy, jelita grubego oraz jajnika). RSzM odpowiadał w badanym okresie za 4,1% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet ogółem.

Najwyższe współczynniki zachorowalności na RSzM (standaryzowane względem populacji europejskiej) w latach 2006-2016 odnotowano w województwach: pomorskim (16,12/100 tys.), lubuskim (15,16/100 tys.) oraz warmińsko-mazurskim (15,00/100 tys.), najniższe zaś w podkarpackim (11,18/100 tys.), świętokrzyskim (11,98/100 tys.) oraz wielkopolskim (12,00/100 tys.) (Rycina 6).

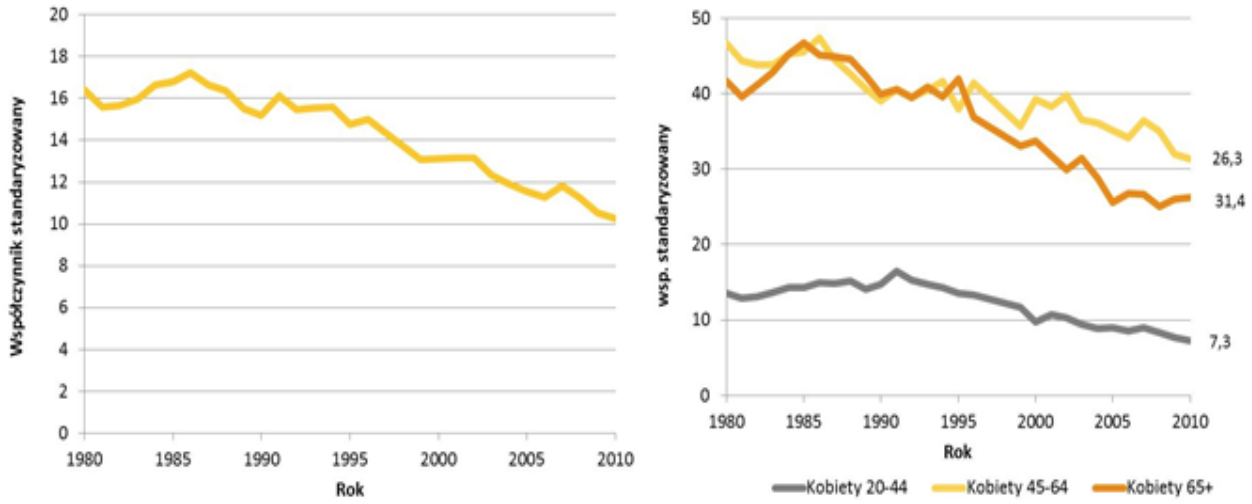


Rycina 6. Standaryzowane (względem populacji europejskiej) współczynniki zachorowalności na RSzM w Polsce w podziale na województwa w latach 2006-2016, zgodnie z danymi KRN 2016

Najwięcej zachorowań występuje między 45 a 64 rokiem życia. Ryzyko zachorowania RSzM wzrasta z wiekiem do końca szóstej dekady życia, po czym wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych zmniejsza się.

Zachorowalność na RSzM w ciągu ostatnich trzech dekad zmniejszyła się o około 30%. U dorosłych młodych kobiet (20-44 lat) spadek zachorowalności rozpoczął się w początku lat 90 XX wieku i do końca pierwszej dekady XXI wieku zmniejszyła się prawie 2,3 razy. W połowie lat 80 XX wieku rozpoczął się również spadek zachorowalności u kobiet w średnim wieku (około 1,5-krotnie) i wśród kobiet najstarszych (około 1,8 razy) (Rycina 7).

[10] Wojciechowska, U., & Didkowska, J. (2016). Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii–Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/raporty/, dostęp z 09.04.2019.

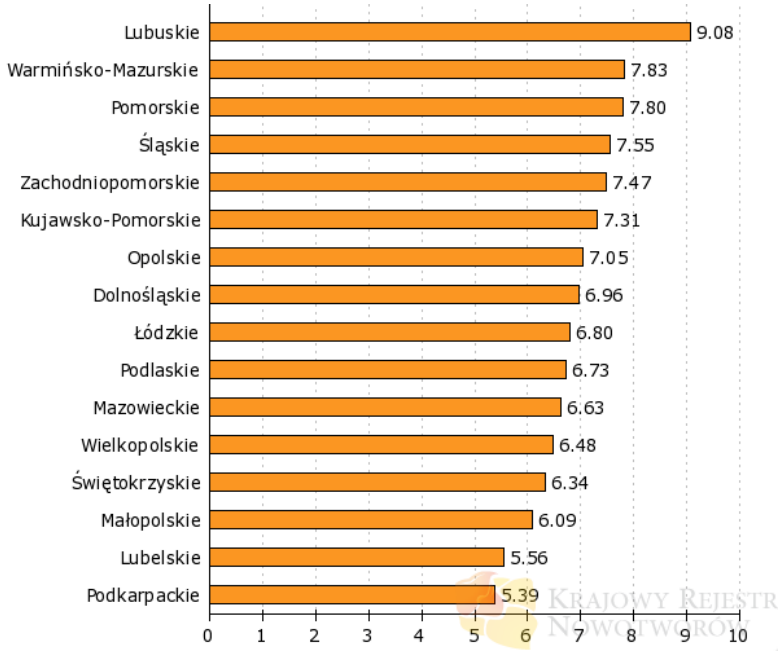


Rycina 7. Trendy zachorowalności na RSzM w Polsce w latach 1980-2010, zgodnie z danymi KRN

Umieralność z powodu RSzM

W odniesieniu do wskaźników umieralności, RSzM w latach 2006-2016 stanowił ósmą, co do częstości przyczynę śmierci z powodu nowotworów złośliwych wśród kobiet w Polsce, odpowiadając za 4,1% zgonów z tego powodu (po nowotworach złośliwych oskrzela i płuca, sutka, jelita grubego, jajnika, trzustki, nowotworach złośliwych bez określenia umiejscowienia oraz raku żołądka).

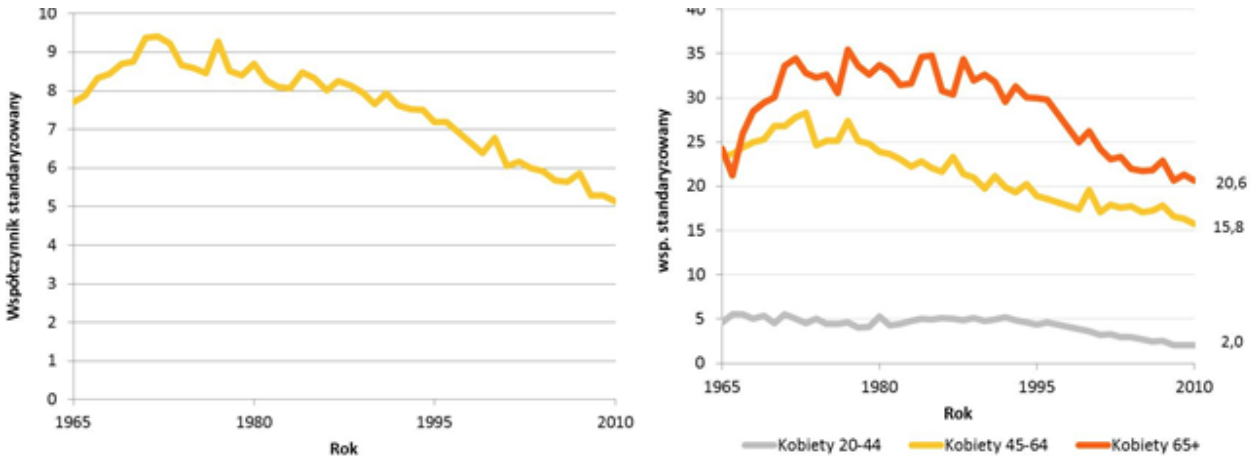
Najwyższe współczynniki umieralności (standaryzacja względem populacji europejskiej) z powodu RSzM odnotowano w województwach: lubuskim (9,08/100 tys.), warmińsko-mazurskim (7,83/100 tys.) oraz pomorskim (7,80/100 tys.), zaś najniższe w województwach: podkarpackim (5,39/100 tys.), lubelskim (5,56/100 tys.) oraz małopolskim (6,09/100 tys.) (Rycina 8).



Rycina 8. Standaryzowane (względem populacji europejskiej) współczynniki umieralności w powodu RSzM w Polsce w podziale na województwa w latach 2006-2016, zgodnie z danymi KRN 2016

Większość zgonów z powodu RSzM występuje między 50 a 69 r.ż. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu systematycznie wzrasta wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych.

Do końca lat 70. utrzymywał się w Polsce wzrost umieralności z powodu RSzM. Od początku lat 80. umieralność zmniejszyła się o ponad 45%. Spadek umieralności z powodu RSzM utrzymuje się we wszystkich grupach wiekowych (Rycina 9).



Rycina 9. Trendy umieralności z powodu RSzM w Polsce w latach 1965-2010, zgodnie z danymi KRN

3. POZIOM WYSZCZEPIALNOŚCI PRZECIWKO HPV

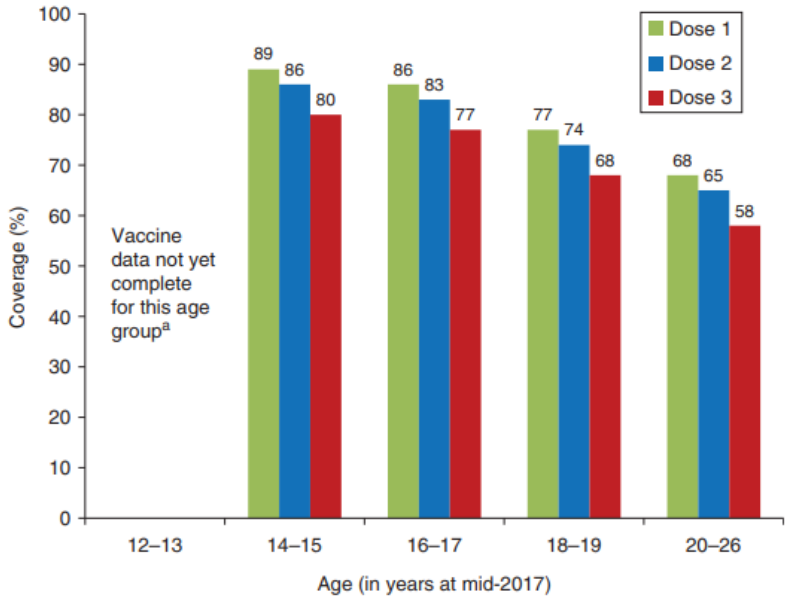
Sytuacja na świecie i w Europie

Australia:

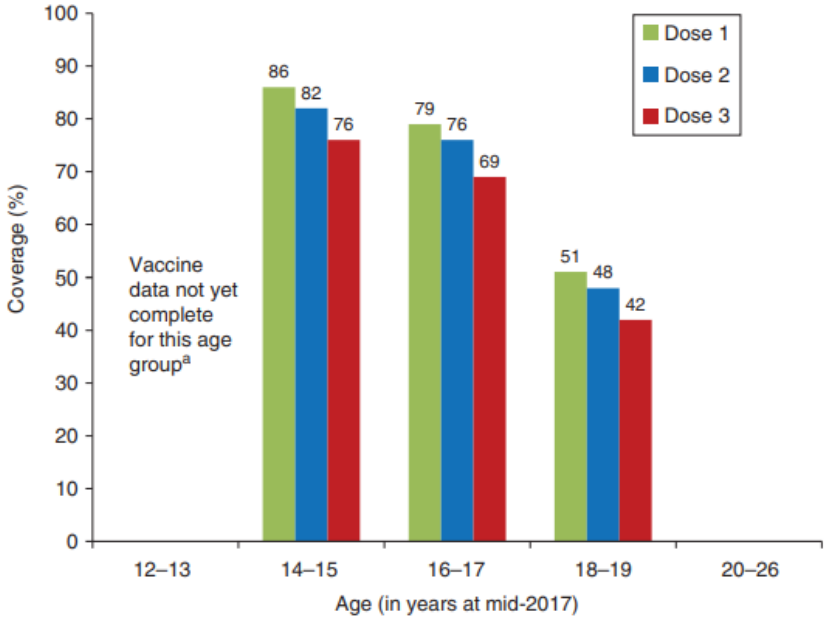
Zgodnie z raportem australijskiego *National Centre for Immunisation, Research and Surveillance*[11] (NCIRS 2018), w 2017 r. 80,2% dziewcząt oraz 75,9% chłopców w wieku 15 lat (objętych Narodowym Programem Szczepień) ukończyło pełen, 3-dawkowy cykl szczepień przeciwko HPV, co stanowiło wzrost w stosunku do roku 2016, kiedy zaszczepionych zostało 79,7% dziewcząt i 73,8% chłopców w tym wieku.

We wszystkich grupach wiekowych wyszczepialność w Australii była wyższa w przypadku wcześniejszych dawek szczepionki. Wśród kobiet, najwyższą wyszczepialność (89%) osiągnięto w przypadku pierwszej dawki w grupie wiekowej między 14 a 15 r.ż. (Rycina 10). Wskaźniki wyszczepialności były wyższe w przypadku młodszych grup wiekowych – jedynie 58% kobiet między 20 a 26 r.ż. ukończyło pełen cykl szczepień w porównaniu z 80% wśród dziewcząt między 14 a 15 r.ż. Podobnie w populacji mężczyzn, odnotowano wyższą wyszczepialność w przypadku wcześniejszych dawek szczepionki (Rycina 11).

[11] National Centre for Immunisation, Research and Surveillance. (2018). Annual Immunisation Coverage Report 2017. Pozyskano z: http://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2018-12/2017%20Coverage%20Report_FINAL_2.pdf, dostęp z 09.04.2019.



Rycina 10. Wyszczepialność szczepionką przeciwko HPV wśród kobiet w poszczególnych grupach wiekowych w Australii w 2017 r., zgodnie z raportem NCIRS 2018



Rycina 11. Wyszczepialność szczepionką przeciwko HPV wśród mężczyzn w poszczególnych grupach wiekowych w Australii w 2017 r., zgodnie z raportem NCIRS 2018

Nowa Zelandia

Nowozelandzkie Ministerstwo Zdrowia opublikowało dane w zakresie poziomu wyszczepialności dziewcząt urodzonych w latach 1990-2013 w okresie od 1 września 2003 r. do 31 grudnia 2017 r., zaszczepionych przy użyciu 3 dawek 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV[12]. Informacje te przedstawione zostały w tabeli poniżej.

[12] Ministry of Health. (2018). HPV immunization programme. HPV imminisation coverage by birth cohort. Pozyskano z: https://www.health.govt.nz/system/files/documents/pages/hpv_-selected_cohorts_-all_dhbs_-31_dec_2017_0.pdf, dostęp z 09.04.2019.

Tabela 4. Poziom wyszczepialności dziewcząt urodzonych w latach 1990-2003 przeciwko HPV w Nowej Zelandii w latach 2003-2017

Rok urodzenia	Poziom wyszczepialności
1990	39%
1991	49%
1992	53%
1993	54%
1994	55%
1995	56%
1996	62%
1997	61%
1998	60%
1999	65%
2000	65%
2001	66%
2002	67%
2003	67%

Stany Zjednoczone

Zgodnie z danymi amerykańskiego *Centers for Disease Control and Prevention*[13] (CDC), w 2017 r. niecała połowa (49%) nastolatków była na bieżąco objęta szczepieniami przeciwko HPV zgodnie z kalendarzem szczepień, a 66% osób w wieku między 13 a 17 r.ż. otrzymało pierwszą dawkę szczepionki. Odsetek młodzieży, która rozpoczęła cykl szczepień przeciwko HPV w latach 2013-2017, wzrastał w USA o średnio 5% rocznie. 51% nastolatków w USA nie ukończyło pełnego cyklu szczepień przeciwko HPV.

Kraje europejskie:

WHO na podstawie danych z 53 krajów, prowadzi bazę zawierającą informacje w zakresie stanu zdrowia dzieci i młodzieży w Europie (*Europe Child and Adolescent Health Database*). Wskazano w niej m.in. dane dotyczące poziomu wyszczepialności dzieci i młodzieży przeciwko HPV (podanie trzeciej dawki szczepionki) w wybranych krajach, które przestawione zostały w tabeli poniżej[14].

Tabela 5. Wyszczepialność przeciwko HPV wśród dzieci i młodzieży w wybranych krajach, zgodnie z danymi WHO

Kraj	Dane za rok					
	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Białoruś	-	-	81%	-	-	-
Czechy	-	-	81%	-	-	-
Finlandia	-	-	-	29,3%	-	-
Gruzja	-	-	-	36,2%	-	-
Węgry	-	-	-	-	-	88%
Islandia	-	-	-	-	84%	-
Izrael	-	-	80%	-	-	-
Kirgistan	-	-	-	53,4%	-	-
Litwa	29%	-	-	-	-	-
Czarnogóra	-	-	58%	-	-	-
Holandia	-	-	-	-	-	79,5%
Polska	-	-	82%	-	-	-
Słowacja	-	-	-	55%	-	-
Słowenia	-	-	-	70,8%	-	-
Hiszpania	-	78,5%	-	65%	-	-
Tadżykistan	-	-	-	-	-	-
Ukraina	-	-	-	-	-	86,7%
Wielka Brytania	-	-	-	-	91,4%	-

Norwegia

[13] Centers for Disease Control and Prevention. (2018). HPV Vaccination Coverage Data. Pozyskano z: https://www.cdc.gov/hpv/hcp/vacc-coverage/index.html, dostęp z 09.04.2019.

[14] World Health Organization. (2018). European Health Information Gateway. HPV vaccine coverage. Pozyskano z: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/cah_63-hpv-vaccine-coverage/, dostęp z 09.04.2019.

W Norwegii, wszystkie szczepienia realizowane u dzieci w ramach Programu Szczepień Ochronnych monitorowane są w ramach krajowego rejestru szczepień SYSVAK. W rejestrze dla każdego z pacjentów, indywidualnie zbierane są dane w zakresie rodzaju wykonanych szczepień oraz liczby dawek[15].

W raporcie ICO/IARC przygotowanym dla Norwegii[16], przedstawiono dane dotyczące poziomu wyszczepialności dziewcząt urodzonych w latach 1997-2001, zaszczepionych przy użyciu 1 lub 3 dawek szczepionki przeciwko HPV. Informacje te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Poziom wyszczepialności dziewcząt w Norwegii, urodzonych w latach 1997-2001, zgodnie z raportem ICO/IARC 2018

Rok urodzenia	Poziom wyszczepialności	
	1 dawka	3 dawki
1997	70%	68%
1998	79%	77%
1999	81%	76%
2000	83%	75%
2001	85%	76%

Ponadto, zgodnie z informacjami zawartymi na stronie *Norwegian Institute of Public Health*[17], w 2016 r. poziom wyszczepialności dziewcząt wieku 16 lat przeciwko HPV wyniósł 81%.

Finlandia

W Finlandii, podobnie jak w Norwegii, istnieje krajowy rejestr szczepień[18] prowadzony przez *National Institute for Health and Welfare* (fin. *Terveyden ja Hyvinvoinnin Laitos* – THL). Poniżej przedstawiono dane z ww. rejestru w zakresie poziomu wyszczepialności dziewcząt urodzonych w latach 1998-2005 w Finlandii przeciwko HPV[19].

Tabela 7. Poziom wyszczepialności dziewcząt urodzonych w latach 1998-2005 w Finlandii przeciwko HPV, zgodnie z danymi THL

Rok urodzenia	Poziom wyszczepialności
1998	66,9%
1999	67,2%
2000	69,1%
2001	69,1%
2002	74,5%
2003	71,8%
2004	74,1%
2005	68,7%

Wielka Brytania

Public Health England co roku przygotowuje raporty dotyczące poziomu wyszczepialności nastoletnich dziewcząt przeciwko HPV w Wielkiej Brytanii. Ostatni dostępny raport[20] dotyczy szczepień wykonanych wśród dziewcząt uczęszczających do 9. klasy w roku szkolnym 2017/2018 (13-14 lat). Wskazano w nim, że 83,8% uczennic klas 9. ukończyło 2-dawkowy cykl szczepień przeciwko HPV w roku szkolnym 2017/2018, w porównaniu z 83,1% w roku szkolnym 2016/2017 oraz 85,1% w roku szkolnym 2015/2016.

Sytuacja w Polsce

[15] Norwegian Institute of Public Health. (2018). Norwegian Immunisation Registry SYSVAK. Pozyskano z: https://www.fhi.no/en/hn/health-registries/norwegian-immunisation-registry-sysvak/, dostęp z 09.04.2019.
[16] Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., et al. (2018). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Norway. Summary Report 10 December 2018.. Pozyskano z: http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/NOR.pdf, dostęp z 09.04.2019.
[17] Norwegian Institute of Public Health. (2017). Record high vaccination coverage of two-year-olds in 2016. Pozyskano z: https://www.fhi.no/en/news/2017/record-high-vaccination/, dostęp 09.04.2019.
[18] National Institute for Health and Welfare. (2019). National vaccination register. Pozyskano z: https://thl.fi/en/web/vaccination/vaccination-coverage/national-vaccination-register, dostęp z 09.04.2019.
[19] National Institute for Health and Welfare. (2019). Vaccination Registry: HPV vaccination coverage for girls. Pozyskano z: https://sampo.thl.fi/pivot/prod/en/vaccreg/coverage/fact_coverage_hpv;jsessionid=55BE55C7F28A302834A3E3D283194790.apps5?row=area-45584&column=time-68809.68808.68807.68810.68818.68811.210161&column=vaccine-172604&filter=measure-133294, dostęp z 09.04.2019.
[20] Public Health England. (2018). Human Papillomavirus (HPV) vaccination coverage in adolescent females in England: 2017/18. Pozyskano z: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/760902/HPV_2017_2018_annual_report.pdf, dostęp z 09.04.2019.

Nie odnaleziono publikacji/raportów/analiz odnoszących się bezpośrednio do poziomu wyszczepialności populacji przeciwko HPV w Polsce. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH) udostępnia natomiast coroczne raporty zawierające dane dotyczące liczby szczepień wykonanych w poszczególnych województwach, z podziałem na dwie grupy wiekowe – do 19 r.ż. oraz powyżej 20 r.ż.[21] (Tabela 8). W 2017 r. zaobserwowano spadek liczby szczepień w stosunku do lat poprzednich (21 226 szczepień w 2017 r., tj. o 2 868 szczepień mniej niż w roku 2016 oraz o 11 465 szczepień mniej niż w roku 2015). Coroczne raporty NIZP-PZH nie uwzględniają jednak podziału na płeć populacji zaszczepionej.

W celu wskazania szacowanego poziomu wyszczepialności, dla potrzeb niniejszej analizy założono, że uwzględnione w raporcie NIZP-PZH dane dotyczą populacji dziewcząt. Ponadto przyjęto założenie, że ze względu na fakt, iż najniższa granica wieku podania szczepionki wynosi 9 lat, dane przedstawione w raportach NIZP-PZH dotyczą populacji w wieku 9-19 lat. Posłużono się również danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) w zakresie liczebności populacji kobiet w wielu 9-19 lat i zestawiając je z liczbą szczepień przeciwko HPV wykonaną w populacji w tej grupie wiekowej, obliczono poziom wyszczepialności. Wyniki wyżej opisanej analizy przedstawione zostały w Tabela 9.

Tabela 8. Liczba szczepień przeciwko HPV wykonanych w latach 2015-2017 w poszczególnych województwach w Polsce, zgodnie z danymi NIZP-PZH

Rok	2017[22]			2016[23]			2015[24]		
	Wiek w latach		Razem	Wiek w latach		Razem	Wiek w latach		Razem
Województwo	**0-19**	**20+**		**0-19**	**20+**		**0-19**	**20+**	
dolnośląskie	3 289	100	**3 389**	3 270	64	**3 334**	4 474	82	**4 556**
kujawsko-pomorskie	896	37	**933**	865	37	**902**	740	97	**837**
lubelskie	828	89	**917**	1 075	122	**1 197**	1 168	116	**1 284**
lubuskie	879	19	**898**	1 014	38	**1 052**	1 980	72	**2 052**
łódzkie	616	41	**657**	1 278	50	**1 328**	943	56	**999**
małopolskie	1 390	76	**1 466**	803	101	**904**	1 028	101	**1 129**
mazowieckie	2 112	414	**2 526**	2 106	361	**2 467**	2 605	930	**3 535**
opolskie	721	14	**735**	790	24	**814**	970	32	**1 002**
podkarpackie	167	24	**191**	200	16	**216**	425	21	**446**
podlaskie	248	72	**320**	290	40	**330**	242	15	**257**
pomorskie	1 568	120	**1 688**	4 289	192	**4 481**	4 866	110	**4 976**
śląskie	2 250	77	**2 327**	2 913	149	**3 062**	3 906	276	**4 182**
świętokrzyskie	742	15	**757**	537	19	**556**	1 093	50	**1 143**
warmińsko-mazurskie	502	56	**558**	508	61	**569**	562	60	**622**
wielkopolskie	3 199	85	**3 284**	2 085	69	**2 154**	3 129	103	**3 232**
zachodniopomorskie	554	26	**580**	687	41	**728**	2 380	59	**2 439**
POLSKA	**19 961**	**1 265**	**21 226**	**22 710**	**1 384**	**24 094**	**30 511**	**2 180**	**32 691**

Tabela 9. Poziom wyszczepialności w populacji kobiet do 19 r.ż. w Polsce w latach 2015-2017 przeciw HPV, opracowanie własne na podstawie danych NIZP-PZH oraz GUS

Rok	Liczba wykonanych szczepień przeciwko HPV (zgodnie z danymi NIZP-PZH)	Liczebność populacji płci żeńskiej (zgodnie z danymi GUS)	Poziom wyszczepialności
2015	30 511	2 026 109[25]	ok. 1,5%
2016	22 710	2 015 696[26]	ok. 1,1%
2017	19 961	2 026 936[27]	ok. 1,0%

[21] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2019). Meldunki epidemiologiczne. EPIMELD. Szczepienia ochronne w Polsce (biuletyn roczny). Pozyskano z: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html, dostęp z 09.04.2019.
[22] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2018). Szczepienia ochronne w Polsce w 2017 roku. Pozyskano z: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Sz_2017.pdf, dostęp z 09.04.2019.
[23] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2017). Szczepienia ochronne w Polsce w 2016 roku. Pozyskano z: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2016/Sz_2016.pdf, dostęp z 09.04.2019.
[24] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2016). Szczepienia ochronne w Polsce w 2015 roku. Pozyskano z: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2015/Sz_2015.pdf, dostęp z 09.04.2019.
[25] Główny Urząd Statystyczny. (2015). Bank danych lokalnych. Ludność wg pojedynczych roczników wieku i płci w Polsce.. Pozyskano z: https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/teryt/tablica, dostęp z 09.04.2019.
[26] Główny Urząd Statystyczny. (2016). Bank danych lokalnych. Ludność wg pojedynczych roczn ków wieku i płci w Polsce. Pozyskano z: https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/tablica, dostęp z 09.04.2019.
[27] Główny Urząd Statystyczny. (2017). Bank danych lokalnych. Ludność wg pojedynczych roczn ków wieku i płci w Polsce. Pozyskano z: https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/tablica, dostęp z 09.04.2019.

Na podstawie ww. danych można zauważyć, że wskaźniki wyszczepialności w Polsce znacznie odbiegają od wartości uzyskiwanych w krajach, gdzie szczepienia przeciwko HPV realizowane są w ramach narodowych programów szczepień. Należy mieć jednak na uwadze, że opisywane wcześniej poziomy wyszczepialności (np. 78,6% w Australii czy 81% w Wielkiej Brytanii) dotyczyły pojedynczych roczników dziewcząt, natomiast dane dla Polski przygotowane zostały dla o wiele szerszej populacji, jaką są dziewczęta w wieku od 9-19 lat. Zgodnie z publikacją *Owsianka 2015*[28], najwyższe odsetki zaszczepionych obserwuje się tam, gdzie szczepienia prowadzone są w szkołach i finansowane z budżetu państwa. Polska jest jednym z krajów UE, w którym nie włączono szczepień przeciw HPV - jako obowiązkowych - do kalendarza szczepień ochronnych, a odpłatne szczepienia realizowane są w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Odsetek zaszczepionych dziewcząt szacuje się na 7,5-10%.

2.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Znaczenie dla zdrowia obywateli, przy uwzględnieniu konieczności:

- ☐ *ratowania życia i uzyskania pełnego wyzdrowienia*
- ☐ *ratowania życia i uzyskania poprawy stanu zdrowia*
- ☑ *zapobiegania przedwczesnemu zgonowi*
- ☑ *poprawiania jakości życia bez istotnego wpływu na jego długość*

Uwagi

<Przedstawić przewidywane skutki wdrożenia programu w zależności od rodzaju programu: prewencyjny – przewidywany stopień uniknięcia zachorowania/pogorszenia stanu zdrowia; przesiewowy – przewidywane korzyści wczesnego wykrycia choroby; leczniczy – znaczenie podjęcia leczenia; poprawiający jakość życia – znaczenie poprawy jakości życia>

[28] Owsianka, B., Gańczak, M. (2015). Ocena strategii realizacji szczepień przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz wskaźników zaszczepienia nastoletnich dziewcząt na świecie. Przegl Epidemiol: 69, 151-155. Pozyskano z: www.przeglepidemiol.pzh.gov.pl/pobierz-artykul?id=1898, dostęp z 09.04.2019.

3. Aktualne postępowanie w ocenianym zagadnieniu – wskazanie dostępnych technologii medycznych i stan ich finansowania

<Opisać obecną sytuację w Polsce tj. odniesienie do świadczeń gwarantowanych i aktualnie realizowanych ogólnopolskich programów zdrowotnych/polityki zdrowotnej – opracować na podstawie danych odnalezionych, zaznaczając, z jakiego źródła pochodzą. Przedstawić dostępne informacje, zwłaszcza nt. finansowania zagranicą technologii medycznych wykorzystywanych w danym problemie zdrowotnym w zakresie określonej interwencji i obecnego postępowania w danym kraju w określonym problemie zdrowotnym, jeśli dotyczy>

Obecnie do obrotu na terenie Polski dopuszczone są trzy rodzaje szczepionek: 2-walentna szczepionka *Cervarix*® (przeciwko zakażeniom HPV typami 16 i 18), 4-walentna szczepionka *Gardasil*® (przeciwko zakażeniom HPV typami: 6, 11, 16, 18; qHPV) oraz 9-walentna szczepionka *Gardasil 9*® (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Tabele poniżej przedstawiają charakterystykę wspomnianych produktów leczniczych zgodnie ze wzorem określonym przez *European Medicines Agency* (EMA).

Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Gardasil®[29]

Nazwa handlowa	*Gardasil*® - szczepionka przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego [typ 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana)
Kod ATC	J07BM01
Substancja czynna	Nieposiadające zdolności zakażania, wysoko oczyszczone białko dla każdego z typów (6, 11, 16 i 18) wirusa brodawczaka ludzkiego. Jedna 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.
Dawkowanie	*Osoby w wieku od 9 do 13 lat włącznie* • Dwie dawki, każda po 0,5 ml w 0 i 6 miesiącu (jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana wcześniej niż po 6 miesiącach od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki). • Gardasil® może być podany w tej grupie wiekowej 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. *Osoby w wieku 14 lat i starsze* • 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.
Droga podania	Zastrzyk domięśniowy - preferowane miejsce podania to okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda (nie wolno wstrzykiwać do naczyń krwionośnych).
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 zakażania 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 odbytnicy; 80% przypadków raka gruczołowego in situ (AIS); 45-70% przypadków śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3); 25% przypadków śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia (CIN 1); około 70% przypadków śródnabłonkowej neoplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3) oraz śródnabłonkowej

[29]Charakterystyka Produktu Leczniczego Gardasil. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_pl.pdf, dostęp z 29.04.2019

	neoplazji pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3), a także 80% przypadków śródnabłonkowej neoplazji odbytnicy 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 śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia (CIN 1). Przyjęto, że CIN 3 i AIS to bezpośrednie zmiany prekursorowe inwazyjnego raka szyjki macicy. Określenie „zmiany przednowotworowe narządów płciowych" odpowiada śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3), śródnabłonkowej neoplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3) oraz śródnabłonkowej neoplazji pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3). Określenie „zmiany przednowotworowe odbytnicy" odpowiada śródnabłonkowej neoplazji odbytnicy dużego stopnia (AIN 2/3). Wskazania do stosowania opierają się na danych wykazujących skuteczność szczepionki Gardasil u kobiet w wieku od 16 do 45 lat i u mężczyzn w wieku od 16 do 26 lat oraz na danych wykazujących immunogenność szczepionki Gardasil u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 15 lat.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia: • zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytnicy, raka szyjki macicy oraz raka odbytnicy, 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.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 lipca 2011 r. Podmiot odpowiedzialny: *MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francja*

Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Cervarix®[30]

Nazwa handlowa	*Cervarix*® - szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)
Kod ATC	J07BM02
Substancja czynna	Jedna dawka (0,5 ml) zawiera: • białko L1 HPV typu 16 - 20 mikrogramów; • białko L1 HPV typu 18 - 20 mikrogramów.
Dawkowanie	Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej. *Osoby w wieku od 9 do 14 lat włącznie* • Dwie dawki każda po 0,5 ml. Druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem 5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki. *Osoby w wieku 15 lat i starsze* • Trzy dawki każda po 0,5 ml w 0, 1 i 6 miesiącu. • Jeśli konieczna jest elastyczność schematu szczepienia, druga dawka może zostać podana w okresie 1 do 2,5 miesiąca po podaniu pierwszej dawki, a trzecia dawka w okresie od 5 do 12 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. Konieczność podania dawki przypominającej nie została ustalona Nie zaleca się stosowania szczepionki *Cervarix*® u dzieci poniżej 9 r.ż., z uwagi na brak danych dot. bezpieczeństwa stosowania i immunogenności u pacjentów z tej grupy wiekowej.

[30]Charakterystyka Produktu Leczniczego Cervarix. Pozyskano z: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf, dostęp z 29.04.2019

Droga podania	Wstrzykiwania domięśniowe w okolicę mięśnia naramiennego. Nie może być podawana donaczyniowo ani śródskórnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	*Cervarix*® jest niezakaźną, rekombinowaną szczepionką z adiuwantem, sporządzoną z wysoce oczyszczonych cząstek wirusopodobnych (VLP) głównego białka L1 kapsydu onkogennych typów 16 i 18 wirusa HPV. Ponieważ cząstki VLP nie zawierają wirusowego DNA, nie mogą zakażać komórek, namnażać się ani wywoływać choroby. W badaniach na zwierzętach wykazano, że skuteczność szczepionek opartych na cząstkach VLP białka L1 w znacznej mierze związana jest z rozwojem humoralnej odpowiedzi immunologicznej. Szacuje się, że wirusy HPV-16 i HPV-18 są odpowiedzialne za około 70% przypadków raka szyjki macicy, 90% przypadków raka odbytu, 70% przypadków śródnabłonkowych neoplazji sromu i pochwy wysokiego stopnia związanych z obecnością tych typów HPV oraz 78% przypadków śródnabłonkowej neoplazji odbytu wysokiego stopnia (AIN 2/3) związanej z zakażeniem HPV. Inne onkogenne typy HPV mogą również powodować raka narządów płciowych i odbytu (około 30%). Wśród nich HPV 45, 31 i 33 to trzy najczęściej występujące typy HPV, nie zawarte w szczepionce, które zostały zidentyfikowane w raku płaskonabłonkowym (12,1%) oraz w gruczolakoraku (8,5%) szyjki macicy. Określenie „zmiany przednowotworowe narządów płciowych i odbytu" odnosi się do śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy wysokiego stopnia (CIN 2/3), śródnabłonkowej neoplazji sromu wysokiego stopnia (VIN 2/3), śródnabłonkowej neoplazji pochwy wysokiego stopnia (VaIN 2/3) oraz śródnabłonkowej neoplazji odbytu wysokiego stopnia (AIN 2/3).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	*Cervarix* jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9 roku życia przeznaczoną do profilaktyki zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami HPV.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2007. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 września 2012. Podmiot odpowiedzialny: *GlaxoSmithKline Biologicals S.A*

Tabela 12. Charakterystyka produktu leczniczego Gardasil-9®[31]

Nazwa handlowa	*Gardasil-9*® - 9-walentna szczepionka przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (rekombinowana, adsorbowana)
Kod ATC	J07BM03
Substancja czynna	Jedna dawka (0,5 ml) zawiera: • białko L1 HPV typu 6 - 30 mikrogramów, • białko L1 HPV typu 11 - 40 mikrogramów, • białko L1 HPV typu 16 - 60 mikrogramów, • białko L1 HPV typu 18 - 40 mikrogramów, • białko L1 HPV typu 31 - 20 mikrogramów, • białko L1 HPV typu 33 - 20 mikrogramów, • białko L1 HPV typu 45 - 20 mikrogramów, • białko L1 HPV typu 52 - 20 mikrogramów, • białko L1 HPV typu 58 - 20 mikrogramów.
Dawkowanie	*Pacjenci w wieku od 9 do 14 lat włącznie w chwili podania pierwszej dawki* • Można podawać wg schematu dwudawkowego (0, 6 -12 miesięcy). Drugą dawkę należy podać pomiędzy 5 a 13 miesiącem po pierwszej dawce. Jeśli druga dawka szczepionki zostanie podana wcześniej niż 5 miesięcy po pierwszej dawce, zawsze należy podać trzecią dawkę. • Można podawać wg schematu 3-dawkowego (0, 2, 6 miesięcy). Drugą dawkę należy podać co najmniej miesiąc po pierwszej dawce, a trzecią dawkę należy

[31]Charakterystyka Produktu Leczniczego Gardasil-9. Pozyskano z: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf, dostęp z 29.04.2019

	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* • Należy podać wg schematu 3-dawkowego (0, 2, 6 miesięcy). 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. Nie określono, czy istnieje potrzeba podania dawki przypominającej. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki *Gardasil 9* u dzieci w wieku poniżej 9 lat Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki *Gardasil 9* u kobiet w wieku 27 lat i starszych.
Droga podania	W formie wstrzyknięcia domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda. Nie wolno podawać donaczyniowo, podskórnie lub śródskórnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	*Gardasil 9* jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, 9-walentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (VLPs) głównego białka L1 kapsydu tych samych czterech typów wirusa HPV (6, 11, 16, 18), które są zawarte w szczepionce qHPV *Gardasil* lub *Silgard*, oraz pięciu dodatkowych typów wirusa HPV (31, 33, 45, 52, 58). Wykorzystano w niej ten sam adiuwant, amorficzny hydroksyfosforanosiarczan glinu, co w szczepionce qHPV. Wirusopodobne cząsteczki nie mają zdolności zakażania komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. Uważa się, że skuteczność szczepionek opartych na L1 VLP jest związana z rozwojem humoralnej odpowiedzi immunologicznej. Genotypy szczepionki zawierającej HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 będą nazywane typami wirusa HPV zawartymi w szczepionce. Na podstawie badań epidemiologicznych oczekuje się, że szczepionka *Gardasil 9* chroni przed typami wirusa HPV, które powodują około: 90% przypadków raka szyjki macicy, ponad 95% przypadków raka gruczołowego in situ (AIS), 75-85% przypadków śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3), 85-90% przypadków raka sromu, 90- 95% przypadków śródnabłonkowej neoplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3), 80-85% przypadków raka pochwy, 75-85% przypadków śródnabłonkowej neoplazji pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3), 90-95% przypadków raka odbytnicy, 85-90% przypadków śródnabłonkowej neoplazji odbytu dużego stopnia (AIN2/3) związanych z zakażeniem HPV i 90% przypadków brodawek narządów płciowych. Wskazanie do stosowania szczepionki *Gardasil 9* opiera się na: • równoważnej immunogenności szczepionki *Gardasil 9* ze szczepionką qHPV wobec wirusa HPV typu 6, 11, 16 i 18 u dziewcząt w wieku 9 do 15 lat, kobiet oraz mężczyzn w wieku 16 do 26 lat; pozwala to oszacować, że skuteczność szczepionki *Gardasil 9* przeciwko utrzymującemu się zakażeniu i chorobie związanej z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16 lub 18 jest porównywalna do obserwowanej w przypadku szczepionki qHPV. • wykazaniu skuteczności wobec utrzymującego się zakażenia i choroby związanej z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52 i 58 u dziewcząt i kobiet w wieku 16 do 26 lat oraz • wykazaniu równoważnej immunogenności przeciwko typom wirusa HPV zawartym w szczepionce *Gardasil 9* u chłopców i dziewcząt w wieku 9 do 15 lat oraz mężczyzn w wieku 16 do 26 lat w porównaniu z dziewczętami i kobietami w wieku 16 do 26 lat.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Szczepionka *Gardasil 9* jest wskazana do czynnego uodparniania osób w wieku od 9 lat przeciw następującym chorobom wywoływanym przez HPV: • zmiany przednowotworowe oraz rak szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytnicy, wywoływane przez szczepionkowe typy HPV, • brodawki narządów płciowych (kłykcin kończystych) wywoływane przez określone typy HPV.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 czerwca 2015 r. Podmiot odpowiedzialny: *MSD VACCINS*

Sytuacja ogólnopolska w zakresie szczepień przeciwko HPV

Obecnie w Polsce realizowany jest Program Szczepień Ochronnych[32] (PSO), gdzie co roku publikowany jest nowy kalendarz, który obejmuje zarówno szczepienia obowiązkowe (bezpłatne), jak i zalecane (płatne). Zalecenia do realizacji szczepień w Polsce przygotowuje:

- Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy MZ,
- Rada Sanitarno-Epidemiologiczna przy Głównym Inspektorze Sanitarnym (GIS).

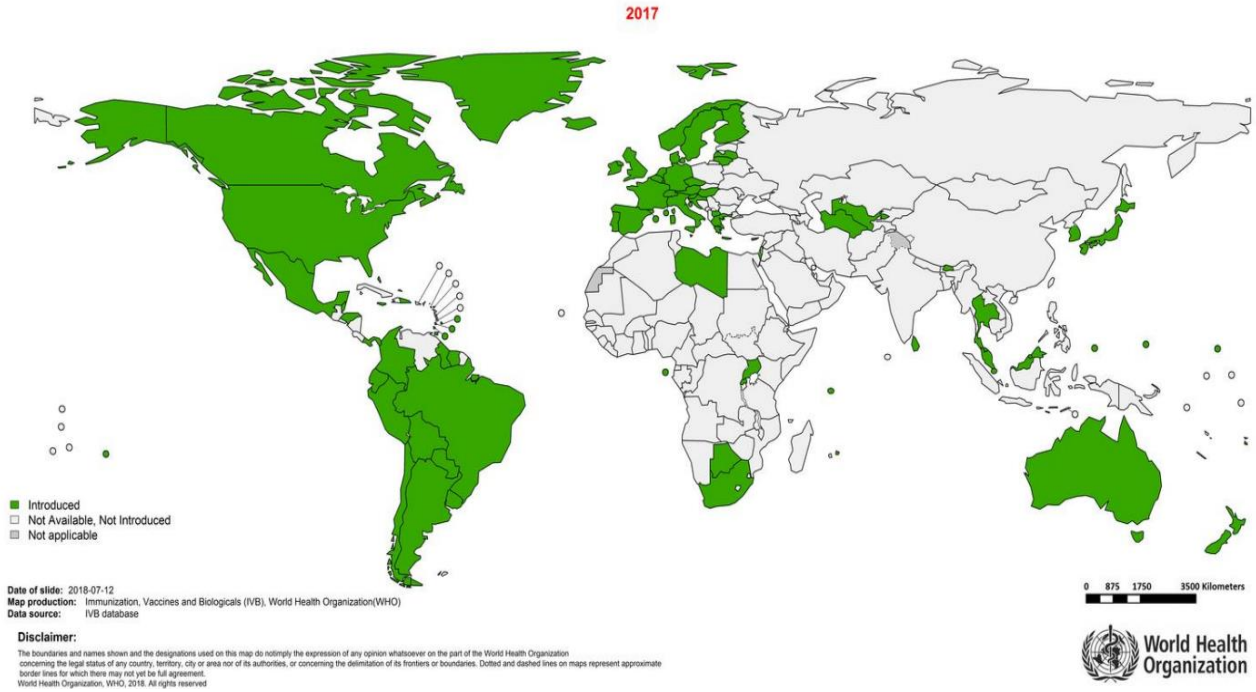
Rekomendacje wynikają z analizy krajowych danych o zachorowaniach na poszczególne choroby zakaźne i zakażenia. Uwzględniają również zalecenia i raporty Komitetu Doradczego ds. Szczepień Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób oraz WHO.

Szczepienia przeciwko HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.

Działania profilaktyki pierwotnej, jakimi są m.in. szczepienia przeciw HPV, cieszą się dużym zainteresowaniem jednostek samorządów terytorialnych (jst) w Polsce. Liczba samorządów rozważających i podejmujących decyzję o finansowaniu z własnego budżetu ww. szczepień ochronnych sukcesywnie rośnie. Rokrocznie do AOTMiT (wcześniej AOTM) wpływa ok. 42 projektów PPZ (wcześniej programów zdrowotnych - PZ) w celu uzyskania opinii Prezesa Agencji. Agencja do dnia 10.04.2019 roku, zgodnie z trybem określonym w Ustawie o świadczeniach, wydała 326 opinii dotyczących PZ (program zdrowotny)/PPZ z zakresu szczepień p/HPV.

Sytuacja międzynarodowa w zakresie szczepień przeciwko HPV (skala globalna/kontynentalna)

Zgodnie z danymi WHO oraz *United Nations International Children's Emergency Fund* (UNICEF)[33], w 2017 r. szczepienia przeciwko HPV wprowadzone zostały do Narodowych Programów Szczepień Ochronnych w 80 krajach i w sumie objętych nimi było 22% 15-letnich dziewcząt na świecie.



Rycina 12. Kraje, w których w 2017 r. w ramach Narodowych Programów Szczepień Ochronnych realizowano szczepienia przeciwko HPV, zgodnie z danymi WHO

Australia:

Szczepienia przeciwko HPV dostępne są w Australii w ramach Narodowego Programu Szczepień Ochronnych od 2007 r. Od lutego 2018 r. w ramach programów realizowanych w warunkach szkolnych, szczepienia finansowane są dla młodzieży między 12 a 14 r.ż. (zarówno dziewcząt jak i chłopców) przy użyciu preparatu

[32] Strona Ministerstwa Zdrowia - Program szczepień ochronnych (PSO). Pozyskano z: https://www.gov.pl/zdrowie/program-szczepien-ochronnych-pso-, dostęp z 09.04.2019.
[33] World Health Organization/ United Nations International Children's Emergency Fund. (2018). Progress and Challenges with achieving Universal Immunization Coverage. 2017 WHO/UNICEF Estimates of National immunization Coverage. Pozyskano z: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/who-immuniz.pdf?ua=1, dostęp z 09.04.2019.

9-walentnego w schemacie 2-dawkowym. W tabeli poniżej, na podstawie danych australijskiego *National Centre for Immunisation, Research and Surveillance*[34] (NCIRS), przedstawiono wydarzenia związane z realizacją szczepień przeciwko HPV w Australii, w latach 2006-2018.

Tabela 13. Znaczące wydarzenia związane z realizacją szczepień ochronnych przeciwko HPV w Australii, zgodnie z danymi NCIRS

Rok	Miesiąc	Interwencja
2006	czerwiec	Zarejestrowano szczepionkę 4-walentną do stosowania u kobiet między 9 a 26 r.ż. w schemacie 3-dawkowym.
2007	marzec	Zarejestrowano szczepionkę 2-walentną do stosowania u kobiet między 10 a 45 r.ż. w schemacie 3-dawkowym.
	kwiecień	3-dawkowy schemat szczepień przeciwko HPV zalecany dla kobiet między 12 a 26 r.ż.
		W ramach programów prowadzonych w warunkach szkolnych, szczepieniami finansowanymi ze środków publicznych, objęto populację dziewcząt w wieku 12-13 lat (przy użyciu 4-walentnej szczepionki w schemacie 3-dawkowym).
	lipiec	Wprowadzono okresowy program szczepień uzupełniających skierowany do kobiet w wieku 14-26 lat, realizowany poprzez szkoły oraz poradnie POZ.
2009	grudzień	Zakończono program szczepień uzupełniających dla kobiet między 14 a 26 r.ż.
2010	czerwiec	Zarejestrowano szczepionkę 4-walentną do stosowania u mężczyzn między 9 a 26 r.ż. w schemacie 3-dawkowym.
2011	grudzień	3-dawkowy schemat szczepień przeciwko zalecany dla mężczyzn między 12 a 13 r.ż.
2013	luty	W ramach programów prowadzonych w warunkach szkolnych, szczepieniami finansowanymi ze środków publicznych (preparatem 4-walentnym) objęto chłopców w wieku 12-13 lat. Ponadto w latach 2013 i 2014 realizowano program szczepień uzupełniających dla chłopców 14 i 15-letnich.
	marzec	3-dawkowy schemat szczepień przeciwko HPV preparatem 4-walentnym zalecany dla mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami oraz dla osób z obniżoną odpornością.
		4-walnenta szczepionka nie jest już zalecana dla kobiet między 19 a 26 r.ż.
2015	czerwiec	Zarejestrowano szczepionkę 9-walentną do stosowania u kobiet między 9 a 45 r.ż. oraz mężczyzn miedzy 9 a 26 r.ż. w schemacie 3-dawkowym.
	wrzesień	Zarejestrowano szczepionkę 2-walentną do stosowania u kobiet między 10 a 14 r.ż. w schemacie 2-dawkowym.
2017	marzec	Zarejestrowano szczepionkę 9-walentną do stosowania u kobiet i mężczyzn miedzy 9 a 14 r.ż. w schemacie 2-dawkowym.
2018	styczeń	W stanie Wiktoria, ze środków publicznych finansowano szczepienia preparatem 4-walentnym dla mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami powyżej 26 r.ż.
	luty	2-dawkowy schemat szczepień preparatem 9-walentnym zalecany i finansowany ze środków publicznych dla młodzieży w wieku między 12 a 14 r.ż. w ramach programów realizowanych w warunkach szkolnych.

[34] National Centre for Immunisation, Research and Surveillance. (2018). Significant events in human papillomavirus (HPV) vaccination practice in Australia. Pozyskano z: http://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2018-11/Human-papillomavirus-history-July-2018.pdf, dostęp z 09.04.2019.

		4-walenta szczepionka przeciwko HPV przestała być dostępna w Australii.

W 2016 r. australijski parlament wprowadził rozwiązania legislacyjne mające na celu zwiększenie poziomu wyszczepialności wśród dzieci. Przyjęto tzw. ustawę „*No Jab, No Pay*"[35] (tłum. „*Nie szczepisz, nie płacimy*"), zgodnie z którą, rodzice decydujący się na nieszczepienie swoich dzieci (poniżej 20 r.ż.), muszą liczyć się z utratą finansowego wsparcia od państwa. Prawo to dotyczy szczepień objętych Narodowym Programem Szczepień Ochronnych oraz dopuszcza pewne wyjątki (m.in. ze względu na przeciwwskazania zdrowotne), jednak sprzeciw rodzica wobec szczepień nie jest jednym z nich. Ponadto, w niektórych stanach wdrożono rozwiązanie „*No Jab, No Play*"[36] (tłum. „*Nie ma szczepienia, nie ma zabawy*"), które zakłada, że nieszczepione z powodów niemedycznych dzieci nie mogą uczęszczać do przedszkoli i innych podobnych placówek.

Nowa Zelandia:

W latach 2008-2016 szczepienia przeciwko HPV były w Nowej Zelandii bezpłatne dla dziewcząt i młodych kobiet poniżej 20 r.ż. (w tym również dla kobiet poniżej 16 r.ż. nie będących rodowitymi mieszkankami Nowej Zelandii, ale przebywających w niej przez okres co najmniej 8 miesięcy).

Od 1 stycznia 2017 r. szczepienia dostępne są bezpłatnie dla wszystkich kobiet i mężczyzn w wieku od 9 do 26 lat, w tym dla osób nie będących rodowitymi mieszkańcami Nowej Zelandii poniżej 18 r.ż. Szczepienia przy zastosowaniu preparatu 9-walentnego, realizowane są w uczestniczących w programie szkołach, w poradniach lekarzy rodzinnych, w lokalnych ośrodkach zdrowia oraz w niektórych poradniach planowania rodziny[37].

Zgodnie z nowozelandzkim Programem Szczepień Ochronnych, wśród osób w wieku poniżej 14 r.ż., szczepienia realizowane są w schemacie 2-dawkowym (0, 6-12 miesięcy, z czego druga dawka podawana jest przed ukończeniem 15 r.ż.), natomiast osoby w wieku od 15 do 26 lat, a także osoby między 9 a 26 r.ż. z potwierdzonym zakażeniem HIV oraz pacjenci po przeszczepach, otrzymują 3 dawki szczepionki (0, 2, 6 miesięcy). Ponadto, w przypadku pacjentów po chemioterapii finansowana jest dodatkowa dawka[38].

Europa:

Na interaktywnej platformie *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) zbierane są informacje w zakresie harmonogramów szczepień ochronnych w wybranych krajach europejskich. Harmonogram w odniesieniu do szczepień przeciwko HPV[39] przedstawiono w tabeli poniżej.

Uwaga analityka: uwzględnienie szczepienia w harmonogramie szczepień, nie jest równoznaczne z jego finansowaniem ze środków publicznych.

Tabela 14. Harmonogramy szczepień ochronnych przeciwko HPV w zależności od wieku w wybranych krajach europejskich, zgodnie z danymi ECDC (stan na dzień 09.04.2019)

Kraj	Wiek [lata]														
	9	10	11	12	13	14	15	17	18	19	26	27	29	60	≥61
Austria	HPV(1)			HPV(2)											
Belgia		HPV(3)													
Bułgaria				HPV(4)											
Chorwacja						HPV(5)									
Cypr				HPV(6)											
Czechy					HPV(7)				HPV			HPV			
Dania				HPV(8)	HPV										
Estonia				HPV9(9)											
Finlandia			HPV(10)												
Francja			HPV(11)				HPV(12)								
Niemcy	HPV(13)						HPV(14)								

[35] Australian Government. Department of Health. (2018). No Jab No Pay new requirements fact sheet. Pozyskano z: https://beta.health.gov.au/resources/publications/no-jab-no-pay-new-requirements-fact-sheet, dostęp z 09.04.2019.
[36] National Centre for Immunisation, Research and Surveillance. (2017). No Jab No Play, No Jab No Pay Policies. Pozyskano z: http://www.ncirs.edu.au/consumer-resources/no-jab-no-play-no-jab-no-pay-policies/, dostęp z 09.04.2019.
[37] Ministry of Health. (2019). HPV immunisation programme. Pozyskano z: https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/hpv-immunisation-programme, dostęp z 09.04.2019.
[38] Ministry of Health. (2018). Immunisation Handbook 2017 (2nd edition). Pozyskano z: https://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2017, dostęp z 09.04.2019.
[39] 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.

Grecja			HPV[15]						HPV[16]				HPV[16]					
Węgry				HPV2[17]														
Islandia				HPV2[18]														
Irlandia				HPV[19]														
Włochy				HPV[20]														
Łotwa				HPV[21]														
Liechtenstein			HPV[22]						HPV[23]									
Litwa	HPV																	
Luxemburg				HPV[24]					HPV[25]									
Malta				HPV[26]														
Holandia				HPV[27]														
Norwegia				HPV[28]														
Polska			HPV[29]															
Portugalia		HPV9[30]																
Rumunia			HPV[31]															
Słowacja				HPV[32]														
Słowenia			HPV[33]															
Hiszpania				HPV[34]														
Szwecja		HPV[35]																
Wlk. Brytania				HPV[36]														

Legenda:

kolor zielony *– rekomendacja ogólna*
kolor pomarańczowy *– rekomendacja dla szczególnych grup pacjentów*
kolor żółty *– dawka uzupełniająca (catch-up) (np. w przypadku, gdy poprzednia dawka została pominięta)*
kolor niebieski *– szczepionka nierefundowana ze środków publicznych*
kolor czerwony *– szczepienie obowiązkowe*

Szczegółowe objaśnienia:

(1) *Dotyczy kobiet i mężczyzn. Szczepienia 2-dawkowe w co najmniej 6-miesięcznych odstępach czasowych. Zalecane jest zastosowanie szczepionki 9-walentnej.*

(2) *W starszych grupach wiekowych rekomendowane jest zastosowanie 3-dawkowego schematu szczepień.*

(3) *Szczepienie zalecane dla dziewcząt w wieku od 10 do 13 lat, z zastosowaniem 2-dawkowego schematu szczepień (0, 6 mies.).*

(4) *Szczepienia przeciwko HPV nie zostały uwzględnione w Narodowym Programie Szczepień Ochronnych. Szczepienie jest nieobowiązkowe, ale w populacji 12-letnich dziewcząt jest bezpłatne.*

(5) *Szczepienia zalecane dla dziewcząt i chłopców. Bezpłatne.*

(6) *2- dawkowy schemat szczepień u kobiet. Począwszy od roku szkolnego 2016/2017 szczepienia wykonywane w szkołach oraz w rządowych ośrodkach szczepień (governmental immunizations centers).*

(7) *Dla wszystkich (chłopców i dziewcząt). Szczepienia jedynie zalecane. Dla wszystkich dzieci między 13 a 14 r.ż. szczepienia objęte ubezpieczeniem zdrowotnym.*

(8) *Dotyczy wyłącznie kobiet.*

(9) *2-dawkowy schemat szczepień w ramach programów szkolnych. Więcej informacji: http://www.vaktsineeri.ee/hpv-inimese-papilloomiviirus.html (uwaga analityka: brak tłumaczenia strony na język angielski).*

(10) *Informacje w zakresie poziomu wyszczepialności (coverage):https://www.thl.fi/roko/rokotusrekisteri/hpvraportit2016/ (uwaga analityka: zgodnie z informacjami zawartymi www. źródle, szczepienia w populacjach wskazanych w PSO wykonywane są bezpłatnie).*

(11) *Szczepienia w schemacie 2-dawkowym (0, 6 mies.), szczepionką 4-walentną lub 2-walentną (11/14 r.ż. – 9-walentną).*

(12) *W przypadku dziewcząt między 15 a 19 r.ż. – szczepienia w schemacie 3-dawkowym (0, 1 lub 2, 6 mies.).*

(13) *Dotyczy wyłącznie kobiet. W 9-13 r.ż. lub 9-14 r.ż. (w zależności od zastosowanego preparatu szczepionkowego), 2 dawki w 6-miesięcznych przedziałach czasowych. W sytuacji, gdy przedział czasowy między szczepieniami jest mniejszy niż 6 mies., rekomendowane jest podanie 3. dawki.*

(14) *Dotyczy wyłącznie kobiet. W przypadku podania dawki uzupełniającej począwszy od wieku > 13 lub >14 r.ż. (w zależności od zastosowanego preparatu szczepionkowego) niezbędne jest podanie 3 dawek.*

(15) *Dotyczy wyłącznie kobiet. Szczepienia w schemacie 2-dawkowym w 6 mies. odstępach czasowych.*

(16) *Dotyczy wyłącznie kobiet. 3-dawkowy schemat szczepień.*

***(17)** Szczepienia w szkołach wśród dziewcząt uczęszczających do 7. klasy. Szczepienia jedynie zalecane, ale bezpłatne.*

***(18)** Dotyczy wyłącznie kobiet. Szczepienia w schemacie 2-dawkowym realizowane w 7. klasach.*

***(19)** 2-dawkowy schemat szczepień realizowany wśród dziewcząt w wieku 12-13 lat (uczęszczających do pierwszych klas, szkół „drugiego stopnia" – second level school). Pełne zalecenia w zakresie szczepień dla innych grup, dostępne na stronie: https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/immunisationguidelines.html.*

***(20)** 2 lub 3-dawkowy schemat szczepień w zależności od wieku i szczepionki.*

***(21)** Szczepienia oferowane dziewczynkom w wieku 12 lat.*

***(22)** 2-dawkowy schemat szczepień zarówno u chłopców jak i u dziewcząt.*

***(23)** Dotyczy zarówno kobiet jak i mężczyzn. Podanie szczepienia uzupełniającego – najlepiej przed 20. r.ż. W indywidualnych przypadkach od 20 r.ż.*

***(24)** Dotyczy wyłącznie kobiet.*

***(25)** Dawka uzupełniająca, jeżeli wcześniej nie została wykonana (13-18 r.ż.).*

***(26)** Dla kobiet urodzonych po 2000 roku. Szczepienia w schemacie 2-dawkowym (0, 6 mies.).*

***(27)** Jedynie dla dziewcząt. Szczepienia 2-dawkowe w 6-miesięcznych odstępach.*

***(28)** Dotyczy wyłącznie kobiet. Szczepienia realizowane w 7. klasach.*

***(29)** Zalecane jedynie dla dziewcząt.*

***(30)** Dotyczy wyłącznie kobiet. Szczepienia w schemacie 2-dawkowym (0, 6 mies.).*

***(31)** Szczepienia w schemacie 3-dawkowym. Zalecane, ale nieobowiązkowe.*

***(32)** Częściowy zwrot kosztów przez narodowy system opieki zdrowotnej.*

***(33)** Dotyczy wyłącznie dziewcząt. Szczepienia w schemacie 2-dawkowym.*

***(34)** Dotyczy wyłącznie kobiet. Szczepienie w schemacie dwudawkowym. Więcej informacji: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/PapilomaVPH.pdf (uwaga analityka: publikacja w języku hiszpańskim).*

***(35)** Dotyczy wyłącznie kobiet. 2-dawkowy schemat szczepień realizowany wśród uczniów 5-6 klas,*

***(36)** Dotyczy wyłącznie kobiet. 2 dawkowy schemat szczepień w 6-24 mies. odstępach czasowych.*

Norwegia:

Szczepienia przeciwko zakażeniom HPV są realizowane w Norwegii, w ramach Programu Szczepień Ochronnych począwszy od roku szkolnego 2009/2010, kiedy szczepieniami objęto dziewczęta uczęszczające do klas 7 (12 lat). Od listopada 2016 r., szczepienia dostępne są również dla kobiet urodzonych w 1991 r. lub później, w ramach dwuletniego programu szczepień uzupełniających (*catch up*). Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej *Norwegian Institute of Public Health*[40], od jesieni 2018 r. programem szczepień objęci zostali również chłopcy.

Dania:

Rutynowe szczepienia przeciwko HPV realizowane są w Danii od 2009 r. Wcześniej, w 2007 r. wydano zalecenia HTA dla programu szczepień dla dziewcząt oraz dodatkowe zalecenia w zakresie utworzenia krajowego rejestru szczepień (*national immunization registry*). Następnie, w 2008 r. realizowano program szczepień uzupełniających dla dziewcząt poniżej 15 r.ż.[41] Obecnie, w ramach Programu Szczepień Ochronnych, szczepienia przeciwko HPV wykonywane są nieodpłatnie w populacji dziewcząt między 12 a 18 r.ż. W przypadku wykonania szczepienia przed 15 r.ż., dziewczęta szczepione są ponownie po upływie 5 do 13 miesięcy. W pozostałych przypadkach szczepienia realizowane są w schemacie 3-dawkowym[42].

W ostatnich latach odnotowano gwałtowny spadek wyszczepialności wśród 12-letnich dziewcząt (od 2014 r. spadek z 90% do poniżej 40%) w Danii. Stan ten wynikać miał z obaw rodziców dotyczących bezpieczeństwa

[40] Norwegian Institute of Public Health. (2018). National surveillance of HPV vaccination programme. Pozyskano z: https://www.fhi.no/en/studies/hpv-follow-up/national-surveillance-of-hpv-vaccination-programme/, dostęp z 09.04.2019.
[41] Statens Serum Institut. (2018). Prevention and Control of HPV and HPV related cancers: the Danish experience. Pozyskano z: https://www.ages.at/download/0/0/a00df22e71ad1b6ab84022774280e7e28c632fa3/fileadmin/AGES2015/Service/AGES-Akademie/2018-01-17_ASM_New_Year_s_Lecture_2018/HPV_denmark_vienna.pdf, dostęp z 09.04.2019.
[42] Danish Health Authority. (2018). The Danish Childhood Vaccination Programme. 11th edition. Pozyskano z: https://www.sst.dk/en/disease-and-treatment/~/media/6395AC72C1214ABE95D58F2A81E3CDCF.ashx, dostęp z 09.04.2019.

szczepionki. W 2016 r. rząd duński przeprowadził analizę, która wykazała, że prawie wszyscy rodzice, którzy mieli wątpliwości co do tego, czy szczepić swoje córki, informacje o prawdopodobnych efektach ubocznych szczepień przeciwko HPV czerpali z mediów oraz z Internetu. W 2017 r. władze we współpracy z *Danish Cancer Society* (DCA) oraz *Danish Medical Association* (DMA) rozpoczęły kampanię „*Stop HPV, Stop Cervical Cancer*", mającej na celu budowanie zaufania do szczepień oraz zwrócenie uwagi na fakt, iż ryzyko zachorowania na RSzM, znacznie przewyższa ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń poszczepiennych. W ramach kampanii, w gazetach i czasopismach w całym kraju, publikowano artykuły dotyczące zapobiegania RSzM. Ponadto, w mediach społecznościowych utworzono profile, na których odpowiadano na pytania w zakresie szczepień[43].

Szwecja:

Szczepienia przeciwko HPV w Szwecji znajdują się w Programie Szczepień Ochronnych od 2010 r. Początkowo były one przeprowadzane w ramach 3-dawkowego schematu, począwszy od dziewcząt urodzonych w 1999 r. lub później, w 5.-6. klasach. Od 2015 r. wprowadzono natomiast schemat 2-dawkowy, którym objęte są dziewczęta 10-12 letnie, uczęszczające do 5.-6. klasy. Wśród dziewcząt powyżej 13 r.ż., szczepienia nadal przeprowadzane są w schemacie 3-dawkowym[44].

3.1. Wskazanie opcjonalnych technologii medycznych (zgodnie z art. 48aa ust. 7 pkt. 4)

<Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, badań i opinii ekspertów przedstawić opcjonalne technologie medyczne mające zastosowanie w przedmiotowym zakresie>

Oprócz swoistych metod profilaktyki zakażeń HPV jakimi są szczepienia ochronne, wymienia się również metody nieswoiste, w tym:

- edukację dotyczącą zmniejszenia ryzyka zakażeń przenoszonych drogą płciową – chorych zakażonych HPV trzeba poinformować o ryzyku zakażenia partnerów seksualnych, a także o możliwości rozwoju nowotworu złośliwego i ewentualnej potrzebie odpowiednich okresowych badań (cytologia, kolposkopia, anoskopia);
- izolację chorych – stosowanie metod izolacji kontaktowej (rękawiczki), higiena rąk; w przypadku leczenia inwazyjnego, w czasie którego może tworzyć się aerozol, stosowanie osłon twarzy (np. przyłbica)[45].

[43] World Health Organization. (2018). Denmark campaign rebuilds confidence in HPV vaccination. Pozyskano z: http://www.who.int/features/2018/hpv-vaccination-denmark/en/, dostęp z 09.04.2019.
[44] Folkhälsomyndigheten. Public Health Agency of Sweden. Previous Swedish vaccination programmes. Pozyskano z: https://www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/communicable-disease-control/vaccinations/previous-swedish-vaccination-programmes/, dostęp z 09.04.2019.
[45] Leszczyszyn-Pynka, M. (2019). Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego. Interna Szczeklika 2018. Pozyskano z: https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/podrecznik/204631,zakazenie-wirusem-brodawczaka-ludzkiego, dostęp z 10.04.2019.

4. Rekomendacje kliniczne i finansowe – opis odnalezionych rekomendacji w ocenianym wskazaniu

<Przedstawić odnalezione rekomendacje kliniczne i dot. finansowania w ocenianym wskazaniu>

W tabeli poniżej (Tabela 15) przedstawiono rekomendacje odnalezione w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego oraz wyszukiwania dodatkowego (n=12). Do poniższego zestawienia włączono wyłącznie rekomendacje/wytyczne o jasno określonej metodologii ich przygotowania (AGDoH 2018, ASCO 2017, WHO 2017, ACSt/NACI 2016, ACIP 2016, ACS 2016, CDC 2015, MSD 2015, AWMF 2014, CIC 2014, SIA/SIAMS/SIU 2013, ACSt/NACI 2012). Podsumowanie wniosków z ww. rekomendacji klinicznych przedstawiono w rozdz. 9. niniejszego Raportu.

Dodatkowo w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono także inne – zarówno polskie, jak i zagraniczne – zalecenia/wytyczne/rekomendacje, które odnoszą się do szczepień przeciwko HPV, ale nie spełniały one założonego kryterium przedstawienia jasnej metodologii ich przygotowania. Nie zostały one zatem uwzględnione w analizie. Do analizy nie włączano również rekomendacji odnoszących się do szczególnych grup chorych (np. osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów), oraz rekomendacji opartych na innych, nieaktualnych wytycznych. Wykaz wspomnianych zaleceń (wraz z ich referencjami bibliograficznymi) przedstawiono poniżej:

- rekomendacje polskie: Koalicja RSzM 2012[46], PTPZ-HPV 2008[47];
- rekomendacje zagraniczne: SAP 2019[48] (Hiszpania), CPS 2018[49] (Kanada), AAP 2017[50], ACOG 2017[51], CCFA 2013[52] (Stany Zjednoczone), CRA 2012[53] (Kanada), BSR 2012[54] (Brazylia), GEC-VPH 2010[55] (Hiszpania).

Tabela 15. Zestawienie rekomendacji klinicznych

Organizacja	Treść rekomendacji
Rekomendacje polskie	
Fundacja MSD – MSD 2015[56] (współpraca z PTG i PTGO)	Niniejsze wytyczne dotyczą organizacji programów polityki zdrowotnej (ppz) w zakresie profilaktyki HPV przez jednostki samorządu terytorialnego (jst) i stanowią aktualizację wytycznych z 2010 r. Przygotowane zostały we współpracy z Polskim Towarzystwem Ginekologii Onkologicznej (PTGO) oraz Polskim Towarzystwem Ginekologicznym (PTG). **Metodologia:** W wytycznych nie wskazano dokładnego opisu metodologii ich przygotowania, podano jedynie, że dostarczają one wiedzy opartej o *Evidence Based Medicine* (EBM). Autorzy wytycznych wskazują, że stanowią one integralną część Ogólnopolskiego Programu Samorządowego „Współdziałajmy"[57], który powstał w ramach współpracy PTG, PTGO, redakcji „Służby Zdrowia", oraz Fundacji MSD. Wskazano również, że wytyczne konsultowane były z szeregiem ekspertów (m.in. z Konsultantami Krajowymi z różnych dziedzin, np. pediatrii, ginekologii onkologicznej, ginekologii i położnictwa, oraz z przedstawicielami Głównego Inspektoratu Sanitarnego). **Uwaga analityka:** Fundatorem Fundacji MSD jest koncern farmaceutyczny MSD Polska Sp. z o.o. **Rekomendacje:** <u>Dot. celów ppz z zakresu profilaktyki HPV:</u> • Formułowanie celów programów profilaktyki HPV powinno być bezpośrednio związane z istniejącymi priorytetami polityki zdrowotnej państwa w tym obszarze. Chodzi tutaj o kluczowe dokumenty takie jak Narodowy Program Zdrowia, priorytety Ministerstwa Zdrowia, szczegółowe cele wyznaczone w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych, a w szczególności Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania RSzM. • Celem przewodnim programów profilaktyki HPV powinno być uzyskanie następującego efektu zdrowotnego:

[46] Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy. (2012). Rekomendacje kompleksowych zmian w obszarze profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce. Pozyskano z: http://koalicjarsm.pl/rekomendacje.html, dostęp z 10.04.2019.
[47] Majewski, S., & Sikorski, M. (2008). Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Zakażeń HPV (PTPZ-HPV) dotyczące stosowania profilaktycznych szczepionek przeciw HPV. Przewodnik Lekarza/Guide for GPs, 11(1), 222-227.
[48] Moreno-Pérez, D. et.al. (2019). Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2019 recommendations. An Pediatr (Barc). 2019;90(1):56.e1---56.e9
[49] Salvadori, M. I. (2018). Human papillomavirus vaccine for children and adolescents. Paediatrics & Child Health, 2018, 262–265.
[50] American Academy of Pediatrics. (2017). HPV Vaccine Implementation Guidance. Updated February 2017. Pozyskano z: https://redbook.solutions.aap.org/ss/vaccine-policy-guidance.aspx, dostęp z 10.04.2019.
[51] American College of Obstetricians and Gynecologists. (2017). Human Papillomavirus Vaccination. Committee opinion Nr 704. Obstet Gynecol 2017;129:e173–8.
[52] Smith, J. S., Brewer, N. T., Saslow, D., Alexander, K., Chernofsky, M. R., Crosby, R., ... & Fernandez, M. (2013). Recommendations for a national agenda to substantially reduce cervical cancer. Cancer Causes & Control, 24(8), 1583-1593.
[53] Bombardier, C., Hazlewood, G. S., Akhavan, P., Schieir, O., Dooley, A., Haraoui, B., ... & Pencharz, J. (2012). Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. The Journal of rheumatology, jrheum-120165.
[54] Brenol, C. V., Mota, L. M. H. D., Cruz, B. A., Pileggi, G. S., Pereira, I. A., Rezende, L. S., ... & Giorgi, R. D. N. (2013). 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. Revista brasileira de reumatologia, 53(1), 13-23.
[55] Cortés, J., & Martinón-Torres, F. (2010). The Spanish human papillomavirus vaccine consensus group: a working model. Human vaccines, 6(8), 635-639.
[56] Fundacja MSD. (2015). Profilaktyka HPV w Polsce. Wytyczne dla organizacji programów profilaktycznych przez jednostki samorządu terytorialnego. Wydanie trzecie poprawione. Pozyskano z: http://www.fzk.org.pl/publikacje.html, dostęp z 10.04.2019.
[57] Fundacja MSD. (2018). Programy. Ogólnopolski Program Samorządowy „Współdziałajmy". Pozyskano z: http://www.fzk.org.pl/program-wspoldzialajmy-4.html, dostęp z 10.04.2019.

	○ doprowadzenie do zmniejszenia zapadalności na choroby wywoływane przez HPV, ○ zmniejszenie umieralności z powodu HPV i innych nowotworów zależnych od HPV. • Tego typu cel w przypadku programów profilaktycznych nie jest możliwy do osiągnięcia w krótkim czasie. W przypadku profilaktyki pierwotnej (szczepienia) najwcześniej (po upływie 3-5 lat) pojawiają się efekty związane ze zmniejszaniem występowania w populacji kłykcin kończystych. Na efekt związany ze zmniejszeniem zapadalności i umieralności na RSzM i inne nowotwory trzeba czekać dłużej, tj. ok. 10-15 lat. • Ponadto, niezależnie od perspektywy czasowej, należy zwrócić uwagę na trudność mierzenia realizacji tak wytyczonego celu na obszarze, na którym prowadzony jest dany program profilaktyczny. Wynika to z bardzo ograniczonej dostępności lokalnych danych epidemiologicznych i braku odpowiednich narzędzi, które umożliwiłyby ich gromadzenie. Tylko w niewielu jst w Polsce prowadzono do tej pory bardziej systematyczne działania w tym kierunku, tworząc na przykład raporty stanu zdrowia społeczności lokalnej. • Do celów pośrednich, które można mierzyć w krótszym czasie i które umożliwiają bardziej skuteczne wdrażanie i ewaluację programów profilaktyki HPV realizowanych przez jst można zaliczyć m.in.: ○ wzrost ogólnej świadomości ryzyka związanego z HPV i znajomość możliwości podejmowania działań profilaktycznych, ○ wzrost wykonywania cytologii w populacji lub w zidentyfikowanych grupach ryzyka, ○ zapewnienie ochrony wybranej populacji przed określonymi typami wirusa HPV poprzez wysoką wyszczepialność w obrębie grupy docelowej. • Jeszcze jednym aspektem istotnym w procesie definiowania celów ppz z zakresu profilaktyki HPV jest precyzyjne określenie potrzeb zdrowotnych, jakie powinien realizować dany program. Bardzo często uznaje się, że profilaktyka HPV jest terminem tożsamym z profilaktyką RSzM i cele programów profilaktycznych definiuje się wyłącznie w odniesieniu do tego nowotworu. Podejście takie ogranicza użyteczność programów, nawet jeśli RSzM jest najbardziej istotnym, w rozumieniu populacyjnym problemem zdrowotnym związanym z HPV. Nie pozwala na wykazanie znaczących dodatkowych korzyści związanych z zapobieganiem innym chorobom. Korzyści takie, jak wspomniano wcześniej mogą obejmować również takie obszary jak nowotwory o dużym stopniu skorelowania z zakażeniem HPV typu 16 i 18, inne niż RSzM (np. rak sromu, pochwy, jamy ustnej, głowy) oraz istotne schorzenia dermatologiczne narządów płciowych powodowane przez zakażenia HPV typu 6 i 11. <u>Dot. narzędzi do wykorzystania przy tworzeniu programów profilaktyki HPV:</u> • Zgodnie z koncepcją trzech filarów profilaktyki HPV, działania samorządu w ramach ppz z zakresu profilaktyki powinny możliwie najpełniej wpisywać się w takie obszary jak edukacja, badania cytologiczne i szczepienia. W każdym z tych obszarów jst mogą podejmować działania, które wpisują się w istniejące i zidentyfikowane potrzeby. Użyteczność programów profilaktycznych prowadzonych przez jst będzie tym większa, im pełniej będą one realizowały koncepcję trzech filarów profilaktyki HPV. • Podstawowym narzędziem do wykorzystania przez jst w organizowaniu profilaktyki HPV jest ppz. • Tworząc ppz z zakresu profilaktyki HPV, jst mogą jednak określić w znacząco bardziej szczegółowy sposób oczekiwania i wymagania odnośnie działań edukacyjnych, jako część takiego programu. Z jednej strony mogą to być cele związane z przeprowadzeniem odpowiedniej kampanii informacyjnej skierowanej do populacji objętej szczepieniem (dzieci i ich opiekunowie), która powinna zapewnić wystarczająco szczegółowe informacje dotyczące szczepień, ich bezpieczeństwa, skuteczności, itp. Dodatkowo, taka kampania powinna służyć osiągnięciu możliwie najwyższego poziomu wyszczepialności w grupie docelowej, co z kolei przekłada się na całościową skuteczność programu. • Przy tworzeniu ppz z zakresu profilaktyki HPV, jst powinny zwrócić szczególną uwagę na zakres i sposób realizacji działań edukacyjnych będących integralną częścią

programu. Istotne jest też, aby działania takie były prowadzone w sposób profesjonalny, najlepiej przez wykwalifikowaną kadrę z doświadczeniem w realizacji programów edukacji zdrowotnej. Sam przekaz merytoryczny powinien być przedmiotem odpowiedniej obiektywnej analizy, tak aby zawierał wszystkie elementy określone przez jst w założeniach do programu. Równie istotna jest sama forma przekazu, która musi być dostosowana do adresata, jego wieku, statusu społecznego i posiadanej wiedzy.

- Odrębną kwestią w projektowaniu ppz z zakresu profilaktyki HPV przez samorządy jest ustanowienie odpowiednich kryteriów wyboru szczepionki, która będzie przedmiotem przetargu lub konkursu na realizację programu. W tym zakresie jst mogą stosować różne narzędzia, które umożliwią dokonanie wyboru najlepiej odpowiadającego im oczekiwaniom i wymaganiom:
    - Bezpośrednia konkurencja cenowa – jst podejmuje decyzję o wyborze szczepionki wyłącznie w oparciu o kryteria cenowe. Możliwe opcje to wybór najtańszej oferty lub ustanowienie górnej granicy, do której samorząd będzie finansował świadczenie związane z podaniem szczepionki. Tego typu podejście nie bierze pod uwagę różnic w zakresie działania i skuteczności pomiędzy dostępnymi szczepionkami.
    - Wagi dla kryteriów cenowych i jakościowych – jst ustala, oprócz ceny świadczenia, również inne istotne z perspektywy tworzonego programu kryteria oceny ofert. Mogą to być zarówno elementy związane z profilem szczepionek, takie jak zakres ochrony przed HPV, czy poziom skuteczności w czasie, jak i dodatkowe elementy związane z planowanymi działaniami informacyjnymi i edukacyjnymi w ramach programu. Tego typu podejście pozwala na lepsze dopasowanie elementów programu do celów wyznaczonych dla programu (jeśli są to np. cele zdefiniowane szerzej niż sama profilaktyka RSzM), a także wykorzystanie pełnej palety korzyści związanych z profilaktyką HPV.
    - Kryteria farmakoekonomiczne — jst może również brać pod uwagę dostępne dane farmakoekonomiczne jako kryterium różnicujące szczepionki. Takie podejście umożliwia podjęcie decyzji w oparciu o zasady zgodne z EBM, co oznacza, że samorząd będzie mógł wybrać technologię najbardziej opłacalną w kontekście realizacji wyznaczonego celu związanego z profilaktyką HPV na danym obszarze. Podstawowym parametrem oceny jest w tym przypadku wartość współczynnika ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*), która określa opłacalność danej technologii i umożliwia jej porównanie z innymi technologiami spełniającymi podobne funkcje.
- Celem nadrzędnym dla jst na etapie tworzenia ppz z zakresu profilaktyki HPV powinno być realizowanie optymalnej strategii profilaktyki na obszarze samorządu, oferującej największą wartość dodaną dla społeczności lokalnej. Dobór narzędzi i szczegółowych rozwiązań pozostaje w znaczącej mierze decyzją indywidualną jst, ograniczoną wspomnianymi wcześniej uwarunkowaniami prawnymi związanymi z wydatkowaniem środków publicznych.

<u>Dot. innych form angażowania jst w profilaktykę HPV:</u>

- Projektując programy profilaktyczne, w tym szczególnie ich zawartość edukacyjną i informacyjną, samorządy powinny podejmować współpracę z różnymi podmiotami i instytucjami (Państwowa Inspekcja Sanitarna, Ośrodki Pomocy Społecznej, organizacje samorządowe), które są już zaangażowane w profilaktykę HPV na danym obszarze lub z takimi, które posiadają doświadczenie i kompetencje w konkretnych obszarach, np. edukacji zdrowotnej. O ile konstrukcja ppz narzuca na samorząd dość ścisłe ramy postępowania, inne działania samorządu, a szczególnie te, które nie wymagają wydatkowania środków finansowych, pozwalają na znacznie większą dowolność i inicjatywę samorządu.

<u>Dot. monitorowania i ewaluacji samorządowych ppz z zakresu profilaktyki HPV:</u>

- W odniesieniu do programów profilaktyki HPV realizowanych przez jst można wyodrębnić kilka kluczowych zagadnień związanych z badaniem ich skuteczności i użyteczności:
    - *Określenie sposobu i zakresu, w jakim konkretny program przyczyni się do poprawy stanu zdrowia społeczności lokalnej.*

	Ponieważ każdy ppz powinien adresować zidentyfikowany problem zdrowotny, istotne jest stworzenie możliwości zmierzenia, jak ten cel jest osiągany na poziomie samorządu. W przypadku ppz z zakresu profilaktyki HPV, wymagać to będzie obserwacji w dłuższym okresie czasu, co jest związane ze znaczącym przeniesieniem w czasie spodziewanego efektu zdrowotnego. o *Określenie stopnia wykorzystania realizowanego ppz przez społeczność lokalną.* Skuteczność i opłacalność inwestowania w profilaktykę HPV jest bezpośrednio związana z faktycznym wykorzystaniem oferowanych działań (cytologia, edukacja, szczepienie) przez grupę docelową. Jest to związane z populacyjnym efektem działań profilaktycznych, który wiąże efekt takich działań ze stopniem ich wykorzystania w populacji. Zatem, im większy odsetek „wysycenia" programem (np. wyszczepialności w populacji docelowej), tym mniejsze ryzyko rozwoju nowotworu w przyszłości. Z kolei, im mniejsze jest to ryzyko, na skutek prowadzonego przez jst ppz, tym większa opłacalność takiej inwestycji, tak pod kątem zdrowotnym, jak ekonomicznym. o *Określenie sposobu powiązania profilaktyki pierwotnej i wtórnej w długim okresie.* Zgodnie z przedstawioną wcześniej koncepcją, programy profilaktyki HPV powinny zawierać działania w trzech obszarach: cytologii, edukacji i szczepień. Szczególnie istotne w kontekście mierzenia skuteczności takich programów będzie zapewnienie „ciągłości" działań profilaktycznych w czasie. Jeśli częścią realizowanego ppz są szczepienia wybranej grupy społeczności lokalnej, konieczne jest zapewnienie, aby ta zaszczepiona grupa była świadoma konieczności wykonywania badań cytologicznych w przyszłości. Co więcej, zakładając, że programy profilaktyki HPV będą realizowane przez jst w perspektywie wieloletniej, korzystne byłoby również stworzenie takiego systemu, który umożliwi dotarcie do populacji szczepionej z odpowiednimi działaniami z zakresu profilaktyki wtórnej (np. cytologia, testy HPV) w przyszłości. o *Określenie stopnia zadowolenia społeczności lokalnej związanego z realizacją programu profilaktyki HPV.* Samorządy angażując się w działania profilaktyczne pełnią istotną komplementarną rolę w zapewnianiu dostępu do świadczeń zdrowotnych populacji. Warto wiedzieć, czy proponowane działania spełniają oczekiwania lokalnych społeczności, tak pod względem ich przedmiotu, sposobu realizacji jak i dostępności w danej populacji. Wszystkie te zagadnienia są istotne z dwóch zasadniczych powodów. Po pierwsze, jak argumentowano wcześniej, programy profilaktyki HPV realizowane przez jst w Polsce mają szansę stać się istotnym dopełnieniem strategii profilaktyki HPV na obszarze całego kraju. Aby tak się mogło stać, konieczna jest wiarygodna ocena ich realizacji oraz monitorowanie prowadzonych działań i osiąganych efektów w dłuższej perspektywie. Po drugie, z perspektywy władz samorządu, które decydują o przeznaczeniu publicznych środków finansowych na profilaktykę HPV, konieczne jest wykazanie opłacalności takiej inwestycji, zarówno w odniesieniu do instytucji nadzorujących sposób wydatkowania środków publicznych na poziomie samorządu, jak i społeczności lokalnej, a tym samym wyborców. • Proces monitorowania i ewaluacji ppz z zakresu profilaktyki powinien być integralną częścią każdego programu. • Najprostszą formą stosowaną do ewaluacji programu jest stosowanie ankiet ewaluacyjnych służących do oceny konkretnych aspektów związanych z realizacją programu. Ankiety takie mogą być kierowane do realizatorów programu – świadczeniodawców, instytucji edukacyjnych lub/i odbiorców programu. Ankiety mogą obejmować aspekty ilościowe (takie jak wielkość populacji korzystającej z konkretnych działań profilaktycznych) i jakościowe (jak stan wiedzy i świadomość zagrożeń związanych z HPV). • Ten rodzaj ewaluacji pozwala na zgromadzenie najistotniejszych informacji dotyczących grupy docelowej, do której kierowany jest program, jakości programu, zainteresowania i akceptacji społeczności lokalnej, a także zbadania skuteczności

	niektórych elementów takiego programu. W przypadku tego ostatniego, ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do prowadzonych działań edukacyjnych, których efekt można zmierzyć w dość krótkim okresie, a także działań aktywizujących do podejmowania konkretnych kroków, takich jak badania cytologiczne. • Tego typu proces ewaluacji ma oczywiście istotne ograniczenia wynikające przede wszystkim z jej dość ograniczonego horyzontu czasowego. Nie umożliwia ona przeprowadzenia szczegółowej analizy skuteczności prowadzonych działań w długim okresie, co ma szczególne znaczenie w przypadku szczepień, których pierwsze korzyści mogą być obserwowane najwcześniej po upływie 3-5 lat. Taka ewaluacja nie umożliwia również faktycznego monitorowania populacji objętej programem w długim okresie. To z kolei ma bardzo istotne znaczenie w odniesieniu do zarządzania programem profilaktyki HPV, w tym np. skutecznego połączenia działań z obszaru profilaktyki pierwotnej i wtórnej. • Narzędziem powszechnie stosowanym do obserwacji znaczenia ppz z zakresu profilaktyki HPV na poziomie populacyjnym są rejestry pacjentów.
Rekomendacje zagraniczne	
***Australian Government Department of Health* - AGDoH 2018**[58] (Australia)	Rekomendacje dotyczą szczepień realizowanych w Australii, w tym m.in. szczepień przeciwko HPV. **Metodologia:** Rekomendacje opracowane zostały przez *Australian Technical Advisory Group on Immunisation* (ATAGI), w której skład wchodzą m.in. przedstawiciele pielęgniarek, konsumentów i lekarzy rodzinnych. Pozostałe instytucje biorące udział w przygotowaniu opracowania obejmowały wsparcie techniczne ze strony: *National Centre for Immunisation Research & Surveillance of Vaccine Preventable Diseases*, *National Immunisation Committee and the Communicable Diseases Network Australia* oraz *National Health and Medical Research Council* (NHMRC). Na podstawie przeglądu literatury (nie wskazano czy systematycznego) w bazach *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library* (w razie potrzeby, w tym: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Methods Studies*, *Health Technology Assessment Database*, *NHS Economic Evaluation Database*), *Cumulated Index Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) oraz w razie potrzeby następujące bazy australijskie: *Australasian Medical Index*, *Australian Public Affairs Information Service*, *Aboriginal and Torres Strait Islander Health Bibliography*, *Australian Sport Database*, *Australian Criminology Database – Health, Drug Database*, *Health & Society Database*, *HIV/AIDS Database*, *Health Collection*, *Indigenous Collection*, *Rural and Remote Health Database* oraz *Science and Geography Education*. W wytycznych nie przedstawiono strategii wyszukiwania przeprowadzonego dla poszczególnych szczepionek. Nie odniesiono się również do poziomu dowodów, na podstawie których wydano rekomendacje. Wskazano jedynie, że ATAGI opierała swoje zalecenia na dowodach wysokiej jakości, takich jak dobrze przeprowadzone RCT oraz metaanalizy, jednakże jeżeli nie odnaleziono tego rodzaju dowodów dla danego zagadnienia, odnoszono się do mniej restrykcyjnych badań, takich jak badania kliniczne bez grupy kontrolnej, serie przypadków lub badania obserwacyjne. Opierano się również na innych istotnych rekomendacjach klinicznych, przekładając je na realia australijskie. Jeżeli odnalezione informacje były niewystarczające, zalecenia opierano na opiniach ekspertów. Wskazano również możliwe ograniczenia w przygotowaniu rekomendacji, w tym m.in.: różnice w opiniach eksperckich, ciągłe ukazywanie się nowych publikacji w danym zakresie, złożone problemy związane z praktyką kliniczną[59]. **Uwaga analityka:** Na dzień zakończenia prac nad przedmiotowym opracowaniem, dostępna była jedynie wersja online niniejszych rekomendacji. Ze względu na tematykę Raportu, poniżej przedstawiono jedynie rekomendacje odnoszące się do szczepień przeciwko HPV. **Rekomendacje:** <u>Dzieci i młodzież w wieku 9-18 lat:</u>

[58] 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.
[59] Australian Government Department of Health. (2018). Australian Immunization Handbook. Development of the Handbook. Pozyskano z: https://immunisationhandbook.health.gov.au/about-the-handbook/development-of-the-handbook, dostęp z 10.04.2019.

	• Zaleca się, aby osoby w wieku 9-18 lat otrzymywały 9-walentną szczepionkę przeciwko HPV. • Optymalny wiek na zaszczepienie przeciwko HPV to 12-13 r.ż. • W populacji dzieci i młodzieży w wieku 9-14 lat, zalecany jest 2-dawkowy schemat szczepień w 6-12 miesięcznych interwałach czasowych. • W populacji osób w wieku 15-18 lat (po ukończeniu 15 r.ż. w momencie podania pierwszej dawki), zalecany jest 3-dawkowy schemat szczepień, w którym interwał czasowy między pierwszą i drugą dawką powinien wynosić 2 miesiące, natomiast między drugą a trzecią dawką – 6 miesięcy. • W przypadku osób ze znacznie obniżoną odpornością należy stosować schemat 3-dawkowy niezależnie od wieku. • Nie określono górnej granicy w odniesieniu do interwału czasowego przed podaniem ostatniej dawki szczepienia, jednakże z jej podaniem nie należy zwlekać, aby zapewnić ochronę przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. • W populacji osób młodych, które nie otrzymały szczepienia przeciwko HPV w zalecanych odstępach czasowych, może zaistnieć potrzeba podania dodatkowych dawek szczepionki. <u>Osoby dorosłe:</u> • Nie zaleca się realizacji rutynowych szczepień przeciwko HPV w populacji osób dorosłych (≥19 r.ż.). • Szczepienia niektórych dorosłych mogą jednak przynieść korzyści. Przy podejmowaniu decyzji o zasadności zaszczepienia osoby dorosłej należy brać pod uwagę: prawdopodobieństwo wcześniejszej ekspozycji na zakażenie HPV oraz ryzyko ekspozycji na zakażenie w przyszłości. <u>Osoby z zaburzeniami odporności:</u> • Wśród osób ze znacznie obniżoną odpornością (z pierwotnymi lub wtórnymi niedoborami odporności, zakażeni HIV, chorujący na nowotwory złośliwe, po przeszczepach, stosujący terapię immunosupresyjną), niezależnie od wieku, zaleca się stosowanie 9-walentnej szczepionki w 3-dawkowym schemacie. • Osoby chorujące na asplenię lub hiposplenię, mogą otrzymać szczepienia w schemacie 2-dawkowym, jeżeli w chwili podania pierwszej dawki są w wieku 9-14 lat. <u>Mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami (MSM; *Men who have Sex with Men*)</u>: • Szczepienia przeciwko HPV zalecane są wśród osób z grupy MSM, którzy nie zostali wcześniej zaszczepieni. • Przy podejmowaniu decyzji o zasadności zaszczepienia osoby dorosłej należy brać pod uwagę: prawdopodobieństwo wcześniejszej ekspozycji na zakażenie HPV oraz ryzyko ekspozycji na zakażenie w przyszłości. • Wśród osób z grupy MSM występuje większe ryzyko powtarzających się i uporczywych zakażeń HPV oraz związanych z nim chorób, takich jak rak odbytu czy kłykciny kończyste. Występowanie zwiększonego ryzyka jest niezależne od współistniejących infekcji HIV lub innych stanów wpływających na obniżenie odporności. Dodatkowo, istnieje mniejsze prawdopodobieństwo, że u MSM na poziomie populacyjnym, wystąpi zjawisko odporności stadnej w wyniku realizacji szczepień wśród kobiet. <u>Dot. związku między szczepieniami przeciwko HPV a skryningiem w kierunku RSzM:</u> • Zaleca się, aby kobiety, u których wykonano szczepienia przeciwko HPV, brały również udział w badaniach przesiewowych w kierunku RSzM (zgodnie z aktualnymi zaleceniami w tym zakresie). • Szczepienia są środkiem zapobiegawczym komplementarnym dla badań przesiewowych szyjki macicy i *vice versa*. Typy wirusa inne, niż zawarte w preparacie szczepionkowym, również mogą wywoływać RSzM, w związku z czym zaleca się realizację zarówno szczepień, jak i skryningu. • Zaleca się, aby kobiety w wieku 25-70 lat były badane w kierunku zakażenia HPV co 5 lat.

<table>
<tr><td></td><td>
W przypadku kobiet, u których w ostatnim czasie zdiagnozowano dysplazję szyjki macicy, zakażenie HPV lub które były leczone z powodu tych stanów w przeszłości, szczepienia przeciwko HPV nie wpłyną na przebieg choroby. Realizacja szczepień jest uzasadniona ze względu na fakt, iż mogą one zapobiegać przyszłym infekcjom oraz chorobom występującym w następstwie ponownej infekcji, szerzeniu się zakażenia, a także zakażeniom typami wirusa występującym w szczepionce.
<table>
<tr><th>Grupa wiekowa</th><th>Zalecane dawkowanie</th><th>Zalecany schemat szczepień</th><th>Uwagi</th></tr>
<tr><td>Rozpoczęcie szczepień w wieku 9-14 lat (nie dotyczy osób z obniżoną odpornością)</td><td>2</td><td>0, 6, 12 miesiąc</td><td>Rekomendowany wiek na zaszczepienie to 12-13 lat, ale szczepienie można wykonywać u osób od 9 r.ż.
Jeżeli 2 dawki szczepienia zostały wykonane odstępach czasowych wynoszących <5 miesięcy, należy podać trzecią dawkę co najmniej 12 tygodni po drugiej dawce.
Jeżeli druga dawka została podana <6 miesięcy, ale ≥5 miesięcy od pierwszej dawki, trzecia dawka nie jest wymagana.</td></tr>
<tr><td>Rozpoczęcie szczepień ≥15 r.ż.</td><td>3</td><td>0, 2, 6 miesiąc</td><td>Dla szczepionki 2-walentnej akceptowalny jest również schemat 0, 1, 6 miesiąc.</td></tr>
<tr><td>Osoby z obniżoną odpornością niezależnie od wieku (nie dotyczy osób z asplenią i hiposplenią)</td><td>3</td><td>0, 2, 6 miesiąc</td><td>Dla szczepionki 2-walentnej akceptowalny jest również schemat 0, 1, 6 miesiąc.</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>American Society of Clinical Oncology – ASCO 2017[60] (Stany Zjednoczone)</td><td>Niniejsze rekomendacje dotyczą realizacji działań mających na celu prewencję pierwotną RSzM w zależności od dostępnych zasobów, które podzielono na podstawowe, ograniczone, zwiększone oraz maksymalne.

Metodologia: Rekomendacje opracowane zostały przez zwołany przez ASCO, multidyscyplinarny panel ekspertów z różnych krajów, składający się ze specjalistów m.in. z zakresu onkologii, położnictwa/ginekologii, zdrowia publicznego, epidemiologii/biostatystyki, ekonomiki zdrowia. Dokonano przeglądu i adaptacji dostępnych rekomendacji w zakresie szczepień przeciwko HPV przy użyciu narzędzia ADAPTE. Oceniono również metodologię odnalezionych rekomendacji na podstawie narzędzia AGREE II (82%). W przypadku rekomendacji przygotowanych na podstawie przeglądów systematycznych, wykorzystywano narzędzie AMSTAR.

Ostatecznie wykorzystano rekomendacje: amerykańskie (ACIP 2007[61], 2011[62], 2015[63], 2016[64]), niemieckie (AWMF 2014[65]), australijskie (AGDoH, 10 edycja Australian</td></tr>
</table>

[60] 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.
[61] Markowitz, L. E., Dunne, E. F., Saraiya, M., Chesson, H. W., Curtis, C. R., Gee, J., ... & Unger, J. E. R. (2007). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Methods, 12, 15.
[62] Centers for Disease Control and Prevention (CDC. (2011). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 60(50), 1705.
[63] Petrosky, E., Bocchini, J. J., Hariri, S., Chesson, H., Curtis, C. R., Saraiya, M., ... & Markowitz, L. E. (2015). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 64(11), 300-304.
[64] 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.
[65] 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.

	Immunisation Handbook), kanadyjskie (NACI 2015[66]) oraz rekomendacje WHO (2014[67]) odnalezione w ramach przeglądu literatury[68]. **Uwaga analityka**: Na stronie internetowej ASCO w odniesieniu do niniejszych rekomendacji zaznaczono, że od maja 2017 r., jedyną dostępną na terenie USA szczepionką będzie preparat 9-walentny (*Gardasil-9*)[69]. **Rekomendacje:** Szczepienia przeciwko HPV stanowią optymalną strategię prewencji pierwotnej zakażeń niektórymi typami HPV, wywołującymi RSzM. Brak jest interwencji stanowiących alternatywę dla szczepień. REKOMENDACJE DOT. SYTUACJI, GDY DOSTĘPNE ZASOBY SĄ MAKSYMALNE LUB ZWIĘKSZONE: <u>Dot. populacji dla rutynowych szczepień:</u> • Decydenci z zakresu zdrowia publicznego, ministerstwo zdrowia, podmioty udzielające świadczeń w ramach POZ powinny rutynowo szczepić dziewczęta, tak wcześnie jak jest to możliwe, począwszy od 9 r.ż. do 14 r.ż. (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; wysoka jakość dowodów **; silna rekomendacja****). • Decydenci z zakresu zdrowia publicznego, mogą ustalić górną granicę populacji docelowej powyżej 14 r.ż., w zależności od polityki lokalnej i posiadanych zasobów (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; niska jakość dowodów**; umiarkowana siła rekomendacji****). <u>Dot. dawkowania i interwałów czasowych pomiędzy dawkami:</u> • W przypadku dziewcząt między 9 a 14 r.ż., u których nie występuje obniżona odporność zalecany jest 2-dawkowy schemat szczepień (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; pośrednia jakość dowodów**; umiarkowana siła rekomendacji****). • Odstęp czasowy między pierwszą a drugą dawką powinien wynosić co najmniej 6 miesięcy (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; wysoka jakość dowodów**; silna rekomendacja****), z możliwością wydłużenia do okresu 12-15 miesięcy (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; niska jakość dowodów**; słaba siła rekomendacji****). • Dziewczęta, które w chwili podania pierwszej dawki szczepionki miały ≥15 lat powinny zostać zaszczepione w schemacie 3-dawkowym (*rekomendacja oparta na nieformalnym konsensusie*; pośrednia jakość dowodów**; umiarkowana siła rekomendacji****). <u>Dot. szczepień uzupełniających (*catch-up*):</u> • W przypadku kobiet, które zostały zaszczepione jedną dawką będąc w wieku > 14 r.ż., decydenci w zakresie zdrowia publicznego mogą zapewnić dodatkową dawkę szczepionki lub uzupełnienie cyklu szczepień do ukończenia przez daną kobietę 26 r.ż. (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; pośrednia jakość dowodów**; umiarkowana siła rekomendacji****). <u>Dot. szczepień w populacji chłopców[a]:</u> • W sytuacji, gdy pomimo maksymalnego lub zwiększonego wykorzystania zasobów, wyszczepialność w docelowej populacji dziewcząt jest nadal niska (<50%), w celu prewencji RSzM, programem szczepień mogą zostać objęci również chłopcy

[66] Public Health Agency of Canada. National Advisory Committee on Immunization. (2015). Update on the recommended Human Papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule. Pozyskano z: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-recommended-human-papillomavirus-vaccine-immunization-schedule.html, dostęp z 10.04.2019.

[67] World Health Organization (2014). Meeting of the strategic advisory group of experts on immunization, April 2014: Conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec 89:221-236.

[68] American Society of Clinical Oncology. (2017). ASCO Guidelines Methodology Supplement. Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline. Pozyskano z: http://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JGO.2016.008151/suppl_file/ms_2016.008151.pdf, dostęp z 10.04.2019.

[69] American Society of Clinical Oncology. (2017). Resource Stratified. Primary Prevention of Cervical Cancer Resource-Stratified Guideline. Pozyskano z: https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/resource-stratified#/24681, dostęp z 10.04.2019.

	(*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; pośrednia jakość dowodów**; umiarkowana siła rekomendacji****). • W sytuacji, gdy przy maksymalnym lub zwiększonym wykorzystaniu zasobów, wyszczepialność wśród docelowej populacji dziewcząt kształtuje się na poziomie ≥50%, szczepienia wśród chłopców w celu prewencji RSzM nie są zalecane (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; niewystarczająca jakość dowodów**; słaba siła rekomendacji****). REKOMENDACJE DOT. SYTUACJI, GDY DOSTĘPNE ZASOBY SĄ OGRANICZONE: <u>Dot. populacji dla rutynowych szczepień :</u> • Decydenci w zakresie zdrowia publicznego, ministerstwo zdrowia oraz podmioty udzielające świadczeń w zakresie POZ, powinni szczepić przeciwko HPV dziewczęta tak wcześnie, jak jest to możliwe, począwszy od 9 r.ż. do 14 r.ż. (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; wysoka jakość dowodów**; silna rekomendacja****). <u>Dot. dawkowania i interwałów czasowych pomiędzy dawkami:</u> • W przypadku dziewcząt począwszy od 9 r.ż., u których nie występuje obniżona odporność zalecany jest 2-dawkowy schemat szczepień (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; pośrednia jakość dowodów**; umiarkowana siła rekomendacji****). • Odstęp czasowy między pierwszą a drugą dawką powinien wynosić co najmniej 6 miesięcy (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; wysoka jakość dowodów**; silna rekomendacja****), z możliwością wydłużenia do okresu 12-15 miesięcy (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; niska jakość dowodów**; umiarkowana siła rekomendacji****). <u>Dot. szczepień uzupełniających (*catch-up*):</u> • Jeżeli zasoby pozostałe po zaszczepieniu priorytetowej populacji dziewcząt są wystarczające, (przy uwzględnieniu zadowalającego poziomu wyszczepialności w schemacie 2-dawkowym ≥50%, z wartością docelową 80%), w przypadku kobiet, które zostały zaszczepione jedną dawką będąc w wieku > 14 r.ż., decydenci w zakresie zdrowia publicznego mogą zapewnić dodatkową dawkę szczepionki lub uzupełnienie cyklu szczepień do ukończenia przez daną kobietę 26 r.ż. (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; pośrednia jakość dowodów**; umiarkowana siła rekomendacji****). <u>Dot. szczepień w populacji chłopców[a]:</u> • W sytuacji, gdy dostępne zasoby są ograniczone oraz gdy wyszczepialność wśród dziewcząt kształtuje się na poziomie ≥50%, szczepienia wśród chłopców w celu prewencji RSzM nie są zalecane. • W sytuacji, gdy wyszczepialność w docelowej populacji dziewcząt jest niska (<50%), nawet przy ograniczonych zasobach, w celu prewencji RSzM, programem szczepień mogą zostać objęci również chłopcy (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; pośrednia jakość dowodów**; umiarkowana siła rekomendacji****). REKOMENDACJE DOT. PODSTAWOWEJ DOSTĘPNOŚCI ZASOBÓW: <u>Dot. populacji dla rutynowych szczepień :</u> • Decydenci z zakresu zdrowia publicznego, ministerstwo zdrowia oraz podmioty udzielające świadczeń w ramach POZ powinny rutynowo szczepić dziewczęta, tak wcześnie jak jest to możliwe, do 14 r.ż. (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; wysoka jakość dowodów **; silna rekomendacja****). <u>Dot. dawkowania i interwałów czasowych pomiędzy dawkami:</u> • W przypadku dziewcząt począwszy od 9 r.ż., u których nie występuje obniżona odporność, zalecany jest 2-dawkowy schemat szczepień (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*;pośrednia jakość dowodów**; umiarkowana siła rekomendacji****). • Odstęp czasowy między pierwszą a drugą dawką powinien wynosić co najmniej 6 miesięcy (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; wysoka jakość dowodów**; silna rekomendacja****), z możliwością wydłużenia do okresu 12-15 miesięcy (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; niska jakość dowodów**; umiarkowana siła rekomendacji****).

	Dot. szczepień uzupełniających (*catch-up*): • Należy podkreślić istotność osiągnięcia wysokiego poziomu wyszczepialności w populacji docelowej dziewcząt. W sytuacji, gdy poziom wyszczepialności dziewcząt z priorytetowej populacji jest wysoki (≥50%) i pozwalają na to dostępne zasoby, górna granica wiekowa w odniesieniu do szczepień uzupełniających może zostać podniesiona (*rekomendacje oparte na dowodach naukowych*; wysoka jakość dowodów**; silna rekomendacja****). Dot. szczepień w populacji chłopców[b]: • W sytuacji, gdy dostępne zasoby są na podstawowym poziomie oraz gdy wyszczepialność wśród dziewcząt kształtuje się na poziomie ≥50%, szczepienia wśród chłopców w celu prewencji RSzM nie są zalecane. • W sytuacji, gdy wyszczepialność w docelowej populacji dziewcząt jest niska (<50%), gdy dostępne zasoby na to pozwalają, w celu prewencji RSzM, programem szczepień mogą zostać objęci również chłopcy (*rekomendacja oparta na dowodach naukowych*; pośrednia jakość dowodów**; umiarkowana siła rekomendacji****). POZOSTAŁE REKOMENDACJE (NIEZALEŻNIE OD DOSTĘPNYCH ZASOBÓW) Dot. strategii szczepień wśród kobiet zakażonych HIV lub z odpornością obniżoną z innych powodów: • W przypadku kobiet zakażonych HIV lub u których występuje obniżona odporność z innych powodów, należy realizować szczepienia przeciwko HPV w grupach wiekowych tożsamych dla zalecanych w populacji ogólnej, jednak przy zastosowaniu schematu 3-dawkowego (*rekomendacje oparte na dowodach naukowych*; niewystarczająca jakość dowodów**; słaba siła rekomendacji****). Dot. populacji kobiet ciężarnych: • Szczepienia przeciwko HPV nie są zalecane w populacji kobiet w ciąży (*rekomendacje oparte na dowodach naukowych*; niewystarczająca jakość dowodów**; słaba siła rekomendacji****). Rekomendacje uzupełniające: 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 MSM. [a] *Dot. rekomendacji w zakresie szczepień w populacji chłopców przy ograniczonych lub maksymalnych/zwiększonych zasobach – rozszerzenie programu szczepień przeciwko HPV na populację chłopców w celu prewencji RSzM nie jest kosztowo-efektywne, chyba że poziom wyszczepialności w populacji docelowej dziewcząt jest niski (<50%). Szczepienia przeciwko HPV w populacji chłopców mogą być jednak realizowane z innych powodów, takich jak prewencja innych (poza RSzM) nowotworów złośliwych i chorób związanych z zakażeniem HPV i/lub w celu redukcji rozpowszechnienia zakażeń HPV.* [b] *Dot. rekomendacji w zakresie szczepień w populacji chłopców przy podstawowej dostępności zasobów – rozszerzenie programu szczepień przeciwko HPV na populację chłopców w celu prewencji RSzM nie jest kosztowo-efektywne, chyba że poziom wyszczepialności w populacji docelowej dziewcząt jest niski (<50%). Jednakże, jeżeli pozwalają na to dostępne zasoby, w celu redukcji występowania nowotworów złośliwych (innych niż RSzM) i chorób związanych z zakażeniem HPV i/lub w celu redukcji rozpowszechnienia zakażeń HPV, programy szczepień mogą zostać rozszerzone na populację chłopców.* **Rodzaj rekomendacji:* ***oparte na dowodach naukowych*** *– odnaleziono wystarczające dowody, aby sformułować rekomendacje w zakresie praktyki klinicznej;* ***oparte na formalnym konsensusie*** *– stwierdzono, że dostępne dowody są niewystarczające aby sformułować rekomendacje w zakresie praktyki klinicznej. W związku z powyższym, panel ekspercki wykorzystał proces formalnego konsensusu;* ***oparte na nieformalnym konsensusie*** *– stwierdzono, że dostępne dowody są niewystarczające, aby sformułować rekomendacje w zakresie praktyki klinicznej. Uważa się, że wydane zalecenie jest najlepszym aktualnym zaleceniem dla praktyki klinicznej w oparciu o nieformalny konsensus panelu eksperckiego. Członkowie panelu eksperckiego stwierdzili, że wykorzystanie procesu formalnego konsensusu nie było konieczne w danym przypadku, z przyczyn opisanych w przeglądzie literatury i w dyskusji;* ***Jakość dowodów:*

	wysoka *– istnieje wysoka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i ukierunkowanie efektu (np. bilans korzyści i szkód) oraz jest bardzo mało prawdopodobne, że dalsze badania zmienią wielkość lub ukierunkowanie tego efektu;* ***pośrednia*** *– istnieje umiarkowana pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i ukierunkowanie efektu. Jest mało prawdopodobne, że dalsze badania zmienią ukierunkowanie tego efektu, ale mogą zmienić jego wielkość;* ***niska*** *- istnieje mała pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i ukierunkowanie efektu. Dalsze badania mogą zmienić zarówno ukierunkowanie jak i wielkość efektu;* ***niewystarczająca*** *– istniejące dowody są niewystarczające, aby dostrzec prawdziwą wielkość i ukierunkowanie efektu. Dalsze badania mogą lepiej przedstawić dany temat. Uzasadnione w tym przypadku jest skorzystanie z konsensusu;* ****Siła rekomendacji:* ***silna*** *– istnieje wysoka pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Twierdzenie to oparte jest o (1) silne dowody na prawdziwy wpływ danej interwencji (np. korzyści przewyższają szkody), (2) spójne wyniki, bez wyjątków lub z małymi wyjątkami, (3) niewielkie wątpliwości bądź ich brak w zakresie jakości badań i/lub (4) porozumienie panelu ekspertów;* ***umiarkowana*** *– istnieje umiarkowana pewność co do tego, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Twierdzenie to oparte jest o (1) dobre dowody na prawdziwy wpływ danej interwencji (np. korzyści przewyższają szkody), (2) spójne wyniki, z małymi lub z kilkoma wyjątkami, (3) niewielkie bądź kilka wątpliwości w zakresie jakości badań i/lub (4) porozumienie panelu ekspertów;* ***słaba*** *– istnieje pewna pewność co do tego, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Twierdzenie to oparte jest o (1) ograniczone dowody na prawdziwy wpływ danej interwencji (np. korzyści przewyższają szkody), (2) spójne wyniki, jednak z istotnymi wyjątkami, (3) wątpliwości w zakresie jakości badań i/lub (4) porozumienie panelu ekspertów.* ***Uwaga analityka:*** Należy dodać, że ASCO w 2016 r. wydało również stanowisko i zalecenia nt. działań zwiększających odsetek osób zaszczepionych p/HPV (*Bailey 2016*[70]). Zalecenia przedstawione przez ww. organizację nie miały jednak jasno określonej metodologii i prawdopodobnie powstały na drodze konsensusu eksperckiego, dlatego też poniżej przedstawiono skrótowo najważniejsze wnioski z nich wynikające: • *Zalecane działania w zakresie edukacji społecznej*: o Wskazane jest rozpowszechnianie wiedzy i danych pochodzących z badań naukowych w społeczeństwie, wśród pracowników systemu ochrony zdrowia i osób podejmujących decyzje w zakresie polityki zdrowotnej, w celu poszerzenia wiedzy na temat związku pomiędzy zakażeniem HPV a rozwojem nowotworów złośliwych. o Rekomenduje się promowanie wiedzy o bezpieczeństwie i skuteczności dostępnych szczepionek w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV i rozwojowi zmian przednowotworowych. • *Zalecane działania w zakresie poprawy dostępności szczepień:* o Prowadzenie szczepień p/HPV razem z innymi zalecanymi szczepieniami we wczesnym okresie dojrzewania. o Dostarczenie pacjentom informacji nt. wytycznych oraz materiałów edukacyjnych i wprowadzenie systemu wzywania pacjentów na szczepienie, prowadzenia badań kontrolnych oraz rozpowszechnianie materiałów edukacyjnych. o Rozprowadzanie szczepionek poprzez lekarzy pierwszego kontaktu, podmioty alternatywne (np. apteki) oraz dobrowolne lub obowiązkowe szczepienia w szkołach wraz z odpowiednim systemem finansowania w ramach ubezpieczeń prywatnych i rządowych oraz krajowych programów szczepień dzieci. o Zachęcanie do udziału w darmowych programach szczepień zawsze, gdy są dostępne. • *Zalecane działania w zakresie badań naukowych*

[70] Bailey, H. H., Chuang, L. T., DuPont, N. C., Eng, C., Foxhall, L. E., Merrill, J. K., ... & Blanke, C. D. (2016). American Society of Clinical Oncology statement: human papillomavirus vaccination for cancer prevention. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(15), 1803-1812.

	○ Zwiększenie liczby badań nad zapobieganiem rozwojowi nowotworów zależnych od zakażenia HPV. ○ Kontynuacja monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności szczepień p/HPV, z okresowym dokonywaniem oceny wpływu szczepienia na częstość infekcji, liczbę zmian przednowotworowych i nowotworów złośliwych. ○ Podjęcie badań oceniających związek pomiędzy mianem wytworzonych przeciwciał a liczbą dawek szczepionki, czasem trwania immunizacji i wpływem wieku na stopień immunizacji. ○ Podjęcie badań oceniających relację kosztów i skuteczności różnych szczepionek (dwu-, cztero i dziewięciowalentnej) oraz schematu dawkowania (2 vs. 3 dawki). • *Zalecane działania odnoszące się do onkologów* ○ Rozpowszechnienie aktualnych wytycznych WHO i CDC w tej grupie specjalistów. ○ Włączenie się onkologów w działania ukierunkowane na pacjentów, lekarzy pierwszego kontaktu oraz osoby kształtujące politykę zdrowotną dot. zwiększenia świadomości istnienia nowotworów zależnych od zakażenia HPV oraz możliwości ich uniknięcia dzięki szczepieniu, a także mające na celu zwalczanie obaw dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek. ○ Wspieranie zmian systemowych podejmowanych z intencją zwiększenia odsetka osób zaszczepionych.
***World Health Organization* – WHO 2017A[71]**	Niniejsze rekomendacje dotyczą szczepień przeciwko HPV i stanowią aktualizację stanowiska z 2014 r.[72] **Uwaga analityka:** Na ww. rekomendacje z 2014 r., WHO powołuje się również w swoich wytycznych w zakresie profilaktyki RSzM (WHO 2014[73]) oraz dotyczących wprowadzania szczepień przeciwko HPV do narodowych programów szczepień (WHO 2016[74]). **Metodologia**: Rekomendacje opracowane przez panel ekspercki (WHO *Strategic Advisory Group of Experts* – SAGE). Przegląd dostępnych dowodów (zgodnie z informacjami zawartymi w poradniku WHO dot. procesu opracowywania rekomendacji w zakresie szczepień WHO 2017B[75] – przegląd systematyczny) przeprowadzany przez zewnętrznych ekspertów oraz personel WHO, a następnie zatwierdzany przez SAGE. Systematyczna ocena jakości dostępnych dowodów w skali GRADE, w publikacji nie uwzględniono jednak jakości dowodów w poszczególnych rekomendacjach. Dowody na podstawie których opracowano rekomendacje, przedstawiono na spotkaniu SAGE[76] w październiku 2016 r. Dowody w zakresie skuteczności i immunogenności uzyskano na podstawie przeglądu systematycznego RCT *D'Addario et al. 2014*[77]. Dowody w zakresie wpływu realizacji programów szczepień przeciwko HPV na uzyskanie tzw. „odporności stadnej" (*herd effect*) na podstawie wyników przeglądu systematycznego z metaanalizą *Drolet 2015*[78]. W przypadku skuteczności i efektywności kosztowej strategii

[71] 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.
[72] World Health Organization. (2014). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014= Vaccins contre le papillomavirus humain: note de synthèse de l'OMS, octobre 2014. Wkly Epidemiol Rec, 89(43), 465-491.
[73] World Health Organization. (2014). Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. 2nd edition.
[74] World Health Organization. (2016). Guide to introducing HPV vaccine into National Immunization Programmes.
[75] World Health Organization. (2017). Guidance for the development of evidence-based vaccination-related recommendations. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Geneva: World Health Organization. Pozyskano z: http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, dostęp z 10.04.2019.
[76] World Health Organization. (2017). Immunization, Vaccines and Biologicals. SAGE meeting of October 2016. Pozyskano z: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/, dostęp z 09.04.2019.
[77] D'Addario, M., Scott, P., Redmond, S., & Low, N. (2014). HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) vaccines schedules: Background paper for SAGE discussions. World Health Organization, Geneva.
[78] 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.

	immunizacyjnych przeciwko HPV posługiwano się dowodami pochodzącymi m.in. z przeglądu systematycznego *Ng 2016*[79]. **Rekomendacje:** <u>Dot. strategii implementacyjnych:</u> • Szczepienia przeciwko HPV powinny stanowić część skoordynowanych i kompleksowych strategii w zakresie zapobiegania RSzM i innych nowotworów złośliwych wywoływanych przez HPV. • Strategie te powinny obejmować: o działania edukacyjne dotyczące redukcji zachowań zwiększających ryzyko zakażeń HPV, o szkolenia dla pracowników służby zdrowia, o informowanie kobiet nt. badań przesiewowych, diagnostyki i leczenia zmian przedrakowych i raka, o zwiększenie dostępu do świadczeń z zakresu badań przesiewowych, inwazyjnego leczenia raka oraz opieki paliatywnej. • Wprowadzenie szczepień przeciwko HPV nie powinno mieć wpływu na zakres finansowania działań z zakresu badań przesiewowych w kierunku RSzM. • 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. • 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). • Zaleca się, aby wszystkie kraje wprowadziły szczepienia przeciwko HPV do narodowego programu szczepień. • 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. • 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. <u>Dot. populacji docelowych szczepień:</u> • W celu prewencji RSzM, jako pierwszorzędową grupę docelową dla szczepień przeciwko HPV, WHO rekomenduje populację dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat, przed rozpoczęciem przez nie aktywności seksualnej. • Strategie szczepień powinny skupiać się na osiągnięciu wysokiego poziomu wyszczepialności w ww. populacji. • Osiągnięcie wysokiego poziomu wyszczepialności wśród dziewcząt (>80%) wpływa na redukcję zakażeń HPV u chłopców.

[79] Chaiyakunapruk, N. Ng, S. (2016). Human papilloma virus (HPV) vaccination: an updated systematic review of cost-effectiveness analyses. Selangor, Malaysia: Monash University Malaysia; p. 9. Pozyskano z: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/06_Cost-effectiveness_analyses_of_HPV_immunization_programmes.pdf?ua=1, dostęp z 10.04.2019.

	• Szczepienia przeciwko HPV w populacjach drugorzędowych (np. u kobiet w wieku ≥ 15 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. • 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. • Szczepienia zróżnicowanych grup wiekowych dziewcząt są kosztowo efektywne w przypadku grupy wiekowej 9-14 lat, w szczególności przy zastosowaniu schematu 2- dawkowego. • Początkowe szczepienie wielu kohort dziewcząt w wieku 9-14 lat jest zalecane, gdy szczepienie wprowadzane jest po raz pierwszy. • Istnieje mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania efektywności kosztowej w przypadku każdej dodatkowej grupy wiekowej dziewcząt i kobiet w wieku ≥15 r.ż., gdyż immunizacja w tej grupie wymagałaby zastosowania 3-dawkowego schematu szczepień, jak i odsetek aktywnych seksualnie kobiet w populacjach starszych jest wyższy. <u>Dot. wyboru preparatu szczepionkowego:</u> • Obecnie dostępne dowody sugerują, że z perspektywy zdrowia publicznego, 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. • Decydenci powinni również brać pod uwagę cechy poszczególnych produktów, w tym m.in. ich ceny. <u>Dot. schematów szczepień:</u> • 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 ≥ 15 lat, również powinny zostać zaszczepione w schemacie 2-dawkowym. • Nie ma maksymalnego, zalecanego odstępu między dawkami szczepionki. Niemniej jednak, aby pełen cykl szczepień został ukończony bezzwłocznie, jeszcze przed rozpoczęciem aktywności seksualnej, 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 ≥15 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. <u>Stosowanie z innymi szczepionkami:</u>

	• Szczepienia przeciwko HPV mogą być stosowane równocześnie z innymi preparatami szczepionkowymi (zawierającymi żywe bądź zabite drobnoustroje) 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. <u>Dot. zamiennego zastosowania szczepionek przeciwko HPV:</u> • 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 zanany, bądź nie jest już dostępny, w celu ukończenia zalecanego schematu szczepień można zastosować którykolwiek z dostępnych preparatów. <u>Dot. bezpieczeństwa szczepień:</u> • Niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) 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. • Dane w zakresie bezpieczeństwa stosowania szczepień przeciwko HPV wśród kobiet w ciąży są ograniczone, w związku z czym powinno się unikać ich wykonywania. • W przypadku gdy młoda kobieta zachodzi w ciążę po rozpoczęciu cyklu szczepień przeciwko HPV, podanie pozostałej dawki bądź dawek szczepionki należy odłożyć do czasu zakończenia ciąży. Zakończenie ciąży nie jest wskazane, jeżeli w czasie jej trwania szczepienie zostało podane przypadkowo. • Karmienie piersią nie stanowi przeciwwskazania do wykonania szczepienia. • Szczepienia nie należy wykonywać u osób, które doświadczyły ciężkiej reakcji alergicznej po podaniu wcześniejszej dawki. <u>Dot. szczepień podróżujących i pracowników ochrony zdrowia:</u> • Osoby podróżujące i pracownicy ochrony zdrowia nie stanowią szczególnych grup ryzyka zakażenia HPV i powinni podlegać zaleceniom w zakresie szczepień dla populacji ogólnej. <u>Dot. monitorowania:</u> • Monitorowanie częstości występowania zakażeń poszczególnymi typami HPV wśród aktywnych seksualnie młodych kobiet, może dostarczyć danych nt. skuteczności szczepionek. • Działanie to wymaga znacznego zaangażowania zasobów na okres co najmniej 5-10 lat, w związku z czym strategia ta nie jest odpowiednia lub konieczna dla wszystkich krajów. • Niemniej jednak wszystkie kraje powinny rozważyć wprowadzenie lub ulepszenie rejestrów nowotworów złośliwych (dotyczących wszystkich rodzajów raka lub tylko RSzM). • Należy wprowadzić nadzór w celu monitorowania bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV. Natychmiastowe i dokładne badanie każdego przypadku ciężkiego NOP służy również utrzymaniu zaufania do programu szczepień. <u>Dot. przyszłych badań:</u> • Istnieje potrzeba realizacji dalszych badań w kierunku długoterminowej skuteczności klinicznej oraz czasu trwania ochrony szczepień, szczególnie w odniesieniu do szczepionek 9-walentnych, w 2- lub 3-dawkowym schemacie szczepień. • Wieloośrodkowe badania w krajach o niskim dochodzie wśród zdrowych, młodych kobiet i w szczególnych populacjach (np. u osób zakażonych HIV, nastolatków

	cierpiących na niedożywienie, osób narażonych na zakażenie malarią) dostarczyłoby dodatkowych dowodów w zakresie wpływu szczepień na ww. populacje. • 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.
***Advisory Committee Statement / National Advisory Committee on Immunization* – ACSt/NACI 2016[80]** (Kanada)	Rekomendacje dotyczą stosowania 9-walentnej szczepionki przeciwko HPV oraz minimalnych interwałów czasowych między dawkami szczepień w 3-dawkowym schemacie. **Metodologia:** W ramach procesu przygotowania niniejszych rekomendacji przeprowadzono dwa przeglądy systematyczne literatury (w publikacji nie zawarto odnośników bibliograficznych do wspomnianych przeglądów). Pierwszy z nich dotyczył szczepionki 9-walentnej. Kluczowe pytania odnosiły się do takich kwestii jak: zasięg epidemiologiczny zakażeń, populacja docelowa szczepień, bezpieczeństwo szczepionek, ich immunogenność i skuteczność, schematy szczepień oraz inne aspekty związane z ogólnymi strategiami szczepień. Przegląd systematyczny przeprowadzony został w bazach *Medline*, CINAHL, *Embase* oraz *Google Scholar* bez ograniczeń czasowych. W sumie, w wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano i przeanalizowano 13 publikacji. Dodatkowych 14 dokumentów zostało dostarczonych przez producenta szczepionki 9-walentnej. Włączano publikacje w języku angielskim dotyczące skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa 9-walentnej szczepionki przeciwko HPV. Z analizy wykluczono natomiast duplikaty, publikacje dotyczące m.in. efektywności kosztowej, testów immunologicznych w kierunku HPV oraz częstości występowania poszczególnych typów wirusa. Ostatecznie do analizy włączono 9 badań (opublikowanych i nieopublikowanych), które opisano (z uwzględnieniem typu szczepionki, rodzaju badania, charakterystyki grupy badanej, wniosków, poziomu oraz jakości dowodów). Włączono zarówno RCT, badania kliniczne otwarte (*open label study*) oraz podsumowania kilku badań klinicznych. Ponadto dokonano również systematycznego przeglądu literatury w zakresie minimalnych interwałów czasowych między dawkami szczepień w 3-dawkowym schemacie (szczepionek o różnej walentności). Przegląd przeprowadzono w bazach *Scopus*, *Cochrane Library* oraz *Medline*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 546 publikacji, a także 10 z dodatkowych źródeł. Ostatecznie (po wykluczeniu duplikatów, weryfikacji abstraktów i następnie pełnych tekstów) do analizy włączonych zostało 11 badań, które opisane zostały podobnie jak w poprzednim przeglądzie. Włączono RCT, analizy *post-hoc* RCT, badania kliniczno-kontrolne, retrospektywne, raporty dot. narodowego nadzoru nad szczepieniami. **Uwaga analityka:** Przedmiotowe rekomendacje stanowią uzupełnienie wytycznych ACSt/NACI 2012, które również opisano w niniejszej tabeli. Ponadto stanowią aktualizację rekomendacji ACSt/NACI 2015[81] w zakresie zalecanych harmonogramów szczepień przeciwko HPV. **Rekomendacje:** • 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). 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. 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. **Grupa docelowa** | **Harmonogram szczepień** | **Szczepionka (*Poziom dowodów**)**

[80] 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.

[81] National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on the recommended Human Papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule: An Advisory Committee Statement (ACS). 2015 Feb.

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 4-walentna (*A**)
	3-dawkowy	9-walentna (*B**)
Zdrowe (bez obniżonej odporności, niezakażone HIV) kobiety w wieku ≥ 15 r.ż.	3-dawkowy	2- lub 4-walentna (*A**) lub 9-walentna (*B**)
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	4-walentna (*B**)
	3-dawkowy	9-walentna (*B**)
Zdrowi (bez obniżonej odporności, niezakażeni HIV) mężczyźni ≥ 15 r.ż.	3-dawkowy	4- lub 9-walentna (*B**)
Osoby z obniżoną odpornością oraz zakażone HIV	3-dawkowy	2-, 4- lub 9-walentna u kobiet; 4- lub 9-walentna u mężczyzn (*I**)

- 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**).

  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.

- 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) (*poziom dowodów: I**).

Wskazano, że nieopublikowane dane sugerują, że ponowne szczepienia preparatem 9-walentnym po ukończeniu pełnego cyklu szczepień preparatem 4-walentym, skutkuje uzyskaniem niższej immunogenności w odniesieniu do pięciu dodatkowych typów HPV (istotność kliniczna ww. wyników nie jest znana) oraz częstszym występowaniem niepożądanych odczynów poszczepiennych w miejscu wstrzyknięcia. Nie oceniono skuteczności.

Wykonywanie tego typu szczepień na poziomie populacyjnym nie jest zalecane, jednak osoby, które zaszczepione zostały preparatem 4-walentnym i chciałyby uzyskać dodatkową ochronę poprzez zastosowanie 9-walentnej szczepionki, mogą zostać nią zaszczepione. W momencie publikacji rekomendacji, istniejące dowody nie pozwalały na stwierdzenie, czy zastosowanie mniej niż 3 dawek szczepionki 9-walentnej pozwala na przeniesienie ochrony przeciw dodatkowym typom wirusa u osób zaszczepionych wcześniej szczepionką 4-walentną. Zaznaczono, że rekomendacja ta zostanie poddana ponownej ocenie, kiedy ukażą się nowe dowody w tym zakresie.

- NACI stwierdza, że istnieją dobrej jakości dowody, które wskazują, że minimalny interwał czasowy między pierwszą a ostatnią dawką szczepionek przeciwko HPV (zarówno w 2- jaki i w 3-dawkowym schemacie) powinien wynosić 24 tygodnie (6 miesięcy) (*poziom dowodów: A**).

NACI zaleca, aby w sytuacji gdy jest to możliwe, respektowane były rekomendowane interwały czasowe między dawkami szczepionek przeciwko HPV, które wynoszą:

- w przypadku szczepionki 2-walentnej:
  - 0, 1 i 6 miesięcy w schemacie 3-dawkowym oraz
  - 0, 6 miesięcy w schemacie 2 –dawkowym;

	○ w przypadku szczepionki 4-walentnej: ▪ 0, 2 i 6 miesięcy w schemacie 3-dawkowym oraz ▪ 0, 6 lub 0, 12 miesięcy w schemacie 2-dawkowym; ○ w przypadku szczepionki 9-walentnej: ▪ 0, 2 i 6 miesięcy. W sytuacji, gdy skrócenie harmonogramu szczepień jest nieuniknione, minimalne interwały czasowe powinny wynosić (w 3-dawkowym schemacie) 4 tygodnie (1 miesiąc) między pierwszą i drugą dawką, oraz 12 tygodni (3 miesiące) między druga i trzecią dawką. Interwał czasowy między pierwszą i trzecią dawką powinien wynosić co najmniej 24 tygodnie (6 miesięcy). W przypadku schematu 2-dawkowego (dot. szczepionek 2- i 4-walentnych), czas między dawkami nie powinien wynosić mniej niż 24 tygodnie (6 miesięcy). W rekomendacjach wskazano również na konieczność ulepszenia nadzoru nad programami szczepień przeciwko HPV, z uwzględnieniem następujących obszarów: • Epidemiologia: ○ zapadalność/ rozpowszechnienie zakażenia/choroby, ○ podział w populacjach wysokiego ryzyka (np. podział socjoekonomiczny), ○ określenie potencjalnych zmian w rekomendacjach w zakresie badań przesiewowych w kierunku RSzM (np. dot. wydłużenia interwałów czasowych między wykonaniem skryningu, zmiany dolnej/górnej granicy wieku itd.) wymagających wdrożenia skoordynowanego nadzoru i powiązań między rejestrami dotyczącymi szczepień, badań przesiewowych oraz chorób przenoszonych drogą płciową, ○ rozmieszczenie poszczególnych typów HPV (np. w grupach etnicznych, w tym w społecznościach rdzennych i wśród imigrantów). • Szczepienia: ○ poziom wyszczepialności, ○ NOP. • Postawy i zachowania: ○ postrzeganie podatności na chorobę, ○ postawy wobec szczepień, ○ zachowania seksualne, ○ udział w badaniach przesiewowych szyjki macicy. * *Siła rekomendacji dot. szczepień, zgodnie z metodologią NACI:* ***A** – NACI stwierdza, że istnieją dobrej jakości dowody, aby rekomendować szczepienia;* ***B** – NACI stwierdza, że istnieją wystarczające dowody, aby rekomendować szczepienia;* ***C** – NACI stwierdza, że istniejące dowody są sprzeczne i nie pozwalają na wydanie rekomendacji za ani przeciw szczepieniom, jednakże na podjęcie ostatecznej decyzji o rekomendacji mogą mieć wpływ inne czynniki;* ***D** – NACI stwierdza, że istnieją wystarczające dowody, aby nie rekomendować szczepień;* ***E** – NACI stwierdza, że istnieją dobrej jakości dowody, aby nie rekomendować szczepień;* ***I** – NACI stwierdza, że nie ma wystarczających dowodów (zarówno ilościowo jak i jakościowo), aby wydać rekomendację, jednakże na podjęcie ostatecznej decyzji mogą mieć wpływ inne czynniki;* *Jakość dowodów:* ***dobra** (good) – badanie (w tym metaanaliza lub przegląd systematyczny), które spełnia wszystkie kryteria dotyczące prawidłowego projektowania badań (ujęte w publikacji Harris 2001[82]);*

[82] Harris, R. P., Helfand, M., Woolf, S. H., Lohr, K. N., Mulrow, C. D., Teutsch, S. M., ... & Force, S. T. (2001). Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. American journal of preventive medicine, 20(3), 21-35.

	wystarczająca *(fair) – badanie (w tym metaanaliza lub przegląd systematyczny), które nie spełnia co najmniej jednego z kryteriów dotyczących prawidłowego projektowania badań (bądź spełnianie przez nie ww. kryteriów nie jest jasne), ale nie ma żadnego „decydującego błędu" („fatal flaw");* ***słaba*** *(poor) – badanie (w tym metaanaliza lub przegląd systematyczny), które zaprojektowane zostało z co najmniej jednym „decydującym błędem" lub z nagromadzeniem mniejszych błędów, co skutkuje tym, że jego wyniki nie są uznawane za właściwe, aby wydać odpowiednie rekomendacje;* *Poziom dowodów:* ***I*** *– dowody pochodzące z RCTs;* ***II-1*** *– dowody pochodzące z badań kontrolowanych bez randomizacji;* ***II-2*** *– dowody pochodzące z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych, prowadzonych najlepiej w więcej niż jednym ośrodku lub grupie badawczej wykorzystujące kliniczne wskaźniki skuteczności szczepień;* ***II-3*** *– dowody uzyskane z wielokrotnych szeregów czasowych, z lub bez interwencji, znaczące wyniki pochodzące z niekontrolowanych eksperymentów;* ***III*** *– opinie eksperckie oparte o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz opisy przypadków, raport komisji eksperckich.*
***Advisory Committee on Immunization Practices* – ACIP 2016[83]** (Stany Zjednoczone)	Rekomendacje dotyczą stosowania 2-dawkowego schematu szczepień przeciwko HPV. **Uwaga analityka:** Niniejsze wytyczne stanowią aktualizację rekomendacji ACIP 2014[84] oraz ACIP 2015[85]. Ponadto, na wytycznych ACIP (2014, 2015, 2016) oparto inne zalecenia amerykańskich towarzystw medycznych (AAP 2017[86], CDC 2017[87]), które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. **Metodologia:** Wytyczne ACIP opracowywane są zgodnie ze spójną metodologią opisaną w publikacji *Ahmed 2011*[88]. Zgodnie ze wspomnianym źródłem, rekomendacje ACIP oparte są na dowodach naukowych, których jakość oceniana jest w skali GRADE[89]. Ocena dostępnych dowodów w danym zakresie zakłada również przeprowadzenie przeglądu systematycznego. Kategoryzacja odnalezionych badań dla każdego z efektów końcowych zaczyna się od określenia typu badania (RCT lub badanie obserwacyjne). Dokonywana jest również ocena ograniczeń każdego z badań. W opisie metodologii niniejszych rekomendacji wskazano, że przeprowadzony został przegląd systematyczny (nie wskazano odniesienia bibliograficznego) w celu identyfikacji badań zawierających dane pierwotne w zakresie jakichkolwiek istotnych lub krytycznych wyników (punktów końcowych) związanych ze stosowaniem szczepień przeciwko zakażeniu HPV przy użyciu dwóch dawek 9-walentnej, 4-walentnej lub 2-walentnej szczepionki, podawanej w interwałach czasowych 0, ≥6 miesięcy (±4 tygodnie) osobom w wieku 9-14 lat. Jako punkty końcowe w odniesieniu do immunogenności wskazano: serokonwersję, średnią geometryczną mian przeciwciał (GMT)lub awidność przeciwciał. Dowody w zakresie 3-dawkowego schematu szczepień opisano w ramach poprzednich rekomendacji ACIP (2014, 2015). **Rekomendacje:** Stwierdzono, że szczepienia przeciwko HPV są wysoce skuteczne i bezpieczne oraz stanowią silne narzędzie prewencyjne pozwalające na redukcję występowania zakażeń HPV

[83] 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.
[84] Markowitz, L. E., Dunne, E. F., Saraiya, M., Chesson, H. W., Curtis, C. R., Gee, J., ... & Unger, E. R. (2014). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports, 63(5), 1-30.
[85] Petrosky, E., Bocchini, J. J., Hariri, S., Chesson, H., Curtis, C. R., Saraiya, M., ... & Markowitz, L. E. (2015). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 64(11), 300-304.
[86] American Academy of Pediatrics. (2017). HPV Vaccine Implementation Guidance. Updated February 2017. Pozyskano z: https://redbook.solutions.aap.org/ss/vaccine-policy-guidance.aspx, dostęp z 10.04.2019.
[87] Centers for Disease Control and Prevention. (2017). Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 5: Human Papillomavirus (HPV). Pozyskano z: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt05-hpv.html, dostęp z dn. 10.04.2019.
[88] Ahmed, F., Temte, J. L., Campos-Outcalt, D., Schünemann, H. J., & ACIP Evidence Based Recommendations Work Group (EBRWG. (2011). Methods for developing evidence-based recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine, 29(49), 9171-9176.
[89] Centers for Disease Control and Prevention. (2012). Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) for HPV Vaccine for Males. Pozyskano z: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/GRADE/hpv-vac-males.html, dostęp z 10.04.2019.

	oraz związanych z nim nowotworów. W oparciu o dostępne dane w zakresie immunogenności szczepień stwierdzono, że ich realizacja w schemacie 2-dawkowym (0, 6-12 miesiąc) będzie równie skuteczna co w schemacie 3-dawkowym (0, 1-2, 6 miesiąc), jeżeli cykl szczepień zostanie rozpoczęty przed 15 r.ż. (*dowody z poziomu 3**). • ACIP zaleca realizację szczepień przeciwko HPV w schemacie 2-dawkowym w populacji dziewcząt i chłopców, u których rozpoczęcie cyklu szczepień nastąpiło w 9-14 r.ż. <u>Dot. realizacji rutynowych i uzupełniających szczepień przeciwko HPV:</u> • Zaleca się wykonywanie rutynowych szczepień przeciwko HPV wśród osób w wieku 11 lub 12 lat. • Szczepienia mogą być realizowane począwszy od 9 r.ż. • Zaleca się również realizację szczepień wśród kobiet do 26 r.ż. oraz mężczyzn do 21 r.ż., którzy nie zostali odpowiednio zaszczepieni wcześniej. • Szczepić można również mężczyzn w wieku 22-26 lat. <u>Dot. schematów dawkowania:</u> • W przypadku osób, u których cykl szczepień rozpoczęto przed 15 r.ż., zaleca się stosowanie 2-dawkowego schematu szczepień. Druga dawka powinna zostać podana 6-12 miesięcy po dawce pierwszej (zalecany schemat: 0, 6-12 miesięcy). • W przypadku osób, u których cykl szczepień rozpoczęto po ukończeniu 15 r.ż. zalecany jest schemat 3-dawkowy. Druga dawka powinna zostać podana 1-2 miesięcy po dawce pierwszej, natomiast trzecia dawka 6 miesięcy po dawce pierwszej (zalecany schemat dawkowania: 0, 1-2, 6 miesięcy). <u>Dot. osób wcześniej zaszczepionych:</u> • Osoby, u których cykl szczepień (przy użyciu szczepionki 9-, 4- lub 2-walentnej) rozpoczęto przed ukończeniem 15 r.ż. i które otrzymały 2 lub 3 dawki któregokolwiek z dostępnych preparatów szczepionkowych w zalecanym schemacie (0, 6-12 miesięcy lub 0, 1-2, 6 miesięcy) należy uważać za prawidłowo zaszczepione. • Szczepionki 9-walentnej można użyć w celu kontynuacji bądź zakończenia schematu szczepień rozpoczętego preparatem 2- lub 4-walentnym. • W odniesieniu do osób, które zostały właściwie zaszczepione preparatami 2- lub 4-walentnymi, nie wydano zaleceń ACIP w zakresie konieczności wykonania dodatkowego szczepienia przy użyciu preparatu 9-walentnego. <u>Dot. przerwania schematu szczepień:</u> • Jeżeli cykl szczepień zostanie przerwany, nie ma konieczności zaczynania cyklu od nowa. Liczba zalecanych dawek zależna jest od wieku w chwili podania pierwszej dawki. <u>Dot. szczególnych populacji:</u> • W przypadku dzieci, u których stwierdza się występowanie przemocy seksualnej w wywiadzie, ACIP zaleca rozpoczęcie szczepień przeciwko HPV w wieku 9 lat. • W populacji MSM zaleca się realizację rutynowych szczepień dla wszystkich mężczyzn i szczepienia do 26 r.ż. dla tych, którzy nie zostali poddani właściwej immunizacji wcześniej. • W odniesieniu do osób transpłciowych, ACIP zaleca realizację rutynowych szczepień wśród młodzieży oraz dla osób do 26 r.ż., które nie zostały wcześniej właściwie zaszczepione. <u>Dot. osób ze specyficznymi schorzeniami:</u> • Zaleca się realizację 3-dawkowego schematu szczepień (0, 1-2, 6 miesięcy) w populacji kobiet i mężczyzn między 9 a 26 r.ż. cierpiących na pierwotne lub wtórne zaburzenia odporności, które mogą wpływać na obniżenie odporności komórkowej lub humoralnej. <u>Dot. przeciwwskazań i środków ostrożności (wskazano odwołanie do rekomendacji ACIP 2014 oraz ACIP 2015 w tym zakresie):</u>

	• Brak jest danych w zakresie skuteczności stosowania szczepionki 9-walentnej w schemacie innym niż 3-dawkowy. • Stosowanie szczepień przeciwko HPV jest przeciwwskazane w przypadku osób z nadwrażliwością na jakikolwiek składnik szczepionki w wywiadzie. • Preparaty 4- i 9-walentne przeciwwskazane są w przypadku osób z alergią na drożdże w wywiadzie, natomiast szczepionka 2-walentna nie powinna być stosowana wśród osób z alergią na lateks. • Szczepienia przeciwko HPV nie są zalecane u kobiet w ciąży. Jeżeli kobieta dowie się o ciąży po rozpoczęciu cyklu szczepień, podanie pozostałych dawek powinno zostać wstrzymane do czasu zakończenia ciąży. Wykonania testu ciążowego przed wykonaniem szczepienia nie jest konieczne. • Zarówno pacjenci jak i pracownicy służby zdrowia mogą zgłaszać przypadki ekspozycji kobiet w ciąży na szczepienia przeciwko HPV w ramach systemu zgłaszania działań niepożądanych VARENS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*). Do wspomnianego systemu należy również zgłaszać wszystkie działania niepożądane występujące w następstwie szczepień przeciwko HPV. **Kategorie rekomendacji (na podstawie GRADE):* ***A** – rekomendacja dotycząca wszystkich osób w danej grupie wiekowej lub grupie ryzyka;* ***B** – rekomendacja dla indywidualnych decyzji klinicznych;* ***C** – brak rekomendacji/ kwestia nierozwiązana;* *Rodzaj dowodów (na podstawie GRADE):* ***1** – RCTs lub przytłaczające dowody pochodzące z badań obserwacyjnych;* ***2** – RCTs zawierające istotne ograniczenia lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych;* ***3** – badania obserwacyjne lub RCTs ze znacznymi ograniczeniami;* ***4** – doświadczenie kliniczne i obserwacje, badania obserwacyjne z istotnymi ograniczeniami lub RCTs z kilkoma dużymi ograniczeniami.*
***American Cancer Society* – ACS 2016[90]** (Stany Zjednoczone)	Przedstawiona poniżej rekomendacja odnosi się do szczepień przeciwko HPV i stanowi aktualizację rekomendacji z 2007 r[91]. Przygotowana została w oparciu o rekomendacje *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP 2006[92], 2011[93], 2015[94]). Należy zauważyć, że zgodnie z informacjami zawartymi na stronie ACIP[95], 2 z 3 ww. rekomendacji są nieaktualne (ACIP 2006 oraz ACIP 2011). **Metodologia:** Proces zatwierdzania rekomendacji oparty został na przeglądzie metodologicznym rekomendacji ACIP przy użyciu narzędzia AGREE II (wykonywanym przez 4 niezależnych badaczy) oraz poszukiwaniu nowych dowodów opublikowanych od czasu opracowania ostatnich wytycznych ACIP. Wskazano następujące pytania kliniczne: 1) Czy szczepienia uzupełniające (*catch up*) przeciwko HPV oraz tzw. „późne szczepienia" powinny być rekomendowane w populacji nieszczepionych wcześniej kobiet w wieku 19-26 lat? 2) Czy szczepienia przeciwko HPV należy rekomendować w populacji mężczyzn między 9 a 26 r.ż.? 3) Czy szczepionka 9-walentna powinna być rekomendowana zarówno w populacji kobiet jak i mężczyzn? Członkowie ACS *Guideline Development Group* dokonali przeglądu treści rekomendacji ACIP (które opracowane zostały w oparciu o system GRADE) w celu oceny czy

[90] 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.
[91] Saslow, D., Castle, P. E., Cox, J. T., Davey, D. D., Einstein, M. H., Ferris, D. G., ... & Noller, K. L. (2007). American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA: a cancer journal for clinicians, 57(1), 7-28.
[92] Markowitz, L. E., Dunne, E. F., Saraiya, M., Chesson, H. W., Curtis, C. R., Gee, J., ... & Unger, J. E. R. (2007). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Methods, 12, 15.
[93] Centers for Disease Control and Prevention (CDC. (2011). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 60(50), 1705.
[94] Petrosky, E., Bocchini, J. J., Hariri, S., Chesson, H., Curtis, C. R., Saraiya, M., ... & Markowitz, L. E. (2015). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 64(11), 300-304.
[95] Centers for Disease Control and Prevention (2016). Human Papillomavirus (HPV) ACIP Vaccine Recommendations. Pozyskano z: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hpv.html, dostęp z 10.04.2019.

	rekomendacje zostały oparte na odpowiednich dowodach, czy istniała pewność co do wpływu oszacowania wielkości efektów na ważne punkty końcowe oraz czy istniała równowaga między pożądanymi a niepożądanymi punktami końcowymi. W wyniku oceny metodologicznej przy zastosowaniu narzędzia AGREE II, uzyskano wynik na poziomie 75%. Dodatkowo rekomendacje przegłosowane zostały przez panel ekspercki. **Uwaga analityka:** Poniżej przedstawiono rekomendacje ACIP, dla których ACS wyraziło swoje poparcie. **Rekomendacje:** <u>Dot. rutynowych szczepień p. HPV:</u> • Rutynowe szczepienia przeciwko HPV należy rozpocząć u osób w wieku 11 lub 12 lat. Cykl szczepień może zostać wdrożony począwszy od 9 r.ż. • W przypadku kobiet, zaleca się zastosowanie preparatu 2-walentnego, 4-walentnego (tak długo jak preparaty te pozostaną dostępne) lub 9-walentnego. W odniesieniu do mężczyzn, zaleca się zastosowanie preparatu 4-walentnego (tak długo jak będzie dostępny) lub 9-walentnego. <u>Dot. szczepień osób, które nie zostały zaszczepione w zalecanym wieku:</u> • Szczepienia zaleca się również wśród kobiet w wieku 13-26 lat oraz mężczyzn w wieku 13-21 lat, którzy nie zostali wcześniej zaszczepieni, lub którzy nie ukończyli 3-dawkowego schematu szczepień. • Mężczyźni między 22 a 26 r.ż. również mogą zostać zaszczepieni (w zależności od indywidualnej decyzji lekarza). • Świadczeniodawcy powinni informować osoby w wieku 22-26 lat, które nie zostały wcześniej zaszczepione, lub które nie ukończyły pełnego cyklu szczepień o tym, że szczepienie w późniejszym wieku jest mniej skuteczne w zmniejszaniu ryzyka zachorowania na raka (dodatkowe stanowisko ACS). <u>Dot. specyficznych populacji:</u> • Szczepienia przeciwko HPV zalecane są również dla osób od 26 r.ż., w tym MSM oraz osób z obniżoną odpornością (w tym zakażonych HIV), które nie zostały wcześniej zaszczepione.
***Centers for Disease Control and Prevention* – CDC 2015[96]** (Stany Zjednoczone)	Rekomendacje przedstawione poniżej dot. chorób przenoszonych drogą płciową (*sexually transmitted diseases* – STD), w tym zakażeń HPV i stanowią aktualizację wytycznych z 2010 r. **Metodologia:** Panel ekspercki i „przegląd systematyczny literatury" (tylko w bazie *Medline*, nie wskazano odnośnika bibliograficznego do wspomnianego przeglądu; wskazano jednak odnośnik do tabel z dowodami w zakresie poszczególnych STD[97]) w kierunku następujących głównych punktów końcowych w zakresie leczenia STD (osobno dla każdej z chorób i infekcji): 1) leczenie infekcji oparte o eradykację mikrobiologiczną, 2) złagodzenie objawów, 3) zapobieganie następstwom, 4) zapobieganie przenoszeniu, w tym zalety (np. efektywność kosztowa) i wady (np. efekty uboczne) określonych schematów leczenia. Jakość dowodów oraz siłę rekomendacji oceniono na podstawie skali wykorzystywanej przez *United States Preventive Services Task Forces* (USPSTF)[98], w treści nie wskazano jednak wartości dla poszczególnych rekomendacji. Dodatkowo przy opracowywaniu rekomendacji dotyczących m.in. szczepień przeciwko HPV, dokonano przeglądu innych dostępnych rekomendacji towarzystw naukowych (ACOG, USPSTF, ACS, ASCCP, ACIP). **Uwaga analityka:** Ze względu na tematykę przedmiotowej analizy, poniżej przestawiono jedynie rekomendacje odnoszące się do szczepień przeciwko HPV. **Rekomendacje:**

[96] Workowski, K. A., & Bolan, G. A. (2015). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports, 64(RR-03), 1.

[97] Centers for Disease Control and Prevention. (2015). 2015 Sexually Transmited Diseases Treatment Guidelines. Evidence Tables. Pozyskano z: https://www.cdc.gov/std/tg2015/evidence.htm, dostęp z 10.04.2019.

[98] United States Preventive Services Task Force. (2018). Grade Definitions. Pozyskano z: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/grade-definitions, dostęp z 10.04.2019.

	• Rutynowe szczepienia przeciwko HPV zalecane są w populacji dziewcząt i chłopców w wieku 11-12 lat. • W odniesieniu do dziewcząt rekomenduje się stosowanie szczepionki 2-walentnej, 4-walentnej lub 9-walentnej, natomiast u chłopców zaleca się szczepionkę 4-walentną lub 9-walentną. Szczepionki te uważa się za bezpieczne i skuteczne.
***Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V* – AWMF 2014[99]** (Niemcy)	Niniejsze wytyczne dotyczą realizacji szczepień w celu profilaktyki nowotworów związanych z zakażeniem HPV i stanowią aktualizację wytycznych z 2009 r.[100] **Metodologia:** Wytycznym AMWF przypisywane są kategorie zgodnie z przyjętą klasyfikacją „*S*"*. Niniejsze wytyczne sklasyfikowane zostały jako „*S3*", a więc opracowane zostały na podstawie przeglądu systematycznego i syntezy dowodów naukowych oraz konsensusu ekspertów. Nie wskazano odnośnika bibliograficznego do przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby niniejszych wytycznych. Przegląd systematyczny badań opublikowanych do 27.03.2012 r. przeprowadzono w bazach *Medline*, *Medline in Process*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Oceniano jakość metodologiczną oraz poziom dowodów włączonych badań odpowiadających na 6 postawionych pytań klinicznych. Na podstawie odnalezionych dowodów, panel ekspertów dochodził do formalnego konsensusu. Wydawano rekomendacje bądź stanowiska. Stanowiska lub rekomendacje, dla których nie odnaleziono badań eksperymentalnych, ale które były ogólnie przestrzegane oraz dla których panel ekspercki dochodził do konsensusu, określano jako „*clinical consensus points*" (CCP). **Uwaga analityka:** Ważność opisywanych poniżej rekomendacji ograniczono do 31 grudnia 2018 r. Na dzień zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, AWMF nie wydało nowszych wytycznych w tym zakresie. W ramach podpunktu dotyczącego konfliktu interesów wskazano, że przygotowanie wytycznych zostało ufundowane przez *Paul Ehrlich Society for Chemotherapy* oraz że niektórzy z ekspertów otrzymali honoraria od firm farmaceutycznych. **Rekomendacje:** • *Rekomendacja nr 1*: Badania w kierunku zakażeń HPV w celu asysty w podejmowaniu decyzji o zaszczepieniu, nie są na chwilę obecną rekomendowane, gdyż badania te obecnie nie niosą za sobą praktycznych konsekwencji (*CCP; silny konsensus).* <u>Dot. dziewczynek i młodych kobiet:</u> • *Rekomendacja nr 2*: Wszystkie dziewczęta, które ukończyły 9 r.ż. powinny zostać zaszczepione przeciwko HPV, tak szybko jak to możliwe (*rekomendacja oparta na dowodach; konsensus*). • *Stanowisko nr 1*: Oczekiwane korzyści wynikające z zaszczepienia, zmniejszają się po rozpoczęciu aktywności seksualnej (*rekomendacja oparta na dowodach; zgoda większości ekspertów*) • *Rekomendacja nr 3*: Decyzje powinny być podejmowane indywidualnie dla każdego przypadku (*CCP; konsensus*). • *Rekomendacja nr 4*: Leczenie istniejących CIN oraz ICC poprzez wykonywanie szczepień przeciwko HPV nie jest zalecane, gdyż skuteczność takiego podejścia nie została zbadana (*CCP; silny konsensus*). • *Stanowisko nr 2*: Istnieją dowody na to, że można zapobiec nawrotom choroby po leczeniu chirurgicznym poprzez realizację szczepień przeciwko HPV (*CCP; silny konsensus)* [a]. • *Rekomendacje nr 5*: Realizację szczepień przeciwko HPV można rozważyć przed wdrożeniem leczenia chirurgicznego, w celu redukcji ryzyka nawrotów choroby (*CCP; zgoda większości*) [a]. <u>Dot. populacji chłopców i młodych mężczyzn:</u>

[99] 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.
[100] Pathirana, D., Hillemanns, P., Petry, K. U., Becker, N., Brockmeyer, N. H., Erdmann, R., ... & Klußmann, J. (2009). Short version of the German evidence-based Guidelines for prophylactic vaccination against HPV-associated neoplasia. Vaccine, 27(34), 4551-4559.

	• *Rekomendacje nr 6*: Wszyscy chłopcy w wieku powyżej 9 r.ż. powinni zostać zaszczepieni tak szybko, jak jest to możliwe (*rekomendacja oparta na dowodach; konsensus*). • *Stanowisko nr 3*: Istnieją pewne dowody na to, że można zapobiec nawrotom choroby po leczeniu chirurgicznym poprzez realizację szczepień przeciwko HPV (*CCP; konsensus)*[b]. • *Rekomendacja nr 7*: : Realizację szczepień przeciwko HPV można rozważyć przed wdrożeniem leczenia chirurgicznego, w celu redukcji ryzyka nawrotów choroby (*CCP; konsensus*)[b]. <u>Dot. badań przesiewowych w kierunku raka:</u> • *Rekomendacja nr 8*: Wszystkie zaszczepione kobiety powinny uczestniczyć w badaniach przesiewowych ze względu na fakt, iż obecnie dostępne preparaty szczepionkowe nie zapobiegają wszystkim onkogennym zakażeniom HPV (*CCP; konsensus*). *<u>* Klasyfikacja „S" wytycznych AWMF:</u>* ***S3** – wytyczne oparte ma dowodach naukowych i konsensusie eksperckim (połączenie wytycznych S2e i S2k, najwyższy poziom wytycznych);* ***S2e** – wytyczne oparte na dowodach naukowych (przegląd systematyczny i synteza odnalezionych dowodów);* ***S2k** – wytyczne oparte na konsensusie eksperckim (konsensus osiągnięty w ramach ustrukturyzowanego procesu);* ***S1** – rekomendacje grupy ekspertów (konsensus ekspercki osiągnięty w ramach nieformalnego procesu, nie są uznawane za wytyczne);* [a] stanowisko to zostało poparte przez następujące towarzystwa naukowe *Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie*, *Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik*, *Biometrie und Epidemiologie e. V.*; [b] stanowisko to zostało poparte przez następujące towarzystwa naukowe: *Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V., Gesellschaft für Virologie*;
***Canadian Immunization Committee* – CIC 2014[101]** (Kanada)	Niniejsze rekomendacje dot. programów szczepień przeciwko HPV. **Metodologia:** Rekomendacje przygotowane w wyniku prac panelu eksperckiego (*CIC HPV Task Group*) oraz przeglądu systematycznego *Brison 2012*[102] (dot. efektywności kosztowej uwzględnienia chłopców w kanadyjskich programach szczepień przeciwko HPV – przegląd nieopublikowany). **Rekomendacje:** Aby osiągnąć cel dotyczący zmniejszenia zachorowalności i umieralności z powodu chorób wywoływanych przez HPV: • Zaleca się podjęcie działań mających na celu poprawę i optymalizację poziomu wyszczepialności. • Rekomenduje się, aby podejmowane były odpowiednie działania mające na celu ustalenie priorytetów oceny nowych i bieżących programów szczepień przeciwko HPV. W celu dokonania systematycznej oceny wpływu programu szczepień na populację, zaleca się opracowanie i przyjęcie odpowiednich wskaźników realizacji programu. • Zaleca się, aby priorytety wyznaczane w nowych badaniach, rozważane były w kontekście najnowszych odkryć w odniesieniu do HPV, jak również w kontekście zmian wprowadzanych w programach szczepień. • Zaleca się, aby przy włączaniu nowych populacji do programów szczepień przeciwko HPV, przeprowadzana była uważna ocena ryzyka, przy uwzględnieniu takich kwestii jak równość, różnice etniczne, istniejące programy szczepień oraz wpływ programów immunizacji na badania przesiewowe w kierunku RSzM.

[101] Canadian Immunization Committee. (2014). Recommendations for human papillomavirus immunization programs. Public Health Agency of Canada= Agence de la santé publique du Canada.
[102] Brisson, M. Drolet, M. (2012). Incremental cost-effectiveness of adding boys to girls-only human papillomavirus vaccination programs in Canada: a systematic review. unpublished.

***Società Italiana di Andrologia / Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità / Società Italiana di Urologia* – SIA/SIAMS/SIU 2013**[103] (Włochy)	Niniejsze rekomendacje dotyczą postępowania w chorobach wywoływanych przez HPV u mężczyzn. Zostały one przedstawione w ramach *Rome consensus conference*. **Metodologia:** Panel ekspercki oraz przegląd literatury (nie wskazano czy systematyczny). W styczniu 2010 r. tzw. Panel Sponsorów (PS), w skład którego wchodzili przedstawiciele trzech włoskich towarzystw naukowych (SIA, SIAMS oraz SIU) powołał panel ekspercki, który na podstawie dostępnych dowodów naukowych odpowiedzieć miał na następujące pytania: (1) Jaki wpływ na zdrowie mężczyzn mają choroby związane z zakażeniem HPV? (2) Jaką rolę odgrywa pozytywny wynik badania w kierunku obecności HPV u jednego z partnerów na problemy związane z chorobami związanymi z HPV? (3) Jakie metody prewencji chorób związanych z zakażeniem HPV mogą znacząco zmniejszyć ich wpływ na populację mężczyzn? (4) Czy pierwotna profilaktyka chorób związanych z zakażeniem HPV wśród mężczyzn wpływa na redukcję tego rodzaju chorób u ich partnerek? Przeszukano bazy danych *Medline*, *Embase*, *Cochrane Controlled Trials Register*, *PubMed* (*National Library of Medicine*) oraz *Cochrane Library*. Włączano badania longitudinalne, przekrojowe oraz RCTs przeprowadzane wśród mężczyzn (w osobnej grupie), uwzględniające dane specyficzne dla populacji mężczyzn w odniesieniu do kraju, rasy i/lub nawyków seksualnych, dotyczące przynajmniej jednego z następujących zagadnień: występowanie zakażenia HPV wśród mężczyzn, występowanie zdarzeń związanych z HPV wśród mężczyzn, związek między zakażeniem HPV a płodnością, metody diagnozowania zakażenia HPV wśród mężczyzn. Wyniki powyższego przeglądu zostały zaprezentowane multidyscyplinarnemu jury składającemu się z reprezentantów z dziedziny etyki, ginekologii onkologicznej, pediatrii, zdrowia publicznego, epidemiologii, *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), *Istituto Superiore di Sanità* (ISS), Ministerstwa ds. Równego Traktowania oraz organizacji pozarządowych w ramach *Rome consensus conference* w listopadzie 2010 r. **Uwaga analityka:** Ze względu na tematykę niniejszego opracowania, poniżej przedstawiono jedynie rekomendacje odnoszące się do tematyki szczepień przeciwko HPV. Należy również wskazać, że na analizę w ramach niniejszych rekomendacji uzyskano wsparcie finansowe włoskiej firmy farmaceutycznej *Sanofi Pasteur MSD*. **Rekomendacje:** <u>Dot. metod prewencji chorób związanych z zakażeniem HPV, które mogą znacząco wpłynąć na zmniejszenie wpływu tego rodzaju chorób na zdrowia mężczyzn:</u> (*Na podstawie dowodów z poziomu 1*++ (8 publikacji), *1*+ (1 publikacja) oraz *2*+* (1 publikacja)) • Powinno się wdrażać kampanie informacyjne dotyczące dostępnych szczepionek przeciwko HPV, znaczenia szczepień oraz ich wysokiej skuteczności w populacji mężczyzn. • Udowodniono skuteczność 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV w ochronie przeciwko występowaniu brodawek płciowych oraz zmian przedrakowych związanych z HPV w populacji mężczyzn. W oparciu o wyniki w zakresie skuteczności szczepień wskazano, że szczepienia wśród mężczyzn powinny być zalecane tak jak w przypadku kobiet. <u>Dot. możliwości redukcji występowania chorób związanych z HPV u kobiet, poprzez stosowanie prewencji pierwotnej u mężczyzn:</u> (*Na podstawie dowodów z poziomu 2*-*) • Jeżeli strategie szczepień kierowane są wyłącznie do populacji jednej z płci, aby uzyskać znaczący wpływ na wskaźniki zachorowalności wśród osób odmiennej płci, należy uzyskać bardzo wysoki poziom wyszczepialności. • Tam, gdzie jest to możliwe, programy szczepień powinny być skierowane do osób obu płci ze względu na fakt, iż tego typu strategie wydają się być bardziej skuteczne. • Więcej inicjatyw powinno być ukierunkowanych na podnoszenie świadomości społeczeństwa na temat prewencji pierwotnej, w celu osiągnięcia wysokiego

[103] Lenzi, A., Mirone, V., Gentile, V., Bartoletti, R., Ficarra, V., Foresta, C., ... & Picardo, M. (2013). Rome consensus conference-statement; human papilloma virus diseases in males. BMC Public Health, 13(1), 117.

	poziomu wyszczepialności w ramach obecnych programów szczepień w populacji kobiet, aby osiągnąć chociaż częściową odporność stadną u mężczyzn. • Należy podjąć szczególne wysiłki, aby zaszczepić osoby z grup podwyższonego ryzyka, tj. osoby z obniżoną odpornością. <u>Rekomendacje ogólne przyjęte przez panel ekspercki:</u> • Zaleca się objęcie szczepieniami przeciwko HPV populacji 12-letnich chłopców (*rekomendacja zatwierdzona przez większość*). • Szczepienia w populacji mężczyzn (w warunkach ośrodków) powinny zostać wprowadzone na poszczególnych obszarach Włoch, tak jak w przypadku populacji kobiet (*rekomendacja przyjęta jednomyślnie*). • Więcej inicjatyw powinno być ukierunkowanych na podnoszenie świadomości społeczeństwa na temat prewencji pierwotnej i chorób związanych z HPV. W rezultacie poprawie mogą ulec wskaźniki wyszczepialności w obecnie prowadzonych programach szczepień wśród kobiet, co pośrednio wpłynąć może na redukcję zachorowalności w populacji mężczyzn (*rekomendacja przyjęta jednomyślnie*). • Należy podjąć szczególne wysiłki, aby zaszczepić osoby z grup podwyższonego ryzyka infekcji HPV i rozwoju chorób związanych z zakażeniem, tj. osoby z obniżoną odpornością, w szczególności osoby zakażone HIV (*rekomendacja przyjęta jednomyślnie*). * <u>*Poziom dowodów:*</u> ***1++*** *(wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCTs lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu);* ***1+*** *(dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCTs lub RCT z niskim ryzykiem błędu);* ***1-*** *(metaanalizy, przeglądy systematyczne RCTs lub RCT z wysokim ryzykiem błędu);* ***2++*** *(wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych; lub wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających i błędu systematycznego oraz wysokim prawdopodobieństwem, że istnieje związek przyczynowy);* ***2+*** *(dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających i błędu systematycznego oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy);* ***2-*** *(badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających i błędu systematycznego oraz istotnym ryzykiem braku występowania związku przyczynowego);* ***3*** *(badania opisowe, np. seria przypadków);* ***4*** *(opinie eksperckie).*
***An Advisory Committee Statement / National Advisory Committee on Immunization* – ACSt/NACI 2012**[104] (Kanada)	Niniejsze rekomendacje dotyczą szczepień przeciwko HPV przy użyciu preparatu 4-walentnego (*Gardasil*®) oraz 2-walentnego (*Cervarix*™). **Metodologia:** Rekomendacje NACI w zakresie szczepień przygotowane zostały na podstawie metodologii opisanej w publikacji NACI 2009[105]. Proces przygotowania rekomendacji obejmuje: (1) syntezę dostępnych danych (wyszukiwanie i podsumowanie poszczególnych badań, określenie poziomu i jakości dowodów); (2) syntezę materiału dowodowego w zakresie korzyści i szkód, przy uwzględnieniu jakości dowodów oraz wielkości zaobserwowanych efektów; (3) przygotowanie rekomendacji na podstawie odnalezionych dowodów. W ramach procesu przygotowania niniejszych rekomendacji przeprowadzono przegląd literatury (nie wskazano czy systematyczny). Kluczowe pytania odnosiły się do takich kwestii jak: zasięg epidemiologiczny zakażeń, populacja docelowa szczepień, bezpieczeństwo szczepionek, ich immunogenność i skuteczność, schematy szczepień oraz inne aspekty związane z ogólnymi strategiami szczepień. Włączone publikacje zostały opisane (przy

[104] An Advisory Committee Statement (ACS), National Advisory Committee on Immunization (NACI). (2012). Update on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. Canada Communicable Disease Report, 38, 1-62.

[105] National Advisory Committee on Immunization (NACI). (2009). Evidence-based recommendations for immunization--methods of the National Advisory Committee on Immunization. An Advisory Committee Statement (ACS). Canada communicable disease report= Releve des maladies transmissibles au Canada, 35(ACS-1), 1.

	uwzględnieniu rodzaju badania, charakterystyki populacji, wniosków, poziomu i jakości dowodów). **Uwaga analityka:** Należy zauważyć, że niniejsze rekomendacje opublikowane zostały w 2012 r., i od momentu ich publikacji ukazał się szereg badań dotyczących m.in. takich kwestii jak skuteczność stosowania 2-dawkowego schematu szczepień. Uzupełnienie przedmiotowych wytycznych (w zakresie schematów dawkowania i szczepionki 9-walentnej) zawarto w rekomendacjach ACSt/NACI 2016, które również opisane zostały w niniejszej tabeli. **Rekomendacje:** • Szczepienia przeciwko HPV* zalecane są w populacji dziewcząt między 9 a 13 r.ż. (*poziom rekomendacji A***). Dla większości dziewcząt jest to wiek przed rozpoczęciem aktywności seksualnej i potencjalne korzyści wynikające z wykonania szczepień w tej grupie są wyższe. • Szczepienia przeciwko HPV* zalecane są w populacji kobiet między 14 a 26 r.ż. (*poziom rekomendacji A***). Stwierdzono skuteczność preparatów szczepionkowych przeciwko HPV* w profilaktyce występowania gruczolakoraka (AIS) oraz neoplazji śródnabłonkowej szyjki macicy (CIN) w ww. grupie wiekowej. Zapobieganie występowaniu zmian na narządach płciowych wykazano również w przypadku zastosowania szczepionki 4-walentnej. Stosowanie szczepień przeciwko HPV* może przynosić korzyści nawet w przypadku kobiet aktywnych seksualnie, gdyż mogą one nie być jeszcze zakażone HPV. Nawet jeżeli dojdzie do zakażenia, to zgodnie z dostępnymi danymi epidemiologicznymi jest mało prawdopodobne, aby zakażenie obejmowało wszystkie typy wirusa jakie są zawarte w dostępnych szczepionkach. • Szczepienia przeciwko HPV* zalecane są w populacji kobiet między 14 a 26 r.ż., u których wcześniej stwierdzono nieprawidłowości w badaniu cytologicznym (w tym RSzM oraz brodawki płciowe) (*poziom rekomendacji B***). Kobiety te powinny również zostać poinformowane, że szczepienia nie wykazują działania terapeutycznego w stosunku do już istniejących zakażeń HPV oraz chorób szyjki macicy. • Szczepienia przeciwko HPV (przy zastosowaniu preparatów 2- lub 4-walentnych) mogą być podawane kobietom powyżej 26 r.ż. (*poziom rekomendacji A*** w przypadku produktu *Gardasil*® oraz *B*** w przypadku produktu *Cervarix*™). Kobiety te powinny również zostać poinformowane o konieczności dalszego uczestnictwa w badaniach przesiewowych w kierunku RSzM. • Szczepienia przeciwko HPV (przy zastosowaniu preparatów 2- lub 4-walentnych) nie są zalecane w populacji dziewcząt poniżej 9 r.ż. (*poziom rekomendacji I***). Nie odnaleziono danych w zakresie immunogenności i skuteczności szczepień przeciwko HPV w tej grupie. • Stosowanie szczepionki 4-walentnej przeciwko HPV (*Gardasil*®) zalecane jest w populacji chłopców i mężczyzn między 9 a 26 r.ż. w celu prewencji występowania neoplazji śródnabłonkowej odbytu (AIN) pierwszego, drugiego oraz trzeciego stopnia oraz brodawek okolic odbytu i narządów płciowych (*poziom rekomendacji* A**). W populacji młodych mężczyzn wykazano immunogenność i bezpieczeństwo preparatu *Gardasil*®, porównywalną do tej wśród młodych kobiet. • Stosowanie szczepionki 4-walentnej przeciwko HPV (*Gardasil*®) zalecane jest w populacji chłopców i mężczyzn między 9 a 26 r.ż. w celu prewencji śródnabłonkowych neoplazji prącia, okolic krocza oraz okolic okołoodbytowych i związanych z nimi nowotworów złośliwych (*poziom rekomendacji B***). • Stosowanie szczepionki 4-walentnej przeciwko HPV (*Gardasil*®) zalecane jest w populacji MSM ≥ 9 r.ż. (*poziom rekomendacji A***). • Preparat szczepionkowy *Cervarix*™ nie jest obecnie zalecany w populacji mężczyzn (*poziom rekomendacji I***).

	Chociaż istnieją dowody na immunogenność i bezpieczeństwo ww. preparatu w populacji dorastających mężczyzn, nadal brak jest danych w zakresie jego skuteczności w zapobieganiu zakażeniu i chorobom. • Nie ma wystarczających dowodów, aby wydać zalecenia odnośnie stosowania 2-dawkowego schematu szczepień żadnej ze szczepionek przeciwko HPV w populacji dziewcząt w wieku 9-13 lat (*poziom rekomendacji I***). • Ze względu na fakt iż zarówno *Cervarix™* jak i *Gardasil®* są szczepionkami zawierającymi inaktywowane (zabite) drobnoustroje, każda z nich może być stosowana u osób z obniżoną odpornością wynikającą z przebytej choroby lub zastosowanego leczenia. Niemniej jednak immunogenność i skuteczność tych preparatów w ww. populacji nie została w pełni określona, w związku z czym u niektórych pacjentów przeprowadzenie szczepień może nie wiązać się z uzyskaniem korzyści (*poziom rekomendacji I***). • Nie zaleca się stosowania szczepień przeciwko HPV* w populacji kobiet w ciąży (*poziom rekomendacji I***). Do czasu aż dostępne będą dalsze badania w tym zakresie, rozpoczęcie szczepień powinno zostać opóźnione do zakończenia ciąży. W przypadku, kobieta dowiaduje się o ciąży po tym jak rozpoczęła cykl szczepień, ukończenie 3-dawkowego schematu powinno zostać opóźnione do czasu rozwiązania. Jeżeli dawka szczepionki została podana w czasie ciąży, nie ma wskazań do jakichkolwiek działań w tym zakresie. • Szczepienia przeciwko HPV* można podawać jednocześnie z innymi szczepionkami stosowanymi w populacji osób młodych (*poziom rekomendacji A***). Dowody pochodzące z RCTs wskazują na to, ze oba preparaty charakteryzują się bezpieczeństwem i immunogennością, gdy są podawane z innymi szczepieniami stosowanymi u młodych ludzi. Podanie wszystkich wskazanych szczepień w ramach jednej wizyty lekarskiej zwiększa prawdopodobieństwo, że młodzież i młodzi dorośli otrzymają szczepionki zgodnie z harmonogramem. Każda szczepionka powinna zostać podana przy użyciu innej strzykawki, a iniekcja powinna zostać wykonana w innym miejscu. <u>Dot. nadzoru</u>: NACI wskazuje również na konieczność ulepszenia nadzoru nad programami szczepień przeciwko HPV, z uwzględnieniem następujących obszarów: • Epidemiologia: o zapadalność/ rozpowszechnienie zakażenia/choroby, o podział w populacjach wysokiego ryzyka (np. podział socjoekonomiczny), o określenie potencjalnych zmian w rekomendacjach w zakresie badań przesiewowych w kierunku RSzM (np. dot. wydłużenia interwałów czasowych między wykonaniem skryningu, zmiany dolnej/górnej granicy wieku itd.) wymagających wdrożenia skoordynowanego nadzoru i powiązań między rejestrami dotyczącymi szczepień, badań przesiewowych oraz chorób przenoszonych drogą płciową, o rozmieszczenie poszczególnych typów HPV (np. w grupach etnicznych, w tym w społecznościach rdzennych i wśród imigrantów). • Szczepienia: o poziom wyszczepialności, o NOP. • Postawy i zachowania: o postrzeganie podatności na chorobę, o postawy wobec szczepień, o zachowania seksualne, o udział w badaniach przesiewowych szyjki macicy. **Cervarix™ lub Gardasil®* *** <u>Siła rekomendacji dot. szczepień, zgodnie z metodologią NACI</u>:*

	A *– NACI stwierdza, że istnieją dobrej jakości dowody, aby rekomendować szczepienia;* ***B*** *– NACI stwierdza, że istnieją wystarczające dowody, aby rekomendować szczepienia;* ***C*** *– NACI stwierdza, że istniejące dowody są sprzeczne i nie pozwalają na wydanie rekomendacji za ani przeciw szczepieniom, jednakże na podjęcie ostatecznej decyzji o rekomendacji mogą mieć wpływ inne czynniki;* ***D*** *– NACI stwierdza, że istnieją wystarczające dowody, aby nie rekomendować szczepień;* ***E*** *– NACI stwierdza, że istnieją dobrej jakości dowody, aby nie rekomendować szczepień;* ***I*** *– NACI stwierdza, że nie ma wystarczających dowodów (zarówno ilościowo jak i jakościowo), aby wydać rekomendację, jednakże na podjęcie ostatecznej decyzji mogą mieć wpływ inne czynniki;* *Jakość dowodów:* ***dobra*** *(good) – badanie (w tym metaanaliza lub przegląd systematyczny), które spełnia wszystkie kryteria dotyczące prawidłowego projektowania badań (ujęte w publikacji Harris 2001[106]);* ***wystarczająca*** *(fair) – badanie (w tym metaanaliza lub przegląd systematyczny), które nie spełnia co najmniej jednego z kryteriów dotyczących prawidłowego projektowania badań (bądź spełnianie przez nie ww. kryteriów nie jest jasne), ale nie ma żadnego „decydującego błędu" („fatal flaw");* ***słaba*** *(poor) – badanie (w tym metaanaliza lub przegląd systematyczny), które zaprojektowane zostało z co najmniej jednym „decydującym błędem" lub z nagromadzeniem mniejszych błędów, co skutkuje tym, że jego wyniki nie są uznawane za właściwe, aby wydać odpowiednie rekomendacje;* *Poziom dowodów:* ***I*** *– dowody pochodzące z RCTs;* ***II-1*** *– dowody pochodzące z badań kontrolowanych bez randomizacji;* ***II-2*** *– dowody pochodzące z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych, prowadzonych najlepiej w więcej niż jednym ośrodku lub grupie badawczej wykorzystujące kliniczne wskaźniki skuteczności szczepień;* ***II-3*** *– dowody uzyskane z wielokrotnych szeregów czasowych, z lub bez interwencji, znaczące wyniki pochodzące z niekontrolowanych eksperymentów;* ***III*** *– opinie eksperckie oparte o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz opisy przypadków, raport komisji eksperckich.*

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyżej opisanych wytycznych w zakresie grup docelowych programów szczepień ochronnych p/HPV (9-26 lat) z podziałem na płeć.

Tabela 16. Podsumowanie rekomendacji w zakresie grup docelowych szczepień przeciwko HPV (nie dot. osób z obniżoną odpornością i kobiet w ciąży), w podziale na zalecenia w odniesieniu do dziewcząt/kobiet (kolor czerwony), chłopców/ mężczyzn (kolor niebieski) oraz do obu płci (kolor zielony)

Wiek											
9 r.ż.	**10 r.ż.**	**11 r.ż.**	**12 r.ż.**	**13 r.ż.**	**14 r.ż.**	**15 r.ż.**	**16 r.ż.**	**17 r.ż.**	**18 r.ż.**	**21 r.ż.**	**≤26 r.ż.**
AGDoH 2018: 2 dawki (0, 6-12 mies.), szczep. 9-walentna*						AGDoH 2018: 3 dawki (0,2,6 mies.), szczep. 9-walentna					
ASCO 2017: dziewczęta: 2 dawki (0, 6-15 mies.)*						ASCO 2017: 3 dawki (dot. dziewcząt, które otrzymały 1. dawkę w wieku ≥15 lat)					
ASCO 2017: chłopcy: jedynie, gdy wyszczepialność wśród dziewcząt<50%											
WHO 2017: populacja pierwszorzędowa – dziewczęta przed rozpoczęciem aktywności seksualnej, 2 dawki (0, 6-15 mies.)* szczep. 2-, 4- lub 9-walentna						WHO 2017: populacja drugorzędowa**, 3 dawki (0, 1-2, 6) (dot. dziewcząt, które otrzymały 1. dawkę w wieku ≥15 lat), szczep. 2-, 4- lub 9-walentna					
WHO 2017: populacja drugorzędowa** - mężczyźni											
ACSt/NACI 2016: dziewczęta: 2 lub 3 dawki (dot. szczep. 2- lub 4-walentej); 3-dawki (dot. szczep. 9-walentnej)*						ACSt/NACI 2016: kobiety ≥15 r.ż.; 3 dawki, szczep. 2-, 4- lub 9-walentna					

[106] Harris, R. P., Helfand, M., Woolf, S. H., Lohr, K. N., Mulrow, C. D., Teutsch, S. M., ... & Force, S. T. (2001). Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. American journal of preventive medicine, 20(3), 21-35.

ACSt/NACI 2016: chłopcy: 2 lub 3 dawki (szczep. 4-walentna); 3 dawki (szczep. 9-walentna)*		ACSt/NACI 2016: mężczyźni ≥15 r.ż.; 3 dawki, szczep. 4- lub 9-walentna
ACIP 2016: 2-dawki (0, 6-12 mies.)*		ACIP 2016: kobiety do 26 r.ż. niezaszczepione przed 15 r.ż., 3 dawki (0, 1-2, 6 mies.)
		ACIP 2016: mężczyźni do 21 r.ż. niezaszczepieni przed 15 r.ż., 3 dawki (0, 1-2, 6 mies.)
ACS 2016: dziewczęta: szczep. 2-, 4-, 9-walentna	ACS 2016: dziewczęta i kobiety niezaszczepione wcześniej lub które nie ukończyły 3-dawkowego schematu szczepień	
ACS 2016: chłopcy: szczep. 4- lub 9-walentna	ACS 2016: chłopcy i mężczyźni niezaszczepieni wcześniej lub którzy nie ukończyły 3-dawkowego schematu szczepień	
AWMF 2014: dziewczęta i chłopcy powyżej 9 r.ż.		

** dot. również osób, które otrzymały 1. dawkę szczepionki <15 r.ż., ale w chwili podania 2. dawki mają ≥15 lat.*
*** szczepienia dopuszczalne, jeżeli 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.*

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych w zakresie grup docelowych dzieci i młodzieży uwzględnionych w rutynowych szczepieniach p/HPV.

Tabela 17. Podsumowanie rekomendacji w zakresie rutynowych szczepień przeciwko HPV w populacji dzieci i młodzieży

Zalecany wiek dla rutynowych szczepień							**Uwagi**
9 r.ż.	**10 r.ż.**	**11 r.ż.**	**12 r.ż.**	**13 r.ż.**	**14 r.ż.**	**15 r.ż.**	
Rekomendacje zarówno dla dziewcząt jak i dla chłopców							
			AGDoH 2018				12-13 r.ż. wskazany jako „optymalny", nie „rutynowy"
		ACIP 2016					
		ACS 2016					
AWMF 2014							dot. dzieci od 9 r.ż.
Rekomendacje dot. populacji dziewcząt							
ASCO 2017							dot. szczepień w kontekście profilaktyki RSzM, górna granica powinna być ustalona w zależności od posiadanych zasobów i polityki lokalnej
WHO 2017							

5. Opinie ekspertów klinicznych

<Przedstawić opinie ekspertów, jeśli takie otrzymano>

W toku prac analitycznych, zwrócono się do 19 ekspertów z prośbą o opinię z w sprawie zasadności prowadzenia programów polityki zdrowotnej z zakresu szczepień ochronnych przeciwko HPV. Prośby o stanowisko eksperckie skierowano do Konsultantów Krajowych (KK) w dziedzinie dermatologii i wenerologii, ginekologii onkologicznej, ginekologii i położnictwa, onkologii klinicznej, pediatrii, a także Konsultantów Wojewódzkich (KW) i innych ekspertów klinicznych zajmujących się problematyką zakażeń HPV i ich profilaktyką. Przy czym KW, do których skierowano prośbę o wydanie opinii eksperckiej, wybrani zostali na podstawie standaryzowanych wiekiem współczynników zachorowalności na raka szyjki macicy w latach 2010-2012, zgodnie z mapami potrzeb zdrowotnych z zakresu onkologii.

Na dzień zakończenia prac nad Raportem, uzyskano siedem stanowisk eksperckich. Wszystkie otrzymane stanowiska eksperckie zostały dopuszczone decyzją Prezesa Agencji do prac analitycznych i uwzględnione w niniejszym opracowaniu [Zal 2-8]. Treść wspomnianych opinii przedstawiona została w tabeli poniżej (Tabela 18). Dodatkowo wystąpiono do 7 ekspertów w ramach prac na szablonowym programem polityki zdrowotnej w zakresie szczepień przeciwko HPV, przy współudziale których powstał przedmiotowy szablon, stanowiący załącznik 16 do Raportu.

Tabela 18. Zestawienie opinii ekspertów klinicznych

1	**Prof. dr hab. Zbigniew Kojs – Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej [Zal 2]**
	<u>*Argumenty przemawiające za finansowaniem*</u> Kluczową przyczyną wprowadzenia szczepień przeciwko HPV jest nieskuteczność populacyjnego programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy w oparciu o dobrowolne zgłaszanie się kobiet na badanie cytologiczne prowadzone w Polsce w różnych formach od 1947 roku. W Załączniku nr 3 do zarządzenia Nr 81/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. czytamy: „*celem realizacji programu jest zmniejszenie wskaźnika umieralności kobiet na raka szyjki macicy do poziomu osiągniętego w przodujących w tym zakresie krajach Unii Europejskiej w szczególności poprzez wykrywanie stanów przedrakowych oraz podniesienie poziomu wiedzy kobiet na temat profilaktyki raka szyjki macicy i wprowadzenie na terenie całego kraju jednolitego modelu postępowania diagnostycznego*". Wiedza kobiet na temat profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce jest równie wysoka, jak w krajach o najwyższym współczynniku uczestniczenia kobiet w skryningu, takich jak: Finlandia, Szwecja, Dania, Anglia, Walia itp. (1). Polki posiadają podstawową wiedzę o zasadach dotyczących przeprowadzania badania (w jakim wieku trzeba je robić, jak często trzeba je powtarzać, czy trzeba wykonywać badania, nawet gdy brak jest symptomów lub gdy nie jest się aktywnym seksualnie) - wskaźnik ten wyniósł 90% (1). Światowym standardem jakości dla skryningu raka szyjki macicy jest 95% udział kobiet z wytypowanej populacji do badania, przy minimalnym progu 80%. Zgłaszalność kobiet do placówek medycznych w celu wykonania badania cytologicznego w Polsce, w 2006 roku, przed wprowadzeniem Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy wynosiła 12,7%. Po wielu latach działań Programu i wydatnym wsparciu finansowym w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych w 2016 roku uzyskano 20,5% - ową zgłaszalność kobiet na badania cytologiczne, a w roku 2017 już tylko 18,73% populacji (2). Pełne zaangażowanie władz i organizacji lokalnych w działania profilaktyczne raka szyjki macicy pozwalają na osiągnięcie maksymalnej średniej zgłaszalności kobiet na badanie w granicach 42,11%; w poszczególnych województwach od 31,83 w woj. opolskim do 52,81 w woj. wielkopolskim, czyli daleko od wymaganego podstawowego standardu populacyjnego programu skryningowego (2). Populacyjny Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy obejmujący populację kobiet w wieku 25-60 lat i wykonując badanie z częstością co trzy lata i przy populacji prawie 10 mln kobiet uprawnionych do badania rocznie powinno się wykonywać około 3,3 mln badań. Jest to niemożliwe w realizacji dzisiaj i w najbliższej przyszłości z powodu posiadanej małej liczby pracowni cytologicznych, niedostatecznej kadrze cytotechników, kolposkopistów i patomorfologów. Imienne zaproszenia na badanie cytologiczne i pozostawienie decyzji o wykonaniu badania sumieniu kobiety nie ma nic wspólnego z aktywnością. W każdym państwie Europy, gdzie program badań cytologicznych jest podstawowym działaniem skryningowym zaproszenie kobiety do badania zawsze jest poparte aktywnym działaniem czy to firmy ubezpieczeniowej, czy też lekarza rodzinnego lub urzędnika państwowego. Raport Simensa wskazał na około 50 barier dotyczących psychiki, stanu fizycznego oraz funkcjonowania społecznego kobiety nie tylko w Polsce, ale także w innych krajach świata powodujących podjęcie negatywnej decyzji o wykonaniu badania cytologicznego. Należy pamiętać, że w przypadku uczestniczenia 95% kobiet w skryningu, 50% przypadków raka szyjki macicy jest rozpoznawanych w 5% - owej grupie kobiet nie uczestniczących w programie badań cytologicznych (3).

	Poważnym ograniczeniem programu skryningowego raka szyjki macicy jest czułość i specyficzność samego badania cytologicznego. Czułość konwencjonalnego badania cytologicznego w rozpoznawaniu CIN, jak donoszą polskie badania wynosi 58,02%, a swoistość 63,28% a pozytywną wartość predykcyjną cytodiagnostyki (*positive predictive value* - PPV) określono na 75,38%, natomiast negatywną wartość predykcyjną (*negative predictive value* - NPV) oceniono na 43,75% (4). Podstawowym czynnikiem ograniczającym efektywność cytologii konwencjonalnej jest jej niska czułość w odniesieniu nie tylko do zmian śródnabłonkowych (SIL), ale przede wszystkim niska wykrywalność zmian przednowotworowych nabłonka gruczołowego (AGUS), która zawiera się w zakresie od 30 do 86% dla SIL, a w przypadku zmian gruczołowych w kanale szyjki macicy jest jeszcze niższa. Szacuje się, że 2/3 przypadków fałszywie negatywnych wyników cytologicznych powodowanych jest błędem pobrania, pozostała część - błędem detekcji. Na błąd ten wpływa przede wszystkim subiektywizm oceny cytologicznej i patomorfologicznej. Niepokojącym jest fakt, że przy tak niskiej skuteczności badania cytologicznego w wykrywaniu zmian przednowotworowych i niezaawansowanych raków gruczołowych szyjki macicy rośnie zachorowalność na ten typ nowotworu w grupie młodych kobiet w Europie. Wskazuje to na fakt możliwości efektywnego zmniejszenia zachorowalności i umieralności z powodu tego nowotworu poprzez powszechne szczepienia dziewcząt przeciwko infekcjom HPV-16 i HPV-18. W analizowanym okresie zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w latach 2006-2012 zachorowalność na raka szyjki macicy zmniejszyła się tylko o 19% a umieralność o 16%. Dla porównania Australia prowadząca aktywny program szczepień przeciwko HPV uzyskała w okresie 10 lat 50% - owe zmniejszenie zachorowalności na raka szyjki macicy. Dużym sukcesem ostatnich lat jest możliwość stosowania profilaktyki pierwotnej zakażeń HPV dzięki opracowaniu i wprowadzeniu na rynek farmaceutyczny dwu-, cztero- i dziewięciowalentnej szczepionki przeciwko infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego. Profilaktyka pierwotna - to przeciwdziałanie wystąpieniu choroby przez zwiększenie odporności osobniczej na zachorowanie. Jedynym nowotworem narządów płciowych kobiety w którym możemy zastosować ten poziom profilaktyki jest rak szyjki macicy. Innymi nowotworami, gdzie po zastosowaniu szczepienia przeciwko wirusowi HPV możemy w znaczący sposób zmniejszyć zachorowalność to przede wszystkim rak odbytu, pochwy, sromu, gardła, krtani, migdałków i oskrzela. Szczególnie ważnym elementem profilaktyki pierwotnej jest podnoszenie świadomości zdrowego trybu życia, walka z otyłością, nałogami i aktywny, odpowiedni do wieku wysiłek fizyczny, a tym samym zapobieganiu rakowi jajnika, endometrium, piersi i jelita grubego. Powszechnie wiadomo, że immunizacja (szczepienie) jest najbardziej efektywną i najtańszą formą profilaktyki w medycynie.
	<u>Argumenty przeciw finansowaniu</u> -
	Do jakiej populacji docelowej powinien być skierowany wzorcowy PPZ w zakresie szczepień przeciwko HPV? Infekcje wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) są najpowszechniej występującymi chorobami przenoszonymi drogą płciową (STD - *Sexually Transmitted Diseases*) u młodocianych z wyraźną tendencją wzrostu zachorowalności u dziewcząt powyżej 16 roku życia. Dwie trzecie wszystkich zachorowań na choroby przenoszone drogą płciową występuje w grupie młodych osób poniżej 25 roku życia. Jeden z czterech przypadków STD występuje u nastolatki. Kohortowe badania młodych, aktywnych seksualnie kobiet wskazują na 50-60% ryzyko zakażeń wirusami HPV, a wykrycie onkogennych wirusów HPV możliwe jest po 13 lub nawet 24 miesięcy od momentu zakażenia (5) i największą liczbę zakażeń odnotowuje się przed 25 rokiem życia (6). LG-SIL (zmiana śródnabłonkowa małego stopnia) najczęściej dotyczy kobiet 20-24-letnich, a HG-SIL (zmiana śródnabłonkowa dużego stopnia) rozpoznaje się głównie między 25-29 rokiem życia (7). W badaniach prowadzonych przez Rzepkę-Górską w latach 1986-1996 badaczka wykazała, że 16% dziewcząt współżyło w wieku 14-16 lat i 45% w wieku 16-18 lat (8). Poddając analizie 1461 dziewcząt, u których wykonano badanie cytologiczne oceniane wg systemu Bethesda stwierdzono, że w grupie tej współżyło płciowo 51,8% badanych w wieku 15-19 lat i 13,4% w wieku 11-14 lat. Głównym czynnikiem predysponującym do procesu kancerogenezy w tej grupie dziewcząt są zakażenia pochwy i szyjki macicy. U 68% dziewcząt z tej grupy wykazano III° i u 22% V° stopień czystości pochwy wg Petera, Iroveca i Maleka. W grupie 1461 badanych dziewcząt, u których cytologię oceniano systemem Bethesda nieprawidłowe wyniki z powodu towarzyszącego stanu zapalnego stwierdzono u 18,8% dziewcząt do 14 roku życia oraz 27,2% w grupie 15-19 lat. Atypowe komórki nabłonka płaskiego stwierdzono odpowiednio u 1,4% i 0,4% dziewcząt. Zakażenia HPV towarzyszące nieprawidłowym obrazom cytologicznym stwierdzono u 4 dziewcząt z wykrytym SIL (8). Program szczepień powinien być realizowany corocznie obejmując uczniów (dziewczęta i chłopcy) w wieku 13-14 lat (w zależności od wieku rozpoczęcia szkoły) oraz ich rodziców, którzy będą uczestniczyć w zajęciach edukacji zdrowotnej, realizowanych w placówkach oświatowych, zgodnie z opracowanym scenariuszem zajęć. <u>Szczepieniami ochronnymi przeciwko wirusowi HPV powinni być objęci uczniowie (chłopcy i dziewczęta) w wieku 14 lat.</u>

Szczepienia powinny być wykonane zgodnie z obowiązującą procedurą (badania lekarskie, podanie 2 dawek szczepionki). W następnych latach realizacji Programem zostaną objęte kolejne roczniki dzieci 14-letnich oraz ich rodzice. Po analizie wyników programów zdrowotnych realizowanych w Polsce realną wartością wielkości włączenia populacji do programu jest 80% całej populacji nastolatek.

Realizacja programu powinna zostać poprzedzona przekazaniem informacji do szkół oraz za pośrednictwem regionalnych środków masowego przekazu.

Jakie szczepienia powinny zostać zastosowane w ww. populacji docelowej w ramach PPZ?

Obecnie są dostępne szczepionki profilaktyczne: szczepionka czterowalentna *Silgard* i dziewięciowalentna *Gardasil 9* firmy MSD, oraz szczepionka dwuwalentna *Cervarix* firmy GSK. Szczepionka czterowalentna jest skierowana przeciwko czterem najczęściej występującym typom HPV, a dziewięciowalentna przeciwko dziewięciu typom HPV wywołującym szerokie spektrum zmian rozrostowych, niezłośliwych, przednowotworowych i nowotworowych na błonach śluzowych narządów płciowych i innych okolic ciała. Szczepionka została zarejestrowana do zapobiegania rakowi szyjki macicy, sromu, pochwy jak również zmian przednowotworowych. Szczepionka dwuwalentna *Cervarix* została skonstruowana i zarejestrowana ze wskazaniami do profilaktyki zmian przednowotworowych oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego wyłącznie typów 16 i 18.

Omawiając profile obu szczepionek, w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego i wyniki badań klinicznych należy zauważyć, że:

- dla *Cervarixu* dodatkowo występuje tzw. ochrona krzyżowa w zapobieganiu infekcji przetrwałych wywołanych przez HPV, tzn. ochrona dodatkowa dla dwóch typów wirusa HPV – HPV-45 i HPV-31, a dla *Silgardu* dodatkowo występuje ochrona krzyżowa dla 10 typów HPV nie zawartych w szczepionce (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59). W przypadku dziewięciowalentnej praktycznie uzyskujemy reakcję krzyżową ze wszystkimi typami HPV grupy wysokoonkogennej;
- w przypadku szczepionki *Cervarix* wskazania do szczepień dotyczą: profilaktyki śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN 2 i 3) oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z HPV 16 i 18; a w przypadku szczepionki *Silgard*: profilaktyka śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN 2, 3), raka szyjki macicy, neoplazji sromu i pochwy, oraz brodawek płciowych związanych przyczynowo z zakażeniem HPV 6, 11, 16, 18. Infekcja HPV 6 i 11 odpowiada za powstanie 90% brodawek narządów płciowych,
- dla szczepionki *Cervarix* grupą docelową dla szczepień są dziewczęta i kobiety od 10 do 25 lat, a badania kliniczne dowodzą wysokiej immunogenności szczepionki u kobiet do 55 roku życia. Dotychczas nie potwierdzono skuteczności klinicznej tej szczepionki u kobiet do 55 roku życia. W przypadku szczepionki *Silgard* grupą docelową do szczepień są dziewczęta i kobiety od 9 do 26 lat oraz chłopcy od 9 do 15 lat, badania kliniczne dowodzą wysokiej skuteczności klinicznej szczepionki u kobiet do 45 roku życia.
- dla szczepionki *Cervarix* potwierdzono wysoką skuteczność w ochronie przed rozwojem przetrwałego zakażenia HPV 16, 18 oraz rozwojem śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN 2, 3) oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z HPV 16, 18. Dla szczepionki SILGARD potwierdzono wysoką skuteczność w ochronie przed rozwojem przetrwałego zakażenia HPV 6, 11, 16, 18 oraz rozwojem śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN 2, 3), raka szyjki macicy, neoplazji sromu i pochwy, oraz brodawek płciowych związanych przyczynowo z zakażeniem HPV 6, 11, 16, 18.

Szczepionka dziewięciowalentna przeciw HPV - *Gardasil 9*, którą zaleca się u osób w wieku powyżej 9 lat według schematu trójdawkowego (w 0, 2 oraz 6 miesiącu). Jeżeli konieczny jest inny schemat szczepienia, to druga dawka powinna być podana co najmniej trzy miesiące po dawce drugiej. Szczepionka jest przeznaczona do profilaktyki przednowotworowych zmian narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), odbytnicy oraz kłykcin kończystych. Wysoka skuteczność szczepionki i utrzymująca się immunizacja powodują, że szczepienie będzie można oprzeć o schemat dwudawkowy (9, 10). W próbach klinicznych II fazy porównujących dziewięciowalentną szczepionkę przeciw HPV ze szczepionką czterowalentną wykazano jej nie mniejszą skuteczność pod względem immunogenności czterech wspólnych VLP. Po zakończeniu tych badań przeprowadzono dużą próbę kliniczną oceniającą kliniczne wyniki leczenia, w której porównano szczepionkę dziewięciowalentną ze standardowym postępowaniem (szczepionką czterowalentną). Badanie to rozpoczęło się w 2009, a zakończono je w 2013 roku. Do badania włączono ponad 14 000 kobiet w wieku 16-26 lat, które obserwowano przez 4 lata. W grupie leczonej zgodnie z protokołem badania szczepionka dziewięciowalentna spowodowała zmniejszenie częstości występowania utrzymujących się zakażeń i wysokiego stopnia dysplazji w obrębie szyjki macicy, sromu lub pochwy związanej z 5 dodatkowymi typami HPV (31, 33, 45, 53 oraz 58) o 97% (11).

Następnie przeprowadzono uzupełniające badania w grupach chłopców i dziewcząt w wieku 9-15 lat (n = 3 066), aby umożliwić ekstrapolację wyników randomizowanych prób klinicznych na inne populacje. Po miesiącu od podania trzeciej dawki serokonwersję w odniesieniu do każdego typu HPV uwzględnionego w szczepionce stwierdzono u ponad 99% badanych. Odpowiedź immunologiczna u dziewcząt i chłopców była nie gorsza niż u

młodych kobiet. Wykazano utrzymywanie się odpowiedzi przeciwko HPV w ciągu 2,5 roku po zakończeniu serii szczepień (12).

Podsumowując powyższe należy stwierdzić, że w chwili obecnej szczepionka *Gardasil-9* zapewnia największe spektrum ochrony przed zakażeniami wirusami HPV, tym samym jest bardziej skuteczna w zmniejszaniu skutków medycznych, społecznych i ekonomicznych powodowanych przez te zakażenia.

Jakie dodatkowe interwencje mogą towarzyszyć szczepieniom realizowanym w ww. populacji docelowej w ramach PPZ?

Planowane interwencje towarzyszące szczepieniom przeciwko HPV w planowanej populacji docelowej w ramach PPZ to przede wszystkim szczepienia i edukacja.

Szczepienia:

Powszechne szczepienia dziewcząt i chłopców w wieku 14 lat - w każdym roku kalendarzowym wdrożenie szczepienia jednego rocznika. W każdym kolejnym roku dopuszcza się dla poszczególnych roczników objętych programem zwiększenie lub zmniejszenie liczby dziewcząt i chłopców zgodnie ze stanem na dzień 30 września każdego roku, w którym realizowany jest program. Szczepienie będzie dobrowolne, zawsze za zgodą rodziców, którzy zostaną poinformowani o celu szczepienia i złożą deklarację na piśmie o dobrowolnym przystąpieniu danego dziecka do programu. Szczepionka podawana jest dwukrotnie w okresie dwóch miesięcy od momentu podania pierwszej dawki szczepionki.

Brak przeciwwskazań lekarskich do szczepień przeciw HPV. Szczepienia przeciwko wirusowi HPV dziewcząt i chłopców będą wykonywane po uzyskaniu zgody na szczepienie opiekuna prawnego nastolatki. Pełny cykl szczepienia składa się z 2 dawek podawanych wg następującego schematu 0 - 2 w przypadku szczepionki dziewięciowalentnej, podanie pierwszej dawki szczepionki (0), druga dawka po upływie dwóch miesięcy od podania pierwszej dawki (2).

Ważnym punktem szczepień jest możliwość wykonania szczepienia wśród rodziców i opiekunów prawnych do 40 roku życia na ich prośbę i w ramach indywidualnego poniesienia kosztów szczepienia.

Edukacja:

Przeprowadzenie kampanii informacyjno-edukacyjnej dotyczącej problematyki HPV wśród rodziców/opiekunów prawnych dziewcząt i chłopców objętych programem oraz wśród młodzieży objętej programem, oraz podkreślenie potrzeby wykonywania badań cytologicznych przez zaszczepione dziewczęta w życiu dorosłym.

We wszystkich szkołach w Polsce powinny być zorganizowane spotkania z lekarzem ginekologiem, położną lub edukatorem medycznym gdzie zebrani rodzice, opiekunowie prawni i młodzież zostanie zapoznana z zasadami przeciwdziałania zakażeniom wirusem HPV oraz zasadami udziału w programie.

Czy może Pani/Pan wskazać dowody naukowe popierające zasadność realizacji szczepień ochronnych przeciwko HPV? Jaka jest trwałość odpowiedzi immunologicznej w populacji osób zaszczepionych (jak długo utrzymuje się efekt szczepień)?

Po dziewięciu latach od czasu, kiedy pierwsza szczepionka przeciwko HPV trafiała na rynek, dane z programów szczepień na całym świecie zgodnie dokumentują istotne zmniejszenie obciążenia chorobami związanymi z HPV. Australia była jednym z pierwszych krajów, w których wprowadzono ogólnokrajowy program szczepień; wszystkie trzy dawki szczepionki otrzymało ponad 70% dziewcząt w wieku 12-13 lat (13). Po 6 latach obserwacji częstość występowania zakażeń typami HPV, na które działała szczepionka, była istotnie mniejsza w grupie ponad 1000 zaszczepionych kobiet niż w dobranej grupie kontrolnej (7 vs 29%) (14,15). Jednocześnie u zaszczepionych kobiet zmniejszyła się częstość występowania brodawek narządów płciowych (o 73-93%), a także niewielkiego i znacznego stopnia nieprawidłowości cytologicznych w szyjce macicy (iloraz zagrożeń [HR] 0,72-0,76) (16,17).

Zmniejszenie częstości występowania brodawek narządów płciowych zaobserwowano również u chłopców i mężczyzn (18). Podobne wyniki uzyskano w Anglii (19), Szwecji (20) i Danii (21). W Stanach Zjednoczonych wśród dziewcząt w wieku 14-19 lat częstość występowania zakażeń typami HPV, przed którymi chronią szczepienia, zmniejszyła się z 11,5% w latach 2003-2006 do 5,1% w latach 2007-2010, co oznacza spadek o 56% mimo zastosowania 3 dawek szczepionki tylko u 32% dziewcząt w tej grupie wiekowej i wskazuje na dużą skuteczność szczepień (22).

W przeglądzie systematycznym i metaanalizie 20 badań epidemiologicznych przeprowadzonych w 9 krajach o dużych dochodach, które dostarczyły danych ze 140 milionów osobolat obserwacji, częstość występowania zakażeń HPV16 i 18 wśród dziewcząt w wieku 13-19 lat w krajach, w których szczepienia objęły co najmniej 50% kobiet, zmniejszyła się o 68% (ryzyko względne [RR] 0,32; 95%CI 0,19-0,52), natomiast częstość występowania brodawek okolicy odbytu i narządów płciowych o 61% (RR 0,39; 95%CI 0,22-0,71). W tej grupie wiekowej odnotowano również zmniejszenie częstości występowania zakażeń HPV31, 33 i 45, co wskazuje na krzyżową ochronę (RR 0,72; 95%CI 0,54-0,96). Co więcej, po wprowadzeniu szczepień przeciwko HPV u dorastających dziewcząt zmniejszyła się częstość występowania brodawek okolicy odbytu i narządów płciowych u chłopców w wieku poniżej 20 lat (RR 0,66; 95%CI 0,4-0,91) oraz kobiet w wieku 20-39 lat (RR 0,68; 95%CI 0,51-0,89). Wskazuje tona rozwój odporności populacyjnej (grupowej), czyli ochronę niezaszczepionych osób w następstwie zmniejszonej transmisji patogenu w populacji, w której znaczny odsetek osób nabył oporność. W krajach, w

	których odsetek zaszczepionych kobiet był mniejszy niż 50%, również obserwowano zmniejszenie częstości występowania zakażeń HPV16 i 18 (RR 0,5; 95%CI 0,34-0,74) oraz brodawek okolicy odbytu i narządów płciowych (RR 0,86; 95%CI 0,79-0,94), ale nie występowała krzyżowa ochrona przed innymi szczepami HPV i nie uzyskano danych wskazujących na rozwój odporności populacyjnej (23).
	
	Jak powinny wyglądać przykładowe, prawidłowo sformułowane cele PPZ z omawianego zakresu? Jakie mierniki efektywności należy zastosować, aby precyzyjnie określić stopień realizacji poszczególnych celów?
	
	Cele główne: Zmniejszenie liczby zachorowań na raka szyjki macicy, sromu, pochwy i innych nowotworów inicjowanych infekcją HPV, tym samym wpływ na poprawę zdrowia mieszkańców Polski zgodnie z zaleceniami wskazanymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych.
	
	Cele szczegółowe:
	• Zwiększenie poziomu wiedzy i świadomości rodziców oraz młodzieży szkolnej w wieku 13-14 lat w zakresie ryzykownych zachowań oraz chorób przenoszonych drogą płciową, w tym zakażeń HPV.
	• Zapoznanie rodziców z działaniem szczepionki przeciw HPV oraz uzyskanie zgody na wykonanie zabiegu podania 2 dawek szczepionki.
	• Objęcie, w danym roku szkolnym, szczepieniami przeciw HPV populacji 14-letnich dziewcząt i chłopców.
	• Popularyzowanie wśród młodzieży nawyku systematycznego wykonywania badań profilaktycznych w kierunku wczesnego wykrywania chorób nowotworowych.
	
	Oczekiwane efekty:
	• Zmniejszenie zachorowalności na raka szyjki macicy w perspektywie wieloletniej.
	• Zwiększenie poziomu wiedzy rodziców i uczniów na temat ryzykownych zachowań oraz chorób przenoszonych drogą płciową.
	• Zwiększenie poziomu wiedzy rodziców i uczniów, dotyczącej profilaktycznych badań okresowych.
	
	Czy może Pani/Pan określić wskaźniki służące do monitorowania i ewaluacji, mających zastosowanie w PPZ dotyczących szczepień przeciwko HPV?
	
	Monitorowanie:
	• liczba dziewcząt i chłopców populacji określonej w programie w danym roku kalendarzowym,
	• liczba odbiorców edukacji zdrowotnej w tym:
	  o rodziców,
	  o dziewcząt i chłopców w wieku 14 lat;
	• liczba dziewcząt objętych programem szczepień:
	  o liczba dziewcząt, które otrzymały 1 dawkę szczepionki,
	  o liczba dziewcząt, które otrzymały 2 dawki szczepionki;
	• liczba dziewcząt, które nie zaszczepiono z powodu przeciwwskazań zdrowotnych;
	• liczba chłopców objętych programem szczepień:
	  o liczba chłopców, którzy otrzymali 1 dawkę szczepionki,
	  o liczba chłopców, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki;
	• liczba chłopców, których nie zaszczepiono z powodu przeciwwskazań zdrowotnych;
	• ocena poziomu wiedzy uczniów dotyczącej chorób przenoszonych drogą płciową.
	
	Ewaluacja:
	
	Ewaluacja programu w praktyce będzie polegał na analizie trzech podstawowych zagadnień:
	• zgłaszalność uczestników do programu stanowiąca podstawowe kryterium stałej oceny programu,
	• oszacowanie jakości realizowanych w jego ramach świadczeń;
	• analiza efektywności realizacji programu oparta na miernikach epidemiologicznych rutynowo stosowanych w analogicznych interwencjach.
	
	Ocena zgłaszalności do programu:
	
	Ocena zgłaszalności do programu będzie kluczowym elementem jego bieżącego monitoringu. Informacje dotyczące liczby wykonanych szczepień zostaną odniesione do wartości liczbowych wynikających z

harmonogramu akcji i zakładanej populacji docelowej. Bieżąca ocena realizacji będzie polegała na analizie raportów okresowych. Działania te zostaną oparte na terminowych sprawozdaniach, które będą analizowane przez realizatora programu.

Monitoringowi poddana zostanie liczba zgód na udział w programie. Zmiana ich liczby w trakcie poszczególnych lat trwania programu, porównana z liczebnością populacji docelowej, będzie użytecznym wskaźnikiem skuteczności działań informacyjnych i promocyjnych.

Ponadto szczególna uwaga zostanie zwrócona na populację, która nie weźmie pełnego udziału w programie szczepień (przyjęcie wszystkich zalecanych dawek zgodnie ze schematem). Przeanalizuje się i uwzględni przyczyny tego stanu. Wyciągnięte wnioski zostaną wykorzystane w celu możliwej minimalizacji skali tego typu sytuacji w trakcie trwania programu.

Ocena jakości świadczeń w programie:

Szczególnej ocenie poddana będzie możliwości realizacji założonych celów i przyjęte rozwiązania praktyczne. Wysoką jakość świadczeń zaplanowanych w programie będzie na bieżąco monitorować realizator programu. Ten element będzie realizowany za pomocą ankiety przedstawianej uczestnikom programu. Kwestionariusze będą okresowo analizowane i oceniane pod kątem ewentualnych uwag i sugestii, które mają szansę być uwzględnione w trakcie trwania programu. Wnioski wyciągnięte z ich analizy posłużą do zwiększenia jakości prowadzonego programu i podniesienia poziomu zadowolenia uczestników.

Ocena efektywności programu:

- liczba zaszczepionych dziewczynek i chłopców w wieku od 13 roku ż. w porównaniu z populacją docelową (bieżące monitorowanie, raporty);
- odsetek zgód na szczepienie w porównaniu z liczbą osób w populacji docelowej;
- liczba osób objętych działaniami edukacyjnymi w programie;
- liczba osób które rozpoczęły cykl szczepień i go nie dokończyły wraz z podaniem przyczyn nie zrealizowania pełnego schematu szczepień;
- ocena jakości udzielanych świadczeń (poprzez przeprowadzenie ankiety wśród uczestników programu);
- wskaźniki wystąpienia poszczepiennych działań niepożądanych - liczba bezwzględna, odsetek przypadków, przyczyny wystąpienia.

Obniżenie wskaźnika zachorowalności na raka szyjki macicy może być trudne do zaobserwowania w okresie realizacji programu i niemożliwa do wykazania przez realizatora programu. Oczekuje się, że tendencja ta zyska charakter długofalowy i uda się ją zaobserwować w obserwacji populacyjnej (np. dane z NFZ). Ocena poszczególnych wskaźników zachorowalności będzie prowadzona w ramach obowiązkowej zgłaszalności chorób zakaźnych i danych gromadzonych przez Powiatową Stację Sanitarno-Epidemiologiczną w Poznaniu. Pewne znaczenie dla oceny efektywności programu będą miały również statystyki ogólnopolskie.

Pośrednim wskaźnikiem efektywności programu może być również ocena zgłaszalności Polek na profilaktyczne badania cytologiczne.

Czy może Pani/Pan wskazać optymalny okres realizacji PPZ z zakresu szczepień przeciwko HPV?

Okres realizacji programu nieprzerwanie od dnia rozpoczęcia szczepień. Pierwszy etap nie powinien być krótszy niż 10 lat.

Jakie koszty jednostkowe powinny składać się na całkowity budżet PPZ z zakresu szczepień przeciwko HPV?

Koszt jednostkowy, obejmuje m.in. koszt badania lekarskiego kwalifikującego do szczepienia, zakupu szczepionki, podania szczepionki (w tym sprzętu i materiałów jednorazowego użytku), utylizacji zużytego sprzętu medycznego i materiałów, działań promocyjno-edukacyjnych i inne koszty ogólne (administracyjno-biurowe, pocztowe itp. związane z realizacją programu).

Na całkowity budżet programu składają się:

Koszty organizacyjne po stronie realizatora:

- organizacja kampanii informacyjnej;
- zaprojektowanie i przygotowanie ulotek w ramach kampanii informacyjnej oraz plakatów informacyjnych.
- zaprojektowanie zakładki na stronie internetowej realizatora dedykowanej programowi (przygotowanie grafiki, treści, informacji w serwisie);
- utrzymanie zakładki i aktualizacja
- opracowanie szczegółowych zasad organizacji programu, sposobu raportowania, zasad monitorowania realizacji zadań;

- przygotowanie wniosków aplikacyjnych i opracowanie sposobu rekrutacji uczestników;
- przygotowanie regulaminów i ankiet walidacyjnych dla uczestników;
- monitoring jakości i rzetelności świadczeń w ramach programu;
- przygotowanie narzędzi oraz pomiar okresowych i końcowych efektów programu na podstawie określonych mierników;
- koszty administracyjno-biurowe.

Koszty realizacji programu

- działania edukacyjne;
- wykonanie badania kwalifikacyjnego i szczepienia;
- zakup szczepionek.

Koszt całkowity realizacji programu będzie zależny od liczebności populacji uczestniczącej.

Czy znane są Pani/Panu przykłady krajów, w których szczepienia przeciwko HPV finansowane są ze środków publicznych?

Szczepienia przeciwko HPV finansowane ze środków publicznych prowadzone są w: Australia, Belgia, Kanada, Dania, Francja, Grecja, Hiszpania, Niemcy, Nowa Zelandia, Portugalia, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy, Stany Zjednoczone

We wszystkich wymienionych krajach stosowana jest szczepionka *Silgard* oraz *Gardasil 9* w schemacie 0-2-6 miesięcy w populacji dziewcząt i chłopców w wieku od 12 do 14 roku życia.

Czy zgodnie z posiadaną przez Panią/Pana wiedzą, szczepienia przeciwko HPV mają wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy oraz na poziom zachorowalności na inne nowotwory, dla których infekcja HPV stanowi czynnik predysponujący?

Poza rakiem szyjki macicy przetrwała infekcja wysokoonkogennymi typami wirusa może powodować także powstanie raka pochwy, sromu, odbytu, penisa i chorobę Bowena (wyraźnie odgraniczona rumieniowa zmiana będąca postacią przedinwazyjnego raka kolczystokomórkowego nabłonka płaskiego). Ponadto wirus HPV jest uznanym czynnikiem rozwoju tzw. raków głowy i szyi powodując nowotwór jamy ustnej, podniebienia, gardła, migdałków podniebiennych, krtani i przełyku.

Zakażenie niskoonkogennymi typami wirusa HPV (np. typ 6 i 11) skutkować może powstaniem kłykcin kończystych (miękkich, uszypułkowanych, brodawkowatych wyrostków) lub kłykcin płaskich narządów płciowych i okolic odbytu. Rzadko mogą powodować powstanie nawracającej brodawczakowatości krtani i dróg oddechowych, powodując problemy z drożnością dróg oddechowych oraz chrypę.

Zmniejszenie zachorowalności na nowotwory głowy i szyi, odbytu i narządów płciowych zaobserwowano we wszystkich populacyjnych programach szczepień przeciwko HPV.

Inne

Zalecenia i wytyczne dotyczące stosowania szczepionki przeciwko HPV

Poniższe zalecenia są oparte na opracowaniu *Advisory Committee on Immunization Practices* przy *Centers for Disease Control* (24).

Wybór szczepionki: Każda z trzech komercyjnie dostępnych szczepionek przeciwko HPV może być podawana kobietom, w tym szczepionka dwu-, cztero- i dziewięciowalentna. Szczepionki cztero- i dziewięciowalentną można również podawać mężczyznom. Nie formułowano opinii wskazujących na przewagę którejś ze szczepionek nad pozostałymi i wybór szczepionki pozostawia się do decyzji świadczeniodawców i pacjentów.

Wiek w momencie szczepień: Rutynowe szczepienia są zalecane u dziewcząt w wieku 11-12 lat. Serię szczepień można rozpoczynać już w wieku 9 lat, ale szczepienia osób uprzednio niezaszczepionych należy wykonywać również później, u dziewcząt i kobiet w wieku 13-26 lat. Jeśli to możliwe, szczepionka powinna zostać podana przed potencjalną ekspozycją na HPV przez kontakty seksualne, ale dziewczęta i kobiety, które mogły już mieć kontakt z HPV, wciąż powinny być szczepione.

Szczepienie mężczyzn: Rutynowe szczepienia są zalecane również u chłopców w wieku 11-12 lat. Serię szczepień można rozpoczynać już w wieku 9 lat i kontynuować szczepienia aż do wieku 21 lat u mężczyzn z grupy przeciętnego ryzyka. Mężczyźni mający kontakty seksualne z innymi mężczyznami oraz mężczyźni z upośledzoną odpornością mogą być szczepieni do 26 roku życia.

Droga podawania: Wszystkie szczepionki podaje się domięśniowo, najlepiej w mięsień naramienny. Schemat szczepień: Wszystkie trzy szczepionki przeciwko HPV podaje się obecnie w trzech dawkach. Druga i trzecia dawka powinny zostać podane odpowiednio po 1-2 miesiącach oraz 6 miesiącach od podania pierwszej dawki. Prowadzone są badania, w których ocenia się skuteczność szczepienia tylko dwiema dawkami.

	Minimalne odstępy czasu między dawkami: Minimalny odstęp czasu między pierwszą a drugą dawką szczepionki wynosi 4 tygodnie. Minimalny zalecany odstęp między drugą a trzecią dawką szczepionki wynosi 12 tygodni. Postępowanie u osób, które zostały zaszczepione w niewłaściwy sposób: Niewłaściwe dawki lub dawki podane po upływie czasu krótszego niż zalecany powinny zostać podane ponownie. Przerwanie cyklu szczepień: Jeżeli cykl szczepień zostanie przerwany, serii szczepień nie trzeba rozpoczynać od początku. W przypadku przerwania cyklu szczepień po pierwszej dawce drugą dawkę należy podać jak najszybciej, a odstęp między drugą a trzecią dawką powinien wynosić co najmniej 12 tygodni. Jeżeli opóźniona została tylko trzecia dawka, należy podać ją jak najszybciej. W celu kontynuacji lub ukończenia serii szczepień można zastosować dowolny dostępny produkt szczepionki przeciwko HPV, nawet jeżeli jest on inny niż pierwotnie zastosowana szczepionka. Jednoczesne podawanie z innymi szczepionkami: Wszystkie trzy szczepionki przeciwko HPV można podawać podczas tej samej wizyty, w trakcie której podaje się inne szczepionki właściwe dla wieku, takie jak szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi oraz czterowalentna szczepionka przeciwko meningokokom. Każda szczepionka powinna zostać podana za pomocą oddzielnej strzykawki w inne miejsce anatomiczne. Szczepienie u osób z niejednoznacznym lub nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego wymazu z szyjki macicy lub rozpoznanym zakażeniem HPV: Należy informować kobiety, że wyniki prób klinicznych nie wskazują, aby szczepionka miała jakikolwiek terapeutyczny wpływ na już istniejące zakażenie HPV lub zmiany w szyjce macicy. Wciąż jednak należy ją podać, ponieważ może ona chronić przed ponownym zakażeniem po odpowiednim leczeniu, a także przed zakażeniem innymi typami HPV niż te, które wywołały już istniejące zakażenie. Badanie cytologiczne wymazu z szyjki macicy i przesiewowe wykrywanie DNA HPV lub przeciwciał przeciwko HPV nie są potrzebne przed szczepieniem w dowolnym wieku. Szczepienie kobiet karmiących piersią: Kobiety karmiące piersią mogą otrzymywać szczepionkę przeciwko HPV. Szczepienie podczas ciąży: Nie zaleca się wykonywania szczepień przeciwko HPV podczas ciąży. Szczepionki nie zostały przyczynowo powiązane z niepomyślnymi wynikami ciąży ani zdarzeniami niepożądanymi u rozwijającego się płodu, dane na temat szczepień podczas ciąży są jednak ograniczone. Do czasu uzyskania dodatkowych informacji rozpoczynanie serii szczepień należy odraczać do czasu zakończenia ciąży. Jeżeli u kobiety stwierdzi się ciążę po rozpoczęciu serii szczepień, podanie pozostałych dawek należy odroczyć do czasu zakończenia ciąży. Jeżeli dawka szczepionki została nieświadomie podana podczas ciąży, nie potrzeba żadnej interwencji. Szczepienie osób z upośledzeniem odporności: Ponieważ szczepionki HPV są niezakaźne, można podawać je osobom, których odporność jest upośledzona z powodu choroby lub stosowanych leków. Odpowiedź immunologiczna i skuteczność szczepionki mogą być jednak mniejsze niż u osób bez nieprawidłowości układu immunologicznego. Stosowanie dziewięciowalentnej szczepionki przeciwko HPV u osób, u których uprzednio ukończono cykl szczepienia inną szczepionką przeciwko HPV: Nie ma zaleceń dotyczących rutynowego dodatkowego stosowania dziewięciowalentnej szczepionki przeciwko HPV u osób, u których uprzednio ukończono cykl szczepienia szczepionką cztero- lub dwuwalentną. jeżeli jednak dana osoba życzy sobie ochrony przed dodatkowymi typami HPV zapewnianej przez szczepionkę dziewięciowalentną, dostępne dane nie wskazują na poważne ryzyko w przypadku zastosowania drugiego cyklu szczepień przeciwko HPV. Decyzje powinny być podejmowane indywidualnie. Badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy u zaszczepionych kobiet: Wytyczne dotyczące przesiewowego wykrywania raka szyjki macicy nie ulegają zmianie u kobiet, które otrzymały szczepionkę przeciwko HPV. Środki ostrożności i przeciwwskazania: *Ostre choroby*. Szczepionkę przeciwko HPV można podawać osobom z ostrą chorobą o lekkim przebiegu (np. biegunka lub łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych, z gorączką lub bez niej). Szczepienia u osób z ostrą chorobą o średnim lub ciężkim przebiegu powinny być odraczane do czasu poprawy stanu zdrowia pacjentów. Nadwrażliwość lub uczulenie na składniki szczepionki: Szczepienie szczepionką cztero- lub dziewięciowalentną jest przeciwwskazane uosób z nadwrażliwością typu natychmiastowego na drożdże w wywiadzie. Szczepienie szczepionką dwuwalentną jest przeciwwskazane u osób z reakcją anafilaktyczną na lateks w wywiadzie.
	Piśmiennictwo: 1. Dlaczego Polki nie robią badań cytologicznych? Red. Aleksandra Łuszczyńska Alicja Bukowska-Durawa. Siemens sp. z o.o., Warszawa 2011. 2. Raport Ministerstwa Zdrowia - Profilaktyka raka szyjki macicy z dnia 25. 01. 2017. 3. Cervical Cancer. NIH Consensus Statement, 1996. 4. Rokita W. Wartość diagnostyczna cytologii I kolposkopii u kobiet ze śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy. Gin Pol 2011; 82: 607-611.

5. Woodman CB, Collins S, Winter H, i wsp. Natural history of cervical human papillomavirus infection In young women: a longitudinal kohort study. Lancet 2001; 357: 1831.
6. Friedeh D, Elviel A, Chełmicki Z i wsp. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego, Chlamydia trachomatis i mykoplazmami urogenitalnymi w dysplazji małego stopnia nabłonka szyjki macicy. Gin Pol 2004; 6: 457-463.
7. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnosis and outcomes In cervical cancer- screening a population based study. Am J Obstet Gynecol 2004; 1: 105-113.
8. Rzepka-Górska I. Profilaktyka raka szyjki macicy u dziewcząt. Przeg Lek 1996; 53: 88 - 90.
9. Szczepienia info, http://szczepienia.pzh.gov.pl/main.php?p:=l&id=T227 [dostęp: 04.03.2016; 9:30].
10. Luxembourg A, Brown D, Bouchard C, et al. Phase II studies to select the formulation of a multivalent HPV LI virus-like particie (VLP) vaccine. Hum Vaccin Immunother 2015; 11: 1313- 1322.
11. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015; 372: 711-723.
12. Van Damme P, Olsson SE, Błock S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. Pediatrics 2015; 136: e28-39.
13. Gertig DM, Brotherton JM, Saville M. Measuring human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and the role of the National HPV Vaccination Program Register, Australia. Sex Health 2011;8: 171-178.
14. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. Lancet Infect Dis 2014; 14: 958-966.
15. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Fali in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. J Infect Dis 2012; 206: 1645-1651.
16. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV yaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet 2011; 377: 2085-2092.
17. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population- based HPV yaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. BMC Med 2013; 11:227.
18. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus yaccination programme: national surveillance data. BMJ 2013; 346:12032.
19. Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. Vaccine 2013; 32: 26- 32.
20. Soderlund-Strand A, Uhnoo I, Dillner J. Change in population prevalences of human papillomavirus after initiation of yaccination: the high-throughput HPV monitoring study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014; 23: 2757-2764.
21. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early impact of human papillomayirus vaccination on cervical neoplasia-nationwide follow-up of young Danish women. J Natl Cancer Inst 2014; 106: djt460.
22. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. J Infect Dis 2013; 208; 385-393.
23. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2015; 15: 565-580.
24. Petrosky E, Bocchini JA, Jr., Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015; 64: 300-304.

2	**Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii [Zal 3]**
	Argumenty przemawiające za finansowaniem Szczepienia populacyjne oznaczają bardzo wysokie koszty bezpośrednie i pośrednie. Uważam, że przyjmowany obecnie model realizacji w tym zakresie inicjatyw lokalnych nie powinien być zmieniany.
	Argumenty przeciw finansowaniu Jw.

Do jakiej populacji docelowej powinien być skierowany wzorcowy program polityki zdrowotnej (PPZ) w zakresie szczepień przeciwko HPV?

Program powinien być skierowany do dziewczynek w wieku 12-18 lat, szczególnie ze środowisk w których kontakty seksualne są nawiązywane wcześnie lub zachodzi podejrzenie, że będą zachodziły liczne zmiany partnerów. Zgodnie z zaleceniem producenta szczepionka jest zalecana dla dzieci w wieku 9-14 lat i nie prowadzono badań u kobiet powyżej 27 roku życia. W większości państw, w których szczepionka jest refundowana szczepienie jest przewidziane najczęściej dla dziewczynek (rzadziej chłopców) w wieku 12-13 lat.

Jakie szczepienia powinny zostać zastosowane w ww. populacji docelowej w ramach PPZ?

Preparatem dostępnym na rynku o najszerszym spektrum działania jest obecnie *Gardasil 9*. Dawkowanie obejmuje schemat przewidujący podanie łącznie 2 ampułek lub 3 ampułek. Podanie trzeciej dawki zalecane jest w zależności od odstępu czasu miedzy pierwszym a drugim szczepieniem.

Wszystkie badania dotyczące długofalowych wyników szczepień są oparte o wyniki badań szczepionki dwu- lub czterowalentnej, które są dostępne od wielu lat.

Jakie dodatkowe interwencje mogą towarzyszyć szczepieniom realizowanym w ww. populacji docelowej w ramach PPZ?

Porady: kwalifikacyjna, dotycząca właściwego zgłaszania się na badania profilaktyczne, zasad bezpiecznego współżycia, antykoncepcji.

Czy może Pani/Pan wskazać dowody naukowe popierające zasadność realizacji szczepień ochronnych przeciwko HPV? Jaka jest trwałość odpowiedzi immunologicznej w populacji osób zaszczepionych (jak długo utrzymuje się efekt szczepień)?

Szczepienie przeciwko wirusom HPV pozwala na przynajmniej kilkunastoletnie utrzymanie przeciwciał w surowicy krwi. Zmniejsza ryzyko wystąpienia stanów poprzedzających pojawienie się raka szyjki macicy (CIN).

Działania uboczne szczepionki w najszerszym zakresie i jednocześnie obiektywnie przedstawione zostały na stronie NHS (*HPV Vaccine side effects* – NHS: https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/hpv-vaccine-cervarix-gardasil-side-effects/).

Przykłady publikacji wskazujących na zakres działania szczepionek przeciw HPV:

1. Diane M. Harper, Leslie R. DeMars HPV vaccines - A review of the first decade Gynecologic Oncology 146 (2017) 196-204
2. Esther Navarro-Illana, Mónica López-Lacort, Pedro Navarro-Illana, Juan Jose Vilata, Javier Diez-Domingo Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. Vaccine 35 (2017) 3342-3346.
3. E.A. Joura, S. Pils Vaccines against human papillomavirus infections: protection against cancer, genital warts or both?. Clinical Microbiology and Infection 22 (2016) S125eS127.
4. Roberto Angiolia, Salvatore Lopeza, Alessia Aloisi et al. Ten years of HPV vaccines: State of art and controversies. Critical Reviews in Oncology/Hematoiogy 102 (2016) 65-72.
5. Jessica St. Laurent, Rebecca Luckett, Sarah Feldman HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. J. St. Laurent et al., HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers, Current Problems in Cancer (2018).

Jak Pani/Pana zdaniem powinny wyglądać przykładowe, prawidłowo sformułowane cele PPZ z omawianego zakresu? Jakie mierniki efektywności należy zastosować, aby precyzyjnie określić stopień realizacji poszczególnych celów?

Cele: Zmniejszenie ryzyka wystąpienia stanów przedrakowych i raka szyjki macicy.

Mierniki efektywności: Zmniejszenie częstości CIN od 1 do 3, zmniejszenie częstości raka szyjki macicy.

Czy może Pani/Pan określić wskaźniki służące do monitorowania i ewaluacji , mających zastosowanie w PPZ dotyczących szczepień przeciwko HPV?

Monitorowanie:

- Dla sprawdzenia skuteczności w przypadku CIN potrzebny jest okres minimum 10 lat obserwacji.
- Dla oceny w zmniejszeniu częstości raka szyjki macicy okres ewaluacji powinien wynosić minimum 20 lat od szczepienia.

Ewaluacja:

- Jak wyżej - zbieranie rekordów osób zaszczepionych przez wieloletni okres z uwzględnieniem właściwego ICD Rekord powinien uwzględniać wiek w chwili szczepienia, rodzaj szczepionki, liczbę podanych dawek,

	wystąpienie ewentualnych powikłań szczepienia, wyniki kolejnych badań cytologicznych z okresu nie rzadszego niż co 3 lata w czasie 20 lat od szczepienia. *Czy może Pani/Pan wskazać optymalny okres realizacji PPZ z zakresu szczepień przeciwko HPV?* Szczepienia powinny być prowadzone w sposób systematyczny w odpowiednich grupach wiekowych. *Jakie koszty jednostkowe powinny składać się na całkowity budżet PPZ z zakresu szczepień przeciwko HPV?* Wprowadzenie w szerszym lub węższym zakresie szczepionki powinno zawierać następujące koszty: • szczepionki, • dostarczenia i przechowywania, • koszty pracy ludzkiej - porada lekarska kwalifikacyjna i kontrolna po szczepieniu, koszt pielęgniarki wykonującej zastrzyki, • koszty monitorowania stanu zdrowia po szczepieniu (ewentualne działania niepożądane), • koszty monitorowania skuteczności - prawdopodobnie dość wysokie bo wymagające okresowych kontroli szczepionych, gromadzenia danych, monitorowania występowania chorób szyjki macicy. *Czy znane są Pani/Panu przykłady krajów, w których szczepienia przeciwko HPV finansowane są ze środków publicznych?* Australia - w wieku lat 12-13 dziewczynki od 2007 roku, chłopcy od 2013 roku. Anglia od 2008 roku. Częściowo - Japonia, USA. *Czy zgodnie z posiadaną przez Panią/Pana wiedzą, szczepienia przeciwko HPV mają wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy oraz na poziom zachorowalności na inne nowotwory, dla których infekcja HPV stanowi czynnik predysponujący?* Podstawowe wyniki badań dotyczą raka szyjki macicy, w mniejszym stopniu raka sromu i prącia. Obecnie głównym obserwowanym efektem jest zmniejszenie częstości występowania C1N u osób szczepionych. W grupach wysokiego ryzyka obserwowano wpływ na zmniejszenie liczby nowotworów prącia.
3	**Dr n. med. Barbara Rossochacka-Rostalska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej (woj. dolnośląskie) [Zal 4]**
	Argumenty przemawiające za finansowaniem Wszelkie dane kliniczne i dowody naukowe świadczą o korzyści z profilaktyki pierwotnej nowotworów wywoływanych przez specyficzne wirusy HPV. Z uwagi na wysoki koszt bez finansowania systemowego nie byłoby równego dostępu do tej formy profilaktyki.
	Argumenty przeciw finansowaniu -
	Do jakiej populacji docelowej powinien być skierowany wzorcowy program polityki zdrowotnej (PPZ) w zakresie szczepień przeciwko HPV? Wzorcowy PPZ musi być zgodny z charakterystyką produktu leczniczego ChPL. Można rozważyć grupę młodych dziewcząt. Najlepsze efekty profilaktyczne uzyskujemy po szczepieniu przed pierwszym kontaktem z wirusem HPV. Wiek 11-14 lat. Z przyczyn organizacyjnych najkorzystniejsze wydaje się być objęcie dzieci w szkole podstawowej. Szczepienia chłopców są również zalecane. W grupie podobnej jak dziewczęta. Priorytetem powinna być grupa młodych kobiet. *Jakie szczepienia powinny zostać zastosowane w ww. populacji docelowej w ramach PPZ?* Korzystne jest szczepienie możliwie o dużej walentności. Wchodzą w grę preparaty, które zabezpieczą działanie możliwie szeroko. Preparat czterowalentny i dziewięciowalentny ma korzystniejsze działanie z uwagi na wpływ na schorzenia nieonkologiczne. Dawkowanie i przedziały czasowe muszą być zgodne z ChPL. *Jakie dodatkowe interwencje mogą towarzyszyć szczepieniom realizowanym w ww. populacji docelowej w ramach PPZ?* Zalecane jest równolegle ze szczepieniem prowadzenie akcji uświadamiających konieczność działań profilaktycznych w różnych kierunkach promocji zdrowia.

Czy może Pani/Pan wskazać dowody naukowe popierające zasadność realizacji szczepień ochronnych przeciwko HPV? Jaka jest trwałość odpowiedzi immunologicznej w populacji osób zaszczepionych (jak długo utrzymuje się efekt szczepień)?

1. Lancet Glob Health 2014;2:e406-l4 Published online June 10. 2014 „*Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PR1ME modelling study*".
2. VIVIANE Study Group. Lancet Infect Dis 2016: 16:1 154-1168.
3. WHO guide to cost-effectiveness analysis Geneva: WHO 2003.

Jak Pani/Pana zdaniem powinny wyglądać przykładowe, prawidłowo sformułowane cele PPZ z omawianego zakresu? Jakie mierniki efektywności należy zastosować, aby precyzyjnie określić stopień realizacji poszczególnych celów?

Cele:

Zmniejszenie zachorowalności na choroby wywoływane przez określone typy wirusa HPV.

Mierniki efektywności:

Prowadzenie statystycznych badań w wybranych grupach lub całej populacji zaszczepionej w zakresie chorób onkologicznych i nieonkologicznych.

Okres badań powinien być długofalowy z uwagi na to, że spodziewane korzyści pojawiają się po kilkunastu latach.

Czy może Pani/Pan określić wskaźniki służące do monitorowania i ewaluacji , mających zastosowanie w PPZ dotyczących szczepień przeciwko HPV?

Monitorowanie:

Powiązanie systemowe rozpoznań w bazie danych (np. NFZ) dotyczących chorób związanych z HPV z informacją, o przebytym szczepieniu lub braku szczepienia u danej pacjentki.

Można również wykonać oznaczenie miana przeciwciał losowo wybranych grup co kilka lat.

Ewaluacja:

Musi być zgodna z aktualnymi danymi naukowymi i statystycznymi.

Czy może Pani/Pan wskazać optymalny okres realizacji PPZ z zakresu szczepień przeciwko HPV?

Optymalny okres realizacji PPZ powinien być wieloletni.

Jakie koszty jednostkowe powinny składać się na całkowity budżet PPZ z zakresu szczepień przeciwko HPV?

- Koszty zakupu, dystrybucji i podania leków
- Koszty działań edukacyjnych
- Koszty monitorowania i ewaluacji
- Koszty systemowe jak w pozostałych szczepionkach z kalendarza szczepień

Czy znane są Pani/Panu przykłady krajów, w których szczepienia przeciwko HPV finansowane są ze środków publicznych?

- Lancet Glob Health 2014;2:e406-l4 Published online June 10. 2014 „Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PR1ME modelling study".
- Gin Infects Dis. 2018 Jan 18;66(3): 339-345; doi:10.1093/cid/cix/797 „A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries".
- Strony WHO, FDA, CDC.

Czy zgodnie z posiadaną przez Panią/Pana wiedzą, szczepienia przeciwko HPV mają wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy oraz na poziom zachorowalności na inne nowotwory, dla których infekcja HPV stanowi czynnik predysponujący?

1. Najskuteczniejszym sposobem prewencji w rozwoju stanów przedrakowych i raka szyjki macicy jest stosowanie szczepień przeciwko wysokoonkogennym HPV, które mogłyby zapobiec śmierci tysięcy kobiet. Szczepionki dwu i czterowalentne zabezpieczają przed rozwojem raka szyjki macicy w prawie 70%, a protekcja szczepionki dziewięciowalentnej sięga 90%. Wyniki badania III fazy z 7-letnią obserwacja, przeprowadzonego u 5747 kobiet powyżej 25 roku życia - VIVIANE - wykazały, że szczepionka dziewięciowalentna może zmniejszyć ryzyko raka szyjki macicy o 73% (w porównaniu z 63% przy użyciu starszych szczepionek) i obniżyć śmiertelność całkowitą o 49% (w porównaniu z 43% dla starszych typów szczepionek). (Artykuł: Nowe strategie w prewencji i leczeniu raka szyjki macicy Current Gynecologic Oncology nr 4(17) Volume 15).

2. VIVIANE Study Group Lancet Infect Dis 2016; 16:1154-1168
3. American Society of Clinical Oncology statement: Human papillomavirus vaccination for cancer prevention. J. Clin Oncol 2016;34:1803-1812.

4 [redacted]

Argumenty przemawiające za finansowaniem

„Programy polityki zdrowotnej z zakresu szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) finansowane ze środków publicznych powinny być wdrażane w Polsce, przede wszystkim jako. Dotychczasowe badania etiologii raka szyjki macicy jednoznacznie wskazują, że przyczyną raka szyjki macicy są przetrwałe infekcje wirusem brodawczaka ludzkiego [1, 2]. Rak szyjki macicy nie jest jedynym nowotworem, którego etiologia związana jest z zakażeniami HPV: rak jamy ustnej i gardła, odbytu, pochwy, sromu i prącia są nowotworami, które również mają etiologię wirusową. Oszacowany udział nowotworów zależnych od infekcji HPV (tab. 1) wskazuje, że szczepienia mogłyby zapobiec znacznej części zachorowań na te nowotwory.

Tabela 1. Udział raków przypisanych zakażeniu HPV [3]

Nowotwór/stan przedrakowy	Najniższe-najwyższe oszacowanie udziału w przeglądzie literatury
Dysplazja szyjki macicy i rak in situ	72-80%
Rak szyjki macicy	71-95%
Dysplazja sromu i rak in situ	73-100%
Rak sromu	31-100%
Dysplazja pochwy i rak in situ	60-100%
Rak pochwy	52-89%
Dysplazja i rak in situ odbytu	63-98%
Rak odbytu	83-100%
Dysplazja i rak in situ prącia	52-81%
Rak prącia	52-81%
Rak części ustnej gardła	40-89%

W Polsce roczną liczbę zachorowań na nowotwory HPV-zależne można oszacować na 3269 u kobiet i 546 u mężczyzn (łącznie 3815 zachorowań).

Szczepienie może zapobiec w przyszłości nie tylko zgonom, ale również zachorowaniom z powodu tych nowotworów".

Argumenty przeciw finansowaniu

„Jedynym aspektem, który można byłoby tu rozpatrywać jest stosunkowo krótki okres obserwacji (szczepionka została dopuszczona przez FDA w 2006 roku) długoletnich skutków indywidualnych (np. czas utrzymywania się odporności)
i populacyjnych tego szczepienia (spadek umieralności istotnie większy niż wynikający z dotychczasowego trendu)".

Do jakiej populacji docelowej powinien być skierowany wzorcowy program polityki zdrowotnej (PPZ) w zakresie szczepień przeciwko HPV?

Program powinien być ogólnopolski i skierowany do dziewcząt i chłopców w wieku 12-13 lat. Badania wskazują, że wiek inicjacji seksualnej w Polsce waha się między 13,5-16,8 lat [4,5], a szczepienie powinno być skierowane do populacji niezakażonej, najlepiej przed inicjacją seksualną. W wielu krajach postuluje się szczepienie osób starszych (nawet do 26 roku życia) , o ile nie są nosicielami wirusa HPV.

Jakie szczepienia powinny zostać zastosowane w ww. populacji docelowej w ramach PPZ?

W Polsce dostępne są następujące szczepionki:

1. Szczepionka 2-walentna skierowana przeciw typom HPV-16 i HPV-18 (adiuwant AS04; rejestracja dla osób powyżej 9 roku życia),
2. Szczepionka 4-walentna skierowana przeciw typom HPV 16, HPV-18, HPV-6 i HPV-11 (adiuwant sole glinu; rejestracja dla osób powyżej 9 roku życia),
3. Szczepionka 9-walentna skierowana przeciw typom HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (adiuwant sole glinu; rejestracja dla osób powyżej 9 roku życia).

Schematy dawkowania zostały opisane przez producentów szczepionek:

1. Szczepionka 2-walentna – osoby w wieku 9-14 lat 2 dawki w schemacie 0, 6 miesięcy; osoby powyżej 15 roku życia 3 dawki w schemacie 0, 1, 6 miesięcy,
2. Szczepionka 4-walentna – osoby w wieku 9-13 lat 2 dawki w schemacie 0, 6 miesięcy; osoby w wieku 14 i więcej lat 3 dawki w schemacie 0, 2, 6 miesięcy,
3. Szczepionka 9-walentna – osoby w wieku 9-14 lat 2 dawki w schemacie 0, 5-13 miesięcy; 3 dawki w schemacie 0, 2, 6 miesięcy.

Ze względu na udowodnioną skuteczność stosowania 2-dawkowego schematu szczepień zastosowany powinien zostać zastosowany ten schemat szczepień w ramach programu polityki zdrowotnej. W Polsce około 80% zakażeń wirusami HPV jest związanych z typami 16 i 18, dodatkowe 12% z typem 45. Wobec tego wydaje się, że należy uwzględnić przede wszystkim cenę szczepionki, jaką można wynegocjować z producentami. Ze względu na wiek osób, które poddane zostałyby szczepieniu, szczepienie powinno być wykonywane u lekarza pediatry lub u lekarza rodzinnego.

Jakie dodatkowe interwencje mogą towarzyszyć szczepieniom realizowanym w ww. populacji docelowej w ramach PPZ?

Szczepieniom mogłyby towarzyszyć informacje o innych programach profilaktyki zdrowotnej skierowanych do populacji matek (np. programach badań przesiewowych, przede wszystkim w kierunku wykrycia raka szyjki macicy). Można rozważyć również przekazanie informacji dotyczącej szkodliwości palenia tytoniu i możliwościom interwencji (młode kobiety są grupą, która jest najmniej wrażliwa na interwencję antytytoniową).

Czy może Pani/Pan wskazać dowody naukowe popierające zasadność realizacji szczepień ochronnych przeciwko HPV? Jaka jest trwałość odpowiedzi immunologicznej w populacji osób zaszczepionych (jak długo utrzymuje się efekt szczepień)?

Podsumowanie badań naukowych dotyczących oceny zasadności szczepień przedstawione zostały w pkt. 10. W ponad 20 krajach europejskich szczepienia przeciwko HPV zastały wprowadzone do kalendarza szczepień jako szczepionka bezpłatna dla osób objętych publiczną ochroną zdrowia).W 65% krajów stosuje się dwie dawki w schemacie 0, 6 miesięcy[14].

Ocena trwałości odpowiedzi immunologicznej jest ograniczona do 10-11 lat (szczepionka weszła do powszechnego użytku w 2006 roku). W artykule podsumowującym pierwszą dekadę szczepień przeciwko wirusowi HPV wykazano 91% skuteczność szczepionki Cervarix w 7-letniej obserwacji u kobiet starszych ni z 25 lat [15]. W artykule oceniającym szczepionkę 9-walentną wykazano skuteczność szczepionki u osób obserwowanych do szóstego roku od zaszczepienia. 10-letnia ocena odpowiedzi immunologicznej mężczyzn zaszczepionych 4-walentną szczepionką przeciw HPV wykazała u ponad 90% utrzymanie się seropozytywności dla wszystkich typów wirusa (6/11/16/18) [16].

Jak Pani/Pana zdaniem powinny wyglądać przykładowe, prawidłowo sformułowane cele PPZ z omawianego zakresu? Jakie mierniki efektywności należy zastosować, aby precyzyjnie określić stopień realizacji poszczególnych celów?

Cele:

Celem nadrzędnym programu jest zmniejszenie liczby zachorowań i zgonów z powodu raka szyjki macicy w Polsce. Cel ten można zrealizować w perspektywie około 30-40 lat od rozpoczęcia programu szczepień skierowanego do całej populacji osób w wieku około 10-14 lat.

Celem pośrednim, w przypadku realizacji programu przez ministra, jest wprowadzenie obowiązkowych szczepień przeciwko zakażeniom HPV.

Celem pośrednim, w przypadku realizacji programu przez jednostki samorządu terytorialnego, jest wyszczepienie jak największej liczby osób w każdej kohorcie urodzeniowej w wieku 10-14 lat.

Mierniki efektywności:

1. Ilość roczników urodzeniowych (program realizowany przez jednostki samorządu terytorialnego);
2. Czas trwania programu - zapewnienie ciągłości szczepień w czasie (program realizowany przez jednostki samorządu terytorialnego);
3. Odsetek populacji objętej szczepieniami w każdej kohorcie urodzeniowej w wieku 10-14 lat;
4. Liczba i odsetek zaszczepionych w każdym roczniku urodzeniowym w danej jednostce samorządu terytorialnego;
5. Jeżeli zaproszenia lub akcja informacyjna była kierowana do określonej grupy rodziców, to należy ocenić odsetek uczestniczących w odniesieniu do tych grup;

6. Jeżeli JST podpisują umowy na realizację ze świadczeniodawcami, to należy ocenić odsetek zaszczepionych przez poszczególnych świadczeniodawców w stosunku do liczby osób potencjalnie mogących wziąć udział w szczepieniach (będących pod opieką danego świadczeniodawcy);
7. Cena szczepionki – jeżeli JST planuje taki program, to wydaje się, ze ma lepszą pozycję negocjacyjną niż poszczególni świadczeniodawcy.

Czy może Pani/Pan określić wskaźniki służące do monitorowania i ewaluacji , mających zastosowanie w PPZ dotyczących szczepień przeciwko HPV?

Monitorowanie:

1. Zgłaszalności w kolejnych okresach prowadzenia programu (np. pół rocznych);
2. Zgłaszalności w zależności od źródła pozyskania informacji przez opiekunów osób szczepionych
3. Jakości świadczeń w programie (np. ankieta satysfakcji dla rodziców) w określonych interwałach czasowych u losowo wybranych świadczeniodawców;
4. Odsetka odmów (np. ankieta);
5. Rejestracja działań niepożądanych;
6. Rejestr osób zaszczepionych (w przypadku realizacji programu przez ministra).

Ewaluacja:

Ewaluacji w czasie powinny podlegać wszystkie monitorowane wskaźniki, tak aby zapewnić maksymalnie sprawne zrealizowanie założonych celów pośrednich. W przypadku ewaluacji programu realizowanego w całym kraju konieczna jest ocena wskaźników na poziomie regionalnym (np. wojewódzkim, powiatowym). Ewaluacja powinna odbywać się w stosunkowo krótkich odstępach czasowych (1/2-1 rok), tak aby możliwe były działania naprawcze. Poza ewaluacją należy wdrożyć zarządzanie zmianą, czyli każdy program powinien zawierać możliwość jego modyfikacji (np. jeżeli w pierwszym półroczu zgłaszalność będzie niska należy rozważyć poprawę działań informacyjnych). Ewaluacja powinna zawierać również ocenę efektywności kosztowej na zakończenie programu.

Czy może Pani/Pan wskazać optymalny okres realizacji PPZ z zakresu szczepień przeciwko HPV?

Realizacja programu powinna być ciągła i obejmować całe kolejne roczniki urodzeniowe dziewcząt i chłopców, tak aby zapewnić w przyszłości pełne wyszczepienie polskiej populacji. W przypadku jednostek samorządu terytorialnego promować należy programy wieloletnie obejmujące całe roczniki urodzeniowe.

Jakie koszty jednostkowe powinny składać się na całkowity budżet PPZ z zakresu szczepień przeciwko HPV?

Budżet programu zdrowotnego realizowanego przez ministra (na poziomie ogólnopolskim) powinien uwzględniać następujące koszty:

- organizacja kampanii informacyjnej i promującej szczepionkę skierowanej do rodziców,
- koszt przygotowania i rozpowszechnienia wytycznych programu dla lekarzy szczepiących,
- jednostkowy szczepionki (wszystkich dawek),
- gromadzenia danych do monitorowania programu (rejestr zaszczepionych),
- ewaluacji programu,
- zarządcze programu.

Na poziomie jednostek samorządu terytorialnego można zrezygnować z prowadzenia lokalnego rejestru szczepień, niemniej jednak należy sporządzać imienne wykazy (niezbędne do ewaluacji zasadniczego celu programu polityki zdrowotnej z zakresu szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego – koszt gromadzenia i przechowywania tych danych).

Czy znane są Pani/Panu przykłady krajów, w których szczepienia przeciwko HPV finansowane są ze środków publicznych?

Wprowadzony narodowy program szczepień (stan na wrzesień 2013): Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Bhutan, Brunei, Darussalam, Kanada, Wyspy Coocka, Czechy, Dania, Fiji, Francja, Niemcy, Grecja, Islandia, Irlandia, Izrael, Włochy, Japonia, Kiribati, Łotwa, Lesotho, Luxembourg, Malaysia, Wyspy Marshalla, Meksyk, Micronezja, Holandia, Nowa Zelandia, Palau, Panama, Paragwaj, Portugalia, Rwanda, San Marino, Singapore, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Macedonia, , Trinidad i Tobago, Uganda, Wielka Brytania, USA, Urugwaj; częściowo wprowadzony program szczepień: Brazil, Kiribati, Uganda [6].

Przykładowe schematy narodowych programów szczepień:

Australia (obowiązkowe) - 2007-2017 Gardasil 4

od 2018 Gardasil-9 : 12-13 lat dla obu płci wykonywane w szkołach w ramach medycznej opieki szkolnej; 14-19 lat bezpłatne w ramach opieki zdrowotnej w wybranych ośrodkach. Dawkowanie: 12-14 lat dwie dawki, 15-19 lat trzy dawki [8].

Szwecja (refundacja, nieobowiązkowe) –Szczepienie wykonywane przez pielęgniarkę szkolną

W latach 2010-2014 – dla dziewcząt urodzonych w 1999 roku lub później podczas 5-6 roku nauki szkolnej; 3 dawki. Preparat Gardasil

Od 2015 – dla dziewcząt w wieku 10-12 lat 2 dawki, dla dziewcząt powyżej 13 lat 3 dawki

W 2016 roku wyszczepienie rocznika urodzonych w 2016 roku wynosiło ponad 70% [9].

Łotwa (obowiązkowe) – od 2010, dziewczęta w wieku 12 lat, 3 dawki. Wyszczepienie: dla rocznika 1998 47,4% (pierwsza dawka); dla rocznika 1999 61,4% (pierwsza dawka) i 60,6% (całkowite wyszczepienie) [10].

Austria (nieobowiązkowe, bezpłatne) – od 2013 roku szczepienie wykonywane w szkole w 4 roku nauki u dzieci obu płci (9 lat) w ramach programu szczepień szkolnych; bezpłatne szczepienia do 12 roku życia w publicznych przychodniach i szpitalach, 2 dawki. Dla osób w wieku 13-15 lat częściowo refundowane. Dwie dawki.

Czechy (nieobowiązkowe, bezpłatne) – 2012-2014 3 dawki,

Od 2014 – dwie dawki (Cervarix). Refundacja obejmuje wyłącznie osoby, które pierwszą dawkę otrzymały między 13 a 14 rokiem życia.

Od 2017 roku program obejmuje obie płcie [11].

W wielu krajach dostępność informacji stosowanej szczepionce jest ograniczona.

Programy szczepień w Europie (stan na 2015) przedstawiono w poniższej tabeli:

Kraj	**Typ programu**	**Wiek szczepień [lata]**	**Pokrycie szczepieniami populacji : kohorty urodzeniowe**
Austria	Oportunistyczny	>9 (przed inicjacja seksualną)	
Belgia	Oportunistyczny/ zorganizowany	12-13	Oportunistyczny (2009) kohorta 1995 - 37% Szkoły podstawowe (2011) kohorta 1998 - 83%
Bułgaria	Zorganizowany (lekarze rodzinni)	12	
Czechy	Oportunistyczny (publiczna ochrona zdrowia)	13	(2017) 65,8%
Dania	Zorganizowany (lekarze rodzinni)	12	(2009) C 1996:79%
Finlandia	Zorganizowany (szkoły)	11-12	(2008) C1994:29%
Francja	Oportunistyczny	11-14	
Niemcy	Oportunistyczny	12-17	
Grecja	Oportunistyczny/ zorganizowany	12-15	
Irlandia	Zorganizowany (szkoły)	12-13	
Islandia	Zorganizowany (szkoły)	12	
Włochy	Zorganizowany (ochrona zdrowia)	11	(2011) C1997:66%
Litwa	Zorganizowany (ochrona zdrowia)	12	(2012) 53%
Luxemburg	Oportunistyczny	12-13	(2009) 17%
Malta	Zorganizowany (ochrona zdrowia)	12	(2013) 88%
Holandia	Zorganizowany (ochrona zdrowia)	12	(2012) C1997:56%
Norwegia	Zorganizowany (szkoły)	12	(2011) C1997: 63%
Portugalia	Zorganizowany (ochrona zdrowia)	13	(2009) 81%
Rumunia	Zorganizowany (szkoły)	12	

Słowenia	Zorganizowany (szkoły)	11-12	(2011) 55%
Wielka Brytania	Zorganizowany (szkoły)	12-13	80%
Hiszpania	Zorganizowany (ochrona zdrowia)	11-14 (w zależności od regionu)	(2009) 77%
Szwecja	Zorganizowany (szkoły)	10-12	(2013) C2000-C2001:82%

Czy zgodnie z posiadaną przez Panią/Pana wiedzą, szczepienia przeciwko HPV mają wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy oraz na poziom zachorowalności na inne nowotwory, dla których infekcja HPV stanowi czynnik predysponujący?

Dowody naukowe uzasadniające tezę o zmniejszeniu ryzyka występowania raka szyjki macicy u kobiet oraz ryzyka raka jamy ustnej i gardła, raka odbytu, raka sromu, pochwy i prącia u osób zaszczepionych przeciwko HPV zostały przedstawione w przeglądzie systematycznym opublikowanych badań w czasopiśmie *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR) [12].

Podstawowe źródło informacji dla autorów stanowiły bazy MEDLINE, *Cochrane Central Registry of Controlled Trials* i *Embase* według stanu na koniec 2018 roku. Analiza została przeprowadzone według metodologii GRADE. Do analizy włączono 26 badań klinicznych (trials), w których uczestniczyło 73428 kobiet w wieku 15-26 lat. Analiza zawiera ocenę na podstawie badań szczepionki 1-walentnej, 2-walentnej i 4-walentnej.

Główne wyniki:

U kobiet z negatywnym testem w kierunku onkogennych wirusów wysokiego ryzyka (hrHPV-):

Szczepienie (bez względu na szczepionkę) kobiet między 15 a 26 rokiem życia (vs placebo) zmniejsza ryzyko zależnych od zakażenia wirusem HPV 16 i 18:

- CIN2 + z 164 do $2/10^4$ (RR=0,01 (CI: 0 - 0,05)),
- CIN3 + z 70 do $0/10^4$ (RR=0,01 (CI: 0,00-0,10),
- gruczolakorak in situ (AIS) z 9 do $0/10^3$ (RR 0,10 (CI: 0,01-0,82; umiarkowanie pewne dowody).

Szczepionki przeciw HPV zmniejszają ryzyko wystąpienia (bez względu na typ wirusa onkogennego):

- CIN2 + z 287 na $106/10^4$ (RR=0,37 (CI: 0,25-0,55; wysoka pewność),
- gruczolakorak in situ z $10/10^4$ do $0/10^4$ (RR=0,1 (CI: 0,01-0,76; umiarkowanie pewne dowody).

Spadek ryzyka jest w tym wypadku zależny od walentności szczepionki:

- dwuwalentna: RR=0,08 (CI: 0,03-0,23, wysoka pewność),
- czterowalentna: RR=0,54 (CI: 0,35-0,82); umiarkowanie pewne dowody).

U kobiet z negatywnym testem w kierunku onkogennych wirusów typu 16 i 18 szczepionki zmniejszają ryzyko:

- CIN2+ z $113/10^4$ do $6/10^4$ (RR=0,05 (CI:0,3-0,10) dla kobiet w wieku 15-26,
- CIN2+ z $45/10^4$ do $14/10^4$ (RR=0,03 (CI:0,11-0,81); umiarkowanie pewne dowody) dla kobiet w wieku 24 i więcej lat,
- CIN2+ z $231/10^4$ do $95/10^4$ u młodszych kobiet (RR=0,41 (CI:0,32-0,52),
- związane z zakażeniem HPV 16/18 - CIN2+ (RR= 0,05 (CI: 0,02-0,14; wysoka pewność); gruczolakorak in situ (RR=0,09 (CI: 0,01-0,72), umiarkowanie pewne dowody).odstawie badań szczepionki 1-walentnej, 2-walentnej i 4-walentnej.

Bez względu na status obecności DNA wirusa HPV zmniejszają ryzyko:

- CIN2+ związane z HPV16/18 z $341/10^4$ do $157/10^4$ (RR=0,46 (CI: 0,37-0,57), wysoka pewność),
- Gruczolakorak in situ związany z HPV16/18 z $14/10^4$ do $5/10^4$ (wysoka pewność),
- CIN2+ (każde, nie tylko HPV 16/18-zależne) z $559/10^4$ do $391/10^4$ (RR=0,070 (CI: 0,58-0,85), wysoka pewność),
- Gruczolakorak in situ (każdy, nie tylko HPV 16/18-zależny) z $17/10^4$ do $5/10^4$ (RR=0,32 (CI:0,15-0,67), wysoka pewność).

Spadek ryzyka CIN2+ (każde, nie tylko HPV 16/18-zależne) jest zależny od walentności szczepionki:

- dwuwalentna: RR=0,55 (CI: 0,43-0,71),

	• czterowalentna: RR=0,81 (CI: 0,69-0,96); umiarkowanie pewne dowody). U kobiet szczepionych między 24 a 45 rokiem życia szczepienie nie zmniejsza ryzyka CIN2+ (szczepionka dwuwalentna RR=0,74 (CI: 0,52-1.05); szczepionka czterowalentna RR=1,04 (CI: 0,83-1,30). W przeglądzie omówiona zostały również działania niepożądane. Ich występowanie było podobne w grupie badanej (656/10^4) i kontrolnej (656/10^4) (RR+0,98 (CI:0,92-1,05), wysoka pewność). Umieralność była nieistotnie wyższa w grupie badanej (14/10^4 vs 9/10^4) (RR=1,28 (CI:0,85-1,98), niska pewność). W badaniu nie oceniano przyczyny ani okoliczności zgonu. W analizie nie wykazano związku między szczepieniem a występowaniem poronień (RR=0.88 (CI:0,68-1,14), wysoka pewność). Nie wykazano również związku między szczepieniem a częstością występowania wrodzonych anomalii rozwojowych. *Inne* 1. Anonymous. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1995;94:1–379. 2. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002;2:342–350 3. Östensson, Ellinor et al. “The Economic Burden of Human Papillomavirus-Related Precancers and Cancers in Sweden.” Ed. Margaret McLaughlin-Drubin. PLoS ONE 12.6 (2017): e0179520. PMC. Web. 10 Sept. 2018. 4. http://www.imid.med.pl/images/do-pobrania/Zdrowie_i_zachowania_zdrowotne_www.pdf 5. http://www.biba.ibe.edu.pl/items/show/9 6. http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/decision_implementation/en/ 7. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat profilaktyki raka gruczołowego szyjki macicy. Ginekol Pol. 2008, 79, 710-714. 8. http://www.hpvvaccine.org.au/ 9. https://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/statistik-uppfoljning/vaccinationsstatistik/hpv/hpv-statistik-2016-till-webbsida.pdf 10. http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/LVA.pdf 11. http://www.onconet.cz/res/file/aktuality/annex1-hpv-vaccination-availability.pdf 12. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069. 13. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines – A review of the first decade. Gynecologic Oncology 2017: 146; 196-204 14. Goldstone S, Giuliano A, Palefsky J et al. Long-term effectiveness and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine in young men: 10-year end-of study analysis. Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl (May 20 2018) 1553-1553. 15. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trialwww.thelancet.com Vol 390 November 11, 2017. 16. Brotherton JML, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018; 47:42–58.
5	**Prof. dr hab. Joanna Narbutt - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii [Zal 6]**
	Argumenty przemawiające za finansowaniem Zakażenia genitalnymi typami wirusów HPV wywołują różnego typu zmiany chorobowe, w tym przednowotworowe i nowotworowe na błonach śluzowych narządów płciowych oraz w innych okolicach ciała. Najpoważniejszą konsekwencją zdrowotną jest rozwój raka szyjki macicy na podłożu infekcji HPV. Jest to drugi co do częstości występowania nowotwór złośliwy u kobiet. Wg danych piśmiennictwa zakażenie genitalnymi typami HPV występuje przejściowo u około 50% aktywnych seksualnie osób. Dane z piśmiennictwa wskazują, że w 95% w zmianach typu raka szyjki macicy obecny są wirusy HPV wysokiego ryzyka, tj. HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58 i -35. Największy związek z rakiem szyjki macicy wykazują HPV 16 oraz HPV 18, które są odpowiedzialne za ponad 70% wszystkich przypadków tego nowotworu i większość przypadków śródnabłonkowych zmian przednowotworowych wysokiego stopnia (*high-grade lesions*) szyjki macicy, sromu, pochwy, odbytu i prącia (odpowiednio: CIN 2/3, VIN2/3, VaIN 2/3, AIN2/3 i PIN2/3). Onkogenne typy HPV

	związane są także z patogenezą dużego odsetka tzw. raków głowy i szyi (*head and neck cancer*). Ponadto wirusy HPV 6 i HPV 11 są odpowiedzialne za ponad 90% przypadków brodawek płciowych i brodawek w okolicy odbytu oraz dużą część zmian brodawczakowatych w jamie ustnej, gardle i krtani. Uważam, że populacyjne szczepienia dzieci i młodzieży spowodują znaczny spadek zachorowań na choroby związane z zakażeniami genitalnymi typami HPV. Kolejne argumenty za wprowadzeniem szczepień: 1. zła sytuacja epidemiologiczna w Polsce w zakresie zapadalności i umieralności z powodu raka szyjki macicy. 2. wysoka skuteczność szczepionek u osób nie zakażonych HPV (przed inicjacją seksualną). 3. wysokie bezpieczeństwo szczepionek. 4. zalecenia WHO wprowadzenia szczepień przeciw HPV do krajowych programów szczepień.
	<u>*Argumenty przeciw finansowaniu*</u> W świetle danych z piśmiennictwa i prowadzonych badań trudno znaleźć jest argumenty przeciwko wdrożeniu tych szczepień. Szczepienia obecnie dostępne są bezpieczne, nie są związane z istotnymi działaniami niepożądanymi. Argumentem „przeciw" może być koszt szczepionek.
	Do jakiej populacji docelowej powinien być skierowany wzorcowy program polityki zdrowotnej (PPZ) w zakresie szczepień przeciwko HPV? Proponuję, aby podobnie do większości krajów Europy szczepienia przeciw HPV stosować u dzieci i/lub młodzieży w wieku 12-15 lat (wiek poniżej inicjacji seksualnej). *Jakie szczepienia powinny zostać zastosowane w ww. populacji docelowej w ramach PPZ?* Obecnie proponowana jest 9-walentna szczepionka. *Jakie dodatkowe interwencje mogą towarzyszyć szczepieniom realizowanym w ww. populacji docelowej w ramach PPZ?* W trakcie szczepień można zaproponować badanie ginekologiczne celem stwierdzenia/wykluczenia obecności zmian chorobowych okolic narządów płciowych. *Czy może Pani/Pan wskazać dowody naukowe popierające zasadność realizacji szczepień ochronnych przeciwko HPV? Jaka jest trwałość odpowiedzi immunologicznej w populacji osób zaszczepionych (jak długo utrzymuje się efekt szczepień)?* 1. Ng, S. S., Hutubessy, R., & Chaiyakunapruk, N. (2018). Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. Vaccine 2018; 36: 2529-2544. 2. Sabeena, S., Bhat, P. V., Kamath, V., & Arunkumar, G. (2018). Global human papilloma virus vaccine implementation: An update. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2018; 44: 989-997. 3. Sabeena, S., Bhat, P. V., Kamath, V., Bhat, S. K., & Nair, S. (2017). Community-based prevalence of genital Human Papilloma Virus (HPV) infection: a systematic review and meta-analysis. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 18(1), 145. *Jak Pani/Pana zdaniem powinny wyglądać przykładowe, prawidłowo sformułowane cele PPZ z omawianego zakresu? Jakie mierniki efektywności należy zastosować, aby precyzyjnie określić stopień realizacji poszczególnych celów?* <u>Cele:</u> zmniejszenie częstości występowania raka szyjki macicy. <u>Mierniki efektywności:</u> zmniejszenie kosztów diagnostyki profilaktycznej i terapii już rozpoznanego raka szyjki macicy. *Czy może Pani/Pan określić wskaźniki służące do monitorowania i ewaluacji , mających zastosowanie w PPZ dotyczących szczepień przeciwko HPV?* <u>Monitorowanie:</u> Po wdrożeniu szczepień, w następstwie kilku - kilkunastu lat spodziewamy się zmniejszenia liczby raka szyjki macicy. <u>Ewaluacja:</u> Jw. *Czy może Pani/Pan wskazać optymalny okres realizacji PPZ z zakresu szczepień przeciwko HPV?* Po wdrożeniu programu, powinien być on stale kontynuowany.

	Jakie koszty jednostkowe powinny składać się na całkowity budżet PPZ z zakresu szczepień przeciwko HPV? Badanie kliniczne i podanie szczepionki. *Czy znane są Pani/Panu przykłady krajów, w których szczepienia przeciwko HPV finansowane są ze środków publicznych?* Większość krajów europejskich. *Czy zgodnie z posiadaną przez Panią/Pana wiedzą, szczepienia przeciwko HPV mają wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy oraz na poziom zachorowalności na inne nowotwory, dla których infekcja HPV stanowi czynnik predysponujący?* Zdecydowanie tak. *Sabeena, S., Bhat, P. V., Kamath, V., & Arunkumar, G. (2018). Global human papilloma virus vaccine implementation: An update. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2018; 44: 989-997*.
6	**Prof. dr hab. n. med. Andrzej Witek - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej (woj. śląskie) [Zal 7]**
	Argumenty przemawiające za finansowaniem • niski wskaźnik zaszczepień w Polsce może być spowodowany brakiem możliwości finansowych rodziców na pokrycie wysokich kosztów szczepionki (cena ok. 450 zł za pojedynczą szczepionkę - cykl 3 szczepień 1350zł) • w krajach skandynawskich wprowadzenie obowiązkowego i finansowanego z budżetu szczepienia przeciw HPV umożliwiło obniżenie wskaźnika zachorowalności na raka szyjki macicy • przypuszcza się, że w czasie 20 lat dzięki stosowaniu szczepionki przeciw HPV zachorowalność na raka płaskonabłonkowego zmniejszy się o 76%, a gruczołowego o 95% (opinia PTGP) • oprócz programów szczepień przeciwko HPV istotna będzie szeroko prowadzona edukacja społeczna.
	Argumenty przeciw finansowaniu • niska zgłaszalność na refundowane szczepienia ochronne i badania profilaktyczne (cytologia), • pomimo finansowania przy braku edukacji i kampanii informacyjnych niewielu rodziców zdecyduje się na szczepienie.
	Do jakiej populacji docelowej powinien być skierowany wzorcowy program polityki zdrowotnej (PPZ) w zakresie szczepień przeciwko HPV? • dziewczynki w wieku 11-13 lat, • dziewczynki i kobiety w wieku 13-26 lat, które nie były wcześniej zaszczepione, • chłopcy 9-15 lat. *Jakie szczepienia powinny zostać zastosowane w ww. populacji docelowej w ramach PPZ?* • szczepionka czterowalentna lub dziewięciowalentna - 3 dawki szczepionki w schemacie 0, 2, 6 miesięcy szczepienie po badaniu lekarskim i ustaleniu ewentualnych przeciwwskazań do szczepienia przez lekarza rodzinnego lub ginekologa-położnika, • późniejsze monitorowanie zdrowia zaszczepionych pacjentów. *Jakie dodatkowe interwencje mogą towarzyszyć szczepieniom realizowanym w ww. populacji docelowej w ramach PPZ?* • edukacja społeczna w zakresie zachorowalności na raka szyjki i możliwości profilaktyki dla rodziców i dzieci, • materiały edukacyjne - broszury informacyjne, • spotkania rodziców i dzieci z ginekologami w trakcie trwania nauki szkolnej, • programy informacyjne w radiu i telewizji, • propagowanie diagnostyki cytologicznej u pacjentek do roku od inicjacji seksualnej. *Czy może Pani/Pan wskazać dowody naukowe popierające zasadność realizacji szczepień ochronnych przeciwko HPV? Jaka jest trwałość odpowiedzi immunologicznej w populacji osób zaszczepionych (jak długo utrzymuje się efekt szczepień)?* - trwałość odpowiedzi immunologicznej - szczepionka czterowalentna 12 lat

- Kjaer SK, Nygard M, DillnerJ, et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. Clin Infect Dis 2018; 66:339-45

- Programy szczepień przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka. Aktualne (2012) stanowisko European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

- https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Adolescent- Health-Care/Human-Papillomavirus-Vaccination - June 2017

- Rowhani-Rahbar Al, Alvarez FB, Bryan JT, Hughes JP, Hawes SE, Weiss NS, Koutsky LA.

Evidence of immune memory 8.5 years following administration of a prophylactic human papillomavirus

type 16 yaccine. J Clin Virol. 2012 Mar;53(3):239-43.

- Rekomendacje PTG dotycząca szczepienia przeciwko HPV

Jak Pani/Pana zdaniem powinny wyglądać przykładowe, prawidłowo sformułowane cele PPZ z omawianego zakresu? Jakie mierniki efektywności należy zastosować, aby precyzyjnie określić stopień realizacji poszczególnych celów?

Cele:

1. Zmniejszenie liczby zakażeń onkogennymi typami HPV.
2. Zmniejszenie zachorowalności na raka szyjki macicy.
3. Zwiększenie liczby osób stosujących szczepienia na HPV do co najmniej 50% ogółu populacji.
4. Zwiększenie świadomości społecznej w zakresie czynników ryzyka zachorowalności na raka szyjki macicy, dostępnych metod profilaktycznych i diagnostycznych.
5. Zwiększenie wiedzy personelu medycznego na temat infekcji HPV i jej związku z rozwojem raka szyjki macicy.

Mierniki efektywności:

- współczynniki zachorowalności na raka szyjki macicy u pacjentek uczestniczących w programie w stosunku do ogólnej populacji,
- liczba osób poddanych edukacji oraz liczba osób poddanych szczepieniu w stosunku do ogółu populacji,
- liczba osób poddanych edukacji, które nie zgłosiły się na szczepienie,
- liczba lekarzy POZ, lekarzy rodzinnych i ginekologów-położników oraz pielęgniarek włączonych do realizacji Programu.

Czy może Pani/Pan określić wskaźniki służące do monitorowania i ewaluacji , mających zastosowanie w PPZ dotyczących szczepień przeciwko HPV?

Monitorowanie:

- zgłaszalność uczestników,
- ankieta dotycząca informacji i edukacji na temat szczepienia przeciw HPV.

Ewaluacja:

- stosunek liczby w zaszczepionych do liczby włączonych do Programu,
- stosunek liczby osób, które zachorowały na raka szyjki macicy w stosunku do liczby zaszczepionych,
- stosunek liczby osób, które zachorowały na raka szyjki macicy w stosunku do osób włączonych do Programu,
- ocena poprawy edukacji społeczeństwa na temat zachorowalności, diagnostyki i profilaktyki raka szyjki macicy,
- ocena wiedzy personelu medycznego na temat zachorowalności, diagnostyki i profilaktyki raka szyjki macicy.

Czy może Pani/Pan wskazać optymalny okres realizacji PPZ z zakresu szczepień przeciwko HPV?

Okres realizacji tego PPZ musiał by zostać podzielony na kilka etapów:

- określenie liczby osób zaszczepionych (kilka lat),
- określenie skuteczności edukacji (kilka lat),

	• określenie wpływu na zmniejszenie zachorowalności na raka szyjki macicy analiza wieloletnia nawet do 30-40 lat. *Jakie koszty jednostkowe powinny składać się na całkowity budżet PPZ z zakresu szczepień przeciwko HPV?* - *Czy znane są Pani/Panu przykłady krajów, w których szczepienia przeciwko HPV finansowane są ze środków publicznych?* • Norwegia 1.11.2016 - 1.07.2019 - Cervarix - 3 dawki - kobiety ur. 1992-1996 r., • Francja 11-14 r.ż., • Belgia 10-13 r.ż., • Dania, • Holandia, • Portugalia, • Szwecja, • Szwajcaria. *Czy zgodnie z posiadaną przez Panią/Pana wiedzą, szczepienia przeciwko HPV mają wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy oraz na poziom zachorowalności na inne nowotwory, dla których infekcja HPV stanowi czynnik predysponujący?* Arbyn, M., Xu, L., Simoens, C., & Martin-Hirsch, P. P. (2018). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews, (5). Ozawa, N., Ito, K., Tase, T., Shibuya, D., Metoki, H., & Yaegashi, N. (2017). Lower Incidence of Cervical Intraepithelial Neoplasia among Young Women with Human Papillomavirus Vaccination in Miyagi, Japan. The Tohoku journal of experimental medicine, 243(4), 329-334.
7	**Dr hab. med. Grzegorz Panek - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej (woj. mazowieckie) [Zal 8]**
	<u>Argumenty przemawiające za finansowaniem</u> Wysoka skuteczność szczepień antyHPV w redukcji zachorowań na raka szyjki macicy w kraju o wysokiej zapadalności i umieralności z powodu tego nowotworu. Mała skuteczność populacyjnego programu badań przesiewowych opartych na cytologii z powodu niskiej zgłaszalności.
	<u>Argumenty przeciw finansowaniu</u> Niski poziom partycypacji w programie powszechnych szczepień HPV (<50%) nie spowoduje istotnego spadku liczby zachorowań i zgonów z powodu raka szyjki macicy. Nadal nie potwierdzono populacyjnego spadku zapadalności na inwazyjnego raka szyjki macicy w populacjach objętych powszechnym programem szczepień anty HPV (zbyt młody wiek).
	Do jakiej populacji docelowej powinien być skierowany wzorcowy program polityki zdrowotnej (PPZ) w zakresie szczepień przeciwko HPV? Populacja docelowa to dziewczęta i chłopcy w wieku od 10-11 lat. Programy powszechnych szczepień umożliwiają partycypacje osób w wieku starszym nawet do 16 r.ż. (*catch-up*). *Jakie szczepienia powinny zostać zastosowane w ww. populacji docelowej w ramach PPZ?* Rekomendowaną współcześnie jest szczepionka 9-walentna. Prowadzone w licznych krajach UE programy powszechnych szczepień anty HPV zapoczątkowane ok. 2008-2010r stosują szczepionkę 2 i 4-walentną. Współczesne rekomendacje dawkowania (WHO): 2 dawki dla osób w wieku <15 lat. 3 dawki w wieku>15 lat podane w ciągu 6 m-cy. *Jakie dodatkowe interwencje mogą towarzyszyć szczepieniom realizowanym w ww. populacji docelowej w ramach PPZ?* Interwencje medyczne po szczepieniu HPV są rzadkie. Dane na ten temat dostarcza *European Medicines Agency*. Np. Raport z Irlandii analizujący częstość incydentów wymagających dodatkowej interwencji medycznej wyniosła 648 przypadków na 690 tys. podań szczepionki u 230 tys. kobiet. Najczęściej były to reakcje wczesne – omdlenia, drżenia ustępujące w ciągu 15 min. Inne najczęstsze odczyny to reakcje skórne, bóle i zawroty głowy ustępujące po interwencji lekarza POZ.

Czy może Pani/Pan wskazać dowody naukowe popierające zasadność realizacji szczepień ochronnych przeciwko HPV? Jaka jest trwałość odpowiedzi immunologicznej w populacji osób zaszczepionych (jak długo utrzymuje się efekt szczepień)?

Najbardziej reprezentatywne są rekomendacje Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Rozmaite krajowe rekomendacje są pochodną tych danych. Niedawno minęło 10 lat od wprowadzenia szczepionki HPV do praktyki klinicznej. W skali świata mniej niż 2% populacji docelowej - tj. wiek 10-45 lat zostało zaszczepione. Odsetek ten jest najwyższy (do 50%) w krajach o wysokim dochodzie, w których realizowany jest powszechny program zwalczania raka szyjki macicy. Odsetek zaszczepionych jest znikomy w krajach o niskim dochodzie i jednocześnie najwyższej zapadalności na raka szyjki macicy. Efektywność szczepień mierzona redukcją zachorowań na stany dysplastyczne CIN-2 i 3-H-SIL wynosi ok. 70%, a wyłącznie zmian CIN 3 ok. 90%. Czas trwania immunizacji zależy od wieku kobiety w którym zaszczepiono ją. Maksimum immunizacji po 2 dawkach szczepienia u dziewcząt <15 r.ż. 3 dawki > 15 r.ż. Słabsza immunizacja w przypadku szczepienia kobiet w wieku >25 lat. Czas trwania immunizacji to 9 lat w przypadku HPV 16/18. Nie jest dokładnie określony dla zarejestrowanej w 2014 r. szczepionki 9-walentnej. Badania nad trwałością immunizacji w toku - w różnych grupach wiekowych kobiet. Z uwagi na małe rozpowszechnienie szczepień HPV raport WHO i rekomendacje krajowe PTGiP podkreślają celowość kontynuacji programów badań przesiewowych.

Jak Pani/Pana zdaniem powinny wyglądać przykładowe, prawidłowo sformułowane cele PPZ z omawianego zakresu? Jakie mierniki efektywności należy zastosować, aby precyzyjnie określić stopień realizacji poszczególnych celów?

Cele:

- obniżenie zapadalności i umieralności na inwazyjnego raka szyjki macicy, poprzez znaczący spadek zachorowań na stany przedrakowe – HSIL.

Mierniki efektywności:

- Zdefiniowanie populacji docelowej dla szczepień (czy zgodne ze wskazaniami rejestrowymi czy zmodyfikowane?)
- Monitorowanie uczestnictwa kobiet w programie szczepień. Wg danych odsetek zaszczepionych >50% i towarzyszący spadek zapadalności na stany przednowotworowe może spowodować spadek umieralności na raka szyjki macicy.

Czy może Pani/Pan określić wskaźniki służące do monitorowania i ewaluacji , mających zastosowanie w PPZ dotyczących szczepień przeciwko HPV?

Monitorowanie: rejestr szczepień, ocena odsetka zaszczepionych kolejnych roczników wchodzących w program

Ewaluacja: wskaźniki zapadalności na stany przedrakowe CIN/H-SIL, wskaźnik QALY.

Czy może Pani/Pan wskazać optymalny okres realizacji PPZ z zakresu szczepień przeciwko HPV?

To okres wieloletni związany z wchodzeniem dzieci w wiek kwalifikujący do wejścia w program szczepień.

Jakie koszty jednostkowe powinny składać się na całkowity budżet PPZ z zakresu szczepień przeciwko HPV?

To suma kosztów materiałowych, osobowych związanych z podaniem szczepionki, koszty prowadzenia rejestru szczepionych, monitorowania poziomu immunizacji oraz rejestru ewentualnych działań niepożądanych. Należy też uwzględnić koszty ewentualnych doszczepień w przypadku spadku poziomu immunizacji.

Czy znane są Pani/Panu przykłady krajów, w których szczepienia przeciwko HPV finansowane są ze środków publicznych?

- Wielka Brytania
- Dania
- Hiszpania
- Włochy
- Luksemburg
- Norwegia

  Wiek rozpoczęcia szczepień 1-12 lat z możliwością rozszerzenia do 16 r.ż. szczepionki 2- i 4-walentne, podawane w 2 lub 3 dawkach.

Czy zgodnie z posiadaną przez Panią/Pana wiedzą, szczepienia przeciwko HPV mają wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy oraz na poziom zachorowalności na inne nowotwory, dla których infekcja HPV stanowi czynnik predysponujący?

Udokumentowany wpływ na znaczącą redukcje zachorowań na HPV zależne stany przedrakowe: CIN- H-SIL, VIN, VaIN wynoszącą 70-90%. Kalkulacje matematyczne wykazały, że przy tak dużym spadu zachorowań na

	stany przedrakowe szyjki macicy zapadalność na inwazyjną postać może obniżyć się nawet o 90%. Nie znalazło to jeszcze potwierdzenia w danych epidemiologicznych z uwagi na niewielki odsetek zaszczepionych oraz fakt, że programy powszechnych szczepień anty HPV nawet w najbogatszych krajach trwają mniej niż 10 lat.

6. Analiza kliniczna

6.1. Metodologia wyszukiwania dowodów naukowych

<Przedstawić, w jakim zakresie dane zagadnienie może być ocenione za pomocą metod HTA, jeśli istnieje możliwość oceny HTA – wykonać wyszukiwanie rekomendacji i badań, przedstawiając zasady wyszukiwania i wymieniając przeszukiwane źródła. W tym miejscu powinny zostać opisane kroki prowadzące do selekcji rekomendacji i dowodów naukowych włączonych do opracowania, jak: przeszukane źródła, kryteria włączenia/wykluczenia wg. PICOS, wyniki wyszukiwania oraz selekcji. Strategie wyszukiwania, schemat graficzny etapów wyszukiwania i selekcji w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM, tabele włączonych i wykluczonych publikacji (z podaniem przyczyn wykluczenia) – powinny być umieszczone w rozdziale „Załączniki" na końcu dokumentu – wówczas odpowiednie odesłanie powinno znaleźć się w tekście>

W poszukiwaniu dowodów naukowych przeszukano następujące źródła: *Medline* via *PubMed*, *Embase* via OVID, *Cochrane Library*.

Ze względu na postępujący stan wiedzy oraz dużą liczbę opracowań wtórnych oraz rekomendacji zidentyfikowanych na etapie scoping'u, w opracowaniu uwzględniono dowody naukowe opublikowane w latach 2006-2019. Dodatkowo przeprowadzono ręczne wyszukiwanie dowodów naukowych/rekomendacji w następujących źródłach: TRIP *Database*, G-I-N, strony agencji HTA i towarzystw naukowych *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *UK National Screening Committee* (UK NSC), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *World Health Organization* (WHO), *US Preventive Services Task Force* (USPSTF), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) oraz na innych stronach towarzystw/organizacji naukowych zajmujących się problematyką zakażeń HPV oraz chorób spowodowanych ww. wirusem, jak i zagadnieniem szczepień ochronnych.

Przyjęto następujące kryteria włączenia do niniejszego opracowania:

	Pytanie kliniczne nr 1	**Pytanie kliniczne nr 2**	**Pytanie kliniczne nr 3**
Populacja (P):	dziewczęta, kobiety, płeć żeńska	dziewczęta, chłopcy, nastolatkowie	dziewczęta, chłopcy, rodzice/ opiekunowie prawni
Interwencja (I):	szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (p/HPV)	szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (p/HPV)	edukacja zdrowotna, działania edukacyjne/interwencje w zakresie szczepień ochronnych p/HPV
Komparator (C):	Nie ograniczano.	Nie ograniczano.	Nie ograniczano.
Efekty zdrowotne (O):	zmiany nowotworowe, rak szyjki macicy	zakażenia/infekcje HPV	poziom wiedzy nt. HPV, zgłaszalność na szczepienia, świadomość i postawa w zakresie szczepień p/HPV
Rodzaj badania (S):	przegląd systematyczny, metaanaliza, raport HTA, wytyczne/rekomendacje/konsensus ekspercki, badania pierwotne (RCT), spełniające kryteria włączenia do opracowania, opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w najbardziej aktualnym przeglądzie systematycznym	przegląd systematyczny, metaanaliza, raport HTA, wytyczne/rekomendacje/konsensus ekspercki, badania pierwotne (RCT), spełniające kryteria włączenia do opracowania, opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w najbardziej aktualnym przeglądzie systematycznym	przegląd systematyczny, metaanaliza, raport HTA, wytyczne/rekomendacje/konsensus ekspercki, badania pierwotne (RCT), spełniające kryteria włączenia do opracowania, opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w najbardziej aktualnym przeglądzie systematycznym
Dodatkowe ograniczenia: [język]	j. angielski/polski, *humans*, data publikacji: 2006-2019 r.	j. angielski/polski, *humans*, data publikacji: 2006-2019 r.	j. angielski/polski, *humans*, data publikacji: 2006-2019 r.

15-16.04.2019 przeprowadzono aktualizację strategii wyszukiwania dla wszystkich pytań klinicznych zgodną z przyjętymi kryteriami włączenia do opracowania, dodatkowo 10.05.2019 przeprowadzono wyszukiwanie RCT opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania w najbardziej aktualnym przeglądzie systematycznym dla każdego pytania klinicznego.

Przed przystąpieniem do opracowania strategii wyszukiwania dowodów naukowych, określono kluczowe zagadnienia (pytania kliniczne), które miał obejmować niniejszy raport. Zostały one opracowane w oparciu o założenia zgromadzonych i zaopiniowanych PPZ z zakresu profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka

ludzkiego (HPV). Założenia te zostały opisane w dokumencie „Weryfikacja założeń zgromadzonych projektów programów polityki zdrowotnej z profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)", który stanowi [Zal 1] do raportu. Zadane pytania kliniczne (PK) obejmowały:

PK 1: wpływ szczepień p/HPV na redukcję ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych (w szczególności RSzM) w populacji kobiet

PK 2: wpływ szczepień p/HPV dziewcząt/chłopców na redukcję ryzyka wystąpienia zakażeń HPV w populacji ogólnej

PK3: wpływ edukacji zdrowotnej nt. zakażeń HPV i szczepień p/HPV na wyszczepialność populacji docelowej oraz zwiększenie świadomości dziewcząt/chłopców i ich rodziców/opiekunów prawnych nt. ww. problemu.

Do analizy włączono łącznie 52 publikacji oraz 7 opinie ekspertów klinicznych:

- 44 przeglądów systematycznych/metaanaliz/analiz ekonomicznych
- 8 badań RCT
- 12 rekomendacji.

Ograniczenia analizy szczegółowo opisano w rozdziale 6.5.

6.2. Ocena jakości włączonych badań

Tabela 19. Ocena przeglądów systematycznych narzędziem AMSTAR2

Publikacja	Pytanie 2	Pytanie 4	Pytanie 7	Pytanie 9	Pytanie 11	Pytanie 13	Pytanie 15	Ocena
metaanaliza Arbyn 2018	**Tak**	**Tak**	**Tak**	**Tak**	**Tak**	**Tak**	**Tak**	**Wysoka**
metaanaliza D'Addario 2017	Częściowo tak	**Tak**	**Tak**	Częściowo tak	**Tak**	**Tak**	**Tak**	**Umiarkowana**
metaanaliza Mousavi 2017	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	**Tak**	Nie	**Tak**	Krytycznie niska
metaanaliza Setiawan 2017	Nie	Częściowo tak	Nie	**Tak**	**Tak**	**Tak**	**Tak**	Krytycznie niska
metaanaliza Tejada 2017	Nie	**Tak**	Nie	**Tak**	**Tak**	**Tak**	**Tak**	Krytycznie niska
metaanaliza Brisson 2016	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	**Tak**	Nie	Nie	Krytycznie niska
metaanaliza Coelho 2015	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	**Tak**	Nie	Nie	Krytycznie niska
metaanaliza Donken 2015	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Krytycznie niska
metaanaliza Drolet 2015	Nie	**Tak**	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Krytycznie niska
metaanaliza Sangar 2015	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Krytycznie niska
metaanaliza Couto 2014	Nie	**Tak**	Nie	**Tak**	Nie	**Tak**	Nie	Krytycznie niska
metaanaliza D'Addario 2014	Nie	Nie	Nie	Nie	**Tak**	Nie	Nie	Krytycznie niska
metaanaliza Deleré 2014	**Tak**	**Tak**	Nie	**Tak**	**Tak**	**Tak**	**Tak**	**Niska**

metaanaliza Miltz 2014	Nie	**Tak**	Nie	Nie	**Tak**	Nie	Nie	Krytycznie niska
metaanaliza Fisher 2013	Nie	Częściowo tak	Nie	**Tak**	**Tak**	**Tak**	**Tak**	Krytycznie niska
metaanaliza Malagon 2012*	Nie	Częściowo tak	Nie	**Tak**	**Tak**	Nie	Nie	Krytycznie niska
metaanaliza ReyAres 2012	Nie	**Tak**	Nie	Nie	**Tak**	Nie	Nie	Krytycznie niska
metaanaliza Lu 2011	Nie	**Tak**	Nie	**Tak**	**Tak**	**Tak**	**Tak**	Krytycznie niska
metaanaliza Medeiros 2009	Nie	Częściowo tak	Nie	**Tak**	**Tak**	Nie	Nie	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Harder 2018	**Tak**	**Tak**	Częściowo tak	**Tak**	n.d.	**Tak**	n.d.	**Wysoka**
przegląd systematyczny Kang 2018	Nie	Częściowo tak	Nie	**Tak**	n.d.	**Tak**	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Ng 2018	Nie	**Tak**	Nie	Nie	n.d.	Nie	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Francis 2017	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	n.d.	Nie	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Loke 2017	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	n.d.	Nie	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Radisic 2017*	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	n.d.	Nie	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Garland 2016	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	n.d.	Nie	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Kasting 2016	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	n.d.	Nie	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Madhivanan 2016	Nie	**Tak**	Nie	**Tak**	n.d.	**Tak**	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Ng 2016	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	n.d.	Nie	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Walling 2016	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	n.d.	Nie	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Niccolai 2015	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	n.d.	Nie	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Di Mario 2015	Nie	**Tak**	Nie	**Tak**	n.d.	**Tak**	n.d.	Krytycznie niska

przegląd systematyczny Coles 2014	Nie	Nie	Nie	Nie	n.d.	Nie	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Fu 2014	Nie	Częściowo tak	Nie	**Tak**	n.d.	**Tak**	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Rambout 2014*	Nie	Nie	Nie	Nie	n.d.	Nie	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Hendry 2013*	Nie	**Tak**	Nie	Nie	n.d.	Nie	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Chan 2012	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	n.d.	Nie	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Kessels 2012	Nie	Częściowo tak	Nie	**Tak**	n.d.	**Tak**	n.d.	Krytycznie niska
przegląd systematyczny Young 2010	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	n.d.	Nie	n.d.	Krytycznie niska

Pogrubiono oceny domen na „Tak" oraz publ kacje, które otrzymały ocenę inną niż „Krytycznie niska". * – brak dostępu do dodatkowych materiałów uzupełniających treść publikacji (np. „Appendix", „Supplementary data"). n.d. – „nie dotyczy", nie dokonywano oceny domen krytycznych dotyczących metaanalizy w publ kacjach, w których metaanaliza nie została wykonana. Domeny krytyczne: pytanie 2 – przygotowanie protokołu przed wykonaniem przeglądu systematycznego; pytanie 4 – wszechstronna strategia wyszukiwania; pytanie 7 – lista publikacji wykluczonych na podstawie analizy pełnego tekstu; pytanie 9 – zastosowanie odpowiedniej metody oceny błędu systematycznego; pytanie 11 – dobór właściwej metody dla przeprowadzenia metaanalizy; pytanie 13 – uwzględnienie indywidualnych ocen ryzyka błędu systematycznego uwzględnionych badań; pytanie 15 – uwzględnienie obecności błędu systematycznego publikacji i omówienie jego wpływ na wyniki metaanalizy. Jedno uchybienie w domenie krytycznej oznacza uzyskanie oceny „Niska", zaś dwa lub więcej to ocena „Krytycznie niska". Jeśli w domenach niekrytycznych występują liczne uchybienia, to powodują one obniżenie oceny końcowej.

Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań z grupą kontrolną narzędziem Cochrane Risk of Bias 2.0.

Obszar możliwości wystąpienia błędu systematycznego / Publikacja	(1) Proces randomizacji	(2) Odstępstwa od planowanych interwencji	(3) Brakujące dane dla punktów końcowych	(4) Pomiar punktów końcowych	(5) Selekcja opisanych wyników	Ocena końcowa
RCT Wei 2018 (PK1)	N	N	N	N	N	Niskie ryzyko
RCT Huh 2017 (PK1)	N	N	N	N	N	Niskie ryzyko
RCT Mikamo 2019 (PK2)	N	N	N	N	N	Niskie ryzyko
RCT Tull 2018 (PK3)	N	N	N	N	N	Niskie ryzyko
RCT Zimet 2018 (PK3)	N	N	N	N	N	Niskie ryzyko
RCT Pot 2017 (PK3)	N	N	N	O	N	Pewne obawy
RCT Dixon 2019 (PK3)	N	N	N	N	N	Niskie ryzyko
RCT Dempsey 2018 (PK3)	N	N	N	N	N	Niskie ryzyko

N – niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. low risk); O – pewne obawy odnośnie możliwości wystąpienia błędu systematycznego (ang. some concerns); W – wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (high risk).

6.3. Opis badań włączonych do analizy

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania, opisanego w rozdz. 6.1. do analizy włączono łącznie 44 przeglądy systematyczne i/lub metaanalizy i/lub raporty HTA (Ng 2018, Arbyn 2018, Kang 2018, Harder 2018, D'Addario 2017, Tejada 2017, Suijkerbuijk 2016, Setiawan 2017, Radisic 2017, Ogawa 2017, Mousavi 2017, Loke 2017, Costa 2017, Francis 2017 [dodatkowe wyszukiwanie], Garland 2016, Walling 2016, Madhivanan 2016, Brisson 2016, Kasting 2016, Sinisgalli 2015, Sangar 2015, Niccolai 2015, Drolet 2015, Donken 2015, Di Mario 2015, Coelho 2015, Rambout 2014, Miltz 2014, Fu 2014, Deleré 2014, Couto 2014, Coles 2014, Malagon 2012 [dodatkowe wyszukiwanie], Fisher 2013, Hendry 2013, Seto 2012, Rey-Ares 2012, Chan 2012, Kessels 2012, Lu 2011, Young 2010, Medeiros 2009, Jeurissen 2009, La Torre 2010) dotyczące skuteczności klinicznej, efektywności kosztów i bezpieczeństwa działań w przedmiotowym zakresie.

Tabela 21. Skrótowa charakterystyka badań RCT włączonych do analizy (dla pytania klinicznego nr 1)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Wei 2018[107] **Źródło finansowania:** Merck Sharp & Dohme Corp, będący spółką zależną od Merck & Co., Inc. (Kenilworth, NJ, USA)	**Liczba ośrodków:** wieloośrodkowe (6 ośrodków) **Liczba ramion:** dwa **Randomizacja:** tak (brak opisu metody randomizacji) **Zaślepienie:** tak (uczestnik, badacz) **Typ hipotezy:** wyższość nad placebo **Okres obserwacji:** 30 miesięcy **Interwencja:** Grupa A: szczepionka qHPV (czterowalentna) Grupa B: placebo (roztwór fizjologiczny z adjuwantem) **Protokół:** https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00834106	**Kryteria włączenia:** kobiety w wieku 20-45 lat; od 1-4 partnerów (niezależnie od płci) lub planujące podjąć aktywność seksualną w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania. **Kryteria wykluczenia:** ciąża; brodawki narządów płciowych lub ciężka choroba szyjki macicy w historii pacjenta; wcześniejsze zaszczepienie się przeciwko HPV. **Liczba pacjentów:** Grupa A: 1272 Grupa B: 1243	**Pierwszorzędowy:** powiązane z HPV typów 6/11/16/18 infekcje trwające co najmniej 6 miesięcy, zewnętrzne zmiany narządów płciowych, choroba szyjki macicy. **Pozostałe:** CIN 2/3 powiązane z HPV typów 16/18, gruczolakorak in situ, rak szyjki macicy (określany jako CIN2+) w populacji kobiet 20-45 lat.

[107] Wei, L., Xie, X., Liu, J., Zhao, Y., Chen, W., Zhao, C., ... & Qiao, Y. (2018). 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. Vaccine.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Huh 2017[108] **Źródło finansowania:** Merck & Co, Inc (Kenilworth, NJ, USA)	**Liczba ośrodków:** wieloośrodkowe (105 ośrodków w 18 krajach) **Liczba ramion:** dwa **Randomizacja:** tak (brak opisu metody randomizacji) **Zaślepienie:** tak (osoby badane, personel medyczny, badacze, analitycy danych, patolodzy oceniający próbki) **Typ hipotezy:** równoważność (ang. *non-inferiority*) **Okres obserwacji:** 6 lat **Interwencja:** Grupa A: szczepionka 9vHPV (dziewięciowalentna) Grupa B: szczepionka qHPV (czterowalentna) **Protokół:** https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00543543	**Kryteria włączenia:** kobieta; wiek 16-26 lat; brak wykonania lub tylko prawidłowe wyniki testu Papanicolaou; **Kryteria wykluczenia:** nieprawidłowy wynik biopsji z szyjki macicy w historii pacjenta; dodatni wynik na obecność HPV w historii pacjenta; brodawki narządów rodnych w historii pacjenta; nadużywanie alkoholu lub stosowanie narkotyków; ciężka reakcja alergiczna wymagająca opieki medycznej w historii pacjenta; ciąża; wcześniejsze otrzymanie szczepionki przeciwko HPV lub uczestnictwo w innym badaniu klinicznym dotyczącym HPV; pacjent jest zapisany do innego badania klinicznego; w historii pacjenta znajduje się stosowanie (przeszłe lub obecne) jednego z leków znajdującego się na liście organizatora badania. **Liczba pacjentów:** Grupa A: 5854 Grupa B: 5887	**Pierwszorzędowy:** efektywność eksperymentalna 9vHPV względem qHPV w zapobieganiu skumulowanemu punktowi końcowemu (CIN2, CIN3, choroby sromu, choroby pochwy) powiązane z HPV typów 31, 33, 45, 52, i 58 **Pozostałe:** wszelkie nieprawidłowości cytologiczne powiązane z HPV typów 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, i 58; współczynniki serokonwersji i średnie geometryczne mian przeciwciał wyznaczone z surowicy krwi w kolejnych punktach czasowych począwszy od siódmego miesiąca.

[108] Huh, W. K., Joura, E. A., Giuliano, A. R., Iversen, O. E., de Andrade, R. P., Ault, K. A., ... & Mayrand, M. H. (2017). Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. The Lancet, 390(10108), 2143-2159.

Tabela 22. Skrótowa charakterystyka badań RCT włączonych do analizy (dla pytania klinicznego nr 2).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Mikamo 2019[109] **Źródło finansowania:** Merck Sharp & Dohme Corp	**Liczba ośrodków:** wieloośrodkowe (24 ośrodki zlokalizowane w Japonii) **Liczba ramion:** dwa **Randomizacja:** tak (poprzez system komputerowy, brak szczegółowego opisu procesu) **Zaślepienie:** tak (pacjenci, personel medyczny, badacze) **Typ hipotezy:** wyższość nad placebo **Okres obserwacji:** 36 miesięcy **Interwencja:** Grupa A: qHPV (czterowalentna szczepionka Gardasil) Grupa B: placebo (zawierające adjuwant) **Protokół:** https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01862874	**Kryteria włączenia:** a mężczyzna; 16-26 lat; narodowość japońska; brak dowodów klinicznych na obecność zmian makroskopowych wskazujących na chorobę przenoszoną drogą płciową; klinicznie potwierdzony brak kłykcin kończystych; **Kryteria wykluczenia:** kłykciny kończyste w historii pacjenta; obecność kłykcin kończystych w badaniu klinicznym; wcześniejsze szczepienie przeciwko HPV lub plany zaszczepienia poza badaniem; ciężka reakcja alergiczna wymagająca interwencji medycznej w historii pacjenta; otrzymanie przeciwciał lub produktów krwiopochodnych w ciągu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania lub plany przyjęcia takich preparatów przed 7 miesiącem badania; splenektomia w historii pacjenta; obniżona odporność immunologiczna; infekcja HIV; chłoniak; białaczka; toczeń rumieniowaty układowy; reumatoidalne zapalenie stawów; młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów; nieswoiste zapalenie jelit lub inne schorzenia autoimmunologiczne; terapia immunosupresyjna w ciągu roku przed rozpoczęciem badania, z wyłączeniem wziewnych, donosowych lub miejscowych kortykosteroidów i pewnych schematów ogólnoustrojowych kortykosteroidów; przeciwwskazania do wstrzyknięć domięśniowych; Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu roku przed rozpoczęciem badania. **Liczba pacjentów:** Grupa A: 483 Grupa B: 485	**Pierwszorzędowy:** *Skuteczność* Połączona zapadalność na uporczywe zakażenie HPV typów 6, 11, 16 lub 18 *Bezpieczeństwo* Odsetek uczestników z temperaturą maksymalną ≥37,5°C zgłoszona w karcie szczepienia; Odsetek uczestników ze zdarzeniem niepożądanym w miejscu podania szczepionki odnotowane w karcie szczepienia; Odsetek uczestników z ogólnoustrojowym zdarzeniem niepożądanym; Odsetek uczestników z ogólnoustrojowym zdarzeniem niepożądanym powiązanym ze szczepionką. **Pozostałe:** Połączona zapadalność na uporczywe zakażenie HPV typów 6, 11, 16 lub 18 i choroba (kłykciny kończyste, nowotworzenie śródnabłonkowe, rak prącia, okołoodbytniczy lub kroczowy)

[109] 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.

Tabela 23. Skrótowa charakterystyka badań RCT włączonych do analizy (dla pytania klinicznego nr 3)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Tull 2018[110] **Źródło finansowania:** Victorian Public Sector Innovation Fund	**Liczba ośrodków:** wieloośrodkowe (31 szkół w Australii) **Liczba ramion:** trzy **Randomizacja:** tak (formuła generująca liczby losowe w programie Excel) **Zaślepienie:** tak **Typ hipotezy:** wyższość interwencji nad kontrolą **Okres obserwacji:** do końca roku szkolnego, w którym odbywały się szczepienia **Interwencja:** Grupa A: Wysłanie do rodzica SMS z przypomnieniem o szczepieniu i treścią motywacyjną odwołującą się do problemu zdrowotnego Grupa B: Wysłanie do rodzica SMS z przypomnieniem o szczepieniu i treścią zachęcającą do odpowiedniego zaplanowania dnia Grupa C: Brak wysłania SMS (kontrola) **Protokół:** https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=373602	**Kryteria włączenia:** klasa 7 w australijskim systemie oświaty (12-13 lat); zgoda rodziców na szczepienie **Kryteria wykluczenia:** brak podanego numeru telefonu do rodzica **Liczba pacjentów:** Grupa A: 1 286 Grupa B: 1 269 Grupa C: 1 332	**Pierwszorzędowy:** zaszczepienie przeciwko HPV w ramach szkolnego programu szczepień **Pozostałe:** porównanie skuteczności dwóch treści wysyłanej wiadomości

[110] Tull, F., Borg, K., Knott, C., Beasley, M., Halliday, J., Faulkner, N., ... & Bragge, P. (2019). Short Message Service Reminders to Parents for Increasing Adolescent Human Papillomavirus Vaccination Rates in a Secondary School Vaccine Program: A Randomized Control Trial. Journal of Adolescent Health.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Zimet 2018[111] **Źródło finansowania:** Centers for Disease Control and Prevention, Merck-Regenstrief Program in Personalized Health Care Research and Innovation (project 14)	**Liczba ośrodków:** wieloośrodkowe (5 ośrodków posiadających system Child Health Improvement through Computer Automation) **Liczba ramion:** trzy **Randomizacja:** tak **Zaślepienie:** nie **Typ hipotezy:** wyższość interwencji nad kontrolą **Okres obserwacji:** 12 miesięcy **Interwencja:** Grupa A: automatyczne przypomnienie o szczepieniach Grupa B: automatyczne przypomnienie o szczepieniach uzupełnienie o tekst omawiający zalety przyjęcia szczepionki Grupa C: standardowa opieka bez dodatkowych przypomnień **Protokół:** https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02551887	**Kryteria włączenia:** pracownicy służby zdrowia, którzy mają kontakt z pacjentami w wieku 11-13 lat, pracujący w przychodniach biorących udział w badaniu **Kryteria wykluczenia:** dostawcy leków dla młodzieży **Liczba pacjentów:** Grupa A: 8 lekarzy (liczba pacjentów 124) Grupa B: 11 lekarzy (liczba pacjentów 222) Grupa C: 10 lekarzy (liczba pacjentów 301)	**Pierwszorzędowy:** zaszczepienie dzieci w wieku 11-13 lat przeciwko HPV **Pozostałe:** porównanie skuteczności dwóch wariantów przypomnienia

[111] Zimet, G., Dixon, B. E., Xiao, S., Tu, W., Kulkarni, A., Dugan, T., ... & Downs, S. M. (2018). Simple and elaborated clinician reminder prompts for human papillomavirus vaccination: a randomized clinical trial. Academic pediatrics, 18(2), S66-S71.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Pot 2017[112] **Źródło finansowania:** The Netherlands Organization for Health Research and Development, Netherlands Organization for Scientific Research	**Liczba ośrodków:** jednoośrodkowe **Liczba ramion:** dwa **Randomizacja:** tak (brak opisu metody randomizacji) **Zaślepienie:** nie **Typ hipotezy:** wyższość interwencji nad kontrolą **Okres obserwacji:** 18 miesięcy **Interwencja:** Grupa A: interaktywna strona internetowa stanowiąca narzędzie edukacyjne dla matek dziewczynek w wieku Grupa B: kontrola (brak interwencji) **Protokół:** https://www.trialregister.nl/trial/4795	**Kryteria włączenia:** matki (24-62 lata) dziewczynek urodzonych w 2002 roku (tj. w wieku 12 lat w czasie prowadzenia badania) **Kryteria wykluczenia:** bariera językowa **Liczba pacjentów:** Grupa A: 3995 Grupa B: 4067	**Pierwszorzędowy:** zaszczepienie dziecka przeciwko HPV **Pozostałe:** rozwiązanie konfliktu decyzyjnego przez podjęcie działania przy dostatecznym poziomie wiedzy
Dixon 2019[113] **Źródło finansowania:** Merck–Regenstrief Program in Personalized Health Care Research and Innovation (project 20)	**Liczba ośrodków:** jednoośrodkowe **Liczba ramion:** dwa **Randomizacja:** tak (randomizowane badanie grupowe) **Zaślepienie:** nie **Typ hipotezy:** wyższość interwencji nad kontrolą **Okres obserwacji:** 7 miesięcy **Interwencja:** Grupa A: obejrzenie krótkiego filmu edukacyjnego na tablecie w czasie wizyty w przychodni Grupa B: kontrola (brak interwencji) **Protokół:** brak	**Kryteria włączenia:** rodzice niezaszczepionych dzieci w wieku 11-17 lat **Kryteria wykluczenia:** dziecko otrzymało pełen cykl szczepienia poza badaniem; bariera językowa (brak znajomości angielskiego lub hiszpańskiego) **Liczba pacjentów:** Grupa A: 141 Grupa B: 1455	**Pierwszorzędowy:** zaszczepienie dziecka przeciwko HPV **Pozostałe:** brak

[112] Pot, M., Paulussen, T. G., Ruiter, R. A., Eekhout, I., De Melker, H. E., Spoelstra, M. E., & Van Keulen, H. M. (2017). Effectiveness of a web-based tailored intervention with virtual assistants promoting the acceptability of HPV vaccination among mothers of invited girls: randomized controlled trial. Journal of medical Internet research, 19(9), e312.

[113] Dixon, B. E., Zimet, G. D., Xiao, S., Tu, W., Lindsay, B., Church, A., & Downs, S. M. (2019). An educational intervention to improve HPV vaccination: a cluster randomized trial. Pediatrics, 143(1), e20181457.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Dempsey 2018[114] **Źródło finansowania:** Center for Disease Control and Prevention (grant U01P000801)	**Liczba ośrodków:** wieloośrodkowe (16 ośrodków w mieście Denver w stanie Colorado, USA) **Liczba ramion:** dwa **Randomizacja:** tak (randomizacja grupowa z ograniczeniem współzmiennej, ang. covariate-constrained cluster randomization) **Zaślepienie:** pojedyncze (uczestnik) **Typ hipotezy:** wyższość interwencji nad kontrolą **Okres obserwacji:** 1 rok **Interwencja:** Grupa A: rozszerzenie standardowej opieki o skierowany do lekarzy wieloczynnikowy program zachęcania do szczepień Grupa B: brak interwencji (standardowa opieka) **Protokół:** https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02456077	**Kryteria włączenia:** lekarze rodzinni lub lekarze pediatrzy posiadający co najmniej 400 aktywnych pacjentów przez 2 lata poprzedzające rozpoczęcie badania w wieku 11-17 lat **Kryteria wykluczenia:** brak **Liczba pacjentów:** Grupa A: 8 przychodni (112 lekarzy; 13 767 pacjentów) Grupa B: 8 przychodni (76 lekarzy; 16 186 pacjentów)	**Pierwszorzędowy:** odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli serię szczepień przeciwko HPV **Pozostałe:** odsetek młodzieży otrzymujących szczepionkę MCV4; odsetek młodzieży otrzymujący szczepionkę Tdap; zmiana rekomendacji dostarczyciela usług medycznych odnośnie szczepienia przeciwko HPV; doświadczenia i preferencje rodziców odnośnie sposobu komunikowania się dostarczyciela usług medycznych w zakresie szczepienia przeciwko HPV.

6.4. Wnioski z dowodów skuteczności i bezpieczeństwa

6.4.1. Wyniki włączonych badań wtórnych

<Należy opisać odnalezione dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej i bezpieczeństwa działań wykorzystywanych w danym zagadnieniu>

Tabela 24. Zestawienie odnalezionych dowodów naukowych dot. skuteczności klinicznej szczepień ochronnych przeciwko HPV w zakresie prewencji zmian nowotworowych (w szczególności szyjki macicy) w populacji kobiet

Autor	Metodyka	Wyniki
Arbyn, 2018[115]	**Cel:** ocena szkód i korzyści profilaktycznych szczepień p/HPV w zapobieganiu wystąpienia zmian przedrakowych i infekcji HPV typem 16 i 18 u	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE i *Embase*. Dodatkowo przeszukano rejestry badań klinicznych w celu identyfikacji nieopublikowanych lub trwających badań: www.clinicaltrials.gov, www.isrctn.com, *www.cancer.gov/clinicaltrials.* Dane dot. działań

[114] Dempsey, A. F., Pyrznawoski, J., Lockhart, S., Barnard, J., Campagna, E. J., Garrett, K., ... & O'leary, S. T. (2018). Effect of a health care professional communication training intervention on adolescent human papillomavirus vaccination: a cluster randomized clinical trial. JAMA pediatrics, 172(5), e180016-e180016.

[115] Arbyn, M., Xu, L., Simoens, C., & Martin-Hirsch, P. P. (2018). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews, (5).

	nastoletnich dziewczynek i kobiet. **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od 2002 do czerwca 2017 r. **Populacja:** dziewczynki i kobiety. Wyniki przedstawiono z podziałem na grupy: osoby, które były wolne od wysokoonkogennych typów HPV, od typu 16/18 lub kobiety z/ bez stwierdzonego zakażenia w momencie szczepienia; kobiety w grupie wiekowej 15-26 lat i 25-45 lat; kobiety w zależności od liczby otrzymanych dawek szczepionki; kobiety w zależności od typu otrzymanej szczepionki (mono-, dwu-, czterowalentna). **Interwencja:** szczepionka monowalentna (HPV16; 1-val), dwuwalentna (HPV 16 i 18; 2-val), czetrowalentna (HPV6, 11, 16, 18; 4-val). Wszystkie szczepionki były podawane domięśniowo przez okres sześciu miesięcy. Schemat dawkowania: 1-val i 4-val: 0, 2 i w 6 miesiącu; 2-val: 0, 1 i w 6 miesiącu. **Komparatory:** placebo lub tylko adiuwant szczepionki bez L1 VLP[116]. W badaniach porównujących bezpośrednio (*head-to-head*) szczepionkę 2-val z 4-val, 2-val stanowiła grupę eksperymentalną a 4-val grupę kontrolną. **Punkty końcowe:** <u>Pierwszorzędowe</u>: 1. potwierdzone histologicznie CIN2, CIN3, AIS (*adenocarcinoma-in-situ*) lub bardziej zawansowane stadia związane z typem HPV zawartym w	niepożądanych były wyszukiwane dodatkowo w *www.clinicaltrials.gov* i *http://www.gskclinicalstudyregister.com*. Kryterium włączenia do przeglądu były RCT II i III fazy. Ryzyko błędu systematycznego było oceniane za pomocą narzędzia *Cochrane's „Risk of bias"*. Do przeglądu włączono 26 RCT z łączną liczbą 73 428 uczestniczek (*Sow 2013: African˙2 country trial (ph3,2v), Mugo 2015: African˙3 country trial (ph3,4v), Zhu 2014: Chinese trial (ph3,2v)˙adolescent, Zhu 2014: Chinese trial (ph3,2v)˙mid-adult, Chinese trial (ph3,2v)˙young, Garcia-Sicilia 2010: Co-vaccination˙dTpa˙IPV trial (ph3,2v), Pedersen 2012: Co-vaccination˙HAB trial (Ph3, 2v), Schmeink 2011: Co-vaccination˙HepB trial (ph3, 2v), CVT (ph3,2v), FUT I/II trials (ph3,4v), FUTURE III trial (ph3,4v), FUTURE II trial (ph3,4v), FUTURE I trial (ph3,4v), Ngan 2010: Hong Kong trial (ph3,2v), Medina 2010: Immunobridging(ph3,2v), Bhatla 2010: Indian trial (ph3,2v), Japanese trial (ph2,2v), Yoshikawa 2013: Japanese trial (ph2,4v), Kang 2008: Korean trial (ph2,4v), Kim 2010: Korean trial (ph3,2v), Kim 2011: Korean trial (ph3b,2v), Lim 2014: Malaysian trial (ph3,2v), Wacholder 2010: PATRICIA & CVT (ph3,2v), PATRICIA trial (ph3,2v), Phase2 trial (ph2,1v), Phase2 trial (ph2,2v), Phase2 trial (ph2,4v), VIVIANE trial (ph3,2v)*). **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • W przeglądzie odnotowano ryzyko błędu systematycznego dot. niekompletnych danych dla punktów końcowych (*attrition bias* lub *incomplete outcome data*), w szczególności dotyczących braku kompletnych informacji dla kobiet w średnim wieku. • Porównanie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji i kontrolnej było utrudnione poprzez zastosowanie różnego rodzaju produktów podawanych w grupie kontrolnej zamiast szczepionki p/HPV. **Kluczowe wyniki i wnioski:** We wszystkich badaniach oceniano bezpieczeństwo szczepień w okresie od 6 miesięcy do 7 lat, a w dziesięciu oceniano ochronę przed pojawieniem się stanu przedrakowego w okresie od 3,8 do 8 lat. Wyniki dotyczące wystąpienia raka szyjki macicy nie są dostępne. Większość włączonych uczestniczek była w wieku poniżej 26 lat. W trzech badaniach włączano kobiety pomiędzy 25. a 45. rokiem życia. Ochrona przed zmianami przedrakowymi raka szyjki macicy: 1. Kobiety niezakażone wysokoonkogennymi wirusami HPV Wyniki dla tego porównania były oceniane tylko w młodszych grupach wiekowych (15-25 lat). Szczepienia HPV zmniejszyły ryzyko rozwoju zmian przedrakowych szyjki macicy (CIN2+) związanych z zakażeniem HPV16/18 ze 164 na 10 000 do 2 na 10 000 kobiet (RR [95%CI] = 0,01 [0,00; 0,05]; 23 676 uczestniczek; 3 RCT; wysoka pewność względem oszacowania wyników), zmian CIN3+ z 70 do 0 na 10 000 (RR [95%CI] = 0,01 [0,00;0,1]; 20 215 uczestniczek, 2RCT; wysoka pewność względem oszacowania wyników). Dla zmniejszenia ryzyka AIS była umiarkowana pewność względem oszacowania wyników (redukcja z 9 do 0/10 000; RR [95%CI] = 0,10 [0,01;0,82]; 20 214 uczestniczek, 2 RCT). Okres obserwacji dla powyższych wyników wynosił od 3 do 5 lat. Szczepienia zmniejszyły również ryzyko rozwoju jakichkolwiek zmian przedrakowych: • dla CIN2+: z 287 do 106/10 000 przypadków (RR [95%CI] = 0,37 [0,25; 0,55]; 25 180 uczestniczek; 5 RCT; wysoka pewność względem oszacowania wyników; szczepionka dwu- i czterowalentna; okres obserwacji od 2 do 6 lat), • dla CIN2+: z 285 do 94/10 000 (RR [95%CI] = 0,33 [0,25; 0,43]; 15 884 uczestniczek, 4RCT; wysoka pewność względem

[116]białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych (*virus-like particles* - VLP)

	szczepionce lub jakiekolwiek zmiany chorobowe niezależnie od typu HPV. 2. Inwazyjny rak szyjki macicy. 3. Bezpieczeństwo/ wystąpienie działań niepożądanych. <u>Drugorzędowe</u>: 1. Przypadek infekcji typem szczepionkowym HPV (HPV16, 18; HPV6, 11, 16; HPV18). 2. Trwałe zakażenie (utrzymujące się przez co najmniej sześć miesięcy lub co najmniej 12 miesięcy) typem wirusa HPV zawartym w szczepionce. **Metodyka:** przegląd systematyczny RCT i metaanaliza	oszacowania wyników; szczepionka 2-val; okres obserwacji 3,5-6 lat); dla szczepionki czterowalentnej4-val (okres obserwacji 3,5 roku) z 291 do 166/10 000 (RR [95%CI] = 0,57 [0,44;0,76]; 9296 uczestniczek, 1RCT; umiarkowana pewność oszacowania wyników), • dla CIN3+ (szczepionka 2-val lub 4-val; okres obserwacji 3,5-4 lat): z 109 do 23/10 000 (RR [95%CI] = 0,21 [0,04; 1,10]; 20 719 uczestniczek; 3RCT; umiarkowana pewność oszacowania wyników), • dla CIN3+: z 81 do 6/10 000 (RR [95%CI] = 0,08 [0,03; 0,23]; 11 423 uczestniczek; 2RCT; szczepionka 2-val; okres obserwacji 4 lata; wysoka pewność oszacowania wyników); dla szczepionki 4-val (okres obserwacji 3,5 roku) ze 143 do 77/10 000 (RR [95%CI] = 0,54 [0,36; 0,82]; 9 296 uczestniczek, 1 RCT; umiarkowana pewność oszacowania wyników), • AIS (okres obserwacji 3-5 lat): z 10 do 0/10 000 (RR [95%CI] = 0,10 [0,01;0,76]; 20 214 uczestniczek; 2 RCT; umiarkowana pewność oszacowania wyników). 2. Kobiety niezakażone HPV 16/18 Wpływ szczepień p/HPV na ryzyko rozwoju zmian przedrakowych był zróżnicowany w grupach wiekowych. U kobiet młodszych (15-26 lat) szczepienia zmniejszyły ryzyko rozwoju zmian przedrakowych (CIN2+) związanych z HPV 16/18 z 113 do 6 przypadków na 10 000 kobiet (RR [95%CI] = 0,05 [0,03; 0,10]; wysoka pewność względem oszacowania wyników). U kobiet w wieku 24 lat i starszych zmniejszenie ryzyka rozwoju zmian przedrakowych (CIN2+) związanych z zakażeń HPV 16/18 było mniejsze tj. z 45 do 14/10 000 (RR [95%CI] = 0,30 [0,11; 0,81]; umiarkowana pewność względem oszacowania wyników). Szczepionki p/HPV zmniejszyły ryzyko zmian CIN3+ i AIS związanych z HPV 16/18 u młodszych kobiety (RR [95%CI] = 0,05 [0,02; 0,14] i RR [95%CI] = 0,09 [0,01; 0,72] odpowiednio). Żadne z badań nie mierzyło tych punków końcowych u starszych kobiet. Szczepienia p/HPV zmniejszyły liczbę młodszych kobiet z jakimikolwiek zmianami przedrakowymi CIN2+ z 231 przypadków do 95 na 10 000 (RR [95%CI] = 0,41 [0,32; 0,52]; wysoka pewność względem oszacowania wyników). 3. Wszystkie kobiety z lub bez infekcji HPV U kobiet zaszczepionych pomiędzy 15. a 26. rokiem życia, szczepienia p/HPV zredukowały ryzyko rozwoju zmian przedrakowych CIN2+ związanych z HPV 16/18 z 341 do 157 przypadków na 10 000 (RR [95%CI] = 0,46 [0,37; 0,57]; wysoka pewność względem oszacowania wyników). Podobne zmniejszenie ryzyka obserwowane było dla zmian CIN3+ związanych z HPV 16/18. Liczba kobiet ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia AIS związanego z HPV 16/18 wynosiła: z 14 do 5/10 000. U kobiet zaszczepionych pomiędzy 15. a 26. rokiem życia, szczepienia p/HPV zredukowały ryzyko jakichkolwiek zmian CIN2+ z 559 do 391 przypadków na 10 000 (RR [95%CI] = 0,70 [0,58; 0,85]; wysoka pewność względem oszacowania wyników) i jakichkolwiek AIS z 17 do 5/10 000 (RR [95%CI] = 0,32 [0,15; 0,67]; wysoka pewność względem oszacowania wyników). Zmniejszenie ryzyka jakichkolwiek zmian CIN3+ różniło się w zależności od typu szczepionki tj. dla 2-val RR [95%CI] = 0,55 [0,43; 0,71], dla 4-val RR [95%CI] = 0,81 [0,69; 0,96]. U starszych kobiet, zaszczepionych pomiędzy 25. a 45. rokiem życia, wpływ szczepień p/HPV na rozwój zmian przedrakowych CIN2+ związanych z HPV 16/18 i jakichkolwiek CIN2+ był mniejszy, co może być związane z wcześniejszą ekspozycją na HPV. Ryzyko rozwoju zmian przedrakowych CIN2+ związanych z HPV 16/18 prawdopodobnie zmniejszyło się z 145 na 10 000 przypadków u kobiet nieszczepionych (kobiety 24-45 lat; RR [95%CI] = 1,04 [0,83; 1,30]) do 107 na 10 000 u kobiet zaszczepionych (RR [95%CI] = 0,74 [0,52; 1,05]; umiarkowana pewność względem oszacowania wyników). Ryzyko rozwoju jakichkolwiek zmian przedrakowych było prawdopodobnie porównywalne pomiędzy kobietami niezaszczepionymi, a zaszczepionymi (343 versus 356 na 10

		000; RR [95%CI] = 1,04 [0,83; 1,30]; umiarkowana pewność względem oszacowania wyników). 4. Działania niepożądane Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych było podobne w grupie osób szczepionych p/HPV i grupie kontrolnej (placebo lub szczepienie przeciwko innym infekcjom niż HPV; 669 vs. 656/10 000, RR [95%CI] = 0,98 [0,92; 1,05]; wysoka pewność względem oszacowania wyników). Wskaźnik zgonów był podobny w obu grupach (11/10 000 w grupie kontrolnej, 14/10 000 w grupie szczepionej; RR [95%CI] = 1,29 [0,85; 1,98]; niska pewność względem oszacowania wyników). Liczba wszystkich zgonów była niska, jednak obserwowano wyższy odsetek u kobiet starszych. Nie ustalono schematu w zakresie przyczyny lub czasu zgonu. 5. Wyniki dotyczące ciąż Szczepienia p/HPV nie zwiększyły ryzyka poronienia (1618 vs 1424/10,000, RR [95%CI] = 0,88 [0,68; 1,14]; wysoka pewność) lub zakończenia ciąży (931 vs 838/10,000, RR [95%CI] = 0,90 [0,80; 1,02]) (u kobiet, które zaszły w ciąże podczas uczestnictwa w badaniu klinicznym). Nie odnaleziono wystarczających danych, aby mieć pewność co do urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi (RR [95%CI] = 1,22 [0,88; 1,69]; umiarkowana pewność względem oszacowania wyników). **Podsumowanie:** Dane naukowe o dużej pewności wskazują, że szczepienia p/HPV chronią przed zmianami przedrakowymi szyjki macicy u młodych dziewcząt i kobiet, które zostały zaszczepione między 15.a 26. rokiem życia. Efekt ten jest większy dla zmian związanych z HPV typ 16 i 18, aniżeli w odniesieniu do zmian spowodowanych jakimkolwiek typem HPV. Ochrona jest mniejsza, gdy część populacji jest już zakażona HPV. Istnieją dowody o umiarkowanej pewności, że szczepionki p/HPV zmniejszają CIN2+ także u starszych kobiet, które nie są zakażone HPV 16/18. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem. Chociaż liczba zgonów była ogólnie niska, odnotowano więcej przypadków zgonów wśród kobiet w wieku >25 lat, które otrzymały szczepionkę. Zgony zgłoszone w badaniach uznano za niezwiązane ze szczepionką. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia niepożądanych działań szczepień w trakcie ciąży, mimo że szczepienia nie zwiększają ryzyka poważnych działań niepożądanych, poronienia lub przerwania ciąży (ryzyko tych zdarzeń było podobne w grupie kontrolnej i grupie eksperymentalnej). Istnieją ograniczone dane z badań dotyczące wpływu szczepień na zgon dziecka, urodzenie noworodka martwego lub z wadami rozwojowymi. Dłuższy okres obserwacji jest niezbędny w celu oceny wpływu szczepień na rozwój RSzM, a także na ocenę zdarzeń niepożądanych i wpływu na ciążę.
D'Addario, 2017[117]	**Cel:** Systematyczna ocena dowodów w zakresie skuteczności 2-dawkowego schematu szczepień przeciwko HPV w porównaniu ze schematem 3-dawkowym oraz opis poziomu wyszczepialności z	**Włączone badania:** RCT oraz badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji. Na podstawie wytycznych PRISMA przeszukano bazy *PubMed*, *Cochrane Central Registry of Controlled Trials*, a także rejestry badań oraz baz danych prowadzone przez producentów szczepionek. W metaanalizie wykorzystano model z efektem losowym. Wśród kryteriów włączenia badań wskazano:

[117] D'Addario, M., Redmond, S., Scott, P., Egli-Gany, D., Riveros-Balta, A. X., Restrepo, A. M. H., & Low, N. (2017). Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. Vaccine, 35(22), 2892-2901.

	wykorzystaniem schematu 2-dawkowego na świecie **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do lutego 2016 r. **Populacja:** Pierwszorzędowa: w RCT – dziewczęta między 9 a 14 r.ż.; w badaniach bez radnomizacji – dziewczęta vs. kobiety ≥15 r.ż.; Drugorzędowa: kobiety i mężczyźni ≥15 r.ż. **Interwencja:** 2-dawkowy schemat szczepień przeciwko HPV **Komparatory:** 3-dawkowy schemat szczepień przeciwko HPV **Punkty końcowe:** występowanie przeciwciał w surowicy lub wystąpienie infekcji HPV, CIN2, CIN3, gruczolakoraka, raka płaskokomórkowego lub kłykcin kończystych **Metodyka:** przegląd systematyczny z metaanalizą	(a) Populację i rodzaj badań: populację jakiej musiały dotyczyć włączone badania podzielono na: o pierwszorzędową: ➢ w przypadku RCT – porównanie schematów szczepień w populacji dziewcząt między 9 a 14 r.ż., ➢ w przypadku badań bez randomizacji – porównanie stosowania 2-dawkowego schematu w populacji dziewcząt z 3-dawkowym schematem w populacji kobiet w wieku ≥15 r.ż. (z uwzględnieniem populacji rekrutowanej jednocześnie w tych samych miejscach geograficznych); o drugorzędową: kobiety i mężczyźni ≥15 r.ż. (b) Interwencję: 2-walentna szczepionka przeciwko typom 16 i 18 HPV lub 4-walentna szczepionka przeciwko typom 6, 11, 16 i 18. Ponadto, w odniesieniu do schematów szczepień, zastosowano następujące definicje: przez „pierwszą dawkę" (*prime*), oprócz dawki początkowej rozumiano również drugą dawkę podaną <4 miesięcy od dawki początkowej. Natomiast każda druga i kolejna dawka podana ≥ 4 miesięcy od „pierwszej dawki", definiowana była jako „dawka przypominająca" (*booster*). Autorzy przeglądu wskazali, że w okresie przygotowywania analizy, badania dotyczące stosowania preparatu 9-walentnego w 3-dawkowym schemacie nie były dostępne. (c) Komparatory: o schemat 2-dawkowy vs. schemat 3-dawkowy tej samej szczepionki i przy uwzględnieniu tego samego sposobu podania; o porównanie różnych interwałów czasowych w schemacie 2-dawkowym (*prime-boost* lub *prime-prime*), ta sama szczepionka i sposób podania. (d) Punkty końcowe: immunologiczne (przeciwciała w surowicy przedstawione w postaci średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC) lub odsetka pacjentów seropozytywnych) lub kliniczne (wystąpienie infekcji HPV, CIN2, CIN3, gruczolakoraka, raka płaskokomórkowego lub kłykcin kończystych). W wyniku początkowego wyszukiwania (w styczniu 2014 r.) odnaleziono 1 175 publikacji, natomiast w wyszukiwaniu uzupełniającym (luty 2016 r.), dodatkowych 289. Po przeprowadzeniu eliminacji duplikatów oraz weryfikacji abstraktów i pełnych tekstów (przeprowadzonej przez dwóch niezależnych badaczy), do analizy ostatecznie włączonych zostało 7 badań typu *non-inferiority* odnalezionych w ramach wyszukiwania początkowego. Spośród włączonych badań, w 6 z nich przeprowadzonych zostało 11 analiz porównujących wyniki między grupami nastoletnich dziewcząt lub porównujących wyniki w grupach nastolatek z wynikami w grupach dorosłych kobiet. W jednym badaniu porównywano wyniki między grupami kobiet. Badania przeprowadzane były w 11 państwach o zróżnicowanym PKB, w tym w Kanadzie, Niemczech, Włoszech, Rumunii, Słowacji, Tajwanie, Tajlandii, Indiach, Meksyku, Senegalu i Tanzanii. W wyniku wyszukiwania dodatkowego nie zidentyfikowano żadnych nowych badań, ale odnaleziono dodatkowe wyniki dla trzech uprzednio włączonych publikacji. **Ograniczenia włączonych badań:** • Tylko w jednym z włączonych badań raportowane były kliniczne punkty końcowe. • Wiele włączonych badań prowadzonych było na małych próbach, co miało wpływ na heterogeniczność oraz skutkowało otrzymaniem nierozstrzygających wyników. • Przegląd dotyczy badań opublikowanych do lutego 2016 r., dotyczących wyłącznie typów 16 i 18 HPV, natomiast szczepionkę 9-walentną (zawierającą inne onkogenne typy HPV) zarejestrowano dopiero w czerwcu 2016 r. • Nie odnaleziono badań w odniesieniu do populacji chłopców.

		Kluczowe wyniki i wnioski: W odnalezionych badaniach typu *non-inferiority* wykazano, że szczepienia w schemacie 2-dawkowym (z 6-miesięcznym odstępem czasowym między dawkami) w populacji nastoletnich dziewcząt skutkowały nie gorszą odpowiedzią immunologiczną (mierzoną poprzez GMC lub seropozytywność w odniesieniu do typów 16 i 18 HPV) w porównaniu z wynikami uzyskanymi w populacji dorosłych kobiet szczepionych zgodnie ze standardowym 3-dawkowym schematem szczepień, w ciągu co najmniej 2-lat od podania pierwszej dawki (w krajach o wysokich średnich dochodach – wskaźnik GMC [95%CI] = 1,44 [1,04; 2,00]; I^2 = 94,2%; p = 0,000 dla HPV typu 16 oraz 1,52 [1,25; 1,84]; I^2 = 85,5%; p = 0,000 dla HPV typu 18). W żadnej z analiz porównawczych nie stwierdzono, że w okresie 48 miesięcy od ostatniej dawki, dziewczęta które otrzymały szczepienia w schemacie 2-dawkowym wykazywały gorszą odpowiedź immunologiczną niż dziewczęta, które zaszczepione zostały 3-dawkami. W jednym z badań przeprowadzonych w Indiach stwierdzono brak nowych, trwałych zakażeń HPV w populacji dziewcząt, które otrzymały szczepienia zarówno w schemacie 2- jak i 3-dawkowym. W analizie porównawczej dwóch różnych schematów 2-dawkowych, wykazano wzrost wartości GMC wraz z wydłużaniem się interwałów czasowych między dawkami.
Mousavi, 2017[118]	**Cel:** ocena skuteczności szczepionek przeciwko HPV (zawierających antygen zbudowany z białka strukturalnego L1 kapsydu HPV) w profilaktyce raka szyjki macicy i pochwy **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od 1990 do 2015r. **Populacja:** zdrowe, seronegatywne kobiety zaszczepione w schemacie 3-dawkowym **Interwencja:** szczepienia przeciwko HPV **Komparatory:** brak **Punkty końcowe:** skuteczność w profilaktyce RSzM i raka pochwy **Metodyka:** przegląd systematyczny RCT i metaanaliza	**Włączone badania:** RCT Przeszukano bazy danych *PubMed*, *Google Scholar*, *Scopus* oraz *Science Direct.* Z przeglądu wykluczono: (1) badania, które nie raportowały określonej wielkości próby, (2) abstrakty i badania prezentowane na konferencjach, bez pełnych tekstów, (3) badania inne niż RCT oraz badania nieodpowiedniej jakości, (4) duplikaty. Ocena odnalezionych badań przeprowadzona została przez dwóch niezależnych badaczy. Jakość RCT oceniono przy użyciu skali Jadad. Do przeglądu włączono jedynie badania, które uzyskały 3 pkt lub więcej (na 5 możliwych). Ostateczną decyzję o włączeniu danego badania podejmował trzeci badacz. Spośród 10 444 odnalezionych publikacji, do metaanalizy włączonych zostało 10 badań (z czego 1 RCT do metaanalizy dot. HPV typu 6, 4 RCT do metaanalizy dot. HPV typu 11, 10 RCT do metaanalizy dot. HPV typu 16 oraz 7 RCT do metaanalizy dot. HPV typu 18). **Ograniczenia włączonych badań:** • Niewielkie wielkości próby oraz długi okres obserwacji (*follow up*) w niektórych badaniach pierwotnych, w związku z czym wyniki mogły być podatne na występowanie błędów systematycznych (*bias*). **Kluczowe wyniki i wnioski:** Wyniki badań pierwotnych wykazały, że preparaty *Gardasil* oraz *Cervarix* charakteryzują się znaczną skutecznością w prewencji RSzM oraz raka pochwy w populacji kobiet. Preparat 4-walentny charakteryzował się skutecznością w odniesieniu do typu 6 HPV na poziomie 73,1% do 100%. Również w przypadku HPV typu 11, skuteczność wynosiła 100%. W odniesieniu do ww. wyników, skuteczność monowalentnych (HPV typu 16), 2-walentnych (HPV typu 16 i 18) oraz 4-walentnych (HPV typu 16, 11, 6 i 8) preparatów szczepionkowych oszacowano na 86% do 100%.

[118] Mousavi, T., Moosazadeh, M., Afshari, M., Davoodi, L., & Haghshenas, M. (2017). Efficacy of L1 protein vaccines against cervical and vaginal cancer: A systematic review and meta-analysis. Iranian Red Crescent Medical Journal, 19(4).

		Szczepionki zawierające HPV typu 16 Stwierdzono niską heterogeniczność w odniesieniu do wyników dotyczących szczepień zawierających HPV typu 16 (I^2=0%; Q=10,6; P=0,6). Skuteczność tego rodzaju preparatów w profilaktyce RSzM oraz raka pochwy oszacowano na 94% (RR [95%CI]= 0,06 [0,04; 0,09]). Co więcej, w teście Eggera wykazano brak dowodów na występowanie błędów statystycznych (*bias*) we włączonych publikacjach (β=-1,1; P=0,062). Szczepionki zawierające HPV typu 11 W przypadku badań dotyczących szczepionek zawierających HPV typu 11 również stwierdzono niską heterogeniczność (I^2=0%; Q=1,1; P=0,894). Na podstawie modelu efektów stałych, RR [95%CI] oszacowano na 0,19 [0,05; 0,7]. Mając na uwadze powyższe, skuteczność preparatów zawierających ww. typ wirusa w profilaktyce RSzM oszacowano na 81%. W teście Eggera wykazano jednak obecność znaczących błędów systematycznych (β=4,3; P=0,01). Szczepionki zawierające HPV typu 18 Ze względu na niskie wskaźniki heterogeniczności w przypadku skuteczności szczepionek zawierających HPV typy 18 (I^2=0%; Q=1,8; P=0,987) w wyniku metaanalizy (model z efektem stałym) oszacowano RR [95%CI] w odniesieniu do zakażeń HPV na poziomie 0,13 [0,07; 0,26]. W związku z powyższym, skuteczność szczepionek zawierających HPV typu 18 w profilaktyce RSzM oszacowano na 87%. Nie zaobserwowano błędów systematycznych w publikacjach (β=-0,3; P=0,541). Szczepionki zawierające HPV typu 6 W odróżnieniu do innych szczepionek, w przypadku tych zawierających HPV typu 6 zaobserwowano wysoką heterogeniczność między wynikami odnalezionych badań pierwotnych (I^2=75,6%; Q=16,4; P=0,002). W związku z powyższym, w metaanalizie zastosowano model z efektem losowym. Oszacowano RR [95%CI] na poziomie 0,02 [0,002; 0,18], zatem skuteczność tego typu preparatów w profilaktyce RSzM wynosiła 98%. Nie zaobserwowano błędów systematycznych we włączonych publikacjach (β=-5,4; P=0,114). **Podsumowanie:** Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że szczepionki 2-walentne (typ 16,18) oraz 4-walentne (typ 16, 18, 6, 11) przeciwko HPV są wysoce efektywne w prewencji RSzM. Zgodnie z założeniem, że 50% przypadków RSzM wywoływanych jest przez infekcję HPV typu 16, 2-walentna szczepionka przeciwko HPV może chronić przed występowaniem zmian CIN-2-3 oraz RSzM wywoływanymi przez HPV typu 16.
Di Mario, 2015[119]	**Cel:** Ocena różnic między 2-walentną i 4-walentą szczepionką przeciwko HPV z perspektywy zdrowia publicznego **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do marca 2014 r. **Populacja:** kobiety **Interwencja:** szczepionka 2-walentna i 4-walentna przeciwko HPV	**Włączone badania:** RCT Przeszukano bazy *Cochrane Library*, *Medline* oraz *Embase* zgodnie z wytycznymi PRISMA. Ponadto dokonano przeglądu odniesień bibliograficznych odnalezionych badań, w celu zidentyfikowania dodatkowych badań. Sprawdzono również rejestry badań klinicznych. Jako kryteria włączenia przyjęto opublikowane i nieopublikowane RCT porównujące którąkolwiek ze szczepionek przeciwko HPV (2- lub 4-walentną) z placebo lub inną grupą kontrolną. Włączano jedynie badania w populacji kobiet niezależnie od wieku w chwili kwalifikacji do udziału w badaniu. Weryfikacja odnalezionych badań przeprowadzona została przez dwóch niezależnych badaczy. Jeżeli dane badanie opisywane było w więcej niż jednej publikacji, wybierano to z dłuższym okresem obserwacji. Spory rozwiązywano poprzez dyskusję, lub zasięgnięcie opinii trzeciego

[119] Di Mario, S., Basevi, V., Lopalco, P. L., Balduzzi, S., D'Amico, R., & Magrini, N. (2015). Are the two human papillomavirus vaccines really similar? A systematic review of available evidence: efficacy of the two vaccines against HPV. Journal of immunology research, 2015.

	Komparatory: placebo i inne grupy kontrolne **Punkty końcowe:** wystąpienie zmian w obrębie szyjki macicy (RSzM, CIN2, CIN3 lub AIS) związanych z zakażeniem HPV **Metodyka:** przegląd systematyczny i metaanaliza RCT	badacza. Jakość włączonych badań oceniano na podstawie kryteriów zawartych w *Cochrane Handbook*. Tam, gdzie możliwe było przeprowadzenie metaanalizy, wykorzystano model z efektem losowym. Spośród 726 odnalezionych publikacji, do przeglądu ostatecznie włączono 9, w których opisano 5 RCT, realizowanych w rejonie Azji i Pacyfiku, Europy, Ameryki Łacińskiej i Ameryki północnej. 3 RCT dotyczyły szczepionki 2-walentnej (20 797 kobiet), a w 2 RCT oceniano szczepionkę 4-walentną (17 622 kobiety). W badaniach III fazy włączonych do metaanalizy, średni okres obserwacji wynosił 4 lata w przypadku szczepionki 2-walentnej i 3,6 lat w odniesieniu do 4-walentnej. We wszystkich włączonych RCT stosowano podwójne zaślepienie. Uczestniczkami były kobiety między 15 a 26 r.ż. z ≤ 6 partnerami seksualnymi i brakiem nieprawidłowych wyników cytologii w wywiadzie. W 4 z 5 badań stwierdzono niskie ryzyko błędów systematycznych, natomiast w jednym było ono niejasne. **Ograniczenie włączonych badań:** • W wynikach metaanalizy skupiono się na populacji seronegatywnej ze względu na fakt, że efektywność eksperymentalna w odniesieniu do populacji zainfekowanej była znacznie niższa. Ponadto, szczepienia przeciwko HPV nie są rutynowo oferowane kobietom aktywnym seksualnie. • W odniesieniu do zmian CIN2+, dane w zakresie efektywności obu szczepionek w populacji seronegatywnej różniły się, jednak przedziały ufności częściowo na siebie zachodziły. • Autorzy wskazują, że ze względu na ograniczoną liczbę pacjentek, u których wykryto zmiany (co prowadziło do osiągnięcia szerokich przedziałów ufności), wnioski z metaanalizy powinny być interpretowane z zachowaniem ostrożności. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Wyniki przedstawiono dla całkowitej populacji zaszczepionych kobiet (TVC – *total vaccine cohort*) oraz dla wybranej populacji seronegatywnych wobec HPV typu 16 i 18 i z negatywnym wynikiem HPV DNA w kierunku 14 onkogennych typów wirusa (TVC-*naïve*). <u>Zmiany CIN 2+</u>: Skumulowany HR dla zmian CIN2+ związanych z jakimkolwiek typem HPV wynosił: • W przypadku TVC (na podstawie 3 RCT): HR [95%CI] = 0,78 [0,61; 0,89]; I^2 = 68,7%; p=0,074; • W przypadku TVC-*naïve*: o szczepionka 2-walentntna (na podstawie 2 RCT): HR [95%CI] = 0,35 [0,26; 0,46]; I^2=0%; p=0,713, o szczepionka 4-walentna (na podstawie 2 RCT): HR[95%CI] = 0,42 [0,28; 0,65]; I^2 = 66,4%; p=0,051; Efektywność eksperymentalna szczepień (VE – *vaccine efficacy*) wynosiła VE [95%CI] = 26% [11; 39] dla TVC oraz VE [95%CI] = 58% [35; 72] dla TVC-*naïve* (w tym dla szczepionki 2-walentnej – VE [95%CI] = 65% [54; 74], a dla 4-walentnej VE [95%CI] = 43% [23; 57]). <u>Zmiany CIN3+</u>: Skumulowany HR dla zmian CIN3+ związanych z jakimkolwiek typem wirusa: • TVC (na podstawie 3 RCT): HR [95%CI] = 0,68 [0,44; 1,06] (I^2 = 86,3%; p=0,007). • TVC-*naïve* (na podstawie 3 RCT): HR [95%CI] = 0,22 [0,03; 1,67] (I^2 = 90,7%; p=0,001). Dla TVC: VE [95%CI] = 32% [<0; 56] oraz dla TVC-*naïve*: VE [95%CI] = 78% [<0; 97] (w tym dla szczepionki 2-walentnej VE [95%CI] = 93% [77; 98] i dla szczepionki 4-walentnej VE [95%CI] = 43% [12; 63]).

		Zmiany AIS: Skumulowany HR [95%CI] dla zmian AIS związanych z jakimkolwiek typem wirusa, w odniesieniu do TVC wynosił 0,31 [0,14; 0,70]. VE [95%CI] = 69% [30; 86]. W odniesieniu do TVC-*naïve*, nie odnotowano przypadków zmian AIS w populacji, której podawano szczepionkę, natomiast w grupie kontrolnej, w której stosowano placebo zdiagnozowano 10. W związku z tym, dla powyższej populacji możliwe było oszacowanie jedynie przybliżonej efektywności eksperymentalnej. Skumulowany HR [95%CI] = 0,01 [0,01; 0,22]; VE [95%CI] = 99% [78; 99]. Dla wszystkich porównań dot. AIS, na podstawie wskaźnika I^2, stwierdzono niski poziom heterogeniczności. **Podsumowanie:** W populacji kobiet seronegatywnych wobec HPV typu 16 i 18 i z negatywnym wynikiem HPV DNA w kierunku 14 onkogennych typów wirusa (TVC-*naïve*), efektywność eksperymentalna w odniesieniu do zmian CIN2+ wynosiła VE [95%CI] = 58% [35; 72]. Stwierdzono heterogeniczność między badaniami. W odniesieniu do szczepionki 2-walentnej VE [95%CI] = 65% [54; 74], natomiast dla 4-walentnej VE [95%CI] = 43% [23; 57]. W odniesieniu do zmian CIN3+, VE [95%CI] = 78% [<0; 97]. Stwierdzono znaczną heterogeniczność. Dla szczepionki 2-walentnej VE [95%CI] = 93% [77; 98], a dla szczepionki 4-walentnej VE [95%CI] = 43% [12; 63]. Efektywność eksperymentalna w całkowitej populacji zaszczepionych kobiet (TVC) była znacznie niższa. Nie odnaleziono wystarczających danych w odniesieniu do zmian AIS. Autorzy we wnioskach z przeglądu wskazują, że w odniesieniu do populacji TVC-*naïve*, szczepionka 2-walentna wykazuje wyższą efektywność, nawet jeżeli liczba wykrytych zmian jest mała. Wśród kobiet już zainfekowanych korzyści z zaszczepienia wydają się być znikome.
Donken, 2015[120]	**Cel:** przegląd systematyczny i porównanie poziomu przeciwciał przeciwko HPV typu 16 i 18 w 2-dawowym i 3-dawkowym schemacie szczepień przeciwko HPV, w różnych grupach wiekowych dziewcząt i kobiet **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do 14 października 2014 r. **Populacja:** kobiety (dziewczęta i młode kobiety) **Interwencja:** 2-dawkowy schemat szczepień przeciwko HPV **Komparatory:** 3-dawkowy schemat szczepień przeciwko HPV **Punkty końcowe:** poziom przeciwciał przeciw HPV	**Włączone badania:** Niniejsza analiza stanowi tzw. badanie „*non-inferiority*”, czyli badanie typu „badana interwencja nie jest gorsza”, którego celem jest udowodnienie, że aktualnie badana interwencja (w tym przypadku szczepienia przeciwko HPV w schemacie 2-dawkowym wśród dziewcząt) nie jest gorsza od powszechnie stosowanego standardu (czyli szczepień w schemacie 3-dawkowym wśród młodych kobiet). Taka konstrukcja badania daje przyzwolenie na uznawanie, jako równoważnych, wyników nieznacznie gorszych w grupie badanej od uzyskiwanych w grupie kontrolnej, o ile jednak wartość tych wyników nie przekracza z góry zaplanowanej granicy (*non inferiority margin* – margines NI, który w niniejszym przeglądzie odnosi się do wartości GMC lub GMT na poziomie 2,0). Przyjęto, że w przypadku gdy 95% przedział ufności (95%CI) nie przekracza założonego marginesu NI, nowy schemat szczepień uznany zostaje za „*non-inferior*” czyli „nie gorszy” od obecnie stosowanego. Przeglądu systematycznego literatury dokonano w bazach *Medline* oraz *Embase*. Ponadto przeszukano tytuły w bazie *PubMed*. Jako kryteria włączenia przyjęto badania porównujące schematy szczepień przeciwko HPV (2-dawkowy z 3-dawkowym), przy użyciu szczepionki 2- lub 4-walentnej, w których punktem końcowym był poziom przeciwciał przeciwko HPV typ 16 i 18 wśród zaszczepionych kobiet. W ramach kryteriów wykluczenia wskazano natomiast kliniczne i wirusologiczne punkty końcowe lub dotyczące bezpieczeństwa szczepień. Najpierw, selekcję odnalezionych badań przeprowadzono w odniesieniu do tytułów, następnie do abstraktów, a na końcu w oparciu o pełne teksty.

[120] Donken, R., Knol, M. J., Bogaards, J. A., van der Klis, F. R., Meijer, C. J., & de Melker, H. E. (2015). Inconclusive evidence for non-inferior immunogenicity of two-compared with three-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls: a systematic review and meta-analysis. Journal of Infection, 71(1), 61-73.

	typ 16 i 18 (na podstawie wskaźnika GMC lub GMT) **Metodyka:** przegląd systematyczny, metaanaliza	Dodatkowo sprawdzono, czy w ramach wyszukiwania włączono wszystkie badania zawarte w analizie *European Medicines Agency* (EMA), która stanowiła podstawę zatwierdzenia stosowania szczepionek przeciwko HPV w schematach 2-dawkowych. Włączano również badanie nieopublikowane. Ekstrakcja danych na podstawie pełnych tekstów publikacji przeprowadzona została przez dwóch badaczy. Na potrzeby przeglądu przyjęto następujące definicje (chyba że w danym badaniu wskazano inaczej): • dziewczęta – wiek od 9 do 14 r.ż., • młode kobiety – wiek od 15 do 26 r.ż. • schemat 3-dawkowy – szczepienia w 0, 1 oraz 6 miesiącu, • schemat 2-dawkowy – szczepienia w 0 i 6 miesiącu. Jakość metodologiczną badań oceniono w oparciu o narzędzie *Cochrane Collaborations Tool for assessing risk of bias*. Ze względu na małą liczbę badań, w ramach metaanalizy zastosowano model z efektem losowym. Spośród 552 odnalezionych publikacji, do przeglądu ostatecznie włączono 6 raportów z badań. W większości włączonych badań oceniano immunogenność (z surowicy) uzyskaną w ramach schematu 3-dawkowego (0, 1 i 6 miesiąc – szczepionka 2-walentna lub 0, 2 i 6 miesiąc – szczepionka 4-walentna) wśród młodych kobiet w porównaniu ze schematem 2-dawkowym (0, 6 miesiąc) realizowanym wśród dziewcząt. **Ograniczenie włączonych badań:** • W opisie metodologii przeglądu nie wskazano ilu badaczy dokonało selekcji publikacji odnalezionych w wyniku wyszukiwania. • Do metaanalizy włączono małą liczbę badań. • Porównanie wyników w zakresie immunogenności po zaszczepieniu preparatem 2-walentnym i 4-walentnym pochodzących z różnych badań było skomplikowane, ze względu na różne rodzaje przeprowadzonych w badaniach analiz oraz różnice w zakresie przyjętych progów. **Kluczowe wyniki i wnioski:** <u>Średnia geometryczna stężeń (GMC)</u> W odnalezionych badaniach wskaźnik GMC był wyższy w wyniku zastosowania schematu 3-dawkowego w porównaniu ze schematem 2-dawkowym, w tym samym punkcie czasowym w tej samej populacji. Wartość GMC po zastosowaniu 3-dawkowego schematu wśród dziewcząt była również wyższa niż w wyniku 3-dawkowego schematu wśród młodych kobiet. We wszystkich grupach wiekowych i w różnych schematach dawkowania wykazano szybki spadek GMC po pierwszym roku oraz utrzymanie tendencji spadkowej przez przynajmniej 4 kolejne lata po zastosowaniu pierwszej dawki. <u>Porównanie stosowania schematu 2-dawkowego wśród dziewcząt i 3-dawkowego wśród młodych kobiet</u> W wyniku porównania stosowania schematu 2-dawkowego wśród dziewcząt i 3-dawkowego wśród młodych kobiet wykazano, że górna granica 95%CI w odniesieniu do wskaźnika GMC (3 dawki/2 dawki) w zakresie HPV typu 16 i 18 nie przekroczył założonego marginesu NI, czyli 2,0. Potwierdziło to hipotezę, że jedna interwencja nie jest gorsza od drugiej. W wyniku analizy meta-regresji wykazano wzrost wskaźnika GMC w czasie, w odniesieniu do HPV typ 18 w przypadku szczepionki 2-walentej ($p<0,01$), co wskazuje na zmiany w kinetyce przeciwciał. Nie zaobserwowano tego typu zmian w przypadku szczepionki 4-walentnej

		(p=0,16), ani też w żadnym z preparatów w odniesieniu do HPV typ 16 (p= 0,31 dla szczepionki 2-walentnej oraz p=0,18 dla 4-walentnej). Porównanie stosowania schematu 2-dawkowego i 3-dawkowego w tej samej grupie wiekowej Analiza porównawcza w obrębie tej samej grupy wiekowej wykazała, że w niektórych przypadkach odpowiedź immunologiczna w wyniku stosowania schematu 2-dawkowego nie była „nie gorsza" (*non-inferiority*) w porównaniu ze schematem 3-dawkowym. W odniesieniu do osób w wieku przedpokwitalnym, w jednym z badań nie można było wyciągnąć wniosków w zakresie omawianego *non-inferiority* dla szczepionki 2-walentnej w zakresie wskaźnika GMC dla przeciwciał HPV typu 16 (w 7. miesiącu) i dla HPV typu 16 i 18 (w 24. miesiącu). Dla szczepionki 4-walentnej wskaźnik GMC dla przeciwciał HPV typu 18 nie był „nie gorszy" począwszy od 18. miesiąca. Wśród młodych dorosłych (powyżej 15 r.ż.) nie można było dowieść *non-inferiority* szczepionki 2-walentnej w 7. miesiącu, w odniesieniu do GMC dla przeciwciał HPV typu 16. Wyniki dwóch badań dotyczących szczepionki 2-walentnej zostały włączone do metaanalizy. Stwierdzono znaczną heterogeniczność dla jednego z porównań (I^2=48%) oraz jej brak w przypadku pozostałych porównań (I^2=0%). Wskaźniki GMC dla przeciwciał HPV 16 i 18 były znacznie wyższe od 1, ale górna granica 95%CI nie przekraczała przyjętego marginesu NI, tj. 2,0. Wykazano *non-inferiority* w 7. miesiącu po podaniu pierwszej dawki. Jednakże skumulowany wskaźnik GMC dla przeciwciał HPV typu 16 po ok. 2 latach po pierwszej dawce wynosił 1,78, natomiast 95%CI wykraczał poza margines NI (1,43; 2,20), co wskazało na brak *non-inferiority*. **Podsumowanie:** W uprzednio opublikowanych badaniach wykazano, że 2-dawkowy schemat szczepień wśród dziewcząt „nie jest gorszy" (*non-inferiority*) od schematu 3-dawkowego wśród młodych kobiet, w odniesieniu do poziomu przeciwciał uzyskanego w czasie 36- i 48-miesięcznego okresu obserwacji (kolejno dla 4- i 2-walentnej szczepionki) po podaniu pierwszej dawki. W odróżnieniu od poprzednich badań, w niniejszym przeglądzie dla obu szczepionek wniosek ten nie został potwierdzony. W metaanalizie badań dotyczących poziomu przeciwciał uzyskanego w wyniku zastosowania szczepionki 2-walentnej wśród dziewcząt wykazano, że uzyskane wyniki „nie były gorsze" (*non inferiority*) powyżej 2 lat od szczepienia w odniesieniu do HPV typu 18, jednak wspomnianego *non-inferiority* nie wykazano 2 lata po zastosowaniu pierwszej dawki w przypadku HPV typu 16. We wnioskach z przeglądu wskazano, że pomimo istotnych korzyści wynikających ze stosowania 2-dawkowego schematu szczepień przeciwko HPV, konieczne jest wykonanie dalszych badań w zakresie kinetyki, czasu trwania i jakości odpowiedzi immunologicznej oraz ewentualnej skuteczności szczepień w osiąganiu klinicznych punktów końcowych.
Couto, 2014[121]	**Cel:** Ocena potencjalnego wpływu zdrowotnego szczepień uzupełniających przeciwko HPV w populacji dziewcząt niekwalifikujących się do szczepienia ze względu na wiek w momencie	**Włączone badania:** Przeszukano bazy *Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations*, *Ovid MEDLINE(R)*, *Embase*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *ISI web of Science*, *PubMed* oraz *Google scholar*. Jako kryteria włączenia wskazano RCT oceniające efektywność eksperymentalną szczepień uzupełniających (*catch up*) przeciwko HPV w populacji młodych kobiet w wieku 16 lat lub więcej. Włączone RCT musiały również oceniać wpływ szczepień uzupełniających a umieralność z ogółu przyczyn, umieralność z powodu raka ogółem, zachorowalność na RSzM, zmiany CIN2+, VIN2+, VaIN2+ oraz kłykciny kończyste. Włączano również

[121] Couto, E., Sæterdal, I., Juvet, L. K., & Klemp, M. (2014). HPV catch-up vaccination of young women: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health, 14(1), 867.

	wprowadzenia szczepionki **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od 1999 r. do października 2012 r. **Populacja:** dziewczęta w wieku ≥ 16 lat **Interwencja:** szczepienia uzupełniające przeciwko HPV **Komparatory:** placebo, inna szczepionka lub inny rodzaj szczepionki przeciwko HPV **Punkty końcowe:** współczynnik umieralności ogólnej, umieralności z powodu raka, w tym RSzM, zapadalność na CIN2+, VIN2+, ValN2+, kłykciny kończyste, wystąpienie NOP **Metodyka:** przegląd systematyczny RCT i metaanaliza	badania dotyczące bezpieczeństwa szczepionek. Do przeglądu włączano RCT, w których grupę kontrolną stanowiły osoby otrzymujące placebo, placebo wraz z inną szczepionką (np. WZW B) lub badania porównujące 2 rodzaje szczepionek przeciwko HPV. Weryfikację publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia przeprowadziło dwóch badaczy. Wybrane badania oceniano w kierunku występowania możliwych błędów systematycznych przy pomocy narzędzia *Cochrane risk of bias tool*. Jeden z badaczy zajmował się ekstrakcją danych, a drugi weryfikował jego pracę. W przypadku, gdy te same dane raportowano w kilku publikacjach, wybierano publikację z najdłuższym okresem obserwacji. Jeżeli w publikacjach opisywano kilka RCT, wybierano tę z największą ich liczbą. Jakość dowodów oceniono w skali GRADE. Spośród 880 odnalezionych rekordów (868 w wyniku wyszukiwania i 12 z dodatkowych źródeł), do metaanalizy włączonych zostało 46 publikacji, w których opisanych zostało 13 RCT, z czego w większości maksymalny okres obserwacji wynosił 4 lata (z wyjątkiem dwóch badań, w których wyniki raportowano również bo 6 i 8 latach). Włączone badania realizowane były w USA, Kanadzie, Południowej Afryce, Europie i Azji. Sumaryczna liczba uczestników wynosiła prawie 40 000 osób. W badaniach udział brały kobiety nie będące w ciąży, w wieku od 15 do 45 lat. **Ograniczenie włączonych badań:** • Nie odnaleziono badań odnoszących się do wpływu szczepień uzupełniających na umieralność z ogółu przyczyn i z powodu raka, a także do ich wpływu na zachorowalność na RSzM. • Uczestniczki włączonych badań pochodziły z różnych regionów geograficznych, np. z Ameryki Północnej, gdzie dominującymi typami HPV są 16 i 53 czy też z Afryki Południowej, gdzie najczęstszymi typami są 16 i 58. Podczas ustalania efektywności eksperymentalnej szczepionki (*efficacy*) przeciw HPV przy zastosowaniu jako punktu końcowego zmian CIN2+ niezależnie od tego czy miały one związek z HPV, wyniki mogą się różnić w zależności od tego, jak często typy wirusa zawarte w szczepionce (lub szczepionkach) występują w danym regionie. Na obszarach, gdzie najbardziej powszechnymi typami wirusa, są te, zawarte w preparatach szczepionkowych (16 i 18), można się spodziewać występowania silniejszego wpływu ochronnego szczepień przeciwko HPV na występowanie wszystkich zmian CIN2+ w porównaniu z obszarami, gdzie częściej występują inne typy wirusa. • Populacja biorąca udział we włączonych badaniach była zróżnicowana pod względem statusu zakażenia HPV (uprzedni kontakt z wirusem lub jego brak), ze względu na wiek będący przedmiotem zainteresowania w niniejszym przeglądzie oraz różnice w zakresie kryteriów włączenia przyjęte w poszczególnych RCT. • Włączone RCT dotyczące efektywności eksperymentalnej szczepień miały stosunkowo krótki okres obserwacji (4 lata). Autorzy przeglądu wskazali, że opublikowane do tej pory dowody, nie pozwalały na wyciągnięcie wniosków w zakresie długoterminowego wpływu szczepień przeciwko HPV. Ze względu na krótkie okresy obserwacji badań, nieznany pozostaje również czas utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej po zaszczepieniu. **Kluczowe wyniki i wnioski:** <u>Umieralność ogólna</u>: Przypadki zgonów z ogółu przyczyn we włączonych badaniach raportowano rzadko. W 7 RCT, w których odniesiono się do umieralności ogólnej, autorzy wskazywali, że żaden z raportowanych zgonów nie był rozważany, jako mający związek z badaną interwencją ani w grupie badanej ani w kontrolnej.

		Zmiany CIN2+: Analiza ITT (*intention-to-treat*) 5 RCT wykazała wartość graniczną statystycznie istotnej redukcji w zakresie występowania zmian CIN2+ związanych z szczepionkowymi typami HPV. Skumulowane RR [95%CI] = 0,80 [0,62; 1,02] (Tau² = 0,04; Chi² = 12,68; df = 3 (P = 0,005); I² = 76%) dla 4 letniego okresu obserwacji. Jakość dowodów oceniono na umiarkowaną. W badaniach z dłuższym okresem obserwacji: RR [95%CI] dla 6 lat wyniosło 0,29 [0,11; 0,78] oraz dla 8 lat 0,64 [0,27; 1,52]. W odniesieniu do populacji wg protokołu badania (analiza PP – *per protocol population*) nie wykazano istotnej statystycznie redukcji dla wszystkich zmian CIN2+ po 4-letnim okresie obserwacji (RR [95%CI] = 0,49 [0,21; 1,14]). Należy jednak wskazać że wyniki te otrzymano na podstawie jednego RCT, a jakość dowodów oceniona została jako niska. Biorąc pod uwagę jedynie zmiany CIN2+ związane z HPV, stwierdzono statystycznie istotną redukcję w zakresie ryzyka zarówno w przypadku zastosowania analizy ITT (skumulowane RR [95%CI] = 0,54 [0,44; 0,67]; Tau² = 0,01; Chi² = 4,18, df = 3 (P = 0,24); I² = 28%) jak i w analizie PP (RR [95%CI] = 0,05 [0,01; 0,16]; Tau² = 0,59; Chi² = 3,73; df = 2 (P = 0,15); I² = 46%) dla 4 letniego okresu obserwacji. Dla obu oszacowań jakość dowodów oceniono jako wysoką. W 2 RCT raportowano wyniki dla 721 uczestniczek w odniesieniu do analizy ITT dla 8-letniego okresu obserwacji (skumulowane RR [95%CI] = 0,29 [0,09; 0,96] Chi^2 = 0,34; df = 1 (P = 0,56); I^2 = 0%; umiarkowana jakość dowodów). Zmiany VIN2+ i VaIN2+: Na podstawie 2 RCT, stwierdzono statystycznie istotną redukcję ryzyka wystąpienia wszystkich zmian VIN2+ oraz VaIN2+ (nie tylko tych związanych z HPV) w wyniku zaszczepienia przeciwko HPV (RR [95%CI] = 0,49 [0,32; 0,76]) Jakość dowodów dla ww. punktów końcowych oceniono jako umiarkowaną. Niemniej jednak, przy uwzględnieniu wyników jedynie dla VIN2+ i VaIN2+ związanych z HPV, redukcja ryzyka nie była istotna statystycznie (skumulowane RR [95%CI] = 0,72 [0,03; 15,02]; niska jakość dowodów; Tau^2 = 3,80; Chi^2 = 4,00; df = 1 (P=0,05); I^2 = 75%). Kłykciny kończyste: Na podstawie 2 RCT wykazano, że szczepienia przeciwko HPV związane były również redukcją ryzyka wystąpienia kłykcin kończystych, zarówno wszystkich rodzajów (RR [95%CI] = 0,38 [0,31; 0,47]), jak i tych związanych z szczepionkowymi typami HPV (skumulowane RR [95%CI] = 0,28 [0,12; 0,65]; Tau^2 = 0,29; Chi^2 = 4,63; df = 2 (P=0,10); I^2 = 57%) w populacji uwzględnionej w analizie ITT. Jakość dowodów w zakresie ww. punktów końcowych była wysoka. Ciężkie NOP: Włączono 14 badań, w których raportowano wyniki w zakresie związku między szczepieniami przeciwko HPV a ciężkimi NOP. Ryzyko wystąpienia ciężkich NOP było podobne w grupach badanych i kontrolnych (skumulowany RR [95%CI] = 0,99 [0,91; 1,08]; Tau² = 0,00; Chi² = 7,63; df = 13 (P = 0,87); I² = 0%; umiarkowana jakość dowodów). Odnaleziono również RCT, w którym porównywano szczepionkę 2-walentną i 4-walentną pod kątem różnic w zakresie bezpieczeństwa ich stosowania. Jakość dowodów była jednak niska i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (RR [95%CI] = 1,05 [0,59; 1,05]). **Podsumowanie:** Na podstawie wyników włączonych do metaanalizy RCT stwierdzono wartość graniczną w odniesieniu do ochronnego wpływu szczepień uzupełniających przeciwko HPV na występowanie zmian CIN2+ (skumulowane RR [95%CI] = 0,80 [0,62; 1,02]) dla 4-letniego okresu obserwacji. Szczepienia uzupełniające przeciwko HPV wiązały się również z redukcją występowania zmian VIN2+ oraz VaIN2+ oraz kłykcin kończystych. W odniesieniu do ciężkich NOP nie wykazano istotnych

		różnic w zakresie ryzyka w populacji szczepionej w porównaniu z niezaszczepioną (skumulowane RR [95%CI] = 0,99 [0,91; 1,08]). Zgodnie z wnioskami przedstawionymi przez autorów, wyniki niniejszego przeglądu systematycznego wskazują, że szczepienia przypominające przeciwko HPV mogą przynosić korzyści, jednak długoterminowe skutki zaszczepienia oraz ich wpływ na zachorowalność i umieralność z powodu RSzM pozostają niejasne.
Miltz, 2014[122]	**Cel:** Ocena dostępnych dowodów w zakresie efektywności eksperymentalnej szczepień przeciwko HPV (L1-VLP) w zapobieganiu występowania zmian przednowotworowych okolic odbytowo-płciowych **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do 20 sierpnia 2013 r. **Populacja:** kobiety wcześniej narażone na kontakt z HPV **Interwencja:** szczepionka przeciwko HPV (zawierająca antygen zbudowany z białka strukturalnego L1 kapsydu HPV) **Komparatory:** WZW A lub placebo **Punkty końcowe:** nowe przypadki CIN3+ (CIN3, AIS lub rak); nowe przypadki lub utrzymujące się występowanie VIN 2-3 lub VaIN 2-3 **Metodyka:** przegląd systematyczny RCT i metaanaliza	**Włączone badania:** RCT Przeszukano bazy *Medline*, *Embase*, *Web of Science*, *PubMed* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Jako kryteria włączenia przyjęto badania: (1) typu RCT oraz badania kohortowe post-RCT, będące kontynuacją próby (*follow-on*), (2) opublikowane w języku angielskim, (3) w których oceniano efektywność eksperymentalną szczepień przeciwko HPV w zapobieganiu występowania zmian związanych z zakażeniem wirusa HPV (w tym CIN3+, VIN2-3, VaIN2-3) i (4) które dotyczyły subpopulacji kobiet z udowodnioną wcześniejszą ekspozycją na zakażenie HPV (typami uwzględnionymi w preparacie szczepionkowym) w całkowitej populacji zaszczepionych kobiet (TVC) oraz w całkowitej populacji kobiet seronegatywnych (TVC-*naïve*). Do populacji TVC zaliczono wszystkie kobiety, które zostały losowo przydzielone do poszczególnych grup (badanej i kontrolnej), i które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, niezależnie od wyjściowego wyniku badania HPV-DNA (w tym kobiety z utrzymującymi się chorobami okolic odbytowo-płciowych), badań cytologicznych czy też statusu serologicznego. Populację TVC-*naïve* definiowano natomiast jako wszystkie kobiety, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki, i które w momencie włączenia do badania były seronegatywne wobec wirusa szczepionkowego oraz uzyskały ujemny wynik badania HPV-DNA. Spośród 111 odnalezionych tytułów (76 w wyniku wyszukiwania i 35 z dodatkowych źródeł), do metaanalizy włączonych zostało 5 publikacji, w tym 3 raporty RCT i 2 badania kohortowe post-RCT będące kontynuacją próby, w których udział brały łącznie 13 482 kobiety. Najdłuższy okres obserwacji wynosił 4 lata. Syntezę danych w zakresie efektywności eksperymentalnej przeprowadzono przy użyciu modelu z efektem stałym (metodą Mantel-Haenszel), a tam gdzie stwierdzono występowanie heterogeniczności między badaniami, zastosowano model z efektem zmiennym (metodą DerSimonian-Laird). **Ograniczenie włączonych badań:** • Badania włączone do metaanalizy nie skupiały się *stricte* na ocenie wpływu szczepień przeciwko HPV na zdrowie kobiet z udowodnioną wcześniejszą ekspozycją na typy wirusa zawarte w szczepionce. • Punkty końcowe uwzględnione w przeglądzie występowały rzadko (np. roczna częstość zdarzeń wynosiła 0,19% w przypadku zmian przedrakowych szyjki macicy związanych z typem 16 HPV oraz 0,038% w przypadku HPV typu 18). • Od momentu zakażenia, do rozwinięcia się zmian przedrakowych mija zazwyczaj ok. 5-10 lat. Okres obserwacji uwzględniony we włączonych badaniach wynosił natomiast 3-4 lata. **Kluczowe wyniki i wnioski:** <u>Dot. nowych przypadków wystąpienia zmian CIN3+ (n=3)</u>: Heterogeniczność: I^2=59,6%; p=0,084. Na podstawie modelu z efektem zmiennym, średnie OR [95%CI] = 0,90 [0,56; 1,44] dla 10 127 kobiet z

[122] Miltz, A., Price, H., Shahmanesh, M., Copas, A., & Gilson, R. (2014). Systematic review and meta-analysis of L1-VLP-based human papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. PLoS One, 9(3), e90348.

		udowodnioną wcześniejszą ekspozycją na HPV (w odniesieniu do szczepionek 2-, 4- i monowalentnej). Skumulowana VE [95%CI] = 10% [-44; 44]. Dot. nowych przypadków lub utrzymywania się zmian VIN2-3/ VaIN2-3 (n=3): Heterogeniczność: I^2=39,8%; p=0,190. Na podstawie modelu z efektem stałym, całkowite OR [95%CI] = 2,25 [0,78; 6,50] dla 3 355 kobiet z udowodnioną wcześniejszą ekspozycją na HPV (w odniesieniu do szczepionki 4-walentnej). Skumulowana VE [95%CI] = -125% [-550; 22]. **Podsumowanie:** Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji występowania zmian CIN3+, VIN2-3 lub VaIN2-3 w populacji kobiet zaszczepionych przeciwko HPV (z udowodnioną wcześniejszą ekspozycją na HPV) w porównaniu z grupą kontrolną. W wyniku analizy nie odnaleziono dowodów na to, że szczepienia przeciwko HPV podawane kobietom z udowodnioną wcześniej ekspozycją na zakażenie, może zapobiegać zmianom CIN3+ oraz VIN2-3 lub VaIN2-3 wywoływanym przez typy wirusa zawarte w preparacie szczepionkowym.
Rey-Ares, 2012[123]	**Cel:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek p/HPV w prewencji CIN2+ oraz nieinwazyjnego i inwazyjnego RSzM. **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do lipca 2011 r. **Populacja:** kobiety w wieku 15-25 lat **Interwencja:** szczepionka p/HPV (2-val i 4-val) **Komparatory:** placebo oraz szczepionka p/WZW A **Punkty końcowe:** CIN2+, RSzM w analizie populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT) **Metodyka:** przegląd systematyczny RCT z metaanalizą	**Włączone badania:** Wstępnie przeszukano bazy *Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials*, DARE, NHS EE. Następnie celem doszukania analiz ekonomicznych w zakresie szczepień p/HPV przeprowadzono strategie wyszukiwania w bazach *Medline*, LILACS, EMBASE, i DARE. Kryteria włączenia do analizy stanowią: RCT oceniające efektywność kliniczną szczepionek p/HPV (2-val i 4-val) oraz punkty końcowe: CIN2+ i RSzM w analizie populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT). Dwóch niezależnych badaczy dokonało wyboru włączonych badań i oceny jakości metodologicznej. Wszelkie niezgodności zostały rozwiązane w wyniku konsensusu całego zespołu (wszystkich autorów przeglądu). Do analizy wykorzystano oprogramowanie Review Manager 5.1. W metaanalizie wykorzystano model efektów losowych. W analizie uwzględniono 4 RCT (FUTURE I, FUTURE II, PATRICIA, HPV 001/007) oceniające efektywność kliniczną szczepionek p/HPV względem placebo. Do metaanalizy włączono badania dot. obu szczepionek (2-val: *Cervarix*® oraz 4-val: *Silgard/Gardasil*®). *FUTURE I:* • *metodyka:* wieloośrodkowe badanie *superiority*[124] (62 ośrodki w 16 krajach); randomizacja przy pomocy systemu komputerowego z zastosowaniem permutowanych bloków z zachowaną równą liczbą osób w każdej grupie; podwójne zaślepienie próby (placebo i szczepionki wyglądały identycznie), okres obserwacji – 48 miesięcy; • *interwencje*: *Gardasil*® podawany w schemacie 0, 2, 6 mies [n=2 723] • *komparator:* placebo zawierające aluminium podawane w schemacie 0, 2, 6 mies. [n=2 732] • *kryteria włączenia:* zdrowe kobiety od 16 do 24 r.ż.; zgoda na stosowanie skutecznej antykoncepcji przez okres szczepień (od 1 dnia do końca 7 miesiąca);

[123] 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.

[124] badania typu *„badana interwencja jest lepsza”* [udowodnienie założenia, że oceniana interwencja medyczna jest skuteczniejsza niż leczenie zastosowane w grupie kontrolnej]

		• *kryteria wykluczenia*: nieprawidłowy wynik cytologii czy brodawki narządów płciowych w wywiadzie; powyżej 4 partnerów seksualnych w ciągu dotychczasowego życia; ciąża; • *punkty końcowe*: kłykciny kończyste, śródnabłonkowa neoplazja (VIN 1-3) lub rak sromu lub pochwy związany z zakażeniem wirusem HPV-6, 11, 16 lub 18, śródbłonkowa neoplazja (CIN 1-3) lub rak przedinwazyjny, rak szyjki macicy związany z zakażeniem wirusem HPV-6, 11, 16 lub 18, infekcje i przetrwałe infekcje HPV; zdarzenia niepożądane (AE) ogółem (miejscowe i ogólne), poszczególne AE, SAE, w tym związane ze szczepieniem i prowadzące do utraty z badania, zgony. *FUTURE II:* • *metodyka:* wieloośrodkowe badanie *superiority* (90 ośrodków w 13 krajach); randomizacja przy pomocy systemu komputerowego z zastosowaniem permutowanych bloków z zachowaną równą liczbą osób w każdej grupie; podwójne zaślepienie próby (placebo i szczepionki wyglądały identycznie), okres obserwacji – 48 miesięcy; • *interwencje*: *Gardasil*® podawany w schemacie 0, 2, 6 mies. [n=6 087] • *komparator:* placebo zawierające aluminium podawane w schemacie 0, 2, 6 mies. [n=6 080] • *kryteria włączenia:* zdrowe kobiety od 15 do 26 r.ż.; zgoda na stosowanie skutecznej antykoncepcji przez okres szczepień (od 1 dnia do końca 7 miesiąca); • *kryteria wykluczenia*: nieprawidłowy wynik cytologii w wywiadzie; powyżej 4 partnerów seksualnych w ciągu dotychczasowego życia; ciąża; • *punkty końcowe:* CIN 2 lub 3 stopnia, rak przedinwazyjny lub rak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-16 lub 18, seropozytywność, infekcje i przetrwałe infekcje, AE ogółem (miejscowe i ogólne), SAE, utrata z powodu SAE, zgon, ciąża i jej powikłania. *PATRICIA:* • *metodyka:* wieloośrodkowe badanie *superiority* (31 ośrodków w 14 krajach, tj. Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Finlandia, Niemcy, Włochy, Meksyk, Filipiny, Hiszpania, Taiwan, Tajlandia, Wielka Brytania, USA); randomizacja centralna ze stratyfikacją; podwójne zaślepienie próby (szczepionki nie różniły się wyglądem); okres obserwacji – średnio 43,7 mies.; mediana 47,4 miesiące; • *interwencje*: 2-val szczepionka p/HPV (Cervarix®) podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. [n = 9 319] • *komparator:* CTR (szczepionka przeciwko WZW A *Havrix*®) podawane domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies [n=9 325] • *kryteria włączenia:* zdrowe kobiety od 15 do 25 r.ż.; ≤6 partnerów seksualnych w wywiadzie (kryterium to nie obowiązywało w ośrodkach w Finlandii); brak wcześniejszych zabiegów chirurgicznych w obszarze szyjki macicy; negatywny wynik testu ciążowego; zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji; • *kryteria wykluczenia*: wcześniejsze stosowanie badanej szczepionki lub jej komponentów; stosowanie innych szczepionek lub leków będących w fazie badań klinicznych w ciągu miesiąca przed rozpoczęciem badania; przewlekłe stosowanie immunosupresantów lub immunomodulatorów; stosowanie szczepionki p/WZW A lub przebyta infekcja WZW A; wcześniejsza lub planowana kolposkopia; choroba o podłożu alergicznym lub podejrzewane reakcje alergiczne na składniki

		badanej szczepionki w wywiadzie; nadwrażliwość na lateks; ostre lub przewlekłe dysfunkcje płucne, sercowo-naczyniowe, neurologiczne, wątrobowe lub nerkowe; otrzymywanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych 3 miesiące przed włączeniem do badania; obfite krwawienia (menstruacyjne/inne) lub wydzielina z pochwy uniemożliwiające badanie; ciąża lub karmienie piersią; choroby przewlekłe, w tym o podłożu autoimmunologicznym; niedobór odporności immunologicznej (status HPV DNA, serologiczny oraz wynik cytologiczny nie był kryterium wykluczenia). • *punkty końcowe:* przetrwała infekcja, CIN (1,2,3), rak przedinwazyjny szyjki macicy, nieprawidłowe wyniki badania cytologicznego, konieczność badania kolposkopowego, zabiegi chirurgiczne w obrębie szyjki macicy, poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18, seropozytywność względem HPV-16 i 18, SAE, utrata z powodu AE, zgony, NOCD, w tym NOAD, AE istotne medycznie, poszczególne AE, powikłania ciąży. *HPV 001/007:* • *metodyka:* wieloośrodkowe badanie (32 ośrodki w krajach takich jak Kanada, USA, Brazylia); randomizacja centralna ze stratyfikacją za pomocą systemu komputerowego, podwójne zaślepienie próby, okres obserwacji – 27 miesięcy; • *interwencje*: *2-val szczepionka p/HPV (Cervarix®)* podawana domięśniowo w schemacie 0, 1, 6 mies. [analiza wg protokołu (*per protocol analysis*, PP) n= 366; analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat;* ITT) n=560] • *komparator:* CTR ([Al(OH)3]) podawane w schemacie 0, 1, 6 mies. [PP: n=355; ITT: n=553] • *kryteria włączenia:* zdrowe kobiety od 15 do 25 r.ż.; seronegatywny wynik względem HPV-16 i 18 oraz DNA negatywny wynik względem HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68 na 3 mies. przed włączeniem do badania; nie więcej niż 6 partnerów seksualnych w wywiadzie; • *kryteria wykluczenia*: zabiegi ablacyjne lub chirurgiczne w obrębie szyjki macicy; trwające leczenie brodawek zewnętrznych narządów płciowych w ciągu dotychczasowego życia; ciąża; • *punkty końcowe:* infekcja i przetrwała infekcja HPV-16 lub 18, nieprawidłowy wynik badania cytologicznego, zmiany patologiczne szyjki macicy potwierdzone histologicznie, seropozytywność względem HPV-16 i 18, poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i 18, AE ogółem (miejscowe i ogólne), SAE, AE i SAE związane ze szczepieniem, poszczególne AE, utrata z badania z powodu AE i SAE. Dodatkowo włączono 10 analiz ekonomicznych szczepień p/HPV dla regionu Ameryki Łacińskiej i Karaibów. **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • Przegląd nie odnosi się do długoterminowej skuteczności szczepionki w zapobieganiu RSzM. Niezbędne są długoterminowe badania kohortowe weryfikujące rzeczywistą efektywność szczepień w zakresie zapobiegania chorobom nowotworowym w przyszłości. • Do analizy włączono jedynie 4 RCT (podtyp IIA). **Kluczowe wyniki i wnioski:** Włączone do analizy RCT dotyczyły łącznie 190 534 kobiet w wieku od 15 do 25 lat. Średni okres obserwacji wynosił 42,8 miesiące, a badania zostały przeprowadzone w latach 2003-2005. *HPV-16 powiązane z CIN2+:*

		Metaanaliza trzech[125] RCT wykazała, że dla 31 955 uczestników RR [95%CI] = 0,45 [0,38; 0,54] w analizie populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), co też odpowiadało względnemu zmniejszeniu ryzyka (RRR) o 55% u zaszczepionych kobiet. Mimo że heterogeniczność przeprowadzonej metaanalizy jest dość ważna (I^2=91%, p<0,001), to blisko 80% jej trafności/znaczenia generowane jest przez wysoki wskaźnik RR szeroko zakrojonego badania FUTURE I i II. W związku z tym główne oszacowania metaanalizy zostały zdominowane przez wyniki ww. badania, z nieco mniejszym wpływem pozostałych analiz. *HPV-18 powiązane z CIN2+:* Analiza populacji zgodnej z intencją leczenia dla całkowitej liczby 33 046 kobiet pokazała istotne korzyści dla grupy poddanej szczepieniu p/HPV, gdzie wskaźnik RR [95%CI] został oszacowany na 0,14 [0,08;0,25]. Odpowiadało to względnemu zmniejszeniu ryzyka (RRR) zmian CIN2+ o 86% u zaszczepionych kobiet. W tym przypadku heterogeniczność została oszacowana na poziomie zerowym (I^2=0%, p<0,001), wskazując iż różnice obserwowane pomiędzy odnalezionymi badaniami nie były istotne. *HPV-31/33/45/52/58 powiązane z CIN2+:* Odnośnie zmian chorobowych wywołanych przez onkogenne typy HPV, które nie zostały uwzględnione w szczepionce, metaanaliza wykazała statystycznie istotne zmniejszeniu ryzyka (RRR) o 21% (RR [95%CI] = 0,79 [0,68;0,93]) w grupie zaszczepionych kobiet z całkowitej populacji (34 383 kobiet) uwzględnionej w analizie. Heterogeniczność włączonych badań została określona na poziomie 71%. Wyniki te wskazywały zatem na utrzymanie blisko 20% ochrony krzyżowej przeciwko ww., ale nieuwzględnionym w szczepionce typom wirusa. W badaniu PATRICIA nie wykazano różnic pomiędzy grupami w występowaniu zdarzeń niepożądanych, w pozostałych dwóch badaniach zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie badanej, najczęstsze zdarzenia były miejscowe (zaczerwienienie, swędzenie, nadwrażliwość oraz opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia). W żadnym z badań nie wykazano różnic w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych. Efektywność kosztu wdrożenia programu szczepień dla Ameryki Łacińskiej i Karaibów była wysoce uzależniona od kosztu szczepionki w każdym z krajów danego kontynentu. **Podsumowanie:** Wykazano, że dostępne na rynku szczepionki p/ HPV charakteryzują się udowodnioną skutecznością w zapobieganiu zmianom CIN2+ związanym z HPV-16 (RR [95%CI] = 0,45 [0,38; 0,54]) i HPV-18 (RR [95%CI] = 0,14 [0,08;0,25]) oraz wykazują ochronę krzyżową przeciwko HPV-31, 33, 45, 52, 58 (RR [95%CI] = 0,79 [0,68;0,93]), różnice pomiędzy grupami istotne statystycznie na korzyść szczepionek względem placebo). Skuteczność szczepionek p/HPV w długim okresie obserwacji nie została jeszcze w pełni potwierdzona. Profil bezpieczeństwa szczepionek jest akceptowalny**.**
Malagón, 2012[126]	**Cel:** ocena efektywności eksperymentalnej/ochrony krzyżowej szczepionki 2-walentnej oraz 4-walentnej **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do stycznia 2012 r. włącznie	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: Medline oraz EMBASE. Dodatkowo zweryfikowano abstrakty konferencyjne (Eurogin 2010, Eurogin 2011, IPV 2009, IPV 2010, IPV 2011) oraz strony internetowe producentów szczepionek celem odnalezienia RCT oceniających efektywność eksperymentalną (*efficacy*) szczepionki 2- i 4-walentnej (GlaxoSmithKline oraz Merck). Ostatecznie do analizy włączono 12 raportów uwzględniających wyniki pochodzące z pięciu dużych RCT, tj. PATRICIA, HPV-007, HPV-023

[125] FUTURE I i FUTURE II traktowane jako jedno badanie

[126] Malagón, T., Drolet, M., Boily, M. C., Franco, E. L., Jit, M., Brisson, J., & Brisson, M. (2012). Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, *12*(10), 781-789.

	Populacja: zdrowe kobiety w wieku 15-26 lat (przed szczepieniem prawidłowy wynik badania cytologicznego i DNA-ujemne wobec wszystkich 14 onkogennych typów HPV i seroujemne wobec typów HPV zawartych w szczepionce) **Interwencja:** 1. szczepionka 2-walentna (Cervarix®; 2-val) – 3 badania (PATRICIA, HPV-007, HPV-023) 2. szczepionka 4-walentna (Silgard®, 4-val) – 2 badania (FUTURE[127] I i II) **Komparatory:** placebo lub szczepionka przeciwko WZW typu A **Punkty końcowe:** ochrona krzyżowa/ efektywność eksperymentalna szczepionki mierzona wskaźnikiem VE (*vaccine efficacy*) **Metodyka:** przegląd systematyczny z metaanalizą badań z randomizacją	(dotyczące szczepionki 2-val), FUTURE I oraz FUTURE II (dotyczące szczepionki 4-val). Oceniono heterogeniczność włączonych badań przy pomocy statystyki Chi^2 oraz I^2, przeprowadzonej w Review Manager ver. 5.1. Metaanalizę sfinansowała Kanadyjska Agencja Zdrowia Publicznego (*Public Health Agency of Canada*), gdyż wyniki mogą mieć istotne znaczenie w wyborze preparatu optymalnego do realizacji programu powszechnych szczepień nastolatek. **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • W metaanalizie porównano szczepionki pośrednio (zestawiono wyniki badań obu preparatów wobec placebo), a nie bezpośrednio wobec siebie, co dałoby szansę na wyciągnięcie najbardziej wiarygodnych wniosków. • Porównaniem objęto najbardziej podobne do siebie badania (PATRICIA i FUTURE I/II), w których obserwację prowadzono tylko przez średnio 3,6 roku. Z punktu widzenia zdrowia publicznego i indywidualnych korzyści dla szczepionych nastolatek, szersza krzyżowa ochrona musi być długotrwała, bo jeśli utrzymywałaby się tylko przez 5-10 lat, to nie miałaby w praktyce większego znaczenia. • Wnioski o czasie utrzymywania się poszczepiennej ochrony krzyżowej mają wstępny charakter i wymagają potwierdzenia w odpowiednich badaniach. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Wyniki 3 badań dotyczących szczepionki 2-val były niejednorodne. Do analizy porównawczej włączono badania PATRICIA i FUTURE I/II [ze względu na podobieństwo kryteriów kwalifikacji do badania, charakterystyki populacji oraz czasu obserwacji (średnio 3,6 roku)]. Wyniki badań wskazują na większą krzyżową ochronę (skuteczność) szczepionki p/HPV 2-val, w porównaniu ze szczepionką p/HPV 4-val, w zapobieganiu: o zakażeniu przetrwałemu (≥6 mies.) wywołanemu przez HPV-31 (VE [95%CI] = 77% [67; 84] *vs* VE [95%CI] = 46% [15; 66]) i przez HPV-45 (VE [95%CI] = 79% [61; 89] *vs* VE [95%CI] = 7,8% [-67; 49]) o CIN 2+ związanej z zakażeniem HPV-33 (VE [95%CI] = 82% [53; 95] *vs* VE [95%CI] = 24% [-71; 67]) i HPV-45 (VE [95%CI] = 100% [42; 100] *vs* VE [95%CI] = (-52%) [-1717; 83]). **Podsumowanie:** Szczepionka dwuwalentna (2-val) p/HPV powoduje wytworzenie skuteczniejszej i szerszej ochrony krzyżowej wobec typów HPV-31, -33 i -45 niż szczepionka 4-walentna (4-val). Wydaje się jednak, że ochrona krzyżowa wobec przetrwałego zakażenia HPV-31 i -45 stopniowo zanika wraz z upływem czasu po podaniu szczepionki 2-walentnej, dlatego jednoznaczne wnioski będzie można wyciągnąć po przeprowadzeniu dalszych badań z dłuższym okresem obserwacji.
Lu, 2011[128]	**Cel:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek: 1vHPV, Cervarix® i Silgard®/Gardasil® w profilaktyce RSzM. **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:**	**Włączone badania:** Przeszukane bazy: *Medline, Cochrane Library* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials.* Kryteria włączenia: RCT dot. skuteczności szczepionek w profilaktyce RSzM opublikowane w j. angielskim; badania dot. mężczyzn lub szczepionek terapeutycznych były wykluczane. Do przeglądu ostatecznie włączono 7 badań (n = 44 142), w tym: • cztery dot. szczepionki 4-val, tj. *P007, P013, P015, P019*;

[127] *Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease*

[128] 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.

	od 2006 r. do 31 lipca 2009 r. **Populacja**: niebędące w ciąży kobiety od 15 do 26 r.ż. (w uwzględnionym w przeglądzie badaniu *Munoz 2009* nawet do 45 r.ż.) zgodnie z analizą ITT, mITT lub analizą PP **Interwencja:** szczepionki p/HPV **Komparatory:** placebo lub aktywna kontrola **Punkty końcowe:** CIN2+ związany z HPV-16, HPV-18 lub HPV-31/33/45/52/58; CIN1+ związany z HPV-16 lub HPV-18; przewlekłe infekcje HPC-16, HPV-18 lub HPV-31/33/45/52/58. **Metodyka:** przegląd systematyczny RCT z metaanalizą	• dwa dot. szczepionki 2-val, tj. badanie *Harper 2004* i *PATRICIA*; • jedno dot. szczepionki monowalentnej (1-val) przeciwko HPV-16. Dwóch niezależnych badaczy dokonało wyboru włączonych badań i oceny jakości metodologicznej. Wszelkie niezgodności zostały rozwiązane w wyniku konsensusu lub konsultacji z trzecim recenzentem. Miarą efektu było ryzyko względne (RR) z 95% przedziałem ufności (95%CI). Zdefiniowano trzy typy populacji poprzez: • analizę wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem [tzw. *intention-to-treat analysis* (ITT) - analiza wystąpienia punktów końcowych w grupach, do których badane osoby były wyjściowo przydzielone przez randomizację, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji, czy też nie]; • zmodyfikowaną ITT (*modified intention-to-treat*, mITT), • analizę wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (*per protocol,* analiza PP). Zastosowano model efektów stałych celem otrzymania skumulowanych szacunków skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia p/HPV. Heterogeniczność badań została oceniona zgodnie ze statystyką *Cochrane's Q* i I^2. Przegląd systematyczny został przygotowany w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration*. Wszystkie analizy wykonano przy pomocy *RevMan'a* zgodnie z wytycznymi PRISMA. **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • Autorzy przeglądu z metaanalizą wykazali istotne statystycznie wyniki w zakresie określonych wcześniej punktów końcowych, ale jednocześnie pokazali ograniczoną ochronę przeciwko CIN2+ związanym z onkogennymi szczepami HPV nieuwzględnionymi w szczepionce (RR= 0,79 dla analizy ITT i 0,58 dla analizy PP). • Ze względu na ograniczoną liczbę opublikowanych badań, autorzy nie byli w stanie ocenić skuteczności szczepień w odniesieniu do konkretnego rodzaju szczepionki (nie porównywano szczepionek między sobą). • Uwzględnione badania były w większości skierowane do populacji młodych kobiet o ograniczonej ekspozycji seksualnej na HPV. Autorzy zaznaczają, że wyniki ich badania mogą nie mieć zastosowania w populacji kobiet bardziej dojrzałych i aktywnych seksualnie. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Zaszczepienie kobiet szczepionką p/HPV skutkowało zmniejszeniem ryzyka wszystkich punktów końcowych, tj. CIN2+ związany z HPV-16, HPV-18 lub HPV-31/33/45/52/58; CIN1+ związany z HPV-16 lub HPV-18; przewlekłe infekcje HPC-16, HPV-18 lub HPV-31/33/45/52/58. Wyższą skuteczność szczepionki obserwowano w populacji seronegatywnej względem wirusa szczepionkowego, które otrzymały trzy dawki szczepienia (analiza PP). Wyniki metaanaliz dla zmian CIN1+, CIN2+ oraz infekcji HPV dla szczepów szczepionkowych oraz szczepów onkogennych zamieszczono w tabeli poniżej. *Tabela 25. Zestawienie wyników metaanaliz zamieszczonych w przeglądzie systematycznym Lu 2011* **Punkt końcowy** | **Badania uwzględnione w metaanalizie** | **Wynik metaanalizy** ***Analiza ITT*** CIN2+ związany z HPV16 | P015, Harper 2004, Mao 2006, PATRICIA | RR [95%CI] = 0,47 [0,36; 0,61]; I^2=87%

CIN2+ związany z HPV18	P015, Harper 2004, PATRICIA	RR [95%CI] = 0,16 [0,08; 0,34]; I^2=9%
CIN1+ związany z HPV16	P013, Harper 2004, Mao 2006, PATRICIA	RR [95%CI] = 0,43 [0,33; 0,58]; I^2=76%
CIN1+ związany z HPV18	P013, Harper 2004, PATRICIA	RR [95%CI] = 0,22 [0,1; 0,44]; I^2=0%
infekcja HPV16 ≥6 miesięcy	Harper 2004, PATRICIA	RR [95%CI] = 0,15 [0,1; 0,23]; I^2=23%
infekcja HPV18 ≥6 miesięcy	Harper 2004, PATRICIA	RR [95%CI] = 0,24 [0,14; 0,42]; I^2=0%
CIN2+ związany z HPV31/33/45/52/58	P013, P015, PATRICIA	RR [95%CI] = 0,79 [0,67; 0,92); I^2=74%
infekcja HPV31/33/45/52/58 ≥6 miesięcy	P013, P015, PATRICIA	RR [95%CI] = 0,77 [0,72; 0,83]; I^2=66%
Analiza PP		
CIN2+ związany z HPV16	P015, Mao 2006, PATRICIA	RR [95%CI] = 0,04 [0,01; 0,11]; I^2=0%
CIN2+ związany z HPV18	P015, PATRICIA	RR [95%CI] = 0,1 [0,03; 0,38]; I^2=0%
CIN1+ związany z HPV16	P013, Mao 2006	RR [95%CI] = 0,02 [0,00; 0,11]; I^2=0%
CIN1+ związany z HPV18	P013	RR [95%CI] = 0,03 [0,00; 0,51]
infekcja HPV16 ≥6 miesięcy	Harper 2004, Mao 2006, PATRICIA	RR [95%CI] = 0,06 [0,04; 0,09]; I^2=0%
infekcja HPV18 ≥6 miesięcy	Harper 2004, PATRICIA	RR [95%CI] = 0,05 [0,03; 0,09]; I^2=0%
CIN2+ związany z HPV31/33/45/52/58	P013, P015, PATRICIA	RR [95%CI] = 0,58 [0,43; 0,77]; I^2=36%
infekcja HPV31/33/45/52/58 ≥6 miesięcy	P013, P015, PATRICIA	RR [95%CI] = 0,72 [0,65; 0,79); I^2=0%

Oceniono też bezpieczeństwo szczepienia p/HPV. Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból w miejscu iniekcji (u 83-93,4% zaszczepionych p/HPV i u 75,4-87,2% kobiet z grupy kontrolnej). Do najczęstszych systemowych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem należy ból głowy oraz zmęczenie (u 50-60% szczepionych).

Metaanaliza wykazała brak istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka ciężkiego zdarzenia niepożądanego (RR [95%CI] = 1,00 [0,91; 1,09]; dla 7 badań), a także ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z samym szczepieniem – RR [95%CI] =1,82 [0,79; 4,2] dla 7 badań.

Autorzy przeglądu określają szczepienie profilaktyczne p/HPV jako bezpieczne i dobrze tolerowane. Podkreślają również dużą skuteczność szczepionki pod względem zapobiegania wystąpieniu przewlekłej infekcji oraz zmian w obrębie szyjki macicy związanych z zakażeniem szczepionkowym szczepem HPV.

Podsumowanie:

Szczepionki p/HPV były skuteczne w zapobieganiu zmianom patologicznym wysokiego stopnia w obrębie szyjki macicy (CIN2+) spowodowanymi HPV-16 - RR [95%CI] = 0,47 [0,36; 0,61]) dla populacji ITT (wszystkie randomizowane osoby lub osoby, które otrzymały minimum 1 dawkę szczepienia, bez względu na status HPV), RR [95%CI] = 0,04 [0,01; 0,11] dla populacji PP (osoby seronegatywne i HPV DNA

		negatywne, które otrzymały 3 dawki szczepienia). Analogiczne wyniki dla HPV-18 wynosiły odpowiednio - RR [95%CI] = 0,16 [0,08; 0,34] oraz RR [95%CI] = 0,10 [0,03; 0,38]. Szczepionki okazały się też skuteczne w zapobieganiu zmianom stopnia CIN1+ oraz przetrwałym infekcjom związanym z HPV-16 lub 18. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do SAE pomiędzy grupami (RR [95%CI] = 1 [0,91; 1,09]. Szczepienie profilaktyczne p/HPV zostały ocenione jako bezpieczne i dobrze tolerowane.
La Torre, 2010[129]	**Cel:** ocena skuteczności szczepionek: Cervarix® i Silgard®/Gardasil® w zapobieganiu infekcjom szyjki macicy u HPV DNA negatywnych i seronegatywnych kobiet **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od 1990 r. do 15 lipca 2007 r. **Populacja:** kobiety bez zakażenia HPV-16 lub HPV-18 (PCR - negatywne i seronegatywne) **Interwencja:** szczepionki p/HPV: Cervarix® i Silgard®/Gardasil® **Komparatory:** placebo lub aktywna kontrola **Punkty końcowe:** przewlekła infekcja HPV-16, przewlekła infekcja HPV-18 **Metodyka:** raport HTA opracowany na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą RCT (*La Torre 2007*[130])	**Włączone badania:** Przeszukane bazy: *PubMed*, *Cochrane Library* i EMBASE. Kryteria włączenia: RCT oceniające skuteczność w zapobieganiu przewlekłym infekcjom szyjki macicy. Wykluczano badania oceniające tylko immunogenność lub bezpieczeństwo oraz badania oceniające skuteczność w zapobieganiu nowotworom szyjki macicy i infekcjom/nowotworom w lokalizacjach innych niż szyjka macicy. Do przeglądu z metaanalizą wykorzystanego w raporcie HTA (*La Torre 2007*) włączono łącznie 5 badań, tj. dwa badania dot. szczepionki monowalentnej (1-val) – Brown 2004[131], Mao 2006[132]; dwa badania dot. szczepionki 2-val – Harper 2006[133] i PATRICIA[134] oraz jedno badanie dot. szczepionki 4-val – Villa 2006[135]. W ocenie jakości RCT włączonych do ww. przeglądu zastosowano skalę Jadad (gdzie wynik ≥3 punktów sugerował dobrą jakość badania). **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • Do oceny skuteczności klinicznej szczepień p/HPV szczepionkami 2-val i 4-val włączono tylko trzy RCT. Autorzy zaznaczają, że wyniki te należy traktować jako wstępne, gdyż są dalekie od absolutnej dokładności. • We włączonym do raportu przeglądzie zaobserwowano wysokie ryzyko błędu publikacji (*publication bias*). • Krótki okres obserwacji (*follow-up*) we włączonych badaniach jest odpowiedzialny za słabą jakość danych i problemy w zakresie weryfikacji punktów końcowych. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Oceniono skuteczność szczepienia w zapobieganiu wystąpienia przewlekłej infekcji zarejestrowanej po 3 dawce szczepienia i stwierdzanej na minimum dwóch kolejnych wizytach. Mając na uwadze wszystkie włączone do analizy badania (*Brown 2004, Mao 2006, Harper 2006, PATRICIA, Villa 2006*) metaanaliza pokazała istotną redukcję przewlekłej infekcji HPV typu 16, gdzie wartość ryzyka względnego określono na RR [95%CI] = 0,10 [0,07; 0,15], tj. odnotowano

[129] 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.
[130] La Torre, G. I. U. S. E. P. P. E., De Waure, C., Chiaradia, G. I. A. C. O. M. I. N. A., Mannocci, A. L. I. C. E., & Ricciardi, W. (2007). HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, *25*(50), 8352-8358.
[131] Brown, D. R., Fife, K. H., Wheeler, C. M., Koutsky, L. A., Lupinacci, L. M., Railkar, R., ... & Smith, J. F. (2004). Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-l ke particle vaccine. *Vaccine*, *22*(21-22), 2936-2942.
[132] Mao, C., Koutsky, L. A., Ault, K. A., Wheeler, C. M., Brown, D. R., Wiley, D. J., ... & Barr, E. (2006). Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, *107*(1), 18-27.
[133] Harper, D. M., Franco, E. L., Wheeler, C. M., Moscicki, A. B., Romanowski, B., Roteli-Martins, C. M., ... & HPV Vaccine Study group. (2006). Sustained efficacy up to 4· 5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *The Lancet*, *367*(9518), 1247-1255.
[134] Paavonen, J., Naud, P., Salmerón, J., Wheeler, C. M., Chow, S. N., Apter, D., ... & Hedrick, J. (2009). Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet*, *374*(9686), 301-314.
[135] Villa, L. L., Costa, R. L. R., Petta, C. A., Andrade, R. P., Paavonen, J., Iversen, O. E., ... & Andersson-Ellstrom, A. (2006). 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. *British Journal of Cancer*, *95*(11), 1459.

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>blisko 10-krotny spadek ww. zakażenia w grupie zaszczepionych kobiet. Ocena heterogeniczności nie pokazała istotnych różnic między badaniami (I^2 = 44,9%, p = 0,12).

Efektywność eksperymentalną szczepionek 2-val i 4-val w zapobieganiu przewlekłym infekcjom szyjki macicy spowodowanych HPV-16 oszacowano na 87%, przy RR [95%CI] = 0,13 [0,09; 0,20]. Z kolei, efektywność eksperymentalną szczepionek 2-val i 4-val w zapobieganiu przewlekłym infekcjom szyjki macicy spowodowanych HPV-18 oszacowano na 78%, przy RR [95%CI] = 0,22 [0,13; 0,38].

Tabela 26. Zestawienie wyników metaanaliz zamieszczonych w raporcie HTA La Torre 2010
<table>
<tr><th>Punkt końcowy</th><th>Badania uwzględnione w metaanalizie</th><th>Wynik metaanalizy</th></tr>
<tr><td>przewlekła infekcja HPV-16</td><td>Harper 2004, Villa 2006, PATRICIA</td><td>RR [95%CI] = 0,13 [0,09; 0,20]; I^2=41,5%, p=0,18</td></tr>
<tr><td>przewlekła infekcja HPV-18</td><td>Harper 2004, Villa 2006, PATRICIA</td><td>RR [95%CI] = 0,22 [0,13; 0,38]; I^2=0%, p</td></tr>
</table>
Podsumowanie:

Do analizy włączono 5 badań porównujących szczepionki p/HPV z placebo lub aktywną kontrolą. Do badań dotyczących Cervarix® lub Silgard®/Gardasil® włączono ogółem 20 309 osób.

Szczepionki Cervarix® i Silgard®/Gardasil® istotnie zmniejszały ryzyko przewlekłej infekcji wirusem HPV-16 (RR [95%CI] = 0,13 [0,09; 0,20]) oraz wirusem HPV-18 (RR [95%CI] = 0,22 [0,13; 0,38]).</td>
</tr>
<tr>
<td>Medeiros, 2009[136]</td>
<td>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek p/HPV w prewencji RSzM

Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od stycznia 1997 r. do września 2007 r.

Populacja: kobiety w wieku 9-26 lat

Interwencja: szczepionka p/HPV (1-val HPV, 2-val: Cervarix®, 4-val: Silgard®/Gardasil®)

Komparatory: placebo

Punkty końcowe: iloraz szans (OR) zmian patologicznych szyjki macicy, pochwy, sromu i okolic odbytu; ryzyko zdarzeń niepożądanych

Metodyka: przegląd systematyczny RCT</td>
<td>Włączone badania:

Przeszukano bazy: Medline, EMBASE, LILACS, CANCERLIT i Cochrane Library.

Kryteria włączenia do analizy stanowiły: podwójnie zaślepione RCT prowadzone na populacji kobiet w wieku 9-26 lat, oceniające skuteczność szczepionki 1vHPV, Cervarix® lub Silgard®/Gardasil® względem placebo.

Wykluczano badania, które nie różnicowały histologicznie lub cytologicznie obserwowanych zmian patologicznych.

Do analizy włączono 6 RCT o łącznej liczbie osób wynoszącej 47 236, wśród nich uwzględniono 2 badania szczepionki Silgard® (P013, P015), 3 badania szczepionki Cervarix® (PATRICIA, Harper 2004, Costa Rica Vaccine Trial) oraz 1 badanie szczepionki monowalentnej.

Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:

Autorzy przeglądu stwierdzają, że do potencjalnych ograniczeń danego przeglądu należy zbyt mała liczba włączonych badań. Natomiast ogólny pomiar efektów może być obciążony ryzykiem błędu z powodu czynników zakłócających wprowadzających heterogeniczność między badaniami z różnych krajów, jak też dlatego, że dostępne szczepionki są przeciwko różnym typom HPV.

Kluczowe wyniki i wnioski:

Wyniki analizy wskazują na skuteczność szczepienia przeciwko HPV w przeciwdziałaniu infekcji HPV u kobiet między 9. a 26. rokiem życia, które nie były wcześniej zainfekowane HPV16 lub HPV18. Zaobserwowano skuteczność szczepienia pod względem zapobiegania wystąpieniu zmian w obrębie szyjki macicy lub narządów płciowych na poziomie:</td>
</tr>
</table>

[136] Medeiros, L. R., Rosa, D. D., da Rosa, M. I., Bozzetti, M. C., & Zanini, R. R. (2009). Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *International Journal of Gynecological Cancer*, *19*(7), 1166-1176.

		• 93% (95%CI [87; 96]) dla szczepionki 2-val; • 62% (95%CI [27; 70]) dla szczepionki 4-val. Porównywanie skuteczności obu szczepionek na podstawie opisanych wyników nie jest właściwe, z uwagi na rozbieżności pomiędzy założeniami metaanalizy dla ocenianych szczepionek. Skuteczność szczepionki Cervarix® oceniono pod względem zapobiegania zmianom śródpłaskonabłonkowym niskiego stopnia oraz dużego stopnia, natomiast metaanaliza dla szczepionki Silgard® dotyczyła dodatkowo kłykcin kończystych, śródnabłonkowej neoplazji sromu, śródnabłonkowej neoplazji pochwy i AIS. W przypadku szczepionki Silgard®/Gardasil® nie obserwowano istotnej różnicy odnośnie do zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami (OR [95%CI] = 1,16 [0,94; 1,43]). Analiza bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko zdarzeń niepożądanych (OR [95%CI] = 1,35 [1,05; 1,73]). Autorzy przeglądu wskazują na konieczność oceny skuteczności w dłuższym okresie czasu, a także na małą liczbę badań oraz heterogeniczność populacji tych badań. **Podsumowanie:** Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom patologicznym szyjki macicy, pochwy, sromu i okolic odbytu wynosiła względem placebo 93% (OR [95%CI] = 0,07 [0,04; 0,14]). W przypadku szczepionki Silgard®/Gardasil® wynosiła ona 62% (OR [95%CI] = 0,38 [0,26; 0,57]). Obserwowano tu jednak duży stopień heterogeniczności włączonych badań. Obie szczepionki zmniejszały ryzyko przetrwałej infekcji. W grupie osób przyjmujących Cervarix® obserwowano więcej zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie placebo (OR [95%CI] = 1,35 [1,05; 1,73]). W przypadku szczepionki Silgard®/Gardasil® nie obserwowano istotnej różnicy odnośnie do AE pomiędzy grupami (OR [95%CI] = 1,16 [0,94; 1,43]).

Tabela 27. Zestawienie dowodów naukowych dot. skuteczności klinicznej szczepień ochronnych przeciwko HPV w prewencji zakażeń HPV w populacji ogólnej

Autor	Metodyka	Wyniki
Harder, 2018[137]	**Cel:** ocena dostępnych dowodów w zakresie efektywności eksperymentalnej (*efficacy*), efektywności praktycznej (*effectiveness*) oraz bezpieczeństwa stosowania szczepień przeciwko HPV wśród mężczyzn **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do kwietnia 2017 r. **Populacja:** mężczyźni niezależnie od wieku **Interwencja:** szczepienia przeciwko HPV **Komparatory:** mężczyźni niezaszczepieni lub otrzymujący placebo lub	**Włączone badania:** RCT i badania bez randomizacji Dokonano przeglądu systematycznego w bazach *Medline*, *Embase*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* oraz *ClinicalTrials.gov*. Przegląd wykonano zgodnie z wytycznymi PRISMA. Weryfikacja odnalezionych badań przeprowadzona została przez dwóch niezależnych badaczy. W przypadku nieporozumień, ostateczna decyzja o włączeniu badania podejmowana była na zasadzie konsensusu. W przypadku RCT, oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dokonywano na podstawie narzędzia *Cochrane*, natomiast w odniesieniu do badań bez randomizacji stosowano narzędzie ROBINS-I (*Risk Of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions*). Jakość dowodów oceniano na podstawie skali GRADE. Spośród 1 5196 odnalezionych publikacji, do przeglądu włączono 7 badań, w tym 4 RCT oraz 3 badania bez randomizacji, w których udział brały 5 294 osoby. **Ograniczenia włączonych badań:**

[137] Harder, T., Wichmann, O., Klug, S. J., van der Sande, M. A., & Wiese-Posselt, M. (2018). Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. BMC medicine, 16(1), 110.

	otrzymujący inne szczepienie (inne niż przeciwko HPV) **Punkty końcowe:** przypadki zakażenia (1) jamy ustnej, (2) okolic odbytowo-płciowych (lub odbytu), wysokoonkogennymi typami HPV, przypadki przetrwałych zakażeń (≥6 mies.) (3) jamy ustnej, (4) okolic odbytowo-płciowych (lub odbytu) wysokoonkogennymi typami HPV, (5) przypadki kłykcin kończystych (na genitaliach lub odbycie) wywołanych typami 6 lub 11 HPV, (6) AIN 2 stopnia, (7) AIN 3 stopnia lub rak, (8) PIN 2 stopnia, (9) PIN 3 stopnia lub rak, (10) rak płaskonabłonkowy okolic głowy i szyi, (11) dysplazja nabłonka związana z (10), (12) każdy ciężki NOP **Metodyka:** przegląd systematyczny RCT i badań bez randomizacji	• 2 główne RCT włączone do przeglądu dotyczyły oceny punktów końcowych w zakresie łagodnych i złośliwych zmian. W związku z tym, żadne z tych badań nie było wystarczająco silne, aby wykrywać stany przedrakowe i zmiany złośliwe zgodne z definicją zawartą w protokole niniejszego przeglądu. • Badanie nierandomizowane charakteryzowały się wysokim ryzykiem błędu systematycznego (*bias*). • W przeglądzie ograniczono się wyłącznie do klinicznych punktów końcowych. • Punkty końcowe przeglądu odnoszą się do zmian ogółem, nie do swoistych zmian, co prowadzić może do niedoszacowania efektywności praktycznej (*effectiveness*) i eksperymentalnej (*efficacy*) szczepień. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Efektywność eksperymentalną szczepień w prewencji przetrwałych zakażeń HPV okolic odbytowo-płciowych w ciągu co najmniej 6-miesięcy, w odniesieniu do zakażeń typem 16 HPV oszacowano na 46,9% [95%CI: 28,6%; 60,8%]. W przypadku przetrwałych zakażeń okolic jamy ustnej, efektywność eksperymentalną oszacowano na 88% [95%CI: 2%; 98%]. W odniesieniu do występowania AIN, efektywność eksperymentalna szczepień wynosiła 61,9% [95%CI: 21,4%; 82,8%] w przypadku zmian 2. stopnia oraz 46,8% [95%CI: -20%; -77,9%] w przypadku zmian 3. stopnia. Brak jest znaczących oszacowań w zakresie efektywności eksperymentalnej lub praktycznej szczepień w odniesieniu do PIN 2. lub 3. stopnia. Nie odnaleziono również tego rodzaju danych dotyczących raka płaskonabłonkowego odbytu, prącia oraz okolic głowy i szyi. W przypadku uczestników, którzy w momencie włączenia do badania byli seronegatywni przeciw HPV (*HPV- naïve*) i/lub uzyskali ujemny wynik badania PCR, efektywność eksperymentalna szczepień w prewencji wszystkich punktów końcowych była wyższa, w porównaniu z osobami seropozytywnymi i/lub z pozytywnym wynikiem badania PCR. Ryzyko błędu systematycznego (*bias*) w przypadku 3 włączonych RCT oszacowano jako niska, natomiast w jednym jako wysoką. W badaniach bez randomizacji ryzyko błędu systematycznego sklasyfikowano jako poważne do krytycznego. Jakość dowodów na podstawie GRADE oszacowano na umiarkowaną do niskiej dla większości punktów końcowych. **Podsumowanie:** W badaniach realizowanych głównie w populacji mężczyzn zakażonych HPV, szczepienia przeciwko HPV charakteryzowały się umiarkowaną skutecznością w prewencji przetrwałych zakażeń okolic odbytowo-płciowych oraz AIN wysokiego stopnia. Wysoką efektywnością praktyczną charakteryzowały się szczepienia realizowane w grupach mężczyzn przed ekspozycją na HPV (*HPV-naïve*). Potwierdza to rekomendacje w zakresie szczepień chłopców przed rozpoczęciem aktywności seksualnej w celu uzyskania optymalnej ochrony przed zakażeniem.
Tejada, 2017[138]	**Cel:** przegląd dowodów w zakresie efektywności eksperymentalnej (*efficacy*)	**Włączone badania:** RCT

[138] Tejada, R. A., Vargas, K. G., Benites-Zapata, V., Mezones-Holguín, E., Bolaños-Díaz, R., & Hernandez, A. V. (2017). Human papillomavirus vaccine efficacy in the prevention of anogenital warts: systematic review and meta-analysis. salud pública de méxico, 59, 84-94.

	szczepień przeciwko HPV w prewencji zmian nierakowych (kłykcin kończystych, nawracających brodawczaków krtani oraz jamy ustnej) **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do sierpnia 2013 r. oraz ponownie w lipcu 2015 r. **Populacja:** kobiety i mężczyźni bez ograniczeń wiekowych **Interwencja:** szczepienia przeciwko HPV (2- i 4-walentne) niezależnie od schematu dawkowania **Komparatory:** placebo lub inna szczepionka **Punkty końcowe:** przypadki brodawczaków krtani, jamy ustnej oraz kłykcin kończystych **Metodyka:** przegląd systematyczny RCT i metaanaliza	Przeszukano bazy danych *Medline* (*PubMed*), *Embase*, *Cochrane Library*, *Scopus*, *LILACS*, *SciELO* oraz *Web of Knowledge*. Ponadto, dokonano przeglądu abstraktów konferencyjnych z lat 2007-2013 (*American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology, Infectious Disease Society of America* oraz *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*), a także danych dotyczących RCT (*National Institutes of Health*). Jako kryteria włączenia wskazano RCT dotyczące oceny efektywności eksperymentalnej szczepień przeciwko HPV w prewencji zmian nierakowych zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn niezależnie od wieku. Wskazano również, że grupa badana musiała otrzymywać szczepienia przeciwko HPV (2- lub 4-walentne) natomiast grupa kontrolna – placebo lub inną szczepionkę. Rozważano 3 punkty końcowe, tj. przypadki brodawczaków krtani, jamy ustnej oraz kłykcin kończystych. Wykluczano badania typu in vitro, badania przeprowadzane na zwierzętach oraz badania terapeutyczne. Weryfikacja odnalezionych badań pod kątem spełniania kryteriów kwalifikacji, przeprowadzona została przez dwóch niezależnych badaczy. Niezgodności w zakresie opinii co do poszczególnych badań rozwiązywane były poprzez konsensus, w razie konieczności przy udziale trzeciego badacza. Ryzyko błędów systematycznych włączonych badań oszacowano na podstawie narzędzia *Cochrane*. Spośród 1 599 odnalezionych publikacji, do przeglądu włączonych zostało 6 RCT (podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, fazy II lub III, realizowane wśród osób dorosłych), w których uczestniczyło w sumie 27 079 osób. 5 z włączonych badań realizowanych było w populacji kobiet, a jedno wśród mężczyzn. Okres obserwacji (*follow up*) w badaniach wynosił od 26 do 60 miesięcy. Jedno z badań musiało zostać wyłączone z metaanalizy ze względu na zbiorcze wyniki. Ostatecznie do metaanalizy włączonych zostało 5 badań. **Ograniczenia włączonych badań:** • Wszystkie włączone badania odnosiły się do szczepionki 4-walentnej. • Nie odnaleziono RCT dotyczących efektywności eksperymentalnej szczepień przeciwko HPV w prewencji brodawczaków układu oddechowego i jamy ustnej. • Jedno z włączonych badań obarczone było wysokim ryzykiem błędu systematycznego (*bias*). **Kluczowe wyniki i wnioski:** <u>Analiza ITT *(intention to treat*):</u> Zidentyfikowano pewne źródła heterogeniczności między badaniami m.in. w odniesieniu do charakterystyki populacji, np. w zakresie wieku w chwili kwalifikacji do udziału w badaniu, rodzaju i liczby partnerów seksualnych oraz wielkości próby w badaniu (od 552 do 12 167 osób). W metaanalizie zastosowano model z efektem zmiennym oraz przeprowadzono subanalizę w odniesieniu do badań dotyczących wyłącznie populacji kobiet. Występowanie przypadków kłykcin kończystych w grupie szczepionej przeciwko HPV była niższa w porównaniu z grupą kontrolną, w której stosowano placebo (1,28% vs. 3,40%). Stosowanie szczepionki 4-walentnej skutkowało redukcją ryzyka wystąpienie kłykcin kończystych związanych z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16 oraz 18 o 62% (RR [95%CI] = 0,38 [0,32; 0,45]; I^2=0%). Nie zaobserwowano różnic w przypadku włączenia jedynie badań realizowanych w populacji kobiet (RR [95%CI] = 0,39 [0,32; 0,47]; I^2=0%), lub jedynie badań z niskim ryzykiem błędu systematycznego (RR [95%CI] = 0,38 [0,32; 0,45]; I^2=0%). <u>Analiza PP (*per protocol*):</u>

		Stosowanie szczepionki 4-walentnej skutkowało redukcją ryzyka względnego wystąpienia kłykcin kończystych związanych z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16 oraz 18 w 95% (RR [95%CI] = 0,05 [0,01; 0,25]; I^2=66%). Nie zaobserwowano różnic przy uwzględnieniu w analizie wyłącznie badań przeprowadzonych w populacji kobiet (RR [95%CI] = 0,03 [0,01; 0,18]; I^2=43%]) lub wyłącznie badań z niskim ryzykiem błędu systematycznego (RR [95%CI] = 0,04 [0,01; 0,27]; I^2=75%). **Podsumowanie:** 4-walentna szczepionka przeciwko HPV jest skuteczna w prewencji kłykcin kończystych zarówno wśród mężczyzn jak i wśród kobiet.
Brisson, 2016[139]	**Cel:** zbadanie odporności i zmienności przewidywanych efektów stada (odporności populacyjnej), dodatkowych korzyści z zaszczepienia chłopców i potencjalnego wyeliminowania występowania typów HPV poprzez szczepienia **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od 1 stycznia 2009 r. do 28 kwietnia 2015 r. **Populacja:** dziewczęta/chłopcy **Interwencja:** szczepienie p/HPV **Komparatory:** brak szczepienia p/HPV **Punkty końcowe:** Względna redukcja ryzyka ogólnej częstości występowania HPV-16, -18, -6 i -11 wśród heteroseksualnych kobiet i mężczyzn w perspektywie 70 lat szczepień (tzw. RR_{prev}) **Metodyka:** przegląd systematyczny i metaanaliza modeli prognostycznych	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: Medline i EMBASE. Celem identyfikacji dodatkowych badań dokonano przeglądu referencji materiałów pochodzących głównie z konferencji tematycznych dot. HPV, jak np. *Eurogin Congress 2013* (Florencja, Włochy), *International Papillomavirus Conference 2014* (Seattle, USA). Kryteria włączenia do analizy: modele dynamiczne transmisji HPV, modele przedstawiające prognozę wpływu szczepień p/HPV-16, -18, -6, -11 na populację kobiet/mężczyzn lub obu płci, modele dot. wpływu szczepień p/HPV w krajach o wysokich dochodach Przegląd i weryfikacja włączonych badań/modeli, zostały dokonane przez trzech niezależnych badaczy. Jakość włączonych do analizy modeli została oceniona zgodnie z wytycznymi *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research and Society for Medical Decision Making* (ISPOR-SMDM). Zbiorcze prognozy w zakresie wpływu szczepień p/HPV na populację zostały wyliczone na podstawie mediany i 10-, 25-, 75- i 90-percentyli w modelach prognostycznych oraz przedstawiając RR_{prev} z 80% przedziałami niepewności (*uncertainty intervals*, UI). Celem zidentyfikowania potencjalnych źródeł heterogeniczności zastosowano jednoczynnikową metaregresję liniową. Dane zostały przeanalizowane przy pomocy oprogramowania SAS ver. 9.4. Do analizy włączono 16 badań uwzględniających modele prognostyczne spełniające podstawowe kryteria włączenia. **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • Wyniki danego przeglądu mają charakter prognostyczny i zostały opracowane na podstawie zaimplementowanych modeli dynamicznych transmisji HPV. • Każdy z włączonych modeli charakteryzował się odmienną strukturą i sposobem kalibracji danych. • Żaden z modeli nie odnosił się do populacji mężczyzn uprawiających seks z innymi mężczyznami, włączone modele dot. jedynie heteroseksualnej populacji. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Uwzględnione w analizie modele (n=16) różniły się zarówno pod względem typu (deterministyczne lub stochastyczne), jak i struktury (np. w zakresie założeń dot. aktywności seksualnej populacji szczepionej) oraz wyjściowej częstości występowania HPV. Zostały one opracowane w 10 krajach, takich jak Australia, Kanada, Finlandia,

[139] Brisson, M., Bénard, É., Drolet, M., Bogaards, J. A., Baussano, I., Vänskä, S., ... & Canfell, K. (2016). Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. The Lancet Public Health, 1(1), e8-e17.

		Niemcy, Irlandia, Włochy, Holandia, Norwegia, Wielka Brytania i USA. Największa liczba modeli dot. HPV-16 (16), nieco mniej HPV-18 (13), pięć modeli odnosiło się do występowania HPV-6 i trzy do HPV-11. Wyniki danego przeglądu i metaanalizy modeli prognostycznych wskazują, że szczepienia p/HPV będą mieć istotne znaczenie dla odporności populacyjnej, prowadzące do znacznego i długotrwałego zmniejszenia zakażeń p/ HPV i powiązanych z nimi chorób u nieuodpornionych kobiet i mężczyzn. Efekty odporności zbiorowiskowej są przewidywane nawet przy zasięgu szczepień wynoszącym zaledwie 20% i są większe dla HPV typów 18, 6 i 11 niż dla HPV-16. Wśród kobiet w perspektywie 70 lat od wdrożenia szczepień ochronnych wśród dziewcząt, ogólna, przewidywana częstość występowania zakażeń HPV-16 zmniejszyła się o 53% (RR_{prev} [80%UI] = 0,53 [0,46; 0,68] przy założeniu 40% wyszczepialności i o blisko 93% przy założeniu 80% wyszczepialności (RR_{prev} [80%UI] = 0,93 [0,90; 1,00]). W przypadku zakładanego 40% pokrycia szczepieniami, współczynniki RR_{prev} odpowiednio dla HPV-6, -11 oraz HPV-18 były od 7% do 28% wyższe niż dla HPV-16, a w przypadku zakładanej 80% wyszczepialności dane typy wirusa zostały wyeliminowane (HPV-11) lub były bliskie eliminacji (HPV-6, HPV-18). Biorąc pod uwagę skuteczność na poziomie populacyjnym (wyrażoną RR_{prev}) była ona w zasadzie wyższa niż wyszczepialność dla wszystkich typów HPV uwzględnionych w szczepionkach. Wyniki te wskazywały, że w przypadku szczepień dziewcząt oczekuje się osiągnięcia odporności stadnej wśród kobiet nawet przy niskim pokryciu szczepieniami, z lepszymi efektami dla typów HPV-18, -6 i HPV-11 niż dla HPV-16. Istotny efekt w zakresie nabycia odporności stadnej prognozowano również wśród mężczyzn po szczepieniach p/HPV dziewcząt, zarówno w przypadku scenariusza niskiej i wysokiej wyszczepialności. Wśród mężczyzn, ogólna częstość występowania zakażeń HPV-16 zmniejszyła się o 36% po 70 latach wdrożenia szczepień wśród dziewczynek przy 40% wyszczepialności (RR_{prev} [80%UI] = 0,36 [0,28; 0,61]), i o blisko 83% w przypadku 80% pokrycia szczepieniami (RR_{prev} [80%UI] = 0,83 [0,75; 1,00]). Współczynniki RR_{prev} podobnie jak w przypadku płci żeńskiej były wyższe dla HPV-18, -6 oraz HPV-11 niż HPV-16. Poszczepienna redukcja częstości występowania HPV w okresie po zaszczepieniu dziewcząt p/HPV była szybsza dla kobiet niż mężczyzn, dla typów HPV-6 i HPV-11 w porównaniu do HPV-16 i -18 oraz dla wyższej wyszczepialności. Przy założeniu wyszczepialności na poziomie 40% zarówno dla chłopców, jak i dziewcząt, inkrementalny współczynnik redukcji częstości występowania HPV-16 wynosił 0,18 przy 80%UI [0,13; 0,32] dla kobiet i 0,35 przy 80%UI [0,27; 0,39] dla mężczyzn w perspektywie 70 lat. Przy wyszczepialności na poziomie 80% ww. wskaźnik wynosił 0,07 (80%UI [0,00; 0,10]) dla kobiet i 0,16 (80%UI [0,01; 0,25]) dla mężczyzn. Autorzy przeglądu przewidują, że przy ww. wyszczepialności 80% (zarówno chłopców, jak i dziewczynek) istnieje szansa całkowitej eliminacji występowania zakażeń spowodowanych HPV-6, -11, -16 i -18 dzięki szczepieniom ochronnym p/HPV. **Podsumowanie:** Chociaż uwzględnione w przeglądzie modele HPV różnią się strukturą, danymi używanymi do kalibracji i ustawieniami, sugerują, że szczepienia p/HPV będą mieć istotne znaczenie dla odporności populacyjnej, prowadzące do znacznego i długotrwałego zmniejszenia zakażeń p/ HPV i powiązanych z nimi chorób u nieuodpornionych kobiet i mężczyzn. Efekty odporności zbiorowiskowej są przewidywane nawet przy zasięgu szczepień wynoszącym zaledwie 20% i są większe dla HPV typów 18, 6 i 11 niż dla HPV-16.

		Z kolei, eliminacja zakażeń HPV-16, -18, -6 i -11 jest możliwa, jeśli osiągnie się wyszczepialność na poziomie 80%, zarówno u dziewcząt, jak i chłopców, i jeśli wysoka skuteczność szczepionki zostanie utrzymana z biegiem czasu.
Garland, 2016[140]	**Cel:** Przegląd opublikowanych badań w zakresie korzyści (wpływu/skuteczności) wynikających ze stosowania 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV w krajach/regionach, w których zostały wdrożone szczepienia **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od stycznia 2007 r. do lutego 2016 r. **Populacja:** populacja, w której realizowane były szczepienia (nie sprecyzowano) **Interwencja:** szczepienia przeciwko HPV (preparatem 4-walentnym) **Komparatory:** nie ograniczono **Punkty końcowe:** wystąpienie kłykcin kończystych, zakażenia HPV, zmian szyjki macicy (cytologicznych lub histologicznych) **Metodyka:** przegląd systematyczny	**Włączone badania:** badania obserwacyjne Przeszukano bazy *PubMed* oraz *Embase* zgodnie z wytycznymi PRISMA. Jako kryteria włączenia wskazano badania obserwacyjne dotyczące skuteczności lub wpływu szczepień przeciwko HPV (przy użyciu preparatu 4-walentnego) na występowanie zakażenia HPV lub związanych z nim chorób. Z przeglądu wykluczono natomiast publikacje dotyczące wyłącznie szczepionki 2-walentnej, publikacje w formie abstraktu, raporty w zakresie rozpowszechnienia choroby (bez danych dot. szczepień), raporty ekonomiczne oraz badania dotyczące poziomu świadomości. Weryfikacja odnalezionych badań przeprowadzona została przez dwóch niezależnych ekspertów. Spośród 1 119 odnalezionych publikacji (w tym 1 086 z wyszukiwania oraz 33 z innych źródeł) do przeglądu włączonych zostało 58 (w tym 15 dotyczących infekcji HPV, 28 – kłykcin kończystych oraz 16 dotyczących zmian szyjki macicy). **Ograniczenia włączonych badań:** • Pomimo iż szczepienia przy zastosowaniu preparatu 4-walentnego przeciwko HPV wykazywały się skutecznością w redukcji zachorowań na choroby HPV-zależne, raportowane w badaniach szacunki w zakresie działania szczepień były bardzo zróżnicowane. Oprócz faktycznej skuteczności szczepionki, ocena jej wpływu na daną populację zależna jest od wielu czynników, takich jak zasięg programów szczepień (populacja docelowa, w tym również populacja docelowa szczepień uzupełniających), kompletność i dokładność źródeł danych, dostępność i wykorzystanie badań przesiewowych, punkty końcowe badania czy też poziom wyszczepialności wśród dziewcząt i chłopców). Z kolei poziom wyszczepialności raportowany w badaniach, zależny był od uwarunkowań charakterystycznych dla danego kraju takich jak: priorytety zdrowotne i poziom finansowania, dostęp do opieki zdrowotnej, niepokoje społeczne, praktyki seksualne czy też poziom akceptacji społecznej dla szczepień. Ww. elementy wpływały na pomiar wpływu szczepień na daną populację. Dlatego też, należy zwracać uwagę raczej na ogólne trendy występujące w badaniach, niż na konkretne odsetki w zakresie redukcji występowania schorzeń HPV-zależnych. • W niektórych regionach w różnym stopniu stosowane były zarówno 4- jak i 2-walentne szczepionki przeciwko HPV. Jednak do przeglądu włączone zostały badania, w których przeważnie stosowano preparaty 4-walentne. Po wprowadzeniu do obrotu szczepionki 4-walentnej wśród kobiet, niektóre kraje (w tym USA, Australia, Austria, Szwajcaria) zainicjowały realizację programów szczepień przeciwko HPV również wśród chłopców. • Ze względu na długi okres latencji po ekspozycji na zakażenie HPV, nadal nie można w pełni określić przewidywanych korzyści wynikających ze stosowania szczepień przeciwko HPV w odniesieniu do występowania nowotworów HPV-zależnych. Gdy zaszczepione dziewczęta osiągną wiek właściwy dla populacji docelowej badań przesiewowych w kierunku RSzM, konieczne będzie ponowne rozważenie optymalnego podejścia do

[140] Garland, S. M., Kjaer, S. K., Muñoz, N., Block, S. L., Brown, D. R., DiNubile, M. J., ... & Saah, A. J. (2016). Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. Reviews of Infectious Diseases, 63(4), 519-527.

		efektywności kosztów w odniesieniu do pierwotnej i wtórnej profilaktyki. • Ekstrakcja danych odbywała się przy wsparciu finansowym koncernów farmaceutycznych produkujących 4- oraz 9-walentne szczepionki przeciwko HPV (*Sanofi Pasteur MSD* oraz *Merck & Co, Inc.*). **Kluczowe wyniki i wnioski:** <u>Dot. zaobserwowanych ogólnych trendów</u>: Po wprowadzeniu 4-walentnej szczepionki przeciwko HPV, zaobserwowano konsekwentny spadek chorobowości z powodu schorzeń zależnych od HPV typu 6, 11, 16 oraz 18 (w tym zakażeń szyjki macicy/pochwy, kłykcin kończystych, zmian wysokiego stopnia w badaniu cytologicznym, CIN2, CIN3 oraz AIS) wśród nastoletnich dziewcząt oraz kobiet przed 30 r.ż. (stanowiących populacje docelowe narodowych programów szczepień ochronnych). Spadek ten był największy w młodszych rocznikach, co odzwierciedlało mniejsze prawdopodobieństwo obecności zakażenia HPV w chwili zaczepienia. W badaniach, niezależnie od ich rodzaju, obserwowano spadek chorobowości w ciągu 4 lat od wprowadzenia szczepionki na rynek, nawet w sytuacjach gdy poziom wyszczepialności był stosunkowo niski. Skuteczność i wpływ szczepionki 4-walentnej na redukcję występowania zakażeń i chorób HPV-zależnych we włączonych badaniach zależały od: • poziomu wyszczepialności w badanej populacji, • roczników stanowiących populację docelową szczepień w danym kraju, • wprowadzenia i czasu trwania programów szczepień uzupełniających (*catch-up*) mających na celu zwiększenie poziomu wyszczepialności w starszych grupach wiekowych, • czasu, jaki upłynął od rozpoczęcia programu szczepień do pomiaru jego wpływu oraz • czasu obserwacji (*follow up*) uwzględnionego w danym badaniu. W konsekwencji, zróżnicowanie wyników włączonych badań wynikało raczej z ww. cech właściwych dla każdego z badań, niż z fundamentalnych różnic w skuteczności szczepionki (w odniesieniu do populacji o podobnych cechach wyjściowych). Pomimo występowania wielu zmiennych (takich jak rodzaj badania, poziom wyszczepialności w badanej populacji, jakość włączonych badań oraz inne współistniejące okoliczności), ogólne wnioski przedstawione we włączonych badaniach były bardzo spójne. **Podsumowanie:** Działanie szczepień przeciwko HPV (przy zastosowaniu szczepionki 4-walentnej) w ciągu ostatniej dekady staje się coraz lepiej udokumentowane. Taki stan rzeczy można przypisać ich wysokiej skuteczności w populacjach docelowych z wysokim odsetkiem osób zaszczepionych. Największe oddziaływanie szczepień odnotowano w populacjach, w których były one rutynowo wykonywane przed ekspozycją na zakażenie HPV. Realizacja szczepień uzupełniających wpływała na zwiększenie obserwowanych wyników. Rozczarowujący jest fakt, że nadal obserwuje się występowanie chorób HPV-zależnych, którym można zapobiegać. Podkreślić należy potrzebę realizacji szeroko zakrojonych programów szczepień oraz osiągania wysokiego poziomu wyszczepialności w populacjach przed ekspozycją na zakażenie HPV. Powszechne stosowanie bezpiecznych i skutecznych programów profilaktycznych w zakresie szczepień przeciwko HPV, skierowanych do populacji dziewcząt i chłopców przed inicjacją seksualną, może

		wpłynąć na znaczne zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób HPV-zależnych. Zapewnienie wysokiego poziomu wyszczepialności w odpowiednich populacjach może wpłynąć na znaczny rozwój zdrowia publicznego na świecie.
Drolet, 2015[141]	**Cel:** podsumowanie aktualnych dowodów dot. wpływu szczepień p/HPV na całą populację (ocena efektu populacyjnego szczepień p/HPV) **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od 1 czerwca 2007 r. do 28 lutego 2014 r. **Populacja:** dziewczynki i chłopcy w wieku 13-19 lat, kobiety i mężczyźni w wieku 20-39 lat (pomiar efektu populacyjnego) **Interwencja:** szczepienia p/HPV szczepionką 4-val lub 2-val **Komparatory:** porównywano punkty końcowe w okresie przed i po szczepieniu p/HPV **Punkty końcowe:** ryzyko względne (RR) zakażenia HPV, kłykcin kończystych, zmian nowotworowych szyjki macicy dużego stopnia <porównanie pomiarów przed i po szczepieniu> **Metodyka:** przegląd systematyczny badań obserwacyjnych z metaanalizą	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: *Medline via PubMed* oraz EMBASE. Dodatkowo dokonano przeglądu abstraktów konferencyjnych *EUROGIN Congress 2013* oraz *International Papillomavirus Conference 2012* celem identyfikacji dodatkowych, jeszcze nieopublikowanych badań. Następnie kontaktowano się z autorami ww. abstraktów celem otrzymania nieopublikowanych dotąd danych i oceny ich rzetelności/ wiarygodności. Badania kwalifikowały się do włączenia do analizy, jeśli: dostarczały informacji nt. co najmniej jednego z punktów końcowych tj. zakażeń HPV, kłykcin kończystych czy zmian nowotworowych szyjki macicy dużego stopnia (CIN-2 lub gorsze); oceniano efekt populacyjny oraz częstość występowania ww. punktów końcowych przed szczepieniem i po jego zastosowaniu; dane z okresu przed szczepieniem i po jego wdrożeniu zostały pobrane z tych samych źródeł. Głównym kryterium wykluczenia badań z analizy był brak pomiaru efektu populacyjnego. Włączone do analizy badania zostały ocenione przez dwóch niezależnych analityków. Do analizy danych z włączonych badań wykorzystano oprogramowanie *Review Manager* 5.2 oraz SAS 9.4. Ocena jakości włączonych badań w tym ryzyka błędu systematycznego została oceniona niezależnie od wyników ich autorów, sprawdzając tym samym wybór populacji docelowej, definiowanie punktów końcowych, algorytmy zastosowane przy identyfikacji próby badawczej oraz potencjalne czynniki zakłócające (niezbędne w analizie statystycznej). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono 661 publikacji i 29 abstraktów konferencyjnych, z czego tylko 20 spełniało kryteria włączenia do danej analizy. Każde z włączonych badań zostało zakwalifikowane do wykonania metaanalizy. Wśród 20 włączonych badań, siedem z nich dotyczyło wpływu na zakażenia HPV, 11 uwzględniało tematykę kłykcin kończystych, a pozostałe dwa dotyczyły zmian nowotworowych szyjki macicy. Badania te zostały przeprowadzone w dziewięciu krajach o wysokim dochodzie, tj. USA, Australii, Anglii, Szkocji, Nowej Zelandii, Danii, Niemczech oraz w Kanadzie. Oceniono zatem skutki szczepień na poziomie populacji wśród 16 600 kobiet dla zakażeń HPV, więcej niż 125 milionów osobo-lat obserwacji (*follow-up*) dla kłykcin kończystych i 15 milionów osobo-lat (wyłącznie dla kobiet) obserwacji dla zmian nowotworowych szyjki macicy dużego stopnia. **Uwaga analityka:** Należy mieć na uwadze, że dane liczbowe przedstawiane w abstrakcie nieznacznie się różnią od danych w całej treści przeglądu, tj. w zakresie wyników RR dla populacji dziewcząt w wieku 13-19 lat. **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:**

[141] 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.

		• Badania obserwacyjne (analityczne) uwzględnione w metaanalizie posiadają mocne, ale i słabe strony związane z badaniami ekologicznymi. Dostarczają one wielu aktualnych informacji na temat skutków szczepień p/HPV w dużych próbach badawczych, ale są szczególnie wrażliwe na tendencyjność informacji i czynniki zakłócające (wysokie prawdopodobieństwo nadużyć interpretacyjnych). • Większość włączonych do analizy badań nie zawierała wystarczających informacji, co do aktywności seksualnej badanych, która z biegiem czasu mogła wzrastać. Ograniczenia te mogły wyjaśniać niewielki wzrost występowania nie uwzględnionych w szczepionce typów HPV dużego ryzyka czy też konsultacji ws. kłykcin kończystych w okresie poszczepiennym w grupach z niskim lub zerowym pokryciem szczepieniami (jak np. kobiety powyżej 20 r.ż. czy mężczyźni). • Autorzy zwracają uwagę, że analiza przez nich wykonana może nie być odpowiednio czuła na efekty szczepień populacji o niskiej wyszczepialności, tj. istnieje prawdopodobieństwo pominięcia małych efektów poszczepiennych. • Autorzy podkreślają, że wyniki tego przeglądu z metaanalizą powinny być interpretowane z ostrożnością, ponieważ dotyczą one efektów krótkoterminowych szczepień p/HPV w badanej populacji. **Kluczowe wyniki i wnioski:** W populacji dziewcząt w wieku 13-19 lat, ogólna częstość występowania zakażeń HPV typu 16 i 18 zmniejszyła się istotnie o 64% w okresie po szczepieniu (RR [95%CI] = 0,36 [0,25; 0,53], p=0,005) w porównaniu z okresem przed szczepieniem. Ogólna częstość występowania zakażeń HPV typu 31, 33 i 45 zmniejszyła się również istotnie o 28% po wdrożeniu szczepień (RR [95%CI] = 0,72 [0,54; 0,96]), jednak zmniejszenie to nie miało związku ze stanem zaszczepienia (wyszczepialnością). Całkowita częstość występowania zakażeń HPV typu 31, 33, 45, 52 oraz 58 i nie uwzględnionych w szczepionkach typów HPV wysokiego ryzyka nie zmieniła się istotnie pomiędzy okresem przed wdrożeniem szczepień i po szczepieniach. W grupie kobiet w wieku 20-24 lat, ogólna częstość zakażeń HPV typu 16 i 18 zmniejszyła się o 31% (RR [95%CI] = 0,69 [0,47; 1,01]) po szczepieniu. Chociaż ww. wynik nie był istotny statystycznie to wykazano związek pomiędzy reakcją na dawkę a stanem szczepień (wyszczepialnością; p=0,01). W zakresie zakażeń HPV typu 31, 33, 45, 52 i 58 nie odnotowano istotnych zależności w ww. populacji. Ostatecznie, odnotowano niewielki (ale nieistotny statystycznie) wzrost występowania nie uwzględnionych w szczepionkach typów HPV wysokiego ryzyka (RR [95%CI] = 1,09 [0,98; 1,22]), które były negatywnie skorelowane ze wzrostem wyszczepialności w populacji (p=0,03). Oprócz wyszczepialności, zastosowanie skorygowanych lub surowych współczynników ryzyka względnego (RR) okazało się istotnym źródłem niejednorodności między włączonymi badaniami (I^2 oscylowało między 50% a 75% dla wielu punktów końcowych). Warto też zauważyć, że oszacowania punktowe skorygowanych RR były niższe niż współczynników surowych dla podgrup HPV z istotnymi redukcjami po szczepieniu (np. HPV typu 16 i 18 w grupie 20-24 letnich kobiet czy HPV typu 16 i 18 oraz typu 31, 33 i 45 dla nastoletnich dziewcząt), natomiast w przypadku innych punktów końcowych oszacowania też były wyższe dla współczynników skorygowanych. Wśród dziewcząt w wieku 15-19 lat, w krajach stosujących szczepionkę 4-val, ryzyko wystąpienia kłykcin kończystych zmniejszyło się istotnie o 31% w okresie poszczepiennym (RR [95%CI] = 0,69 [0,60; 0,79]). Dodatkowo odnotowano związek dawka-odpowiedź między redukcją

		kłykcin i wzrostem wyszczepialności kobiet na poziomie populacji (p=0,0007). W tej samej grupie występowanie kłykcin kończystych było istotnie redukowane (o 61%) w badaniach o wysokiej wyszczepialności niż w krajach o niskim pokryciu szczepieniami (ok. 14% redukcja ryzyka). Oprócz kwestii wyszczepialności, lata od rozpoczęcia szczepień okazały się być istotnym źródłem heterogeniczności badań (I^2=68%, p=0,02). W ww. krajach, gdzie stosowano szczepienia p/HPV szczepionką 4-val nie odnotowano istotnych zmian w zakresie zmniejszenia ryzyka kłykcin kończystych po szczepieniu w populacji 20-39-letnich kobiet i chłopców w wieku 15-19 lat. Jednak wyniki (redukcje) te wykazały znaczącą zależność dawka-odpowiedź wraz ze zwiększeniem wyszczepialności kobiet i tym samym odporności populacyjnej (p=0,05 dla grupy kobiet i p=0,005 dla grupy młodych mężczyzn). Analizy w podgrupach pokazały, że zakres pokrycia szczepieniami populacji żeńskiej jest głównym źródłem heterogeniczności. W krajach o wysokiej wyszczepialności kobiet, ryzyko wystąpienia kłykcin kończystych redukowano o 32% w grupie kobiet w wieku 20-39 lat (RR [95%CI] = 0,68 [0,51; 0,89]) i o 34% u 15-19-letnich chłopców (RR [95%CI] = 0,66 [0,47; 0,91]. Nie zaobserwowano istotnych zmian dla populacji mężczyzn w wieku 20-39 lat w ww. zakresie. W jednym z badań uwzględniającym jedynie szczepionkę 2-val zaobserwowano niewielką, ale istotną statystycznie zmianę w zakresie zmniejszenia kłykcin kończystych u dziewczynek 15-19-letnich. Odwrotnie, niewielki, ale istotny wzrost ww. kłykcin odnotowano w populacji chłopców w ww. grupie wiekowej. Nie zaobserwowano natomiast żadnych istotnych efektów wśród osób starszych od ww. populacji. Istotny spadek w zakresie zmian przedrakowych szyjki macicy o wysokim stopniu złośliwości odnotowano tylko w jednym badaniu dla grupy dziewczynek w wieku 15-19 lat (*Brotherton 2011*, Australia; RR [95%CI] = 0,69 [0,66; 0,73]). **Podsumowanie:** Wyniki metaanalizy 20 badań obejmujących 140 milionów osobolat w krajach, w których szczepieniami objęto ponad 50% dziewcząt, wskazują, że częstość zakażeń HPV typu 16 i 18 zmniejszyła się o 64% (RR [95%CI] = 0,36 [0,25; 0,53]). Ponadto, zmniejszyło się także ryzyko zakażenia HPV typu 31, 33 i 45 (RR [95%CI] = 0,72, [0,54; 0,96]), co sugeruje ochronę krzyżową. Z kolei, zapadalność na kłykciny u dziewcząt w wieku 13-19 lat zmniejszyła się o 61% (RR [95%CI] = 0,39 [0,22; 0,71]). Dodatkowo odnotowano zmniejszenie zapadalności na kłykciny u mężczyzn poniżej 20 r.ż. (RR [95%CI] = 0,66 [0,47; 0,91]) oraz u kobiet w wieku 20-39 lat (RR [95%CI] = 0,68 [0,51; 0,89]), co wskazuje na wytworzenie odporności populacyjnej (stadnej).
Deleré, 2014[142]	**Cel:** wyjaśnienie, czy u osób zaszczepionych w dzieciństwie nadal utrzymuje się wystarczająca ochrona p/HPV kilka lat później w momencie rozpoczęcia aktywności seksualnej tj. potencjalnego ryzyka zakażenia **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do 19 listopada 2013 r.	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews* oraz *Database of Abstracts of Reviews of Effects.* Dodatkowo przeszukano bazę ClinicalTrials.gov celem odnalezienie nieopublikowanych badań. Oprócz wyszukiwania w ww. bazach danych przeprowadzono też dodatkowe wyszukiwanie publikacji na podstawie referencji odnalezionych przeglądów. Przegląd ten powstał celem uzyskania odpowiedzi na niżej wymienione pytania badawcze:

[142] Deleré, Y., Wichmann, O., Klug, S. J., van der Sande, M., Terhardt, M., Zepp, F., & Harder, T. (2014). The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Deutsches Ärzteblatt International*, *111*(35-36), 584.

	Populacja: dziewczęta i kobiety w wieku 9 do 26 lat; z wynikami negatywnymi dla HPV-16 lub HPV-18 lub jeszcze nieaktywne seksualnie **Interwencja:** szczepienie za pomocą dopuszczonej do obrotu szczepionki p/HPV, podawanej zgodnie ze schematem 0-1(-2)-6 miesięcy (lub zbliżonym), bez dawki przypominającej po zakończeniu ww. schematu **Komparatory:** placebo lub brak szczepienia p/HPV lub szczepienie inną szczepionką niż ww. p/HPV **Punkty końcowe:** zakażenie HPV wysokiego ryzyka; przewlekłe zakażenie HPV wysokiego ryzyka (≥ 6 miesięcy); zmiany przednowotworowe CIN 2+ oraz CIN3+ **Metodyka:** przegląd systematyczny RCT i badań obserwacyjnych z metaanalizą	• Czy szczepienie p/HPV w długotrwałej obserwacji (tj. ≥5 lat po realizacji pierwotnego schematu szczepień) jest mniej skuteczne niż szczepienie p/HPV w ramach obserwacji krótkookresowej obserwacji (poniżej 5 lat od szczepienia pierwotnego) pod względem zapobiegania zakażeniom HPV podwyższonego ryzyka lub rozwoju zmian CIN2+ lub CIN3+? • Jaka jest jakość dowodów skuteczności szczepień p/HPV w długoterminowym okresie obserwacji w porównaniu do jakości dowodów w krótkoterminowym okresie? Autorzy zaznaczają, że w ramach wyszukiwania badań do przeglądu nie stosowano żadnych dodatkowych ograniczeń, oprócz podstawowych kryteriów włączenia, tj. dane powinny dot. dwóch zdefiniowanych podgrup w ramach obserwacji krótkookresowej (poniżej 5 lat) i długotrwałej (5 lat i powyżej) celem wyciągnięcia wniosków na temat czasu trwania ochrony w wyniku zaszczepienia. Przegląd ten powstał zgodnie z wytycznymi PRISMA. W ramach strategii wyszukiwania odnaleziono 908 publikacji naukowych, z czego w wyniku selekcji włączono 15 badań – 8 RCT dot. krótkoterminowego okresu obserwacji, 2 RCT dot. długoterminowego okresu obserwacji oraz 5 badań obserwacyjnych. **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • Tylko jedno z 10 włączonych badań randomizowanych (RCT) nie zostało zainicjowane i finansowane przez producenta szczepionki (*Herrero 2011*). • Ryzyko błędu systematycznego (*bias*) oceniono jako niskie we wszystkich badaniach dot. krótkiego okresu obserwacji, jednak w jednym z dwóch badań dot. długookresowej obserwacji odnotowano wysokie ryzyko *bias*. **Kluczowe wyniki i wnioski:** *Charakterystyka włączonych badań* Włączone do przeglądu z metaanalizą RCT uwzględniały łącznie 46 436 uczestników, z czego 23 211 osób było zakwalifikowanych do grupy interwencji, a 23 225 do grupy kontrolnej. W ośmiu RCT (*Harper 2004, Garland 2007, FUTURE II 2007, Herrero 2011, Konno 2010, Paavonen 2007, Paavonen 2009, Villa 2005*) odnotowano wyniki dla krótkiego okresu obserwacji, w dwóch pozostałych RCT dla długiego okresu obserwacji (*Villa 2006, De Carvalho 2010*). Ww. RCT dotyczyły łącznie 30 krajów z czterech kontynentów. Średnia wieku uczestników ww. RCT na początku badań wynosiła 20 lat. Średni okres obserwacji w przypadku badań dot. okresu krótkoterminowego to trzy lata, natomiast długoterminowego – sześć lat. W sześciu badaniach zastosowano szczepionkę 2-val p/HPV, a w pozostałych czterech – szczepionkę 4-val p/HPV. Dla krótkookresowej obserwacji uzyskano informacje nt. niżej wymienionych punktów końcowych: • w dwóch RCT (*Harper 2004, Konno 2010*) – częstość występowania zakażeń HPV, • w pięciu badaniach (*Harper 2004, Konno 2010, Herrero 2011, Paavonen 2007, Villa 2005*) – dane nt. przewlekłych (przetrwałych) zakażeń HPV, • w czterech badaniach (*Paavonen 2009, Konno 2010, FUTURE II, Garland 2007*) – dane nt. zmian przedrakowych CIN 2+, • w trzech badaniach (*Garland 2007, FUTURE II, Paavonen 2009*) – dane nt. zmian przedrakowych CIN 3+. Dla długookresowej obserwacji uzyskano informacje nt. niżej wymienionych punktów końcowych: • w jednym badaniu (*De Carvalho 2010*) odniesiono się do częstości występowania zakażeń HPV oraz zmian CIN2+,

		• w dwóch badaniach (*De Carvalho 2010, Villa 2006*) odnaleziono dane nt. występowania przetrwałych zakażeń HPV, • żadne z ww. badań nie odnosiło się do zmian CIN3+ w perspektywie długoterminowej. Włączone do przeglądu badania obserwacyjne (n=5) dotyczyły wyników w zakresie krótkiego okresu obserwacji. Dwa z nich to badania kohortowe (*Kahn 2012, Powell 2012*), a pozostałe trzy to badania ekologiczne (*Brotherton 2011, Mesher 2013, Niccolai 2013*). *Kluczowe wyniki* Analiza badań obserwacyjnych, a dokładniej trzech badań ekologicznych dostarczyła pośrednich dowodów na efektywność szczepień p/HPV w populacji, porównując dane sprzed wprowadzenia szczepień p/HPV w konkretnych regionach geograficznych (tj. Anglia – *Mesher 2013*; stan Victoria w Australii – *Brotherton 2011*; Connecticut w USA – *Niccolai 2013*) do stanu po ich wprowadzeniu. Stwierdzono zmniejszenie częstości występowania zakażeń HPV (*Mesher 2013*) i zmian CIN2+ (*Brotherton 2011, Niccolai 2013*) w krótkim okresie obserwacji. Z kolei, w dwóch badaniach kohortowych zidentyfikowano związek między zaszczepieniem p/HPV a zmianami CIN 2+ (*Powell 2012*) lub zakażeniami HPV (*Kahn 2012*). Jednak w żadnym z ww. badań obserwacyjnych nie można było oszacować współczynników ryzyka względnego (RR) w kontekście efektywności szczepień p/HPV, dlatego też ich wyniki nie zostały ostatecznie uwzględnione w analizie i ocenie dowodów niniejszego przeglądu. *Wyniki RCT dla krótkiego okresu obserwacji* Wyniki metaanalizy RCT dla krótkiego okresu obserwacji wskazują, że przy medianie czasu obserwacji - 25,5 miesiąca, zapobiegano incydentalnym zakażeniom HPV-16 lub HPV-18 z 83% skutecznością (RR [95%CI] = 0,17 [0,10; 0,30]). W przypadku przewlekłych zakażeń HPV efektywność szczepień była nieznacznie większa, bo wynosiła 90% (RR [95%CI] = 0,10 [0,05; 0,21]), a średni czas obserwacji wynosił 27 miesięcy. Jednak w ww. przypadku wykazano umiarkowaną heterogeniczność włączonych badań - I^2=66%. W przypadku punktu końcowego, jakim były zmiany przedrakowe CIN2+, szczepienia p/HPV zapobiegały z 84% skutecznością (RR [95%CI] = 0,16 [0,05; 0,50]; I^2=65%) przy 36-miesięcznym okresie obserwacji. Zmianom CIN 3+ zapobiegano z 94% skutecznością (RR [95%CI] = 0,06 [0,02; 0,17]) z medianą czasu obserwacji wynoszącą również 36 miesięcy. *Wyniki RCT dla długiego okresu obserwacji* Skuteczność prewencji przypadków zakażenia HPV w badanej populacji wynosiła 94% (RR [95%CI] = 0,06 [0,02; 0,20]). Trzeba mieć na uwadze, że dane te pochodziły tylko z jednego badania, gdzie okres obserwacji wynosił 7 lat (*De Carvalho 2010).* Przetrwałym zakażeniom HPV zapobiegano ze skutecznością 95% (RR [95%CI] = 0,05 [0,01; 0,16]) przez sześcioletni okres obserwacji (mediana). Dla zmian przedrakowych CIN2+ uzyskano dane pochodzące z tylko jednego badania (*De Carvalho 2010*). Przedstawiały one 86% skuteczność szczepień p/HPV w zakresie zapobiegania ww. zmianom spowodowanym HPV-16 lub HPV-18, w wyniku 7-letniego okresu obserwacji, jednak efekt ten nie był istotny i charakteryzował się szerokim przedziałem ufności (RR [95%CI] = 0,14 [0,01; 2,66]. Nie odnaleziono danych nt. wpływu szczepień p/HPV na CIN3+ w perspektywie długofalowej. **Podsumowanie:** Nie ma dowodów, że ochrona w wyniku szczepień p/HPV-16 i HPV-18 spada dla długoterminowego okresu obserwacji. Chociaż należy podkreślić, że dowody w zakresie długoterminowej obserwacji ochrony p/HPV są gorszej jakości niż dla wyników w zakresie krótkiego okresu obserwacji.

		W okresie obserwacji poniżej 5 lat, skuteczność szczepień p/HPV utrzymywała się na poziomie 83% dla prewencji zakażeń HPV, 90% dla przetrwałych zakażeń HPV oraz 84% i 94% dla CIN2+ i CIN3+. W zakresie długoterminowej obserwacji (powyżej 5 lat) włączone badania były silnie heterogeniczne, skuteczność szczepień p/HPV utrzymywała się na poziomie 94% (prewencja zakażeń HPV) i 95% (prewencja przetrwałych zakażeń HPV). Niezbędne są dalsze badania o wysokiej jakości metodologicznej w kierunku utrzymania się długoterminowej odporności poszczepiennej.

Tabela 28. Zestawienie odnalezionych dowodów naukowych dot. skuteczności edukacji zdrowotnej i innych interwencji mających na celu zwiększenie świadomości w zakresie szczepień przeciwko HPV oraz zwiększenie zgłaszalności na ww. szczepienia w populacji dziewcząt i chłopców oraz ich rodziców/opiekunów prawnych

Autor	Metodyka	Wyniki
Rodriguez 2019[143]	**Cel:** ocena skuteczność strategii mających na celu zwiększenie przystępowania do szczepień i zakończenia pełnego schematu szczepień przeciwko HPV u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w USA w wieku 9–26 lat. **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** styczeń 2006 – styczeń 2017 **Populacja:** chłopcy i dziewczęta w wieku 9-26 lat **Interwencja:** interwencje behawioralne (przekazywanie wiadomości tekstowych, w formie e-maili, telefonów, wideo edukacja prowadzona przez rówieśników lub ekspertów, broszury oparte na na dowodach naukowych), strategie środowiskowe (zmniejszanie barier finansowych w postaci bezpłatnych szczepień lub dopłat, nowe miejsca szczepień np. szkoły), strategie informacyjne (dot. zwiększania świadomość i wiedzy na temat HPV, chorób związanych z HPV lub	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: CINAHL, Medline Ovid, Web of Science. Wśród kryteriów włączenia do przeglądu wskazano badania: (1) oceniające punkty końcowe dla szczepienia w populacji 9-26 lat, (2) obejmujące zaroportowane wskaźniki dot. przystępowania lub ukończenia szczepień, (3) uwzględniające określone strategie (behawioralne, środowiskowe, informacyjne) i grupę kontrolną. Spośród 1056 publikacji do analizy włączono 30 spełniających ktyeria włączenia. Do przeglądu włączono 14 RCT, 13 badań kohortowych i 3 badania quasi eksperymentalne. 12 badań obejmowało strategie behawioralne, 10 środowiskowego, 4 informacyjne oraz 4 połączenie różnych strategii. 19 badań obejmowała dziewczęta/kobiety, 2 badania chłopców/mężczyzn i 9 badań obydwie grypy. 4 badania obejmowały osoby w wieku 9-26 lat, 1 badanie 9-12 lat, 2 badania 13-17 lat, 10 badań 9-17 lat i 13 badań 18-26 lat. 12 badań raportowało punkty końcowe dot. przystępowania do szczepienia, 6 badań dot. ukończenia cyklu szczepień i 12 badania obejmowały obydwa punkty końcowe. **Ograniczenia włączonych badań:** • Podczas prac nad niniejszym przeglądem nie opublikowano nowych badań/publikacji oceniających wpływ nowego dwudawkowego schematu szczepień, który możnaby zastosować u dzieci poniżej 15 r.ż. • Różnice między włączonymi badaniami w zakresie ich projektu i jakości. • Niewiele badań obejmowało strategie środowiskowe i informacyjne, co skutkowało niższą precyzją oszacowań w metaanalizie. • We włączonych badaniach nie uwzględniano różnic kulturowych, pochodzenia etnicznego populacji. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Przeprowadzono metaanalizę efektów losowych obejmującą 15 RCT i 2 badania quasi eksperymentalnych z łączną liczbą 68 632 uczestników. Po zastosowaniu interwencji skumulowany efekt wykazał, że średni wskaźnik przystępowania do szczepień w grupie interwencyjnej wzrósł o 84% i o 50% w odniesieniu do ukończenia cyklu szczepień – odpowiednio 1,84 (95%CI:1,36-2,48; I^2=90,9%) i 1,50 (95%CI:1,23-1,83; I^2=93,4%).

[143] Rodriguez, A. M., Do, T. Q. N., Goodman, M., Schmeler, K. M., Kaul, S., & Kuo, Y. F. (2019). Human Papillomavirus Vaccine Interventions in the US: A Systematic Review and Meta-analysis. American journal of preventive medicine.

	szczepionek przeciwko HPV) **Komparatory:** brak interwencji lub stndardowa opieka **Punkty końcowe:** przystąpienie do szczepienia, ukończenie pełnego schematu szczepień **Metodyka:** przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT, quasi eksperymentalnych i kohortowych	Największy wzrost (dwukrotny) w odniesieniu do podejmowania szczepień uzyskano po zastosowaniu interwencji behawioralnych (2,04 95%CI: 1,36-3,06) a także informacyjnych (1,92 95%CI: 1,27-2,91). Największy wzrost (o 68%) w odniesieniu do ukończenia pełnego cyklu szczepień uzyskano po zastosowaniu interwencji behawioralnych (1,68 CI: 1,25-2,27) oraz informacyjnych (1,65 CI: 0,90-3,02). **Podsumowanie:** Wyniki tego przeglądu wskazują na skuteczność interwencji behawioralnych i informacyjnych w zakresie przystępowania do szczepienia przeciwko HPV i interwencji behawioralnych w celu ukończenia pełnego cyklu. Biorąc pod uwagę związek między indywidualną wiedzą, postawami i przekonaniami, a akceptacją i przystępowaniem do szczepień p/HPV, przyszłe badania powinny koncentrować się na kulturowo odpowiednich interwencjach, tak aby dotrzeć do bardziej zróżnicowanej populacji. Aby zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność związaną z HPV, bardziej skuteczne interwencje powinny być skierowane do różnych populacji (zwłaszcza mężczyzn), młodszych grup wiekowych i niedostatecznie immunizowanych populacji (Latynosów).
Kang, 2018[144]	**Cel:** ocena wpływu interwencji wdrożonych po podaniu pierwszej dawki szczepionki p/HPV na stopień realizacji całego schematu szczepień w populacji nastolatków i młodych dorosłych poniżej 26 r.ż. **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od stycznia 2006 r. do grudnia 2016 r. **Populacja:** osoby w wieku 9-26 lat po pierwszej dawce szczepionki p/HPV **Interwencja:** interwencje przypominające o szczepieniach, tj. automatyczne wiadomości przypominające (np. smsy, e-mail), listy przypominające (wiadomości e-mail wysyłane kwartalnie), instrukcje na DVD wraz z przypomnieniem telefonicznym, wiadomości przypominające wraz z edukacją zdrowotną.	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: CINAHL, EMBASE, PsycARTICLES, *PubMed*, SCOPUS oraz *Web of Science*. Wśród kryteriów włączenia do przeglądów wskazano: badania dotyczące osób poniżej 26 r.ż., RCT, badania z głównym punktem końcowym w postaci zmiennej - wskaźnik realizacji schematu szczepień p/HPV. Do przeglądu włączono publikacje w j. angielskim z okresu: styczeń 2006 r. do grudzień 2016 r. Badania skierowane wyłącznie na populację mężczyzn lub uwzględniające inne szczepionki niż p/HPV zostały wykluczone z analizy. Odnaleziono 252 publikacje, z czego do analizy włączono pięć badań (*Richman 2016, Kempe 2016, Chao 2015, Patel 2014, Vanderpool 2013*). Włączone badania zostały przeanalizowane pod kątem potencjalnego błędu systematycznego przez dwóch niezależnych recenzentów. Jakość metodologiczną włączonych badań oceniono na podstawie narzędzia *Cochrane risk of bias tool*, a następnie przy pomocy skali *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Ocena jakości odnalezionych dowodów naukowych uwzględniała: ograniczenia badania (jak np. ryzyko błędu systematycznego), stopień dokładności szacowania efektów, heterogeniczność danych, niejednoznaczność dowodów oraz ryzyko błędu publikacji. **Ograniczenia włączonych badań:** • Zbyt mała liczba badań, aby potwierdzić jednoznaczne wnioski. • Włączone badania dotyczyły jedynie populacji amerykańskiej (USA), co ogranicza możliwość uogólnienia wyników (*generalizability*). • Badania uwzględnione w analizie charakteryzuje ograniczona wiarygodność zewnętrzna[145] (*external validity*). • Możliwość stworzenia metaanalizy została rozważona przez autorów publikacji, jednak ze względu na wysoką heterogeniczność badań nie została wykonana.

[144] Kang, H. S., De Gagne, J. C., Son, Y. D., & Chae, S. M. (2018). Completeness of human papilloma virus vaccination: A systematic review. *Journal of pediatric nursing*, *39*, 7-14.

[145] stopień, w jakim wyniki badania można odnieść do codziennej praktyki klinicznej (na ile w „realności klinicznej" można się spodziewać podobnych efektów leczenia do tych, które zaobserwowano w badaniach).

	Komparatory: standardowa opieka **Punkty końcowe:** Pierwszorzędowe: wskaźnik ukończenia (realizacji) schematu szczepień p/HPV [WUSz] **Metodyka:** przegląd systematyczny RCT oraz cRCT	• W trzech badaniach znaczna liczba uczestników została pominięta w końcowych pomiarach (*loss-to-follow-up*). **Kluczowe wyniki i wnioski:** *Ogólna charakterystyka włączonych badań* Włączone do analizy badania dotyczyły efektywności interwencji ukierunkowanych na realizację szczepień p/HPV. Trzy badania stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (RCT), pozostałe dwa były to klasterowe RCT. Wszystkie badania dotyczyły mieszkańców Stanów Zjednoczonych (USA). Uczestnikami badań byli mężczyźni oraz kobiety w wieku 9-26 lat, którzy otrzymali już pierwszą dawkę szczepienia p/HPV. Liczba uczestników w uwzględnionych badaniach oscylowała w granicach 264 do 12 205 osób. Głównym punktem końcowym danego przeglądu był wskaźnik ukończenia (realizacji) schematu szczepień p/HPV mierzony liczbą uczestników, którzy otrzymali trzecią dawkę szczepionki p/HPV w porównaniu z osobami które nie ukończyły całego schematu szczepień. Wskaźnik realizacji schematu szczepień p/HPV w postaci trzech dawek szczepionki wahał się od 17,2% (w badaniu *Patel 2014*) do 63% (w badaniu *Kempe 2016*). Z kolei, czas obserwacji pacjenta po podaniu pierwszej dawki szczepionki wahał się od siedmiu miesięcy do roku (7 miesięcy – *Kempe 2016*, 8 miesięcy - *Patel 2014*, 9 miesięcy – *Vanderpool 2013*, 12 miesięcy – *Chao 2015, Richman 2016*). Do najczęstszych źródeł danych nt. pomiaru wskaźnika realizacji schematu szczepień należały raporty zdrowotne ucznia (*student health records; Richman 2016*) oraz dokumentacja medyczna (*medical records; Chao 2015, Kempe 2016, Patel 2014, Vanderpool 2013*). Ocena ryzyka błędu systematycznego wykazała różnice w jakości włączonych badań, od niskiej do wysokiej. W niektórych badaniach odnotowano jednak niejasne lub wysokie ryzyko wystąpienia błędu stronniczości (*performance bias*; brak zaślepienia uczestników i badaczy) oraz błędu systematycznego związanego z niekompletnymi danymi w zakresie punktów końcowych (*attrition bias*), co spowodowało ogólne obniżenie jakości uwzględnionych w przeglądzie dowodów. Ostatecznie jakość ww. badań została oceniona na umiarkowaną. *Kluczowe wyniki* W 3 z 5 włączonych do analizy badań odnotowano istotnie wyższy wskaźnik ukończenia (realizacji) schematu szczepień p/HPV w grupie interwencji [tj. z zastosowaniem interwencji edukacyjnych i przypominających o szczepieniach (*Chao 2015, Kempe 2016, Vanderpool 2013*)]. W pozostałych badaniach wyniki w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego były nieistotne statystycznie (*Richman 2016, Patel 2014*). *Tabela 29. Zestawienie istotnych statystycznie wyników badań włączonych do analizy Kang 2018*

Autor, typ badania	**Populacja**	**Interwencja**	**Wyniki**
Chao 2015, RCT	Kobiety, 9-26 r.ż.; N=12 205	Cokwartalne listy przypominające wysyłane do rodziców/opiekunów dziewcząt 9-11 lat czy kobiet 12-26 lat [n=9760])	WUSz dla I=56,4% vs. C=46,6%; p<0,01
Kempe 2016, cRCT	Osoby w wieku 11-17 lat; N=929	Wybór rodzica co do zastosowanej metody obejmującej wiadomości tekstowe, wiadomości e-mail, automatyczne wiadomości i przypomnienia	WUSz dla I=63% vs. C=38%; p<0,001

				telefoniczne ich nastoletnich dzieci: *Metoda 1:* naprzemienne tygodnie (trzy przypomnienia w ciągu sześciu tyg.) *Metoda 2:* cotygodniowo, zmienne metody (sześć przypomnień w ciągu sześciu tyg.) [n=374]	
			Vanderpool 2013	Kobiety 18-26 lat; N=344	Broszury/ulotki edukacyjne przygotowane przez CDC oraz program „*1-2-3 Pap: Easy Steps to Prevent Cervical Cancer*" (tj. 13 minutowe, edukacyjne DVD oraz przypomnienia telefoniczne) [n=178]	WUSz dla I=43,3% vs. C=31,9%; p=0,03
		WUSz - wskaźnik ukończenia (realizacji) schematu szczepień p/HPV *I – grupa interwencji* *C – grupa kontrolna (komparator)* **Podsumowanie:** Wskaźnik ukończenia (realizacji) schematu szczepień p/HPV wzrósł wraz z zastosowaniem dodatkowych interwencji przypominających o szczepieniach w populacji zaszczepionej pierwszą dawką szczepionki w porównaniu do standardowej opieki (wartości od 43,3% do 63%). Jednak wskaźnik ten był na niezadowalającym i niższym poziomie niż wskaźnik samego zainicjowania szczepienia p/HPV. Badania uwzględnione w przeglądzie wskazują na istotną rolę rodziców/opiekunów uczestników w zakresie realizacji całego schematu szczepień p/HPV. Wdrożenie działań edukacyjnych i przypominających o szczepieniach p/HPV mogłoby przyczynić się do pomyślnej realizacji schematu ww. szczepień ochronnych. Jednakże wyniki danego przeglądu podkreślają potrzebę przeprowadzenia większej liczby badań o bardzo wysokiej jakości metodologicznej celem określenia najlepszego sposobu promowania ukończenia schematu szczepień.			
Francis, 2017[146]	**Cel:** ocena skuteczności stosowania technologii komunikacyjnych w inicjacji i doprowadzeniu do ukończenia pełnego cyklu szczepień przeciwko HPV **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do grudnia 2015 r. **Populacja:** nie ograniczono	**Włączone badania:** RCT Przeszukano bazy *PubMed*, *Embase*, *Cinahl*, *PychINFO* oraz *Web of Science*. Sprawdzono również referencje bibliograficzne odnalezionych badań. Jako kryteria włączenia wskazano: (1) badania dotyczące efektywności eksperymentalnej (*efficacy*) szczepień przeciwko HPV, skupiające się na kwestii rozpoczęcia cyklu szczepień, jego ukończenia lub na poziomie wyszczepialności, (2) badania uwzględniające pomiar wskaźników w zakresie rozpoczęcia cyklu szczepień, jego zakończenia lub poziomu wyszczepialności jako zmiennych zależnych, (3) badania z wykorzystaniem technologii komputerowych, mobilnych lub internetu w rozwoju i dostarczaniu interwencji (np. poprzez wiadomości tekstowe, komputery stacjonarne lub laptopy, filmy interaktywne, telefony komórkowe lub internet lub technologie w zakresie informacji zdrowotnej), (4) badania eksperymentalne z randomizacją, gdzie uczestnicy byli			

[146] Francis, D. B., Cates, J. R., Wagner, K. P. G., Zola, T., Fitter, J. E., & Coyne-Beasley, T. (2017). Communication technologies to improve HPV vaccination initiation and completion: A systematic review. Patient education and counseling, 100(7), 1280-1286.

	Interwencja: interwencje z zastosowaniem technologii komunikacyjnych **Komparatory:** grupa kontrolna **Punkty końcowe:** inicjacja szczepień, ukończenie pełnego cyklu szczepień, poziom wyszczepialności **Metodyka:** przegląd systematyczny RCT	losowo przydzielani do grup, w których stosowano skomputeryzowane interwencje oraz do grupy kontrolnej. W ramach kryteriów wykluczenia wskazano uwzględnienie w badaniu historycznej grupy kontrolnej. Weryfikacja odnalezionych publikacji przeprowadzona została przez dwóch niezależnych badaczy. Spośród 3 172 odnalezionych publikacji (2 456 w wyniku wyszukiwania i 716 z dodatkowych źródeł), do przeglądu ostatecznie włączono 12 badań opisanych w 11 raportach (n=38 945 osób; od 10,5 do 26 lat; średni wiek – 16,61 lat; SD=3,91), opublikowanych między 2011-2015 r. Wszystkie włączone badania realizowane były na terenie USA. W 7 badaniach udział brali reprezentanci obu płci, natomiast w 5 jedynie kobiety. Niemal wszystkie interwencje realizowane były w warunkach opieki zdrowotnej, tylko jedno przeprowadzano na terenie kampusu studenckiego. **Ograniczenie włączonych badań:** • Głównym ograniczeniem przeglądu wg autorów był fakt, że włączano do niego jedynie badania opublikowane, w związku z czym możliwe, że nie uwzględniono badań z mniej imponującymi wynikami. • Niemożliwa była ocena skuteczności interwencji z zastosowaniem technologii komunikacyjnych w stosunku do interwencji realizowanych przez ludzi. • Grupy kontrole różniły się w poszczególnych badaniach, w związku z czym nie można było stwierdzić, czy interwencje oparte na technologii były bardziej skuteczne od innych rodzajów interwencji. • Badania realizowane były jedynie na terenie USA, w związku z czym uogólnienie ich wyników na inne populacje może być utrudnione. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Wyniki analizy przedstawiono w podziale na przyjęte punkty końcowe. <u>Inicjacja i ukończenie pełnego cyklu szczepień</u>: Inicjacja szczepień definiowana była przez autorów jako przyjęcie co najmniej jednej dawki szczepienia. Ww. punkt końcowy raportowano we wszystkich 12 badaniach. Odsetek uczestników, którzy rozpoczęli szczepienia był wyższy w grupach, w których stosowano interwencje oparte na technologii komunikacyjnej w porównaniu z grupą kontrolną w 9 z 12 badań. W jednym badaniu, w którym stosowano interwencję w postaci rozmów telefonicznych, stwierdzono różnicę o 16 punktów procentowych w odniesieniu do przyjęcia pierwszej (58,5% w grupie interwencyjnej vs. 42,9% w grupie kontrolnej; p=0,0001) oraz drugiej dawki szczepienia (52% vs. 36,2%; p=0,0001). W badaniu, w którym stosowano scentralizowany system wysyłania wiadomości tekstowych, zaobserwowano różnicę w przyjęciu pierwszej dawki na poziomie 3 punktów procentowych (16% w grupie interwencyjnej vs. 13% w grupie kontrolnej; p=0,04) i 1 punktu w odniesieniu do dawki drugiej (7% vs. 6%, różnica nieistotna statystycznie: p=0,27). W badaniu z zastosowaniem interaktywnego filmu, raportowano różnicę na poziomie 3 punktów procentowych, na podstawie deklaracji studentów, w odniesieniu do pierwszej dawki (15,5% w grupie stosującej interwencję vs. 12% w grupie kontrolnej; różnica nieistotna statystycznie: p=0,3224). W innym badaniu, w którym stosowano różnego rodzaju zautomatyzowane formy przypomnień (wiadomości tekstowe, maile, rozmowy telefoniczne, portale społecznościowe) nie zaobserwowano wpływu tych działań na inicjację szczepień. Ukończenie pełnego cyklu szczepień definiowano jako przyjęcie 3 dawek szczepionki. Tego rodzaju punkt końcowy raportowano w 10 z 12 włączonych badań. W 6 z 10 badań wykazano wyższy odsetek osób, które ukończyły szczepienia w grupach, w których stosowano interwencję. W 2 badaniach

		różnica ta była wyższa niż 10 punktów procentowych na korzyść grupy, w której stosowano interwencję. W jednym z badań, w którym wykorzystywano monity w elektronicznej dokumentacji medycznej oraz rozmowy telefoniczne, raportowano różnicę wysokości 13 punktów procentowych (28,7% w grupie stosującej interwencję vs. 15,5% w grupie kontrolnej; p=0,0001). W innym badaniu, w którym stosowano interwencję w postaci samych rozmów telefonicznych różnica ta wynosiła 12% (36,5% vs. 21,4%; p=0,0001). W trzecim badaniu również wykorzystywano monity w elektronicznej dokumentacji medycznej, stwierdzono różnicę na poziomie 8 punktów procentowych (50% vs. 42%; p=0,0041). W kolejnych 3 badaniach stosowano filmy interaktywne, maile i wiadomości tekstowe, a także monity w elektronicznej dokumentacji medycznej w połączeniu z rozmowami telefonicznymi. **Podsumowanie:** W odnalezionych badaniach interwencje realizowane były z zastosowaniem takich metod jak: monity w elektronicznej dokumentacji medycznej (np. przypomnienia), wiadomości tekstowe, zautomatyzowane połączenia telefoniczne, filmy interaktywne i maile. Rozpoczęcie i ukończenie cyklu szczepień raportowano częściej w grupach, w których stosowano interwencje technologiczne w porównaniu z grupami kontrolnymi. We wnioskach z przeglądu autorzy wskazują, że istnieją dowody na to, że interwencje z wykorzystaniem technologii komunikacyjnych mogą wpłynąć na zwiększenie poziomu wyszczepialności przeciwko HPV.
Loke, 2017[147]	**Cel:** ocena poziomu wyszczepialności przeciwko HPV oraz barier i czynników wzmacniających wyszczepialność wśród nastolatków **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od stycznia 2006 r. do marca 2017 r. **Populacja:** nastoletni chłopcy i dziewczynki **Interwencja:** szczepienia przeciwko HPV **Komparatory:** brak **Punkty końcowe:** poziom wyszczepialności przeciwko HPV, świadomość i poziom wiedzy, akceptowalność szczepień oraz chęć do zaszczepienia **Metodyka:** przegląd systematyczny	**Włączone badania:** Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *PubMed*, *CINAHL*, *Cochrane Library*, *Medline* oraz *PsycInfo* zgodnie z wytycznymi PRISMA. Jako kryteria wykluczenia wskazano publikacje w języku innym niż angielski oraz brak pełnego tekstu. Ponadto odrzucano również badania, w których stosowano modelowanie, dotyczące efektywności kosztów szczepień przeciwko HPV oraz abstrakty konferencyjne. Weryfikacja odnalezionych badań przeprowadzona została przez dwóch niezależnych badaczy. Jakość publikacji oceniano przy użyciu narzędzia CASP. Większość z włączonych badań uzyskało wynik stwierdzający ich „dobrą jakość" (≥7 pkt.), z wyjątkiem 4 badań, w których jakość sklasyfikowano jako „umiarkowaną". Spośród 917 odnalezionych publikacji (911 w wyniku wyszukiwania oraz 6 z dodatkowych źródeł), do przeglądu ostatecznie włączono 28, w których opisano 42 badania. 22 badania realizowano w USA, 10 w Europie (w tym w Wielkiej Brytanii, Norwegii, Holandii, Niemczech, Francji, Dani i na Łotwie), 6 w Azji (w tym w Chinach, Japonii, Tajwanie, Malezji) oraz po jednym w Australii i Kanadzie. 28 badań dotyczyło populacji kobiet, 6 populacji mężczyzn, a w 7 udział brali przedstawiciele obu płci. Wiek populacji badanej wahał się od 9 do 21 lat, a ich liczebność od 60 do 1 204 588. **Ograniczenia włączonych badań:** • Ze względu m.in. na zróżnicowanie populacji biorącej udział we włączonych badaniach, nie było możliwości określenia istotności statystycznej uzyskanych wyników. • Niewiele było badań, w których analizowano poziom wiedzy rodziców w zakresie HPV, a kwestia ta mogła mieć wpływ na wykonywanie szczepień wśród nastolatków. • Większość badań skupiała się na analizie poziomu wiedzy i świadomości przy założeniu, że czynniki te mają bezpośredni wpływ na poziom wyszczepialności. Ponadto, większość badań przeprowadzono w krajach zachodnich (m.in. USA), o wiele mniej w

[147] Loke, A. Y., Kwan, M. L., Wong, Y. T., & Wong, A. K. Y. (2017). The uptake of human papillomavirus vaccination and its associated factors among adolescents: A systematic review. Journal of primary care & community health, 8(4), 349-362.

		Azji. Nie odnaleziono żadnego badania, które pochodziłoby z rejonu Afryki. Autorzy mogli jedynie porównać i przedstawić to, co zostało uwzględnione we włączonych badaniach. • Do przeglądu włączano badania przeprowadzone głównie w populacji nastoletnich dziewcząt, w których mniejszą uwagę przywiązywano do chłopców. Ograniczyło to możliwość wykonania porównania wyników w zależności od płci. • W badaniach stosowano wiele różnych narzędzi do pomiaru tych samych zmiennych (np. poziomu wiedzy, świadomości itp.), co utrudniło przeprowadzenie ich bezpośredniego porównania. **Kluczowe wyniki i wnioski:** <u>Akceptowalność szczepień</u>: *Nastolatkowie:* Akceptowalność nastolatków w odniesieniu do szczepień przeciwko HPV była przedmiotem analizy jedynie 2 włączonych badań (USA oraz Hong Kong). Nastolatkowie w Hong Kongu w mniejszym stopniu akceptowali szczepienia przeciwko HPV niż ich rówieśnicy w USA (27,1% vs. 52%). *Rodzice:* W Hong Kongu odnotowano wzrost odsetka rodziców wyrażających swoją akceptację dla szczepień w 2012 r. w stosunku do roku 2008 (27,5% vs. 37,6%). Odsetki te były jednak nadal niższe niż w USA (69,6%). <u>Chęć do zaszczepienia</u>: Chęć do zaszczepienia (*vaccine intention*) zdefiniowana została jako wskazanie, w jakim stopniu dana osoba przygotowana została do podjęcia szczepienia przeciwko HPV, zanim doszło do zaszczepienia. *Nastolatkowie:* Temat ten w odniesieniu do populacji nastolatków był przedmiotem uwagi 4 włączonych badań. Zaobserwowano umiarkowaną chęć do zaszczepienia przeciwko HPV w populacji nastolatków w Niemczech (44,6%), Hong Kongu (34,8%) oraz w USA (19% - 43%). *Rodzice:* W 14 badaniach analizie poddano chęć rodziców do zaszczepienia swoich dzieci przeciwko HPV. W 12 badaniach przeprowadzonych w USA wskazano na wyniki w zakresie od 32,7% do 83% w odniesieniu do populacji młodych dziewcząt oraz od 28% do 83,8% w odniesieniu do chłopców. <u>Poziom wyszczepialności</u>: W badaniach odnoszono się do poziomu wyszczepialności jedną dawką szczepienia przeciwko HPV lub ukończenia pełnego cyklu przy zastosowaniu schematu 3-dawkowego. Spośród badań dotyczących pełnego cyklu szczepień, we wszystkich oprócz jednego badano odsetek uczestników, którzy otrzymali 2 dawki szczepienia. *Nastolatkowie:* We wszystkich 42 badaniach raportowano odsetek nastolatków, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepienia (1,1% - 94,4%). Najwyższy odsetek wyszczepialności uzyskano w badaniach realizowanych w Wielkiej Brytanii (94,4%), Tajwanie (91%), na Wyspie Księcia Edwarda w Kanadzie (87,4%), w Australii (83%), Danii (80%), Malezji (77,9%). Wskaźniki w Japonii, Holandii i Niemczech wynosiły niewiele ponad 50%. Najniższy poziom wyszczepialności odnotowano w badaniach realizowanych w Hong Kongu (2,4% do 9,1%) oraz w Kanadzie (1,1%). Odsetek nastolatków, którzy otrzymali pełen cykl szczepień przeciwko HPV również był bardzo zróżnicowany (od 0,7% do 91,4%). Ponownie, najwyższy poziom wyszczepialności odnotowano w badaniach realizowanych w Wielkiej Brytanii i Szkocji (91,4%), następnie w Tajwanie (89%), na Wyspie Księcia Edwarda (81,4%), w Australii (70%), Danii (62%), Japonii (48,2%), Niemczech (41%), Francji (23,7% - 33,3%) oraz w USA (od 0,7% do 27,7%). W przypadku badań realizowanych w Hong

		Kongu nie raportowano danych w zakresie poziomu wyszczepialności w pełnym cyklu szczepień. Jedynie w 5 badaniach przeprowadzonych w USA oraz w jednym badaniu z Kanady przedstawiono dane w zakresie odsetka mężczyzn/chłopców zaszczepionych przeciwko HPV. Poziom wyszczepialności populacji płci męskiej, jaki raportowano w badaniach w USA wynosił od 4,9% do 31,7% i był znacząco niższy niż w populacji nastoletnich dziewcząt w USA (od 18% do 45,4%). Odsetek mężczyzn, którzy ukończyli pełen cykl szczepień również był niski (0,7% do 4,0%) w porównaniu z kobietami (5,5% do 34,5%). Podobną sytuację odnotowano w Kanadzie, gdzie poziom wyszczepialności w populacji chłopców był znacząco niższy (1,1%) niż w przypadku dziewcząt (65,1%). Poziom świadomości: We włączonych badaniach poziom świadomości mierzono głównie poprzez określenie, czy uczestnicy kiedykolwiek słyszeli o HPV, szczepieniach przeciwko HPV lub RSzM. *Nastolatkowie:* Jedynie w 5 badaniach (przeprowadzonych w Hong Kongu, Malezji, USA oraz na Łotwie) odniesiono się do świadomości nastolatków w zakresie HPV. W badaniu przeprowadzonym w Hong Kongu wskazano, że jedynie 28,8% nastolatków kiedykolwiek słyszało o HPV. Z informacjami nt. szczepień przeciwko HPV styczność miało 40,3% młodzieży. Na Łotwie poziom świadomości był jeszcze niższy, zarówno w zakresie HPV (21,5%), jak i szczepień (9,9%). W badaniu realizowanym w Malezji, w przypadku dziewcząt odnotowano wyższy poziom świadomości w zakresie infekcji HPV (77,6%). W 3 badaniach wskazano, że większość nastolatków słyszała o RSzM (85,5% do 86,1%). *Rodzice:* W 14 badaniach (USA, Kanada, Hong Kong) raportowano dane w zakresie poziomu świadomości rodziców w zakresie HPV. Prawie połowa rodziców miała styczność z informacjami nt. HPV (45% do 92,7%) oraz nt. szczepień (43,7% do 95%). Jedynie w 2 badaniach przedstawiono informacje w zakresie poziomu świadomości rodziców w zakresie RSzM (85,5% do 86,1%). Poziom wiedzy: Poziom wiedzy był mierzony głownie poprzez zbadanie, czy u uczestników stwierdzono „głębsze zrozumienie" kwestii związanych z infekcjami HPV-zależnymi, czynnikami ryzyka oraz drogami zakażenia. *Nastolatkowie:* Kwestia poziomu wiedzy nastolatków w zakresie HPV była przedmiotem analizy 6 badań realizowanych w Hong Kongu, USA, Niemczech, Holandii, Wielkiej Brytanii oraz na Łotwie. Większość nastolatków w USA wykazywało się zrozumieniem dla kwestii zakażeń przenoszonych drogą płciową (STI) (91%). Niemniej jednak posiadali oni ograniczoną widzą w zakresie skryningu cytologicznego (46%) i jego celowości (26%). W Niemczech, 73,1% dziewcząt oraz 52,5% chłopców posiadało wiedzę zarówno w zakresie HPV jak i STI. W Holandii, ponad połowa nastoletnich dziewcząt zdawała sobie sprawę z tego, że szczepienia nie chronią przed wszystkimi typami HPV (62%) oraz wszystkimi STI (88%). Większość dziewcząt wiedziała również, że: HPV stanowi czynnik ryzyka dla RSzM (81%), że zakażenie HPV nie zawsze prowadzi do zachorowania na RSzM (68%), że RSzM nie zawsze jest śmiertelny (82%) oraz że seks bez zabezpieczenia wiąże się z wysokim ryzykiem zakażenia HPV (73%). Niektóre dziewczęta wiedziały, że zakażenie HPV może wpływać na występowanie kłykcin kończystych (20%) oraz że może ustąpić samoistnie (5%). W jednym z badań przeprowadzonych w Hong Kongu, niemal wszystkie dziewczęta zdawały sobie sprawę z tego, że RSzM jest częstym nowotworem występującym wśród kobiet (92,9%). Ok. połowa z nich wiedziała jaki jest cel przeprowadzania badań cytologicznych (52,8%), rozumiała, że HPV stanowi czynnik ryzyka dla RSzM (41,1%) oraz że ryzyko wystąpienia RSzM wzrasta wraz z liczbą partnerów seksualnych (48,2%). Jedynie 52,5% dziewcząt posiadało wiedzę nt. tego, że RSzM może rozwinąć się u każdej, aktywnej seksualnie kobiety. W

		badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii podano jedynie uśredniony wynik w zakresie wiedzy nt. HPV (8,87; SD=2,29, zakres 0-15). Na Łotwie, 26,9% nastolatków wiedziało, że infekcja HPV może prowadzić do wystąpienia kłykcin kończystych, ale większość zdawała sobie sprawę, że jest ona ważnym czynnikiem ryzyka dla RSzM (73,1%). *Rodzice:* Poziom wiedzy nt. HPV wśród rodziców raportowano w 7 badaniach przeprowadzonych w USA. Niektórzy rodzice wiedzieli, że HPV może mieć wpływ na występowanie kłykcin kończystych (25%), posiadali wiedze nt. HPV oraz STI (48%) i zdawali sobie sprawę, z bezobjawowości choroby (2 badania: 43% do 62,3%). Prawie połowa rodziców wiedziała, że zakażenie HPV może skutkować nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego (47%) i może prowadzić do wystąpienia RSzM (432,3% do 70,4%). Niemniej jednak, jedynie 29% rodziców zdawało sobie sprawę z tego, że HPV może prowadzić również do wystąpienia innych nowotworów złośliwych. 41,6% wiedziało, że zakażenie HPV jest powszechną infekcją. Co więcej od 1,1% do 62,7% rodziców posiadało błędne przekonanie, że do zaszczepienie przeciwko HPV wymagana jest tylko jedna dawka szczepionki. <u>Poziom wykształcenia matek</u>: Stwierdzono, że poziom wyedukowania matek stanowi istotny czynnik wpływający na poziom wyszczepialności przeciwko HPV. Wpływ edukacji matek nie jest stały w poszczególnych krajach. W Kanadzie, USA i Norwegii, rodzice z wyższym wykształceniem miej chętnie szczepili swoje dzieci przeciwko HPV. Rodzice ci, częściej poszukiwali informacji w internecie, niż mniej wyedukowani rodzice. Dzięki samodzielnemu zdobywaniu informacji medycznych, rodzice czuli się bardziej pewnie w dokonywaniu oceny ryzyka wystąpienia infekcji HPV u swoich córek oraz chętniej podejmowali decyzje bez konsultacji z lekarzem. Co więcej, wykształceni rodzice często odrzucali możliwość udziału ich dzieci w programach szczepień finansowanych ze środków publicznych, ponieważ uważali, że mogą zakupić szczepionkę we własnym zakresie, jeżeli w przyszłości zmieniliby zdanie. W badaniu przeprowadzonym w Hong Kongu, stwierdzono związek między wyższym poziomem wykształcenia matek a poziomem wyszczepialności przeciwko HPV wśród dzieci. W przypadku dziewcząt, których matki miały wykształcenie wyższe, istniało ponad dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo zaszczepienia przeciwko HPV, niż w przypadku dziewcząt, których matki były mniej wykształcone. **Podsumowanie:** Poziom wyszczepialności w kierunku HPV jest nadal niski w wielu krajach. Zarówno nastolatkowie jak i ich rodzice mają ograniczoną świadomość i wiedzę w zakresie zakażeń HPV oraz szczepień, szczególnie biorąc pod uwagę 10-letni okres jaki upłynął od momentu, w którym szczepienia zaczęły być dostępne. Zaleca się wspieranie działań w zakresie edukacji seksualnej realizowanej w warunkach szkolnych, w tym dotyczącej zakażeń HPV oraz promocji szczepień.
Radistic, 2017[148]	**Cel:** Identyfikacja czynników związanych z akceptowalnością szczepień przeciwko HPV wśród chłopców przez ich rodziców **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do 10 lipca 2015	**Włączone badania:** Przeszukano bazy *Ovid Medline*, *PubMed*, *PsychInfo*, *Informit*, *Web of Science*, *Cochrane* oraz *Scopus*, zgodnie z wytycznymi PRISMA. Do przeglądu włączano badania, które dotyczyły czynników wpływających na postawy rodziców wobec szczepień, chęci zaszczepienia, lub rzeczywistego wykonania szczepienia chłopców w wieku 9-18 lat. Wskazano, że badania musiały dotyczyć osób będących rodzicami nastoletnich synów, a w przypadku, gdy badania dotyczyły zarówno synów, jak i córek, włączano je tylko, jeżeli wyniki w odniesieniu do

[148] Radisic, G., Chapman, J., Flight, I., & Wilson, C. (2017). Factors associated with parents' attitudes to the HPV vaccination of their adolescent sons: a systematic review. Preventive medicine, 95, 26-37.

	Populacja: rodzice synów kwalifikujących się do szczepień przeciwko HPV **Interwencja:** czynniki wpływające na akceptowalność szczepień **Komparatory:** nie ograniczono **Punkty końcowe:** akceptowalność szczepień przez rodziców (chęć zaszczepienia lub zainicjowanie cyklu szczepień). **Metodyka:** przegląd systematyczny	chłopców zostały przedstawione osobno. Włączano badania zarówno o charakterze ilościowym jak i jakościowym. Spośród 13 065 odnalezionych tytułów, do analizy ostatecznie włączono 18 badań (n=9 850), z czego 14 miało charakter ilościowy, 3 jakościowy, a 1 mieszany. 12 badań przeprowadzono w USA, 2 w Kanadzie, 2 we Włoszech i 2 w Danii. Jakość włączonych badań oceniona została przez dwóch niezależnych badaczy, przy użyciu narzędzia MMAT (*Mixed Methods Assessment Tool*). Ekstrakcji danych dokonał główny autor przeglądu. Dwóch dodatkowych badaczy dokonało niezależnego przeglądu i podsumowania badań. **Ograniczenie włączonych badań:** • Włączone badania przeprowadzone zostały jedynie w krajach rozwiniętych, przez co ograniczone są możliwości uogólnienia ich wniosków na resztę świata, w tym w szczególności na kraje rozwijające się i społeczeństwa konserwatywne. Dodatkowo, 2/3 z nich przeprowadzone zostały w USA, co dodatkowo utrudnia generalizację wyników na inne warunki realizacji opieki zdrowotnej. Jednakże z wyjątkiem populacji rodziców europejskich, podkreślających istotność równouprawnienia płci, podział odpowiedzialności oraz równe prawa, nie zaobserwowano różnic regionalnych w zakresie zaobserwowanego w badaniach postrzegania szczepień przez rodziców w poszczególnych krajach. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Decyzje rodziców w odniesieniu do kwestii zaszczepienia swoich synów, w głównej mierze wynikały z postrzegania przez nich korzyści z tego wynikających, postrzegania ryzyka wystąpienia zakażenia HPV oraz z zaleceń otrzymanych od pracowników ochrony zdrowia wykonujących szczepienia. Strach przed NOP i niepewność co skuteczności szczepionki, a także koszty i brak opieki zdrowotnej stanowiły barierę dla zaszczepienia. Inne czynniki, takie jak poziom wiedzy, specyfika danej rodziny, dialog między rodzicami a dzieckiem oraz egalitarne wartości, okazały się być istotne w podejmowaniu decyzji o zaszczepieniu chłopców.
Kasting, 2016[149]	**Cel:** Synteza dowodów literaturowych w zakresie zachowań seksualnych i biologicznych punktów końcowych (np. STI) w następstwie szczepień przeciwko HPV **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od 1 stycznia 2008 do 30 czerwca 2015 r. **Populacja:** kobiety i mężczyźni **Interwencja:** szczepienia przeciwko HPV **Komparatory:** nie określono	**Włączone badania:** Przeszukano bazy *PubMed*, CINAHL oraz *Embase* zgodnie z wytycznymi PRISMA. Jako kryteria włączenia wskazano badania, w których raportowano biologiczne punkty końcowe i zachowania podejmowane po zaszczepieniu przeciwko HPV zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn. Do przeglądu nie włączano natomiast badań dotyczących obaw, bądź planowanych zachowań. Wykluczono również artykuły nierecenzowane. Spośród 2 503 odnalezionych tytułów, ostatecznie do przeglądu włączonych zostało 20 badań (w tym 2 jakościowe, 12 przekrojowych i 8 longitudinalnych), w których udział brało 521 879 osób. Wszystkie 20 badań podzielono między wszystkich współautorów przeglądu w taki sposób, że każde badanie zostało zweryfikowane przez 2 badaczy. Jakość włączonych badań oceniano przy pomocy narzędzi *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), *Cochrane*, PRISMA oraz NIH *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*. Średnia jakość badań (w skali od 1 do 10) wynosiła od 1,8 do 9,0 (średnia: 6,2; SD=2,0). **Ograniczenie włączonych badań:**

[149] Kasting, M. L., Shapiro, G. K., Rosberger, Z., Kahn, J. A., & Zimet, G. D. (2016). Tempest in a teapot: A systematic review of HPV vaccination and risk compensation research. Human vaccines & immunotherapeutics, 12(6), 1435-1450.

	Punkty końcowe: biologiczne (w tym wystąpienie STI, ciąży) oraz zachowania seksualne **Metodyka:** przegląd systematyczny	• Nie odnaleziono badań dotyczących populacji mężczyzn/chłopców. • Włączone badania były heterogeniczne zarówno w odniesieniu do populacji jak i sposobu definiowania punktów końcowych, co mogło wpłynąć na zmniejszenie swoistości i precyzji wyników. • Możliwe jest, że chęć podjęcia ryzykownych zachowań seksualnych, skutkowała również chęcią zaszczepienia się przeciwko HPV. W konsekwencji wydawać się może, że populacja zaszczepiona praktykuje bardziej ryzykowne zachowania seksualne. • Autorzy zidentyfikowali szereg ograniczeń w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu, w tym m.in. brak komparatora oraz błędy systematyczne wynikające z wybiórczości pamięci (*recall bias*). **Kluczowe wyniki i wnioski:** W żadnym z włączonych badań dotyczących zachowań seksualnych i/lub biologicznych punktów końcowych, nie odnaleziono dowodów na podejmowanie bardziej ryzykownych zachowań seksualnych (duża liczba partnerów seksualnych, inicjacja seksualna w młodszym wieku, zmniejszone stosowanie antykoncepcji – zarówno prezerwatyw, jak i antykoncepcji hormonalnej) lub wyższych wskaźników biologicznych (zachorowalności na zakażenia przenoszone drogą płciową, większej liczby ciąż, aborcji) wśród osób zaszczepionych przeciwko HPV. Zamiast tego wykazano, że u osób zaszczepionych w porównaniu z niezaszczepionymi, istniało mniejsze prawdopodobieństwo podejmowania stosunków płciowych bez użycia prezerwatywy (OR [95%CI] = 0,5 [0,4; 0,6]) oraz braku stosowania jakiejkolwiek formy antykoncepcji (OR [95%CI] = 0,27 [0,15; 0,48]). W przypadku osób niezaszczepionych stwierdzono wyższe wskaźniki występowania chlamydii (OR [95%CI] = 2,3 [1,06; 5,00]).
Madhivanan, 2016[150]	**Cel:** Podsumowanie dowodów w zakresie podejmowania ryzykownych zachowań seksualnych w następstwie szczepień przeciwko HPV **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** 2004-2015 r. **Populacja:** kobiety **Interwencja:** szczepienia przeciwko HPV **Komparatory:** standardowa opieka, pomiary przed interwencją, grupy kontrolne, w których nie stosowano żadnej interwencji **Punkty końcowe:** stwierdzenie zakażenia przenoszonego drogą płciową lub HIV, stosunek płciowy bez	**Włączone badania:** badania obserwacyjne (w tym badania przekrojowe, prospektywne i retrospektywne badania kohortowe) i eksperymentalne (w tym badania kliniczne i quasi-eksperymentalne). Przeszukano bazy *Medline*, *Embase*, *PsycINFO*, *CINAHL*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* oraz *Web of* Science zgodnie z wytycznymi PRISMA. Przegląd literatury i ekstrakcja danych przeprowadzone zostały przez dwóch badaczy, a ewentualne niezgodności rozwiązywano w drodze konsensusu. Przyjęto następujące kryteria włączenia: (1) badania ilościowe dotyczące kobiet, u których wykonano szczepienia przeciwko HPV i raportowano związane z tym zmiany w zachowaniach seksualnych, (2) publikacje recenzowane, (3), badania uwzględniające pomiar odhamowania seksualnego (*sexual disinhibition*) lub zjawiska „kompensacji ryzyka" (*risk compensation*). Na potrzeby niniejszego przeglądu, autorzy przyjęli następujące definicje: • odhamowanie seksualne i kompensacja ryzyka – jakiekolwiek zachowania mogące zwiększać ryzyko zakażeń przenoszonych drogą płciową w następstwie szczepień przeciwko HPV. Jako kryteria wykluczenia wskazano badania jakościowe, abstrakty konferencyjne, artykuły poglądowe oraz szarą literaturę. Jakość metodologiczna badań oceniana była przez dwóch niezależnych badaczy przy użyciu narzędzia przygotowanego przez *Effective Public Health Practice Project Group*. Spory rozwiązywano poprzez zasięgnięcie opinii trzeciego badacza.

[150] Madhivanan, P., Pierre-Victor, D., Mukherjee, S., Bhoite, P., Powell, B., Jean-Baptiste, N., ... & Krupp, K. (2016). Human papillomavirus vaccination and sexual disinhibition in females: a systematic review. American journal of preventive medicine, 51(3), 373-383.

	zabezpieczenia, liczba partnerów seksualnych, inicjacja seksualna, stosowanie prezerwatyw, liczba aktów seksualnych, udział w poradnictwie antykoncepcyjnym, ciąża, aborcja, stosowanie antykoncepcji „awaryjnej", seks oralny/analny bez zabezpieczenia **Metodyka:** przegląd systematyczny	Spośród 753 odnalezionych tytułów (743 w wyniku wyszukiwania i 10 z dodatkowych źródeł), do przeglądu ostatecznie włączono 21 badań, w których udział brało w sumie 527 475 kobiet. **Ograniczenie włączonych badań:** • Przegląd nie obejmował badań jakościowych i abstraktów konferencyjnych, w związku z czym istnieje ryzyko pominięcia istotnych badań. • Ze względu na różnice w metodyce i sposobach pomiaru włączonych badań, które uniemożliwiły ich porównanie, nie można było wyciągnąć pożądanych wniosków. • Włączone badania były wysoce heterogeniczne, a większość dowodów pochodziła z badań przekrojowych. • Ze względu na fakt, iż większość badań opierała się na informacjach udzielanych przez samych uczestników, wyniki mogą być obarczone błędem. • Niektóre z badań mogły być obarczone błędem systematycznym, wynikającym z potencjalnie różnych wskazań u osób przyjmujących i nie przyjmujących leczenia (*confounding by indication*), ze względu na fakt potencjalnie większego prawdopodobieństwa, że aktywne seksualnie dziewczęta będą chętniej szczepić się przeciwko HPV. • Stwierdzono znaczne różnice w zakresie grup wiekowych biorących udział w poszczególnych badaniach. Np. niektóre badania ograniczyły analizę do młodszych dziewcząt, u których występowało mniejsze prawdopodobieństwo rozpoczęcia aktywności seksualnej. • W niektórych badaniach nie wskazywano, czy między grupami zaszczepionymi i niezaszczepionymi występują różnice w zakresie wieku. • Przegląd dotyczył jedynie populacji kobiet. • Badania włączone do przeglądu różniły się w zakresie charakterystyki demograficznej (np. przeprowadzane były w szkołach, na uniwersytetach, wśród nastolatek i dorosłych), w związku z czym jego wyników nie należy generalizować do wszystkich populacji. • Możliwe jest, że niektóre badania, których wyników nie uznano za istotne, nie zostały przedstawione w publikacji. Mogło to prowadzić do wystąpienia błędów systematycznych. **Kluczowe wyniki i wnioski:** <u>Wpływ szczepień na rozpoczęcie aktywności seksualnej (n=3)</u>: W badaniu przeprowadzonym wśród nastoletnich dziewcząt w 7 szkołach w Anglii wykazano, że odsetek aktywnych seksualnie dziewcząt w okresie od początku badania do końca okresu obserwacji nie był znacząco wyższy wśród dziewcząt zaszczepionych w porównaniu z niezaszczepionymi (OR [95%CI] = 0,80 [0,40; 1,59]). W innym badaniu przeprowadzonym wśród 48 870 nordyckich kobiet w wieku od 18 do 45 lat wykazano brak istotnych różnic we wskaźnikach w zakresie inicjacji seksualnej wśród kobiet zaszczepionych przez rozpoczęciem aktywności seksualnej w porównaniu z kobietami niezaszczepionymi. Dotyczyło to zarówno szczepień oportunistycznych (skorygowany HR [95%CI] = 0,94 [0,88; 1,02]) jak i uczestniczek zorganizowanych programów szczepień (skorygowany HR [95%CI] = 0,88 [0,76; 1,01]). W badaniu przekrojowym realizowanym wśród 231 dziewcząt <18 r.ż. i 1 205 studentek między 18 a 26 r.ż. z Kolumbii, wykazano brak związku między szczepieniami, a podjęciem współżycia przez 15 r.ż. <u>Wpływ szczepień na liczbę partnerów seksualnych (n=10)</u>: W jednym z badań wykazano, że liczba partnerów seksualnych nie była znacząco wyższa wśród kobiet zaszczepionych przed rozpoczęciem aktywności seksualnej w porównaniu do kobiet niezaszczepionych.

		W dwóch badaniach przeprowadzano anonimowe ankiety internetowe. W pierwszym wykazano, że liczba partnerów seksualnych nie była związana ze szczepieniami bądź ich brakiem. W drugim zaś oszacowano, że skorygowana średnia liczba partnerów seksualnych w ciągu całego życia wynosiła 4,59 wśród kobiet zaszczepionych oraz 4,11 wśród kobiet niezaszczepionych. Uzyskana różnica między grupami nie była jednak statystycznie istotna (p=0,39). W kolejnych dwóch badaniach zachowania seksualne młodych kobiet badano w warunkach ambulatoryjnych. W pierwszym nie stwierdzono znaczących różnic między liczbą partnerów seksualnych w ciągu całego życia i średnią liczbą partnerów seksualnych u zaszczepionych i niezaszczepionych pacjentek (6,6 w obu grupach). Natomiast w drugim badaniu wskazano na znacząco wyższe prawdopodobieństwo posiadania 3 lub więcej parterów w ciągu 6 miesięcy w przypadku kobiet niezaszczepionych w porównaniu z zaszczepionymi. W dwóch badaniach przeprowadzonych w populacji nastoletnich dziewcząt w USA badano status szczepień przeciwko HPV i liczbę partnerów seksualnych. W jednym, wśród grupy aktywnych seksualnie dziewcząt, 22,6% przyznawało się do posiadania 3 lub więcej partnerów seksualnych na rok przed zaszczepieniem. Po roku, odsetek ten zmniejszył się do 22,4%, przy czym różnica ta nie była statystycznie istotna. W drugim badaniu, w którym porównywano grupę zaszczepionych dziewcząt do niezaszczepionej kohorty historycznej i nie odnotowano różnic w zakresie średniej liczby partnerów seksualnych w ciągu ostatniego roku. W jednym z badań wykazano, że zaszczepienie peruwiańskich pracownic seksualnych skutkowało znaczącym zmniejszeniem liczby klientów, a wskaźnik stosunków seksualnych z wszystkimi klientami został zredukowany o połowę (wskaźnik wyjściowy: 163,3 vs. 70,68 w 7. miesiącu, p<0,001). W innym badaniu przeprowadzonym wśród kolumbijskich kobiet, nie stwierdzono znaczących różnic w odniesieniu do liczby partnerów seksualnych w ciągu roku u kobiet zaszczepionych w porównaniu z niezaszczepionymi (AOR [95%CI] = 1,36 [0,94; 1,99]). <u>Wpływ szczepień na podejmowanie seksu analnego, oralnego i grupowego</u>: W dwóch badaniach przeprowadzono ankietę wśród dziewcząt i kobiet będących pacjentkami różnego rodzaju poradni (m.in. pediatrycznej, położniczej, ginekologicznej) w celu stwierdzenia, czy szczepienia przeciwko HPV wpływają na zwiększenie liczby przypadków stosunku płciowego, analnego lub oralnego. W pierwszym badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w częstości żadnego z ww. stosunków seksualnych wśród kobiet zaszczepionych w porównaniu z niezaszczepionymi. W drugim zaś wykazano, że brak zaszczepienia przeciwko HPV wpływa na zwiększenie „ryzyka" raportowania przez ankietowane seksu analnego, jako ostatnio podjętej formy kontaktu seksualnego. Trzy badania przeprowadzone zostały w populacji dziewcząt w wieku szkolnym bądź uczennic uniwersytetu. W badaniu przeprowadzonym w Ugandzie, nie odnotowano znaczących różnic w zakresie zachowań seksualnych między zaszczepionymi i niezaszczepionymi dziewczętami w wieku 12-15 lat. Podobnie w kolejnym badaniu wykazano brak różnic w podejmowaniu analnego, oralnego lub grupowego seksu między zaszczepionymi i niezaszczepionymi uczennicami szkół w Szwecji. W trzecim badaniu przeprowadzonym na jednym z uniwersytetów w Sydney wykazano, że szczepienia przeciwko HPV nie stanowiły znaczącego predyktora dla raportowanych przez studentki zachowań seksualnych. <u>Wpływ szczepień na stosownie prezerwatyw i innych rodzajów antykoncepcji</u>: W dwóch badaniach oceniano stosowanie prezerwatyw przez młode kobiety. W pierwszym z nich nie odnotowano znaczących różnic w stosowaniu prezerwatyw wśród zaszczepionych kobiet w porównaniu z niezaszczepionymi. W drugim, przeprowadzonym wśród aktywnych seksualnie uczestniczek, stwierdzono że w przypadku zaszczepionych dziewcząt między 15 a 19 r.ż. istniało większe prawdopodobieństwo

		raportowania przez nie każdorazowego stosowania prezerwatywy w porównaniu z dziewczętami niezaszczepionymi (AOR [95%CI] = 3,0 [1,1; 7,9]). W trzech badaniach oceniano zachowania seksualne i status szczepień przeciwko HPV wśród studentek szkół wyższych. W pierwszym oceniano stosowanie prezerwatyw w ciągu ostatnich 30 dni. 51,2% zaszczepionych i 50% niezaszczepionych kobiet przyznało się do używania prezerwatyw w >75% przypadków. Różnica ta nie była statystycznie istotna. W drugim badaniu wykazano, że poddanie się szczepieniom miało pozytywny wpływ na stosowanie prezerwatyw (OR [95%CI] = 1,49 [1,11; 2,01]) lub innych środków antykoncepcyjnych (OR [95%CI] = 2,02 [1,26; 3,22]). W ostatnim wykazano wpływ starszego wieku, niższych dochodów i bycia w stałym związku na zmniejszenie częstości stosowania prezerwatyw. Nie wykazano takiej zależności w odniesieniu do szczepień. Również w innym badaniu stwierdzono mniej przypadków stosunków płciowych bez prezerwatywy w ciągu 60 dni przed badaniem wśród grupy zaszczepionej w porównaniu z niezaszczepioną (p<0,001). W badaniu przeprowadzonym wśród francuskich dziewcząt między 14 a 23 r.ż., wskazano na brak związku między wykonaniem szczepienia przeciwko HPV a redukcją przypadków stosowania prezerwatyw podczas pierwszego stosunku płciowego lub przypadków stosowania antykoncepcji „awaryjnej". W kolejnym badaniu również nie stwierdzono znaczących różnic w stosowaniu prezerwatyw między zaszczepionymi i niezaszczepionymi pacjentkami przychodni pediatrycznych i położniczo-ginekologicznych w wieku 13-24 lat. W kolejnym z włączonych badań wykazano, że w przypadku niezaszczepionych dziewcząt istniało istotnie mniejsze prawdopodobieństwo zastosowania prezerwatywy podczas pierwszego stosunku seksualnego (p=0,036). Zastosowanie prezerwatywy podczas ostatniego raportowanego stosunku oraz użycie antykoncepcji „awaryjnej" nie miało związku ze statusem szczepień. W badaniu w populacji nordyckich kobiet wykazano, że antykoncepcję w czasie pierwszego stosunku znacząco częściej (w porównaniu z kobietami niezaszczepionymi) stosowały kobiety uczestniczące w zorganizowanych programach szczepień (AOR [95%CI] = 0,27 [0,15; 0,48]) oraz uczestniczki szczepień oportunistycznych (AOR [95%CI] = 0,69 [0,52; 0,93]). <u>Wpływ szczepień na zakażenia przenoszone drogą płciową (STI), ciążę i poddawanie się aborcji</u>: W trzech dużych retrospektywnych badaniach, na podstawie danych w zakresie świadczeń medycznych pochodzących m.in. z administracyjnych i ubezpieczeniowych baz danych, oceniano związek między szczepieniami a wskaźnikami w zakresie STI oraz dokonywanych aborcji. W badaniu przeprowadzonym wśród kobiet i dziewcząt w wieku 12-18 lat, pozostających na utrzymaniu pracowników z 41 dużych przedsiębiorstw w USA, porównywano udzielone świadczenia z zakresu leczenia chlamydii, rzeżączki, opryszczki, HIV lub kiły wśród zaszczepionych i niezaszczepionych. Wykazano, że pomimo iż u kobiet zaszczepionych stwierdzono wyższe wskaźniki w zakresie STI w porównaniu z grupą kontrolną, różnice te występowały już przed wykonaniem szczepień. W analizie „różnicy w różnicach" (*difference in differences*) wykazano brak dowodów na występowanie związku między szczepieniami a wyższymi wskaźnikami w zakresie STI. W kolejnym badaniu, analizowano dane dotyczące świadczeń w zakresie poradnictwa i diagnostyki w kierunku STI i również nie wykazano ich związku ze statusem szczepień przeciwko HPV. W badaniu przeprowadzonym na podstawie kanadyjskiej bazy danych medycznych, analizowano związek między statusem szczepień przeciwko HPV a klinicznymi wskaźnikami zachowań seksualnych wśród nastolatek przed i po wprowadzeniu szkolnych programów szczepień. Analiza danych medycznych 260 493 dziewcząt wykazała brak dowodów na to, że szczepienia wpływają na zwiększenie ryzyka wystąpienia ciąży lub STI. W czterech badaniach oceniano wpływ szczepień na częstość zachodzenia w ciążę i występowania STI wśród dziewcząt i kobiet będących pacjentkami przychodni. W badaniu dotyczącym kobiet i dziewcząt między 13 a 24 r.ż., uczęszczających do przychodni

		ginekologiczno-położniczych i pediatrycznych, stwierdzono brak znaczących różnic między zaszczepionymi i niezaszczepionymi pacjentkami we wskaźnikach w zakresie przypadków ciąży i STI, w tym zakażeń HIV i HPV. W drugim badaniu nie wykazano różnic między zaszczepionymi i niezaszczepionymi grupami w odniesieniu do zgłaszalności na badania serologiczne w kierunku HIV lub występowania aborcji w wywiadzie. W badaniu przeprowadzonym w populacji miejskich nastolatków uczęszczających do poradni POZ wykazano, że w grupach niezaszczepionych, szanse na wystąpienie zakażenia HPV (typami zawartymi w szczepionkach) są 9,5 razy wyższe. Brak jest jednak różnic we wskaźnikach w zakresie diagnostyki chlamydii lub rzęsistkowicy między zaszczepionymi i niezaszczepionymi grupami pacjentek. W ramach badania przeprowadzonego w poradniach ginekologiczno-urologicznych w Anglii, stwierdzono brak różnic między zaszczepionymi i niezaszczepionymi kobietami w odniesieniu do wskaźników w zakresie przerywania ciąży, diagnostyki i leczenia STI. Wykazano jednak, że brak zaszczepienia przeciwko HPV, związany jest z ponad dwukrotnie wyższą szansą uzyskania pozytywnego wyniku w kierunku *Chlamydia trachomatis* (AOR [95%CI] = 2,30 [1,06; 5,00]) oraz wizyt w przychodni w związku z jej objawami. W badaniu przeprowadzonym wśród kolumbijskich kobiet wykazano, że ryzykowne zachowania seksualne nie są związane z statusem szczepień przeciwko HPV. W innym badaniu stwierdzono brak istotnych różnic w występowaniu STI między zaszczepionymi i niezaszczepionymi uczennicami szwedzkich szkół średnich, chociaż w obu grupach odnotowywano przypadki chlamydii, kłykcin kończystych i opryszczki narządów płciowych. W ostatnim badaniu analizowano odpowiedzi udzielone w ramach krajowego badania ankietowego (*National Survey of Family Growth*). Nie odnotowano znaczących różnic w raportowaniu korzystania ze świadczeń związanych z STI w ubiegłym roku, między kobietami zaszczepionymi i niezaszczepionymi. **Podsumowanie:** W odnalezionych badaniach wykazano zarówno brak związku między wykonaniem szczepień przeciwko HPV a wystąpieniem założonych wcześniej punktów końcowych jak i związek między szczepieniami oraz przejawami „bezpiecznych" zachowań seksualnych, takich jak stosowanie prezerwatyw. Należy zaznaczyć, że jakość metodologiczna badań została oceniona jako „słaba" lub „umiarkowana". We wnioskach z niniejszego przeglądu jego autorzy wskazali, że nie odnaleziono dowodów na poparcie hipotezy, że realizacja szczepień przeciwko HPV wpływa na podejmowanie przez kobiety lub nastoletnie dziewczęta ryzykownych zachowań seksualnych. Wskazano również, że korzyści z zaszczepienia młodych dziewcząt przeciwko zakażeniu HPV są jasne i przekonujące.
Walling, 2016[151]	**Cel:** identyfikacja skutecznych strategii służących optymalizacji poziomu wyszczepialności w kierunku HPV **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od 1 stycznia 2006 r. do 30 kwietnia 2015 r. **Populacja:** osoby między 11 a 26 r.ż.	**Włączone badania:** Przeszukano bazy danych *PubMed*, *Scopuso* oraz *Embase* zgodnie z wytycznymi PRISMA. Do przeglądu włączano badania bez względu na ich rodzaj, dotyczące mężczyzn i/lub kobiet w wieku od 11 do 26 lat, u których stosowano interwencje mające zwiększać wyszczepialność przeciwko HPV. Badania te musiały raportować punkty końcowe w postaci poziomu wyszczepialności, mierzone po zastosowaniu badanej interwencji. Jako kryteria wykluczenia wskazano natomiast badania, w których nie przedstawiono danych dotyczących poziomu wyszczepialności po zastosowaniu interwencji, w których nie przedstawiono oryginalnych danych (wyjątek stanowiły artykuły opisujące interwencje realizowane przez administrację rządową), a także publikacje, dostępne jedynie w formie abstraktu lub komunikatów naukowych. Wykluczano również

[151] Walling, E. B., Benzoni, N., Dornfeld, J., Bhandari, R., Sisk, B. A., Garbutt, J., & Colditz, G. (2016). Interventions to improve HPV vaccine uptake: a systematic review. Pediatrics, 138(1), e20153863.

	Interwencja: strategie zwiększające wyszczepialność w kierunku HPV **Komparatory:** nie określono **Punkty końcowe:** poziom wyszczepialności mierzony po zastosowaniu badanej interwencji **Metodyka:** przegląd systematyczny	badania przeprowadzane w populacji poniżej 11 r.ż. lub powyżej 26 r.ż. oraz publikacje w języku innym niż angielski. Weryfikację odnalezionych publikacji pod kątem spełniania przyjętych kryteriów kwalifikacji przeprowadziło dwóch niezależnych badaczy. Ekstrakcja i synteza danych przeprowadzona została zgodnie z modelem ramowym *Community Guide's Data Abstraction* (CGDA). Jakość i trafność zewnętrzną (*external validity*) oceniano w ramach zmodyfikowanego modelu ramowego RE-AIM (*Reach, Effectiveness, Adoption, Implementation, Maintenance*). Spośród 11 126 odnalezionych publikacji (11 117 w wyniku wyszukiwania oraz 9 z dodatkowych źródeł), do przeglądu ostatecznie włączono 51. W 41 publikacjach opisywano co najmniej 1 element mierzony w ramach modelu RE-AIM. We wszystkich publikacjach opisywano zasięg interwencji (*reach*), czyli odsetek populacji docelowej, który uczestniczył w interwencji. W 22 nie przedstawiono barier dla implementacji (*implementation*), czyli zakresu w jakim interwencja była realizowana zgodnie z przeznaczeniem. W 2 włączonych artykułach nie zawarto danych nt. stopnia, w jakim interwencje zostały „utrzymane" w czasie (*maintance*). W kilku publikacjach opisywano bariery w odniesieniu do postrzegania szczepień przeciwko HPV w społeczeństwie, w tym: brak wiedzy dotyczącej HPV, negatywne informacje w mediach nt. szczepień, a także obawy w odniesieniu do bezpieczeństwa szczepionki. W odniesieniu do wyników w zakresie efektywności praktycznej (*effectiveness*) wskazano na ich heterogeniczność. Ww. efektywność określano jako wskaźnik odniesionego sukcesu, jeżeli interwencja została wdrożona zgodnie z wytycznymi. **Ograniczenia włączonych badań:** • Autorzy przeglądu wskazali na brak spójnego raportowania wyników w ramach modelu RE-AIM, co wpłynęło na ograniczenie możliwości oceny trafności i jakości badanych interwencji. • W przypadku badań odnoszących się do interwencji środowiskowych, na wszystkich poziomach ich wdrażania, zidentyfikowano bariery tj.: uzyskanie zgody na szczepienie, dotarcie do nastolatków nieprzebywających w szkołach oraz dotarcie do obszarów zaniedbanych. **Kluczowe wyniki i wnioski:** *Dot. zasięgu interwencji (domena Reach):* Stwierdzono znaczną niespójność w liczbie uczestników objętych badanymi interwencjami. Ogólnie rzecz biorąc, największy zasięg miały interwencje o charakterze środowiskowym (>100 000 nastolatków), podczas gdy w niektórych interwencjach behawioralnych uczestniczyło niewiele osób (np. 37 nastolatków). W interwencjach skierowanych do pacjentów i osób wykonujących szczepienia, udział brało często kilka tysięcy osób, a w jednym z badań >100 000. Działaniami informacyjnymi o zasięgu ogólnokrajowym, objętych było 19 842 nastolatków. W znacznej większości opisywanych w badaniach interwencji, populację docelową stanowiły dziewczęta, w 9 – przedstawiciele obu płci, a w jednym jedynie chłopcy. 4 badania dotyczyły populacji szczególnie narażonych na zakażenie. *Dot. skuteczności, implementacji/adopcji oraz utrzymania w czasie badanych interwencji (domeny Efficacy, Adoption/Implementation oraz Maintenance):* <u>Interwencje informacyjne (n=2):</u> W jednym z badań realizowanym w USA wśród rodziców o niskich dochodach przeprowadzono działania edukacyjne w zakresie szczepień przeciwko HPV. W rezultacie, uzyskano wyższe wskaźniki ukończonych serii szczepień w porównaniu ze stanem przed ich wprowadzeniem (58% vs. 42%). W innym badaniu (również z USA), realizowano informacyjną kampanię medialną skierowaną do nastoletnich chłopców, zamieszkujących jedną ze społeczności lokalnych. Stwierdzono wyższy poziom wyszczepialności

		w populacji, w której realizowano interwencję, w porównaniu z inną społecznością stanowiącą grupę kontrolną (HR=1,34). Interwencja była możliwa do sfinansowania, jednak nie stwierdzono znaczących różnic między grupą interwencyjną i kontrolną w okresie po przeprowadzeniu interwencji. <u>Interwencje behawioralne ukierunkowane na pacjenta, wspierające podejmowanie decyzji (n=5):</u> W badaniu przeprowadzanym na jednym z australijskich uniwersytetów, porównywano działanie różnych materiałów informacyjnych, tj. broszur propagujących stosowanie szczepień przeciwko HPV w profilaktyce RSzM oraz kłykcin kończystych, z broszurami propagującymi szczepienia wyłącznie w odniesieniu do profilaktyki RSzM. 2 miesiące po przeprowadzeniu interwencji, wśród kobiet, które otrzymały broszury odnoszące się do obu schorzeń, zaobserwowano wyższy poziom wyszczepialności (na podstawie ich deklaracji; 42% vs. 33%). Wskazano jednak na wysokie ryzyko występowania błędów systematycznych (*bias*), ze względu na niski odsetek kobiet z populacji badanej, które udzieliły odpowiedzi (54%). W innym badaniu, wśród studentek jednego z uniwersytetów w USA, którym pokazano film edukacyjny dotyczący szczepień przeciwko HPV (w którym narratorem był ich rówieśnik oraz ekspert), zaobserwowano znacząco wyższy poziom wyszczepialności w porównaniu z grupą kontrolną (21,8% vs. 11,8%). W wynikach badania przeprowadzanego w warunkach szkolnych poradni w USA, dotyczącego zakresu wiadomości w zakresie zdrowia, wskazano na wzrost deklarowanego zamiaru poddania się szczepieniom, przy jednoczesnym braku wpływu interwencji na podjęcie takich działań w 10-miesięcznym okresie obserwacji. Podobnie w badaniu realizowanym w niemieckich szkołach, wśród uczniów losowo przypisanych do grupy otrzymującej „zbalansowane" broszury opracowane na podstawie dowodów naukowych (*evidence-based*), zaobserwowano poprawę zrozumienia zagadnień związanych ze szczepieniami przeciwko HPV, w porównaniu do grupy otrzymującej „niezbalansowane" broszury. Nie stwierdzono jednak zmian w zachowaniach związanych ze stosowaniem szczepień. Ostatnie z badań przeprowadzone zostało na amerykańskich studentach. Porównywano w nim wpływ stosowania informacji dotyczących korzyści ze stosowania szczepień oraz informacji dotyczących strat z tym związanych. Nie stwierdzono wpływu żadnej z tych interwencji na zachowania w zakresie stosowania szczepień przeciwko HPV. <u>Interwencje behawioralne ukierunkowane na pacjenta, w zakresie przypominania (n=7):</u> W jednym z badań z randomizacją, w grupie badanej stosowano szereg interwencji przypominających (od rozmów telefonicznych, poprzez listy oraz wizyty domowe) mających na celu zwiększenie poziomu wyszczepialności (w tym również w kierunku HPV) oraz częstości wizyt prewencyjnych. Stwierdzono znacząco wyższe odsetki w grupie interwencyjnej w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno w przypadku osób rozpoczynających szczepienia (58,5% vs. 42,9%) jak i uczestniczących w pełnym cyklu szczepień (36,5% vs. 24,1%). W innym randomizowanym badaniu oceniano skuteczność interwencji przypominających (listy, telefony) w porównaniu do standardowej opieki. Stwierdzono poprawę wyszczepialności wśród osób otrzymujących przypomnienia, przy jednoczesnym braku znaczących różnic między rodzajami stosowanych procedur. Również w innym badaniu z randomizacją stwierdzono zwiększenie się odsetka osób, które ukończyły cykl szczepień przeciwko HPV w grupie otrzymującej listy przypominające w porównaniu z grupą kontrolną, w której stosowano standardową opiekę (56,4% vs. 46,6%). We wnioskach z kolejnego badania z randomizacją wskazano na znacząco wyższe odsetki pacjentów rozpoczynających szczepienia (26,5% vs. 15,3%) oraz stosujących pełen cykl szczepień (11,4% vs.

		4,4%) w przypadku grupy, w której stosowano przypominanie w formie telefonów i maili w porównaniu z grupą kontrolną, w której stosowano standardową opiekę. W dwóch badaniach zastosowano interwencje przypominające w formie wiadomości tekstowych i w obu stwierdzono znaczący wzrost poziomu wyszczepialności w grupie badanej (51,6% vs. 35% oraz 16% vs. 5%). Wskazano jednak na ograniczenia wynikające z różnego stosowania się poradni do zaleceń wynikających z badania oraz z zapominania uczestników o włączeniu opcji otrzymywania przypomnień. Natomiast w innym badaniu, w którym stosowano interwencję w formie wiadomości tekstowych, nie wykazano różnic między grupą badaną a kontrolną. Zgodnie z wnioskami przedstawionymi przez autorów, miało to wynikać z nieodpowiednich okresów obserwacji. <u>Interwencje behawioralne ukierunkowane na osoby wykonujące szczepienia (n=4):</u> W kilku włączonych badaniach zastosowano podejście CDC - AFIX (*Assessment, Feedback, Incentives, and eXchange*)[152], mające na celu zwiększenie liczby szczepień realizowanych wśród dzieci i młodzieży ze wszystkich grup i roczników rekomendowanych w programie szczepień ACIP. W jednym z badań z randomizacją wykazano znaczący wzrost poziomu wyszczepialności w klinikach stosujących podejście AFIX w porównaniu z grupą kontrolną. Wzrost ten był szczególnie widoczny w populacji chłopców. W innym badaniu z randomizacją, populację docelową podzielono na 3 grupy – w pierwszej stosowano osobiste konsultacje w oparciu o AFIX, w drugiej konsultacje AFIX przeprowadzane przez internet, zaś trzecią grupę stanowiła grupa kontrolna. Odsetek osób, które ukończyły szczepienia był najwyższy w grupie, w której stosowano konsultacje osobiste. W obu badaniach stwierdzono wysoki poziom akceptowalności realizowanych interwencji przez kluczowych interesariuszy. W wynikach kolejnego badania zaobserwowano mały, ale istotny statystycznie wzrost odsetka osób, które ukończyły pełen cykl szczepień, po upływie miesiąca od jednorazowej konsultacji w ramach AFIX. <u>Interwencje behawioralne ukierunkowane zarówno na pacjenta, jak i na osoby wykonujące szczepienia (n=2)</u>: W jednym z badań losowo przydzielano pacjentów do jednej z 4 grup: 1) grupy, w której stosowano przypomnienia dla rodzin, 2) przypomnienia i działania edukacyjne skierowane do osób wykonujących szczepienia, 3) grupy, w której stosowano mieszaną interwencję, lub 4) grupy kontrolnej. Najwyższe wskaźniki wyszczepialności zarówno w zakresie pierwszej dawki, jak i kompletnego cyklu szczepień uzyskano w grupie, w której stosowano interwencję mieszaną (kolejno 25% oraz 76%) w porównaniu z grupą kontrolną (16% oraz 63%). Podejście, w którym stosowano interwencje w postaci edukacji pacjenta, przypomnień telefonicznych, alertów lekarskich oraz gotowych informacji, jakie lekarze powinni kierować do rodziców mających wątpliwości co do zasadności szczepień, skutkowało osiągnięciem 62% wyszczepialności (dot. kompletnego cyklu), co stanowiło prawie 10-krotny wzrost w porównaniu z grupą kontrolną. <u>Interwencje środowiskowe – realizowane w małych jednostkach (n=12)</u>: Odnaleziono 5 programów szczepień realizowanych w warunkach szkolnych. W programie stanowiącym próbę wykonalności przed wprowadzeniem programu finansowanego przez rząd w Anglii, skutkował osiągnięciem

[152] Centers for Disease Control and Prevention. (2017). The AFIX Program. Pozyskano z: https://www.cdc.gov/vaccines/programs/afix/index.html, dostęp z 10.04.2019.

		wysokiego poziomu wyszczepialności w kierunku HPV w odniesieniu do pierwszej dawki w ciągu roku jego trwania (70,6%). Program realizowany w Brazylii oraz Południowej Afryce obejmujący kampanie informacyjne oraz darmowe szczepienia, skutkował osiągnięciem wysokiego poziomu wyszczepialności zarówno w odniesieniu do pierwszej dawki (85%), jak i pełnego cyklu szczepień (58,6%). Również w dwóch programach szczepień realizowanych w szkołach w USA, oferowano darmowe szczepienia przeciwko HPV. W pierwszym, uczniowie otrzymywali szczepienia w ośrodkach zdrowia, uzyskując stopień wyszczepialności pierwszą dawką zbliżony do średniej krajowej (59%), ze znacznym wzrostem w stosunku do stanu sprzed realizacji programu, kiedy wyszczepialność wynosiła 5%. Jednakże żaden z uczniów nie ukończył pełnego, 3-dawkowego cyklu szczepień. Mimo to, interwencja została uznana za kosztowo-efektywną i akceptowaną przez uczestników. W drugim programie, realizowano kampanię edukacyjną w zakresie szczepień przeciwko HPV. Ponadto, utworzono w części szkół „gospodarzy" (*host schools*) przychodnie, w których realizowane były szczepienia, tak aby również uczniowie ze szkół stanowiących grupę kontrolną (*control schools*) mogli się zaszczepić. Badacze napotkali znaczące bariery w postaci zastrzeżeń co do podania szczepionek (pomimo realizacji działań edukacyjnych) oraz niskiego stopnia uczestnictwa w programie (2%). W szkołach będących „gospodarzami" stwierdzono niski poziom wyszczepialności, zarówno w odniesieniu do pierwszej dawki (6%), jak i pełnego cyklu szczepień (4,8%). 4 badania realizowano w przychodniach. Pierwsze z nich stanowiło próbę wykonalności i realizowane było w Południowej Afryce. Obejmowało ono przeprowadzenie wywiadu z rodzicami oraz nastolatkami w celu oceny poziomu akceptowalności szczepień przeciwko HPV. W wynikach wskazano na wysoki poziom ukończenia pełnego cyklu szczepień (81,6%). Interwencję stosowaną w badaniu realizowanym w Peru, stanowiły badania przesiewowe w kierunku RSzM wśród starszych kobiet oraz darmowe szczepienia przeciwko HPV. Również osiągnięto wysoki poziom uczestnictwa w pełnym cyklu szczepień (65%), pomimo wyzwań w zakresie rekrutacji uczestniczek oraz ich ograniczonej wiedzy w zakresie HPV. W badaniu realizowanym w USA, kobietom zamieszkującym tereny wiejskie oferowano darmowe szczepienia przeciwko HPV oraz 25$ za wypełnienie ankiety. Mniej niż połowa uczestniczek (44,9%), które podpisały zgodę, otrzymało pierwszą dawkę szczepionki. Jedno z badań (Kamerun) realizowano zarówno w warunkach szkolnych jak i w przychodniach. Oprócz narodowej kampanii edukacyjnej, pacjentom oferowano tańsze, bądź darmowe szczepienia przeciwko HPV (opłacane przez firmę farmaceutyczną). 84,6% pacjentów ukończyło pełen cykl szczepień. W 2 programach realizowanych na amerykańskich uniwersytetach, uczestnikom proponowano darmowe szczepienia przeciwko HPV. W jednym uczestnikom płacono dodatkowo 10$ za wypełnienie ankiety dotyczącej HPV, co skutkowało osiągnięciem poziomu wyszczepialności, zbliżonego do poziomu krajowego (28,2% osób ukończyło pełen cykl szczepień). W drugim programie, populację docelową stanowili nieubezpieczeni studenci, którym dodatkowo 3 razy przypominano o szczepieniach. Pomimo iż 100% uczestników otrzymało pierwszą dawkę, jedynie 48,3% ukończyło 3-dawkowy cykl szczepień. <u>Interwencje środowiskowe – działania na poziomie krajowym (n=12)</u>: W Australii, w ramach narodowego programu szczepień w kierunku HPV osiągnięto wysokie wskaźniki wyszczepialności (w odniesieniu do pełnego cyklu szczepień). W pierwszym roku wyszepialność kształtowała się na poziomie 77%, natomiast w piątym wyniosła 70%. Oprócz realizacji programu szczepień w szkołach dla 11- oraz 12-letnich uczniów, a także szczepień uzupełniających dla starszych uczniów, wcześnie stwierdzono niski odsetek rdzennych mieszkańców, którzy uczęszczają do szkół oraz podjęto wysiłki w celu zwiększenia dostępności do szczepień przeciwko

		HPV w tych populacjach. Inne wyzwania, jakie napotkano w czasie realizacji programu obejmowały obawy w odniesieniu do bezpieczeństwa szczepionek, uzyskiwanie zgód rodziców, zróżnicowane zaznajomienie z realizacją programów szczepień w szkołach oraz zmienne poziomy wyszczepialności na poszczególnych obszarach terytorialnych. Podobnie w Kanadzie wskaźniki wyszczepialności różniły się w zależności od obszaru. Na Wyspie Księcia Edwarda stwierdzono udział w programach szczepień w warunkach szkolnych (po 6 latach) na poziomie 85% w przypadku dziewcząt oraz 79% w przypadku chłopców. W Ontario, odsetek osób, które ukończyły pełen cykl szczepień zwiększał się corocznie (w ciągu 3 lat kolejno: 51%, 58% oraz 59%). Implementacja programu szczepień była utrudniona ze względu na brak kompleksowej strategii szczepień oraz odmowę udziału w programie przez kilka szkół. W ramach realizacji programów szczepień w warunkach szkolnych w Hiszpanii, Szkocji oraz Szwajcarii uzyskano wysoki odsetek osób, które ukończyły pełen cykl szczepień po roku i 3 latach ich trwania (kolejno 77,3%, 81,%, 61,4%). W odróżnieniu do ww. narodowych programów szczepień przeciwko HPV w szkołach, które okazały się sukcesem, w Holandii, w ramach narodowego programu osiągnięto poziom wyszczepialności pierwszą dawką na poziomie zaledwie 49,9%. Zakwestionowana została jakość kampanii edukacyjnej. Ponadto wskazano na możliwy wpływ nieufności lokalnych środowisk naukowych wobec szczepień na niskie poziomy wyszczepialności. W dwóch państwach, ze środków publicznych finansowano szczepienia przeciwko HPV realizowane w przychodniach. W ramach programu we Włoszech, oprócz szczepień realizowano również działania edukacyjne dla rodziców (w formie listów) oraz personelu medycznego. Odnotowano zastrzeżenia zarówno rodziców jak i personelu w odniesieniu do ww. działań edukacyjnych. Jedynie 49,4% populacji docelowej ukończyło pełen cykl szczepień przeciwko HPV. W Danii szczepienia przeciwko HPV zostały włączone do istniejącego programu szczepień i towarzyszyła im ogólnokrajowa kampania edukacyjna. Uzyskano wyszczepialność (pełen cykl) na poziomie 62%. <u>Interwencje środowiskowe – działania na poziomie samorządów lokalnych (n=7)</u>: Wysokie wskaźniki wyszczepialności raportowano w odniesieniu do programów szczepień realizowanych przez samorządy lokalne w Południowej Afryce (97,8%), Tanzanii (78,7%) oraz w Brazylii (73%). Wszystkie ww. programy zawierały komponent edukacyjny (w formie kampanii) oraz darmowe szczepienia przeciwko HPV. W USA odnotowano 3 tego typu programy. W 2 oferowano darmowe szczepienia, a w 1 rozliczenie ubezpieczenia. We wszystkich stwierdzono wyszczepialność poniżej średniej krajowej, co wynikać miało z małego udziału oraz trudności w uzyskaniu zgody. Niemniej jednak wśród uczniów losowo przypisanych do programów szczepień w szkołach w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano wyższe wskaźniki wyszczepialności (3 dawki: 13,2% vs. 2%). Program szczepień realizowany w przychodniach jednego z miast w Japonii, obejmował oficjalne oświadczenia burmistrza. Zaobserwowano wysokie odsetki wyszczepialności wśród 14- i 15-latków (81%), podczas gdy wśród 11-, 12-latków, pełen cykl szczepień ukończyło zaledwie 32,4%. Sukces tych działań na szczeblu lokalnym, doprowadził do realizacji podobnego programu na poziomie krajowym. **Podsumowanie:** W przeglądzie wskazano na zasadność realizacji interwencji środowiskowych, takich jak programy szczepień przeciwko HPV w szkołach. W interwencjach opartych na wykorzystaniu podejścia

		środowiskowego, systematycznie uzyskiwano największą liczbę uczestników oraz osiągano najwyższe poziomy wyszczepialności. W przypadku, gdy realizacja populacyjnych programów szczepień nie jest możliwa, zaleca się przeprowadzanie interwencji skierowanych zarówno do osób odpowiedzialnych za realizację szczepień, jak i do samych pacjentów. Stwierdzoną barierę dla skutecznej immunizacji stanowi wymóg realizacji szczepień w schemacie 3-dawkowym. Wczesne dowody wskazują, że podanie mniejszej liczby dawek również może mieć działanie ochronne.
Niccolai, 2015[153]	**Cel:** Systematyczny przegląd literatury dotyczącej skuteczności interwencji mających na celu zwiększenie poziomu wyszczepialności przeciwko HPV w USA **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do lipca 2014 r. **Populacja:** młodzież poniżej 18 r.ż. **Interwencja:** interwencje realizowane na poziomie praktycznym lub lokalnych społeczności **Komparatory:** grupa kontrolna **Punkty końcowe:** poziom wyszczepialności przeciwko HPV **Metodyka:** przegląd systematyczny	**Włączone badania:** Przeszukano bazy *PubMed*, *Web of Science* oraz *Medline*. Jako kryteria włączenia do przeglądu przyjęto badania: (1) realizowane na terenie USA, (2) dotyczące populacji młodzieży poniżej 18 r.ż., (3) w których punktem końcowym jest poziom wyszczepialności przeciwko HPV, (4) w których uwzględniono grupę kontrolną. Do przeglądu włączano zarówno badania randomizowane jak i nierandomizowane. Wykluczono natomiast badania, które dotyczyły wyłącznie chęci zaszczepienia i postaw wobec szczepień, badania realizowane w populacji młodych dorosłych w wieku 18 lat lub starszych, badania nad rozwojem oraz stanowiące studium wykonalności. Wykluczono również abstrakty konferencyjne. Weryfikację odnalezionych publikacji przeprowadziło dwóch niezależnych badaczy. Spośród 366 odnalezionych tytułów (355 z wyszukiwania i 11 z dodatkowych źródeł), do przeglądu ostatecznie włączonych zostało 14 publikacji (w tym 7 badań z randomizacją i 8 badań z użyciem podejścia quasi-eksperymentalnego – w jednym z badań zastosowano oba podejścia). 13 badań uwzględniało populację dziewcząt, a 2 również chłopców. Badania realizowane były na różnych obszarach geograficznych. **Ograniczenie włączonych badań:** • Sposób raportowania punktów końcowych w odniesieniu do poziomu wyszczepialności, różnił się w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu. Dotyczył m.in. rozpoczęcia lub ukończenia cyklu szczepień, realizacji szczepień zgodnie z kalendarzem, i/lub otrzymania ostatniej dawki. • Inne punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (tj. np. koszty) nie zostały opisane w przeglądzie. • Chociaż w większości interwencji wykazano statystycznie istotny wzrost w zakresie poziomu wyszczepialności, wielkość efektów w niektórych przypadkach była umiarkowana, wzrost wyszczepialności nie utrzymywał się w czasie, a niektóre punkty końcowe w odniesieniu do szczepień nie uległy poprawie. **Kluczowe wyniki i wnioski:** W ramach włączonych badań zidentyfikowano szereg interwencji realizowanych na poziomie praktycznym (*practice-based*) lub na poziomie społeczności lokalnych (*community-based*), w tym: interwencje przypominające (n=7), interwencje zorientowane na lekarza (np. audyt lub informacje zwrotne, n=6), programy realizowane w szkołach (n=2) oraz interwencje z zakresu marketingu społecznego (n=2). W 7 włączonych badaniach raportowano istotny wzrost w zakresie co najmniej jednego punktu końcowego w odniesieniu do HPV, w 1 odnotowano nieistotny wzrost, a w 1 wskazano na mieszany wpływ zastosowanych interwencji.

[153] Niccolai, L. M., & Hansen, C. E. (2015). Practice-and community-based interventions to increase human papillomavirus vaccine coverage: a systematic review. JAMA pediatrics, 169(7), 686-692.

		Interwencje przypominające (n=7): We wszystkich 7 badaniach oceniających interwencje przypominające, odnotowano istotny wzrost w zakresie co najmniej jednego punktu końcowego odnoszącego się do szczepień przeciwko HPV. Strategie przypominające obejmowały rozmowy telefoniczne, maile, wiadomości tekstowe oraz osobiste wizyty. W jednym z badań z randomizacją, wśród uczestników, którzy otrzymywali 2 maile i 2 rozmowy przypominające uzyskano wyższe wskaźniki w zakresie inicjacji cyklu szczepień w porównaniu z pacjentami otrzymującymi standardową opiekę (11% vs. 4%). W innym badaniu w grupie, w której stosowano wielopoziomowy system obejmujący rozmowy telefoniczne, maile, wizyty domowe, również uzyskano znaczący wzrost inicjacji szczepień w porównaniu ze standardową opieką (59% vs. 43%). W kolejnym badaniu raportowano znacząco wyższe wskaźniki immunizacji w grupach, w których stosowano przypomnienia telefoniczne (27%) lub mailowe (27%) w porównaniu ze standardową opieką (21%). W badaniu, w którym w grupie badanej stosowano interwencje zorientowane na rodzinę (automatyczne przypomnienia telefoniczne), zaobserwowano wyższe wskaźniki wyszczepialności w odniesieniu do pierwszych trzech dawek (18%, 71%, 73%) w porównaniu z brakiem interwencji (kolejno 16%, 65%, 63%). Różnice w odniesieniu do wszystkich trzech dawek były statystycznie istotne. W 3 quasi-eksperymentalnych badaniach również wykazano poprawę w zakresie przystępowania do szczepień przeciwko HPV (w 2 badaniach stosowano przypomnienia w formie wiadomości tekstowych dla drugiej i trzeciej dawki, a w 1 elektroniczne alerty). Interwencje zorientowane na lekarza (n=6): W jednym z badań stosowano wielopłaszczyznową interwencję skierowaną do lekarzy, obejmującą wykorzystanie elektronicznego systemu wspierania decyzji, alerty, audyt i informacje zwrotne oraz edukację. Wykazano, że w przypadku osób, które otrzymywały ww. interwencje, odsetek zaszczepienia pierwszą i trzecią dawką był wyższy w porównaniu z grupą, w której nie stosowano żadnej interwencji (kolejno 24% vs. 16% oraz 67% vs. 63%). W innym badaniu z randomizacją stosowano podejście uwzględniające audyt i informacje zwrotne. Stwierdzono nieistotny wzrost w zakresie terminowości realizacji szczepień (27% wzrost). W kolejnym badaniu oceniano podejście CDC - AFIX (*Assessment, Feedback, Incentives, and eXchange*), w ramach którego realizowane są konsultacje osobiste i *on-line* z koordynatorami szczepień w poradniach POZ. Stwierdzono istotne, krótkoterminowy wzrost wyszczepialności wśród 11- i 12-latków. Nie odnotowano jednak wzrostu wyszczepialności wśród osób między 13 a 18 r.ż. W 3 z 5 badań quasi-eksperymentalnych (analiza przed i po) odnotowano wzrost poziomu wyszczepialności przeciwko HPV. W jednym nie odnotowano wzrostu, a w jednym uzyskano mieszane wyniki. Programy szczepień realizowane w szkołach (n=2): W jednym z randomizowanych badań, oceniano poradnie szczepień zlokalizowane w 7 szkołach, w których szczepienia odbywały się przez 3 dni w roku, w porównaniu z 7 szkołami stanowiącymi grupę kontrolną. Odnotowano istotną różnicę w zakresie odsetka uczennic otrzymujących co najmniej jedną dawkę szczepionki zarówno wśród szóstoklasistek (34% vs. 18%) jak i wśród uczennic klas siódmych i ósmych (20% vs 7%). W badaniu nierandomizowanym oceniano międzyszkolne poradnie szczepień. Odnotowano istotne różnice w zakresie odsetka uczennic rozpoczynających cykl szczepień w 6 „szkołach-gospodarzach" w porównaniu z 15 innymi szkołami (6% vs. 1%). Interwencje z zakresu marketingu społecznego (n=2): W 2 badaniach quasi-eksperymentalnych oceniano interwencje oparte na marketingu społecznym. Jedno badanie skierowane było do dziewcząt, a drugie do chłopców. W ramach pierwszego badania, zainicjowanego przez departamenty zdrowia w niektórych hrabstwach Północnej Karoliny, do matek nastoletnich dziewcząt z 4 hrabstw wiejskich, skierowano akcję obejmującą plakaty i broszury, stronę internetową, infolinię oraz informacje w prasie przez okres 3 miesięcy. Odsetek niezaszczepionych

		dziewcząt, które przystąpiły do szczepień (pierwsza dawka) w okresie 6 miesięcy od zakończenia kampanii w 2 hrabstwach był wyższy (po 7% w każdym) oraz w 2 niższy (3% i 2%) w porównaniu z innymi hrabstwami w regionie (5%) i z całym stanem (5%). Podobne interwencje skierowane do chłopców realizowano w ramach drugiego badana (ogłoszenia, edukacja przez internet, materiały edukacyjne dla lekarzy, strona internetowa). Poziom wyszczepialności w hrabstwach, w których przeprowadzano kampanię był o 34% wyższy niż w hrabstwach stanowiących grupę kontrolną. **Podsumowanie:** W przypadku większości interwencji wykazano ich znaczący wpływ na zwiększenie wskaźników w zakresie wyszczepialności (zastosowaniem różnych podejść i w różnych populacjach) Autorzy przeglądu we wnioskach wskazują, że interwencje realizowane na poziomie praktycznym oraz na poziomie społeczności lokalnych, mogą być z powodzeniem wdrażane oraz że wpływają one na zwiększenie wskaźników w zakresie poziomu wyszczepialności przeciwko HPV. Wybór konkretnej strategii zależny może być od różnych czynników, takich jak wyzwania finansowe lub logistyczne.
Coles, 2014[154]	**Cel:** sprawdzenie czy szczepienie p/HPV ma wpływ na późniejsze zachowania seksualne i świadomość dot. HPV i związanych z nimi chorób, w krajach, w których stosuje się programy szczepień p/HPV (odzwierciedlających praktykę w Wielkiej Brytanii) **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od stycznia 2003 r. do maja 2013 r. **Populacja:** respondenci w każdym wieku otrzymujący szczepionkę p/HPV lub z przyszłym zamiarem zaszczepienia **Interwencja:** programy szczepień p/HPV oraz przekazywanie informacji nt. szczepień p/HPV **Komparatory:** brak ww. programów szczepień **Punkty końcowe:** zachowania związane z aktywnością seksualną (inicjacja seksualna, liczba partnerów seksualnych, poziom aktywności seksualnej - kwestia rozwiązłości,	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: MEDLINE, *Embase*, *Cochrane Library* oraz PsycINFO oraz zasoby w zakresie tzw. „szarej literatury", m.in. w *Public Health England* (PHE), *Department of Health* (UK), *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI), *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) oraz *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Dodatkowo przeszukano również materiały konferencyjne *The International Society for Sexually Transmitted Diseases Research* (ISSTDR*), British Association for Sexual Health and HIV* (BASHH), *European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia* (EUROGIN), *International Papillomavirus conference* (IPC), *STI and AIDS World Congress* oraz *International Association for Adolescent Health World Congress.* Kryteria włączenia: respondenci w każdym wieku otrzymujący szczepionkę p/HPV lub z przyszłym zamiarem zaszczepienia; badania uwzględniające powyżej 100 uczestników. Region geograficzny: Europa, Kanada, Australia i Nowa Zelandia, tj. regiony gdzie programy szczepień są najbardziej zbliżone do programów w Wielkiej Brytanii (UK). Badania z USA zostały wykluczone z przeglądu gdyż dostęp do szczepionek p/HPV nie jest porównywalny do UK. Uwzględnione w przeglądzie badania były nierandomizowanymi kontrolowanymi próbami lub RCT. Ekstrakcja danych z włączonych publikacji została dokonana przez dwóch recenzentów. Nieścisłości były wyjaśniane w drodze konsensusu autorów. Ocena jakości włączonych RCT została dokonana przy pomocy listy kontrolnej/checklisty z podręcznika NICE *Guidelines Manual 2009*, z kolei ocena jakości badań kliniczno-kontrolnych, kohortowych i podłużnych badań obserwacyjnych została przeprowadzona na podstawie kryteriów Chambers. Ostatecznie włączono 58 badań, z czego 2 to RCT (*Baxter 2011, Juraskova 2011*), a pozostałe badania to badania nierandomizowane (podłużne, przekrojowe). **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • Cały przegląd systematyczny został sfinansowany ze środków *Sanofi Pasteur* MSD.

[154] Coles, V. A., Patel, A. S., Allen, F. L., Keeping, S. T., & Carroll, S. M. (2014). The association of human papillomavirus vaccination with sexual behaviours and human papillomavirus knowledge: a systematic review. *International journal of STD & AIDS*, *26*(11), 777-788.

	stosowanie antykoncepcji lub innych bezpiecznych praktyk seksualnych, ryzykowne zachowania seksualne, kompensacja ryzyka); kliniczne punkty końcowe, tj. historia występowania brodawek płciowych, diagnoza innych chorób przenoszonych drogą płciową, historia wizyt w ramach medycyny moczowo-płciowej (*genitourinary medicine* - GUM) lub kliniki/poradni zdrowia seksualnego (*sexual health clinics*) lub wizyt u innych pracowników służby zdrowia (ginekolodzy, lek. rodzinni, poradnictwo antykoncepcyjne); postrzeganie (w tym podatność na zakażenia HPV, postrzeganie podatności na choroby związane z HPV i skuteczności szczepionki p/HPV); wiedza i świadomość nt. RSzM i innych problemów (jak np. antykoncepcja i bezpieczne praktyki seksualne, zakażenia HPV i występowanie brodawek płciowych, skryning w kierunku RSzM); odbiór szczepionki p/HPV i dostępność usług w zakresie zdrowia seksualnego **Metodyka:** przegląd systematyczny RCT oraz badań nierandomizowanych z grupą kontrolną	• Włączone badania były silnie heterogeniczne. • Jak wskazują autorzy przeglądu brakowało danych pochodzących z badań podłużnych i obserwacyjnych (*follow-up studies*). Większość włączonych dowodów stanowią badania przekrojowe, tj. występuje wysokie ryzyko błędu wypaczenie przypominania, wypaczenie wyników powodowane przez wybiórczość pamięci (*recall bias*) oraz efektu społecznych oczekiwań[155] (*social desirability bias).* • Korelacje uwzględnione w przeglądzie nie odzwierciedlają związku przyczynowo skutkowego w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością. • W przeglądzie tym nie uwzględniono badań jakościowych lub danych sprawozdawczych z perspektywy rodziców, opiekunów lub pracowników służby zdrowia. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Do analizy włączono badania: 11 pochodzących z Wielkiej Brytanii, 9 z Australii, 7 z Kanady, po 5 z Włoch i Szwecji, 4 z Holandii, po trzy z Francji i Grecji, po dwa z Niemiec, Węgier i Turcji, po jednym z Danii, Finlandii, Irlandii i Nowej Zelandii oraz jedno badanie międzynarodowe. *Związek między szczepieniem p/HPV a zachowaniami związanymi z aktywnością seksualną* Informacje nt. punktu końcowego - inicjacja seksualna (czy tzw. debiut seksualny, *sexual debut*) – odnotowano w 15 badaniach włączonych do analizy, z tymże definiowanie ww. inicjacji różniło się w zależności od badania (np. w części badań był to pełny stosunek płciowy, w innych jakikolwiek kontakt seksualny). Być może dlatego, dowody dot. wczesnej inicjacji seksualnej i szczepień p/HPV były sprzeczne. W dwóch badaniach wykazano, że część nastolatków uważa iż szczepienia p/HPV mogą prowadzić do inicjacji seksualnej we wczesnym wieku, podczas gdy kolejne cztery badania nie potwierdziły żadnego związku w ww. zakresie. Tylko w jednym badaniu odnotowano znaczący związek między nieosiągnięciem inicjacji seksualnej a zwiększonym otrzymywaniem szczepionki p/HPV. Uwzględnione w przeglądzie badania z Europy, Kanady, Australii i Nowej Zelandii, dostarczają ograniczonych dowodów na poparcie lub odrzucenie hipotezy, że szczepienia p/HPV wiążą się z ryzykownymi zachowaniami seksualnymi, przede wszystkim dlatego, że niewiele badań zaprojektowano tak, aby jednoznacznie oceniały wyniki aktywności seksualnej (np. ww. rozbieżność definicji). Większość badań dotyczyła głównie wiedzy na temat HPV i akceptacji szczepionek, a nie korelacji między szczepieniami p/HPV a zachowaniami seksualnymi. Z wyjątkiem dużego przekrojowego i podłużnego badania 16-18-letnich dziewcząt w UK, które wykazały że szczepionka p/HPV nie miała wpływu na aktywność seksualną, używanie prezerwatyw czy też na liczbę partnerów seksualnych. Skandynawskie badania wykazały, że kobiety, które były zaszczepione przed lub w tym samym wieku, co debiut seksualny, nie angażują się bardziej w zachowanie seksualne niż te, które nie otrzymały szczepionki p/HPV *Kliniczne punkty końcowe* W dwóch badaniach odnotowano istotnie większą gotowość do otrzymania szczepionki p/HPV wśród osób, które wcześniej odwiedzały lekarzy położników i ginekologów. W innym badaniu stwierdzono, że akceptacja dla szczepienia p/HPV była istotnie większa wśród osób w wieku 17-80 lat, u których w wywiadzie stwierdzono nieprawidłowy wynik testu cytologicznego. W żadnym z badań nie było informacji nt. historii występowania brodawek płciowych u płci żeńskiej. W sześciu badaniach

[155] Tj. skłonność respondenta do prezentowania siebie w możliwie jak najlepszym świetle poprzez udzielanie takich odpowiedzi, jakie są wskazane społecznie; zalicza się do najczęstszych źródeł błędów wpływających na trafność wyn ków badań ankietowych i eksperymentalnych.

		odniesiono się do związku szczepień z historią chorób przenoszonych droga płciową (STI) innych niż spowodowanych HPV. W trzech z nich nie wykazano istotnych różnic dot. STI między zaszczepionymi (lub zamierzającymi się zaszczepić) a nieszczepionymi (lub bez zamiaru zaszczepienia). Jednakże, w badaniu porównującym kobiety szczepione z niezaszczepionymi (lub częściowo zaszczepionymi) stwierdzono, że wcześniejsze rozpoznanie STI było bardziej prawdopodobne. Z kolei, w innych dwóch badaniach odnotowano niższe wskaźniki chlamydii w populacji kobiet, które otrzymały pełny schemat szczepienia p/HPV. *Postrzeganie* W 16 badaniach przedstawiono wyniki określające przekonania w zakresie podatności na zakażenie HPV. W czterech z nich, część respondentów była obojętna w stosunku do zakażeń HPV i chorób spowodowanych ww. wirusem, dla przykładu 17,3% 15-16-letnich uczniów szwedzkich szkół nie wierzyło że kiedykolwiek mogą zostać zainfekowani HPV. Na Węgrzech blisko 19,4% badanych (12-19 lat) nie przypuszczało, że HPV powoduje RSzM, a prawie 1/3 respondentów w wieku 18-28 lat w Australii nie wyrażała zaniepokojenia ewentualnym zachorowaniem na RSzM. W pięciu badaniach wykazano, że nie ma związku między postrzeganą ciężkością zakażeń HPV i innych chorób spowodowanych ww. wirusem a przyjmowaniem szczepionki p/HPV. Natomiast w dwóch innych badaniach zidentyfikowano związek pomiędzy intencją szczepienia a postrzeganym ryzykiem zakażenia HPV. Istotnymi czynnikami predykcyjnymi skłonności do otrzymywania szczepionki p/HPV było uświadomienie respondentowi wysokiego ryzyka zakażenia HPV i możliwości rozwoju RSzM. Jedenaście badań dowiodło, że istotne są przekonania dot. skuteczności szczepionek p/HPV. Większość z nich (6/11) wykazała, że chęć szczepienia lub faktyczne przyjmowanie szczepionki wiązało się z przekonaniem, że dana szczepionka byłaby skuteczna. *Wiedza i świadomość* W 12 badaniach odnotowano informacje nt. wiedzy i świadomości w zakresie prewencji zakażeń poprzez antykoncepcję i bezpieczne praktyki seksualne. W blisko 10 badaniach (na 12) odnotowano niski poziom wiedzy i świadomości nt. zastosowania prezerwatyw celem redukcji ryzyka transmisji HPV. W trzech innych zaobserwowano błędne postrzeganie, że prezerwatywy całkowicie zapobiegają ww. przenoszeniu HPV. Czternaście badań dotyczyło wiedzy respondentów nt. zagadnień związanych z otrzymaniem szczepionki p/HPV. W 11 z nich podkreślono ogólnie niski poziom wiedzy na temat ww. szczepionki, a tylko w trzech odnotowano w miarę odpowiedni poziom informacji. Jak wskazują autorzy przeglądu, w jednym z włoskich badań blisko 10,6% badanych nastolatków błędnie twierdziło, że szczepienia p/HPV chronią przed zakażeniami HIV. W dwóch badaniach odniesiono się do wiedzy nt. szczepionki p/HPV zgodnie ze statusem szczepienia lub zamiarem zaszczepienia. Australijskie dane sugerują, że to kobiety niezaszczepione były bardziej niepewne co do szczepionek p/HPV i wskazywały na ich działanie terapeutyczne a nie prewencyjne w przeciwieństwie do osób zaszczepionych. Nie wskazano jednak różnicy między szczepionymi i nieszczepionymi osobami w zakresie błędnego osądu co do tego, że szczepionka ta zapobiega wszystkim nowotworom szyjki macicy. W greckich badaniach sugeruje się, że wyszczepialność p/HPV w dużej mierze powiązana była z wysokim poziomem wiedzy potencjalnych uczestników szczepień. Jednak ogólny poziom wiedzy nt. zakażeń HPV i samych szczepień ochronnych został uznany za niski, a nieporozumienia w ww. zakresie były powszechne. Zgodnie z oczekiwaniami wiedza była większa u kobiet niż

		u mężczyzn i prawdopodobnie stale się poprawia, ponieważ co roku grupa otrzymująca szczepionkę staje się bardziej świadoma. **Podsumowanie:** Wyniki przeglądu podkreślają, że istnieje wiele nieporozumień w zakresie szczepień p/HPV i niezbędna jest w tym kierunku edukacja zdrowotna dot. samej immunizacji, ale i zakażeń/chorób spowodowanych HPV. Nastolatkowie potrzebują jasnych komunikatów, że szczepienia są interwencją komplementarną w stosunku do innych praktyk warunkujących bezpieczny seks (nie jest czynnością zastępującą antykoncepcję itp.). Odnalezione dowody wskazują, że działania edukacyjne mogą wpłynąć na poprawę zachowań zdrowotnych wśród nastolatków. Interwencje te mogą sprzyjać redukcji ryzykownych zachowań seksualnych i potencjalnie zmniejszyć częstotliwość przenoszenia HPV i częstość występowania RSzM. Szkolne programy szczepień stanowią bardzo dobrą okazję do rozszerzania wiedzy w ww. zakresie. Ponadto wskazuje się na potrzebę doskonalenia wiedzy nie tylko nastolatków, ale i pielęgniarek, nauczycieli, rodziców/opiekunów prawnych, co umożliwiłoby podjęcie świadomej decyzji nt. przyjmowania szczepionki p/HPV.
Fu, 2014[156]	**Cel:** Ocena i podsumowanie dowodów w zakresie interwencji edukacyjnych wpływających na zwiększenie poziomu akceptacji szczepień przeciwko HPV **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do 20 sierpnia 2013 r. **Populacja:** pacjenci lub ich rodzice **Interwencja:** edukacja **Komparatory:** nie ograniczono **Punkty końcowe:** zaszczepienie przeciwko HPV; chęć zaszczepienia; postawy w odniesieniu do szczepień **Metodyka:** przegląd systematyczny	**Włączone badania:** Przeszukano bazy *PubMed* oraz *Web of Science*. Weryfikację odnalezionych publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do przeglądu przeprowadziło dwóch niezależnych badaczy. Dodatkowo zweryfikowano referencje bibliograficzne włączonych badań. Jako kryteria włączenia wskazano: (1) badania randomizowane i nierandomizowane, quasi-eksperymentalne, (2) badania, w których zastosowano interwencje edukacyjne mające na celu poprawę wiedzy lub postaw rodziców lub samych pacjentów (kwalifikujących się do szczepień) wobec szczepień przeciwko HPV, (3) badania, w których uwzględniono pomiar takich punków końcowych jak: zaszczepienie przeciwko HPV (jakąkolwiek dawką lub wykonanie pełnego, 3-dawkowego cyklu szczepień), wyrażenie chęci zaszczepienia lub postawy wobec szczepień przeciwko HPV. Z przeglądu wykluczono badania opublikowane w języku innym niż angielski oraz abstrakty konferencyjne. Dodatkowo wykluczano projekty pilotażowe lub opisowe, w których raportowano wyłącznie wyniki jakościowe. Spośród 2 060 odnalezionych rekordów (2 051 z wyszukiwania i 9 z dodatkowych źródeł), do przeglądu włączone zostały 33 badania, z czego 7 dotyczyło skuteczności interwencji edukacyjnych realizowanych wśród rodziców, 8 wśród młodzieży lub młodych dorosłych, a w 18 porównywano skuteczność różnych sposobów przekazywania informacji w ww. populacjach. **Ograniczenie włączonych badań:** • Heterogeniczność występująca między badaniami, uniemożliwiała przeprowadzenie metaanalizy. • Sposoby przedstawiania wyników w odniesieniu do założonych punktów końcowych znacznie różniły się między sobą. • Autorzy przeglądu wskazują, że ze względu na ograniczenia do publikacji w języku anielskim, generalizacja wyników przeglądu na populacje inne niż Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. **Kluczowe wyniki i wnioski:** <u>Edukacja rodziców (n=7)</u>:

[156] Fu, L. Y., Bonhomme, L. A., Cooper, S. C., Joseph, J. G., & Zimet, G. D. (2014). Educational interventions to increase HPV vaccination acceptance: a systematic review. Vaccine, 32(17), 1901-1920.

		Spośród 7 włączonych badań, w których co najmniej jedną z badanych interwencji stanowiła edukacja rodziców, 5 przeprowadzonych zostało w USA, jedno w Indiach i jedno w Chinach. Mniej niż połowę stanowiły RCT, a większość badania quasi-eksperymentalne. W 5 badaniach interwencję skierowaną do rodziców stanowiły broszury informacyjne (1-2 stronne). We wszystkich broszurach zawarto informację w zakresie potencjalnej zachorowalności związanej z zakażeniem HPV i dostępności (aktualnej i przyszłej) szczepionki przeciwko HPV. W 2 RCT, w których oceniano efektywność praktyczną broszur informacyjnych skierowanych do populacji rodziców, stwierdzono brak różnic w zakresie deklarowanej chęci zaszczepienia dzieci między grupami badanymi i kontrolnymi. W 3 badaniach, w których porównywano chęć do zaszczepienia przed i po wdrożeniu badanej interwencji, stwierdzono znaczący wzrost chęci zaszczepienia dzieci wśród rodziców po przeczytaniu broszury informacyjnej (RR [95%CI] = 1,60 [1,23; 2,08], P<0,001 w jednym z badań oraz 2,88 [2,47; 3,36] w drugim, natomiast w trzecim badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic (P=0,74)). W jednym z badań oceniano efektywność praktyczną godzinnego pokazu slajdów dotyczących zakażenia HPV skierowanego do rodziców dziewcząt w jednym z miast w USA. Wykazano wzrost wskaźników w zakresie chęci zaakceptowania szczepień przeciwko HPV (P=0,002), jednak należy zaznaczyć, że córki 31% rodziców biorących udział w badaniu, już wcześniej zostały zaszczepione. W innym badaniu oceniano efektywność praktyczną reklam radiowych w języku hiszpańskim, mających na celu edukację latynoskich rodziców w zakresie szczepień przeciwko HPV. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie chęci zaszczepienia swoich córek między grupa badaną a grupą kontrolną. (RR [95%CI] = 0,86 [0,65; 1,13]). Należy jednak mieć na uwadze, że w badaniu uczestniczyło jedynie 60 osób. <u>Edukacja w populacji młodzieży i młodych dorosłych (n=8)</u>: W odniesieniu do interwencji edukacyjnych w populacji młodzieży i młodych dorosłych, w połowie badań uwzględniono populację w wieku od 12 do 16 r.ż. W pozostałych, udział brali studenci (18-26 r.ż.). Badania realizowano w większości w USA (n=3), Anglii (n=2) oraz po jednym badaniu w Szwecji, Hong Kongu i Kanadzie. Połowa badań realizowana była w populacji obu płci, a druga połowa tylko wśród chłopców/młodych mężczyzn. Interwencje oceniane w ww. badaniach obejmowały: • krótkie filmy edukacyjne (3-10 minut), (n=3), • 1-godzinne prezentacje multimedialne w szkołach (n=2), • broszury informacyjne (n=3), • krótkie informacje na stronie internetowej, wraz z testem oceniającym wiedzę on-line (n=1). W 3 RCT punktem końcowym były zachowania w odniesieniu do szczepień przeciwko HPV. W 2 z 3 badań punkt końcowy stanowiło przyjęcie pierwszej dawki szczepionki. W pierwszym badaniu RCT oceniano poziom wyszczepialności poprzez weryfikację dokumentacji medycznej w okresie 6 miesięcy po przeprowadzeniu interwencji, którą była dystrybucja broszur informacyjnych wśród studentek, a następnie przedyskutowanie ich zakresu z koordynatorem badania. Następnie, po 2 tygodniach, uczestniczki otrzymywały kopie broszur drogą mailową. W grupie kontrolnej stosowano inne broszury informacyjne, również dot. HPV, jednak bez przypomnień mailowych. Wskaźnik w zakresie przyjęcia pierwszej dawki szczepienia w grupie badanej był niski (5,5%). Nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do grupy kontrolnej. W kolejnym RCT oceniano wpływ godzinnych lekcji dotyczących HPV i stosowania prezerwatyw wśród uczniów szkół średnich przy użyciu materiałów informacyjnych i zasobów internetowych. W grupie kontrolnej nie zastosowano interwencji edukacyjnych. Wskaźnik w zakresie zgłaszanej wyszczepialności pierwszą dawką w grupie badanej również

		był niski (16%). W tym badaniu również nie wykazano istotnych różnic w odniesieniu do grupy kontrolnej. W RCT oceniano wskaźniki ukończenia pełnego cyklu szczepień przeciwko HPV (3 dawki) wśród młodych kobiet, które otrzymały pierwszą dawkę od personelu medycznego badania. W grupie badanej dodatkowo wyświetlano 13-miutowy film edukacyjny dotyczący HPV, a w grupie kontrolnej nie. W obu grupach uczestnicy otrzymali broszury (przygotowane przez CDC) oraz t-shirt. Stwierdzono, że w grupie badanej wskaźnik ukończenia pełnego cyklu szczepień był o 11% wyższy niż w grupie kontrolnej w ciągu 9-miesięcy okresu obserwacji, na podstawie dokumentacji medycznej (RR [95%CI] = 1,36 [1,03; 1,79]; P = 0,03). W pozostałych badaniach oceniano wpływ działań edukacyjnych na chęć zaszczepienia oraz postawy wobec szczepień, a nie rzeczywiste zaszczepienie. 4 z 5 badań stanowiły RCT. We wszystkich 5 badaniach stwierdzono istotny wpływ interwencji na zwiększenie w zakresie ocenianych punktów końcowych (mierzone zaraz po przeprowadzeniu interwencji). Jednakże jedynie w jednym z badań punkt końcowy oceniono ponownie miesiąc później i stwierdzono brak istotnych różnic między grupą badaną i kontrolną. <u>Porównanie siły perswazji różnego zakresu przekazywanych informacji (n=18)</u>: W 18 włączonych badaniach oceniano jak zakres informacji nt. HPV wpływa na akceptację szczepień. W 4 badaniach uczestniczyli wyłącznie rodzice (w tym w 3 wyłączne rodzice dziewcząt), w 13 studenci (7- tylko kobiety, 3- tylko mężczyźni), a w jednym populacja mieszana podzielona na podgrupy. Badania realizowano w USA (n=13), Kanadzie (n=2), Australii (n=2) i w Irlandii (n=1). W odniesieniu do rodzaju, większość interwencji przedstawiona została w formie broszur informacyjnych lub informacji przedstawionych on-line. W pojedynczych badaniach uwzględniono pokaz slajdów, reklamy radiowe i filmy. Najczęściej stosowanym modelem przestawiania informacji w zakresie HPV, było prezentowanie zysków i strat (n=9). W żadnym z badań nie stwierdzono większych efektów w zakresie wpływu na chęć zaszczepienia. W niektórych badaniach wykazano taki wpływ jednakże jedynie w przypadku spełnienia konkretnych warunków. W 5 badaniach porównywano informacje skupiające się na różnych chorobach wywoływanych przez HPV. Pomimo iż w badaniach uwzględniano różnorodne populacje (rodziców, młodych mężczyzn i młode kobiety), w żadnym nie wykazano wpływu na chęć zaszczepienia. Jedynie w 2 badaniach oceniano zakres przekazywanych informacji w odniesieniu do punktu kocowego jakim był poziom wyszczepialności. W obu badaniach wyszczepialność oceniano na podstawie zgłoszeń uczestników 2 miesiące od realizacji ocenianej interwencji. W jednym z badań wśród studentek w grupie badanej, wyświetlano krótki film dotyczący HPV, w których narratorem był ich rówieśnik lub ekspert, bądź zarówno jeden jak i drugi. W porównaniu z grupą kontrolną, tylko w przypadku narracji w wykonaniu zarówno rówieśników jak i ekspertów medycznych stwierdzono statystycznie wyższe wskaźniki wyszczepialności. W drugim badaniu, w populacji 75 studentek, połowa otrzymała broszury wyjaśniające korzyści z zaszczepienia przeciwko HPV (w odniesieniu do profilaktyki RSzM). W drugiej połowie badanych, broszury dotyczyły korzyści wynikających z profilaktyki RSzM i kłykcin kończystych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między ww. grupami. **Podsumowanie:** Brak jest silnych dowodów pozwalających na wskazanie specyficznej interwencji edukacyjnej rekomendowanej do powszechnej implementacji.

Rambout, 2014[157]	**Cel:** Weryfikacja barier i ułatwień w osiągnięciu wysokiego poziomu wyszczepialności przeciwko HPV **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** lata 2006-2011 **Populacja:** kobiety i dziewczęta (9-26 lat) **Interwencja:** interwencje mające na celu zwiększenie wyszczepialności **Komparatory:** brak **Punkty końcowe:** <u>pierwszorzędowe</u>: bariery i ułatwienia w wykonaniu szczepień przeciwko HPV (na podstawie zgłoszeń uczestniczek w wielu 9-26 lat); <u>drugorzędowe</u>: bariery i ułatwienia w wykonaniu szczepień przeciwko HPV zgłaszane przez nastoletnie dziewczęta (9-17 lat) **Metodyka:** przegląd systematyczny	**Włączone badania:** Przeszukano bazy *Medline*, *Embase*, *CINAHL* oraz *PsycINFO*. Dwóch badaczy przeprowadziło weryfikację odnalezionych badań pod kątem spełniania kryteriów włączenia. Ewentualne spory rozwiązywano w drodze konsensusu. Jakość włączonych badań oceniano przy użyciu 16-stopniowej skali. Jako kryteria włączenia wskazano ilościowe i jakościowe badania oceniające bariery i ułatwienia dla poddawania się szczepieniom przeciwko HPV, zgłaszane przez kobiety i dziewczęta w wieku od 9 do 26 lat. Ponadto, włączano jedynie badania realizowane na terenie USA i Kanady i opublikowane w języku angielskim. Spośród 1 308 odnalezionych tytułów (1 307 z wyszukiwania i 1 z innych źródeł), do przeglądu włączono ostatecznie 22 publikacje (21 z USA i 1 z Kanady), w których udział brało 8 079 dziewcząt i kobiet. Heterogeniczność występująca między badaniami, uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy. **Ograniczenie włączonych badań:** • Ze względu na włączenie do przeglądu badań obejmujących małe próby uczestniczek, różniących się charakterystyką, możliwości oceny zasadności stosowania poszczególnych interwencji w różnych populacjach były ograniczone. • Na podstawie dostępnych danych, trudno jest ustalić, czy przedstawione wyniki rzeczywiście odzwierciedlają poglądy dziewcząt, gdyż pytania w większości przypadków były z góry ustalone przez badaczy. • We włączonych badaniach, często nie wskazywano szczegółów w odniesieniu do zadawanych pytań oraz poruszanych tematów. • W większości badań ich metodologię opisano w sposób niepełny. • W większości badań zdefiniowano wiele celów, a zdefiniowanie barier i ułatwień dla zaszczepienia nie było priorytetem. • Często nastolatki stanowiły jedynie małą podgrupę populacji docelowej badania. **Kluczowe wyniki i wnioski:** <u>Bariery i ułatwienia w podjęciu szczepień zgłaszane przez kobiety i dziewczęta w wieku 9-26 lat</u>: Uczestniczki włączonych badań zgłosiły w sumie 21 barier dla wykonania szczepienia, z czego 7 uznano za istotne statystycznie wyniki badań ilościowych. 18 raportowano w formie odsetków w badaniach ilościowych, a 12 zidentyfikowano na podstawie 3 badań jakościowych. Najczęściej raportowaną barierą dla wykonania szczepień przeciwko HPV był ich koszt (n=10), następnie poczucie, że nie są one potrzebne z różnych przyczyn (n=7) oraz obawy dotyczące ich bezpieczeństwa, w tym potencjalnych NOP (n=7). Wszystkie z ww. barier raportowano w 9 badaniach. Spośród 11 zgłoszonych ułatwień w podjęciu decyzji o zaszczepieniu, 8 uznano za wyniki istotne statystycznie, 7 przedstawiono w postaci odsetków w badaniach ilościowych, natomiast 6 pochodziło z badań jakościowych. Najczęściej przytaczanym ułatwieniem, było dostrzeżenie korzyści wynikających z zaszczepienia i otrzymanie zaleceń od pracowników opieki zdrowotnej (n=6). Kolejnym czynnikiem motywującym były normy społeczne (n=5). <u>Bariery i ułatwienia w podjęciu szczepień zgłaszane przez dziewczęta w wieku 9-17 lat</u>:

[157] Rambout, L., Tashkandi, M., Hopkins, L., & Tricco, A. C. (2014). Self-reported barriers and facilitators to preventive human papillomavirus vaccination among adolescent girls and young women: a systematic review. Preventive medicine, 58, 22-32.

		Wyniki w odniesieniu wyłącznie do nastoletnich dziewcząt poniżej 18 r.ż. przedstawiono w 3 badaniach (706 dziewcząt). Zidentyfikowano 10 zgłaszanych barier i 6 ułatwień. Wszystkie wyniki pochodziły z badań ilościowych, w których przedstawiano odsetki dziewcząt zgłaszających daną barierę bądź ułatwienie w podjęciu szczepienia. Brak podjęcia aktywności seksualnej był barierą zgłaszaną przez największy odsetek dziewcząt (47% w jednym badaniu). Kolejną barierą był brak poczucia bycia w grupie ryzyka zakażenia (36% w innym badaniu). W dwóch badaniach raportowano natomiast barierę w postaci obaw dotyczących bezpieczeństwa 25% raz 26%).
Hendry, 2013[158]	**Cel:** zsyntetyzowanie dowodów na temat potrzeb informacyjnych dziewcząt i ich rodziców oraz poglądów czy preferencji dot. szczepień p/HPV **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od 1980 r. do sierpnia 2011 r. **Populacja:** uczestnicy szczepień p/HPV oraz rodzice dzieci od 9 do 15 r.ż., młode kobiety do 26 r.ż. (do których szczepienie mogłoby również być skierowane), pracownicy ochrony zdrowia **Interwencja:** szczepienia p/HPV w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej **Komparatory:** nie określono **Punkty końcowe:** poglądy populacji na szczepienia p/HPV, takie jak zrozumienie, ogólna postawa, akceptacja, postrzeganie, obawy oraz potrzeba informacji **Metodyka:** przegląd systematyczny badań jakościowych i kwestionariuszowych	**Włączone badania:** Przeszukano łącznie 12 elektronicznych baz danych, w tym przede wszystkim *Medline*, EMBASE, CINAHL oraz PsycINFO. Wśród kryteriów włączenia wskazano: datę publikacji (lata 1980-2011); wszystkie badania, gdzie uzyskano dane jakościowe i ilościowe nt. opinii w zakresie szczepień p/HPV umożliwiające ekstrakcję danych. Z analizy wykluczono badania: dotyczące populacji dorosłych powyżej 26 r.ż. (niebędących rodzicami/opiekunami osób kwalifikowanych do szczepienia lub pracownikami ochrony zdrowia); dot. poziomu wiedzy i zachowań; dot. hipotetycznej szczepionki przeciwko chorobom przenoszonym drogą płciową; uwzględniające cechy uczestników mogące mieć wpływ na wdrażanie szczepień p/HPV jak np. status społeczny czy palenie tytoniu, a nie na ich poglądy na ww. temat; „wybrakowane" badania, w których dostępny jest tylko abstrakt. Dwóch niezależnych badaczy-recenzentów dokonało przeglądu streszczeń i selekcji artykułów. Ocena badań jakościowych została przeprowadzona na podstawie checklisty rekomendowanej przez NICE, natomiast badania kwestionariuszowe oceniono na podstawie checklisty opracowanej zgodnie z wytycznymi *Petticrew i Roberts* 2006[159]. Łącznie 72 badania spełniały przyjęte kryteria włączenia do analizy. Do przeglądu włączono 28 badań jakościowych, z czego 23 dotyczyły populacji USA, Wielkiej Brytanii oraz Australii. Dwa badania uwzględniały populację Malezji, kolejne dwa Indii i jedno z Hong Kongu. Oprócz badań jakościowych włączono też 44 kwestionariuszowe (ankiety), gdzie większość dotyczyła populacji północnoamerykańskiej (23), 12 z Europy Zachodniej oraz jedno Australii. Pozostałe (9) pochodziły z Malezji, Hong Kongu, Brazylii, Wietnamu, Korei Płd., Tajlandii, Tajwanu i El Salwador. **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • Badania włączone do danego przeglądu systematycznego były niskiej jakości metodologicznej. • Tylko w siedmiu z 28 badań jakościowych i w dziesięciu z 44 badań kwestionariuszowych przebadano dziewczęta lub rodziców w kontekście faktycznej, a nie przewidywanej decyzji ws. szczepień p/HPV. W przypadku badań przeprowadzanych wśród pracowników ochrony zdrowia skupiano się głównie na praktycznych aspektach ww. szczepień ochronnych. We włączonych badaniach w sposób bardzo ograniczony odniesiono się do szczepień w populacji chłopców, a wpływ szczepionki na powstawanie chorób innych niż RSzM jak np. brodawczaki płciowe i inne nowotwory został potraktowany w sposób zdawkowy. • Populacja uwzględniona w danym przeglądzie była silnie heterogeniczna.

[158] Hendry, M., Lewis, R., Clements, A., Damery, S., & Wilkinson, C. (2013). "HPV? Never heard of it!": A systematic review of girls' and parents' information needs, views and preferences about human papillomavirus vaccination. *Vaccine*, *31*(45), 5152-5167.
[159] Petticrew, M., & Roberts, H. Systematic reviews in the social sciences: a practical guide. 2006. *Malden USA: Blackwell Publishing CrossRef Google Scholar*.

		Kluczowe wyniki i wnioski: Ogólnie akceptacja szczepień p/HPV w badanej populacji była wysoka. W przypadku zaoferowania przeprowadzenia szczepienia, wyszczepialność była również na wysokim poziomie. Jednak niechęć względem szczepionki p/HPV narastała wraz z występowaniem obaw związanych z wczesną inicjacją seksualną, obaw związanych z bezpieczeństwem szczepionki oraz brakiem świadomości ryzyka infekcji HPV. Autorzy wnioskują, że zasób wiedzy wśród respondentów był niski. Zaobserwowano błędne przekonania dotyczące zakażenia HPV. Część badanych interpretowała ryzyko zakażenia HPV jedynie w kontekście chorób przenoszonych drogą płciową. Zatem respondenci obarczali wysokim ryzykiem zakażenia HPV osoby rozwiązłe seksualnie, twierdząc jednocześnie, że prezerwatywa odpowiada za pełną ochronę w ww. aspekcie. Wiele dziewcząt i ich rodziców miało ograniczoną wiedzę nt. HPV, co mogło mieć silny wpływ na decyzję o poddaniu się szczepieniu oraz uczestniczeniu w badaniach przesiewowych. Część respondentów nie widziało uzasadnienia korzyści szczepień traktując je jako alternatywę dla skryningu w kierunku RSzM, a nie jako interwencję komplementarną. Wyzwaniem jest więc dostarczenie właściwej wiedzy, jednak to przekazanie odpowiednich informacji pozwoli na poprawne opracowanie programów zdrowotnych w zakresie profilaktyki HPV. **Podsumowanie:** Wyniki danego przeglądu systematycznego podkreślają, że wiele dziewcząt i ich rodziców nie otrzymuje wystarczającej informacji nt. problematyki zakażeń HPV oraz profilaktyki pierwotnej. Przekazywane im informacje często są niezrozumiałe i pozostawiają wiele pytań, na które ww. populacja oczekuje odpowiedzi. Sytuacja ta wpływa na podejmowanie świadomych wyborów dot. szczepień p/HPV i może mieć istotne znaczenie w przyszłości, w wykrywaniu RSzM.
Fisher, 2013[160]	**Cel:** podsumowanie dowodów nt. wdrażania programów szczepień p/HPV w populacji nastoletnich kobiet ze względu na pochodzenie etniczne i status społeczno-ekonomiczny. **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do 9 marca 2012 r. **Populacja:** młode kobiety w wieku 18 lat i poniżej (nastolatki) **Interwencja:** programy szczepień ochronnych p/HPV **Komparatory:** porównywanie populacji w zależności od pochodzenia etnicznego, warunków socjoekonomicznych, wykształcenia i religii	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: *Medline*, EMBASE, PsycINFO, CINHAL, ISI *Web of Science*, ISI *Proceedings*. Kryteria włączenia do przeglądu: badania dot. populacji kobiet w wieku 18 lat i mniej, u których wdrażane były programy szczepień i odnotowano uzyskanie co najmniej jedną z niżej wymienionych informacji: 1) najwyższy poziom wykształcenia głównego opiekuna lub domowników (rodziny); 2) mierniki w obszarze deprywacji; 3) roczny dochód głównego opiekuna/gospodarstwa domowego; 4) status ubezpieczenia zdrowotnego (tylko dla USA); 5) pochodzenie etniczne; 6) religia; 7) częstotliwość praktyk religijnych (np. uczęszczania do świątyń etc.). Do przeglądu włączano również abstrakty konferencyjne, o ile zawierały potrzebne informacje nt. ww. kryteriów włączenia. Przeglądy, artykuły wstępne, dysertacje, listy i książki również były uwzględnione, jeśli prezentowały autentyczne dane. Nie zastosowano ograniczeń językowych. Wyszukiwanie dotyczyło przeprowadzania programów szczepień. Wyszukiwanie oraz przegląd zostały wykonane przez dwóch niezależnych recenzentów. Nie wykluczano badań obserwacyjnych. Jakość wspomnianych badań została oceniona zgodnie z *Critical Appraisal Skills Programme (CASP) appraisal tools, 2003*. Dane porównawcze dotyczą sposobu podania szczepionki, grup etnicznych, statusu socjoekonomicznego. Wśród badań przeprowadzanych w USA wprowadzono kolejny podział ze względu na ubezpieczenie zdrowotne lub jego brak. Dane te służą do oszacowania heterogeniczności włączonych badań, celem wiarygodnego porównania w

[160] Fisher, H., Trotter, C. L., Audrey, S., MacDonald-Wallis, K., & Hickman, M. (2013). Inequalities in the uptake of human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology*, *42*(3), 896-908.

	Punkty końcowe: szansa wdrożenia programu szczepień, szansa ukończenia całego cyklu szczepienia w zależności od ww. cech populacji **Metodyka:** przegląd systematyczny z metaanalizą	metaanalizie. Heterogeniczność została wyrażona współczynnikiem I^2. Dokonano także analizy przy pomocy regresji w celu zidentyfikowania czynników wpływających na heterogeniczność w przeprowadzanym porównaniu. Jeśli heterogeniczność włączonych badań była niska lub umiarkowana dokonano połączenia wyników (metaanaliza) w wyniku zastosowania modelu losowego. Jeśli jednak heterogeniczność była wysoka dokonano jedynie prezentacji wyników w ramach przeglądu. Końcowe analizy obejmowały skorygowane OR (aOR), jeśli były dostępne, z nieskorygowanymi OR, stosowanymi, jeśli aOR nie zostały zgłoszone. Z 1093 odnalezionych publikacji ostatecznie włączono 27 badań spełniających kryteria włączenia. **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań**: • Włączone do analizy badania były niskiej jakości metodologicznej. • Większość włączonych do przeglądu badań charakteryzowało się wysoką heterogenicznością. • Mierniki w zakresie pochodzenia etnicznego populacji docelowej zastosowane w przeglądzie były surowe i tym samym nie odzwierciedlały różnych przekonań kulturowych i norm o obrębie podgrup etnicznych. • Rozpatrywanie kwestii wdrażania szczepień p/HPV w kontekście pochodzenia etnicznego bez jednoczesnego uwzględnienia warunków socjoekonomicznych nie oddaje dokładnie wpływu różnic kulturowych. • Nieuwzględnienie ww. czynników zakłócających mogło wpłynąć znacząco na przeszacowanie wskaźników OR. • Większość włączonych badań dotyczyło Stanów Zjednoczonych, dlatego też generalizacja wyników uwzględnionych w przeglądzie może nie być możliwa. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Ogólnie, we włączonych badaniach 359 260 z 905 536 młodych kobiet między 8 a 18 rokiem życia rozpoczęło cykl szczepień p/HPV (tj. 39,7%, zakres od 9,4% do 70,6%). W badaniach przedstawiających zakończenie cyklu szczepień, 78 327 z 157 017 młodych kobiet ukończyło zapoczątkowany wcześniej schemat szczepień p/HPV (tj. 49,9%, zakres od 26,9% do 85,3%). Odsetek młodych kobiet rozpoczynających i kończących schemat szczepień różnił się znacząco pod względem pochodzenia etnicznego, ale i socjoekonomicznych wskaźników. Większość włączonych badań dotyczyła populacji Stanów Zjednoczonych (22 badania, tj. 81,5% wszystkich włączonych), pozostałe badania dot. Kanady (2) i Europy (po jednym z Belgii, Holandii i Wielkiej Brytanii). Do analizy włączono 13 przekrojowych badań kwestionariuszowych, 12 retrospektywnych analiz/ przeglądów dokumentacji (*retrospective chart reviews*) oraz dwa prospektywne badania kohortowe. *Rozpoczęcie (inicjacja) szczepień p/HPV ze względu na pochodzenie etniczne* W 14 badaniach odnotowano dane ułatwiające porównanie kwestii rozpoczynania/wdrożenia szczepień p/HPV względem grup etnicznych. Jednak dowody porównujące populację młodych Latynosek i Azjatek z rasą kaukaską były wysoce heterogeniczne (I^2=93,5% przy p<0,001 oraz I^2=78,4% przy p<0,01, odpowiednio), dlatego też szacunki te nie zostały skumulowane. Z kolei, w przypadku porównania młodych kobiet rasy czarnej z rasą kaukaską okazało się, że rasa czarna wykazała mniejsze zainteresowanie w zakresie rozpoczęcia szczepień p/HPV, skumulowany OR [95%CI] = 0,89 [0,82; 0,97], p<0,01, I^2=63,5%. W 8 badaniach porównujących fakt rozpoczęcia szczepień p/HPV między rasą kaukaską a Latynoskami, dwa z nich wskazywały, że to młode

		Latynoski wykazywały większe szanse na zainicjowanie szczepień, kolejne dwa, że wręcz odwrotnie, natomiast kolejne trzy badania, że szanse te są porównywalne w obu populacjach. W pozostałym badaniu odsetek populacji latynoskiej był zbyt mały, żeby można było dokonać jakiejkolwiek interpretacji. W czterech innych badaniach umożliwiających porównanie zainicjowania szczepień p/HPV wśród młodych Azjatek i młodych kobiet rasy kaukaskiej, jedno z nich sygnalizowało silne dowody, że to Azjatki były mniej zainteresowane szczepieniami niż dziewczyny rasy kaukaskiej. W pozostałych badaniach nie odnotowano żadnych różnic. *Rozpoczęcie (inicjacja) szczepień p/HPV według religii i frekwencji w miejscu kultu* Nie odnaleziono silnych dowodów na to, że religia i częstotliwość uczestnictwa w miejscu kultu były związane z kwestią rozpoczęcia szczepień p/HPV. Wyniki odnalezionych badań wskazywały na wzajemnie wykluczające się wnioski, część badań stwierdzała, że religia i aktywność religijna ma wpływ na zwiększenie inicjacji szczepień, część wręcz odwrotnie. *Rozpoczęcie (inicjacja) szczepień p/HPV ze względu na dochód lub mierniki w obszarze deprywacji* Zarówno w przypadku poziomu dochodu w gospodarstwie, jak i w zakresie stopnia deprywacji nie odnotowano znaczącego wpływu na rozpoczęcie szczepień p/HPV. Należy dodać, że skumulowany OR nie wykazał istotnego związku między niskim dochodem a rozpoczęciem szczepienia p/HPV (skumulowany OR [95%CI] = 1,16 [1,00; 1,34]). W przypadku mierników w obszarze deprywacji wyniki były zbyt wysoce heterogeniczne, aby dokonać stosownych porównań (p<0,001, I^2=97,9%). *Rozpoczęcie (inicjacja) szczepień p/HPV ze względu na poziom wykształcenia głównego opiekuna/rodziny* W 12 badaniach odnotowano dane ułatwiające porównanie ze względu na poziom wykształcenia głównego opiekuna prawnego. Jednak łączne oszacowania wskazywały, że nie ma dowodów na różnice w zakresie rozpoczynania szczepień p/HPV w populacji nastoletnich kobiet w zależności od poziomu wykształcenia opiekuna prawnego (skumulowany OR [95%CI] = 1,06 [0,92; 1,22], p=0,09, I^2=37,3%). *Rozpoczęcie (inicjacja) szczepień p/HPV w zależności od posiadanego ubezpieczenia zdrowotnego* Skumulowane wyniki ośmiu badań dot. USA, wskazywały na niższe szanse otrzymania (zainicjowania) szczepienia p/HPV młodych dziewcząt, które nie mają ubezpieczenia zdrowotnego niż w populacji posiadającej ww. ubezpieczenie (skumulowany OR [95%CI] = 0,56 [0,40; 0,78]). *Realizacja (ukończenie) całego schematu szczepień p/HPV ze względu na pochodzenie etniczne* W czterech z sześciu odnalezionych badań na ww. temat dostarczono dowodów, że młode kobiety rasy czarnej rzadziej kończyły cały schemat szczepień ochronnych. W pozostałych dwóch badaniach wyniki były niejednoznaczne. W dwóch badaniach dostarczono dowodów, że Latynoski rzadziej niż młode dziewczęta rasy kaukaskiej kończyły cykl szczepień, z kolei w pozostałych sześciu nie odnotowano różnic. W dwóch innych badaniach sugerowano, że to Azjatki częściej realizowały cykl szczepień niż dziewczęta rasy kaukaskiej. *Realizacja (ukończenie) całego schematu szczepień p/HPV ze względu na dochód* W kilku badaniach odnotowano związek między dochodem a realizacją szczepień p/HPV. Jedno z nich przedstawiało silne dowody, że młode kobiety z niskim dochodem w rodzinie rzadziej kończą cały cykl szczepień ochronnych. Do podobnych wniosków dochodzono w zakresie osób żyjących w deprymującym środowisku/ ubogim sąsiedztwie.

		Realizacja (ukończenie) całego schematu szczepień p/HPV ze względu na poziom wykształcenia opiekuna prawnego Kilka badań włączonych do danej analizy odnosiło się do związku realizacji schematu szczepień z poziomem wykształcenia opiekunów nastoletnich dziewcząt. W jednym z nich wskazano, że dziewczęta wywodzące się z rodzin o niskim poziomie edukacji rzadziej kończą schemat szczepień p/HPV. *Realizacja (ukończenie) całego schematu szczepień p/HPV ze względu na ubezpieczenie zdrowotne* W jednym badaniu, młode kobiety z prywatnym ubezpieczeniem zdrowotnym częściej kończyły schemat szczepień ochronnych niż osoby z publicznym ubezpieczeniem. **Podsumowanie:** Wyniki metaanalizy wskazują różnice pod względem pochodzenia etnicznego, gdzie młode kobiety rasy czarnej wykazują mniejsze zainteresowania szczepieniem p/HPV w porównaniu do podobnej grupy kobiet rasy kaukaskiej (OR [95%CI] = 0,89 [0,82; 0,97]). Na terenie Stanów Zjednoczonych młode, nieubezpieczone kobiety, także nie poddają się szczepieniu w porównaniu do grupy kobiet ubezpieczonych (OR [95%CI] = 0,56 [0,40; 0,78]). Niemniej, analiza porównawcza nie wskazuje na istnienie statystycznie istotnej różnicy w chęci poddaniu się szczepienia ze względu na dochód gospodarstwa domowego lub poziom edukacji głównych opiekunów prawnych populacji docelowej.
Chan, 2012[161]	**Cel:** zbadanie poziomu wiedzy i postaw kobiet w zakresie szczepień p/HPV. **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od stycznia 2005 r. do stycznia 2010 r. **Populacja:** kobiety od 8 do 18 r.ż., ale i powyżej, z różnych grup etnicznych **Interwencja:** szczepienia p/HPV **Komparatory:** nie określono **Punkty końcowe:** postawa wobec szczepionki HPV, czynniki wpływające na podjęcie decyzji poddaniu się szczepieniu, chęć poddania się szczepieniu, wiedza nt. HPV oraz RSzM. **Metodyka:** przegląd systematyczny badań jakościowych i ilościowych	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: *Medline*, OVID, CINAHL, *ISI Web of Science* oraz *British Nursing Index*. Główne kryteria włączenia to: wszystkie badania empiryczne w j. angielskim uwzględniające zbadanie i opis wiedzy oraz postaw kobiet w zakresie szczepień p/HPV i opublikowane w latach 2005-2010. W wyniku wstępnego wyszukiwania zidentyfikowano 17 237 publikacji, jednak ostatecznie do analizy włączono 36 badań spełniających kryteria włączenia (tj. 29 analiz jakościowych, 6 analiz ilościowych i jedno badanie uwzględniające analizę jakościową i ilościową). Badania te zostały przeprowadzone w Azji (11), Ameryce Płn. (15), Wielkiej Brytanii (2), Australii (2) oraz ogólnie w Europie (6). Oceny jakościowej włączonych badań dokonano przy użyciu narzędzia *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) rekomendowanego przez *National Health Service* (NHS). **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • Przegląd ten został oparty o badania pierwotne wątpliwej jakości metodologicznej, nie uwzględniono w nim dowodów wtórnych tj. innych przeglądów. • Przeważająca liczba włączonych do analizy badań oparta była na tzw. doborze wygodnym (*convenient sampling*), co prowadzi do obciążenia próby, a to oznacza, że próba nie będzie reprezentatywna dla całej populacji. Występuje wysokie ryzyko błędu systematycznego (*bias*). Stąd też wnioski mogą mieć ograniczoną wiarygodność przy interpretacji wyników w stosunku do populacji całkowitej. • Włączone badania w większości pochodziły z krajów azjatyckich i Ameryki Płn. Nieliczne badania dotyczyły populacji europejskiej. **Kluczowe wyniki i wnioski:** *Populacja*

[161] Chan, Z. C., Chan, T. S., Ng, K. K., & Wong, M. L. (2012). A systematic review of literature about women's knowledge and attitudes toward human papillomavirus (HPV) vaccination. *Public Health Nursing*, *29*(6), 481-489.

		Włączone badania obejmowały różne grupy wiekowe, od 8 do 18 r.ż. lub powyżej. Uczestnicy pochodzili z różnych środowisk etnicznych, włączając populację Afroamerykanów, rasę kaukaską, mieszkańców Chin, Latynosów i Afrykańczyków. Próby badawcze wahały się od setek do tysięcy, np. najmniejszą populację stanowiło 34 osoby w badaniu *Rosenthal, Dyson, Pitts, & Garland, 2007* a największą 214 896 osób w badaniu *Siegrist, Lewis, Eskola, Evans, & Black, 2007.* Uczestnicy byli rekrutowani do badania z różnego rodzaju ośrodków, włączając kliniki ginekologiczne, centra zdrowia, ośrodki zdrowia seksualnego, szkoły podstawowe i średnie oraz uniwersytety. *Postawy wobec szczepień p/HPV* Większość włączonych badań wskazywało, że ich uczestnicy mają pozytywną postawę wobec szczepień p/HPV. W badaniach z udziałem rodziców pojawiły się silne dowody, że rodzice mają wysoki poziom akceptacji dla szczepionki p/HPV, odzwierciadlający pozytywne nastawienie do szczepień swoich córek (*Dinh 2007, Dursun 2009, Gerend 2007, Madhivanan 2009, Marlow 2007, Marshall 2007, Ogilvie 2007, Sauvageau 2007, Tozzi 2009*). Dodatkowo, zarówno dziewczęta jak i ich rodzice wskazują, że poziom akceptacji szczepień p/HPV zwiększyłby się, gdyby lekarze im je zalecali (*Kang 2010*). Większość uczestników zgodziłaby się na otrzymanie szczepionki p/HPV, jeśli tylko byłaby finansowana ze środków publicznych, ale tylko niewielka liczba badanych zgodziłaby się na płacenie 100$ (US$) za dawkę (*Sauvageau 2007*). Z punktu widzenia nastolatków, w badaniu *Kwan 2008* opisano korzystne nastawienie do otrzymania szczepionki p/HPV. *Czynniki wpływające na akceptację szczepień p/HPV* W kilku badaniach zbadano bariery szczepień p/HPV zgłaszane zarówno przez rodziców, jak i młode kobiety. Dotyczyły one samego bezpieczeństwa i obaw nt. działań niepożądanych (*Gerend 2007, Jaspan 2008*), jak również kosztów szczepionki (*Donders 2009, Jaspan 2008*) oraz powiązania szczepień p/HPV z rozwiązłością seksualną czy postrzeganiem jako działanie stygmatyzujące (*Kwan 2008*). W części badań przedstawiono związek miedzy szczepieniami p/HPV i odczuciami, że mogą one prowadzić do ryzykownych zachowań seksualnych (*Kang 2010, Marshall 2007*). We włączonych badaniach występowały jednak niewielkie rozbieżności w zakresie ww. barier dot. szczepień p/HPV. Chociaż w niektórych z nich wskazywano, że koszt szczepionki nie stanowi przeszkody w zaakceptowaniu szczepień p/HPV (*Scarinci 2007, Tozzi 2009)*, we wszystkich badaniach informowano, że koszt szczepionki nie był przeszkodą w rozpoczynaniu szczepień. W kliku badaniach wskazano na rozbieżności, co do roli religijności i postaw wobec szczepień p/HPV, gdzie w badaniu *Natan 2009* przedstawiono zależność między ww. zmiennymi, natomiast w *Ogilvie 2007* nie odnaleziono związku między nastawieniem do szczepienia a religią lub kulturą. Kilka badań opisywało czynniki wpływające na wzrost akceptacji szczepień p/HPV. Na przykład szczepienia p/HPV finansowane ze środków publicznych i realizowane w szkołach (*Ogilvie 2007*) zwiększają akceptację, podobnie jak zalecenia profesjonalisty służby zdrowia (*Dinh 2007, Gerend 2007, Ogilvie 2007*). Wsparcie finansowe rządu w zakresie strategii szczepień ochronnych i/lub niższe koszty szczepionki wiązały się prawdopodobnie z wyższą akceptacją dla szczepień p/HPV (*Hsu 2009, Kwan 2009, Rosenthal 2007*). Niskie obawy, co do bezpieczeństwa szczepienia i jego skuteczności były również rozważane jako potencjalne czynniki wpływające na akceptację szczepień (*Hsu 2009, Korfage 2008, Wong 2009*). *Zamiar (chęć) zaszczepienia szczepionką p/HPV* Większość badań wskazywała na wysoki zamiar zaszczepienia się p/HPV (*Chan 2009, Forster 2009, Hsu 2009, Korfage 2008, Marlow 2007*). Kilka czynników powoduje wzrost ww. intencji zaszczepienia jak np. uznanie (aprobata) partnera (*Kwan 2009*), historia chorób ginekologicznych (*Hsu 2009*). Co więcej, akceptacja szczepień była większa wśród matek, które

		miały doświadczenie nowotworu w rodzinie (*Marlow 2007*). Kobiety które były młodsze, palące, należące do rodzin o niskich dochodach, częściej opowiadały się za chęcią otrzymania szczepionki p/HPV (*Hopenhayn 2007*). *Poziom wiedzy w zakresie HPV i RSzM* Odnaleziono dowody, że poziom wiedzy wpływa na przyjmowanie szczepionki p/HPV i wskaźniki intencji do zaszczepienia. Przykładowo w badaniu *Cates 2009* pokazano, że obniżona chęć Afroamerykanów do zaszczepienia p/HPV w porównaniu z białymi Amerykanami była powiązana z niższym poziomem wiedzy nt. HPV i RSzM. W kilku innych badaniach pokazano, że wiele kobiet posiada bardzo ograniczoną wiedzę nt. zakażeń HPV i ich prewencji (*Kwan 2008, Kwan 2009, Lee 2007, Madhivanan 2009, Tozzi 2009*). Wiele kobiet miało również niski poziom wiedzy nt. powiązania HPV z chorobą nowotworową. Jedynie kilku respondentów słyszało o HPV (*Sauvageau 2007*) i było świadomych, że wirus ten jest przenoszony drogą płciową (*Giuseppe 2007*). Kilku badanych wiedziało, że trwałe zakażenie HPV może być powodem RSzM (*Marshall 2007*). **Podsumowanie:** Wyniki danego przeglądu wskazują, że kobiety ogólnie mają pozytywną postawę wobec szczepienia p/HPV. Wśród czynników, które mają znaczący wpływ na ich stanowisko wymienia się wiedzę nt. HPV i RSzM, kwestię bezpieczeństwa i skuteczności szczepionki p/HPV oraz jej koszt. Mimo że wyniki danego przeglądu są całkiem przekonujące, wiele kobiet ma wciąż ograniczoną wiedzę nt. zakażeń HPV i RSzM. Akceptacja szczepień p/HPV wśród rodziców i ich dzieci wzrasta znacząco, gdy szczepionka jest rekomendowana przez lekarza. Wielu rodziców chętnie zgodzi się na zaszczepienie dzieci pod warunkiem, że koszt szczepienia zostanie pokryty ze środków publicznych. W zakresie obaw dotyczących bezpieczeństwa szczepionek wymieniano głównie działania niepożądane. Dodatkowo, wielu respondentów obawia się, że podanie szczepionki może wzmagać rozwiązłość seksualną i być czynnikiem stygmatyzującym. Za czynniki podnoszące akceptację szczepień uznaje się: przychylność partnera, RSzM w wywiadzie rodzinnym, niskie dochody, młodszy wiek oraz uzależnienie od palenia tytoniu.
Kessels, 2012[162]	**Cel:** ocena czynników wpływających na sukces programów szczepień przeciwko HPV w populacji dziewcząt przed- i w okresie dojrzewania, gdzie sukces ten mierzony jest rozpoczęciem szczepień oraz zakończeniem schematu szczepień ochronnych. **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od 2006 r. do 7 marca 2011 r. **Populacja:** dziewczęta w wieku 9-18 lat	**Włączone badania:** Przeszukano następujące bazy danych: *Medline,* MEDLINE In-Process, Embase oraz CINAHL. Uwzględniono tylko publikacje w języku angielskim. Główne kryteria włączenia dowodów naukowych do przeglądu to: odniesienie do stopnia pokrycia szczepieniami p/HPV dziewcząt w wieku 9-18 lat; ankiety, badania porównawcze (w tym RCT) oraz dane jakościowe. Główne kryteria wykluczenia to: badania modelowe, badania efektywności kosztowej, recenzje i opinie; badania dot. szczepień przeciwko HPV u chłopców; badania obejmujące kobiety >18 roku życia; badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy (a nie szczepienie p/HPV). Włączone do analizy badania nie były wystarczające do skumulowania danych statystycznych i wykonania metaanalizy. Zamiast tego dokonano syntezy narracyjnej i zestawienia tabelarycznego danych odnoszących się do badań raportujących oddzielnie wyniki dla rozpoczęcia szczepień i ich zakończenia. Badania uwzględnione w przeglądzie zostały krytycznie ocenione celem identyfikacji ewentualnych błędów systematycznych czy ograniczeń

[162] Kessels, S. J., Marshall, H. S., Watson, M., Braunack-Mayer, A. J., Reuzel, R., & Tooher, R. L. (2012). Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review. Vaccine, 30(24), 3546-3556.

	Interwencja: czynniki wpływające na zaszczepienie i dokończenie schematu szczepień p/HPV: rasa i pochodzenie, wiek populacji docelowej, edukacja/wiedza rodziców, status rodziny i wykształcenie, historia szczepień, ubezpieczenie zdrowotne, przekonania, postawa i intencje, wiedza dziewcząt poddanych szczepieniu, zalecenia lekarskie, inne **Komparatory:** - **Punkty końcowe:** zaszczepienie, tj. rozpoczęcie schematu szczepień; zakończenie całego schematu szczepienia trzema dawkami szczepionki p/HPV **Metodyka:** przegląd systematyczny badań obserwacyjnych, tj. badania podłużne (longitudinalne), inne badania porównawcze (w tym RCT), badania ankietowe, badania wielopoziomowe (*multilevel studies*) oraz badania retrospektywne	spowodowanych uogólnieniem wyników, w tym metod selekcji grup, zasadności korekty w przypadku zakłóceń w analizie korelacji, kompletności zbioru danych czy ryzyka błędu klasyfikacji, w zgodzie z metodami sugerowanymi przez *National Health and Medical Research Council* (NHMRC; Australia) oraz *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE; Wielka Brytania). Do przeglądu włączonych zostało 25 badań, w wyniku przeglądnięcia 66 pełnych publikacji (z 116 odnalezionych abstraktów): *Brewer 2011, Chao 2010, Cook 2010, Dempsey 2010, Ogilvie 2010, Reiter 2010, Pruitt oraz Schootman 2010, Agius 2010, Allen 2010, Caskey 2009, Cates 2010, CDC 2009, McCave 2010, Neubrand 2009, Rand 2011, Roberts 2011, Rondy 2010, Rosenthal 2008, Rouzier oraz Giordanella 2010, Staras 2010, Widdice 2011, Mathur 2010, Dempsey 2009, Gerend 2009, Yeganeh 2010.* Spośród 25 włączonych badań, w 23 z nich skupiono się na czynnikach mających wpływ na rozpoczęcie programu szczepień w danej populacji. Natomiast w dwóch pozostałych (*Neubrand 2009, Widdice 2011*) podano czynniki związane przede wszystkim z ukończeniem programu szczepień p/HPV (tj. przyjęciem wszystkich trzech dawek szczepionki). **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • Strategia wyszukiwania została ograniczona do publikacji w j. angielskim. • Heterogeniczność włączonych do przeglądu badań uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy ich wyników. • Ryzyko błędu systematycznego dot. niekompletnych danych dla punktów końcowych było w większości umiarkowane (w 15 badaniach) lub niskie (w 7 badaniach). Zgłaszanie wskaźników pokrycia szczepieniami ochronnymi p/HPV było bardzo zróżnicowane, gdyż uwzględniano dane pochodzące bezpośrednio od opiekunów dzieci, danych refundacyjnych czy danych zgłaszanych przez szpitale. Sytuacja ta wprowadzała możliwość wystąpienia błędu niewłaściwej klasyfikacji. • Wspomniane współczynniki wyszczepialności w dołączonych badaniach były stosunkowo niskie. • Włączone badania w dużej mierze dotyczyły populacji Stanów Zjednoczonych. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Wzmożona wyszczepialność w przypadku HPV była związana z: posiadaniem ubezpieczenia zdrowotnego, starszym wiekiem (wzrost wyszczepialności do 13-14 roku życia, następnie spadek), uprzednio uzyskane szczepienia [szczepionka meningokokowa (OR [95%CI] = 2,5 [1,55;4,01]) a skorygowane OR [95%CI] = 2,27 [1,60;3,23]; szczepionka MMR – RR [95%CI] = 1,29 [1,18;1,22]; ogólnie wcześniejsze szczepienia – OR [95%CI] = 1,7 [1,1;2,5]], większą wiedzą nt. szczepionek, wykształceniem (wykształcenie rodziców: skorygowane OR [95%CI] = 1,69 [1,04; 2,73], w innym badaniu porównującym wykształcenie wyższe ze średnim skorygowane OR [95%CI] wynosiło 0,6 [0,5;0,8], w kolejnym - 0,6 przy 95%CI [0,4; 0,9], wykorzystanie dostępu do usług medycznych (wizyta profilaktyczna u lekarza w ostatnich sześciu miesiącach skorygowane OR [95%CI] = 7,31 [2,00; 26,8], powyżej 12 miesięcy: OR [95%CI] = 5,09 [2,43;10,67], wizyta związana z konkretnym problemem zdrowotnym – OR [95%CI] = 5,18 [4,64;5,79], świadczeniodawca jako źródło informacji dot. szczepienia oraz ogólna pozytywna postawa wobec szczepionek. **Podsumowanie:** Programy szczepionkowe powinny skupiać się na zmniejszaniu różnic poziomu wyszczepialności między grupami etnicznymi oraz rasowymi, jednocześnie oferując dostęp do wiarygodnych źródeł informacji jak świadczeniodawcy. Szkolne programy szczepionkowe mają pozytywny wpływ na wzrost wyszczepialności.

Young, 2010[163]	**Cel:** przedstawienie podsumowania wyników badań w zakresie akceptacji szczepień p/HPV w populacji kobiet, w regionie Azji i Pacyfiku. **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od stycznia 1995 r. do lutego 2010 r. **Populacja:** mieszkanki regionu Azji i Pacyfiku **Interwencja:** czynniki wpływające na akceptację szczepień p/HPV **Komparatory:** nie ograniczano **Punkty końcowe:** akceptowalność szczepień p/HPV (chęć zaszczepienia lub zainicjowanie cyklu szczepień). **Metodyka:** przegląd systematyczny przekrojowych badań obserwacyjnych	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: *Academic Search Premier, CINAHL, Medline, Psychology and Behavioral Sciences Collection, PsycInFO i Sociological Collections*. Wyszukiwanie zostało ograniczone do publikacji anglojęzycznych, badań recenzowanych, wydanych pomiędzy styczniem 1995 roku a lutym 2010. W włączonych badaniach zostały wykorzystane różne metody obserwacji np. wywiad, ankieta, ankieta telefoniczna itp. Ostatecznie z 60 odnalezionych publikacji, do danego przeglądu literatury włączono 18 przekrojowych badań obserwacyjnych dot. akceptacji i postaw wobec szczepienia p/HPV. Przegląd uwzględniał badania z Australii (n=6), Chin (n=4), Indii i Wietnamu (n=1), Korei (n=2), Malezji (n=2), Nowej Zelandii (n=1), Tajwanu (n=1) oraz Tajlandii (n=1). Populacja uwzględniona w ww. badaniach oscylowała od 7 (*McClelland 2006* - Australia) do 6024 osób (*Lie 2009* – Chiny). **Ograniczenia włączonych badań:** • Wszystkie badania uwzględnione w danym przeglądzie były przekrojowe, a tylko jedno oceniało rzeczywistą wyszczepialność. Badania przekrojowe są ograniczone do jednego punktu czasowego, nie uwzględniają jego szerszego wymiaru. • Możliwość uogólnienia wyników badań była ograniczona ze względu na metody doboru próby badawczej i samą populację docelową, np. badanie uwzględniające populację przebywającą w placówkach klinicznych w porównaniu do populacji ogólnej może mieć diametralnie różne wyniki w zakresie akceptacji szczepień ze względu na czynniki typu stan zdrowia, postawa wobec pracowników ochrony zdrowia. • Badania uwzględnione w przeglądzie były silnie heterogeniczne. Każde z nich oceniało punkty końcowe w różny sposób. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Wiedza na temat HPV oraz stanów chorobowych związanych z infekcją HPV jest bardzo zróżnicowana w wybranych krajach Azji i Pacyfiku. Badania wskazują, że kobiety postrzegają siebie, jako grupę osób narażoną na infekcję HPV, co jest pozytywnie skorelowane z zamiarem poddania się szczepieniu. Spośród badań jakościowych wskazywano na obawy kobiet dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionki i jej skuteczności. Autorzy wskazują także na wsparcie społeczne, które ma wpływ na intencje dot. szczepienia. Wiele kobiet miało obawy dot. wpływu szczepionki na płodność kobiety. **Podsumowanie:** Autorzy wskazują na potrzebę przeprowadzenia kampanii informacyjnych/edukacyjnych skierowanych na uzupełnienie braków wiedzy dotyczących ryzyka infekcji HPV oraz konsekwencji związanych ze szczepieniem - kliniczne (kłykciny, RSzM), skuteczność oraz bezpieczeństwo. Strategie powinny także skupiać się na redukcji ryzyka stygmatyzacji kobiet w związku z przeprowadzonym szczepieniem oraz podkreślać znaczenie wsparcia ze strony partnerów oraz rodziny w podejmowaniu decyzji poddania się szczepieniu.

[163] Young, A. (2010). HPV vaccine acceptance among women in the Asian Pacific: a systematic review of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev*, *11*(3), 641-649.

Tabela 30. Zestawienie odnalezionych dowodów naukowych dot. bezpieczeństwa szczepień ochronnych przeciwko HPV

Autor	Metodyka	Wyniki
Costa, 2017[164]	**Cel:** ocena, czy 9-walenta szczepionka jest równie bezpieczna co szczepionka 4-walentna w populacji kobiet **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do grudnia 2016 r. **Populacja:** kobiety **Interwencja:** szczepionka 9-walenta przeciwko HPV **Komparatory:** szczepionka 4-walentna przeciwko HPV **Punkty końcowe:** występowanie NOP (ogólnych lub miejscowych) **Metodyka:** metaanaliza RCT	**Włączone badania:** RCT Na podstawie wytycznych PRISMA przeszukano bazy danych *PubMed*, *Embase*, *Scopus*, *Web of science* oraz *SciELO*. Weryfikacja odnalezionych publikacji przeprowadzona została przez dwóch badaczy. Trzech kolejnych odpowiadało za ekstrakcję danych. Przyjęto następujące kryteria włączenia: • rodzaj badania: RCT dotyczące efektów ubocznych szczepionek 4- oraz 9-walentnych przeciwko HPV, • badania eksperymentalne przeprowadzane w populacji kobiet, • badania oceniające bezpieczeństwo, immunogenność oraz skuteczność szczepień, • badania z podobnymi protokołami szczepień. Jako kryteria wykluczenia wskazano: • badania dotyczące mężczyzn, • badania dotyczące kobiet w ciąży, • badania dotyczące kobiet zaszczepionych wyłącznie 9-walentną szczepionką, • badania obserwacyjne. Wszystkie spory w zakresie zasadności włączenia danej publikacji do metaanalizy rozstrzygane były poprzez konsensus autorów. W zależności od heterogeniczności wyników, stosowano model z efektem losowym lub stałym. Do oceny jakości RCT stosowano skalę Jadad. Do metaanalizy włączano badania z wynikiem ≥3 pkt. Poziom dowodów określano na podstawie definicji stosowanej przez *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. Spośród 3 699 odnalezionych publikacji, do metaanalizy włączono 3 RCT w których udział brało 27 465 kobiet. **Ograniczenia włączonych badań:** • Metaanaliza została przeprowadzona jedynie na podstawie 3 RCT. • Włączone badania przeprowadzone zostały wyłącznie w populacji kobiet z różnych grup wiekowych i na próbach o różnej wielkości. • Włączone badania charakteryzowały się krótkim okresem obserwacji (*follow-up*). • Autorzy metaanalizy zaznaczają, że jej wyniki należy traktować z ostrożnością. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Wskaźniki w zakresie występowania ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) takich jak: • bóle głowy (OR [95%CI] = 1,07 [0,99; 1,15]; heterogeniczność: X^2=0,10; df=1; P=0,75; I^2=0%), • zawroty głowy (OR [95%CI] = 1,09 [0,93; 1,27]; heterogeniczność: X^2=0,04; df=1; P=0,84; I^2=0%) oraz • zmęczenie (OR [95%CI] = 1,09 [0,91; 1,30]; heterogeniczność: X^2=0,08; df=1; P=0,78; I^2=0%) były podobne w przypadku obu szczepionek (9-walentnej i 4-walentnej). Jednakże w przypadku kobiet zaszczepionych preparatem 9-walentnym zaobserwowano częstsze występowanie:

[164] Costa, A. P. F., Cobucci, R. N. O., da Silva, J. M., da Costa Lima, P. H., Giraldo, P. C., & Gonçalves, A. K. (2017). Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. Journal of immunology research, 2017.

		• gorączki (OR [95%CI] = 1,18 [1,03; 1,36]; heterogeniczność: X^2=0,08; df=1; P=0,78; I^2=0%), • świądu (OR [95%CI] = 1,44 [1,26; 1,15]; heterogeniczność: X^2=0,49; df=1; P=0,48; I^2=0%) oraz • objawów żołądkowo-jelitowych takich jak biegunka, nudności i wymioty (OR [95%CI] = 1,24 [1,09; 1,45]; heterogeniczność: X^2=0,37; df=1; P=0,54; I^2=0%). NOP w odniesieniu do miejsca wkłucia takie jak: • ból (OR [95%CI] = 1,72 [1,62; 1,82]; heterogeniczność: X^2=3,13; df=2; P=0,21; I^2=36%) oraz • rumień (OR [95%CI] = 1,29 [1,21; 1,36]; heterogeniczność: X^2=0,14; df=2; P=0,21; I^2=0%) występowały znacząco częściej w grupie przyjmującej szczepionkę 9-walentną. Spośród grupy ponad 27 tys. uczestników, którzy zostali zaszczepieni, ciężkie odczyny poszczepienne wystąpiły u 29 osób przyjmujących szczepionkę 9-walentną i u 23 osób u których zastosowano preparat 4-walentny. W sumie odnotowano 6 zgonów, ale żaden z nich nie został uznany za wywołany przez szczepionkę. **Podsumowanie:** Pomimo ograniczeń, wyniki metaanalizy wskazują, że 9-walentna szczepionka przeciwko HPV jest równie bezpieczna w populacji kobiet co szczepionka 4-walentna. Autorzy zaznaczają jednak, że przełożenie uzyskanych w ramach metaanalizy wyników na inne populacje, np. mężczyzn jest niemożliwe, ze względu na niewielką liczbę włączonych badań przeprowadzanych wyłącznie w populacji kobiet.
Ogawa, 2017[165]	**Cel:** Ocena bezpieczeństwa 3 typów szczepionek przeciwko HPV w populacji kobiet **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do lutego 2017 r. **Populacja:** zdrowe kobiety, które zostały zaszczepione przeciwko HPV (szczepionką 2-, 4- lub 9-walentną). **Interwencja:** szczepienia przeciwko HPV (2-, 4- lub 9-walentne) **Komparatory:** placebo, inne szczepienia **Punkty końcowe:** wystąpienie spodziewanych zdarzeń niepożądanych (*solicited symptoms*) (ogólnych lub miejscowych) oraz zdarzeń niepożądanych	**Włączone badania:** RCT Przeszukano bazy *Medline*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* oraz *Japana Centra Revuo Medicina*. Przyjęto następujące kryteria włączenia: (1) prospektywne badania z grupą kontrolną, które oceniały bezpieczeństwo szczepień, (2) badania, w których udział brały wyłącznie zdrowe kobiety od 9 r.ż., (3) badania, w których uczestniczki otrzymały szczepionkę przeciwko HPV (2-, 4- lub 9-walentną). Wykluczano badania kliniczne, w których jednocześnie podawano więcej niż 2 szczepionki oraz w których wszyscy uczestnicy mieli więcej niż 40 lat. Weryfikacji odnalezionych badań pod kątem spełniania kryteriów kwalifikacji dokonało dwóch niezależnych badaczy. Ryzyko wystąpienia błędów systematycznych (*bias*) oceniano na podstawie narzędzia *Cochrane*. Metaanalizę przeprowadzano w przypadku dostępności danych z co najmniej dwóch badań. Wykorzystano model z efektem losowym. Spośród 794 odnalezionych publikacji, do metaanalizy włączone zostały 22, w których opisywano 24 badania z 59 081 uczestniczkami. 3 badania przeprowadzono w Japonii, 8 w innych krajach azjatyckich, 2 w Europie, 2 w Afryce, 1 w USA oraz 9 badań realizowanych było w wielu krajach. Spośród 24 włączonych badań, w 16 w grupie kontrolnej podawano placebo, a w 8 inną szczepionkę przeciwko HPV lub przeciwko WZW. Średni wiek uczestniczek wynosił od 12 do 37 lat. **Ograniczenia włączonych badań:** • Badanie nie skupiało się na kompleksowym zespole bólu regionalnego oraz na przewlekłych dolegliwościach bólowych będących konsekwencją szczepienia przeciwko HPV.

[165] 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.

	zgłaszanych spontanicznie (*unsolicited symptoms*) **Metodyka:** metaanaliza RCT	• Nie dokonano systematycznej oceny skuteczności szczepień przeciwko HPV. • NOP we wszystkich włączonych badaniach oprócz jednego, zgłaszane były przez uczestników. Przeprowadzono analizę wrażliwości, która potwierdziła, że wykluczenie wspomnianego badania nie zmieniłoby wyników ani wniosków metaanalizy. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Stwierdzono znacząco częstsze występowanie spodziewanych, miejscowych NOP w następstwie szczepień przeciwko HPV (preparatami 2- i 4-walentnymi) w porównaniu z grupami kontrolnymi, w których podawano placebo, jednak nie stwierdzono różnic między poszczególnymi szczepionkami przeciwko HPV (szczepionka 2-walentna: RR [95%CI] = 1,25 [1,09; 1,43]; heterogeniczność: Tau^2=0,02; Chi^2=72,50; df=3 (P<0,00001); I^2=96%; szczepionka 4-walentna: RR[95%CI] = 1,16 [1,11; 1,20]; heterogeniczność: Tau^2=0,00; Chi^2=7,72; df=4 (P<0,10); I^2=48%). Nie odnotowano różnic w odniesieniu do spodziewanych, ogólnych zdarzeń niepożądanych w przypadku szczepień przeciwko HPV w porównaniu z placebo (RR [95%CI] = 1,04 [0,99; 1,09]; heterogeniczność: Tau^2=0,00; Chi^2=16,40; df=8 (P=0,04); I^2=51%). W przypadku zdarzeń niepożądanych zgłaszanych spontanicznie, stwierdzono ich znacząco częstsze występowanie w następstwie szczepień z zastosowaniem preparatu 2-walentnego w porównaniu z placebo (RR [95%CI] = 1,28 [1,01; 1,63]; heterogeniczność: Tau^2=0,03; Chi^2=8,20; df=4 (P<0,08); I^2=51%), jednak nie stwierdzono znaczących różnic w porównaniu ze szczepieniami przeciwko WZW B. **Podsumowanie:** Wyniki metaanalizy wskazują, że szczepienia przeciwko HPV charakteryzują się znacząco wyższym ryzykiem wystąpienia objawów w miejscu wkłucia w porównaniu z placebo lub innymi szczepieniami (przeciwko WZW A i B), oraz że nie ma różnicy w zakresie występowania spodziewanych, miejscowych zdarzeń niepożądanych między szczepionkami 2- i 4-walentnymi. Większość zdarzeń niepożądanych, ustępowała po pewnym czasie.
Setiawan, 2016[166]	**Cel:** zbadanie immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionek p/HPV zarówno w niezakażonych, jak i zakażonych populacjach krajów azjatyckich. **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do 21 listopada 2014 r. **Populacja:** populacja azjatycka – głównie dziewczęta/kobiety **Interwencja:** szczepienie p/HPV (2-val lub 4-val) **Komparatory:** placebo **Punkty końcowe:** immunogenność (serokonwersja oraz średnia geometryczna	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: *PubMed*, EMBASE, *Cochrane Library* oraz *clinicaltrials.gov.* Kryteria włączenia: RCT odnoszące się do szczepień p/HPV wśród kobiet krajów azjatyckich; badania oceniające immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepień p/HPV; Ostatecznie do analizy włączono 10 RCT, tj. *Kang 2007, Konno 2009, Kim 2010, Bhatla 2010, Ngan 2010, Kim 2011, Khatun 2012, Li 2012, Lim 2013, Zhu 2014*. Praktycznie wszystkie badania dotyczyły płci żeńskiej, oprócz jednego *Li 2012* – dot. również mężczyzn. W większości badania zastosowano szczepionkę p/HPV 2-val, jedynie w dwóch badaniach odniesiono się do immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki 4-val (*Kang 2007, Li 2012*). Wiek badanych wahał się od 9 do 45 r.ż. Oceny ryzyka błędu systematycznego dokonano na podstawie narzędzia *Cochrane Collabroration* dla RCT. Do utworzenia metaanalizy wyodrębniono dane dot. immunogenności (serokonwersji) i bezpieczeństwa szczepionek we wszystkich włączonych badaniach. W zakresie profilu bezpieczeństwa, wymieniano miejscowe działania niepożądane – ból, zaczerwienienie, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia, lub ogólnoustrojowe – bóle stawów, zmęczenie, gorączka, objawy żołądkowo-jelitowe, bóle głowy i mięśni. Ryzyko względne (RR) obliczono na podstawie liczby zdarzeń uwzględniających serokonwersję i zdarzenia niepożądane w grupach

[166] 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.

	mian przeciwciał); bezpieczeństwo szczepionki (miejscowe lub ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane – ryzyko względne ich wystąpienia). **Metodyka:** metaanaliza RCT	interwencji (tj. szczepionych osób) w porównaniu z grupami kontrolnymi, stosując modele losowych efektów celem uzyskania informacji nt. immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionki. Celem określenia heterogeniczności badań zastosowano test *Cochrane* Q, uwzględniając wartość statystyki I^2. Metaanalizę przeprowadzono przy pomocy oprogramowania RevMan 5.3. **Ograniczenia metaanalizy i włączonych badań:** • Większość włączonych badań (n=6) nie wyjaśniała sposobu zaślepienia uczestników i badaczy lub zaślepienia zespołu interpretującego wyniki (n=9). • W jednym z badań przedstawiono niepełne wyniki w zakresie punktów końcowych (*Khatun 2012*). • W czterech badaniach stwierdzono niejasne ryzyko błędu systematycznego związanego z wybiórczym raportowaniem wyników (*selective reporting bias*). • Włączone badania dotyczyły tylko populacji krajów azjatyckich. **Kluczowe wyniki i wnioski:** **Immunogenność szczepionek p/HPV** Serokonwersję obliczono porównując stan pacjentów na początku badania („0" miesiąc) i w miesiąc po podaniu ostatniej dawki szczepionki (7 miesiąc). Skumulowany RR z serokonwersji w grupie interwencji i grupie kontrolnej mierzono przy zastosowaniu modelu losowych efektów. Serokonwersja została opisana zgodnie z rodzajem szczepionki, tj. dla 2-val i 4-val szczepionki p/HPV. Wykazano istotne różnice w zakresie średnich geometrycznych mian przeciwciał (*geometric mean titre*, GMT) między grupą osób zaszczepionych a grupą kontrolną, ze średnimi różnicami [95%CI] wynoszącymi 11 866,6 [8 443,93; 15 289,25] i 5 724,71 [3685,09; 7764,33] dla typów HPV-16 i HPV 18, odpowiednio. W grupie osób szczepionych p/HPV występowała większa liczba serokonwersji na przeciwciała HPV-16 w porównaniu do grupy kontrolnej, a różnica ta była istotna statystycznie wskazując RR [95%CI] = 62,52 [6,29; 239,96], I^2 = 88%, p<0,001). Jednak heterogeniczność włączonych do metaanalizy badań wskazywała na umiarkowanie wysoką heterogoniczność. Niejednorodność ta spowodowana była rozbieżnościami w zakresie badania uwzględniającego populację Indii. Po wyłączeniu ww. badania, analiza wrażliwości pokazała, że różnica w zakresie serokonwersji była nadal wysoka RR [95%CI] = 77,54 [30,76; 185,46], I^2 = 47%, p<0,07), a heterogeniczność umiarkowanie niska. W odniesieniu do typu zastosowanej szczepionki p/HPV, skumulowany RR [95%CI] serokonwersji dla 7 RCT przy zastosowaniu szczepionki 2-val i 2 RCT przy zastosowaniu szczepionki 4-val wynosił odpowiednio 44,86 [11,90; 169,15] oraz 252,65 [35,77; 1784,59]. Wpływ każdego pojedynczego badania na łączną immunogenność był porównywalny, przy równych wagach dla każdego badania leżącego między 9% a 13,6%. Zaobserwowano pozytywny wpływ szczepień p/HPV w odniesieniu do immunogenności dla HPV-18 (w 8 RCT z uwzględnieniem 2472 uczestników), gdzie skumulowany RR [95%CI] wynosił 50,14 [31,17; 80,68]. W przypadku analizy ww. immunogenności dla samej szczepionki 2-val, skumulowany RR [95%CI] wynosił 43,22 [25,35; 73,68], pokazując istotny wzrost serokonwersji spowodowanej szczepieniem (6 RCT). Podobnie zastosowanie szczepionki 4-val wskazywało na znaczący wzrost poziomu przeciwciał HPV-18 (w dwóch RCT, 737 uczestników); skumulowany RR [95%CI] wynosił 96,04 [33,87; 272,34]. Jednak należy mieć na uwadze, że tak wysokie wyniki w zakresie immunogenności szczepień p/HPV (przeciwciał specyficznych wobec HPV-18) były pod silnym wpływem pojedynczego badania japońskiego, z największa liczbą zdarzeń w porównaniu z innymi badaniami. Ponadto, zbiorcza analiza badań uwzględnionych w danej publikacji wykazała, że szczepionki p/HPV znacząco stymulowały poziom przeciwciał specyficznych wobec HPV-16 (RR [95%CI] = 8,60 [6,95; 10,64]) oraz wobec HPV-18 (RR

		[95%CI] = 8,13 [5,96; 11,11]) w połączonych populacjach, zarówno zakażonych jak i niezakażonych HPV w momencie rozpoczęcia badania. *Profil bezpieczeństwa szczepień p/HPV* Ryzyka wystąpienia różnych zdarzeń niepożądanych, włączając miejscowe i ogólnoustrojowe reakcje, potencjalnie związanych z podaniem szczepionki lub samą szczepionką, zostały obliczone zarówno dla grupy interwencji, jak i kontrolnej. W większości badań, miejscowe zdarzenia niepożądane były obserwowane między 5 a 7 dniem po każdym szczepieniu, zarówno w grupie zaszczepionych, jak i kontrolnej. Ryzyko bólu po wstrzyknięciu szczepionki było wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (RR [95%CI] = 1,6 [1,36; 1,88]), jednakże heterogeniczność włączonych badań była znacząca (I^2=86,53, p<0,001). Wśród zaszczepionych p/HPV pacjentów, ryzyko opuchlizny w miejscu wstrzyknięcia szczepionki było nieco wyższe (RR [95%CI] = 2,75 [2,23; 3,38]), niż ryzyko wystąpienia zaczerwienienia (RR [95%CI] = 1,81 [1,53; 2,16]). W sumie, ryzyko miejscowych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w grupach interwencji było wyższe niż w grupach kontrolnych (RR [95%CI] = 1,89 [1,65; 2,17]). Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane były z reguły odnotowywane do 30 dni po szczepieniu. Ryzyko bólu stawów (RR [95%CI] = 1,94 [1,55; 2,43]) i bólu mięśni (RR [95%CI] = 1,84 [1,61; 2,10]) było wyższe w grupach zaszczepionych niż w grupach kontrolnych. Cztery rodzaje ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych charakteryzowały się podobnym ryzykiem w obu grupach - interwencji i kontrolnej, tj. zmęczenie z RR[95%CI] = 1,17 [0,99; 1,40], gorączka RR[95%CI] = 1,18 [0,95; 1,48], objawy żołądkowo-jelitowe RR [95%CI] = 1,12 [0,78; 1,62] oraz ból głowy RR[95%CI] = 1,09 [0,90; 1,31]. Ostatecznie, ogólne ryzyko ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych było nieco wyższe w grupach szczepionych p/HPV niż w grupach kontrolnych (RR [95%CI] = 1,33 [1,18; 1,50]). **Podsumowanie:** Szczepienia p/HPV (zarówno 2-val, jak i 4-val) w badanej populacji azjatyckiej miały korzystny profil bezpieczeństwa, przy czym tylko nieznacznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy kontrolnej. Ryzyko zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia szczepionki wynosiło RR [95%CI] = 1,89 [1,65; 2,17], a ryzyko wystąpienia zdarzeń ogólnoustrojowych to (RR [95%CI] = 1,33 [1,18; 1,50] w porównaniu do grupy kontrolnej. Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych wymieniano opuchliznę w miejscu wstrzyknięcia szczepionki oraz bóle stawów w zakresie zmian ogólnoustrojowych. Ponadto, szczepionki p/HPV znacząco stymulowały poziom przeciwciał specyficznych wobec HPV-16 (RR [95%CI] = 8,60 [6,95; 10,64]) oraz wobec HPV-18 (RR [95%CI] = 8,13 [5,96; 11,11]) w połączonych populacjach, zarówno zakażonych jak i niezakażonych HPV w momencie rozpoczęcia badania.
Coelho, 2015[167]	**Cel:** zidentyfikowanie i określenie ilościowe działań niepożądanych związanych z podawaniem szczepionki p/HPV [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowanej), określenie bezpieczeństwa jej stosowania wśród nastolatków **Przedział czasu objętego**	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: *PubMed*, SciELO i LILACS *Kryteria włączenia do analizy:* RCT oceniające bezpieczeństwo szczepionek 2-val i 4-val p/HPV u obu płci, z wynikiem oceny jakości w skali Jadad ≥3. *Kryteria wykluczenia z analizy:* jednoczesne stosowanie szczepionki p/HPV z innymi szczepionkami ochronnymi; zastosowanie szczepionki u pacjentów z rozpoznaną już chorobą szyjki macicy; pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na HIV; pacjenci którzy otrzymali już szczepionkę p/HPV; badania dot. akceptacji szczepień p/HPV; badania przeprowadzane wyłącznie w populacji >18 r.ż;; obserwacje powtarzane i przeglądy systematyczne. Oceny jakości włączonych badań dokonano przy pomocy skali Jadad. Analizy zgromadzonych danych dokonano za pomocą *Review Manager* 5.2. Wyniki

[167] 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.

	wyszukiwaniem: do kwietnia 2014 r. **Populacja:** nastolatkowie **Interwencja:** szczepionka 4-val p/HPV **Komparatory:** placebo **Punkty końcowe:** występowanie działań niepożądanych – ból, gorączka, obrzęk, rumień – mierzone przy pomocy różnicy ryzyka (RD) **Metodyka:** przegląd systematyczny RCT z metaanalizą	wyrażono poprzez różnicę ryzyka (*risk difference* - RD, tj. różnicę między ryzykiem w grupie kontrolnej i ryzykiem w grupie eksperymentalnej) wraz z 95% przedziałem ufności (95%CI) i istotnym statystycznie wynikiem z maks. p = 0,05 (5%). Heterogeniczność badań została określona zgodnie z testem Chi2 i wyrażona statystką I2, gdzie wartości >50% uznawano za heterogeniczne. Graficzną formą przedstawienia wyników metaanaliz były wykresy typu *forest plot*, natomiast asymetrię wyników przedstawiono w postaci tzw. *funnel plots*. Do przeglądu włączono 14 RCT, z czego 6 z nich odnosiło się do porównania bezpośredniego interwencji w postaci szczepienia szczepionką 4-val z placebo. Ostatecznego wyboru badań do metaanalizy dokonano na podstawie weryfikacji częstości występowania działań niepożądanych wśród potencjalnych uczestników szczepień p/HPV w porównaniu do populacji nieszczepionej. W ramach ww. przeglądu dokonano czterech metaanaliz, gdzie każda z nich dotyczyła konkretnego punktu końcowego tj. wystąpienia bólu, obrzęku, rumienia i gorączki. Włączone do metaanalizy badania (n=5) otrzymały 5 punktów w skali Jadad (*Moreira 2011, Reisinger 2007, FUTURE II 2010, Garland 2007, Kang 2008*). **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • Przeprowadzone metaanalizy wykazały umiarkowaną i wysoką heterogeniczność badań (I^2>50%), co zmniejsza stopień zaufania do przedstawionych wyników. Uzyskane wyniki mogą być uzależnione nie tylko od podania szczepionki p/HPV, ale też od innych czynników jak płeć, liczebność populacji i jej wiek. • Chociaż w przeprowadzonych metaanalizach uwzględniono jedynie badania odnoszące się do porównania profilu bezpieczeństwa szczepionki 4-val p/HPV z placebo (celem uzyskania najbardziej jednorodnych badań) to do przeglądu włączono również badania dot. szczepionki 2-val. Przegląd charakteryzował się więc, jak wspominają autorzy, rozbieżnościami metodologicznymi uwzględniającymi grupy kontrolne w badaniach. W części z nich porównywano ww. szczepionki p/HPV z placebo, a w części z inną szczepionką np. przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A lub B (WZW). Jak wskazują autorzy, ww. badania z komparatorami w postaci szczepionki p/WZW typu A i B zostały pozostawione w przeglądzie jako swego rodzaju punkt odniesienia o powszechnie uznanym zastosowaniu i z dobrze zdefiniowanym profilem bezpieczeństwa. **Kluczowe wyniki i wnioski:** *Wyniki metaanalizy dla punktu końcowego – występowanie bólu* Przeprowadzono metaanalizę pięciu RCT, uwzględniając 12 060 uczestników, z czego 6 348 osób zostało zaszczepionych p/HPV a 5 712 podano placebo. Spośród pacjentów po szczepieniu – u 4 704 osób odnotowano ból w miejscu wstrzyknięcia, podczas gdy w grupie kontrolnej taki sam wynik zaobserwowano u 3 639 pacjentów. Doprowadziło to do różnicy ryzyka RD [95%CI] = 11% [9%; 13%], I^2 = 93%, p < 0,001, zatem występowanie bólu było częstsze po podaniu szczepionki niż placebo. *Wyniki metaanalizy dla punktu końcowego – występowanie obrzęku* Przeprowadzono metaanalizę trzech, wieloośrodkowych RCT, uwzględniających 5 783 uczestników. W grupie zaszczepionej p/HPV u 1154 osób z 5783 pacjentów zaobserwowano obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, natomiast w grupie kontrolnej było to 645 z 5206 przyjmujących placebo. Skutkowało to różnicą ryzyka na poziomie RD [95%CI] = 8% [6%; 9%], I^2 = 96%, p < 0,001, wynik na korzyść grupy osób poddanych szczepieniu p/HPV. *Wyniki metaanalizy dla punktu końcowego – występowanie rumienia* Przeprowadzono metaanalizę trzech RCT (tych samych co przy punkcie końcowym w postaci obrzęku). Ze wszystkich zaszczepionych pacjentów p/HPV (5 783), u 1 200 osób rozwinął się rumień w miejscu wstrzyknięcia, podczas gdy w grupie kontrolnej (5 206) ten sam objaw pojawił się u 802 osób.

		Wskaźnik różnicy ryzyka wynosił RD [95%CI] = 5% [4%; 7%], I^2 = 88%, p < 0,001. *Wyniki metaanalizy dla punktu końcowego – występowanie gorączki* Z kolei, metaanaliza w zakresie punktu końcowego jakim była gorączka obejmowała cztery RCT uwzględniające populację 11 165 osób. Spośród 5 900 pacjentów pozostających w grupie interwencji u 609 osób pojawiła się gorączka. W grupie kontrolnej obejmującej 5265 uczestników, gorączka wystąpiła u 468 pacjentów. Różnica ryzyka wynosiła RD [95%CI] = 2% [1%; 3%], I^2 = 64%, p < 0,003 i wynik był istotny. Należy zwrócić uwagę na wysoką/umiarkowaną heterogeniczność uwzględnionych w metaanalizach badań, jednakże przedziały ufności uzyskanych wyników były stosunkowo wąskie, co mogło wzmocnić wiarygodność obserwowanych efektów. **Podsumowanie:** Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sugerują, że zastosowanie czterowalentnej szczepionki p/HPV (rekombinowanej) jest potencjalnie bezpieczne i dobrze tolerowane. Jednak trzeba mieć ma uwadze, że w grupie szczepionych p/HPV odnotowywano wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia oddziaływań miejscowych w miejscu wstrzyknięcia szczepionki niż w grupie kontrolnej, z istotną różnicą ryzyka dla bólu miejscowego RD [95%CI] = 11% [9%; 13%] oraz w mniejszym stopniu dla obrzęku i rumienia (kolejno RD = 8%; RD = 5%). Wśród głównych działań niepożądanych związanych z zaszczepieniem wymienia się ból, rumień i obrzęk (miejscowe oddziaływanie) oraz gorączkę (działanie ogólnoustrojowe). Obie grupy działań niepożądanych nie zostały jednak uznane za ciężkie. Autorzy przeglądu twierdzą, że wysoka immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki 4-val określają korzystny stosunek korzyści do ryzyka i wydają się korzystną strategią w zapobieganiu zakażeniom HPV czy RSzM.
Sangar, 2015[168]	**Cel:** Ocena bezpieczeństwa stosowania profilaktycznych szczepień przeciwko HPV **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od czerwca 1996 r. do listopada 2014 r. **Populacja:** zdrowe kobiety **Interwencja:** szczepienia przeciwko HPV (preparat 2- lub 4-walentny) **Komparatory:** placebo **Punkty końcowe:** <u>pierwszorzędowe</u>: bezpieczeństwo; <u>drugorzędowe</u>: wystąpienie niepożądanych odczynów poszczepiennych, w	**Włączone badania:** RCT Przeszukano bazy *Medline*, *Cochrane Library* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Jako kryteria włączenia dla RCT wskazano: (1) grupę kontrolną, w której podawano placebo, (2) podwójne zaślepienie, (3) populację docelową stanowiącą zdrowe kobiety, (4) publikację w języku angielskim. W ramach kryteriów wykluczenia wskazano natomiast publikacje dotyczące badań wśród mężczyzn, stosowanie szczepień jako metody terapeutycznej, analizy kilku RCT i analizy *ad hoc*. Ponadto wykluczano również RCT, w których okres obserwacji po podaniu ostatniej dawki szczepienia był dłuższy niż miesiąc, stosowano alternatywne schematy szczepień lub alternatywną drogę podania. Ekstrakcja danych wykonana została przez trzech niezależnych badaczy. Wszystkie spory rozwiązywano w formie konsensusu lub konsultacji z innym badaczem. Heterogeniczność badań oceniano przy użyciu Tau^2. Spośród 607 odnalezionych publikacji, do analizy ostatecznie włączono 4 RCT, w których udział brało w sumie 1 526 kobiet w wieku od 10 do 35 lat. Badania realizowano w Korei, Indiach, Południowej Afryce i Tanzanii oraz w Malezji. W 3 RCT zastosowano randomizację 1:1, natomiast w badaniu koreańskim 2:1. We wszystkich włączonych badaniach stosowano 2-walentną szczepionkę przeciwko HPV w porównaniu z placebo podawane w schemacie 3-dawkowym w ciągu 6 miesięcy. **Ograniczenie włączonych badań:** • RCT włączone do metaanalizy przeprowadzone zostały w Korei, Indiach, Południowej Afryce i Tanzanii oraz w Malezji.

[168] 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.

	tym miejscowych, ogólnych i ciężkich **Metodyka:** przegląd systematyczny RCT i metaanaliza	• Ze względu na ograniczoną liczbę badań (wynikającą z restrykcyjnych kryteriów włączenia), niemożliwe było wyodrębnienie NOP w odniesieniu do grup wiekowych 25-34 lat oraz 35-45 lat. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Wystąpienie niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) raportowano we wszystkich włączonych RCT. Miejscowe NOP (*local adverse events*): Wśród miejscowych NOP wyróżniono ból, zaczerwienienie i opuchliznę w miejscu podania. Wystąpienie ww. objawów monitorowano przez okres miesiąca od podania każdej z dawek szczepionki. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy przedstawiono w tabeli poniżej:

NOP	Grupa badana	Grupa kontrolna	Heterogeniczność RR [95%CI]
ból	n=773 (85%)	n=436 (71%)	tau^2=0,00; df=4,14; P=0,25; I^2=28%; 1,17 [1,10; 1,25]
opuchlizna	n=274 (30%)	n=106 (17%)	tau^2=0,01; df=3,81; P=0,28; I^2=21%; 1,84 [1,47; 2,30]
zaczerwienienie	n=213 (23%)	n=59 (10%)	tau^2=0,25; df=10,75; P=0,01; I^2=72%; 2,30 [1,14; 4,62]

Czas utrzymywania się NOP był dłuższy w przypadku grupy otrzymującej szczepionkę w porównaniu z grupą kontrolną.

Ogólne NOP (*systemic adverse events*):

W ramach ogólnych NOP oceniano ból stawów, zmęczenie, gorączkę, obawy żołądkowo-jelitowe, ból głowy, ból mięśni, wysypkę oraz pokrzywkę. Dwoma najczęściej występującymi odczynami o charakterze ogólnym były ból głowy i zmęczenie.

NOP	Grupa badana	Grupa kontrolna	Heterogeniczność RR [95%CI]
ból stawów	19% (11%-29%)	13% (9%-19%)	tau^2=0,00; df=2,54; P=0,47; I^2=0%; 1,39 [1,09; 1,78]
zmęczenie	38% (25%-69%)	34% (19%-51%)	tau^2=0,00; df=3,49; P=0,32; I^2=14%; 1,18 [1,02; 1,36]
gorączka	25% (5%-33%)	22% (3%-31%).	tau^2=0,00; df=0,46; P=0,93; I^2=0%; 1,07 [0,90; 1,29]
objawy żołądkowo-jelitowe	23% (13%-35%)	19% (13%-25%)	tau^2=0,01; df=3,47; P=0,32; I^2=14%; 1,11 [0,89; 1,40]
ból głowy	42% (34%-49%)	42% (35%-48%)	tau^2=0,01; df=3,92; P=0,27; I^2=23%; 0,99 [0,85; 1,14]
ból mięśni	27% (6%-65%)	18% (6%-43%)	tau^2=0,00; df=1,73; P=0,63; I^2=0%; 1,40 [1,16; 1,68]
wysypka	12% (3%-19%)	9% (4%-13%)	tau^2=0,05; df=4,04; P=0,26; I^2=26%; 1,13 [0,73; 1,73]
pokrzywka	10% (2%-15%)	6% (1%-12%).	tau^2=0,00; df=2,64; P=0,45; I^2=0%; 1,29 [0,89; 1,88]

NOP zgłaszane spontanicznie (*unsolicited adverse events*):

NOP zgłaszane spontanicznie, obserwowano częściej w grupie otrzymującej szczepienie (średnio 39%; zakres od 11% do 54%) w porównaniu z grupą kontrolną (37%; 15%-65%) (heterogeniczność: tau^2=0,09; df=11,25; P=0,01; I^2=73%) (RR [95%CI] = 0,98 [0,69; 1,38]).

Świeżo wykryta choroba przewlekła (*new onset of chronic disease*):

W odniesieniu do świeżo wykrytej choroby przewlekłej, parametr ten częściej raportowano w grupie otrzymującej placebo (3%; 0%-8%) niż w grupie, której

		podano szczepionkę (2%; 0%-3%) (heterogeniczność: tau^2=0,00; df=1,78; P=0,62; I^2=0%) (RR [95%CI] = 0,56 [0,28; 1,10]). Stany istotne z medycznego punktu widzenia (*medically significant condition*): Stany istotne z medycznego punktu widzenia raportowano częściej w grupie otrzymującej szczepionkę (38%; 7%-64%) niż w grupie kontrolnej (33%; 8%-71%) (heterogeniczność: tau^2=0,07; df=6,22; P=0,10; I^2=52%) (RR [95%CI] = 0,93 [0,65; 1,34]). Ciężkie NOP (*serious adverse events*): Odsetek osób zgłaszających ciężkie NOP był nieco wyższy w grupie kontrolnej (3%; 1%-4%) w porównaniu do grupy badanej (2%; 1%-3%) (heterogeniczność: tau^2=0,00; df=0,54; P=0,91; I^2=0%) (RR [95%CI] = 0,66 [0,35; 1,27]). NOP wśród kobiet powyżej 25 r.ż. w porównaniu do kobiet powyżej 35 r.ż.: Wyniki analizy jasno wskazywały na to, skutki uboczne występowały częściej u kobiet młodszych w porównaniu ze starszymi. Jednak przy ograniczonej liczbie NOP w obu grupach wiekowych, różnice te nie były istotne statystycznie. **Podsumowanie:** W ramach przeprowadzonej metaanalizy wykazano, że głównymi miejscowymi NOP zarówno w grupie otrzymującej szczepionkę przeciwko HPV, jak i w grupie kontrolnej przyjmującej placebo były: ból (61% vs. 72%), opuchlizna (22% vs. 18%) oraz zaczerwienienie w miejscu wkłucia (17% vs. 10%). Ich utrzymywanie się było dłuższe w grupie szczepionej. Najczęściej raportowanym ogólnym NOP był ból głowy (42% w obu grupach). NOP zgłaszane spontanicznie, raportowano wśród 39% osób z grupy otrzymującej szczepienia oraz wśród 37% osób w grupie kontrolnej. Natomiast w odniesieniu do przypadków świeżo wykrytych chorób przewlekłych, raportowano je u 2% osób zaszczepionych i 3% osób przyjmujących placebo. Ciężkie NOP występowały u 3% osób z grupy badanej oraz u 2% osób z grupy kontrolnej. Niepożądane objawy w odniesieniu do ciąży, występowały u 3% kobiet z obu grup. Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu, szczepienia przeciwko HPV charakteryzują się wyższymi wskaźnikami w odniesieniu do występowania miejscowych NOP w porównaniu z placebo. Wskaźniki w zakresie ciężkich NOP oraz zdarzeń w odniesieniu do ciąży były niskie i porównywalne w obu grupach.

Tabela 31. Zestawienie dowodów naukowych dot. efektywności kosztowej szczepień ochronnych przeciwko HPV

Autor	Metodyka	Wyniki
Ng, 2018[169]	**Cel:** zaktualizowanie dowodów naukowych dot. analizy ekonomicznej wdrożenia szczepień p/HPV; koncentrując się na 1) porównaniu szczepionki 9-walentnej z dwu- i czterowalentną; 2) porównaniu szczepień w populacji ogólnej do szczepień jedynie płci żeńskiej; 3) porównanie szczepień dla różnych roczników ze	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: *PubMed*, EMBASE, *Cochrane Library* oraz LILACS. Przeszukano również tzw. szarą literaturę, jak również referencje bibliograficzne odnalezionych publikacji. Przegląd ten stanowi rozszerzenie wcześniej opublikowanego przeglądu systematycznego *Fesenfeld 2013*[170], wzorując się na strategii wyszukiwania z ww. opracowania, wzbogacono ją o wszystkie kraje niezależnie od statusu dochodowego. Włączone badania do danego przeglądu systematycznego musiały być pełnymi analizami ekonomicznymi uwzględniającymi zarówno koszty, jak i wyniki zdrowotne. Z analizy wykluczono przeglądy, artykuły wstępne i abstrakty konferencyjne oraz badania dotyczące

[169] Ng, S. S., Hutubessy, R., & Chaiyakunapruk, N. (2018). Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine*.

[170] Fesenfeld, M., Hutubessy, R., & Jit, M. (2013). Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine*, *31*(37), 3786-3804.

	szczepieniami dla jednego rocznika. **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do czerwca 2016 r. **Populacja:** osoby od 12 do 29 r.ż. **Interwencja:** szczepienia p/HPV (9val, 2val i 4val) **Komparatory:** porównanie interwencji i populacji między sobą **Punkty końcowe:** Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER; *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) **Metodyka:** przegląd systematyczny analiz ekonomicznych (CUA, CEA)	specyficznych populacji (jak np. zakażonych HIV, pacjentów po transplantacji nerek czy noworodków). Nie założono ograniczeń językowych. Synteza i ekstrakcja danych została dokonana przez dwóch niezależnych badaczy (recenzentów). Z odnalezionych 1280 publikacji po ostatecznej weryfikacji włączono 34 badania do niniejszej analizy. Wyniki włączonych badań zostały podzielone na trzy główne kategorie: 1. porównanie szczepionki 9-walentnej z dwu- i czterowalentną, gdzie włączono 6 analiz ekonomicznych tj. pięć analiz użyteczności kosztów (CUA; *cost-utility analysis*) i jedną analizę efektywności kosztów (CEA; *cost-effectiveness analysis*). 2. porównanie szczepień w populacji ogólnej do szczepień jedynie płci żeńskiej, gdzie włączono 14 analiz ekonomicznych, w tym 11 CUA, 2 CEA oraz jedną CUA i CEA łącznie. 3. porównanie szczepień dla różnych roczników ze szczepieniami dla jednego rocznika, gdzie włączono 16 analiz CUA i jedną CEA. Większość włączonych badań (28/34) przeprowadzono w krajach o wysokim dochodzie. W 29 badaniach przeprowadzono CUA z głównym punktem końcowym w postaci wskaźnika QALY (liczba lat życia skorygowana jego jakością, *Quality-Adjusted Life Year*), podczas gdy w czterech badaniach przeprowadzono CEA uwzględniając jednostki naturalne jak zyskane/ zaoszczędzone lata życia, tj. wskaźniki LYG (*Life Years Gained*) lub YLS (*Years Life Saved*) jako punkty końcowe. W ostatnim z 34 badań przeprowadzono zarówno CUA jak i CEA. W 30 badaniach wykorzystano model dynamiczny (uwzględniający pośrednią ochronę populacji po zastosowaniu szczepień p/HPV), w pozostałych czterech – statyczny (nie uwzględniający uzyskania odporności populacyjnej). W zakresie horyzontu czasowego analizy ekonomicznej, większość badań (tj. 27/34) przewidywała ocenę różnic miedzy wynikami i kosztami w okresie od 50 do 100 lat, celem opanowania chorób takich jak RSzM. Celem uogólnienia wyników włączonych badań przeprowadzono analizę wrażliwości w 33 badaniach. Poziom dochodu dla każdego kraju (z włączonych badań) ustalono na podstawie klasyfikacji Banku Światowego (*World Bank*). Produkt krajowy brutto (tj. PKB) per capita (podawany w US$) dla roku bazowego 2016 otrzymano z ww. Banku Światowego. Celem porównania wyników pochodzących z różnych badań, przedstawiono surowe wskaźniki efektywności kosztowej tj. inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) oraz współczynniki standaryzowane. Standaryzowaną efektywność kosztów oparto na zasadach przyjętych przez *WHO's Commission on Macroeconomic and Health* w zakresie rozpowszechnionych progów, zgodnie z którymi: ICER który był niższy niż jednokrotność PKB per capita interpretowano jako „*bardzo efektywną kosztowo*" interwencję, natomiast ICER niższy niż 3-krotność PKB per capita interpretowano jako „*efektywną kosztowo*" interwencję. W przypadku gdy ICER był równy lub wyższy niż 3-krotność PKB, interwencję określano jako „*nieopłacalną*". Autorzy przeglądu podkreślają, że gdy w badaniu podano własny próg opłacalności interwencji – interpretacja została zachowana ze względu na większe znaczenie lokalne niż ogólnie przyjęty próg WHO. Celem ułatwienia porównania między krajami, przeliczono lokalne waluty na US$ w roku bazowym a następnie zawyżone do wartości 2016 US$ przy pomocy wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI).

		Koszt dawki podawanej szczepionki wahał się od US$ 5,60 w krajach o niskim/średnim dochodzie do US$ 360 w państwach o wysokim dochodzie. **Ograniczenia włączonych badań:** • Ocena efektywności kosztów oparta o wskaźnik PKB, oparty o próg 1-3-krotności PKB/*per capita* może nie mieć przełożenia na wszystkie kraje ze względu na ich specyficzność i tym samym może mieć niewielkie znaczenie dla podejmowania decyzji na poziomie konkretnego kraju (różne progi PKB). Nie ma pewności czy przyjęty w analizie próg PKB rzeczywiście odzwierciedla Nie jest pewne, czy ten próg rzeczywiście odzwierciedla możliwość finansowe kraju lub społeczną gotowość do płacenia (*societal willingness to pay*) za dodatkowe korzyści zdrowotne. • Kolejnym ograniczeniem jest zastosowanie wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych adekwatnego dla USA (tj. US$ *Consumer Price Index*; CPI) zawyżając koszty do cen US$ dla wszystkich państw uwzględnionych w analizie. Należy mieć na uwadze, że stopa inflacji znacznie różni się w poszczególnych krajach, a wskaźnik CPI może przeszacować inflację. Dodatkowo, wskaźnik CPI nie jest odzwierciedleniem kosztów utrzymania każdego obywatela, a jedynie obrazuje zmiany cen wybranych dóbr konsumowanych w dużych ilościach przez ludność miejską. W związku z powyższym wskaźnik ten może nie odzwierciedlać całej sytuacji w danym państwie, zwłaszcza osób mieszkających na terenach wiejskich. • Niezależnie od ekonomicznego punktu widzenia w krajowych programach szczepień należy wziąć pod uwagę inne czynniki, jak np. dostępność budżetu, kwestie polityczne, wpływy kulturowe i dostępność personelu/pracowników ochrony zdrowia. • Większość włączonych do analizy badań została ufundowana przez koncerny farmaceutyczne zajmujące się produkcją szczepionek ochronnych m.in. p/HPV (21/34 badania). **Kluczowe wyniki i wnioski:** *Porównanie szczepionki dziewięciowalentnej z dwu- i czterowalentną* W trzech badaniach (*Drolet 2014, Kiatpongsan 2014, Boiron 2016*), stwierdzono, że szczepienie 9-walentną szczepionką p/HPV może być efektywne kosztowo w porównaniu z obecnymi szczepionkami dwu- i czterowalentną, przynajmniej w badanym przedziale cenowym. W państwach o wysokim dochodzie (tak jak Kanada, Austria) szczepienie p/HPV 9-val szczepionką było efektywne kosztowo jeśli dodatkowy koszt 9-val szczepionki w porównaniu do 4-val był mniejszy niż 23-47 dolary (US$). Podczas gdy dla państw o niskim/średnim dochodzie (jak np. Kenia czy Uganda), dodatkowy koszt 9-walentnej szczepionki nie mógł przekroczyć 8,4-9,8 dolarów (US$). W dwóch badaniach wskazano, że niezależnie od założeń dotyczących ochrony krzyżowej zastosowanie szczepień p/HPV szczepionką 9-val w populacji ogólnej było efektywne kosztowo (*Chesson, Markovitz 2016; Brisson 2016* – oszczędność kosztów jeśli dodatkowy koszt 9-val szczepionki był mniejszy niż 13$). Tylko w jednym badaniu (*Chesson 2016*) wskazano, że kontynuowanie szczepień p/HPV szczepionką 9-val w populacji dziewcząt 13-18 lat (gdy wcześniej zostały zaszczepione 4-val) jest nieopłacalne; ICER = 111 446 dolarów (US$). *Porównanie szczepień w populacji ogólnej do szczepień jedynie płci żeńskiej* W ośmiu badaniach stwierdzono, że zaszczepienie nastoletnich chłopców oprócz dziewcząt było efektywne kosztowo (*Bresse 2014* – ICER = US$ 16 120*; Chesson 2011* – ICER = US$ 45 126 przy 30% wyszczepialności; powyżej 75% - nieopłacalne*; Elbasha 2010* – ICER

		= US$ 28 784 - US$ 77 280*; Haeussler 2015* – ICER = US$ 14 268*; Kim 2007* – ICER = US$ 2 035,80 przy 50% wyszczepialności*; Laprise 2014* – ICER = US$ 93 248 przy 80% wyszczepialności*; Olsen 2015* – ICER = US$ 56 625 dla QALY przy 85% wyszczepialności *; Sharma 2016* – ICER = US$ 2 312 przy 90% wyszczepialności, dla państw o niskim/średnim dochodzie). W dwóch badaniach stwierdzono natomiast, że szczepienie chłopców jest nieopłacalne jeśli wyszczepialność w populacji dziewcząt przekracza 75% (*Chesson 2011*- ICER = US$ 200 887 przy wyszczepialności powyżej 75%; *Kim 2007* – ICER = US$ 21 820,50 przy wyszczepialności 90%*).* *Porównanie szczepień dla różnych roczników ze szczepieniami dla jednego rocznika* Wielokohortowe strategie szczepień płci żeńskiej były efektywne kosztowo w wieku 9 do 14 lat. Jednak zakres wartości granicznych, gdzie szczepienia nie były już opłacalne był bardzo zróżnicowany w zależności od badania. W 9 badaniach wywnioskowano, że szczepienia p/HPV były efektywne kosztowo aż do 24 r.ż., w trzech innych badaniach stwierdzono że do 25 r.ż., natomiast w innym badaniu stwierdzono, że nawet do 26 r.ż. kobiety. W jednym z badań dotyczącym populacji Wielkiej Brytanii (UK) wnioskowano, że szczepienia p/HPV do 24 r.ż. były tylko efektywne kosztowo w populacji kobiet przed ekspozycją na HPV (*Turner 2013*). **Podsumowanie:** Oczekuje się, że wyniki tego przeglądu z metaanalizą pomogą decydentom w opracowaniu zaleceń dotyczących programów szczepień p/HPV w momencie przejścia na 9-walentną szczepionkę lub włączenia do szczepienia nastoletnich chłopców lub też wydłużenia wieku szczepienia w przypadku populacji żeńskiej. Wykazano jednak, że szczepienie p/HPV chłopców jest nieopłacalne, gdy wyszczepialność dziewcząt w ww. zakresie przekracza 75%.
Suijkerbuijk, 2016[171]	**Cel:** ocena wpływu chorób niezwiązanych z RSzM (inne zakażenia HPV) na ICER szczepień ochronnych p/HPV w populacji przed okresem dojrzewania **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do 18 stycznia 2016 r. **Populacja:** osoby, które nie osiągnęły jeszcze wieku dojrzewania **Interwencja:** szczepienie p/HPV **Komparatory:** standardowa opieka (tj. brak szczepień) oraz porównanie szczepień ochronnych między sobą **Punkty końcowe:**	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: *PubMed, SciSearch, EMBASE, International Pharmaceutical Abstracts* (IPA), *BIOSISPreviews* oraz *Centre of Reviews and Dissemination* (CRD; *University of York*). Do przeglądu włączono pełne analizy ekonomiczne wszystkich szczepionek ochronnych p/HPV dla dziewcząt i chłopców, którzy nie osiągnęli jeszcze wieku dojrzewania. Za pełną ocenę ekonomiczną uznaje się dwie lub więcej strategii szczepień ochronnych porównywanych ze sobą lub ze standardową opieką w odniesieniu do kosztów i stosownych punktów końcowych. Badania efektywności kosztowej szczepień p/HPV w porównaniu do standardowej opieki obejmują co najmniej kraje uprzemysłowione prowadzące programy badań przesiewowych w kierunku RSzM. Włączone analizy musiały uwzględniać pomiar ICER oraz nawiązywać do przynajmniej jednego innego nowotworu związanego z HPV (oprócz RSzM). Włączono publikacje w j. angielskim. Z analizy wykluczono abstrakty konferencyjne, artykuły wstępne, listy oraz przeglądy. Niemniej jednak ww. przeglądy posłużyły do weryfikacji bibliografii celem odnalezienia dodatkowych badań nieuwzględnionych w ramach wyszukiwania systematycznego. Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono 18 analiz ekonomicznych z 403 odnalezionych publikacji. Pięć z nich dotyczyła populacji USA, trzy badania populacji kanadyjskiej, trzy następne –

[171] Suijkerbuijk, A. W., Donken, R., Lugnér, A. K., de Wit, G. A., Meijer, C. J., de Melker, H. E., & Bogaards, J. A. (2016). The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases. Expert review of vaccines, 16(4), 361-375.

	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER; *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) **Metodyka:** przegląd systematyczny analiz ekonomicznych (CUA, CEA, CBA)	Wielkiej Brytanii, kolejne dwie analizy – Nowej Zelandii oraz po jednej analizie z Austrii, Norwegii, Włoch, Danii i Holandii. Informacje uwzględnione w przeglądzie zostały wyodrębnione na podstawie 24-itemowej checklisty *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS; elementy które należy uwzględnić przy analizie ekonomicznej zaplanowanej interwencji zdrowotnej). Celem porównania kosztów i stosownych współczynników efektywności kosztowej (z różnymi jednostkami waluty i latami bazowymi) wykorzystano teorię parytetu siły nabywczej waluty (PPP wg OECD) implikując stabilność realnego kursu waluty obcej, w tym przypadku wartości Euro (€). Następnie zostały one ponownie przeliczone na wartości z 2014 r. za pomocą CPI zgodnego z *Statistics Netherlands.* Uśredniony współczynnik konwersji zamiany USD na Euro w 2014 r. wyniósł 0,83. **Ograniczenia włączonych badań:** • Włączone do przeglądu analizy ekonomiczne są silnie heterogeniczne. • Jak wskazują autorzy przeglądu, wiele badań w nim zawartych wskazuje na brak dostępnych krajowych danych na temat nowotworów dot. częstości występowania, kosztów i stosownych narzędzi. **Kluczowe wyniki i wnioski:** Siedemnaście (17) włączonych do przeglądu badań (*Bresse 2014, Burger 2014, Blakely 2014, Chesson 2011, Drolet 2014, Kim 2008, Kim 2009, Brisson 2013, Brisson 2016, Elbasha 2010, Haeussler 2015, Jit 2008, Jit 2011, Jit 2015, Laprise 2014, Olsen 2015, Pearson 2014*) dotyczyło szczepionki czterowalentnej [z czego 6 z nich porównywało szczepionkę 4-val z 2-val, a inne dwa badania dot. porównania 4-val z 9-val (*nonavalent vaccine*)]. Ostatnie badanie z włączonych 18 dotyczyło tylko szczepionki 2-val (*Luttjeboer 2013*). Badania te były silnie zróżnicowane pod względem stopnia przyjmowania szczepienia (do 20 do 100%) oraz zakładanego czasu ochrony (od 10 lat do końca życia). Wszystkie badania, oprócz jednego, przyjmowały skuteczność szczepień powyżej 95% u kobiet i niższą u mężczyzn (od 41-90%). Przyjęte ceny szczepionek uwzględnione w analizach wahały się od 63€ do 146€ za dawkę. Zgodnie z założonym celem przeglądu wykazano, że wartości ICER w analizach obejmujących wpływ innych niż RSzM chorób spowodowanych HPV były znacznie niższe niż w analizach obejmujących wyłącznie RSzM. W analizie *Bresse 2014* porównującej szczepienie grup niezależnie od ich płci do braku szczepienia – wskaźnik ICER zmniejszył się z 27 493€ (przy uwzględnieniu wpływu na RSzM) do 10 331€ za QALY uwzględniając różne jednostki chorobowe spowodowane HPV. W badaniu *Brisson 2016* stwierdzono natomiast, że strategie szczepień p/HPV szczepionką 9-val w porównaniu do 4-val powodowały oszczędność kosztów. Zaszczepienie niezależnie od płci szczepionką 9-val w porównaniu do zastosowania tej samej szczepionki tylko w populacji dziewcząt i zaszczepienia szczepionką 4-val chłopców skutkowało wartością ICER równą 129 814€ za QALY. W badaniach oceniających efektywność kosztu szczepień wyłącznie dla dziewcząt w porównaniu z brakiem szczepienia, wartość ICER wahała się od 10 406€ do 40 570€ za każdy uzyskany QALY [lub uniknięcia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością)], jeśli tylko RSzM został uwzględniony ze średnią 24 080€. W badaniach uwzględniających wpływ na wszystkie rozpoznane zakażenia HPV, odnotowane wartości ICER oscylowały między 3 006€ a 35 277€ za QALY (lub uniknięcie DALY), ze średnią 15 216€. Średnia wartość ICER dla szczepień p/HPV dziewcząt w porównaniu do nieszczepienia wynosiła 15 216€ za QALY przy włączeniu

		wszystkich chorób związanych z zakażeniem HPV oraz 24 080€ przy uwzględnieniu jedynie RSzM. Średnia wartość ICER programów szczepień niezależnie od płci w porównaniu do szczepień jedynie dziewcząt wynosiła 95 444€ za QALY przy włączeniu wszystkich chorób związanych z zakażeniem HPV oraz 180 823€ za QALY przy uwzględnieniu jedynie RSzM. Porównania miedzy badaniami wykazały, że średnie wartości ICER były 2,85 razy bardziej korzystne dla strategii szczepień p/HPV u dziewcząt [95%CI: 1,35:4,36] *vs* brak szczepień p/HPV oraz 3,95 razy korzystne dla szczepień w grupie neutralnej pod względem płci [95%CI: (-0,10);7,85] w porównaniu do szczepienia jedynie u dziewcząt. **Podsumowanie:** Uwzględnienie populacji niezależnie od płci w ramach szczepień ochronnych p/HPV, a tym samym zwrócenie uwagi na wszystkie możliwe choroby powodowane HPV (a nie jedynie RSzM) może znacząco wpłynąć na zmniejszenie wartości inkrementalnego współczynnika efektywności kosztowej (ICER = 95 444€ za QALY przy włączeniu wszystkich chorób związanych z zakażeniem HPV *vs* 180 823€/QALY tylko dla RSzM). ICER może znaleźć się poniżej akceptowalnych progów opłacalności interwencji, a tym samym decydenci mogą rozważyć poszerzenie grupy docelowej szczepień o populację chłopców.
Sinisgalli, 2015[172]	**Cel:** ocena efektywności kosztowej programów szczepień p/HPV poszerzonych o populację chłopców, biorąc pod uwagę nowe wskazania (np. redukcję do 2-dawkowego schematu szczepień dla osób poniżej 14 r.ż.) i zmniejszony koszt szczepionek **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od 2005 r. do 2015 r. **Populacja:** głównie chłopcy w 12 r.ż. **Interwencja:** program szczepień ochronnych p/HPV w populacji chłopców **Komparatory:** standardowy program szczepień ochronnych p/HPV w populacji dziewcząt **Punkty końcowe:** Koszt za QALY i LYG **Metodyka:** przegląd systematyczny analiz efektywności kosztu (CEA)	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: *PubMed*., ale przeprowadzono cztery strategie wyszukiwania w ww. bazie. Kryteria włączenia: analizy efektywności kosztu/analizy ekonomiczne w j. angielskim i j. włoskim, uwzgledniające programy szczepień rozszerzone o populację chłopców. Wszystkie odnalezione badania zostały przeanalizowane pod względem jakości metodologicznej przez czterech recenzentów. Ekstrakcji danych również dokonano przez ww. zespół. Wszelkie wątpliwości zostały rozwiązane w wyniku konsensusu autorów przeglądu. Ekstrakcja danych: w przeglądzie przedstawiono odpowiednie dane z każdego z włączonych badań, m.in. rodzaj modelowania, szczepionki, cena za dawkę i harmonogram szczepień, stopa dyskontowa, uczestnicy i wiek zaszczepienia/doszczepienia, skuteczność szczepionki, czas trwania nabytej ochrony, założenia dot. wyszczepialności, statusu badań przesiewowych, wyniki ekonomiczne – koszt za QALY, koszt za LYG i inne. Ostatecznie z 289 odnalezionych publikacji włączono 15 artykułów spełniających podstawowe kryteria włączenia do przeglądu. **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • Strategia wyszukiwania dowodów naukowych została przygotowana tylko w jednej bazie danych (*PubMed*). **Kluczowe wyniki i wnioski:** *Charakterystyka włączonych badań* Wszystkie włączone do przeglądu badania zostały opublikowane w latach 2007-2015 i większość z nich dotyczyła krajów o wysokim dochodzie (USA, UK, Australia etc.), podczas gdy dwa badania dot. populacji meksykańskiej i brazylijskiej (o średnim dochodzie; *Kim 2007, Insinga 2007*). Zastosowanie szczepionki p/HPV 2-val analizowane było w trzech badaniach (*Kim 2007, Kulasingam 2007, Zechmeister*

[172] Sinisgalli, E., Bellini, I., Indiani, L., Sala, A., Bechini, A., Bonanni, P., & Boccalini, S. (2015). HPV vaccination for boys? A systematic review of economic studies. *Epidemiol Prev*, *39*(4), 51-8.

		2009), pozostałe dot. szczepionki 4-val (n=12). Wiek populacji badanej wahał się od 9 do 26 r.ż., ale szczepienia najczęściej były podawane w 12 r.ż. Część badań rozważała doszczepianie kobiet i/lub mężczyzn w wieku 12-25 lat dodatkowo do powszechnego programu szczepień. We wszystkich badaniach zakładano trzydawkowy schemat podawania szczepionki p/HPV, oprócz analizy *Laprise 2014*, gdzie zastosowano również dwudawkowy schemat szczepień. Koszt jednej dawki szczepionki p/HPV wahał się od 110€ do 139€ oraz od 59$ do 133$ (USD). Zakładany wskaźnik wyszczepialności różnił się między badaniami od 20% (*Chesson 2011*, gdzie koszt za QALY wynosił 23 600$) do 90% (*Kim 2007*, gdzie odnotowano 136 910 I$ za QALY [I$ - dolary międzynarodowe]). *Kluczowe wyniki* Rozszerzenie programów szczepień p/HPV o populację chłopców było efektywne kosztowo w 53% (n=8) włączonych do analizy badań, lub potencjalnie efektywne kosztowo w 7% badań (n=1) włączonych do przeglądu. W sześciu pozostałych badaniach nie wykazano efektywności kosztowej wdrożenia ww. interwencji wśród chłopców. W ośmiu z ww. badań, gdzie rozszerzone szczepienia p/HPV dziewcząt o populację chłopców wykazały efektywność kosztową, koszt za QALY wahał się od 10 033€ (*Bresse 2014*, przy założeniu 65% pokrycia szczepieniami) do 81 700$ (USD; *Burger 2014*, przy założeniu 75% pokrycia szczepieniami), W badaniu *Chesson 2011* rozważając dodanie chłopców do programu szczepień p/HPV sugeruje się jego opłacalność, ale przy określonych założeniach, tj. wyszczepialność dziewcząt jest mniejsza niż 30%, a cena szczepionki za dawkę oscyluje w granicach 116$. Koszt za QALY wynosić wtedy będzie 23 600$ (USD). Jak wspomniano powyżej, w blisko 40% włączonych do przeglądu badań wdrożenie szczepień p/HPV wśród chłopców w ramach programu szczepień okazało się nieopłacalne. W badaniu *Laprise 2014* pokazano, że zastosowanie dwudawkowego schematu szczepień u dziewcząt i chłopców mogłoby być efektywne kosztowo jeśli koszt szczepionki dla chłopców zostałby zredukowany o ponad połowę. W analizie austriackiej z kolei (*Zechmeister 2009*) sugeruje się, że zaszczepienie chłopców trzema dawkami szczepionki 2-val przy cenie za dawkę - 110€ - może nie być opłacalne, jak również wtedy gdy ocena ekonomiczna ogranicza się jedynie do bezpośrednich korzyści związanych z zapobieganiem RSzM. W analizie Kim 2007, powszechne szczepienia nie okazały się być efektywne kosztowo w prewencji nowotworów związanych z zakażeniami HPV-16 i HPV-18 przy ograniczonym zakresie zasobów, chyba, że koszt jednej dawki szczepionki był znacznie niższy 50$ (USD), a wyszczepialność dziewcząt była poniżej 50%. Podobnie w analizie Pearson podkreślano, że szczepienia p/HPV chłopców mogą stać się efektywne kosztowo, jeśli w przyszłości osiągnie się bardzo niską cenę szczepionki (ok. 30$ [USD]) i niższe koszty administracyjne programu szczepień. Wysoka wyszczepialność dziewcząt (ok. 80%) determinowała brak efektywności kosztowej szczepień u płci męskiej. **Podsumowanie:** Wyniki danego przeglądu wskazują, że w wielu badaniach stwierdzono efektywność kosztową włączenia chłopców do powszechnych programów szczepień p/HPV. Koszt za QALY wahał się wtedy od 10 033€ (przy 65% wyszczepialności) do 81 700$ (przy 75% wyszczepialności). Odnaleziono również badania, gdzie ww. efektywność nie została potwierdzona. Na ich podstawie sugeruje się jednak, że rozszerzenie programów szczepień p/HPV o populację chłopców może być opłacalne w przyszłości, o ile zostanie zredukowany koszt dostępnych szczepionek a pokrycie szczepieniami populacji dziewcząt nie wzrośnie. Autorzy przeglądu podkreślają, że zmniejszenie schematu dawkowania szczepionek p/HPV do dwóch dawek oraz obniżka ceny jednej dawki

		szczepionki może przyczynić się do efektywności kosztowej szczepień zarówno w populacji nastoletnich chłopców, jak i dziewcząt.
Seto, 2012[173]	**Cel:** aktualizacja oceny efektywności kosztowej szczepień p/HPV wśród dziewcząt oraz rozpatrzenie opłacalności programów szczepień p/HPV rozszerzonych o populację chłopców **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od 1950 r. do 2010 r. **Populacja:** dziewczęta, chłopcy w wieku 12 lat **Interwencja:** program szczepień ochronnych p/HPV **Komparatory:** program badań przesiewowych w kierunku chorób szyjki macicy (skryning cytologiczny, testy HPV); brak szczepień p/HPV (*Kim 2010*) **Punkty końcowe:** Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER; *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), QALY i LYG **Metodyka:** przegląd systematyczny analiz efektywności kosztu (CEA)	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: MEDLINE (via Ovid), EMBASE oraz *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Kryteria włączenia: artykuły w j. angielskim oceniające inkrementalną efektywność kosztów szczepień p/HPV w porównaniu ze skryningiem cytologicznym. Kryteria wykluczenia: artykuły opublikowane do 2007 r. opisane w przeglądzie systematycznym – *Marra 2009*[174]; artykuły niebędące analizami ekonomicznymi (np. artykuły przeglądowe, komentarze, listy). Ocena jakości włączonych analiz do przeglądu została dokonana przez dwóch recenzentów, natomiast wszelkie niezgodności zostały rozwiązane w wyniku konsensusu zespołu badawczego. Ekstrakcja danych: Z każdego badania włączonego do analizy wyegzekwowano: typ zastosowanego modelu; perspektywę i horyzont czasowy; uwzględnione typy HPV; wiek szczepienia; założenia dot. wyszczepialności, przyjmowania szczepionki, jej skuteczności, czasu utrzymania odporności wywołanej szczepionką; koszty; założenia dot. redukcji liczby przypadków RSzM, zmniejszenia występowania zmian przednowotorowych, redukcji zakażeń HPV, redukcji występowania brodawek płciowych; inkrementalne koszty związane z programem szczepień, wskaźniki LYG (zyskane lata życia, *Life Years Gained*) i QALY (lata życia skorygowane jakością, *Quality Adjusted Life Years*) w wyniku wdrożenia programów szczepień. Do przeglądu włączono 29 badań, z czego 17 dotyczyło analizy efektywności kosztu z wykorzystaniem parametrów transmisji wirusa i kosztów związanych z RSzM i innymi chorobami szyjki macicy. Większość z nich dotyczyła szczepień p/HPV wśród nastoletnich dziewcząt w porównaniu do powszechnych badań cytologicznych (n=15), jedna analiza dot. szczepień p/HPV w grupie kobiet powyżej 35 r.ż., a ostatnia z 17 analiz uwzględniała zarówno szczepienia wśród dziewcząt, jak i chłopców. **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • Wyniki danego przeglądu należy traktować z ostrożnością, gdyż autorzy omawiają w nim punkty końcowe dla każdego z włączonych badań nie odnosząc się jednoznacznie do wyników skumulowanych. • Włączone analizy ekonomiczne były silnie heterogeniczne. **Kluczowe wyniki i wnioski:** *Charakterystyka włączonych badań* Wśród 29 włączonych badań, 18 analiz zostało wykonanych z perspektywy świadczeniodawcy, siedem z perspektywy społecznej, trzy badania uwzględniały obie perspektywy, a w jednym badanu nie podano informacji na ww. temat. Analiza w ujęciu statycznym została uwzględniona w 7 badaniach, model dynamiczny w 9 badaniach, a hybrydowy w dwóch badaniach. Włączone do przeglądu analizy dot. głównie zakażeń HPV typu 6, 11, 16 i 18. W większości badań (n=24) populacją docelową były dziewczynki w wieku 12 lat. 17 badań dotyczyło analizy efektywności kosztu z wykorzystaniem parametrów transmisji wirusa i kosztów związanych z RSzM i innymi chorobami

[173] Seto, K., Marra, F., Raymakers, A., & Marra, C. A. (2012). The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines. *Drugs*, *72*(5), 715-743.
[174] Marra, F., Cloutier, K., Oteng, B., Marra, C., & Ogilvie, G. (2009). Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine. *Pharmacoeconomics*, *27*(2), 127-147.

		szyjki macicy, pozostałych 12 uwzględniało punkty końcowe jakimi były inne choroby zależne od wirusa HPV (np. brodawki płciowe, nowotwory sromu, pochwy, prącia, odbytu, jamy ustnej). W czterech badaniach odniesiono się zarówno do szczepienia chłopców, jak i dziewcząt (*Jit 2008, Zechmeister 2009, Kim 2009, Elbasha 2010*), a jedno badanie dotyczyło populacji mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (MSM; *Kim 2010*). Zakładana wyszczepialność oscylowała w granicach 70-100%. Zakładany horyzont czasowy był dożywotni (n=15) lub 100-letni (n=6). Większość badań zakładała stopę dyskontową na poziomie 3% dla wszystkich kosztów i korzyści, w siedmiu badaniach stopa ta była wyższa niż 3%. Zakładana skuteczność szczepionki oscylowała w granicach 75-100%. Większość badań (n = 23) zakładała ochronę dożywotnią w wyniku szczepienia p/HPV, a cztery badania uwzględniały podanie dawki przypominającej w modelu. *Kluczowe wyniki* W 27 badaniach oceniono efektywności kosztową szczepień p/HPV u nastoletnich dziewcząt, a większość z nich wykorzystywała wcześniej opublikowane modele do oceny ww. efektywności szczepionki w krajach rozwijających się. W większości włączonych badań sugeruje się, że programy szczepień p/HPV są opłacalną interwencją wśród dorastających dziewcząt w porównaniu do programu badań przesiewowych lub braku ww. programu. Odnaleziono cztery analizy ekonomiczne oceniające wpływ damsko-męskich programów szczepień, jedno z nich dotyczyło punktów końcowych ściśle związanych z chorobami szyjki macicy, kolejne dotyczyło punktów końcowych w postaci chorób szyjki macicy i brodawek płciowych, inne dwa dotyczyły zarówno chorób szyjki macicy jak i innych chorób HPV-zależnych. W badaniu *Jit 2008* wskazano, że włączenie chłopców do programów szczepień p/HPV wiązało się z wartością ICER oscylującą między 113 846 funtów a 520 255 funtów (£) za QALY. W badaniu *Zechmeister 2009*, odnotowano wartości ICER w granicach 299 000 € - 311 000 € za LYG dla programów szczepień p/HPV uwzględniających populację dziewcząt i chłopców. Wyniki włączonych badań wskazywały na brak efektywności kosztowej uwzględnienia chłopców w rutynowych programach szczepień p/HPV. Oszacowania te potwierdziły wcześniejsze wnioskowanie pochodzące z przeglądu analiz ekonomicznych *Marra 2009*. Co więcej, nawet biorąc pod uwagę model dot. punktów końcowych jakimi są inne nowotwory niż RSzM, dane te sugerują, że jednoczesne szczepienie p/HPV dziewcząt i chłopców nie jest opłacalne. Opierając się na danych pochodzących z badania *Kim i Goldie 2008*, wartości ICER oscylowały w granicach 114 000 $ i 350 000 $ w zależności od punktów końcowych i skuteczności szczepionki. **Podsumowanie:** Odnalezione badania konsekwentnie pokazują, że szczepionki p/HPV mogą mieć istotny wpływ na epidemiologię zakażeń HPV. W wyniku wdrożenia rutynowych programów szczepień dla dziewcząt w wieku szkolnym oczekuje się znacznego spadku zapadalności na choroby zależne od HPV, redukcji zmian przedrakowych i występowania RSzM. W przedstawionych analizach ekonomicznych sugeruje się, że programy szczepień p/HPV dla nastoletnich dziewcząt są efektywne kosztowo, ale tylko w porównaniu z badaniami przesiewowymi w kierunku RSzM. W kilku badaniach wykazano, że włączenie chłopców do programu szczepień p/HPV skierowanego wyłącznie do nastoletnich dziewcząt nie było efektywne kosztowo i generalnie przekraczało tradycyjny próg opłacalności wynoszący 50 000$ za QALY (US). Z kolei, programy uwzględniające populację mężczyzn obarczoną wysokim ryzykiem zakażenia HPV, jak np. MSM, mogą stanowić potencjalny cel do rutynowych szczepień p/HPV, jednak niezbędne są dalsze badania w ww. zakresie przed wprowadzeniem tego typu zmian w zakresie polityki zdrowotnej.

Jeurissen, 2009[175]	**Cel:** ocena efektywności kosztowej szczepień p/HPV wśród dziewcząt i rozpatrzenie opłacalności innych strategii szczepień **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** od 2000 r. do 11 lipca 2008 r. **Populacja:** głównie dziewczęta w wieku 12 lat **Interwencja:** szczepienia ochronne p/HPV dodane do badań przesiewowych w kierunku RSzM **Komparatory:** brak szczepień p/HPV lub brak skryningu **Punkty końcowe:** Koszt za QALY, koszt za zaoszczędzone lata życia, inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER), wyniki analizy koszty-korzyści **Metodyka:** przegląd systematyczny analiz CEA, CUA, CBA	**Włączone badania:** Przeszukano bazy: MEDLINE, *Web of Science, Cochrane Library oraz Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*. Dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych publikacji. Kryteria włączenia: publikacje/analizy pierwotne (bez opinii eksperckich, artykułów w czasopismach lub przeglądów), opublikowane od 2000 r., w j. angielskim, francuskim, niemieckim lub holenderskim, analizy CEA, CBA, CUA. Kryteria wykluczenia: badania dot. krajów rozwijających się. Jakość metodologiczna włączonych badań została oceniona przy pomocy kwestionariusza Drummonda. Ostatecznie z 127 odnalezionych publikacji włączono 11 spełniających podstawowe kryteria włączenia w zakresie oceny wpływu ekonomicznego szczepień. ***Uwaga analityka:*** W analizie danego przeglądu odniesiono się jedynie do wpływ ekonomicznego szczepień p/HPV, nie uwzględniano wyników przeglądu dot. wpływu epidemiologicznego. **Ograniczenia przeglądu i włączonych badań:** • Bardzo mała liczba badań włączonych do przeglądu w zakresie analizy ekonomicznej szczepień. • Większość badań obejmowało wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (takie jak koszt szczepionki, koszt leczenia zmian CIN). Jedynie w niektórych z włączonych analiz odniesiono się do bezpośrednich kosztów niemedycznych np. czasu pacjenta czy kwestii transportu (*Goldie 2004, Goldhaber-Fiebert 2008*). Należy podkreślić, że w większości badań nie odniesiono się do kosztów pośrednich, które również mogą mieć znaczenie w aspekcie wpływu ekonomicznego szczepień. • Włączone badania były zasadniczo porównywalne pod względem jakości metodologicznej, chociaż odnotowano pewne różnice. Badania te w szczególności różniły się pytaniami badawczymi, gdzie albo skupiano się na różnych strategiach szczepień, albo uwzględnieniu oprócz szczepień p/HPV również badań przesiewowych w kierunku RSzM. **Kluczowe wyniki i wnioski:** *Charakterystyka włączonych badań* Włączone badania dotyczyły pięciu krajów rozwiniętych, tj. USA, Kanady, Francji, Izraela i Australii. W ośmiu badaniach na potrzeby analizy ekonomicznej zastosowano model kohortowy, w jednym model dynamiczny i w jednym hybrydowy. W badaniu *Chesson 2008* zastosowano modele kohortowy i dynamiczny, co umożliwiło sprawdzenie wpływu niezaszczepionej populacji na kwestię odporności zbiorowiskowej. Uwzględnione w przeglądzie analizy to analiza użyteczności kosztów (CUA; n=6), analiza efektywności kosztów (CEA; n=1) oraz uwzględnienie obu rodzajów analiz ekonomicznych w ramach jednej publikacji (CUA i CEA; n=4). Wyszczepialność we włączonych badaniach wahała się od 70 do 100%. Zakładana skuteczność szczepień wynosiła 75-100%. Horyzont czasowy przyjęty w analizach – dożywotni (n=8) lub 10-letni (n=3). Wszystkie koszty i korzyści były dyskontowane na poziomie 3%, z wyłączenie badań *Kulasingam 2007* – stopa dyskontowa 5% i *Bergeron 2008* – stopa dyskontowa 3,5% dla kosztów i 1,5% dla korzyści.

[175] Jeurissen, S., & Makar, A. (2009). Epidemiological and economic impact of human papillomavirus vaccines. *International Journal of Gynecological Cancer*, *19*(4), 761-771.

		Kluczowe wyniki: Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER), który skutkuje pozytywnym efektem zdrowotnym jest bardzo zróżnicowany we włączonych do analizy badaniach. Waha się od 2 964 $ do 188 000 $ (USD) za QALY w przypadku objęcia szczepieniami wyłącznie płci żeńskiej wraz ze skryningiem w kierunku RSzM. W badaniu *Goldie 2004* wspomina się nawet o ICER 4 863 000 $ za QALY, gdy szczepienie p/HPV zostaje połączone z corocznym skryningiem tzw. *Pap test* rozpoczynającym się w wieku 18 lat. W przypadku gdy wyszczepialność, skuteczność szczepionki, czas trwania i koszt dawki szczepionki są zróżnicowane, najgorszy i najlepszy scenariusz w wyniku analizy wrażliwości wskazuje odpowiednio na wartość ICER w wysokości 77 845$ za QALY oraz 16 325$ za QALY (*Kulasingam 2003*). W badaniu *Chesson 2008* zadeklarowano, że szczepienia p/HPV mogą być oszczędne kosztowo biorąc pod uwagę najlepszy scenariusz lub wynosić 122 976$ za QALY w najgorszym scenariuszu. Probabilistyczna analiza wrażliwości przeprowadzona w badaniu przez *Brisson 2007* sugerowała, że szczepienia są efektywne kosztowo w szerokim zakresie symulacji. W przeglądzie tym oprócz odnotowanego korzystnego wpływu szczepień p/HPV na epidemiologię schorzeń zależnych od ww. wirusa, zaobserwowano też ich efektywność kosztową. Wyniki sugerują, że szczepienia dziewcząt nienarażonych na ekspozycję HPV może być opłacalne, gdy model zakłada dożywotnie nabycie odporności (niezależnie od tego czy osiągnie ją w wyniku podania dawki przypominającej), a koszt szczepionki ulga zmniejszeniu. od tego, czy osiąga się ją przez dodanie dawki przypominającej), a cena szczepień spada. Zmniejszenie częstotliwości przesiewania i opóźnienie wystąpienia zwiększają opłacalność, ale należy je rozważyć w odniesieniu do skutków epidemiologicznych. Szczepienie chłopców nie jest efektywne kosztowo (ICER równy 442 039 $ za QALY zamiast 14 583 $ za QALY w przypadku szczepienia tylko dziewcząt [*Sanders i Taira 2003*]. **Podsumowanie:** Szczepionki p/HPV mogą obniżyć częstość występowania RSzM co najmniej o ok. połowę w stosunku do obecnej zapadalności. Interwencja ta może być opłacalna, jeśli zostanie utrzymana wysoka skuteczność szczepionki wraz z nabyciem długotrwałej odporności oraz obniżeniem kosztu dawki szczepionki p/HPV. Wartości ICER w zależności od badania wahały się od 2 964 $ do 188 000 $ (USD) za QALY w przypadku szczepień nastoletnich dziewcząt wraz z uwzględnieniem skryningu w kierunku RSzM. Rozszerzenie programów szczepień p/HPV o populację chłopców okazało się nieopłacalne.

6.4.1.1. Wyniki skuteczności

Pyt. kliniczne 1 – wpływ szczepień p/HPV na redukcję ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych (w szczególności RSzM) w populacji kobiet

- Szczepienia p/HPV chronią przed zmianami przedrakowymi szyjki macicy u młodych dziewcząt i kobiet, które zostały zaszczepione między 15 a 26 r.ż. Efekt ten jest większy dla zmian związanych z HPV-16 i HPV-18 (CIN2+ ze 164/10 tys. do 2/10 tys. kobiet; RR [95%CI] = 0,01 [0,00; 0,05] przy 23 676 uczestniczkach), aniżeli w odniesieniu do zmian spowodowanych jakimkolwiek innym typem HPV. Ochrona jest mniejsza, gdy część populacji jest już zakażona HPV (*dane naukowe o dużej pewności, Arbyn 2018*).

- Niezbędny jest jednak dłuższy okres obserwacji, celem oceny wpływu szczepień p/HPV na rozwój RSzM, a także na ocenę zdarzeń niepożądanych i ewentualnego wpływu na ciążę (*Arbyn 2018*).

- W odnalezionych badaniach typu *non-inferiority* (uwzględnionych w przeglądzie *D'Addario 2017*) wykazano, że szczepienia p/HPV w schemacie 2-dawkowym (z 6-miesięcznym odstępem czasowym

między dawkami) w populacji nastoletnich dziewcząt skutkowały nie gorszą odpowiedzią immunologiczną (mierzoną poprzez GMC lub seropozytywność w odniesieniu do typów 16 i 18 HPV) w porównaniu z wynikami uzyskanymi w populacji dorosłych kobiet szczepionych zgodnie ze standardowym 3-dawkowym schematem szczepień, w ciągu co najmniej 2-lat od podania pierwszej dawki (w krajach o wysokich średnich dochodach – wskaźnik GMC [95%CI] = 1,44 [1,04; 2,00]; I^2 = 94,2%; p = 0,00 dla HPV-16 oraz 1,52 [1,25; 1,84]; I^2 = 85,5%; p = 0,00 dla HPV-18). W analizie porównawczej dwóch różnych schematów 2-dawkowych, wykazano wzrost wartości GMC wraz z wydłużaniem się interwałów czasowych między dawkami (*D'Addario 2017*).

- Z kolei, w przeglądzie *Donken 2015* stwierdzono, że pomimo istotnych korzyści wynikających ze stosowania 2-dawkowego schematu szczepień p/HPV, konieczne jest wykonanie dalszych badań w zakresie kinetyki, czasu trwania i jakości odpowiedzi immunologicznej oraz ewentualnej skuteczności szczepień w osiąganiu klinicznych punktów końcowych.

- Metaanaliza *Mousavi 2017* wykazała, że szczepionki 2-walentna (p/HPV-16, -18) oraz 4-walentna (p/HPV-16, -18, -6, -11) są wysoce efektywne w prewencji RSzM. Zgodnie z założeniem, że 50% przypadków RSzM wywoływanych jest przez infekcję HPV-16, szczepionka 2-walentna p/HPV może chronić przed występowaniem zmian CIN-2-3 oraz RSzM wywoływanymi przez HPV-16.

- Autorzy przeglądu *Di Mario 2015* wskazują, że w odniesieniu do populacji *TVC-naïve* (tj. kobiet seronegatywnych wobec HPV typu 16 i 18 i z negatywnym wynikiem HPV DNA w kierunku 14 onkogennych typów wirusa), szczepionka 2-walentna p/HPV wykazuje wyższą efektywność niż szczepionka 4-walentna w zakresie zmian przedrakowych (CIN2+ i CIN3+). Wśród kobiet już zainfekowanych korzyści z zaszczepienia wydają się być znikome. Efektywność eksperymentalna w całkowitej populacji zaszczepionych kobiet (TVC) była znacznie niższa. Nie odnaleziono wystarczających danych w odniesieniu do zmian AIS.

- Dostępne na rynku szczepionki p/HPV charakteryzują się udowodnioną skutecznością w zapobieganiu zmianom CIN2+ związanym z HPV-16 (RR[95%CI] = 0,45 [0,38; 0,54]) i HPV-18 (RR[95%CI] = 0,14 [0,08; 0,25]) oraz wykazują ochronę krzyżową przeciwko HPV-31, 33, 45, 52, 58 (RR[95%CI] = 0,79 [0,68; 0,93]), różnice pomiędzy grupami istotne statystycznie na korzyść szczepionek względem placebo). Skuteczność szczepionek p/HPV w długim okresie obserwacji nie została jeszcze w pełni potwierdzona (*Rey-Ares 2012*). Podobnie w przeglądzie *Lu 2011* stwierdzono, że szczepionki p/HPV są skuteczne w prewencji CIN2+ spowodowanych HPV-16 (RR[95%CI] = 0,47 [0,36; 0,61] dla populacji ITT tj. wszystkie randomizowane osoby lub osoby, które otrzymały minimum 1 dawkę szczepienia, bez względu na status HPV, oraz RR[95%CI] = 0,04 [0,01; 0,11] dla populacji PP tj. osoby seronegatywne i HPV DNA negatywne, które otrzymały 3 dawki szczepienia). Analogiczne wyniki dla HPV-18 wynosiły odpowiednio - RR[95%CI] = 0,16 [0,08; 0,34] oraz RR[95%CI] = 0,10 [0,03; 0,38]. Szczepionki okazały się też skuteczne w zapobieganiu zmianom stopnia CIN1+ oraz przetrwałym infekcjom związanym z HPV-16 lub 18 (*Lu 2011*).

- W wyniku metaanalizy RCT - *Couto 2014* - stwierdzono wartość graniczną w odniesieniu do ochronnego wpływu szczepień uzupełniających p/HPV na występowanie zmian CIN2+ (skumulowane RR [95%CI] = 0,80 [0,62; 1,02]) dla 4-letniego okresu obserwacji. Szczepienia uzupełniające p/HPV wiązały się również z redukcją występowania zmian VIN2+ oraz VaIN2+ oraz kłykcin kończystych. Jednak długoterminowe efekty zaszczepienia oraz ich wpływ na zachorowalność i umieralność z powodu RSzM pozostają niejasne.

- Z kolei, w zaszczepionej populacji kobiet z wcześniejszą ekspozycją na HPV nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji występowania zmian CIN3+, VIN2-3 lub VaIN2-3 w porównaniu z grupą kontrolną (*Miltz 2014*).

- Skuteczność szczepionki *Cervarix*® w zapobieganiu zmianom patologicznym szyjki macicy, pochwy, sromu i okolic odbytu wynosiła względem placebo 93% (OR [95%CI] = 0,07 [0,04; 0,14]). W przypadku szczepionki *Silgard*®/*Gardasil*® wynosiła ona 62% (OR [95%CI] = 0,38 [0,26; 0,57]). Obserwowano tu jednak duży stopień heterogeniczności włączonych badań. Obie szczepionki zmniejszały ryzyko przetrwałej infekcji (*Medeiros 2009*).

- Szczepionka 2-walentna p/HPV powoduje wytworzenie skuteczniejszej i szerszej ochrony krzyżowej wobec typów HPV-31, -33 i -45 niż szczepionka 4-walentna. Wydaje się jednak, że ochrona krzyżowa wobec przetrwałego zakażenia HPV-31 i -45 stopniowo zanika wraz z upływem czasu po podaniu szczepionki 2-walentnej, dlatego jednoznaczne wnioski będzie można wyciągnąć po przeprowadzeniu dalszych badań z dłuższym okresem obserwacji (*Malagón 2012*).

- Odnalezione badania konsekwentnie pokazują, że szczepionki p/HPV mogą mieć istotny wpływ na epidemiologię zakażeń HPV (*Seto 2012*). W wyniku wdrożenia rutynowych programów szczepień dla dziewcząt w wieku szkolnym oczekuje się znacznego spadku zapadalności na choroby zależne od HPV, redukcji zmian przedrakowych i występowania RSzM.

Pyt. kliniczne 2 – wpływ szczepień p/HPV dziewcząt/chłopców na redukcję ryzyka wystąpienia zakażeń HPV w populacji ogólnej

- Powszechne stosowanie bezpiecznych i skutecznych programów profilaktycznych w zakresie szczepień p/HPV, skierowanych do populacji dziewcząt i chłopców przed inicjacją seksualną, może wpłynąć na znaczne zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób HPV-zależnych. Zapewnienie wysokiego poziomu wyszczepialności w odpowiednich populacjach może wpłynąć na znaczny rozwój zdrowia publicznego na świecie (*Garland 2016*).

- Wysoką efektywnością praktyczną charakteryzowały się szczepienia p/HPV realizowane w grupach mężczyzn przed ekspozycją na HPV (*HPV-naïve*). Potwierdza to rekomendacje w zakresie szczepień chłopców przed rozpoczęciem aktywności seksualnej w celu uzyskania optymalnej ochrony przed zakażeniem (*Harder 2018*).

- Szczepionka 4-walentna p/HPV jest skuteczna w prewencji kłykcin kończystych zarówno wśród mężczyzn, jak i wśród kobiet (*Tejada 2017*; RR [95%CI] = 0,38 [0,32; 0,45], I^2=0% dla analizy ITT).

- Odnalezione modele prognostyczne wskazują, że szczepienia p/HPV będą mieć istotne znaczenie dla nabycia odporności populacyjnej, prowadzące do znacznego i długotrwałego zmniejszenia zakażeń p/HPV i powiązanych z nimi chorób u nieuodpornionych kobiet i mężczyzn. Efekty ww. odporności przewidywane są nawet przy wyszczepialności 20% i są większe dla HPV-18, -6 i -11 niż dla HPV-16. Eliminacja zakażeń HPV-16, -18, -6 i -11 jest możliwa, jeśli osiągnie się wyszczepialność na poziomie 80%, zarówno u dziewcząt, jak i chłopców, i jeśli zostanie utrzymana wysoka skuteczność szczepionki p/HPV (*Brisson 2016*).

- Wyniki metaanalizy 20 badań (*Drolet 2015*) obejmujących 140 milionów osobolat w krajach, w których szczepieniami objęto ponad 50% dziewcząt, wskazują, że częstość zakażeń HPV-16 i -18 zmniejszyła się o 64% (RR [95%CI] = 0,36 [0,25; 0,53]). Zmniejszyło się też ryzyko zakażenia HPV-31, -33 i -45 (RR [95%CI] = 0,72, [0,54; 0,96]), co sugeruje ochronę krzyżową. Częstość występowania brodawek okolicy anogenitalnej u dziewcząt w wieku 13-19 lat zmniejszyła się o 61% (RR [95%CI] = 0,39 [0,22; 0,71]). Odnotowano też zmniejszenie zapadalności na kłykciny u mężczyzn poniżej 20 r.ż. (RR [95%CI] = 0,66 [0,47; 0,91]) oraz u kobiet w wieku 20-39 lat (RR [95%CI] = 0,68 [0,51; 0,89]), co wskazuje na wytworzenie odporności populacyjnej (stadnej).

- Nie ma dowodów na to, że ochrona w wyniku szczepień p/HPV-16 i HPV-18 spada dla długoterminowego okresu obserwacji (*Deleré 2014*). Jednakże dowody na utrzymanie się efektu szczepień p/HPV w okresie krótkoterminowym są lepszej jakości niż dot. długiego okresu obserwacji (powyżej 5 lat). W okresie obserwacji poniżej 5 lat, skuteczność szczepień p/HPV utrzymywała się na poziomie 83% dla prewencji zakażeń HPV, 90% dla przetrwałych zakażeń HPV oraz 84% i 94% dla CIN2+ i CIN3+. W zakresie długoterminowej obserwacji (powyżej 5 lat) włączone badania były silnie heterogeniczne, skuteczność szczepień p/HPV utrzymywała się na poziomie 94% (prewencja zakażeń HPV) i 95% (prewencja przetrwałych zakażeń HPV).

- Wyniki raportu HTA (*La Torre 2010*) przedstawiają, że szczepionki Cervarix® i Silgard®/Gardasil® istotnie zmniejszały ryzyko przewlekłej infekcji wirusem HPV-16 (RR [95%CI] = 0,13 [0,09; 0,20]) oraz wirusem HPV-18 (RR [95%CI] = 0,22 [0,13; 0,38]).

Pyt. kliniczne 3 – wpływ edukacji zdrowotnej nt. zakażeń HPV i szczepień p/HPV na wyszczepialność populacji docelowej oraz zwiększenie świadomości dziewcząt/chłopców i ich rodziców/opiekunów prawnych nt. ww. problemu

- Wraz z zastosowaniem dodatkowych interwencji przypominających o szczepieniach p/HPV w populacji zaszczepionej pierwszą dawką szczepionki (edukacja/przypomnienia) w porównaniu do standardowej opieki rósł wskaźnik ukończenia pełnego schematu szczepień (*Kang 2018*). Istotną rolę w utrzymaniu ww. schematu pełnią rodzice/opiekunowie prawni potencjalnych uczestników. Podobnie w przeglądzie *Francis 2017* stwierdzono, że rozpoczęcie i ukończenie cyklu szczepień p/HPV raportowano częściej w grupach, w których stosowano interwencje oparte o technologie komunikacyjne (jak np. filmy interaktywne, przypomnienia/wiadomości tekstowe, połączenia telefoniczne) w porównaniu z grupami kontrolnymi.

- Zarówno nastolatkowie jak i ich rodzice mają ograniczoną świadomość i wiedzę w zakresie zakażeń HPV oraz szczepień. Zaleca się wspieranie działań w zakresie edukacji seksualnej realizowanej w warunkach szkolnych, w tym dotyczącej zakażeń HPV oraz promocji szczepień (*Loke 2017, Walling 2016*). Wyniki przeglądu *Coles 2014* również podkreślają istotność edukacji zdrowotnej dot. samej immunizacji, ale i zakażeń/chorób spowodowanych HPV (jasne komunikaty, edukacja w ramach szkolnych programów szczepień). Wskazano też na potrzebę pogłębienia wiedzy w ww. zakresie nie tylko wśród nastolatków, ale i pielęgniarek, nauczycieli, rodziców/opiekunów prawnych, co umożliwiłoby podjęcie świadomej decyzji nt. przyjmowania szczepionki p/HPV.

- Wiele dziewcząt i ich rodziców nie otrzymuje wystarczającej informacji nt. problematyki zakażeń HPV oraz profilaktyki pierwotnej. Sytuacja ta wpływa na podejmowanie świadomych wyborów dot. szczepień p/HPV i może mieć istotne znaczenie w przyszłości, w wykrywaniu RSzM (*Hendry 2013*).

- Wyniki metaanalizy *Fisher 2013* wskazują, że istnieją różnice w zakresie zainteresowania szczepieniami p/HPV w zależności od pochodzenia etnicznego. Młode kobiety rasy czarnej wykazywały mniejsze zainteresowanie szczepieniem p/HPV w porównaniu do podobnej grupy kobiet rasy kaukaskiej (OR [95%CI] = 0,89 [0,82; 0,97]). Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic w zakresie chęci poddania się szczepieniom w zależności od dochodu gospodarstwa domowego lub wykształcenia opiekunów prawnych populacji możliwej do zaszczepienia (*Fisher 2013*).

- Akceptacja szczepień p/HPV wśród rodziców i ich dzieci wzrasta znacząco, gdy szczepionka jest rekomendowana przez lekarza, natomiast wielu rodziców chętnie zgodzi się na zaszczepienie dzieci pod warunkiem, że koszt szczepienia zostanie pokryty ze środków publicznych (*Chan 2012*). Wśród głównych obaw nt. szczepienia p/HPV, rodzice wskazują działania niepożądane (*Radistic 2017, Chan 2012*), jak również wzmaganie rozwiązłości seksualnej i stygmatyzację (*Chan 2012*).

- Z kolei wyniki przeglądu *Kasting 2016*, jak i *Madhivanan 2016* wskazują, że nie odnaleziono dowodów na podejmowanie bardziej ryzykownych zachowań seksualnych (duża liczba partnerów seksualnych, inicjacja seksualna w młodszym wieku, zmniejszone stosowanie antykoncepcji – zarówno prezerwatyw, jak i antykoncepcji hormonalnej) lub wyższych wskaźników w zakresie zachorowalności na zakażenia przenoszone drogą płciową, większej liczby ciąż, aborcji wśród osób zaszczepionych p/HPV. W przeglądzie *Kasting 2016* potwierdzono natomiast, że u osób zaszczepionych w porównaniu z niezaszczepionymi, istniało mniejsze prawdopodobieństwo podejmowania stosunków płciowych bez użycia prezerwatywy (OR [95%CI] = 0,5 [0,4; 0,6]) oraz braku stosowania jakiejkolwiek formy antykoncepcji (OR [95%CI] = 0,27 [0,15; 0,48]). W przypadku osób niezaszczepionych stwierdzono wyższe wskaźniki występowania chlamydii (OR [95%CI] = 2,3 [1,06; 5,00]).

- Skuteczność oraz rodzaj stosowanych interwencji mających na celu zwiększenie poziomu wyszczepialności p/HPV zależy od wielu czynników, np. finansowych czy logistycznych (*Niccolai 2015*). *Fu 2014* zaznacza, że brak jest silnych dowodów pozwalających na wskazanie specyficznej interwencji edukacyjnej rekomendowanej do powszechnej implementacji w zakresie zwiększenia akceptacji szczepień p/HPV. Autorzy przeglądu *Chan 2012* wskazują, że akceptację szczepień p/HPV i tym samym wyszczepialność podnoszą: przychylność partnera, RSzM w wywiadzie rodzinnym, niskie dochody, młodszy wiek oraz uzależnienie od palenia tytoniu.

- Programy szczepionkowe powinny skupiać się na zmniejszaniu różnic poziomu wyszczepialności między grupami etnicznymi/rasowymi, jednocześnie oferując dostęp do wiarygodnych źródeł informacji, jak i świadczeniodawcy (*Kessels 2012*). Podobnie w przeglądach *Loke 2017, Walling 2016, Coles 2014*, wskazuje się, że szkolne programy szczepionkowe mają pozytywny wpływ na wzrost wyszczepialności.
- Wskazuje się na potrzebę przeprowadzenia kampanii informacyjnych/edukacyjnych ukierunkowanych na uzupełnienie braków w zakresie wiedzy dot. ryzyka infekcji HPV oraz konsekwencji związanych ze szczepieniem (w tym dot. konsekwencji klinicznych tj. profilaktyki kłykcin i RSzM, skuteczności oraz bezpieczeństwa szczepień). Strategie powinny także skupiać się na redukcji ryzyka stygmatyzacji kobiet w związku z przeprowadzonym szczepieniem oraz podkreślać znaczenie wsparcia ze strony partnerów oraz rodziny w podejmowaniu decyzji o poddaniu się szczepieniu (*Young 2010*).

6.4.1.2. Wyniki bezpieczeństwa

- Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem p/HPV (*Arbyn 2018*).
- Nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) w trakcie ciąży – w tym zakresie potrzebne są dalsze badania (*Arbyn 2018*). Brak jest wystarczających danych co do ryzyka poronienia i urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi w wyniku zaszczepienia p/HPV.
- Wyniki metaanalizy *Costa 2017* wskazują, że 9-walentna szczepionka p/HPV jest równie bezpieczna w populacji kobiet, co szczepionka 4-walentna. Autorzy zaznaczają jednak, że przełożenie uzyskanych w ramach metaanalizy wyników na inne populacje, np. mężczyzn jest niemożliwe, ze względu na niewielką liczbę włączonych badań przeprowadzanych wyłącznie w populacji kobiet.
- Szczepienia p/HPV (zarówno szczepionką 2-walentną i 4-walentną) charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa (*Setiawan 2016, Coelho 2015, Sangar 2015, Rey-Ares 2012, Lu 2011*), przy nieznacznie wyższym ryzyku wystąpienia NOP w porównaniu do grupy kontrolnej (*Setiawan 2016, Coelho 2015, Sangar 2015*). Wśród najczęstszych NOP wymieniano opuchliznę w miejscu wstrzyknięcia szczepionki, bóle stawów w zakresie zmian ogólnoustrojowych (*Setiawan 2016*), ból, rumień i obrzęk oraz gorączkę (działanie ogólnoustrojowe; *Coelho 2015,* ból głowy - *Sangar 2015*).
- Z kolei, metaanaliza *Ogawa 2017* wskazuje, że szczepienia p/HPV charakteryzują się znacząco wyższym ryzykiem wystąpienia NOP w miejscu wkłucia w porównaniu z placebo lub innymi szczepieniami (p/WZW A i B), ale też, że nie ma różnicy w zakresie występowania spodziewanych, miejscowych NOP między szczepionkami 2- i 4-walentnymi. Większość NOP, ustępowała po pewnym czasie.
- W przeglądzie systematycznym RCT oraz metaanalizie *Couto 2014* oceniano potencjalny wpływ zdrowotny szczepień uzupełniających p/HPV w populacji dziewcząt w wieku 16 lat lub starszych. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich NOP w populacji szczepionej w porównaniu z niezaszczepioną (skumulowane RR[95%CI] = 0,99 [0,91; 1,08]).
- W przeglądzie *Medeiros 2009*, w grupie osób przyjmujących *Cervarix*® (szczepionkę 2-walentną) obserwowano więcej NOP ogółem, niż w grupie placebo (OR [95%CI] = 1,35 [1,05; 1,73]). W przypadku szczepionki *Silgard*®/*Gardasil*® nie obserwowano istotnej różnicy odnośnie zdarzeń niepożądanych między grupami (OR [95%CI] = 1,16 [0,94; 1,43]).
- Szczepionki p/HPV znacząco stymulowały poziom przeciwciał specyficznych wobec HPV-16 (RR [95%CI] = 8,60 [6,95; 10,64]) oraz wobec HPV-18 (RR [95%CI] = 8,13 [5,96; 11,11]) w połączonych populacjach, zarówno zakażonych jak i niezakażonych HPV w momencie rozpoczęcia badania (*Setiawan 2016*).
- Wyniki przeglądu *Coelho 2015* sugerują, że wysoka immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki 4-walentnej p/HPV określają korzystny stosunek korzyści do ryzyka, a szczepienia stanowią właściwą strategię w zapobieganiu zakażeniom HPV czy RSzM.

6.4.2. Wyniki włączonych badań pierwotnych

6.4.2.1. Wyniki skuteczności

Pyt. kliniczne 1 – wpływ szczepień p/HPV na redukcję ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych (w szczególności RSzM) w populacji kobiet

- W publikacji RCT Wei 2018 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowi wystąpienie co najmniej jednego ze stanów: trwające co najmniej 6 miesięcy infekcje HPV, zewnętrzne zmiany narządów płciowych i choroba szyjki macicy. Porównywane jest działanie czterowalentnej szczepionki qHPV z placebo. Efektywność eksperymentalna w strategii analizy zgodnej z protokołem (per-protocol efficacy) dla ochrony przed CIN1+ oraz CIN2+ powiązanych z HPV o typach zawartych w szczepionce wyniosła odpowiednio % [95%CI] = 100 [70,9;100] i 100 [32,2;100]. Efektywność eksperymentalna w redukowaniu przypadków nieprawidłowości w cytologii szyjki macicy dla typów HPV 6, 11, 16 i 18 wyniosła % [95%CI] = 94 [81,5;98,8].

- W badaniu RCT Huh 2017 efektywność eksperymentalna w strategii analizy zgodnej z protokołem (ang. per protocol efficacy) szczepionka dziewięciowalentna (9vHPV) w porównaniu ze szczepionką czterowalentną (qHPV) w punktach końcowych w postaci choroby wysokiego stopnia szyjki macicy, sromu i pochwy odnoszących się do HPV typów 31, 33, 45, 52 i 58 osiągnęła wartość % [95%CI] = 97,4 [85,0;99,9] (p<0,0001) i odnotowano 0,5 przypadka na 10 000 osobolat dla 9vHPV oraz 19,0 przypadków na 10 000 osobolat dla qHPV. W rozłożeniu na poszczególne składowe wyniki prezentują się następująco: 97,1 [83,5;99,9] dla choroby szyjki macicy wysokiego stopnia (0,5 względem 18,1 przypadków na 10 000 osobolat), 96,0 [94,6;97,1] dla przewlekłej infekcji trwającej sześć miesięcy (21,5 względem 538,8 przypadków na 10 000 osobolat) oraz 96,7 [95,1-97,9] dla przewlekłej infekcji trwającej 12 miesięcy (12,1 względem 366,2 przypadków na 10 000 osobolat). Efektywność eksperymentalna dla punktów końcowych w postaci CIN3, gruczolakoraka in situ lub raka szyjki macicy powiązanych z typami HPV w szczepionkach wyniosła % [95%CI] = 100 [39,4;100] (0,0 względem 3,6 przypadków na 10 000 osobolat).

Pyt. kliniczne 2 – wpływ szczepień p/HPV dziewcząt/chłopców na redukcję ryzyka wystąpienia zakażeń HPV w populacji ogólnej

- W badaniu RCT *Mikamo 2019* wyznaczano efektywność kliniczną szczepionki qHPV w porównaniu z placebo. W przypadku połączonej zapadalności na uporczywe zakażenia HPV typów 6, 11, 16 i 18 otrzymano wynik % [95%CI] = 85,9 [52,7;97,3] (p<0,001). W grupie zaszczepionej nie odnotowano przypadków zewnętrznych zmian narządów płciowych powiązanych z HPV typów 6, 11, 16 i 18, natomiast w grupie kontrolnej (placebo) odnotowano dwa takie przypadki. Efektywność kliniczna przeciwko połączonej zapadalności na przewlekłe infekcje oraz zmiany zewnętrzne narządów płciowych ma wartość 86,5 [55,2;97,4] (p<0,001). Efektywność kliniczna w populacji zgodnej z protokołem (per protocol efficacy) dla wewnątrzodbytniczej uporczywej infekcji została wyliczona na 100 [49,3;100] (0 przypadków w grupie badanej i 9 w grupie kontrolnej).

Pyt. kliniczne 3 – wpływ edukacji zdrowotnej nt. zakażeń HPV i szczepień p/HPV na wyszczepialność populacji docelowej oraz zwiększenie świadomości dziewcząt/chłopców i ich rodziców/opiekunów prawnych nt. ww. problemu

- W badaniu RCT *Tull 2018* interwencja polegała na wysłaniu SMS do rodziców w celu zwiększenia odsetka dzieci w wieku 12-13 lat (klasa 7 w australijskim systemie kształcenia), które osiągnęły punkt końcowy w postaci zaszczepienia przeciwko HPV w ramach prowadzonego w szkole programu szczepień przeciwko HPV. Przygotowano dwie wiadomości o częściowo różnych treściach – w grupie A zamieszczono zdanie motywujące, zaś w grupie B zdanie zachęcające do zaplanowanie dnia z uwzględnieniem czasu szczepienia. Trzecią grupą była kontrola, która nie otrzymała żadnej wiadomości. Spośród wszystkich uczniów 85,71% zaszczepiło się przeciwko HPV. W grupie A (zdanie motywujące) odsetek osób zaszczepionych wyniósł 88,35% (więcej o 2,64%), zaś w grupie B 89,00% (więcej o 3,29%). Analiza statystyczna nie wykazała istotnej różnicy między wpływem treści wiadomości na liczbę zaszczepionych osób, jednak potwierdziła z p=0,16 różnicę między wysłaniem i brakiem SMS na korzyść interwencji.

- W badaniu RCT *Zimet 2018* rozszerzono stosowany w przychodniach system wymiany informacji o funkcję przypominania pracownikom służby zdrowia o możliwości zaszczepienia nastoletnich pacjentów w wieku 11-13 lat, którzy wcześniej nie otrzymali szczepionki przeciwko HPV. System przewidywał dwa warianty komunikatów: lista szczepionek (grupa A) oraz lista szczepionek uzupełniona o krótki tekst opisujący zalety przyjęcia każdej z nich (grupa B). Kontrolę stanowił brak dodatkowego komunikatu (grupa C). W grupie B podano pierwszą dawkę szczepionki u 17% więcej dzieci względem kontroli (różnica istotna statystycznie), zaś w grupie A o 14% (różnica nie była istotna statystycznie; brak istotności mógł wynikać ze zbyt małej próby, co obniżyło moc testu). Po przyjęciu pierwszej dawki drugą dawkę przyjęło w każdej z grup 80-81% osób co sugeruje, że informowanie pracowników służby zdrowia odgrywa rolę tylko przy pierwszej dawce.

- W badaniu RCT*Pot 2017* analizowano wpływ edukacji przez interaktywną stronę internetową skierowaną do matek dwunastoletnich córek na poziom wyszczepialności dziecka. W grupie kontrolnej zaszczepionych zostało 72,71% dziewczynek, zaś w grupie badanej 73,17% (o 0,46% więcej niż w grupie badanej).

- W badaniu RCT *Dixon 2019* w ramach działań edukacyjnych prezentowano w czasie wizyty w przychodni na tablecie krótki film, w którym przedstawiono treści zachęcające do szczepienia przeciwko HPV. Pośród 141 osób, które obejrzały film zaszczepiło się 110 (78,0%). W grupie kontrolnej (brak interwencji) zaszczepiło się 768 osób na 1455 (52,8%). Wartość ilorazu szans wynosi OR [95%CI] = 3,07 [1,47;6,42] (p=0,003), co oznacza wysoką efektywność eksperymentalną interwencji względem kontroli.

- W badaniu RCT *Dempsey 2018* schemat postępowania oparł się o założenie, że rekomendacja ze strony personelu medycznego odgrywa kluczową rolę w podjęciu decyzji o skorzystaniu ze szczepienia przeciwko HPV. W ramach interwencji wyposażono lekarzy w narzędzia, które miały pomóc w zwiększaniu odsetka zaszczepionych osób: strona internetowa zawierająca materiały edukacyjne, zestaw fotografii obrazujących skutki infekcji HPV, trwające 2,5h warsztaty z praktycznym treningiem prowadzenia rozmów z pacjentami, karta z faktami na temat HPV, materiały wspomagające podejmowanie decyzji odnośnie zaszczepienia przeciwko HPV. Wyniki przeprowadzonych przez badaczy ankiet pokazują, że lekarze najczęściej deklarowali korzystanie z praktycznych umiejętności prowadzenia rozmów z pacjentami zdobytych w czasie warsztatów (72,2-90,0%) oraz z kart z faktami na temat HPV (51,5-84,4%). Wpływ tych działań na punkt końcowy w postaci zaszczepienia był następujący: w grupie badanej wzrost o 11,3%, zaś w grupie kontrolnej wzrost o 1,8%. W wyniku przeprowadzonej wieloczynnikowej interwencji odnotowano w grupie badanej w odniesieniu do grupy kontrolnej większy o 9,5% wzrost poziomu wyszczepialności (p<0,001).

- Wśród interwencji skutecznie zwiększających poziom wyszczepialności przeciwko HPV odnalezione dowody naukowe wskazują na:

    - Istotną rolę personelu medycznego przy podejmowaniu decyzji odnośnie zaszczepienia przeciwko HPV (RCT *Zimet 2018*, RCT *Dempsey 2018*). Dodatkowo zaobserwowano preferencję lekarzy do wykorzystania spośród zaproponowanych narzędzi: umiejętności prowadzenia rozmów z pacjentami nabytych w czasie warsztatów praktycznych oraz dostęp do kart z faktami na temat HPV (RCT *Dempsey 2018*).

    - Skuteczność w zwiększaniu wyszczepialności prezentowania krótkich komunikatów filmowych zachęcających do szczepienia, prezentowanych na tablecie bezpośrednio osobie decydującej o szczepieniu w czasie wizyty w przychodni (RCT *Dixon 2019*).

    - Pozytywny wpływ wysyłania przypomnień SMS na kilka dni przed zaplanowanym wcześniej szczepieniem do osób, które wcześniej zadeklarowały chęć zaszczepienia się (RCT Tull 2018). Warto zwrócić uwagę, że przyjęcie pierwszej dawki szczepionki przeciwko HPV zwiększa do około 80% przyjęcie kolejnych dawek przewidzianych w cyklu szczepień (RCT *Zimet 2018*).

- Jednocześnie wyraźnej skuteczności w zwiększaniu poziomu wyszczepialności w warunkach zaprezentowanych w odnalezionych badania nie miała interaktywna strona internetowa (RCT *Pot 2017*, RCT *Dempsey 2018*).

6.4.2.2. Wyniki bezpieczeństwa

W badaniu RCT Huh 2017 w grupie wszystkich osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę 9vHPV lub qHPV, zgłoszono 417 poważnych zdarzeń niepożądanych na 14 149 osób. Siedmiu uczestników (0,049%) doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych, które zostały uznane przez badaczy za powiązane ze szczepieniem (4 w grupie 9vHPV oraz 3 w grupie qHPV).

W badaniu RCT Mikamo 2019 częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych mających związek ze szczepieniem była podobna w grupie badanej i grupie kontrolnej (placebo). Zdarzeń niepożądanych doświadczyło ogólnie 63,9% (n = 354) w grupie badanej i 59,9% (n = 335) w grupie kontrolnej. Zdarzeń niepożądanych mających miejsce w ciągu 15 dni od szczepienia doświadczyło 60,8% (n = 337) w grupie badanej i 56,5% (n = 308) w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane zlokalizowane w miejscu szczepienia zostały zgłoszone u 59,6% (n = 330) w grupie badanej i u 55,1% (n = 308) w grupie kontrolnej. Najczęściej zgłaszane były ból w miejscu wkłucia, rumień i obrzęk ($p<0,05$ dla każdego). Większość zdarzeń niepożądanych w miejscu wkłucia było łagodnych lub umiarkowanych w intensywności i ulegało rozwiązaniu w ciągu tygodnia. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone u 14,4% grupy badanej i 15,4% grupy kontrolnej, z czego za powiązane ze szczepieniem zostało uznane 3,4% w grupie badanej i 5,0% w grupie kontrolnej. Najczęściej zgłaszanymi ogólnoustrojowymi zdarzeniami niepożądanymi były gorączka (1,4% grupa badana; 1,6% grupa kontrolna) oraz ból głowy (0,4% grupa badana; 1,3% grupa kontrolna). Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego w ciągu 15 dni od szczepienia. Jeden z pacjentów zmarł po 440 dniach z przyczyn uznanych za niezwiązane ze szczepieniem (samobójstwo).

6.5. Ograniczenia analizy klinicznej

<Jeżeli w odnalezionych badaniach określane były ograniczenia należy je opisać>

Ograniczenia niniejszego opracowania:

- Uwzględniano publikacje wyłącznie w j. angielskim i polskim;
- Mimo że wyszukiwanie przeprowadzone było zgodnie z zasadami systematyczności i rzetelności, ze względu na szeroki zakres zgromadzonego materiału dowodowego oraz ograniczone zasoby kadrowe, strategia wyszukiwania oraz ocena wiarygodności badań (selekcja publikacji na podstawie tytułu i abstraktu) dokonana została przez jednego analityka; natomiast selekcja publikacji na postawie pełnego tekstu dokonana została przez dwóch analityków;
- Do analizy włączono wyłącznie rekomendacje/wytyczne o jasno określonej metodologii ich przygotowania (przede wszystkim na podstawie przeglądu systematycznego literatury);
- Badania uwzględnione w ramach odnalezionych wtórnych dowodów naukowych dotyczyły zróżnicowanej populacji pod względem położenia etnicznego i geograficznego, jednak w dużej mierze były to badania amerykańskie lub australijskie;
- Wyniki większości włączonych przeglądów do danego opracowania dotyczy głównie efektów krótkoterminowych szczepień p/HPV w populacji, niezbędne są dalsze badania nt. wpływu populacyjnego szczepień w perspektywie długofalowej;
- Brak dostępu do pełnej treści kilku publikacji uniemożliwił zapoznanie się z nimi.
- Inwazyjny RSzM nie był kluczowym punktem końcowym w żadnym z odnalezionych dowodów naukowych, jednak badania kliniczne go uwzględniające musiałyby trwać kilka dekad (mając na uwadze czas od zakażenia HPV do rozwoju inwazyjnej postaci nowotworu).

7. Warunki realizacji programów polityki zdrowotnej dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego

<Wskazać warunki realizacji programów polityki zdrowotnej na podstawie odnalezionych rekomendacji, badań wtórnych, analiz, opinii ekspertów oraz aktów prawnych>

Warunki realizacji opracowane na podstawie aktualnego Programu Szczepień Ochronnych w Polsce:

Szczepienia p/HPV znajdują się w PSO[176] jako szczepienia zalecane, ale niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia. Szczepienia te zalecane są szczególnie osobom przed inicjacją seksualną. W PSO sygnalizuje się, że liczba dawek i schemat szczepienia powinien być zgodny ze wskazaniami producenta stosowanej szczepionki.

Warunki realizacji opracowane na podstawie odnalezionych rekomendacji/wytycznych:

Tabela 32. Warunki realizacji PPZ z zakresu szczepień p/HPV na podstawie rekomendacji/wytycznych organizacji/towarzystw naukowych

Organizacja	Warunki realizacji szczepień ochronnych	Inne
Fundacja MSD, 2015	• Należy ustanowić odpowiednie kryteria wyboru szczepionki, która będzie przedmiotem przetargu lub konkursu na realizację programu, poprzez narzędzia: bezpośredniej konkurencji cenowej, wagi dla kryteriów cenowych i jakościowych lub dokładnie określonych kryteriów farmakoekonomicznych.	• Programy profilaktyki zakażeń HPV mogą uwzględniać przeprowadzenie kampanii informacyjnej skierowanej do populacji objętej szczepieniem (dzieci i ich opiekunowie), która powinna zapewnić wystarczająco szczegółowe informacje dot. szczepień, ich bezpieczeństwa, skuteczności, itp. • Zakres i sposób realizacji działań edukacyjnych – istotne, aby były prowadzone w sposób profesjonalny przez wykwalifikowaną kadrę z doświadczeniem w realizacji tego typu programów edukacji zdrowotnej. • Forma przekazu musi być dostosowana do adresata, jego wieku, statusu społecznego i posiadanej wiedzy.

Warunki realizacji opracowane na podstawie otrzymanych opinii eksperckich oraz na podstawie dokumentu AOTMiT[177]:

Tabela 33. Warunki realizacji PPZ z zakresu szczepień p/HPV (na podstawie otrzymanych opinii eksperckich oraz Instrukcji AOTMiT)

Ekspert	Warunki realizacji szczepień ochronnych	Inne
KK w dz. położnictwa i ginekologii, 2018	• porada lekarska kwalifikacyjna do szczepienia i kontrolna po szczepieniu; • monitorowanie stanu zdrowia po szczepieniu (ewentualnego wystąpienia NOP);	• dodatkowe poradnictwo dot. właściwego zgłaszania się na badania profilaktyczne, zasad bezpiecznego współżycia, antykoncepcji;
KK w dz. ginekologii onkologicznej, 2018	• zgodnie z obowiązującą procedurą - badania lekarskie i podanie 2 dawek szczepionki; • szczepienie ma charakter dobrowolny, zawsze za zgodą rodziców, którzy zostaną poinformowani o celu szczepienia i złożą deklarację na piśmie o dobrowolnym przystąpieniu danego dziecka do programu;	• działania edukacyjne; • podkreślenie potrzeby wykonywania badań cytologicznych przez zaszczepione dziewczęta w życiu dorosłym; • zorganizowane spotkania z lek. ginekologiem, położną/ edukatorem medycznym, gdzie zebrani rodzice, opiekunowie prawni i młodzież zostaną zapoznani z zasadami przeciwdziałania

[176] Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 października 2018 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2019. Pozyskano z: http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2018/104/, dostęp z 10.04.2019.
[177] AOTMiT (2016). Praktyczne wskazówki dotyczące planowania, wdrażania oraz realizacji programów polityki zdrowotnej. Pozyskano z http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/2016/08/Instrukcja_PPZ.pdf, dostęp z 10.04.2019.

		zakażeniom HPV oraz zasadami udziału w programie;
KW w dz. ginekologii onkologicznej - woj. dolnośląskie, 2018		• równoległe ze szczepieniem prowadzenie akcji uświadamiających konieczność działań profilaktycznych w różnych kierunkach promocji zdrowia;
[redacted]	• szczepienie powinno być wykonywane u lekarza pediatry lub u lekarza rodzinnego;	• równoległe ze szczepieniem informacje o innych programach profilaktyki zdrowotnej skierowanych do populacji matek (np. programach badań przesiewowych, przede wszystkim w kierunku wykrycia raka szyjki macicy);
KK w dz. dermatologii i wenerologii, 2018		• proponowanie badania ginekologicznego celem stwierdzenia/wykluczenia obecności zmian chorobowych okolic narządów płciowych;
KW w dz. ginekologii onkologicznej – woj. śląskie, 2018		• działania edukacyjne i informacyjne oraz spotkania rodziców i dzieci z ginekologami w trakcie trwania nauki szkolnej;
Instrukcja AOTMiT	• kwalifikacja do programu może mieć różną formę, może mieć charakter kwalifikacyjnej wizyty lekarskiej, w trakcie której lekarz decyduje o uczestnictwie w programie; • możliwe jest także określenie kryteriów wykluczenia z programu, czyli czynników decydujących o braku możliwości uczestnictwa danej osoby w programie, np. przeciwwskazania lekarskie do wykonania szczepienia lub wiek poniżej określonego pułapu; • sposób udzielania świadczeń w ramach programu powinien być jasno przedstawiony; • trzeba określić zakres wykonywanych usług, jeżeli są to usługi cykliczne to także ich częstość oraz czas trwania.	• powinno się uwzględnić element edukacyjny charakteryzujący dane schorzenie oraz wskazujący zachowania profilaktyczne, które zminimalizują ryzyko wystąpienia danego schorzenia.

Elementy budżetu projektu programu polityki zdrowotnej *(uwaga analityka: opracowane na podstawie dokumentu AOTMiT, interwencji wynikających z przeprowadzonej analizy odnalezionych dowodów naukowych oraz otrzymanych opinii ekspeckich):*

- koszt całkowity programu z podziałem na lata realizacji (w przypadku programu wieloletniego),
- całkowity koszt jednostkowy na 1 osobę uczestniczącą w programie (w przypadku, gdy w programie występuje kilka interwencji, które są stosowane z podziałem na poszczególne grupy uczestników, sugeruje się określenie kosztu jednostkowego każdej z grup interwencji),
- koszt dawki szczepionki p/HPV zastosowanej w ppz,
- koszt kwalifikacji lekarskiej do szczepienia,
- koszt podania szczepionki,
- koszt monitorowania stanu zdrowia po szczepieniu (np. w kierunku NOP),
- koszt działań edukacyjnych (z ewentualnym podziałem na poszczególne składowe np. materiały edukacyjne, wykłady/spotkania),
- koszt wynajmu pomieszczeń (jeśli zasadne),
- koszt realizacji akcji promocyjnej/kampanii informacyjnej w ramach ppz (jeśli możliwe - koszt stworzenia i rozpowszechnienia materiałów akcydensowych, zaproszeń do ppz, prowadzenia strony internetowej nt. ppz etc.)

- koszt monitorowania i ewaluacji ppz (m.in. koszt prowadzenia rejestru szczepień i ewentualnych NOP),
- koszty administracyjno-biurowe
- koszty wynagrodzenia personelu realizującego działania programu,
- źródła finansowania programu (w przypadku partnerstwa w kwestii finansowania należy określić jaki udział będzie mieć finansowanie pochodzące z innego źródła niż budżet jst).

8. Monitorowanie oraz ewaluacja programów polityki zdrowotnej w danym problemie zdrowotnym

<Wskazać wskaźniki służące do monitorowania i ewaluacji programów polityki zdrowotnej na podstawie odnalezionych rekomendacji, badań wtórnych, analiz oraz opinii ekspertów>

W niniejszym rozdziale przedstawione zostały wskaźniki służące monitorowaniu oraz ewaluacji, które mogą znaleźć zastosowanie w programach polityki zdrowotnej uwzględniających szczepienia ochronne przeciwko HPV oraz edukację zdrowotną w danym zakresie. Wskaźniki te zostały przygotowane w oparciu o odnalezione rekomendacje, otrzymane opinie eksperckie, a także analizę ocenionych przez AOTMiT projektów PPZ dot. szczepień p/ HPV.

Sposób monitorowania i ewaluacji na podstawie odnalezionych rekomendacji (uwzględnionych w rozdziale 4. Raportu):

Tabela 34. Przykładowe wskaźniki przedstawione w odnalezionych oraz włączonych do analizy rekomendacjach klinicznych

Organizacja	Ocenie w ramach monitorowania i ewaluacji w programie poddane powinny być:
ACSt/NACI 2016	• poziom wyszczepialności w populacji docelowej, • dane z rejestrów nowotworów złośliwych w zakresie zachorowalności m.in. na RSzM, • występowanie niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP), • charakterystyka populacji wysokiego ryzyka, • postawy i zachowania w populacji (np. postrzeganie podatności na chorobę, postawy wobec szczepień, zachowania seksualne, udział w badaniach przesiewowych).
WHO 2017	• częstość występowania zakażeń poszczególnymi typami HPV wśród aktywnych seksualnie młodych kobiet na przestrzeni 5-10 lat po zakończeniu realizacji programu, • dane z rejestrów nowotworów złośliwych w zakresie zachorowalności m.in. na RSzM, • występowanie NOP.
Fundacja MSD 2015	• poziom wyszczepialności w populacji docelowej, • stopień zadowolenia społeczności lokalnej związanego z realizacją ppz.

Sposób monitorowania i ewaluacji na podstawie otrzymanych opinii ekspertów klinicznych:

Tabela 35. Propozycje wskaźników dot. monitorowania i ewaluacji przedstawione w otrzymanych opiniach eksperckich

Zakres	Treść najważniejszych wniosków z opinii eksperckich
Mierniki/wskaźniki efektywności programu	*KW w dz. ginekologii onkologicznej – woj. śląskie, 2018:* • współczynniki zachorowalności na RSzM u pacjentek uczestniczących w programie w stosunku do ogólnej populacji, • liczba osób poddanych edukacji i liczba osób poddanych szczepieniu w stosunku do ogółu populacji, • liczba osób poddanych edukacji, które nie zgłosiły się na szczepienie, • liczba lekarzy POZ, lekarzy rodzinnych i ginekologów-położników oraz pielęgniarek włączonych do realizacji ppz. *KK w dz. dermatologii i wenerologii, 2018:* • zmniejszenie kosztów diagnostyki profilaktycznej i terapii już rozpoznanego RSzM, *KK w dz. położnictwa i ginekologii, 2018:* • zmniejszenie częstości CIN od 1 do 3,

	• zmniejszenie częstości RSzM. *KK w dz. ginekologii onkologicznej, 2018*: • współczynnik zachorowalności na RSzM w perspektywie wieloletniej, • poziom wiedzy rodziców i uczniów na temat ryzykownych zachowań oraz chorób przenoszonych drogą płciową, • poziom wiedzy rodziców i uczniów, dotyczącej profilaktycznych badań okresowych. *KW w dz. ginekologii onkologicznej – woj. mazowieckie, 2018:* • zdefiniowanie populacji docelowej dla szczepień (czy zgodne ze wskazaniami rejestrowymi czy zmodyfikowane?), • monitorowanie uczestnictwa kobiet w programie szczepień (wg danych odsetek zaszczepionych >50% i towarzyszący spadek zapadalności na stany przed nowotworowe może spowodować spadek umieralności na RSzM), • prowadzenie statystycznych badań w wybranych grupach lub całej populacji zaszczepionej w zakresie chorób onkologicznych i nieonkologicznych. [redacted]*:* • ilość roczników urodzeniowych (program realizowany przez jst), • czas trwania programu - zapewnienie ciągłości szczepień w czasie (program realizowany przez jst), • odsetek populacji objętej szczepieniami w każdej kohorcie urodzeniowej w wieku 10-14 lat, • liczba i odsetek zaszczepionych w każdym roczniku urodzeniowym w danej jst, • odsetek uczestniczących w akcji informacyjnej/ osób do których były skierowane zaproszenia (jeśli ww. działania były kierowane do określonej grupy rodziców), • odsetek zaszczepionych przez poszczególnych świadczeniodawców w stosunku do liczby osób potencjalnie mogących wziąć udział w szczepieniach (będących pod opieką danego świadczeniodawcy; jeżeli jst podpisują umowy na realizację ze świadczeniodawcami), • cena szczepionki (jeżeli jst planuje taki program, to wydaje się, że ma lepszą pozycję negocjacyjną niż poszczególni świadczeniodawcy).
Monitorowanie i ewaluacja (uwagi)	*KW w dz. ginekologii onkologicznej – woj. śląskie, 2018* • Monitorowanie powinno obejmować: zgłaszalność uczestników oraz ankietę dot. informacji i edukacji nt. szczepienia p/HPV. • Ewaluacji podlega: stosunek liczby zaszczepionych do liczby włączonych do ppz; stosunek liczby osób, które zachorowały na RSzM w stosunku do liczby zaszczepionych; stosunek liczby osób, które zachorowały na RSzM w stosunku do osób włączonych do ppz; ocena poprawy edukacji społeczeństwa/ wiedzy personelu medycznego nt. zachorowalności, diagnostyki i profilaktyki RSzM. *KW w dz. ginekologii onkologicznej – woj. mazowieckie, 2018:* • Monitorowanie powinno obejmować: rejestr szczepień, ocenę odsetka zaszczepionych kolejnych roczników wchodzących w program. • Na ewaluację składają się: wskaźniki zapadalności na stany przedrakowe CIN/H-SIL oraz wskaźnik QALY. *KK w dz. ginekologii onkologicznej, 2018:* • Monitorowanie powinno obejmować wskaźniki takie jak: o liczba dziewcząt i chłopców populacji określonej w programie w danym roku kalendarzowym, o liczba odbiorców edukacji zdrowotnej w tym: rodziców oraz dziewcząt i chłopców w wieku 14 lat; o liczba dziewcząt objętych programem szczepień: które otrzymały 1 dawkę szczepionki oraz które otrzymały 2 dawki szczepionki;

	○ liczba dziewcząt, które nie zaszczepiono z powodu przeciwwskazań zdrowotnych; ○ liczba chłopców objętych programem szczepień: którzy otrzymali 1 dawkę szczepionki oraz którzy otrzymali 2 dawki szczepionki; ○ liczba chłopców, których nie zaszczepiono z powodu przeciwwskazań zdrowotnych; ○ ocena poziomu wiedzy uczniów dotyczącej chorób przenoszonych drogą płciową. • <u>Ewaluacja programu w praktyce będzie polegała na analizie trzech podstawowych zagadnień:</u> ○ zgłaszalności uczestników do programu stanowiącej podstawowe kryterium stałej oceny programu, ○ oszacowania jakości realizowanych w ramach ppz świadczeń, ○ analizy efektywności realizacji programu opartej na miernikach epidemiologicznych rutynowo stosowanych w analogicznych interwencjach. • <u>Ocena efektywności programu uwzględnia:</u> ○ liczbę zaszczepionych dziewczynek i chłopców w wieku od 13 r.ż. w porównaniu z populacją docelową (bieżące monitorowanie, raporty), ○ odsetek zgód na szczepienie w porównaniu z liczbą osób w populacji docelowej; ○ liczbę osób objętych działaniami edukacyjnymi w programie; ○ liczbę osób które rozpoczęły cykl szczepień i go nie dokończyły wraz z podaniem przyczyn nie zrealizowania pełnego schematu szczepień; ○ ocenę jakości udzielanych świadczeń (poprzez przeprowadzenie ankiety wśród uczestników programu); ○ wskaźniki wystąpienia poszczepiennych działań niepożądanych - liczba bezwzględna, odsetek przypadków, przyczyny wystąpienia. *KK w dz. położnictwa i ginekologii, 2018:* • Dla sprawdzenia skuteczności w przypadku CIN potrzebny jest okres minimum 10 lat obserwacji, natomiast dla oceny w zmniejszeniu częstości RSzM okres ewaluacji powinien wynosić minimum 20 lat od szczepienia. • Zbieranie rekordów osób zaszczepionych przez wieloletni okres z uwzględnieniem właściwego ICD: rekord powinien uwzględniać wiek w chwili szczepienia, rodzaj szczepionki, liczbę podanych dawek, wystąpienie ewentualnych powikłań szczepienia, wyniki kolejnych badań cytologicznych z okresu nie rzadszego niż co 3 lata w czasie 20 lat od szczepienia. *KW w dz. ginekologii onkologicznej - woj. dolnośląskie, 2018:* • Powiązanie systemowe rozpoznań w bazie danych (np. NFZ) dotyczących chorób związanych z HPV z informacją, o przebytym szczepieniu lub braku szczepienia u danej pacjentki. • Można również wykonać oznaczenie miana przeciwciał losowo wybranych grup co kilka lat. • Ewaluacja musi być zgodna z aktualnymi danymi naukowymi i statystycznymi. [redacted]*:* • <u>Monitorowanie:</u> ○ zgłaszalności w kolejnych okresach prowadzenia programu (np. pół rocznych), ○ zgłaszalności w zależności od źródła pozyskania informacji przez opiekunów osób szczepionych,

	○ jakości świadczeń w programie (np. ankieta satysfakcji dla rodziców) w określonych interwałach czasowych u losowo wybranych świadczeniodawców, ○ odsetka odmów (np. ankieta), ○ rejestr działań niepożądanych, ○ rejestr osób zaszczepionych (w przypadku realizacji programu przez ministra). • Ewaluacji w czasie powinny podlegać wszystkie monitorowane wskaźniki, tak aby zapewnić maksymalnie sprawne zrealizowanie założonych celów pośrednich.W przypadku ewaluacji programu realizowanego w całym kraju konieczna jest ocena wskaźników na poziomie regionalnym (np. wojewódzkim, powiatowym). Ewaluacja powinna odbywać się w stosunkowo krótkich odstępach czasowych (0,5-1 rok), tak aby możliwe były działania naprawcze. Poza ewaluacją należy wdrożyć zarządzanie zmianą, czyli każdy program powinien zawierać możliwość jego modyfikacji (np. jeżeli w pierwszym półroczu zgłaszalność będzie niska należy rozważyć poprawę działań informacyjnych). Ewaluacja powinna zawierać również ocenę efektywności kosztowej na zakończenie programu. *KK w dz. dermatologii i wenerologii, 2018:* • Po wdrożeniu szczepień, w następstwie kilku/kilkunastu lat spodziewamy się zmniejszenia liczby RSzM.

Wskaźniki odnoszące się do monitorowania i ewaluacji wskazane w opiniach Prezesa AOTMiT:

Tabela 36. Propozycje wskaźników dot. monitorowania oraz ewaluacji zamieszczone w opiniach Prezesa Agencji w sprawie nadesłanych samorządowych programów zdrowotnych/programów polityki zdrowotnej

Monitorowanie	
Ocena zgłaszalności	• liczba/ odsetek osób kwalifikującej się do szczepienia w danej jst, • liczba/odsetek osób zakwalifikowanych do udziału w ppz, • liczba osób objętych programem, które otrzymały pełny schemat szczepienia, • liczba osób objętych programem, które otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki (niepełny schemat strategii szczepień ochronnych), • liczba osób, które nie zostały ostatecznie zaszczepione z powodu przeciwwskazań lekarskich oraz • wskazanie przyczyn niezakwalifikowania się osób chętnych do udziału w programie, • liczba osób, która wzięła udział w działaniach edukacyjnej (o ile ppz zakłada wdrożenie działań edukacyjnych), • wskazanie przyczyn, z jakich uczestnicy nie ukończyli pełnego cyklu szczepień.
Ocena jakości udzielanych świadczeń	• wyniki ankiety satysfakcji z udziału w programie, • analiza anonimowych uwag zgłaszanych podczas realizacji programu przez uczestników/ rodziców/ opiekunów osoby niepełnoletniej.
Ewaluacja	
• analiza poziomu wyszczepialności populacji docelowej pełnym schematem, • wskaźniki odnoszące się do chorobowości i zapadalności na RSzM oraz innych chorób zależnych od wirusa HPV (na przestrzeni kilkunastu/kilkudziesięciu lat), • wskaźniki dot. zgłaszalności kobiet na badania cytologiczne (celem oceny efektywności działań edukacyjnych w ppz), • analiza wiedzy poprzez weryfikację testów przeprowadzonych przed i po zakończeniu spotkań edukacyjnych (np. testy sprawdzające poziom wiedzy na temat zakażeń HPV i profilaktyki zdrowotnej).	

9. Podsumowanie

9.1. Kluczowe wnioski wynikające z zebranych danych w odniesieniu do pytań klinicznych

Informacje przedstawione poniżej stanowią podsumowanie z odnalezionych i opisanych rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów, przeglądów systematycznych, weryfikacji założeń zgromadzonych PPZ oraz opinii Prezesa wydanych do przedmiotowych PPZ, w kontekście zadanych pytań klinicznych (PK) opisanych w rozdziale 6.1.

Problem zdrowotny

Wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV) są przenoszone drogą płciową, wywołują przewlekłe zakażenie i często występują u młodych osób. Zazwyczaj zwalczane są przez układ immunologiczny, jednak gdy w organizmie utrzymują się HPV o wysokim potencjale rakotwórczym, mogą prowadzić do rozwoju nieprawidłowych komórek w obrębie szyjki macicy, które określa się jako zmiany przedrakowe (CIN). Zmiany te po wielu latach mogą się przekształcić w raka szyjki macicy (RSzM). Nie u każdej kobiety z CIN dojdzie do rozwoju raka, przy czym określenie, u której on wystąpi jest trudne. Istnieje wiele różnych typów wysokoonkogennych wirusów HPV, które mogą prowadzić do rozwoju zmian przedrakowych i samego nowotworu (nie tylko RSzM, ale i nowotworów anogenitalnych, głowy i szyi oraz kłykcin kończystych u obu płci).

Zgodnie z raportem ICO/IARC (2017 r.), zakażenia HPV (typami 16 oraz 18) odpowiedzialne są za występowanie ok. 70% wszystkich przypadków RSzM na świecie. Rocznie na świecie diagnozowane są około 527 624 nowe przypadki RSzM, który stanowi czwarty co do częstości nowotwór złośliwy wśród kobiet na świecie oraz drugi najczęstszy nowotwór złośliwy wśród kobiet w wieku między 15 a 44 r.ż. (biorąc pod uwagę współczynnik zachorowalności standaryzowany względem wieku na 100 tys. osób).

Jednym z elementów profilaktyki zakażeń HPV są szczepienia ochronne, zarejestrowane od 2006 r. Zgodnie z raportem australijskiego *National Centre for Immunisation, Research and Surveillance* (NCIRS 2017), w 2016 r. 78,6% kobiet i 72,9% mężczyzn w wieku 15 lat (objętych Narodowym Programem Szczepień) ukończyło pełen cykl szczepień przeciwko HPV (3 dawki), co stanowiło wzrost w stosunku do roku 2015, kiedy zaszczepionych zostało 77,8% kobiet i 67,1% mężczyzn.

Polska jest jednym z krajów UE, w którym nie włączono szczepień przeciw HPV - jako obowiązkowych - do kalendarza szczepień ochronnych, a odpłatne szczepienia realizowane są w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Odsetek zaszczepionych dziewcząt szacuje się na 7,5-10%.

Podsumowanie aktualnego postępowania i stanu finansowania ze środków publicznych

Obecnie do obrotu na terenie Polski dopuszczone są trzy rodzaje szczepionek: 2-walentna szczepionka *Cervarix*® (przeciwko zakażeniom HPV typami 16 i 18), 4-walentna szczepionka *Gardasil*® (przeciwko zakażeniom HPV typami: 6, 11, 16, 18; qHPV) oraz 9-walentna szczepionka *Gardasil 9*® (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).

Szczepienia p/HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia, w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) w Polsce.

Działania profilaktyki pierwotnej, m.in. szczepienia p/HPV, cieszą się dużym zainteresowaniem jednostek samorządów terytorialnych (jst). Liczba samorządów rozważających i podejmujących decyzję o finansowaniu z własnego budżetu ww. szczepień ochronnych sukcesywnie rośnie. Rokrocznie do Agencji wpływa ok. 42 projektów PPZ celem uzyskania opinii Prezesa Agencji.

Zgodnie z danymi WHO oraz *United Nations International Children's Emergency Fund* (UNICEF), w 2017 r. szczepienia p/HPV wprowadzone zostały do Narodowych Programów Szczepień Ochronnych w 80 krajach i w sumie objętych nimi było 22% 15-letnich dziewcząt na świecie.

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych

- Cel główny PPZ dot. szczepień p/HPV wg większości ekspertów powinien być rozpatrywany w perspektywie długofalowej. Do najczęściej wskazywanych należało „zmniejszenie liczby zachorowań/częstości występowania RSzM, stanów przedrakowych oraz zakażeń spowodowanych HPV" [*KK w dz. ginekologii onkologicznej; KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. mazowieckie); KK w dz. położnictwa i ginekologii; KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. dolnośląskie); [redacted]; KK w dz. dermatologii i wenerologii; KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. śląskie), 2018*]. KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. śląskie) dodaje również „zwiększenie świadomości

społecznej w zakresie czynników ryzyka zachorowań na RSzM, profilaktyki i diagnostyki" oraz „zwiększenie wiedzy personelu medycznego nt. zakażeń HPV i ich związku z RSzM".

- Eksperci byli zgodni, co do priorytetowego objęcia szczepieniami ochronnymi p/HPV młodych dziewcząt przed inicjacją seksualną. Jednak zdania, co do dokładnego wieku populacji docelowej były zróżnicowane. Najczęściej wskazywaną grupą wiekową była populacja w wieku 11-15 lat (rozpiętość od 9 do 26 r.ż.). Szczepieniem p/HPV powinni być objęci również chłopcy, głównie od 9 do 15 r.ż. [*KK w dz. ginekologii onkologicznej; KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. mazowieckie);* [redacted] *; KK w dz. dermatologii i wenerologii; KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. śląskie), 2018*].
- Każdy z ekspertów klinicznych potwierdził, że szczepienia p/HPV są interwencją zalecaną i powinny być wykonywane zgodnie z ChPL. KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. śląskie) dodaje, że powinny być poprzedzone konsultacją lekarską, ustaleniem ewentualnych przeciwwskazań do szczepienia (przez lek. rodzinnego/ginekologa-położnika) i późniejszym monitorowaniem zdrowia zaszczepionych pacjentów. Do najczęściej zalecanych przez ekspertów produktów należała szczepionka dziewięciowalentna – *Gardasil 9*® ze względu na największe spektrum działania.
- Wśród interwencji, które mogą towarzyszyć szczepieniom ochronnym eksperci wymieniali:
    - kampanie informacyjno-edukacyjne dot. problematyki HPV skierowane do rodziców/opiekunów prawnych dziewcząt i chłopców objętych szczepieniami oraz młodzieży; podkreślające potrzebę wykonywania również badań cytologicznych w życiu dorosłym [*KK w dz. ginekologii onkologicznej, KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. dolnośląskie), 2018*],
    - spotkania z lek. ginekologiem/położną/edukatorem medycznym nt. prewencji zakażeń HPV skierowane do rodziców/opiekunów/młodzieży [*KK w dz. ginekologii onkologicznej; KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. śląskie), 2018*], ewentualna propozycja badania ginekologicznego celem stwierdzenia/wykluczenia obecności zmian chorobowych okolic narządów płciowych (*KK w dz. dermatologii i wenerologii, 2018*),
    - informacje o innych programach profilaktycznych skierowanych do populacji matek (np. programach badań przesiewowych w kierunku RSzM; [redacted]),
    - poradnictwo dot. zasad bezpiecznego współżycia i antykoncepcji (*KK w dz. położnictwa i ginekologii, 2018),*
    - szeroko zakrojoną edukację społeczną dot. RSzM i profilaktyki zdrowotnej poprzez materiały edukacyjne, broszury, programy informacyjne radio/TV, propagowanie diagnostyki cytologicznej [*KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. śląskie), 2018*].
- Okres realizacji programu szczepień ochronnych powinien być wieloletni i systematyczny, obejmujący całe roczniki urodzeniowe dziewcząt i chłopców. Jeden z ekspertów podkreśla, że pierwszy etap nie powinien być krótszy niż 10 lat (*KK w dz. ginekologii onkologicznej, 2018*).
- Koszty realizacji programu szczepień powinny być rzetelnie oszacowane, obejmując:
    - Koszty organizacyjne: kampanii informacyjnej, projektu i przygotowania materiałów akcydensowych, strony internetowej/zakładki dedykowanej programowi, raportowania/monitorowania działań oraz ewaluacji programu, koszty administracyjno-biurowe etc.,
    - Koszty realizacji programu: działania edukacyjne, badanie kwalifikujące do szczepienia, zakup szczepionek, podanie szczepienia, ewentualnie porada kontrolna po szczepieniu, monitorowanie stanu zdrowia w kierunku ewentualnych odczynów poszczepiennych.
- KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. mazowieckie) zaznacza, że wpływ szczepień p/HPV na znaczącą redukcję zachorowań (70-90%) na HPV-zależne stany przedrakowe (CIN-, H-SIL, VIN, VaIN) został udokumentowany. Zgodnie z kalkulacjami matematycznymi przy takim spadku zachorowań na stany przedrakowe szyjki macicy, zapadalność na inwazyjną postać może obniżyć się nawet o 90%. Podkresla jednak, że nie znalazło to jeszcze potwierdzenia w danych epidemiologicznych ze względu na niewielki odsetek zaszczepionych i fakt, że programy powszechnych szczepień p/HPV trwają mniej niż 10 lat.
- KK w dz. ginekologii onkologicznej sugeruje, że zmniejszenie zachorowalności na nowotwory głowy i szyi, odbytu i narządów płciowych zaobserwowano we wszystkich populacyjnych programach szczepień p/HPV.

- KK w dz. położnictwa i ginekologii podkreśla, iż obecnie głównym, obserwowanym efektem jest zmniejszenie częstości występowania CIN u osób szczepionych.
- KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. dolnośląskie) zaznacza, że najskuteczniejszym sposobem prewencji w rozwoju stanów przedrakowych i RSzM jest stosowanie szczepień p/HPV wysokoonkogennym (wyniki badania VIVIANE).
- [redacted] dodaje, że dowody naukowe uzasadniające tezę o zmniejszeniu ryzyka występowania RSzM u kobiet oraz ryzyka raka jamy ustnej i gardła, raka odbytu, raka sromu, pochwy i prącia u osób zaszczepionych p/HPV zostały przedstawione w przeglądzie systematycznym *Cochrane'a* (*Arbyn 2018*).

Podsumowanie rekomendacji/wytycznych

Dot. zalecanych grup wiekowych dla szczepień przeciwko HPV:

- Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, szczepienia przeciwko HPV można realizować począwszy od 9 r.ż. (AGDoH 2018, ASCO 2017, WHO 2017, ACSt/NACI 2016, ACIP 2016, ACS 2016, AWMF 2014).
- Większość wytycznych wskazuje na zasadność realizacji szczepień w schemacie 2-dawkowym w populacji osób w wieku 9-14 lat oraz wśród osób powyżej 15 r.ż., które pierwszą dawkę szczepienia otrzymały przed ukończeniem 15 r.ż. Natomiast wśród osób powyżej 15 r.ż., które nie zostały wcześniej zaszczepione, zaleca się realizację 3-dawkowego schematu szczepień (AGDoH 2018, ASCO 2017, WHO 2017, ACSt/NACI 2016, ACIP 2016).
- Inne rekomendacje wydało ACS (2016), które wskazało na zasadność realizacji szczepień w populacji między 9 a 12 r.ż., a także wśród kobiet w wieku 13-26 lat oraz mężczyzn w wieku 13-21 lat, którzy nie zostali wcześniej zaszczepieni, lub którzy nie ukończyli 3-dawkowego schematu szczepień. Niemieckie AWMF (2014) zaleca natomiast realizację szczepień wśród osób powyżej 9 r.ż., tak szybko, jak jest to możliwe.
- 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 (WHO 2017, ACSt/NACI 2016, ACS 2016). W najnowszych rekomendacjach AGDoH (2018) zaleca się szczepienia przeciwko HPV wśród osób w wieku 9-18 lat przy użyciu preparatu 9-walentnego.

Dot. grup wiekowych dzieci i młodzieży, w których zalecane są rutynowe szczepienia przeciwko HPV:

- W większości rekomendacji zaleca się rutynowe szczepienia przeciwko HPV w populacjach zarówno chłopców i dziewcząt (AGDoH 2018, ACIP 2016, ACS 2016, AWMF 2014, SIA/SIAMS/SIU 2013).
- Wytyczne różnią się jednak między sobą w zakresie grup wiekowych dla realizacji ww. szczepień, wskazując na:
    - dzieci między 12 a 13 r.ż. (AGDoH 2018),
    - dzieci między 11 a 12 r.ż. (ACIP 2016, ACS 2016),
    - dzieci powyżej 9 r.ż. (AWMF 2014).
- Niektóre z towarzystw, wskazując na względy ekonomiczne, zalecają realizację rutynowych szczepień przeciwko HPV jedynie w populacji dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat (ASCO 2017, WHO 2017). Szczepienia wśród chłopców w ww. wytycznych dopuszcza się w zależności od posiadanych zasobów lub poziomu wyszczepialności w populacji dziewcząt. Należy mieć jednak na uwadze, że wytyczne te odnoszą się wyłącznie do zasadności realizacji rutynowych szczepień w kontekście prewencji RSzM.
- W rekomendacjach amerykańskich zaleca się, aby decydenci z zakresu zdrowia publicznego, Ministerstwo Zdrowia oraz podmioty udzielające świadczeń w ramach POZ, rutynowo szczepiły dziewczęta tak wcześnie jak jest to możliwe, począwszy od 9 do 14 r.ż., przy czym górna granica wieku zależna jest od polityki lokalnej i posiadanych zasobów. Natomiast w odniesieniu do chłopców zaleca się realizację szczepień jedynie w przypadku, gdy poziom wyszczepialności w populacji docelowej dziewcząt jest niski (<50%) (ASCO 2017).
- W wytycznych *World Health Organization* dziewczęta w wieku 9-14 lat wskazywane są jako pierwszorzędowa grupa docelowa dla szczepień. Drugorzędową grupę stanowią natomiast kobiety ≥ 15 r.ż. oraz mężczyźni, wśród których szczepienia zaleca się tylko w sytuacjach, gdy ich realizacja

jest wykonalna, przystępna cenowo, kosztowo-efektywna oraz nie wpływa na zakres finansowania szczepień w grupie pierwszorzędowej oraz programów badań przesiewowych w kierunku RSzM.

- W rekomendacjach australijskich nie zaleca się realizacji rutynowych szczepień przeciwko HPV w populacji osób dorosłych (≥19 r.ż.). Wskazano jednak, że szczepienia niektórych dorosłych mogą przynieść pewne korzyści, a przy podejmowaniu decyzji o zasadności zaszczepienia osoby dorosłej należy brać pod uwagę: prawdopodobieństwo wcześniejszej ekspozycji na zakażenie HPV oraz ryzyko ekspozycji na zakażenie w przyszłości.

Dot. osób z obniżoną odpornością, populacji mężczyzn uprawiających seks z innym mężczyznami (MSM) oraz kobiet w ciąży:

- Szczepienia p/HPV są również rekomendowane wśród:
    - osób z obniżoną odpornością (wynikającą m.in. obecności zakażenia HIV, występowania nowotworu złośliwego, przebytych przeszczepów, bądź stosowania terapii immunosupresyjnej) w 3-dawkowym schemacie (AGDoH 2018, ASCO 2017, WHO 2017, ACSt/NACI 2016, ACIP 2016),
    - mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (AGDoH 2018, ACIP 2016, ACS 2016, ACSt/NACI 2012).
- Nie zaleca się wykonywania szczepień p/HPV w populacji kobiet w ciąży (ASCO 2017, WHO 2017, ACIP 2016, ACSt/NACI 2012).

Dot. korelacji szczepień przeciwko HPV z działaniami z zakresu profilaktyki RSzM i innych schorzeń HPV-zależnych:

- WHO w swoich rekomendacjach wskazuje, że szczepienia przeciwko HPV powinny stanowić część skoordynowanych i kompleksowych strategii w zakresie profilaktyki RSzM i innych nowotworów złośliwych wywoływanych przez HPV. Tego typu strategie, oprócz szczepień, powinny obejmować również działania edukacyjne dotyczące redukcji zachowań zwiększających ryzyko HPV, szkolenia personelu medycznego, działania informacyjne skierowane do kobiet nt. dostępnych form wsparcia oraz zwiększanie dostępu do świadczeń z zakresu badań przesiewowych, leczenia oraz opieki paliatywnej (WHO 2017).
- ASCO dodaje, że wskazane jest promowanie/rozpowszechnianie wiedzy/danych na temat związku pomiędzy zakażeniem HPV a rozwojem nowotworów złośliwych oraz bezpieczeństwie i skuteczności dostępnych szczepionek w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV i rozwojowi zmian przednowotworowych (*Bailey 2016*).
- 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 (AGDoH 2018, WHO 2017, AWMF 2014, ACSt/NACI 2012).
- Obecnie dostępne dowody sugerują, że z perspektywy zdrowia publicznego, preparaty 2- , 4- oraz 9-walentne charakteryzują się porównywalną immunogennością oraz skutecznością w prewencji RSzM (WHO 2017).
- W rekomendacjach zwrócono również uwagę na istotność osiągania wysokiego poziomu wyszczepialności w populacjach docelowych (ASCO 2017, WHO 2017, ACSt/NACI 2016, Fundacja MSD 2015, CIC 2014, SIA/SIAMS/SIU 2013). WHO wskazuje, że osiągnięcie wysokiego poziomu wyszczepialności wśród dziewcząt (>80%) wpływa na redukcję zakażeń HPV u chłopców.

Dot. programów polityki zdrowotnej z zakresu szczepień p/HPV:

- Wprowadzenie szczepień przeciwko HPV nie powinno mieć wpływu na zakres finansowania działań z zakresu badań przesiewowych w kierunku RSzM (WHO 2017).
- W polskich wytycznych Fundacji MSD przygotowanych we współpracy m.in. z Polskim Towarzystwem Ginekologicznym oraz Polskim Towarzystwem Ginekologii Onkologicznej w zakresie profilaktyki zakażenia HPV, przedstawiono podstawowe elementy, jakie powinien zawierać ppz realizowany przez samorządy lokalne. Wśród celów głównych takiego programu wskazano:
    - zmniejszenie zapadalności na choroby wywoływane przez HPV oraz
    - zmniejszenie umieralności z powodu HPV i innych nowotworów zależnych od HPV.

Wśród celów szczegółowych zaproponowano natomiast:

- zwiększenie ogólnej świadomości ryzyka związanego z HPV i znajomość możliwości podejmowania działań profilaktycznych,
- zwiększenie częstości wykonywania cytologii w populacji docelowej lub w zidentyfikowanych grupach ryzyka,
- zwiększenie wyszczepialności w obrębie grupy docelowej (Fundacja MSD 2015).

- Jako istotny element strategii w zakresie profilaktyki zakażeń HPV wskazuje się działania informacyjne/edukacyjne ukierunkowane na podnoszenie świadomości społeczeństwa nt. m.in. prewencji chorób związanych z zakażeniem HPV (WHO 2017, *Bailey 2016*, Fundacja MSD 2015, SIA/SIAMS/SIU 2013).

Dot. rekomendacji refundacyjnych:

- Zaleca się, aby wszystkie kraje wprowadziły szczepienia p/HPV do narodowego programu szczepień (WHO 2017).
- 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 (WHO 2017).

Podsumowanie dowodów naukowych skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Pyt. kliniczne 1 – wpływ szczepień p/HPV na redukcję ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych (w szczególności RSzM) w populacji kobiet

Odnalezione dowody naukowe jednoznacznie wskazują, że dla zaobserwowania bezpośredniego wpływu szczepienia przeciwko HPV na zachorowania na nowotwory jak rak szyjki macicy wymagany jest wyraźnie dłuższy okres obserwacji ze względu na długi czas rozwoju choroby (Arbyn 2018, Rey-Ares 2012, Couto 2014).

Szczepionka przeciwko HPV skutecznie zmniejsza ryzyko rozwinięcia się zmian przednowotworowych w postaci wewnątrznabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) (Arbyn 2018, Rey-Ares 2012, Lu 2011, Medeiros 2009, RCT Wei 2018). W badaniu Arbyn 2018 przeprowadzonym z udziałem 23,6 tys. kobiet zidentyfikowano wystąpienie CIN2+ u 2 osób na 10 tys. w grupie zaszczepionej względem 164 osób na 10 tys. w grupie niezaszczepionej (RR [95%CI] = 0,01 [0,00; 0,05]). Podobny wynik otrzymano w pracy Rey-Ares 2012, w które skupiono się na zapobieganiu CIN2+ powiązanego z HPV typu 16 (RR [95%CI] = 0,45 [0,38; 0,54) oraz typu 18 (0,14 [0,08; 0,25]). Podobnie Lu 2011 wykazuje skuteczność szczepienia w zapobieganiu rozwoju CIN2+ powiązanego z typem 16 (RR [95%CI] = 0,47 [0,36; 0,61] w populacji ITT oraz 0,04 [0,01; 0,11] w grupie osób, które nie były wcześniej zainfekowane HPV oraz otrzymały pełen cykl szczepień). Należy zaznaczyć, że wystąpienie CIN nie jest jednoznaczne z rozwinięciem się w przyszłości raka szyjki macicy.

Zapewniana przez szczepionkę ochrona ma wyższą efektywność w grupie osób, które wcześniej nie były zainfekowane HPV (Arbyn 2018, Di Mariu 2015, Malagón 2012, Lu 2011). W przypadku kobiet zainfekowanych wcześniej HPV szczepienie nie miało efektu ochronnego (Miltz 2014). Na tej podstawie zaleca się szczepienie osób przed inicjacją seksualną.

Pyt. kliniczne 2 – wpływ szczepień p/HPV dziewcząt/chłopców na redukcję ryzyka wystąpienia zakażeń HPV w populacji ogólnej

Szczepienie zarówno dziewcząt jak i chłopców wpływa pozytywnie na redukcję zakażeń HPV w populacji ogólnej (Brisson 2016, Drolet 2015, Deleré 2014, Tejada 2017, Garland 2016, Harder 2018). W publikacji Tejada 2017 skuteczność kliniczna wśród mężczyzn i kobiet wynosi RR [95%CI] = 0,38 [0,32; 0,45] (I^2=0%, dla analizy ITT).

Czynnikiem mającym istotny wspływ na efekt jest brak wcześniejszej infekcji HPV (Harder 2018) opisywany też jako „brak inicjacji seksualnej" (Garland 2016).

Według modelu dla odporności populacyjnej opracowanego przez Brisson 2016 efekt populacyjny zaczyna pojawiać się przy osiągnięciu minimum 20% osób obu płci. Jeśli celem jest eliminacja nowych infekcji odsetek osób zaszczepionych powinien wynosić co najmniej 80%. Dane te są zgodne z obserwacjami dokonanymi przez Drolet 2015, w których przy 50% zaszczepionych dziewcząt częstość infekcji spadła o 50% (RR [95%CI] = 0,36 [0,25; 0,53])

Pyt. kliniczne 3 – wpływ edukacji zdrowotnej nt. zakażeń HPV i szczepień p/HPV na wyszczepialność populacji docelowej oraz zwiększenie świadomości dziewcząt/chłopców i ich rodziców/opiekunów prawnych nt. ww. problemu

Edukacja zdrowotna w przypadku szczepienia przeciwko HPV pełni isotną rolę w zwiększaniu poziomu wyszczepialności, jednak jak wskazuje Fu 2014 jest to temat złożony i brak jest silnych dowodów pozwalających na wskazanie specyficznej interwencji edukacyjnej, którą można zarekomendować do powszechnej implementacji. Poza samą immunizacją dodatkowym celem edukacji powinno być wytworzenie zachowań sprzyjających zapobieganiu zakażeń i profilaktyce chorób wywoływanych przez HPV, w tym nowotworów jak rak szyjki macicy (Coles 2014).

Edukacja zdrowotna powinna być kierowana do kilku grup, z których każda pełni inną rolę. Zgodnie z dowodami naukowymi szczepione powinny być osoby bez wcześniejszej infekcji HPV, co jest przekładane na osoby przed inicjacją seksualną, czyli przede wszystkim dzieci uczęszczające do szkoły podstawowej. Wykazano, że szkolne programy szczepionkowe mają pozytywny wpływ na wzrost wyszczepialności, gdyż zarówno nastolatkowie jak i ich rodzice mają ograniczoną świadomość i wiedzę w zakresie zakażeń HPV oraz szczepień (Loke 2017, Walling 2016, Coles 2014). Przy obecnych rozwiązaniach nie otrzymują wystarczających informacji na temat problematyki zakażeń HPV oraz profilaktyki pierwotnej. Sytuacja ta wpływa na podejmowanie świadomych wyborów jak szczepienie przeciwko HPV i może mieć istotne znaczenie w przyszłości przy wykrywaniu raka szyjki macicy (Hendry 2013). Jednym z zalecanych działań jest umożliwienie dostępu do wiarygodnych źródeł informacji (Kessels 2012). Z badań RCT Pot 2017 i PCT Dempsey 2018 wynika, że utworzenie strony internetowej nie ma pozytywnego wpływu na wyszczepialność. Jedną ze skutecznych form jest prezentowanie w czasie wizyty lekarskiej na tablecie krótkiego filmu informacyjnego, w którym przedstawione są treści zachęcające do szczepienia przeciw HPV (OR [95%CI] = 3,07 [1,47;6,42] p=0,003) (RCT Dixon 2019).

Na akceptację szczepień ma wpływ otoczenie rozumiane jako stanowisko innych rodziców i nauczycieli (Chan 2012). Jednym z głównych problemów jest społeczna stygmatyzacja kobiet, które podjęły decyzję o zaszczepieniu się (Young 2010). Nie wykazano różnic w zakresie chęci poddania się szczepieniom w zależności od dochodu gospodarstwa domowego lub wykształcenia opiekunów prawnych (Fisher 2013).

Edukacja zdrowotna powinna obejmować takie tematy, które są istotne z punktu widzenia podniesienia wyszczepialności. Główne obawy rodziców dotyczą działań niepożądanych szczepienia i bezpieczeństwa szczepionki (Radistic 2017, Chan 2012). Drugim z tematów, który ma istotny wpływ na wyszczepialność jest przeświadczenie środowiska o wpływie szczepienia na zwiększenie rozwiązłości seksualnej (Chan 2012). Dowody naukowe nie tylko nie potwierdzają przytoczonej opinii, lecz wręcz przedstawiają przeciwne dane (Kasting 2016, Madhivanan 2016): osoby, które podjęły decyzję o zaszczepieniu się przeciwko HPV mają mniejszą liczbę partnerów seksualnych, przechodzą inicjację seksualną w późniejszym wieku, angażują się w mniejszą liczbę ryzykownych zachowań seksualnych oraz z połowę mniejszym prawdopodobieństwem podejmują stosunki płciowe bez użycia prezerwatywy (OR [95%CI] = 0,5 [0,4; 0,6]). Dodatkowo odnotowuje się niższą liczbę nieplanowanych ciąż i wykonywanych aborcji. Jednocześnie w grupie osób niezaszczepionych przeciwko HPV stwierdzono ponad dwukrotnie wyższe wskaźniki występowania chlamydii (OR [95%CI] = 2,3 [1,06; 5,00]). Przytoczone badania wskazują, że obecnie przeciwko HPV szczepią się osoby, które są świadome swojego zdrowia seksualnego. Wskazuje na to obserwacja dokonana w RCT Zimet 2018, w której po podjęciu świadomej decyzji na temat przyjęcia pierwszej dawki szczepionki przeciwko HPV około 80% osób zgłasza się na kolejne szczepienie w cyklu.

Na samą decyzję o zaszczepieniu wpływają także informacje i zachęty ze strony personelu medycznego (RCT Zimet 2018, RCT Dempsey 2018). Akceptacja szczepień przeciw HPV wśród rodziców i ich dzieci wzrasta znacząco, gdy szczepionka jest rekomendowana przez lekarza (Chan 2012). W badaniu RCT Dempsey 2018 lekarze zadeklarowali, że najbardziej przydatne były dla nich zdobyte w czasie warsztatów praktyczne umiejętności prowadzenia rozmów z pacjentami nabytych oraz dostęp do kart z faktami na temat HPV.

Działaniem podnoszącym poziom wyszczepialności wszystkimi wymaganymi dla ukończenia cyklu dawkami, lecz w umiarkowanym stopniu powiązanym z edukacją, jest przypominanie o nadchodzącym terminie szczepienia (Kang 2018). W pracy Francis 2017 przedstawiono wyższość stosowania różnorodnych technologii komunikacyjnych (m.in. wiadomości tekstowe, rozmowy telefoniczne) nad kontrolą w postaci braku działania z ukończeniem cyklu szczepienia jako punkt końcowy. Przypomnienie w formie SMS o nadchodzącym terminie szczepienia potwierdziło różnicę z p = 0,16 między interwencją i jej brakiem na korzyść wysłania wiadomości (RCT Tull 2018).

Strategie powinny skupiać się na redukcji ryzyka stygmatyzacji kobiet w związku z przeprowadzonym szczepieniem oraz podkreślać znaczenie wsparcia ze strony partnerów oraz rodziny w podejmowaniu decyzji o poddaniu się szczepieniu (Young 2010).

Dot. bezpieczeństwa szczepień p/HPV

- Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem p/HPV (*Arbyn 2018*).
- Nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) w trakcie ciąży – w tym zakresie potrzebne są dalsze badania (*Arbyn 2018*). Brak jest wystarczających danych co do ryzyka poronienia i urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi w wyniku zaszczepienia p/HPV.
- Wyniki metaanalizy *Costa 2017* wskazują, że 9-walentna szczepionka p/HPV jest równie bezpieczna w populacji kobiet, co szczepionka 4-walentna. Autorzy zaznaczają jednak, że przełożenie uzyskanych w ramach metaanalizy wyników na inne populacje, np. mężczyzn jest niemożliwe, ze względu na niewielką liczbę włączonych badań przeprowadzanych wyłącznie w populacji kobiet.
- Szczepienia p/HPV (zarówno szczepionką 2-walentną i 4-walentną) charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa (*Setiawan 2016, Coelho 2015, Sangar 2015, Rey-Ares 2012, Lu 2011*), przy nieznacznie wyższym ryzyku wystąpienia NOP w porównaniu do grupy kontrolnej (*Setiawan 2016, Coelho 2015, Sangar 2015*). Wśród najczęstszych NOP wymieniano opuchliznę w miejscu wstrzyknięcia szczepionki, bóle stawów w zakresie zmian ogólnoustrojowych (*Setiawan 2016*), ból, rumień i obrzęk oraz gorączkę (działanie ogólnoustrojowe; *Coelho 2015,* ból głowy - *Sangar 2015*).
- Z kolei, metaanaliza *Ogawa 2017* wskazuje, że szczepienia p/HPV charakteryzują się znacząco wyższym ryzykiem wystąpienia NOP w miejscu wkłucia w porównaniu z placebo lub innymi szczepieniami (p/WZW A i B), ale też, że nie ma różnicy w zakresie występowania spodziewanych, miejscowych NOP między szczepionkami 2- i 4-walentnymi. Większość NOP, ustępowała po pewnym czasie.
- W przeglądzie systematycznym RCT oraz metaanalizie *Couto 2014* oceniano potencjalny wpływ zdrowotny szczepień uzupełniających p/HPV w populacji dziewcząt w wieku 16 lat lub starszych. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich NOP w populacji szczepionej w porównaniu z niezaszczepioną (skumulowane RR[95%CI] = 0,99 [0,91; 1,08]).
- W przeglądzie *Medeiros 2009*, w grupie osób przyjmujących *Cervarix*® (szczepionkę 2-walentną) obserwowano więcej NOP ogółem, niż w grupie placebo (OR [95%CI] = 1,35 [1,05; 1,73]). W przypadku szczepionki *Silgard*®/*Gardasil*® nie obserwowano istotnej różnicy odnośnie zdarzeń niepożądanych między grupami (OR [95%CI] = 1,16 [0,94; 1,43]).
- Szczepionki p/HPV znacząco stymulowały poziom przeciwciał specyficznych wobec HPV-16 (RR [95%CI] = 8,60 [6,95; 10,64]) oraz wobec HPV-18 (RR [95%CI] = 8,13 [5,96; 11,11]) w połączonych populacjach, zarówno zakażonych jak i niezakażonych HPV w momencie rozpoczęcia badania (*Setiawan 2016*).
- Wyniki przeglądu *Coelho 2015* sugerują, że wysoka immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki 4-walentnej p/HPV określają korzystny stosunek korzyści do ryzyka, a szczepienia stanowią właściwą strategię w zapobieganiu zakażeniom HPV czy RSzM.
- W badaniu RCT Huh 2017 w grupie wszystkich osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę 9vHPV lub qHPV, zgłoszono 417 poważnych zdarzeń niepożądanych na 14 149 osób. Siedmiu uczestników (0,049%) doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych, które zostały uznane przez badaczy za powiązane ze szczepieniem (4 w grupie 9vHPV oraz 3 w grupie qHPV).
- W badaniu RCT Mikamo 2019 częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych mających związek ze szczepieniem była podobna w grupie badanej i grupie kontrolnej (placebo). Zdarzeń niepożądanych doświadczyło ogólnie 63,9% (n = 354) w grupie badanej i 59,9% (n = 335) w grupie kontrolnej. Zdarzeń niepożądanych mających miejsce w ciągu 15 dni od szczepienia doświadczyło 60,8% (n = 337) w grupie badanej i 56,5% (n = 308) w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane zlokalizowane w miejscu szczepienia zostały zgłoszone u 59,6% (n = 330) w grupie badanej i u 55,1% (n = 308) w grupie kontrolnej. Najczęściej zgłaszane były ból w miejscu wkłucia, rumień i obrzęk ($p<0,05$ dla każdego). Większość zdarzeń niepożądanych w miejscu wkłucia było łagodnych lub umiarkowanych w intensywności i ulegało rozwiązaniu w ciągu tygodnia. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone u 14,4% grupy badanej i 15,4% grupy

kontrolnej, z czego za powiązane ze szczepieniem zostało uznane 3,4% w grupie badanej i 5,0% w grupie kontrolnej. Najczęściej zgłaszanymi ogólnoustrojowymi zdarzeniami niepożądanymi były gorączka (1,4% grupa badana; 1,6% grupa kontrolna) oraz ból głowy (0,4% grupa badana; 1,3% grupa kontrolna). Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego w ciągu 15 dni od szczepienia. Jeden z pacjentów zmarł po 440 dniach z przyczyn uznanych za niezwiązane ze szczepieniem (samobójstwo).

Podsumowanie dowodów naukowych efektywności kosztowej

- W państwach o wysokim dochodzie (jak Kanada, Austria) szczepienie p/HPV 9-walentną szczepionką było efektywne kosztowo, jeśli dodatkowy koszt 9-walentnej szczepionki w porównaniu do 4-walentnej był mniejszy niż 23-47$. Podczas gdy, dla państw o niskim/średnim dochodzie (np. Kenia, Uganda), dodatkowy koszt 9-walentnej szczepionki nie mógł przekroczyć 8,4-9,8$ (*Ng 2018*).
- Szczepienie p/HPV chłopców szczepionką 9-walentną jest nieopłacalne, gdy wyszczepialność dziewcząt w ww. zakresie przekracza 75% (*Ng 2018*).
- Wyniki przeglądu *Suijkerbuijk 2016* wskazują, że uwzględnienie populacji niezależnie od płci w ramach szczepień p/HPV, a tym samym zwrócenie uwagi na wszystkie możliwe choroby powodowane HPV (a nie jedynie RSzM) może znacząco wpłynąć na zmniejszenie wartości inkrementalnego współczynnika efektywności kosztowej (ICER = 95 444 € za QALY przy włączeniu wszystkich chorób związanych z zakażeniem HPV *vs* 180 823 € za QALY tylko dla RSzM). ICER może znaleźć się poniżej akceptowalnych progów opłacalności interwencji, a tym samym decydenci mogą rozważyć poszerzenie grupy docelowej szczepień o populację chłopców.
- W wielu badaniach stwierdzono efektywność kosztową włączenia chłopców do powszechnych programów szczepień p/HPV. Koszt za QALY wahał się wtedy od 10 033€ (przy 65% wyszczepialności) do 81 700$ (przy 75% wyszczepialności). Odnaleziono również badania, gdzie ww. efektywność nie została potwierdzona. Na ich podstawie sugeruje się jednak, że rozszerzenie programów szczepień p/HPV o populację chłopców może być opłacalne w przyszłości, o ile zostanie zredukowany koszt dostępnych szczepionek a pokrycie szczepieniami populacji dziewcząt nie wzrośnie (*Sinisgalli 2015*).
- Wyniki przeglądu *Sinisgalli 2015* wskazują, że zmniejszenie schematu dawkowania szczepionek p/HPV do dwóch dawek oraz obniżka ceny jednej dawki szczepionki może przyczynić się do efektywności kosztowej szczepień zarówno w populacji nastoletnich chłopców, jak i dziewcząt.
- Programy szczepień p/HPV dla nastoletnich dziewcząt są efektywne kosztowo, ale tylko w porównaniu ze skryningiem w kierunku RSzM (*Seto 2012*). W kilku badaniach wykazano, że włączenie chłopców do programu szczepień p/HPV skierowanego wyłącznie do nastoletnich dziewcząt nie było efektywne kosztowo i generalnie przekraczało tradycyjny próg opłacalności wynoszący 50 000$ za QALY (US). Natomiast programy uwzględniające populację mężczyzn obarczoną wysokim ryzykiem zakażenia HPV, jak np. MSM, mogą stanowić potencjalny cel do rutynowych szczepień p/HPV, jednak niezbędne są dalsze badania w ww. zakresie przed wprowadzeniem tego typu zmian w zakresie polityki zdrowotnej.
- Szczepionki p/HPV mogą obniżyć częstość występowania RSzM co najmniej o ok. połowę w stosunku do obecnej zapadalności (*Jeurissen 2009*). Interwencja ta może być opłacalna, jeśli zostanie utrzymana wysoka skuteczność szczepionki wraz z nabyciem długotrwałej odporności oraz obniżeniem kosztu dawki szczepionki p/HPV. Wartości ICER w zależności od badania wahały się od 2 964$ do 188 000$ za QALY w przypadku szczepień nastoletnich dziewcząt wraz z uwzględnieniem skryningu w kierunku RSzM. Rozszerzenie programów szczepień p/HPV o populację chłopców okazało się nieopłacalne.

Warunki realizacji programów polityki zdrowotnej

- W PSO sygnalizuje się, że liczba dawek i schemat szczepienia powinien być zgodny ze wskazaniami producenta stosowanej szczepionki.
- Jak wskazują eksperci kliniczni, szczepienia p/HPV powinny być poprzedzone kwalifikującym badaniem lekarskim i wykonane przez wykwalifikowany personel medyczny.
- [redacted] podkreśla, że szczepienie powinno być wykonywane u lek. pediatry/lek. rodzinnego.

- KK w dz. położnictwa i ginekologii dodaje, że oprócz porady kwalifikacyjnej, należy zapewnić poradę kontrolną po wykonaniu szczepienia oraz monitorować stan zdrowia po szczepieniu (w kierunku NOP).
- Szczepienie powinno być poprzedzone zgodą rodziców, którzy zostaną poinformowani o celu szczepienia i złożą deklarację na piśmie o dobrowolnym przystąpieniu danego dziecka do programu (KK w dz. ginekologii onkologicznej, 2018).
- Sposób udzielania świadczeń w ramach ppz powinien być jasno przedstawiony określając zakres usług oraz ich częstotliwość. Kryteria wyboru szczepionki powinny być precyzyjnie określone (Fundacja MSD 2015).
- Powinno się uwzględnić element edukacyjny charakteryzujący dany problem zdrowotny i podkreślający potrzeby wykonywania badań cytologicznych przez zaszczepione dziewczęta w życiu dorosłym (np. zorganizowane spotkania z lek. ginekologiem, położną/ edukatorem medycznym, poradnictwo, akcje uświadamiające skalę problemu jakim są zakażenia HPV). Wytyczne Fundacji MSD sugerują by działania edukacyjne były prowadzone przez profesjonalistów w danej dziedzinie i żeby były dostosowane do adresata (np. jego wieku i posiadanej już wiedzy).

Monitorowanie oraz ewaluacja programów polityki zdrowotnej w danym problemie zdrowotnym

- Wśród mierników efektywności programu eksperci kliniczni wskazują przede wszystkim: współczynniki zachorowalności na jednostki chorobowe uwzględnione w programie obserwowane w perspektywie długoterminowej, liczbę/odsetek zaszczepionych w każdym roczniku urodzeniowym w danej jst, liczbę/odsetek osób poddanych edukacji zdrowotnej oraz poziom ich wiedzy; redukcję kosztów terapeutycznych rozpoznanego RSzM. Oszacowane wskaźniki powinny zostać uwzględnione w ewaluacji programu. Eksperci są zgodni, co do konsekwentnego i ciągłego monitorowania działań w programie.
- W rekomendacjach, szczególny nacisk kładzie się również na kwestię monitorowania i ewaluacji działań z zakresu profilaktyki zakażeń HPV. Wśród kwestii, jakie powinny zostać poddane ocenie wymienia się:
    - poziom wyszczepialności w populacji docelowej (Fundacja MSD 2015, ACSt/NACI 2016),
    - stopień zadowolenia społeczności lokalnej związanego z realizacją ppz (Fundacja MSD 2015),
    - częstość występowania zakażeń poszczególnymi typami HPV wśród aktywnych seksualnie młodych kobiet na przestrzeni 5-10 lat po zakończeniu realizacji programu (WHO 2017),
    - dane z rejestrów nowotworów złośliwych w zakresie zachorowalności m.in. na RSzM (WHO 2017, ACSt/NACI 2016),
    - występowanie niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) (WHO 2017, ACSt/NACI 2016),
    - charakterystyka populacji wysokiego ryzyka (ACSt/NACI 2016),

postawy i zachowania w populacji (np. postrzeganie podatności na chorobę, postawy wobec szczepień, zachowania seksualne, udział w badaniach przesiewowych) (ACSt/NACI 2016).

10. Piśmiennictwo

<Sporządzić zestawienie wykorzystanego piśmiennictwa wg poniższego wzoru tabeli. W „Piśmiennictwie" należy uwzględnić publikacje z badań, rekomendacje, książki i inne publikacje oraz doniesienia konferencyjne (wszystkie źródła wykorzystane w opracowaniu Raportu). Układ alfabetyczny (wg skrótów). W przypadku rekomendacji tych samych organizacji i z tego samego roku, mających inną treść, skróty w tabeli należy formułować w następujący sposób: AAP 2014, AAP 2014A, AAP 2014B.>

Badania pierwotne i wtórne	
Arbyn 2018	Arbyn, M., Xu, L., Simoens, C., & Martin-Hirsch, P. P. (2018). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews, (5).
Brisson 2016	Brisson, M., Bénard, É., Drolet, M., Bogaards, J. A., Baussano, I., Vänskä, S., ... & Canfell, K. (2016). Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. The Lancet Public Health, 1(1), e8-e17.
Chan 2012	Chan, Z. C., Chan, T. S., Ng, K. K., & Wong, M. L. (2012). A systematic review of literature about women's knowledge and attitudes toward human papillomavirus (HPV) vaccination. *Public Health Nursing*, *29*(6), 481-489.
Coelho 2015	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.
Coles 2014	Coles, V. A., Patel, A. S., Allen, F. L., Keeping, S. T., & Carroll, S. M. (2014). The association of human papillomavirus vaccination with sexual behaviours and human papillomavirus knowledge: a systematic review. *International journal of STD & AIDS*, *26*(11), 777-788.
Costa 2017	Costa, A. P. F., Cobucci, R. N. O., da Silva, J. M., da Costa Lima, P. H., Giraldo, P. C., & Gonçalves, A. K. (2017). Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. Journal of immunology research, 2017.
Couto 2014	Couto, E., Sæterdal, I., Juvet, L. K., & Klemp, M. (2014). HPV catch-up vaccination of young women: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health, 14(1), 867.
D'Addario 2014	D'Addario, M., Scott, P., Redmond, S., & Low, N. (2014). HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) vaccines schedules: Background paper for SAGE discussions. World Health Organization, Geneva
D'Addario 2017	D'Addario, M., Redmond, S., Scott, P., Egli-Gany, D., Riveros-Balta, A. X., Restrepo, A. M. H., & Low, N. (2017). Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. Vaccine, 35(22), 2892-2901.
Deleré 2014	Deleré, Y., Wichmann, O., Klug, S. J., van der Sande, M., Terhardt, M., Zepp, F., & Harder, T. (2014). The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Deutsches Ärzteblatt International*, *111*(35-36), 584.
Dempsey 2018	Dempsey, A. F., Pyrznawoski, J., Lockhart, S., Barnard, J., Campagna, E. J., Garrett, K., ... & O'leary, S. T. (2018). Effect of a health care professional communication training intervention on adolescent human papillomavirus vaccination: a cluster randomized clinical trial. JAMA pediatrics, 172(5), e180016-e180016.
Di Mario 2015	Di Mario, S., Basevi, V., Lopalco, P. L., Balduzzi, S., D'Amico, R., & Magrini, N. (2015). Are the two human papillomavirus vaccines really similar? A systematic review of available evidence: efficacy of the two vaccines against HPV. Journal of immunology research, 2015.
Dixon 2019	Dixon, B. E., Zimet, G. D., Xiao, S., Tu, W., Lindsay, B., Church, A., & Downs, S. M. (2019). An educational intervention to improve HPV vaccination: a cluster randomized trial. Pediatrics, 143(1), e20181457.
Donken 2015	Donken, R., Knol, M. J., Bogaards, J. A., van der Klis, F. R., Meijer, C. J., & de Melker, H. E. (2015). Inconclusive evidence for non-inferior immunogenicity of two-compared with three-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls: a systematic review and meta-analysis. Journal of Infection, 71(1), 61-73.

Drolet 2015	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
Huh 2017	Huh, W. K., Joura, E. A., Giuliano, A. R., Iversen, O. E., de Andrade, R. P., Ault, K. A., ... & Mayrand, M. H. (2017). Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. The Lancet, 390(10108), 2143-2159.
Mikamo 2019	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.
Ng 2016	Chaiyakunapruk, N. Ng, S. (2016). Human papilloma virus (HPV) vaccination: an updated systematic review of cost-effectiveness analyses. Selangor, Malaysia: Monash University Malaysia; p. 9. Pozyskano z: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/06_Cost-effectiveness_analyses_of_HPV_immunization_programmes.pdf?ua=1, dostęp z 10.04.2019.
Ng 2018	Ng, S. S., Hutubessy, R., & Chaiyakunapruk, N. (2018). Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine*
Niccolai 2015	Niccolai, L. M., & Hansen, C. E. (2015). Practice-and community-based interventions to increase human papillomavirus vaccine coverage: a systematic review. JAMA pediatrics, 169(7), 686-692.
Ogawa 2017	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.
Pot 2017	Pot, M., Paulussen, T. G., Ruiter, R. A., Eekhout, I., De Melker, H. E., Spoelstra, M. E., & Van Keulen, H. M. (2017). Effectiveness of a web-based tailored intervention with virtual assistants promoting the acceptability of HPV vaccination among mothers of invited girls: randomized controlled trial. Journal of medical Internet research, 19(9), e312.
Radistic 2017	Radisic, G., Chapman, J., Flight, I., & Wilson, C. (2017). Factors associated with parents' attitudes to the HPV vaccination of their adolescent sons: a systematic review. Preventive medicine, 95, 26-37.
Rambout 2014	Rambout, L., Tashkandi, M., Hopkins, L., & Tricco, A. C. (2014). Self-reported barriers and facilitators to preventive human papillomavirus vaccination among adolescent girls and young women: a systematic review. Preventive medicine, 58, 22-32.
Rey-Ares 2012	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.
Sangar 2015	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.
Setiawan 2016	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.
Seto 2012	Seto, K., Marra, F., Raymakers, A., & Marra, C. A. (2012). The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines. *Drugs*, *72*(5), 715-743.
Sinisgalli 2015	Sinisgalli, E., Bellini, I., Indiani, L., Sala, A., Bechini, A., Bonanni, P., & Boccalini, S. (2015). HPV vaccination for boys? A systematic review of economic studies. *Epidemiol Prev*, *39*(4), 51-8.
Suijkerbuijk 2016	Suijkerbuijk, A. W., Donken, R., Lugnér, A. K., de Wit, G. A., Meijer, C. J., de Melker, H. E., & Bogaards, J. A. (2016). The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases. Expert review of vaccines, 16(4), 361-375.
Tejada 2017	Tejada, R. A., Vargas, K. G., Benites-Zapata, V., Mezones-Holguín, E., Bolaños-Díaz, R., & Hernandez, A. V. (2017). Human papillomavirus vaccine efficacy in the prevention of anogenital warts: systematic review and meta-analysis. salud pública de méxico, 59, 84-94.

Tull 2018	Tull, F., Borg, K., Knott, C., Beasley, M., Halliday, J., Faulkner, N., ... & Bragge, P. (2019). Short Message Service Reminders to Parents for Increasing Adolescent Human Papillomavirus Vaccination Rates in a Secondary School Vaccine Program: A Randomized Control Trial. Journal of Adolescent Health.
Walling 2016	Walling, E. B., Benzoni, N., Dornfeld, J., Bhandari, R., Sisk, B. A., Garbutt, J., & Colditz, G. (2016). Interventions to improve HPV vaccine uptake: a systematic review. Pediatrics, 138(1), e20153863.
Wei 2018	Wei, L., Xie, X., Liu, J., Zhao, Y., Chen, W., Zhao, C., ... & Qiao, Y. (2018). 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. Vaccine.
Young 2010	Young, A. (2010). HPV vaccine acceptance among women in the Asian Pacific: a systematic review of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev*, *11*(3), 641-649.
Zimet 2018	Zimet, G., Dixon, B. E., Xiao, S., Tu, W., Kulkarni, A., Dugan, T., ... & Downs, S. M. (2018). Simple and elaborated clinician reminder prompts for human papillomavirus vaccination: a randomized clinical trial. Academic pediatrics, 18(2), S66-S71.

Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACIP 2016	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.
ACS 2016	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.
ACSt/NACI 2012	An Advisory Committee Statement (ACS), National Advisory Committee on Immunization (NACI). (2012). Update on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. Canada Communicable Disease Report, 38, 1-62.
ACSt/NACI 2016	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.
AGDoH 2018	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.
ASCO 2017	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.
AWMF 2014	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.
CDC 2015	Workowski, K. A., & Bolan, G. A. (2015). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports, 64(RR-03), 1.
CIC 2014	Canadian Immunization Committee. (2014). Recommendations for human papillomavirus immunization programs. Public Health Agency of Canada= Agence de la santé publique du Canada.
MSD 2015	Fundacja MSD. (2015). Profilaktyka HPV w Polsce. Wytyczne dla organizacji programów profilaktycznych przez jednostki samorządu terytorialnego. Wydanie trzecie poprawione. Pozyskano z: http://www.fzk.org.pl/publikacje.html, dostęp z 10.04.2019.
SIA/SIAMS/SIU 2013	Lenzi, A., Mirone, V., Gentile, V., Bartoletti, R., Ficarra, V., Foresta, C., ... & Picardo, M. (2013). Rome consensus conference-statement; human papilloma virus diseases in males. BMC Public Health, 13(1), 117.
WHO 2017A	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.

Pozostałe publikacje	
Ahmed 2011	Ahmed, F., Temte, J. L., Campos-Outcalt, D., Schünemann, H. J., & ACIP Evidence Based Recommendations Work Group (EBRWG. (2011). Methods for developing evidence-based recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine, 29(49), 9171-9176.
de Martel 2009	de Martel, C., & Franceschi, S. (2009). Infections and cancer: established associations and new hypotheses. Critical reviews in oncology/hematology, 70(3), 183-194.
Harris 2001	Harris, R. P., Helfand, M., Woolf, S. H., Lohr, K. N., Mulrow, C. D., Teutsch, S. M., ... & Force, S. T. (2001). Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. American journal of preventive medicine, 20(3), 21-35.
ICO/IARC 2018	Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., et al. (2018). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Norway. Summary Report 10 December 2018.. Pozyskano z: http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/NOR.pdf, dostęp z 09.04.2019.
ICO/IARC 2019	Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., et al. (2019). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 January 2019. Pozyskano z: https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf, dostęp z 09.04.2019.
KRN 2014	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2014). O nowotworach. Baza wiedzy. Szyjka macicy. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/nowotwory-szyjki-macicy/, dostęp z dn. 08.04.2019.
KRN 2016	Wojciechowska, U., & Didkowska, J. (2016). Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii–Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/raporty/, dostęp z 09.04.2019.
Macioch 2010	Macioch, T., Niewada, M., Wierzba, W., Bidziński, M., & Radowicki, S. (2010). Zapobieganie chorobom zależnym od zakażenia HPV–aspekty kliniczne i ekonomiczne stosowania szczepień profilaktycznych. Current Gynecologic Oncology, 8(2), 69-81.
NACI 2009	National Advisory Committee on Immunization (NACI). (2009). Evidence-based recommendations for immunization--methods of the National Advisory Committee on Immunization. An Advisory Committee Statement (ACS). Canada communicable disease report= Releve des maladies transmissibles au Canada, 35(ACS-1), 1.
NCIRS 2018	National Centre for Immunisation, Research and Surveillance. (2018). Annual Immunisation Coverage Report 2017. Pozyskano z: http://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2018-12/2017%20Coverage%20Report_FINAL_2.pdf, dostęp z 09.04.2019.
NIZP-PZH 2016	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2016). Szczepienia ochronne w Polsce w 2015 roku. Pozyskano z: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2015/Sz_2015.pdf, dostęp z 09.04.2019.
NIZP-PZH 2017	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2017). Szczepienia ochronne w Polsce w 2016 roku. Pozyskano z: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2016/Sz_2016.pdf, dostęp z 09.04.2019.
NIZP-PZH 2018	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2018). Szczepienia ochronne w Polsce w 2017 roku. Pozyskano z: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Sz_2017.pdf, dostęp z 09.04.2019.
NZ MoH 2018	Ministry of Health. (2018). HPV immunization programme. HPV imminisation coverage by birth cohort. Pozyskano z: https://www.health.govt.nz/system/files/documents/pages/hpv_-selected_cohorts_-all_dhbs_-31_dec_2017_0.pdf , dostęp z 09.04.2019.
Owsianka 2015	Owsianka, B., Gańczak, M. (2015). Ocena strategii realizacji szczepień przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz wskaźników zaszczepienia nastoletnich dziewcząt na świecie. Przegl Epidemiol: 69, 151-155. Pozyskano z: www.przeglepidemiol.pzh.gov.pl/pobierz-artykul?id=1898, dostęp z 09.04.2019.
PHE 2018	Public Health England. (2018). Human Papillomavirus (HPV) vaccination coverage in adolescent females in England: 2017/18. Pozyskano z: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/760902/HPV_2017_2018_annual_report.pdf, dostęp z 09.04.2019.
WHO 2017B	World Health Organization. (2017). Guidance for the development of evidence-based vaccination-related recommendations. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Geneva: World Health Organization. Pozyskano z: http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, dostęp z 10.04.2019.

11. Załączniki

<Dla większej przejrzystości dokumentu należy zamieścić: opinie ekspertów, strategie wyszukiwania, schemat graficzny zgodny z zaleceniami QUOROM, tabelę włączonych oraz wykluczonych publikacji (z podaniem przyczyn wykluczenia)>.

Zal 1 Weryfikacja założeń zgromadzonych projektów programów zdrowotnych i programów polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) – kwiecień 2019

Zal 2 Opinia eksperta – prof. dr hab. Zbigniew Kojs – Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej

Zal 3 Opinia eksperta - prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii

Zal 4 Opinia eksperta - dr n. med. Barbara Rossochacka-Rostalska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej (woj. dolnośląskie)

Opinia eksperta -

Zal 6 Opinia eksperta - prof. dr hab. Joanna Narbutt - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii

Zal 7 Opinia eksperta - prof. dr hab. n. med. Andrzej Witek - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej (woj. śląskie)

Zal 8 Opinia eksperta - dr hab. med. Grzegorz Panek - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej (woj. mazowieckie)

Zal 9 Strategie wyszukiwania dla pytania klinicznego nr 1 (w bazach Medline, Cochrane Library i Embase)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
Baza Medline (PubMed), data wyszukiwania: 03.10.2018 r.		
#1	Search (((systematic[Title/Abstract]) AND "Review" [Publication Type]) OR ("Practice Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "standards" [Subheading]) OR (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]))) AND (((((((silgard or cervarix or gardasil))) OR "Papillomavirus Vaccines"[Mesh]) OR ((((vaccin*[Title/Abstract] OR immuni*[Title/Abstract]))) AND (((((("human papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "human papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "HPV"[Title/Abstract]))))) AND ((((("high grade lesion*"[Title/Abstract] OR "cervical intraepithelial neoplasia"[Title/Abstract] OR "CIN"[Title/Abstract] OR "cervical dysplasia"[Title/Abstract] OR "cervical intraepithelial neoplasia grade"[Title/Abstract] OR "squamous cell carcinoma in situ"[Title/Abstract] OR "adenocarcinoma in situ"[Title/Abstract] OR "invasive cervical carcinoma"[Title/Abstract] OR "cervical cancer*"[Title/Abstract] OR "cervical tumour*"[Title/Abstract] OR "cervical tumor*")[Title/Abstract])) OR (((("Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh]) OR "Adenocarcinoma in Situ"[Mesh]) OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]))) AND ((((women[Title/Abstract] OR woman[Title/Abstract] OR girls[Title/Abstract] OR girl[Title/Abstract]))) OR "Women"[Mesh])) Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2018/12/31; Humans	**191**
Baza Medline (PubMed), data wyszukiwania: 16.04.2019 r.		
#1	Search (((systematic[Title/Abstract]) AND "Review"[Publication Type]) OR ("Practice Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "standards"[Subheading] OR (systematic review[t] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[t] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR guideline[pt] OR cochrane database syst rev[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[t] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab])) AND (((((((sylgard OR cervarix OR gardasil))) OR "Papillomavirus Vaccines"[Mesh]) OR ((((vaccin*[Title/Abstract] OR immuni*[Title/Abstract]))) AND (((((("human papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "human papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "HPV"[Title/Abstract]))))) AND ((((("high grade lesion*"[Title/Abstract] OR "cervical intraepithelial neoplasia"[Title/Abstract] OR "CIN"[Title/Abstract] OR "cervical dysplasia"[Title/Abstract] OR "cervical intraepithelial neoplasia grade"[Title/Abstract] OR "squamous cell carcinoma in situ"[Title/Abstract] OR "adenocarcinoma in situ"[Title/Abstract] OR "invasive cervical carcinoma"[Title/Abstract] OR "cervical cancer*"[Title/Abstract] OR "cervical tumour*"[Title/Abstract] OR "cervical tumor*") title/abstract)) OR (((("Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh]) OR "Adenocarcinoma in Situ"[Mesh]) OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]))) AND ((((women[Title/Abstract] OR woman[Title/Abstract] OR girls[Title/Abstract] OR girl[Title/Abstract]))) OR "Women"[Mesh])) Filters: Publication date from 2018/10/01 to 2019/12/31	1
Baza Medline (PubMed) – wyszukiwanie RCT opublikowanych po 06.2017, data wyszukiwania: 09.05.2019 r.		
#1	(((randomized controlled trial[Title]) OR randomised controlled trial[Title])) AND (((((((((sylgard OR cervarix OR gardasil))) OR "Papillomavirus Vaccines"[Mesh]) OR ((((vaccin*[Title/Abstract] OR immuni*[Title/Abstract]))) AND (((((("human papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "human papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "HPV"[Title/Abstract]))))) AND ((((("high grade lesion*"[Title/Abstract] OR "cervical intraepithelial neoplasia"[Title/Abstract] OR "CIN"[Title/Abstract] OR "cervical dysplasia"[Title/Abstract] OR "cervical intraepithelial neoplasia grade"[Title/Abstract] OR "squamous cell carcinoma in situ"[Title/Abstract] OR "adenocarcinoma in situ"[Title/Abstract] OR "invasive cervical carcinoma"[Title/Abstract] OR "cervical cancer*"[Title/Abstract] OR "cervical tumour*"[Title/Abstract] OR "cervical tumor*") title/abstract)) OR (((("Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh]) OR "Adenocarcinoma in Situ"[Mesh]) OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]))) AND ((((women[Title/Abstract] OR woman[Title/Abstract] OR girls[Title/Abstract] OR girl[Title/Abstract]))) OR "Women"[Mesh]))) Filters: Publication date from 2017/06/01 to 2019/12/31	2

Baza Cochrane Library, data wyszukiwania 03.10.2018 r.		
#1	("human papilloma virus" or "HPV" or "human papillomavirus" or "papilloma virus" or "papillomavirus"):ti,ab,kw	2178
#2	(vaccin* or immuni*):ti,ab,kw	24146
#3	#1 and #2	879

#4	MeSH descriptor: [Papillomavirus Vaccines] explode all trees	272
#5	#3 or #4	879
#6	silgard or cervarix or gardasil	116
#7	#5 or #6	888
#8	("high grade lesion*" or "cervical intraepithelial neoplasia" or "CIN" or "cervical dysplasia" or "cervical intraepithelial neoplasia grade" or "squamous cell carcinoma in situ" or "adenocarcinoma in situ" or "invasive cervical carcinoma" or "cervical cancer*" or "cervical tumour*" or "cervical tumor*"):ti,ab,kw	3367
#9	MeSH descriptor: [Cervical Intraepithelial Neoplasia] explode all trees	500
#10	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma in Situ] explode all trees	3
#11	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	1814
#12	#8 or #9 or #10 or #11	3921
#13	MeSH descriptor: [Women] explode all trees	524
#14	(women or woman or girl or girls):ti,ab,kw	115215
#15	#13 or #14	115215
#16	#7 and #12 and #15	298
#17	#7 and #12 and #15 (in Cochrane Reviews)	**2**
Baza Cochrane Library, data wyszukiwania: 16.04.2019 r.		
	#7 and #12 and #15 with Cochrane Library publication date Between Oct 2018 and Dec 2019, in Cochrane Reviews	**0**
Baza Cochrane Library – wyszukiwanie RCT opublikowanych po 06.2017, data wyszukiwania: 10.05.2019 r.		
	#7 and #12 and #15 with Publication Year from 01.06.2017 to 31.12.2019, in Trials	**54**

Baza Embase (Ovid), data wyszukiwania 04.10.2018 r.		
1	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	466741
2	exp "systematic review"/	177516
3	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	207963
4	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	154671
5	("consensus*" or "standard*" or "recommendation*" or "Guidance*" or "guideline*").ti,ab,kw.	2340699
6	meta analysis/	148300
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	2830138
8	("human papilloma virus" or "HPV" or "human papillomavirus" or "papilloma virus" or "papillomavirus").ab,kw,ti.	62067
9	(vaccin* or immuni*).ab,kw,ti.	538346
10	8 and 9	15317
11	exp Wart virus vaccine/	11520
12	10 or 11	18716
13	(silgard or cervarix or gardasil).ab,kw,ti.	789
14	12 or 13	18730
15	("high grade lesion*" or "cervical intraepithelial neoplasia" or "CIN" or "cervical dysplasia" or "cervical intraepithelial neoplasia grade" or "squamous cell carcinoma in situ" or "adenocarcinoma in situ" or "invasive cervical carcinoma" or "cervical cancer*" or "cervical tumour*" or "cervical tumor*").ab,kw,ti.	73454
16	exp uterine cervix carcinoma in situ/	13614
17	*adenocarcinoma in situ/	157
18	exp uterine cervix tumor/	94251
19	15 or 16 or 17 or 18	112531
20	(women or woman or girl or girls).ab,kw,ti.	1507579
21	exp female/	7666217

22	20 or 21	7839021
23	14 and 19 and 22	6611
24	7 and 23	1378
25	limit 24 to (human and yr="2006 -Current")	1259
26	*Wart virus vaccine/	5849
27	10 or 26	15765
28	13 or 27	15802
29	*uterine cervix carcinoma in situ/	7253
30	*uterine cervix tumor/	10094
31	15 or 17 or 29 or 30	79220
32	*female/ or *girl/	96327
33	20 or 32	1549037
34	28 and 31 and 33	4321
35	7 and 34	1010
36	limit 35 to (human and yr="2006 -Current")	**926**
Baza Embase (Ovid), data wyszukiwania 15.04.2019 r.		
	limit 35 to (human and yr="2019 -Current")	**30**
Baza Embase (Ovid) – wyszukiwanie RCT opublikowanych po 01.2017, data wyszukiwania: 09.05.2019 r.		
1	("human papilloma virus" or "HPV" or "human papillomavirus" or "papilloma virus" or "papillomavirus").ab,kw,ti.	(64053)
2	(vaccin* or immuni*).ab,kw,ti.	(523371)
3	1 and 2	(16372)
4	exp Wart virus vaccine/	(12288)
5	3 or 4	(19890)
6	(silgard or cervarix or gardasil).ab,kw,ti.	(823)
7	5 or 6	(19905)
8	("high grade lesion*" or "cervical intraepithelial neoplasia" or "CIN" or "cervical dysplasia" or "cervical intraepithelial neoplasia grade" or "squamous cell carcinoma in situ" or "adenocarcinoma in situ" or "invasive cervical carcinoma" or "cervical cancer*" or "cervical tumour*" or "cervical tumor*").ab,kw,ti.	(75177)
9	exp uterine cervix carcinoma in situ/	(13734)
10	*adenocarcinoma in situ/	(180)
11	exp uterine cervix tumor/	(92527)
12	8 or 9 or 10 or 11	(111147)
13	(women or woman or girl or girls).ab,kw,ti.	(1509293)
14	exp female/	(7844551)
15	13 or 14	(7966608)
16	7 and 12 and 15	(7067)
17	limit 16 to (human and randomized controlled trial and yr="2017 - 2019")	(47)
18	*Wart virus vaccine/	(6231)
19	3 or 18	(16828)
20	6 or 19	(16866)
21	*uterine cervix carcinoma in situ/	(7100)
22	*uterine cervix tumor/	(8583)

23	8 or 10 or 21 or 22	(79812)
24	*female/ or *girl/	(95970)
25	13 or 24	(1550998)
26	20 and 23 and 25	(4613)
27	randomized controlled trial.ti.	(43497)
28	randomised controlled trial.ti.	(14944)
29	27 or 28	(58437)
30	26 and 29	(22)
31	limit 30 to (human and ran*domized controlled trial and yr="2017 - 2019")	**(4)**

Zal 10 Strategie wyszukiwania dla pytania klinicznego nr 2 (w bazach Medline, Cochrane Library i Embase)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
Baza Medline (PubMed), data wyszukiwania: 03.10.2018 r.		
#1	Search ((((systematic[Title/Abstract]) AND "Review" [Publication Type]) OR ("Practice Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "standards" [Subheading]) OR (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab])))) AND (((((((silgard or cervarix or gardasil))) OR "Papillomavirus Vaccines"[Mesh]) OR ((((vaccin*[Title/Abstract] OR immuni*[Title/Abstract]))) AND (((((("human papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "human papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "HPV"[Title/Abstract])))) AND (((((girl* or boys or boy or adolescent* or teenager*)))) OR (("Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]))) Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2018/12/31; Humans	**428**
Baza Medline (PubMed), data wyszukiwania: 16.04.2019 r.		
	Search ((((systematic[Title/Abstract]) AND "Review" [Publication Type]) OR ("Practice Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "standards" [Subheading]) OR (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab])))) AND (((((((silgard or cervarix or gardasil))) OR "Papillomavirus Vaccines"[Mesh]) OR ((((vaccin*[Title/Abstract] OR immuni*[Title/Abstract]))) AND (((((("human papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "human papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "HPV"[Title/Abstract])))) AND (((((girl* or boys or boy or adolescent* or teenager*)))) OR (("Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]))) Filters: Publication date from 2018/10/01 to 2019/12/31; Humans	**5**
Baza Medline (PubMed) – wyszukiwanie RCT opublikowanych po 04.2017, data wyszukiwania: 09.05.2019 r.		
#1	(((randomized controlled trial[Title]) OR randomised controlled trial[Title])) AND (((((((sylgard OR cervarix OR gardasil))) OR "Papillomavirus Vaccines"[Mesh]) OR ((((vaccin*[Title/Abstract] OR immuni*[Title/Abstract]))) AND (((((("human papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "human papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "HPV"[Title/Abstract])))) AND (((((girl* OR boys OR boy OR adolescent* OR teenager*)))) OR (("Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh])))) Filters: Clinical Trial; Publication date from 2017/04/01 to 2019/12/31	**2**

Baza Cochrane Library, data wyszukiwania 03.10.2018 r.		
#1	("human papilloma virus" or "HPV" or "human papillomavirus" or "papilloma virus" or "papillomavirus"):ti,ab,kw	2178
#2	(vaccin* or immuni*):ti,ab,kw	24146
#3	#1 and #2	879
#4	MeSH descriptor: [Papillomavirus Vaccines] explode all trees	272
#5	#3 or #4	879
#6	silgard or cervarix or gardasil	116
#7	#5 or #6	888
#8	(girl* or boys or boy or adolescent* or teenager*):ti,ab,kw	123937
#9	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	97673
#10	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1416
#11	#8 or #9 or #10	124735
#12	#7 and #11	481

#13	#7 and #11 (in Cochrane Reviews)	**4**
Baza Cochrane Library, data wyszukiwania 16.04.2019 r.		
	#7 and #11 with Cochrane L brary publication date Between Oct 2018 and Dec 2019, in Cochrane Reviews	**0**
Baza Cochrane Library – wyszukiwanie RCT opublikowanych po 04.2017, data wyszukiwania: 10.05.2019 r.		
	#7 and #11 with Publication Year from 01.04.2017 to 31.12.2019, in Trials	**121**

Baza Embase (Ovid), data wyszukiwania 04.10.2018 r.		
1	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	466741
2	exp "systematic review"/	177516
3	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	207963
4	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	154671
5	("consensus*" or "standard*" or "recommendation*" or "Guidance*" or "guideline*").ti,ab,kw.	2340699
6	meta analysis/	148300
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	2830138
8	("human papilloma virus" or "HPV" or "human papillomavirus" or "papilloma virus" or "papillomavirus").ab,kw,ti.	62067
9	(vaccin* or immuni*).ab,kw,ti.	538346
10	8 and 9	15317
11	(silgard or cervarix or gardasil).ab,kw,ti.	789
12	*Wart virus vaccine/	5849
13	(girl* or boys or boy or adolescent* or teenager*).ab,kw,ti.	508400
14	*adolescent/	26217
15	*child/	74331
16	13 or 14 or 15	567101
17	10 or 11 or 12	15802
18	16 and 17	3431
19	7 and 18	986
20	limit 19 to (human and yr="2006 -Current")	**933**
Baza Embase (Ovid), data wyszukiwania 15.04.2019 r.		
	limit 19 to (human and yr="2019 -Current")	**38**
Baza Embase (Ovid) – wyszukiwanie RCT opublikowanych po 01.2017, data wyszukiwania: 10.05.2019 r.		
1	("human papilloma virus" or "HPV" or "human papillomavirus" or "papilloma virus" or "papillomavirus").ab,kw,ti.	(64053)
2	(vaccin* or immuni*).ab,kw,ti.	(523371)
3	1 and 2	(16372)
4	(silgard or cervarix or gardasil).ab,kw,ti.	(823)
5	*Wart virus vaccine/	(6231)
6	(girl* or boys or boy or adolescent* or teenager*).ab,kw,ti.	(506385)
7	*adolescent/	(25209)
8	*child/	(71216)
9	6 or 7 or 8	(561684)
10	3 or 4 or 5	(16866)
11	9 and 10	(3736)
12	randomized controlled trial.ti.	(43497)

13	randomised controlled trial.ti.	(14944)
14	12 or 13	(58437)
15	11 and 14	(17)
16	limit 15 to (human and randomized controlled trial and yr="2017 - 2019")	**(4)**

Zal 11 Strategie wyszukiwania dla pytania klinicznego nr 3 (w bazach Medline, Cochrane Library i Embase)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
Baza Medline (PubMed), data wyszukiwania: 03.10.2018 r.		
#1	Search (((((systematic[Title/Abstract]) AND "Review" [Publication Type]) OR ("Practice Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "standards" [Subheading]) OR (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab])))))) AND (((((((((silgard or cervarix or gardasil))) OR "Papillomavirus Vaccines"[Mesh]) OR ((((vaccin*[Title/Abstract] OR immuni*[Title/Abstract]))) AND (((((("human papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "human papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "HPV"[Title/Abstract])))) AND (("Health Education"[Mesh]) OR (("health education*"[Title/Abstract] OR "educat*"[Title/Abstract])))))) AND (((((((girl* or boys or boy or adolescent* or teenager*)))) OR (("Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh])))) OR ((((("Parents"[Mesh]) OR "Legal Guardians"[Mesh])) OR ((parent[Title/Abstract] OR parents[Title/Abstract] OR father*[Title/Abstract] OR mother*[Title/Abstract] OR "legal guardian*"[Title/Abstract] OR guardian*)[Title/Abstract])))) Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2018/12/31; Humans	**39**
Baza Medline (PubMed), data wyszukiwania: 16.04.2019 r.		
	(((((systematic[Title/Abstract]) AND "Review" [Publication Type]) OR ("Practice Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "standards" [Subheading]) OR (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab])))))) AND (((((((((silgard or cervarix or gardasil))) OR "Papillomavirus Vaccines"[Mesh]) OR ((((vaccin*[Title/Abstract] OR immuni*[Title/Abstract]))) AND (((((("human papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "human papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "HPV"[Title/Abstract])))) AND (("Health Education"[Mesh]) OR (("health education*"[Title/Abstract] OR "educat*"[Title/Abstract])))))) AND (((((((girl* or boys or boy or adolescent* or teenager*)))) OR (("Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh])))) OR ((((("Parents"[Mesh]) OR "Legal Guardians"[Mesh])) OR ((parent[Title/Abstract] OR parents[Title/Abstract] OR father*[Title/Abstract] OR mother*[Title/Abstract] OR "legal guardian*"[Title/Abstract] OR guardian*)[Title/Abstract]))))	**1**
Baza Medline (PubMed) – wyszukiwanie RCT opublikowanych po 01.2017, data wyszukiwania: 09.05.2019 r.		
#1	(((randomized controlled trial[Title]) OR randomised controlled trial[Title])) AND ((((((((((sylgard OR cervarix OR gardasil))) OR "Papillomavirus Vaccines"[Mesh]) OR ((((vaccin*[Title/Abstract] OR immuni*[Title/Abstract]))) AND (((((("human papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "human papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "papilloma virus"[Title/Abstract]) OR "papillomavirus"[Title/Abstract]) OR "HPV"[Title/Abstract])))) AND (("Health Education"[Mesh]) OR (("health education*"[Title/Abstract] OR "educat*"[Title/Abstract])))))) AND (((((((girl* OR boys OR boy OR adolescent* OR teenager*)))) OR (("Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh])))) OR ((((("Parents"[Mesh]) OR "Legal Guardians"[Mesh])) OR ((parent[Title/Abstract] OR parents[Title/Abstract] OR father*[Title/Abstract] OR mother*[Title/Abstract] OR "legal guardian*"[Title/Abstract] OR guardian*) title/abstract))))) Filters: Publication date from 2017/01/01 to 2019/12/31	**1**

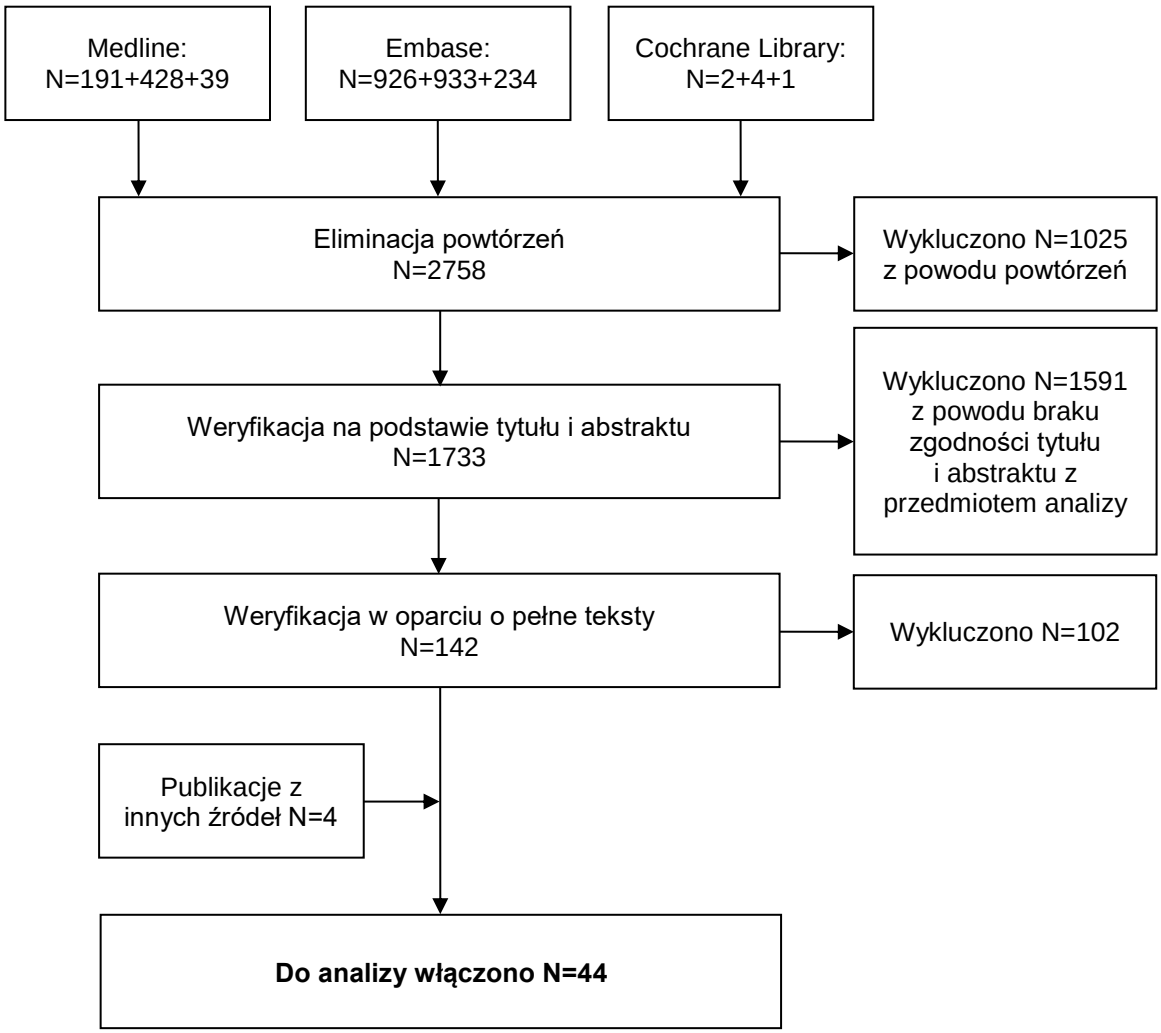
Baza Cochrane Library, data wyszukiwania 03.10.2018 r.		
#1	("human papilloma virus" or "HPV" or "human papillomavirus" or "papilloma virus" or "papillomavirus"):ti,ab,kw	2178
#2	(vaccin* or immuni*):ti,ab,kw	24146
#3	#1 and #2	879
#4	MeSH descriptor: [Papillomavirus Vaccines] explode all trees	272
#5	#3 or #4	879
#6	silgard or cervarix or gardasil	116
#7	#5 or #6	888
#8	(girl* or boys or boy or adolescent* or teenager*):ti,ab,kw	123937

#9	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	97673
#10	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1416
#11	#8 or #9 or #10	124735
#12	(parent or parents or father* or mother* or "legal guardian*" or guardian*):ti,ab,kw	28958
#13	MeSH descriptor: [Parents] explode all trees	4166
#14	MeSH descriptor: [Legal Guardians] explode all trees	69
#15	#12 or #13 or #14	29005
#16	#11 or #15	146393
#17	MeSH descriptor: [Health Education] in all MeSH products	17418
#18	("health education*" or "educat*"):ti,ab,kw	7528
#19	#17 or #18	20592
#20	#7 and #19	42
#21	#16 and #20	35
#22	#16 and #20 (in Cochrane Reviews)	**1**
Baza Cochrane Library, data wyszukiwania 16.04.2019 r.		
	#16 and #20 with Cochrane Library publication date Between Oct 2018 and Dec 2019	**2**
Baza Cochrane Library – wyszukiwanie RCT opublikowanych po 01.2017, data wyszukiwania: 10.05.2019 r.		
	#16 and #20 with Publication Year from 2017 to 2019, in Trials	**3**

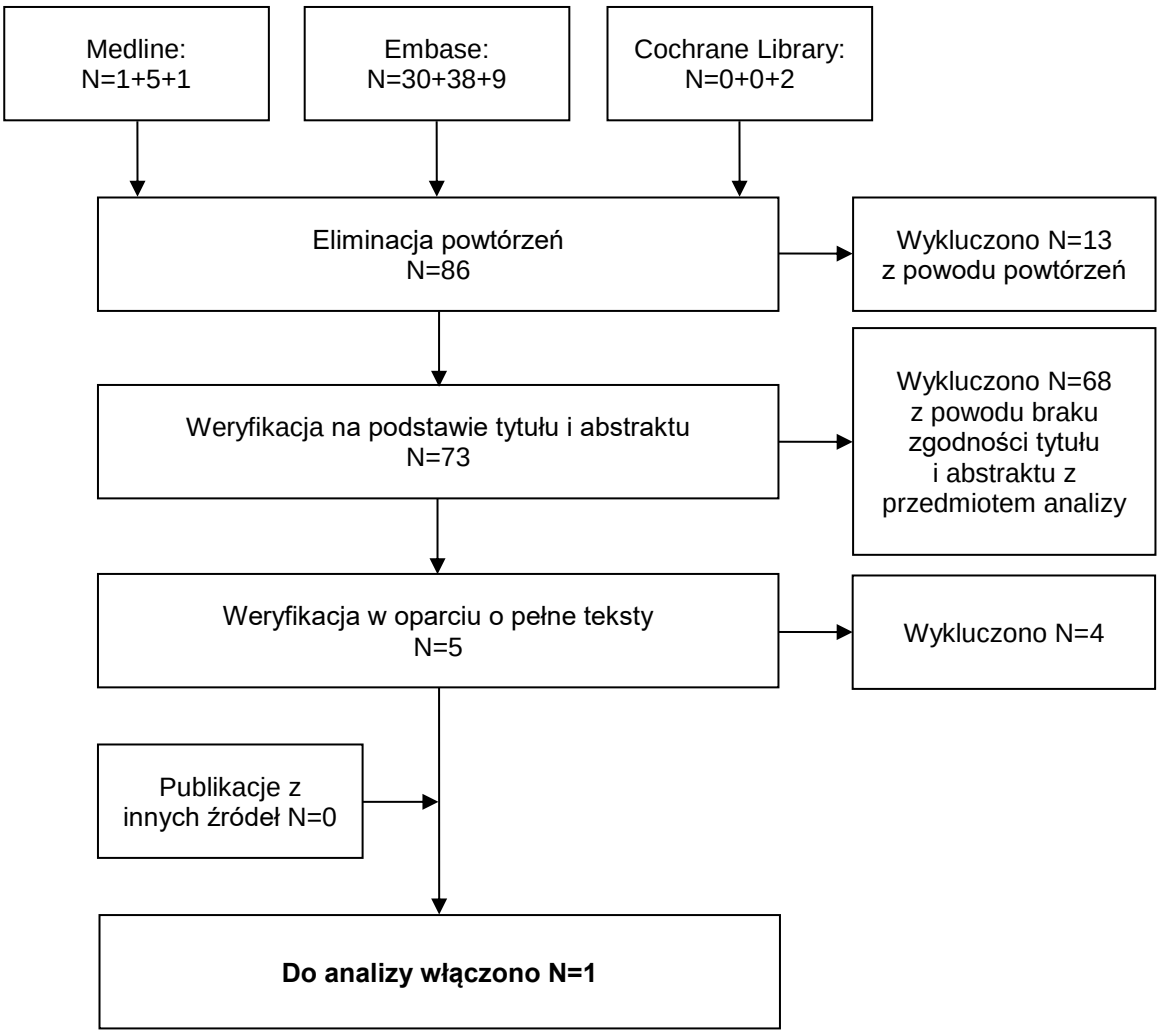
Baza Embase (Ovid), data wyszukiwania 04.10.2018 r.		
1	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	466741
2	exp "systematic review"/	177516
3	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	207963
4	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	154671
5	("consensus*" or "standard*" or "recommendation*" or "Guidance*" or "guideline*").ti,ab,kw.	2340699
6	meta analysis/	148300
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	2830138
8	("human papilloma virus" or "HPV" or "human papillomavirus" or "papilloma virus" or "papillomavirus").ab,kw,ti.	62067
9	(vaccin* or immuni*).ab,kw,ti.	538346
10	8 and 9	15317
11	(silgard or cervarix or gardasil).ab,kw,ti.	789
12	*Wart virus vaccine/	5849
13	(girl* or boys or boy or adolescent* or teenager*).ab,kw,ti.	508400
14	*adolescent/	26217
15	*child/	74331
16	13 or 14 or 15	567101
17	(parent or parents or father* or mother* or "legal guardian*" or guardian*).ab,kw,ti.	511710
18	*parent/	188583
19	*legal guardian/	48
20	16 or 17 or 18 or 19	998792
21	*health education/	29057
22	("health education*" or "educat*").ab,kw,ti	657345
23	21 or 22	669839
24	10 or 11 or 12	15802

25	23 and 24	1674
26	20 and 25	814
27	7 and 26	246
28	limit 27 to (human and yr="2006 -Current")	**234**
Baza Embase (Ovid), data wyszukiwania 15.04.2019 r.		
	limit 27 to (human and yr="2019 -Current")	**9**
Baza Embase (Ovid) – wyszukiwanie RCT opublikowanych po 01.2017, data wyszukiwania: 10.05.2019 r.		
1	1 ("human papilloma virus" or "HPV" or "human papillomavirus" or "papilloma virus" or "papillomavirus").ab,kw,ti.	(64053)
2	2 (vaccin* or immuni*).ab,kw,ti.	(523371)
3	3 1 and 2	(16372)
4	4 (silgard or cervarix or gardasil).ab,kw,ti.	(823)
5	5 *Wart virus vaccine/	(6231)
6	6 (girl* or boys or boy or adolescent* or teenager*).ab,kw,ti.	(506385)
7	7 *adolescent/	(25209)
8	8 *child/	(71216)
9	9 6 or 7 or 8	(561684)
10	10 (parent or parents or father* or mother* or "legal guardian*" or guardian*).ab,kw,ti.	(504002)
11	11 *parent/	(16581)
12	12 *legal guardian/	(58)
13	13 9 or 10 or 11 or 12	(983575)
14	14 *health education/	(23929)
15	15 ("health education*" or "educat*").ab,kw,ti.	(671737)
16	16 14 or 15	(681617)
17	17 3 or 4 or 5	(16866)
18	18 16 and 17	(1874)
19	19 13 and 18	(912)
20	20 randomized controlled trial.ti.	(43497)
21	21 randomised controlled trial.ti.	(14944)
22	22 20 or 21	(58437)
23	19 and 22	(2)
24	limit 23 to (human and randomized controlled trial and yr="2017 - 2019")	**(1)**

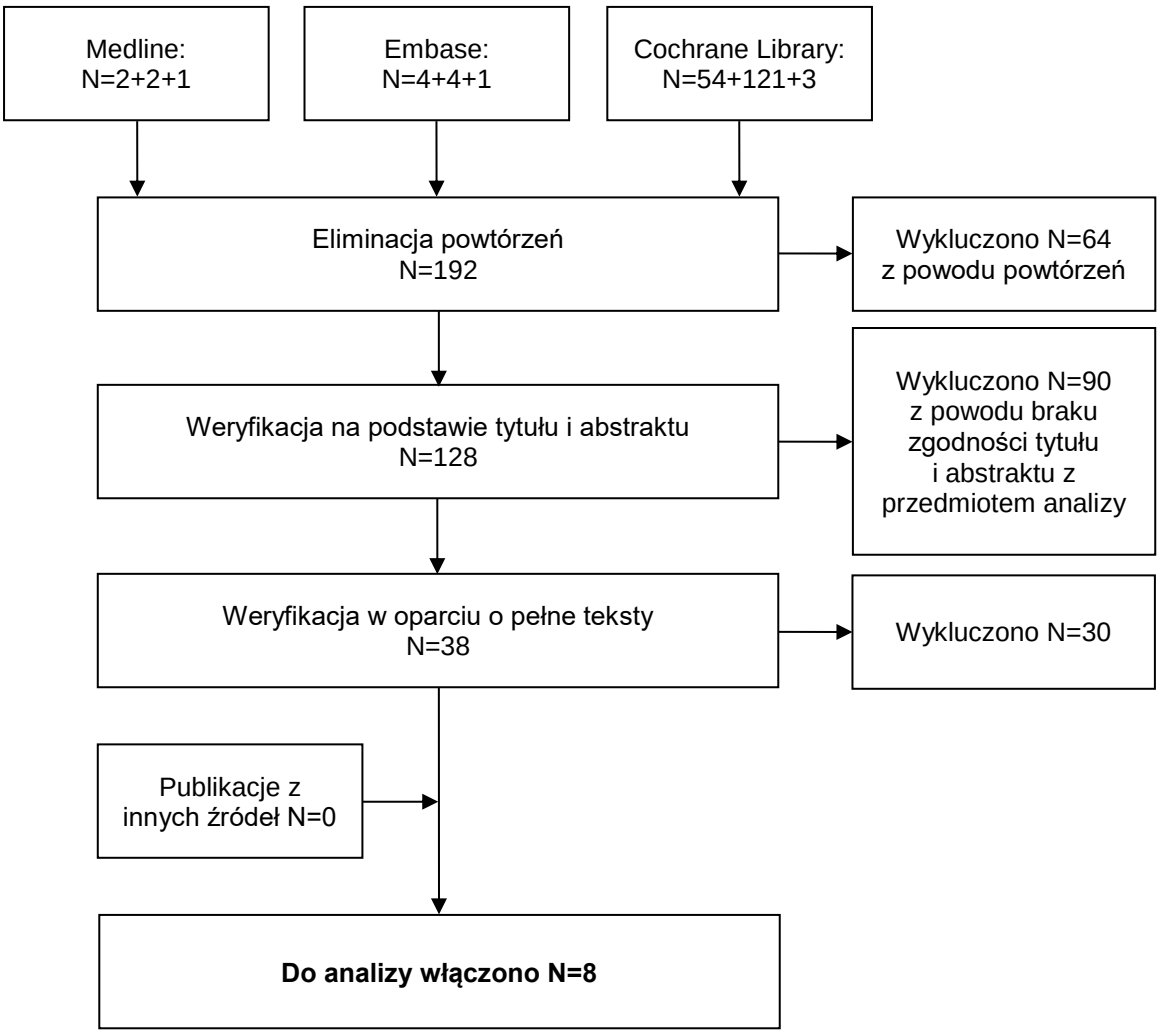
Zal 12 Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji



Zal 13 Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji z aktualizacji wyszukiwania 15-16.04.2019 r.



Zal 14 Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji RCT 09-10.05.2019 r.



Zal 15 Wykaz publikacji włączonych do analizy na podstawie abstraktów oraz wynik analizy tych publikacji na podstawie pełnego tekstu (kolumna Status na podst. pełnego tekstu) ze strategii wyszukiwania. Publikacje włączone na podstawie pełnego tekstu zostały pogrubione.

Lp.	Autorzy, Tytuł, Czasopismo	Status na podst. pełnego tekstu	Powód wykluczenia (P, I, S)
1.	Zimet, G. D., Rosberger, Z., Fisher, W. A., Perez, S., & Stupiansky, N. W. (2013). Beliefs, behaviors and HPV vaccine: correcting the myths and the misinformation. Preventive medicine, 57(5), 414-418.	Wykl.	S
2.	Yuji, K., & Nakada, H. (2016). Compensation programs after withdrawal of the recommendation for HPV vaccine in Japan. *Human vaccines & immunotherapeutics*, *12*(5), 1321-1324.	Wykl.	P, S
3.	**Young, A. (2010). HPV vaccine acceptance among women in the Asian Pacific: a systematic review of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev*, *11*(3), 641-649.**	**Wł.**	**-**
4.	**Garland, S. M., Kjaer, S. K., Muñoz, N., Block, S. L., Brown, D. R., DiNubile, M. J., ... & Saah, A. J. (2016). Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Reviews of Infectious Diseases*, *63*(4), 519-527.**	**Wł.**	**-**
5.	**D'Addario, M., Redmond, S., Scott, P., Egli-Gany, D., Riveros-Balta, A. X., Restrepo, A. M. H., & Low, N. (2017). Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, *35*(22), 2892-2901.**	**Wł.**	**-**
6.	Wigle, J., Coast, E., & Watson-Jones, D. (2013). Human papillomavirus (HPV) vaccine implementation in low and middle-income countries (LMICs): health system experiences and prospects. *Vaccine*, *31*(37), 3811-3817.	Wykl.	P, S
7.	Westra, T. A., Rozenbaum, M. H., Rogoza, R. M., Nijman, H. W., Daemen, T., Postma, M. J., & Wilschut, J. C. (2011). Until which age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on cost-effectiveness analyses. *Journal of Infectious Diseases*, *204*(3), 377-384.	Wykl.	S
8.	**Walling, E. B., Benzoni, N., Dornfeld, J., Bhandari, R., Sisk, B. A., Garbutt, J., & Colditz, G. (2016). Interventions to improve HPV vaccine uptake: a systematic review. *Pediatrics*, *138*(1), e20153863.**	**Wł.**	-
9.	Voss, D. S., & Wofford, L. G. (2016). Human papillomavirus vaccine uptake in adolescent boys: an evidence review. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, *13*(5), 390-395.	Wykl.	S
10.	Valentino, K., & Poronsky, C. B. (2016). Human papillomavirus infection and vaccination. *Journal of pediatric nursing*, *31*(2), e155-e166.	Wykl.	S
11.	Tsu, V. D., Cernuschi, T., & LaMontagne, D. S. (2014). Lessons learned from HPV vaccine delivery in low-resource settings and opportunities for HIV prevention, treatment, and care among adolescents. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *66*, S209-S216.	Wykl.	P
12.	**Tejada, R. A., Vargas, K. G., Benites-Zapata, V., Mezones-Holguín, E., Bolaños-Díaz, R., & Hernandez, A. V. (2017). Human papillomavirus vaccine efficacy in the prevention of anogenital warts: systematic review and meta-analysis. salud pública de méxico, 59, 84-94.**	**Wł.**	**-**
13.	**Suijkerbuijk, A. W., Donken, R., Lugnér, A. K., de Wit, G. A., Meijer, C. J., de Melker, H. E., & Bogaards, J. A. (2016). The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases. Expert review of vaccines, 16(4), 361-375.**	**Wł.**	**-**
14.	**Sinisgalli, E., Bellini, I., Indiani, L., Sala, A., Bechini, A., Bonanni, P., & Boccalini, S. (2015). HPV vaccination for boys? A systematic review of economic studies. Epidemiol Prev, 39(4), 51-8.**	**Wł.**	**-**
15.	Silas, O. A., Achenbach, C. J., Murphy, R. L., Hou, L., Sagay, S. A., Banwat, E., ... & French, D. D. (2018). Cost effectiveness of human papilloma virus vaccination in low and middle income countries: a systematic review of literature. Expert review of vaccines, 17(1), 91-98.	Wykl.	P
16.	Shapiro, G. K., Guichon, J., & Kelaher, M. (2017). Canadian school-based HPV vaccine programs and policy considerations. *Vaccine*, *35*(42), 5700-5707.	Wykl.	S
17.	**Seto, K., Marra, F., Raymakers, A., & Marra, C. A. (2012). The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines. *Drugs*, *72*(5), 715-743.**	**Wł.**	**-**
18.	**Setiawan, D., Luttjeboer, J., Pouwels, K. B., Wilschut, J. C., & Postma, M. J. (2017). Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV) vaccination in Asian**	**Wł.**	**-**

	populations from six countries: a meta-analysis. *Japanese journal of clinical oncology*, *47*(3), 265-276.		
19.	Schobert, D., Remy, V., & Schoeffski, O. (2012). Cost-effectiveness of vaccination with a quadrivalent HPV vaccine in Germany using a dynamic transmission model. *Health economics review*, *2*(1), 19.	Wykl.	S
20.	**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.**	**Wł.**	**-**
21.	Sæterdal, I., Juvet, L. K., Couto, E., Jimenez, E., Torkilseng, E. B., & Klemp, M. (2014). Expansion of the Norwegian HPV vaccination program. *perspective*, *242*(1,031), 235-245.	Wykl.	S
22.	Rosen, B. L., Shepard, A., & Kahn, J. A. (2018). US Health Care Clinicians' Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding Human Papillomavirus Vaccination: A Qualitative Systematic Review. Academic pediatrics, 18(2), S53-S65.	Wykl.	P
23.	**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.**	**Wł.**	**-**
24.	**Rambout, L., Tashkandi, M., Hopkins, L., & Tricco, A. C. (2014). Self-reported barriers and facilitators to preventive human papillomavirus vaccination among adolescent girls and young women: a systematic review. *Preventive medicine*, *58*, 22-32.**	**Wł.**	**-**
25.	**Radisic, G., Chapman, J., Flight, I., & Wilson, C. (2017). Factors associated with parents' attitudes to the HPV vaccination of their adolescent sons: a systematic review. Preventive medicine, 95, 26-37.**	**Wł.**	**-**
26.	Prue, G., Shapiro, G., Maybin, R., Santin, O., & Lawler, M. (2016). Knowledge and acceptance of human papillomavirus (HPV) and HPV vaccination in adolescent boys worldwide: a systematic review. *Journal of Cancer Policy*, *10*, 1-15.	Wykl.	I
27.	Perlman, S., Wamai, R. G., Bain, P. A., Welty, T., Welty, E., & Ogembo, J. G. (2014). Knowledge and awareness of HPV vaccine and acceptability to vaccinate in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PloS one*, *9*(3), e90912.	Wykl.	P
28.	Patel, H., Jeve, Y. B., Sherman, S. M., & Moss, E. L. (2016). Knowledge of human papillomavirus and the human papillomavirus vaccine in European adolescents: a systematic review. *Sex Transm Infect*, *92*(6), 474-479.	Wykl.	I
29.	Pahud, B. A., & Ault, K. A. (2015). The expanded impact of human papillomavirus vaccine. *Infectious Disease Clinics*, *29*(4), 715-724.	Wykl.	S
30.	**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.**	**Wł.**	**-**
31.	Noronha, A. S., Markowitz, L. E., & Dunne, E. F. (2014). Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine*, *32*(23), 2670-2674.	Wykl.	I
32.	**Niccolai, L. M., & Hansen, C. E. (2015). Practice-and community-based interventions to increase human papillomavirus vaccine coverage: a systematic review. *JAMA pediatrics*, *169*(7), 686-692.**	**Wł.**	-
33.	**Ng, S. S., Hutubessy, R., & Chaiyakunapruk, N. (2018). Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine*.**	**Wł.**	**-**
34.	Newman, P. A., Logie, C. H., Doukas, N., & Asakura, K. (2013). HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, sextrans-2012.	Wykl.	P
35.	Newall, A. T., Beutels, P., Wood, J. G., Edmunds, W. J., & MacIntyre, C. R. (2007). Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *The Lancet infectious diseases*, *7*(4), 289-296.	Wykl.	S
36.	Nadarzynski, T., Smith, H., Richardson, D., Jones, C. J., & Llewellyn, C. D. (2014). Human papillomavirus and vaccine-related perceptions among men who have sex with men: a systematic review. *Sex Transm Infect*, *90*(7), 515-523.	Wykl.	P
37.	**Mousavi, T., Moosazadeh, M., Afshari, M., Davoodi, L., & Haghshenas, M. (2017). Efficacy of L1 protein vaccines against cervical and vaginal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, *19*(4).**	**Wł.**	**-**
38.	Mouchet, J., Salvo, F., Raschi, E., Poluzzi, E., Antonazzo, I. C., De Ponti, F., & Bégaud, B. (2018). Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases - A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological research*, *132*, 108-118.	Wykl.	P

39.	**Miltz, A., Price, H., Shahmanesh, M., Copas, A., & Gilson, R. (2014). Systematic review and meta-analysis of L1-VLP-based human papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *PLoS One*, *9*(3), e90348.**	**Wł.**	**-**
40.	Miller, M. M., Wilson, J. M., & Waldrop, J. (2008). Current acceptance of the HPV vaccine. *The Nurse Practitioner*, *33*(4), 18-22.	Wykl.	S
41.	**Medeiros, L. R., Rosa, D. D., da Rosa, M. I., Bozzetti, M. C., & Zanini, R. R. (2009). Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *International Journal of Gynecological Cancer*, *19*(7), 1166-1176.**	**Wł.**	**-**
42.	McNair, K. T., & Fontenot, H. B. (2018). Understanding the Two-Dose HPV Vaccine Schedule. *Nursing for women's health*, *22*(2), 175-180.	Wykl.	S
43.	Massad, L. S. (2018). Anticipating the Impact of Human Papillomavirus Vaccination on US Cervical Cancer Prevention Strategies. *Journal of lower genital tract disease*, *22*(2), 123-125.	Wykl.	S
44.	Massad, L. S., Einstein, M., Myers, E., Wheeler, C. M., Wentzensen, N., & Solomon, D. (2009). The impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer prevention efforts. *Gynecologic oncology*, *114*(2), 360-364.	Wykl.	S
45.	Martínez-Lavín, M., & Amezcua-Guerra, L. (2017). Serious adverse events after HPV vaccination: a critical review of randomized trials and post-marketing case series. *Clinical rheumatology*, *36*(10), 2169-2178.	Wykl.	S
46.	Marlow, L. A. V. (2011). HPV vaccination among ethnic minorities in the UK: knowledge, acceptability and attitudes. *British journal of cancer*, *105*(4), 486.	Wykl.	S
47.	Mariani, L., Vici, P., Suligoi, B., Checcucci-Lisi, G., & Drury, R. (2015). Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. *Advances in therapy*, *32*(1), 10-30.	Wykl.	S
48.	Malagón, T., Laurie, C., & Franco, E. L. (2018). Human papillomavirus vaccination and the role of herd effects in future cancer control planning: A review. *Expert review of vaccines*, *17*(5), 395-409.	Wykl.	S
49.	**Madhivanan, P., Pierre-Victor, D., Mukherjee, S., Bhoite, P., Powell, B., Jean-Baptiste, N., ... & Krupp, K. (2016). Human papillomavirus vaccination and sexual disinhibition in females: a systematic review. *American journal of preventive medicine*, *51*(3), 373-383.**	**Wł.**	**-**
50.	Luo, W., Zhang, S.H., Zhou, Y.L., et al. (2015). Safety and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine: A meta-analysis. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 15(1):47-53.	Wykl.	P, S
51.	**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.**	**Wł.**	**-**
52.	**Loke, A. Y., Kwan, M. L., Wong, Y. T., & Wong, A. K. Y. (2017). The Uptake of Human Papillomavirus Vaccination and Its Associated Factors Among Adolescents: A Systematic Review. *Journal of primary care & community health*, *8*(4), 349-362.**	**Wł.**	**-**
53.	Lindley, M. C., Jeyarajah, J., Yankey, D., Curtis, C. R., Markowitz, L. E., & Stokley, S. (2016). Comparing human papillomavirus vaccine knowledge and intentions among parents of boys and girls. *Human vaccines & immunotherapeutics*, *12*(6), 1519-1527.	Wykl.	S
54.	Liddon, N., Hood, J., Wynn, B. A., & Markowitz, L. E. (2010). Acceptability of human papillomavirus vaccine for males: a review of the literature. *Journal of Adolescent Health*, *46*(2), 113-123.	Wykl.	P, S
55.	Lechuga, J., Vera-Cala, L., & Martinez-Donate, A. (2016). HPV vaccine awareness, barriers, intentions, and uptake in Latina women. *Journal of immigrant and minority health*, *18*(1), 173-178.	Wykl.	P, S
56.	La Torre, G. I. U. S. E. P. P. E., De Waure, C., Chiaradia, G. I. A. C. O. M. I. N. A., Mannocci, A. L. I. C. E., & Ricciardi, W. (2007). HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, *25*(50), 8352-8358.	Wykl.	Uwzględnione w La Torre 2010
57.	**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.**	**Wł.**	**-**
58.	Kuk, N., To, J., McBride, C., Hong, A., Ng, E., Li, N., ... & Sun, Y. (2015). P14. 02 Systematic review: does a positive human papillomavirus vaccination status increase the risk of unsafe sexual health practice in australian women?.	Wykl.	S

59.	Yahia, M. B. B. H., Jouin-Bortolotti, A., & Dervaux, B. (2015). Extending the human papillomavirus vaccination programme to include males in high-income countries: a systematic review of the cost-effectiveness studies. *Clinical drug investigation*, *35*(8), 471-485.	Wykl.	P
60.	Ferrer, H. B., Audrey, S., Trotter, C., & Hickman, M. (2015). An appraisal of theoretical approaches to examining behaviours in relation to Human Papillomavirus (HPV) vaccination of young women. *Preventive medicine*, *81*, 122-131.	Wykl.	I
61.	Bartlett, J. A., & Peterson, J. A. (2011). The uptake of human papillomavirus (HPV) vaccine among adolescent females in the United States: a review of the literature. *The Journal of School Nursing*, *27*(6), 434-446.	Wykl.	I, S
62.	Bailey, N. M., Graham, C., Kamauu, A. W., & Wilson, A. R. (2018, August). Physicians' intention to prescribe the HPV vaccination later than recommended: A systematic review and meta-analysis. In *PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY* (Vol. 27, pp. 393-394). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.	Wykl.	S
63.	**Arbyn, M., Xu, L., Simoens, C., & Martin-Hirsch, P. P. (2018). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews, (5).**	**Wł.**	**-**
64.	Araujo, S. C. F. D., Caetano, R., Braga, J. U., & Costa e Silva, F. V. (2013). Efficacy of commercially available vaccines against HPV infection in women: a systematic review and meta-analysis. *Cadernos de saude publica*, *29*, s32-s44.	Wykl.	S
65.	Allen, J. D., Coronado, G. D., Williams, R. S., Glenn, B., Escoffery, C., Fernandez, M., ... & Mullen, P. D. (2010). A systematic review of measures used in studies of human papillomavirus (HPV) vaccine acceptability. *Vaccine*, *28*(24), 4027-4037.	Wykl.	I
66.	Ackerson, B., Hechter, R., Sidell, M., Sy, L. S., Slezak, J., Chao, C., ... & Jacobsen, S. (2017). Human papillomavirus vaccine series completion in boys before and after recommendation for routine immunization. *Vaccine*, *35*(6), 897-902.	Wykl.	S
67.	Garcini, L. M., Galvan, T., & Barnack-Tavlaris, J. L. (2012). The study of human papillomavirus (HPV) vaccine uptake from a parental perspective: a systematic review of observational studies in the United States. *Vaccine*, *30*(31), 4588-4595.	Wykl.	I, S
68.	Gamble, H. L., Klosky, J. L., Parra, G. R., & Randolph, M. E. (2009). Factors influencing familial decision-making regarding human papillomavirus vaccination. *Journal of Pediatric Psychology*, *35*(7), 704-715.	Wykl.	S
69.	Gallagher, K. E., Howard, N., Kabakama, S., Mounier-Jack, S., Griffiths, U. K., Feletto, M., ... & Watson-Jones, D. (2017). Lessons learnt from human papillomavirus (HPV) vaccination in 45 low-and middle-income countries. *PloS one*, *12*(6), e0177773.	Wykl.	P
70.	Kim, J., Kim, Y., Ahn, J., & Park, J. (2013). Economic Evaluation of HPV Vaccination Program in South Korea. *Value in Health*, *16*(7), A416.	Wykl.	S
71.	**Fu, L. Y., Bonhomme, L. A., Cooper, S. C., Joseph, J. G., & Zimet, G. D. (2014). Educational interventions to increase HPV vaccination acceptance: a systematic review. *Vaccine*, *32*(17), 1901-1920.**	**Wł.**	-
72.	Friedman, L., Bell, D. L., Kahn, J. A., Marcell, A. V., Middleman, A. B., Rosenthal, S. L., & Zimet, G. D. (2011). Human papillomavirus vaccine: An updated position statement of the Society for Adolescent Health and Medicine. *Journal of Adolescent Health*, *48*(2), 215-216.	Wykl.	Wytyczne zaktualizowane w ACIP 2016
73.	Fonseca, A. J., & de Lima Ferreira, L. C. (2014). Systematic review of the cost-effectiveness of the vaccination against HPV in Brazil. *Human vaccines & immunotherapeutics*, *10*(12), 3484-3490.	Wykl.	P
74.	**Fisher, H., Trotter, C. L., Audrey, S., MacDonald-Wallis, K., & Hickman, M. (2013). Inequalities in the uptake of human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology*, *42*(3), 896-908.**	**Wł.**	**-**
75.	Fesenfeld, M., Hutubessy, R., & Jit, M. (2013). Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine*, *31*(37), 3786-3804.	Wykl.	Uwzględniony w przeglądzie Ng 2018
76.	Ferrer, H. B., Trotter, C., Hickman, M., & Audrey, S. (2014). Barriers and facilitators to HPV vaccination of young women in high-income countries: a qualitative systematic review and evidence synthesis. *BMC public health*, *14*(1), 700.	Wykl.	Uwzględnione w przeglądzie Ferrer 2015
77.	Fava, J. P., Colleran, J., Bignasci, F., Cha, R., & Kilgore, P. E. (2017). Adolescent human papillomavirus vaccination in the United States: Opportunities for integrating pharmacies into the immunization neighborhood. *Human vaccines & immunotherapeutics*, *13*(8), 1844-1855.	Wykl.	S
78.	Elbasha, E. H., Dasbach, E. J., Insinga, R. P., Haupt, R. M., & Barr, E. (2009). Age-Based Programs for Vaccination against HPV. *Value in Health*, *12*(5), 697-707.	Wykl.	Analiza uwzględniona w przeglądach

			Ng 2018 oraz Su jkerbuijk 2016
79.	Ekwunife, O. I., O'Mahony, J. F., Grote, A. G., Mosch, C., Paeck, T., & Lhachimi, S. K. (2017). Challenges in cost-effectiveness analysis modelling of HPV vaccines in low-and middle-income countries: A systematic review and practice recommendations. *Pharmacoeconomics*, *35*(1), 65-82.	Wykl.	P
80.	Dunne, E. F., Datta, S. D., & E. Markowitz, L. (2008). A review of prophylactic human papillomavirus vaccines: recommendations and monitoring in the US. *Cancer*, *113*(S10), 2995-3003.	Wykl.	Zaktualizowane w ACIP
81.	**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.**	**Wł.**	-
82.	Downs Jr, L. S., Scarinci, I., Einstein, M. H., Collins, Y., & Flowers, L. (2010). Overcoming the barriers to HPV vaccination in high-risk populations in the US. *Gynecologic oncology*, *117*(3), 486-490.	Wykl.	S
83.	**Donken, R., Knol, M. J., Bogaards, J. A., van der Klis, F. R., Meijer, C. J., & de Melker, H. E. (2015). Inconclusive evidence for non-inferior immunogenicity of two-compared with three-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, *71*(1), 61-73.**	**Wł.**	**-**
84.	Donken, R. (2015). Immunogenicity of three-versus two-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls and young women: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Epidemiology – Conf. Abstract, p. 861-862.	Wykl.	S
85.	**Di Mario, S., Basevi, V., Lopalco, P. L., Balduzzi, S., D'Amico, R., & Magrini, N. (2015). Are the two human papillomavirus vaccines really similar? A systematic review of available evidence: efficacy of the two vaccines against HPV. *Journal of immunology research*, *2015*.**	**Wł.**	**-**
86.	Dempsey, A. F., & Zimet, G. D. (2015). Interventions to improve adolescent vaccination: what may work and what still needs to be tested. *Vaccine*, *33*, D106-D113.	Wykl.	S
87.	**Deleré, Y., Wichmann, O., Klug, S. J., van der Sande, M., Terhardt, M., Zepp, F., & Harder, T. (2014). The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Deutsches Ärzteblatt International*, *111*(35-36), 584.**	**Wł.**	**-**
88.	Damm, O., Horn, J., Mikolajczyk, R. T., Kretzschmar, M. E., Kaufmann, A. M., Deleré, Y., ... & Greiner, W. (2017). Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, *15*(1), 18.	Wykl.	S
89.	**Couto, E., Sæterdal, I., Juvet, L. K., & Klemp, M. (2014). HPV catch-up vaccination of young women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, *14*(1), 867.**	**Wł.**	**-**
90.	**Costa, A. P. F., Cobucci, R. N. O., da Silva, J. M., da Costa Lima, P. H., Giraldo, P. C., & Gonçalves, A. K. (2017). Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of immunology research*, *2017*.**	**Wł.**	**-**
91.	**Coles, V. A., Patel, A. S., Allen, F. L., Keeping, S. T., & Carroll, S. M. (2014). The association of human papillomavirus vaccination with sexual behaviours and human papillomavirus knowledge: a systematic review. *International journal of STD & AIDS*, *26*(11), 777-788.**	**Wł.**	**-**
92.	**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.**	**Wł.**	**-**
93.	Chhabra, R., Chisolm, D. J., Bayldon, B., Quadri, M., Sharif, I., Velazquez, J. J., ... & Yin, H. S. (2018). Evaluation of pediatric human papillomavirus vaccination provider counseling written materials: a health literacy perspective. *Academic pediatrics*, *18*(2), S28-S36.	Wykl.	S
94.	**Chan, Z. C., Chan, T. S., Ng, K. K., & Wong, M. L. (2012). A systematic review of literature about women's knowledge and attitudes toward human papillomavirus (HPV) vaccination. *Public Health Nursing*, *29*(6), 481-489.**	**Wł.**	
95.	Castellsagué, X., Schneider, A., Kaufmann, A. M., & Bosch, F. X. (2009). HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecologic oncology*, *115*(3), S15-S23.	Wykl.	S

96.	Burdette, A. M., Webb, N. S., Hill, T. D., & Jokinen-Gordon, H. (2017). Race-specific trends in HPV vaccinations and provider recommendations: persistent disparities or social progress?. *public health*, *142*, 167-176.	Wykl.	S
97.	Bruni, L., Diaz, M., Barrionuevo-Rosas, L., Herrero, R., Bray, F., Bosch, F. X., ... & Castellsagué, X. (2016). Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *The Lancet Global Health*, *4*(7), e453-e463.	Wykl.	I
98.	Brotherton, J. M., & Ogilvie, G. S. (2015). Current status of human papillomavirus vaccination. *Current opinion in oncology*, *27*(5), 399-404.	Wykl.	S
99.	Brotherton, J. M. (2014). Human papillomavirus vaccination: where are we now?. *Journal of paediatrics and child health*, *50*(12), 959-965.	Wykl.	S
100.	**Brisson, M., Bénard, É., Drolet, M., Bogaards, J. A., Baussano, I., Vänskä, S., ... & Canfell, K. (2016). Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *The Lancet Public Health*, *1*(1), e8-e17.**	**Wł.**	**-**
101.	Brisson, M., Van de Velde, N., & Boily, M. C. (2009). Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries. *Public health genomics*, *12*(5-6), 343-351.	Wykl.	Zaktualizowane wersje przeglądu zostały uwzględnione w Suijkerbuijk 2016 oraz Brisson 2016
102.	Brewer, N. T., & Fazekas, K. I. (2007). Predictors of HPV vaccine acceptability: a theory-informed, systematic review. *Preventive medicine*, *45*(2-3), 107-114.	Wykl.	I
103.	Bratic, J. S., Seyferth, E. R., & Bocchini, J. A. (2016). Update on barriers to human papillomavirus vaccination and effective strategies to promote vaccine acceptance. *Current opinion in pediatrics*, *28*(3), 407-412.	Wykl.	S
104.	Committee on Infectious Diseases. (2012). HPV vaccine recommendations. *Pediatrics*, peds-2011.	Wykl.	Zaktualizowane publikacjami ACIP 2016 i ACIP 2017
105.	Bonanni, P., Bechini, A., Donato, R., Capei, R., Sacco, C., Levi, M., & Boccalini, S. (2015). Human papilloma virus vaccination: impact and recommendations across the world. *Therapeutic advances in vaccines*, *3*(1), 3-12.	Wykl.	S
106.	Bogaards, J. A., Wallinga, J., Brakenhoff, R. H., Me jer, C. J., & Berkhof, J. (2015). Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis. *Bmj*, *350*, h2016.	Wykl.	S
107.	Boeke, A. J. (2008). Advisory report from the Health Council of the Netherlands to include human papillomavirus vaccination in the national immunisation programme for the prevention of cervical cancer. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, *152*(17), 981-983.	Wykl.	S
108.	Bernaola, E. I., Giménez, F. S., Baca, M. C., Díez, J. D., Garcés, M. S., Gómez-Campderá, A., ... & Pineda, V. S. (2008, January). Immunization schedule of the Spanish Association of Pediatrics: recommendations 2008. In *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)* (Vol. 68, No. 1, pp. 63-69).	Wykl.	S
109.	Marès, J. B., Moreno-Pérez, D., Merino, M. M., Alvarez, F. G., Cilleruelo, M. O., Arístegui, J. F., ... & González-Hachero, J. (2011, February). Vaccination schedule of the Spanish Association of Paediatrics: recommendations 2011. In *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)* (Vol. 74, No. 2, pp. 132-e1).	Wykl.	S
110.	Berenson, A. B., Brown, V. G., Fuchs, E. L., Hirth, J. M., & Chang, M. (2017). Relationship between maternal experiences and adolescent HPV vaccination. *Human vaccines & immunotherapeutics*, *13*(9), 2150-2154.	Wykl.	S
111.	Beavis, A. L., Rositch, A. F., Krakow, M., & Levinson, K. L. (2017). HPV vaccination: are we meeting our targets in cervical cancer prevention?. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, *6*(3), 219-227.	Wykl.	S
112.	Klug, S. J., Hukelmann, M., & Blettner, M. (2008). Knowledge about infection with human papillomavirus: a systematic review. *Preventive medicine*, *46*(2), 87-98.	Wykl.	I
113.	Kim, J. J., & Goldie, S. J. (2008). Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *New England Journal of Medicine*, *359*(8), 821-832.	Wykl.	Analiza uwzględniona w przeglądach Ng 2018 oraz

			Su jkerbuijk 2016
114.	**Kessels, S. J., Marshall, H. S., Watson, M., Braunack-Mayer, A. J., Reuzel, R., & Tooher, R. L. (2012). Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review. *Vaccine*, *30*(24), 3546-3556.**	**Wł.**	**-**
115.	**Kasting, M. L., Shapiro, G. K., Rosberger, Z., Kahn, J. A., & Zimet, G. D. (2016). Tempest in a teapot: A systematic review of HPV vaccination and risk compensation research. *Human vaccines & immunotherapeutics*, *12*(6), 1435-1450.**	**Wł.**	**-**
116.	Karamanidou, C., & Dimopoulos, K. (2016). Greek health professionals' perceptions of the HPV vaccine, state policy recommendations and their own role with regards to communication of relevant health information. *BMC public health*, *16*(1), 467.	Wykl.	S
117.	**Kang, H. S., De Gagne, J. C., Son, Y. D., & Chae, S. M. (2018). Completeness of human papilloma virus vaccination: A systematic review. *Journal of pediatric nursing*, *39*, 7-14.**	**Wł.**	**-**
118.	Kahn, J. A. (2009). HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *New England Journal of Medicine*, *361*(3), 271-278.	Wykl.	S
119.	Kabakama, S., Gallagher, K. E., Howard, N., Mounier-Jack, S., Burchett, H. E., Griffiths, U. K., ... & Watson-Jones, D. (2016). Social mobilisation, consent and acceptability: a review of human papillomavirus vaccination procedures in low and middle-income countries. *BMC public health*, *16*(1), 834.	Wykl.	P, S
120.	Jiang, Y., Gauthier, A., Postma, M. J., Ribassin-Majed, L., Largeron, N., & Bresse, X. (2013). A critical review of cost-effectiveness analyses of vaccinating males against human papillomavirus. *Human vaccines & immunotherapeutics*, *9*(11), 2285-2295.	Wykl.	P, S
121.	**Jeurissen, S., & Makar, A. (2009). Epidemiological and economic impact of human papillomavirus vaccines. *International Journal of Gynecological Cancer*, *19*(4), 761-771.**	**Wł.**	**-**
122.	Jeudin, P., Liveright, E., Del Carmen, M. G., & Perkins, R. B. (2014). Race, ethnicity, and income factors impacting human papillomavirus vaccination rates. *Clinical therapeutics*, *36*(1), 24-37.	Wykl.	S
123.	Jenson, H. B., & Baltimore, R. S. (2011). Human papillomavirus vaccine: now for boys too?. *Current opinion in pediatrics*, *23*(1), 78-84.	Wykl.	S
124.	Jacobson, R. M., Roberts, J. R., & Darden, P. M. (2013). Parents' perceptions of the HPV vaccine: a key target for improving immunization rates.	Wykl.	S
125.	Jach, R., Basta, A., Kotarski, J., Markowska, J., Paszkowski, T., Dębski, R., ... & Kiszka, K. (2016). Ten years of anti-HPV vaccinations: what do we know?. *Przeglad menopauzalny= Menopause review*, *15*(3), 170.	Wykl.	S
126.	Hswen, Y., Gi key, M. B., Rimer, B. K., & Brewer, N. T. (2017). Improving physician recommendations for HPV vaccination: The role of professional organizations. *Sexually transmitted diseases*, *44*(1), 42.	Wykl.	S
127.	Holman, D. M., Benard, V., Roland, K. B., Watson, M., Liddon, N., & Stokley, S. (2014). Barriers to human papillomavirus vaccination among US adolescents: a systematic review of the literature. *JAMA pediatrics*, *168*(1), 76-82.	Wykl.	S]
128.	Hofstetter, A. M., & Rosenthal, S. L. (2014). Factors impacting HPV vaccination: lessons for health care professionals. *Expert review of vaccines*, *13*(8), 1013-1026.	Wykl.	S
129.	**Hendry, M., Lewis, R., Clements, A., Damery, S., & Wilkinson, C. (2013). "HPV? Never heard of it!": A systematic review of girls' and parents' information needs, views and preferences about human papillomavirus vaccination. *Vaccine*, *31*(45), 5152-5167.**	**Wł.**	**-**
130.	Heideman, D. A. M., Snijders, P. J. F., Berkhof, J., Verheijen, R. H. M., Helmerhorst, T. J. M., & Meijer, C. J. L. M. (2008). Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *115*(8), 938-946.	Wykl.	S
131.	Heard, I., & Floret, D. (2013). Age for HPV vaccination: recommandations from the French high council of public health. *Medecine sciences: M/S*, *29*(12), 1161-1166.	Wykl.	S
132.	Haeussler, K., Marcellusi, A., Mennini, F. S., Favato, G., Picardo, M., Garganese, G., ... & Baio, G. (2014). The Effect of Herd Immunity in Different Human Papillomavirus Vaccination Strategies: An Economic Evaluation of the Best Ii Study. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, *17*(7), A674.	Wykl.	S

133.	**Harder, T., Wichmann, O., Klug, S. J., van der Sande, M. A., & Wiese-Posselt, M. (2018). Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC medicine*, *16*(1), 110.**	**Wł.**	
134.	Gunawardane, D. A. (2018). Human Papilloma Virus Vaccination for cervical cancer prevention. Is it safe and effective?. *Bangladesh Journal of Medical Science*, *17*(3), 329-336.	Wykl.	P, S
135.	Guerra, R., Bhalwal, A., Ibarra, C., Jooya, N., Robazetti, S. C., Nugent, E., ... & Lucci, J. A. (2017). Awareness of HPV Vaccinations and Barriers to Vaccination Administration Among Underserved Women. *Gynecologic Oncology*, *147*(1), 233.	Wykl.	S
136.	Grigore, M., Dragos, L., Matei, M., Jitaru, D., & Teleman, S. (2016). HPV and cervical cancer awareness among HPV vaccinated women. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, *206*, e155.	Wykl.	S
137.	Grant, L. A., Dunne, E. F., Chesson, H., & Markowitz, L. E. (2011). Considerations for human papillomavirus (HPV) vaccination of mid-adult women in the United States. *Vaccine*, *29*(13), 2365-2370.	Wykl.	S
138.	Gøtzsche, P. C. (2017). What do we know about the safety of the HPV vaccines?. *Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*, *137*(1), 11.	Wykl.	S
139.	Gottvall, M., Grandahl, M., Höglund, A. T., Larsson, M., Stenhammar, C., Andrae, B., & Tydén, T. (2013). Trust versus concerns—how parents reason when they accept HPV vaccination for their young daughter. *Upsala journal of medical sciences*, *118*(4), 263-270.	Wykl.	S
140.	Gomez, J. A., Lepetic, A., & Demarteau, N. (2014). Health economic analysis of human papillomavirus vaccines in women of Chile: perspective of the health care payer using a Markov model. *BMC public health*, *14*(1), 1222.	Wykl.	P
141.	Goldie, S. J., O'Shea, M., Diaz, M., & Kim, S. Y. (2008). Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16, 18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reproductive health matters*, *16*(32), 86-96.	Wykl.	S
142.	Goldhaber-Fiebert, J. D., Stout, N. K., Salomon, J. A., Kuntz, K. M., & Goldie, S. J. (2008). Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16, 18 vaccination. *Journal of the National Cancer Institute*, *100*(5), 308-320.	Wykl.	S, I
143.	Gi key, M. B., & McRee, A. L. (2016). Provider communication about HPV vaccination: a systematic review. *Human vaccines & immunotherapeutics*, *12*(6), 1454-1468.	Wykl.	I
144.	Gi key, M. B., Calo, W. A., Moss, J. L., Shah, P. D., Marciniak, M. W., & Brewer, N. T. (2016). Provider communication and HPV vaccination: The impact of recommendation quality. Vaccine, 34(9), 1187-1192.	Wykl.	Badanie włączone do przeglądu Gilkey 2016
145.	Giambi, C., D'Ancona, F., Del Manso, M., De Mei, B., Giovannelli, I., Cattaneo, C., ... & Declich, S. (2014). Exploring reasons for non-vaccination against human papillomavirus in Italy. BMC infectious diseases, 14(1), 545.	Wykl.	S
146.	Gervais, F., Jiang, Y., Largeron, N., & Nikoglou, T. (2014). Critical review of cost-effectiveness analyses (CEA) of prevention strategies against diseases associated with human papillomavirus (HPV) infection. *Value in Health*, *17*(7), A637.	Wykl.	S
147.	Gerend, M. A., Weibley, E., & Bland, H. (2009). Parental response to human papillomavirus vaccine availability: uptake and intentions. *Journal of Adolescent Health*, *45*(5), 528-531.	Wykl.	S
148.	Gellenoncourt, A., & Patrizio, P. D. (2014). Evaluation of the acceptability of the human papillomavirus vaccine among male high school students in Lorraine. *Sante publique (Vandoeuvre-les-Nancy, France)*, *26*(6), 753-761.	Wykl.	S
149.	Gebremeskel, R. H., Haney, C. J., & Coyne-Beasley, T. (2014). Social and behavioral factors associated with HPV vaccination uptake in adolescents. *Journal of Adolescent Health*, *54*(2), S31.	Wykl.	S
150.	Gauthier, A., Martín-Escudero, V., Moore, L., Ferko, N., de Sanjosé, S., Pérez-Escolano, I., ... & Bosch, F. X. (2008). Long-term clinical impact of introducing a human papillomavirus 16/18 AS04 adjuvant cervical cancer vaccine in Spain. *The European Journal of Public Health*, *18*(6), 674-680.	Wykl.	S
151.	Gattoc, L., Nair, N., & Ault, K. (2013). Human papillomavirus vaccination: current indications and future directions. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, *40*(2), 177-197.	Wykl.	S
152.	Garland, S. M., Brotherton, J. M. L., Moscicki, A. B., Kaufmann, A. M., Stanley, M., Bhatla, N., ... & Palefsky, J. M. (2017). HPV vaccination of immunocompromised hosts. *Papillomavirus Research*, *4*, 35-38.	Wykl.	S
153.	Lee, L. Y., & Garland, S. M. (2017). Human papillomavirus vaccination: the population impact. *F1000Research*, *6*.	Wykl.	S

154.	Garland, S. M., Brotherton, J. M., Condon, J. R., McIntyre, P. B., Stevens, M. P., Smith, D. W., & Tabrizi, S. N. (2011). Human papillomavirus prevalence among indigenous and non-indigenous Australian women prior to a national HPV vaccination program. *BMC medicine*, *9*(1), 104.	Wykl.	S
155.	**Francis, D. B., Cates, J. R., Wagner, K. P. G., Zola, T., Fitter, J. E., & Coyne-Beasley, T. (2017). Communication technologies to improve HPV vaccination initiation and completion: A systematic review. *Patient education and counseling*, *100*(7), 1280-1286.**	**Wł.**	**-**
156.	Pink, J., Parker, B., & Petrou, S. (2016). Cost effectiveness of HPV vaccination: a systematic review of modelling approaches. *PharmacoEconomics*, *34*(9), 847-861.	Wykl.	S
157.	**Malagón, T., Drolet, M., Boily, M. C., Franco, E. L., Jit, M., Brisson, J., & Brisson, M. (2012). Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, *12*(10), 781-789.**	**Wł.**	**-**
158.	Canfell, K., Chesson, H., Kulasingam, S. L., Berkhof, J., Diaz, M., & Kim, J. J. (2012). Modeling preventative strategies against human papillomavirus-related disease in developed countries. *Vaccine*, *30*, F157-F167.	Wykl.	S
159.	Holloway, G. L. (2019). Effective HPV vaccination strategies: What does the evidence say? An integrated literature review. Journal of pediatric nursing, 44, 31-41.	Wykl.	S
160.	SALINA ZHANG, B. S., Batur, P., & NCMP, C. (2019). Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. Cleveland Clinic journal of medicine, 86(3), 173.	Wykl.	S
161.	Moreno-Pérez, D. et.al. (2019). Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2019 recommendations. An Pediatr (Barc). 2019;90(1):56.e1---56.e9	Wykl.	S
162.	Rodriguez, A. M., Do, T. Q. N., Goodman, M., Schmeler, K. M., Kaul, S., & Kuo, Y. F. (2019). Human Papillomavirus Vaccine Interventions in the US: A Systematic Review and Meta-analysis. American journal of preventive medicine.	**Wł.**	**-**
163.	Cory, L., Bogner, H., Burger, R., Chu, C., & Ko, E. (2018). Targeted Educational Interventions Increase Human Papillomavirus Vaccine Acceptability and Knowledge [7op]. Obstetrics & Gynecology, 131, 3S.	Wykl.	Brak dostępu do pełnego tekstu
164.	Goldstone, S., Giuliano, A., Palefsky, J., Luxembourg, A., & V501-020 study team. (2018). Long-term effectiveness and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine in young men: 10-year end-of study analysis.	Wykl.	Brak dostępu do pełnego tekstu
165.	Ogilvie, G., Sauvageau, C., Dionne, M., McNeil, S., Krajden, M., Money, D., & Dobson, S. (2017). Immunogenicity of 2 vs 3 doses of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in girls aged 9 to 13 years after 60 months. Jama, 317(16), 1687-1688.	Wykl.	S
166.	Zhu, F. C., Hu, S. Y., Hong, Y., Hu, Y. M., Zhang, X., Zhang, Y. J., ... & Yang, X. (2017). Efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Chinese women aged 18–25 years: event-triggered analysis of a randomized controlled trial. Cancer medicine, 6(1), 12-25.	Wykl.	Uwzględnione w metaanalizie Arbyn 2018
167.	Rand, C. M., Vincelli, P., Goldstein, N. P., Blumkin, A., & Szilagyi, P. G. (2017). Effects of phone and text message reminders on completion of the human papillomavirus vaccine series. Journal of Adolescent Health, 60(1), 113-119.	Wykl.	Uwzględnione w metaanalizie Kang 2018
168.	Brewer, N. T., Hall, M. E., Malo, T. L., Gi key, M. B., Quinn, B., & Lathren, C. (2017). Announcements versus conversations to improve HPV vaccination coverage: a randomized trial. Pediatrics, 139(1).	Wykl.	Uwzględnione w metaanalizie Kang 2018
169.	A multi-center, randomised, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial to evaluate the protective efficacy, safety and immunogenicity of Recombinant Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine (Hansenulapolymorpha) in healthy Chinese woman aged 18-45 years	Wykl.	Brak dostępu do pełnego tekstu
170.	CTRI/2018/06/014601. A clinical study to assess the safety and immunogenicity of a quadrivalent Human Papillomavirus vaccine in subjects aged 9 to 26 years of age. 2018	Wykl.	Brak dostępu do pełnego tekstu
171.	Lehtinen, M., Lagheden, C., Luostarinen, T., Eriksson, T., Apter, D., Harjula, K., ... & Pukkala, E. (2017). Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point—registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. BMJ open, 7(8), e015867.	wykl.	S
172.	**Huh, W. K., Joura, E. A., Giuliano, A. R., Iversen, O. E., de Andrade, R. P., Ault, K. A., ... & Mayrand, M. H. (2017). Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. The Lancet, 390(10108), 2143-2159.**	**Wł.**	-

173.	Gilca, V., Sauvageau, C., Panicker, G., De Serres, G., Ouakki, M., & Unger, E. R. (2018). Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine–A randomized clinical trial. Vaccine, 36(46), 7017-7024.	wykl.	I
174.	Lehtinen, M., Luostarinen, T., Vänskä, S., Söderlund-Strand, A., Eriksson, T., Natunen, K., ... & Kuortti, M. (2018). Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomized trial (III). International journal of cancer, 143(9), 2299-2310.	wykl.	I
175.	Kreimer, A. R., Herrero, R., Sampson, J. N., Porras, C., Lowy, D. R., Schiller, J. T., ... & Schussler, J. (2018). Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine—Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. Vaccine, 36(32), 4774-4782.	wykl.	I
176.	**Wei, L., Xie, X., Liu, J., Zhao, Y., Chen, W., Zhao, C., ... & Qiao, Y. (2018). 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. Vaccine.**	**Wł.**	-
177.	Kjaer, S. K., Nygård, M., Dillner, J., Brooke Marshall, J., Radley, D., Li, M., ... & Tryggvadottir, L. (2017). A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. Clinical Infectious Diseases, 66(3), 339-345.	wykl.	S
178.	**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.**	**Wł.**	-
179.	Ruiz-Sternberg, Á. M., Moreira Jr, E. D., Restrepo, J. A., Lazcano-Ponce, E., Cabello, R., Silva, A., ... & Guevara, A. M. (2018). Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. Papillomavirus Research, 5, 63-74.	wykl.	P
180.	Garland, S. M., Pitisuttithum, P., Ngan, H. Y. S., Cho, C. H., Lee, C. Y., Chen, C. A., ... & Takeuchi, Y. (2018). Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine: subgroup analysis of participants from Asian countries. The Journal of infectious diseases, 218(1), 95-108.	wykl.	S
181.	Leung, T. F., Liu, A. P. Y., Lim, F. S., Thollot, F., Oh, H. M. L., Lee, B. W., ... & Suryakiran, P. (2018). 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. Vaccine, 36(1), 98-106.	wykl.	S
182.	Vesikari, T., Brodszki, N., Van Damme, P., Diez-Domingo, J., Icardi, G., Petersen, L. K., ... & Baudin, M. (2015). A randomized, double-blind, phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9–15-year-old girls. The Pediatric infectious disease journal, 34(9), 992-998.	wykl.	S
183.	**Zimet, G., Dixon, B. E., Xiao, S., Tu, W., Kulkarni, A., Dugan, T., ... & Downs, S. M. (2018). Simple and elaborated clinician reminder prompts for human papillomavirus vaccination: a randomized clinical trial. Academic pediatrics, 18(2), S66-S71.**	**Wł.**	**-**
184.	**Tull, F., Borg, K., Knott, C., Beasley, M., Halliday, J., Faulkner, N., ... & Bragge, P. (2019). Short Message Service Reminders to Parents for Increasing Adolescent Human Papillomavirus Vaccination Rates in a Secondary School Vaccine Program: A Randomized Control Trial. Journal of Adolescent Health.**	**Wł.**	**-**
185.	Zimmerman, R. K., Moehling, K. K., Lin, C. J., Zhang, S., Raviotta, J. M., Reis, E. C., ... & Nowalk, M. P. (2017). Improving adolescent HPV vaccination in a randomized controlled cluster trial using the 4 pillars™ practice transformation program. Vaccine, 35(1), 109-117.	Wykl.	S
186.	**Pot, M., Paulussen, T. G., Ruiter, R. A., Eekhout, I., De Melker, H. E., Spoelstra, M. E., & Van Keulen, H. M. (2017). Effectiveness of a web-based tailored intervention with virtual assistants promoting the acceptability of HPV vaccination among mothers of invited girls: randomized controlled trial. Journal of medical Internet research, 19(9), e312.**	**Wł.**	**-**
187.	**Dempsey, A. F., Pyrznawoski, J., Lockhart, S., Barnard, J., Campagna, E. J., Garrett, K., ... & O'leary, S. T. (2018). Effect of a health care professional communication training intervention on adolescent human papillomavirus vaccination: a cluster randomized clinical trial. JAMA pediatrics, 172(5), e180016-e180016.**	**Wł.**	**-**
188.	Porter, R. M., Amin, A. B., Bednarczyk, R. A., & Omer, S. B. (2018). Cancer-salient messaging for Human Papillomavirus vaccine uptake: A randomized controlled trial. Vaccine, 36(18), 2494-2500.	Wykl.	S

189.	**Dixon, B. E., Zimet, G. D., Xiao, S., Tu, W., Lindsay, B., Church, A., & Downs, S. M. (2019). An educational intervention to improve HPV vaccination: a cluster randomized trial. Pediatrics, 143(1), e20181457.**	**Wł.**	**-**

P – populacja; I – interwencja; S – metodyka

Zal 16 Wypracowany we współpracy z ekspertami szablon programu polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).