



Warszawa, dnia 10 października 2019 r.

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

AKTUALNY STAN WIEDZY W ZAKRESIE SZCZEPIEŃ PRZECIWKO HPV

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

Poniżej zamieszczone są kluczowe wnioski wynikające z raportu.

Skuteczność szczepień przeciwko HPV

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

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

Bezpieczeństwo szczepień przeciwko HPV

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

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

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

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

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

Doświadczenia związane ze szczepieniami przeciwko HPV na świecie

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

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

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

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

Podsumowanie

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