



Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie (S3)
„Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“
(AWMF Reg.-Nr. 082-002)

–

Evidenzbericht: Methoden und Ergebnisse
der systematischen Aufarbeitung der Evidenz

Matthew Gaskins, MPH
Gabriela L. Avila Valle, M.Sc.
Dr. med. Ricardo N. Werner
Prof. Dr. med. Alexander Nast

Division of Evidence-Based Medicine (dEBM)
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel +49 30 450 618313
Fax +49 30 450 518977
ricardo.werner@charite.de
matthew.gaskins@charite.de

15.04.2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Methoden	1
1.1. Überblick.....	1
1.2. Schlüsselfragen	1
1.3. Auswahlkriterien.....	2
1.4. Auswahl und Bewertung der upgedateten systematischen Reviews	6
1.5. Suche	7
1.6. Auswahl relevanter Literatur und Datenextraktion	7
1.7. Berechnung von Effektschätzern.....	7
1.8. Bewertung der Evidenz.....	8
2. Ergebnisse	9
2.1. Ergebnisse der Bewertung der systematischen Reviews	9
2.2. Ergebnisse der Suche nach Studien.....	9
2.3. Risiko für systematische Verzerrung	11
2.4. Frage 1: Sollen Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren (vor dem ersten Sexualkontakt) gegen HPV geimpft werden, um die Entstehung von HPV-assoziierten Neoplasien zu verhindern?	13
2.4.1. 2v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt	13
2.4.1.1. Anogenitale Warzen	13
2.4.1.2. Zervikale intraepitheliale Neoplasie	13
2.4.1.3. Vulväre/Vaginale intraepitheliale Neoplasie.....	15
2.4.1.4. Persistierende anogenitale Infektionen	15
2.4.2. 4v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt	16
2.4.2.1. Anogenitale Warzen	16
2.4.2.2. Zervikale intraepitheliale Neoplasie	17
2.4.2.3. Vulväre/Vaginale intraepitheliale Neoplasie.....	19
2.4.2.4. Persistierende anogenitale Infektionen	20
2.5. Frage 2: Sollen Jungen zwischen 9 und 14 Jahren (vor dem ersten Sexualkontakt) gegen HPV geimpft werden, um die Entstehung von HPV-assoziierten Neoplasien zu verhindern?	21
2.5.1.1. Anogenitale Warzen	21
2.5.1.2. Penile intraepitheliale Neoplasie.....	23
2.5.1.3. Anale intraepitheliale Neoplasie	25
2.5.1.4. Persistierende anogenitale Infektionen	27

2.6. Frage 3: Soll die HPV-Impfung bei älteren, HPV-impfnaiven Mädchen/Frauen (15+ Jahre bzw. nach dem ersten Sexualkontakt) nachgeholt werden?	29
2.6.1. 2v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt	29
2.6.1.1. Anogenitale Warzen	29
2.6.1.2. Zervikale intraepitheliale Neoplasie	29
2.6.1.3. Vulväre/Vaginale intraepitheliale Neoplasie	31
2.6.1.4. Persistierende anogenitale Infektionen	31
2.6.2. 4v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt	32
2.6.2.1. Anogenitale Warzen	33
2.6.2.2. Zervikale intraepitheliale Neoplasie	33
2.6.2.3. Vulväre/Vaginale intraepitheliale Neoplasie	36
2.6.2.4. Persistierende anogenitale Infektionen	38
2.7. Frage 4: Soll die HPV-Impfung bei älteren, HPV-impfnaiven Jungen/Männer (15+ Jahre bzw. nach dem ersten Sexualkontakt) nachgeholt werden?	39
2.7.1.1. Anogenitale Warzen	39
2.7.1.2. Penile intraepitheliale Neoplasie	40
2.7.1.3. Anale intraepitheliale Neoplasie	41
2.7.1.4. Persistierende anogenitale und orale Infektionen	43
2.8. Unerwünschte Ereignisse und Mortalität	45
2.8.1. Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt und Frauen nach dem ersten Sexualkontakt	45
2.8.1.1. 2v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo	45
2.8.1.2. 4v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo	48
2.8.2. Jungen vor dem ersten Sexualkontakt und Männer nach dem ersten Sexualkontakt	50
2.8.2.1. 4v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo	50
3. Anhang	52
3.1. Suchstrategien	52
3.2. Ausgeschlossene Publikationen in der Volltextbewertung	53
3.3. AMSTAR-2-Bewertung der beiden eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten	58
3.4. Bewertung des Risikos für systematische Verzerrung der Ergebnisse für eingeschlossene Studien	66
4. Referenzen	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien und PICOS	2
Tabelle 2: Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer (modifiziert nach Balshem et al. ⁵ und Meerpohl et al. ²⁶)	8
Tabelle 3: Kriterien zur Herauf- oder Herabstufung des Vertrauens in die Effektschätzer	8
Tabelle 4: Summary of Findings: Effektivität des 2v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz zervikaler intraepithelialer Neoplasien bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt.....	14
Tabelle 5: Summary of Findings: Effektivität des 2v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz persistierender genitaler Infektionen bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt.....	15
Tabelle 6: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz genitaler Warzen bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt	17
Tabelle 7: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz zervikaler intraepithelialer Neoplasien bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt.....	18
Tabelle 8: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz vulvärer/vaginaler intraepithelialer Neoplasien bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt	19
Tabelle 9: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz persistierender anogenitaler und persistierender genitaler Infektionen mit HPV 6/11/16/18 bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt	20
Tabelle 10: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz analer und genitaler Warzen bei Jungen vor dem ersten Sexualkontakt	22
Tabelle 11: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz peniler intraepithelialer Neoplasien bei Jungen vor dem ersten Sexualkontakt.....	24
Tabelle 12: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz analer intraepithelialer Neoplasien bei Jungen vor dem ersten Sexualkontakt.....	26
Tabelle 13: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz persistierender analer und anogenitaler Infektionen bei Jungen vor dem ersten Sexualkontakt	28
Tabelle 14: Summary of Findings: Effektivität des 2v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz zervikaler intraepithelialer Neoplasien bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt	30
Tabelle 15: Summary of Findings: Effektivität des 2v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz persistierender genitaler Infektionen bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt	32
Tabelle 16: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz genitaler Warzen bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt	33
Tabelle 17: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz zervikaler intraepithelialer Neoplasien bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt	34
Tabelle 18: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz vulvärer/vaginaler intraepithelialer Neoplasien bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt	36
Tabelle 19: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz persistierender anogenitaler und genitaler Infektionen bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt.....	38
Tabelle 20: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz analer und genitaler Warzen bei Jungen oder Männern nach dem ersten Sexualkontakt	40

Tabelle 21: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz peniler intraepithelialer Neoplasien bei Jungen oder Männern nach dem ersten Sexualkontakt	41
Tabelle 22: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz analer intraepithelialer Neoplasien bei Jungen oder Männern nach dem ersten Sexualkontakt	42
Tabelle 23: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz persistierender analer, anogenitaler und oraler Infektionen bei Jungen oder Männern nach dem ersten Sexualkontakt.....	43
Tabelle 24: Summary of Findings: 2v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Mortalität bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt.....	46
Tabelle 25: Summary of Findings: 2v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Mortalität bei Frauen nach dem ersten Sexualkontakt	47
Tabelle 26: Summary of Findings: 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Mortalität bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt.....	48
Tabelle 27: Summary of Findings: 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Mortalität bei Frauen nach dem ersten Sexualkontakt	49
Tabelle 28: Summary of Findings: 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Mortalität bei Jungen vor dem ersten Sexualkontakt.....	50
Tabelle 29: Summary of Findings: 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Mortalität bei Männern nach dem ersten Sexualkontakt.....	51
Tabelle 30: Suchstrategie für MEDLINE (via Ovid)	52
Tabelle 31: Suchstrategie für EMBASE (via Ovid).....	52
Tabelle 32: Suchstrategie für Cochrane CENTRAL	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm.....	10
Abbildung 2: Risiko für systematische Verzerrung der Studienergebnisse zum Vergleich 2v-HPV-Impfstoff vs. Placebo bei Mädchen und Frauen.....	11
Abbildung 3: Risiko für systematische Verzerrung der Studienergebnisse zum Vergleich 4v-HPV-Impfstoff vs. Placebo bei Mädchen und Frauen.....	12
Abbildung 4: Risiko für systematische Verzerrung der Studienergebnisse zum Vergleich 4v-HPV-Impfstoff vs. Placebo bei Jungen und Männern.....	12

Abkürzungsverzeichnis

2v-HPV-Impfstoff	Bivalenter Impfstoff gegen humane Papillomviren
4v-HPV-Impfstoff	Quadrivalenter Impfstoff gegen humane Papillomviren
9v-HPV-Impfstoff	Nonavalenter Impfstoff gegen humane Papillomviren
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
dEBM	Division of Evidence-Based Medicine, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
HPV	Humane Papillomviren
hr-HPV	Hoch Risiko (high risk)-Humane Papillomviren
ITT	Intention-to-treat-Analyse
KI	Konfidenzintervall
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
mITT	Modifizierte Intention-to-treat-Analyse
PCR	Polymerasekettenreaktion
PIN	Penile intraepitheliale Neoplasie
PrEP	HIV-Präexpositionsprophylaxe
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko (risk ratio, relative risk)
VaIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie

1. Methoden

1.1. Überblick

Ziel des vorliegenden Evidenzberichts ist es, die Methoden und Ergebnisse des systematischen Reviews und der Metaanalysen darzustellen, die zur Aufarbeitung der evidenzbasiert zu beantwortenden Fragen der S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ (AWMF Reg.-Nr. 082-002) herangezogen wurden. Diese Fragen wurden während der Kick-off-Konferenz der Leitlinie durch die Leitlinienkommission im Konsens festgelegt.

Zur Beantwortung der Leitlinienfragen wurden nach Prüfung der methodischen Qualität und inhaltlichen Eignung zwei aktuelle und hochwertige systematische Reviews (Arbyn et al. 2018¹ und Harder et al. 2018²) herangezogen und aktualisiert. Die Aktualisierung der beiden systematischen Übersichtsarbeiten erfolgte gemäß der Vorgaben von Cochrane und entsprechend der GRADE-Methodik.³ In diesem Zusammenhang erfolgte die Berechnung gepoolter Effektschätzer, sofern möglich. Eine Bewertung der einzelnen eingeschlossenen Studien erfolgte mit Hilfe des Risk-of-Bias-Tool von Cochrane⁴ für randomisiert kontrollierte Studien. Die Bewertung des Vertrauens in die (berechneten) Effektschätzer⁵ erfolgte, wie in der GRADE-Methodik vorgegeben, Outcome-bezogen aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren (Risk of Bias⁶, Präzision⁷, Konsistenz⁸, Direktheit⁹, Publikationsbias¹⁰). Die Darstellung der Evidenz erfolgte in Form von GRADE-Summary-of-Findings-Tabellen sowie in kurzen narrativen Darstellungen der Ergebnisse.

1.2. Schlüsselfragen

Die folgenden evidenzbasiert zu beantwortenden Schlüsselfragen wurden im Rahmen der Kick-off-Konferenz der Leitlinie konsentiert (PICO-Schema s.u.):

1. Sollen Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren (vor dem ersten Sexualkontakt) gegen HPV geimpft werden, um die Entstehung von HPV-assoziierten Neoplasien zu verhindern?
2. Sollen Jungen zwischen 9 und 14 Jahren (vor dem ersten Sexualkontakt) gegen HPV geimpft werden, um die Entstehung von HPV-assoziierten Neoplasien zu verhindern?
3. Soll die HPV-Impfung bei älteren, HPV-impfnaiven Mädchen/Frauen (15+ Jahre bzw. nach dem ersten Sexualkontakt) nachgeholt werden?
4. Soll die HPV-Impfung bei älteren, HPV-impfnaiven Jungen/Männer (15+ Jahre bzw. nach dem ersten Sexualkontakt) nachgeholt werden?

1.3. Auswahlkriterien

Basierend auf den obenstehenden Schlüsselfragen wurden während der Kick-off-Konferenz für jede Frage detaillierte PICOS konsentiert, die zur Definition der Ein- und Ausschlusskriterien im Rahmen des systematischen Reviews verwendet wurden, siehe Tabelle 1:

Tabelle 1: Einschlusskriterien und PICOS

Schlüsselfrage # 1		Sollen Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren (vor dem ersten Sexualkontakt) gegen HPV geimpft werden, um die Entstehung von HPV-assoziierten Neoplasien zu verhindern?
Einschlusskriterien		
PICOS	Population	9 bis 14-jährige Mädchen (vor dem erstem Sexualkontakt) bzw. ältere Mädchen und Frauen ohne Nachweis von high risk (hr) HPV zu Studienbeginn als „indirekte Population“
	Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • 2-valenter HPV-Impfstoff (HPV-Typen 16, 18) [Cervarix®] • 4-valenter HPV-Impfstoff (HPV-Typen 6, 11, 16, 18) [Gardasil®] • 9-valenter HPV-Impfstoff (HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58) [Gardasil-9®] • Jeweils mindestens 1 Impfdosis
	Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo-Impfung • Quasi-Placebo-Impfungen (aktive Komparatoren wie z.B. Hepatitis-A-Impfung oder ausschließlich Adjuvanzien)
	Outcome	<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz HPV-assoziiertes anogenitaler und oropharyngealer Läsionen <ul style="list-style-type: none"> - Anogenitale Condylomata acuminata und (juvenile) Larynxpapillome - HPV-assoziierte intraepitheliale Neoplasien (CIN [als Markerläsion]) - HPV-assoziierte Karzinome (Cervix [als Markerläsion]) • HPV-assoziierte Mortalität • Patientenorientierte Outcomes, z.B. Lebensqualität
	Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

Schlüsselfrage # 2		Sollen Jungen zwischen 9 und 14 Jahren (vor dem ersten Sexualkontakt) gegen HPV geimpft werden, um die Entstehung von HPV-assoziierten Neoplasien zu verhindern?
Einschlusskriterien		
PICOS	Population	9 bis 14-jährige Jungen (vor dem erstem Sexualkontakt) bzw. ältere Jungen und Männer ohne Nachweis von hrHPV zu Studienbeginn als „indirekte Population“
	Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • 2-valenter HPV-Impfstoff (HPV-Typen 16, 18) [Cervarix®] • 4-valenter HPV-Impfstoff (HPV-Typen 6, 11, 16, 18) [Gardasil®] • 9-valenter HPV-Impfstoff (HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58) [Gardasil-9®] • Jeweils mindestens 1 Impfdosis
	Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo-Impfung • Quasi-Placebo-Impfungen (aktive Komparatoren wie z.B. Hepatitis-A-Impfung oder ausschließlich Adjuvanzen)
	Outcome	<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz HPV-assoziiertes anogenitaler und oropharyngealer Läsionen <ul style="list-style-type: none"> - Anogenitale Condylomata acuminata und (adulte) Larynxpapillome - HPV-assoziierte intraepitheliale Neoplasien (AIN, PIN) - HPV-assoziierte Karzinome (Anus, Penis, Oropharynx) • HPV-assoziierte Mortalität • Patientensorientierte Outcomes, z.B. Lebensqualität
	Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

Schlüsselfrage # 3		Soll die HPV-Impfung bei älteren, HPV-impfnaiven Mädchen/Frauen (15+ Jahre bzw. nach dem ersten Sexualkontakt) nachgeholt werden?
Einschlusskriterien		
PICOS	Popula- tion	Mädchen / Frauen in höherem Alter (15+ bzw. nach dem ersten Sexualkontakt bzw. unabhängig vom hrHPV-Status bei Studienbeginn)
	Interven- tion	<ul style="list-style-type: none"> • 2-valenter HPV-Impfstoff (HPV-Typen 16, 18) [Cervarix®] • 4-valenter HPV-Impfstoff (HPV-Typen 6, 11, 16, 18) [Gardasil®] • 9-valenter HPV-Impfstoff (HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58) [Gardasil-9®] • Jeweils mindestens 1 Impfdosis
	Kompara- tor	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo-Impfung • Quasi-Placebo-Impfungen (aktive Komparatoren wie z.B. Hepatitis-A-Impfung oder ausschließlich Adjuvanzien)
	Outcome	<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz HPV-assoziiertes anogenitalen und oropharyngealen Läsionen <ul style="list-style-type: none"> - Anogenitale Condylomata acuminata und (juvenile) Larynxpapillome - HPV-assoziierte intraepitheliale Neoplasien (CIN [als Markerläsion]) - HPV-assoziierte Karzinome (Cervix [als Markerläsion]) • HPV-assoziierte Mortalität • Patientenorientierte Outcomes, z.B. Lebensqualität
	Studien- design	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

Schlüsselfrage # 4		Soll die HPV-Impfung bei älteren, HPV-impfnaiven Jungen/Männer (15+ Jahre bzw. nach dem ersten Sexualkontakt) nachgeholt werden?
Einschlusskriterien		
PICOS	Popula- tion	Jungen / Männer in höherem Alter (15+ bzw. nach dem ersten Sexualkontakt bzw. unabhängig vom hrHPV-Status bei Studienbeginn)
	Interven- tion	<ul style="list-style-type: none"> • 2-valenter HPV-Impfstoff (HPV-Typen 16, 18) [Cervarix®] • 4-valenter HPV-Impfstoff (HPV-Typen 6, 11, 16, 18) [Gardasil®] • 9-valenter HPV-Impfstoff (HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58) [Gardasil-9®] • Jeweils mindestens 1 Impfdosis
	Kompara- tor	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo-Impfung • Quasi-Placebo-Impfungen (aktive Komparatoren wie z.B. Hepatitis-A-Impfung oder ausschließlich Adjuvanzien)
	Outcome	<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz HPV-assoziiertes anogenitalen und oropharyngealen Läsionen <ul style="list-style-type: none"> - Anogenitale Condylomata acuminata und (adulte) Larynxpapillome - HPV-assoziierte intraepitheliale Neoplasien (AIN, PIN) - HPV-assoziierte Karzinome (Anus, Penis, Oropharynx) • HPV-assoziierte Mortalität • Patientenorientierte Outcomes, z.B. Lebensqualität
	Studien- design	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

Hinsichtlich der während der Kick-off-Konferenz konsentierten Endpunkte der Leitlinienfragen 1 und 3 wurde die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) und Zervixkarzinome explizit als die Markerläsion für genitale Neoplasien bei Mädchen und Frauen definiert. Diese wurden im Rahmen des vorliegenden systematischen Reviews gemeinsam mit den anderen in den oben wiedergegebenen PICO-Schemata definierten Endpunkten als die primären Endpunkte berücksichtigt. Darüber hinaus wurden im Rahmen dieses systematischen Reviews Daten zu weiteren Endpunkten berücksichtigt und aus den Publikationen extrahiert, wenn diese aufgrund eines der primären Endpunkte eingeschlossen worden waren, z.B. persistierende genitale / anale HPV-Infektionen, vulväre und vaginale intraepitheliale Neoplasien.

Bezüglich der klinischen Endpunkte (z.B. CIN) wurden grundsätzlich die Daten bevorzugt extrahiert, die sich auf den jeweiligen Endpunkt unabhängig von den mit den Läsionen assoziierten HPV-Typen bezogen. Wenn diese in den eingeschlossenen Publikationen nicht berichtet wurden, wurden stattdessen

Daten zu klinischen Endpunkten berücksichtigt, die sich ausschließlich auf die im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen bezogen (z.B. mit HPV 16/18 assoziierte CIN).

Für alle PICO Fragen wurden folgende Studien ausgeschlossen:

- Nicht randomisierte vergleichende Studien
- Nicht vergleichende Studien
- Studien mit fehlenden Daten zur klinischen Wirksamkeit wie oben definiert (z.B. ausschließlich Daten zur serologischen Immunogenität)
- Studien mit aktivem HPV-Impfstoff als Komparator

1.4. Auswahl und Bewertung der updateten systematischen Reviews

Zur Beantwortung der Fragen wurden zwei aktuelle und hochwertige systematische Reviews (von Arbyn et al. 2018¹ und Harder et al. 2018²) herangezogen und aktualisiert. Die Auswahl der beiden systematischen Reviews wurde während der Kick-off-Konferenz durch die Leitlinienkommission vorgeschlagen und die inhaltliche und methodische Eignung der systematischen Reviews als Grundlage zur Aktualisierung im weiteren Verlauf geprüft. Die Bewertung der methodischen Qualität wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander mit Hilfe der AMSTAR-2 Checkliste¹¹ durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Bewertung finden sich im Abschnitt „Ergebnisse“ und im Anhang.

Nach Publikation des systematischen Reviews von Arbyn et al. 2018¹ wurde vom Nordic Cochrane Centre Kritik an der Such- und Auswahlstrategie geäußert.¹² Daraufhin wurde von der Cochrane Collaboration eine unabhängige Gruppe damit beauftragt, die Einwände zu prüfen. Diese ist zum Ergebnis gekommen,¹³ dass insgesamt fünf RCTs¹⁴⁻¹⁸ in den systematische Review von Arbyn et al. 2018¹ zusätzlich hätten eingeschlossen werden müssen. Im Rahmen der Aktualisierung des Reviews für die vorliegende S3-Leitlinie wurde die gesamte Berichterstattung zu diesen fünf RCTs gesichtet (d.h. die jeweiligen NCT-Webseiten¹⁴⁻¹⁸ und alle damit in Verbindung stehenden Publikationen¹⁹⁻²⁵), um zu prüfen, ob diese den von uns angelegten Einschlusskriterien entsprachen. Bei vier der fünf RCTs wurden keine Daten zur klinischen Wirksamkeit, wie in unseren PICOS definiert, berichtet. Diese RCTs wurden demnach ausgeschlossen. Bei der fünften RCT handelt es sich um eine Studie,¹⁵ zu der im Rahmen der durch uns erfolgten Aktualisierung und Adaptierung der Suchstrategie von Arbyn et al. 2018¹ eine Publikation²² identifiziert und eingeschlossen worden war.

1.5. Suche

Da die von Arbyn et al. 2018¹ im Rahmen ihres systematischen Cochrane-Reviews entwickelte Suchstrategie keine geschlechtsspezifischen Einschränkungen oder Endpunkte definierte, konnte diese zur Aktualisierung der beiden eingeschlossenen Reviews zugrunde gelegt werden und wurde hierfür adaptiert. Die Suche erfolgte am 13. November 2019 in drei verschiedenen Datenbanken: MEDLINE (Ovid), EMBASE (Ovid) und Cochrane CENTRAL. Hierbei wurden die Suchergebnisse zeitlich limitiert, so dass es zu einer geringen Überschneidung des Suchzeitraums der eingeschlossenen systematischen Reviews^{1,2} und der Update-Recherche kam. Die vollständige Suchstrategie findet sich im Anhang.

1.6. Auswahl relevanter Literatur und Datenextraktion

Zunächst wurden die den Einschlusskriterien entsprechenden Publikationen aus den beiden eingeschlossenen systematischen Reviews^{1,2} ausgewählt. Die in diesen Publikationen enthaltenen Daten wurden daraufhin in eine standardisierte Excel-Tabelle übertragen. Da Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zu Mortalität nicht in allen der eingeschlossenen Einzelpublikationen zu Mädchen und Frauen berichtet wurden, wurden diese direkt aus dem systematischen Review von Arbyn et al. 2018¹ extrahiert. Im nächsten Schritt erfolgte die Auswahl der den Einschlusskriterien entsprechenden Publikationen aus den Ergebnissen der Update-Recherche in einem zweistufigen Verfahren (Titel-/Abstract-Screening, Volltextbewertung). Alle Schritte der Publikationsauswahl, Datenextraktion, Bewertung des Risikos für systematische Verzerrungen jeder Einzelstudie wurden unter Verwendung standardisierter Extraktionstabellen von zwei der folgenden Reviewern (Matthew Gaskins, Gabriela Avila Valle, Antonia Pennitz) unabhängig voneinander durchgeführt. Unstimmigkeiten bei den jeweiligen Datenextraktionen bzw. -bewertungen wurden per Reevaluation und Diskussion gelöst.

1.7. Berechnung von Effektschätzern

Die aus den Einzelstudien extrahierten Daten wurden mit der Software Review Manager 5.3 (Version 5.3.5, The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) weiterverarbeitet und wenn sinnvoll metaanalysiert. Für dichotome Endpunkte (z.B. für den Endpunkt „anogenitale Condylomata acuminata“) erfolgte in der Regel die Berechnung eines relativen Risikos (RR). Für kontinuierliche Endpunkte wurden Mean Differences (MD) oder Standardized Mean Differences (SMD) berechnet.

Zur Berechnung gepoolter Effektschätzer wurde ein Random-effects-Modell (DerSimonian-Laird) zugrunde gelegt, wenn die Daten nicht aus hinsichtlich der Studienpopulation, Interventionen und Endpunktmessung hochgradig übereinstimmenden Studien stammten.

1.8. Bewertung der Evidenz

Zur systematischen Bewertung, Analyse und Darstellung der Evidenz wurde das GRADE-System³ verwendet. Im Rahmen dessen erfolgte zunächst eine Bewertung des Risikos für Verzerrung der Studienergebnisse der einzelnen eingeschlossenen Studien mit Hilfe des Risk-of-Bias-Tools von Cochrane⁴ für randomisiert kontrollierte Studien. Die Bewertung des Vertrauens in die (gepoolten) Effektschätzer⁵ erfolgte, wie in der GRADE-Methodik vorgegeben, Outcome-bezogen aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren (Risk of Bias⁶, Präzision⁷, Konsistenz⁸, Direktheit⁹, Publikationsbias¹⁰), siehe Tabelle 2. Die Darstellung der Evidenz erfolgte in Form von GRADE-Summary-of-Findings-Tabellen sowie in kurzen narrativen Darstellungen der Ergebnisse.

Tabelle 2: Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer (modifiziert nach Balshem et al.⁵ und Meerpohl et al.²⁶)

Studiendesign	Geringeres Vertrauen, wenn...	Höheres Vertrauen, wenn...	Vertrauen in den Effektschätzer	Interpretation / Implikationen
Randomisierte Studien → Start mit hoher Qualität (⊕⊕⊕⊕)	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko für systematische Verzerrung • Inkonsistenz • Indirektheit 	<ul style="list-style-type: none"> • Großer Effekt • Dosis-Wirkungs-Beziehung • Konfundierende Faktoren würden den Effekt verringern 	Hoch (⊕⊕⊕⊕)	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
			Moderat (⊕⊕⊕○)	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
Beobachtungsstudien → Start mit niedriger Qualität (⊕⊕○○)	<ul style="list-style-type: none"> • Mangelnde Präzision • Publikationsbias 		Gering (⊕⊕○○)	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
			Sehr gering (⊕○○○)	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Für die genannten Bewertungen wurden die in Tabelle 3 dargestellten Kriterien zugrunde gelegt.

Tabelle 3: Kriterien zur Herauf- oder Herabstufung des Vertrauens in die Effektschätzer

Domäne	Kriterien	Effekt auf die GRADE-Bewertung
Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse (Gesamtwertung der jeweils beitragenden Studien; Risk of Bias tool ⁴)	Gering bis moderat	Keine Herabstufung
	Serious / Hoch	Herabstufung -1
	Bei mehreren beitragenden Studien wurde jeweils das höchst bewertete Risiko zugrunde gelegt	Herabstufung um bis zu -2
Inkonsistenz	Nur eine beitragende Studie	Keine Herabstufung

Domäne	Kriterien	Effekt auf die GRADE-Bewertung
	Beurteilung anhand visueller Inspektion der Effektschätzer und Überlappung der Konfidenzintervalle sowie anhand der statistischen Heterogenität (I^2)	Herabstufung um bis zu -1
Indirektheit	Studienpopulation entspricht der PICO-Fragestellung	Keine Herabstufung
	Studienpopulation passt nicht vollständig zur PICO-Fragestellung; z.B. Beantwortung einer Frage zur Impfung von 9-14jährigen Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt mithilfe von Evidenz aus Studien in die ältere Frauen eingeschlossen wurden, die bei Baseline negativ für hrHPV waren	Herabstufung um bis zu -1
Mangelnde Präzision	Konfidenzintervall umfasst <u>nicht</u> die minimal bedeutsamen Unterschiede (für dichotome Outcomes definiert als 0,80 und 1,25; für kontinuierliche Outcomes definiert als $>0,5 \cdot SD$ in der Kontrollgruppe), z.B. RR = 1,05 (0,88-1,20) oder RR = 0,55 (0,38-0,75)	Keine Herabstufung
	Konfidenzintervall umfasst mindestens einen der minimal bedeutsamen Unterschiede (Definition wie oben) (z.B. RR = 1,05 (0,70-2,43) oder RR = 0,55 (0,21-0,99))	Herabstufung -1
	Sehr breites Konfidenzintervall; RR umfasst die Gleichwertigkeitslinie (1,00) und 0,01 oder 100	Herabstufung -2
Publikationsbias	Nicht detektiert	Keine Herabstufung
	Detektiert (z.B. mittels Funnel plot, durchgeführt ab 10 beitragenden Studien)	Herabstufung -1

2. Ergebnisse

2.1. Ergebnisse der Bewertung der systematischen Reviews

Eine ausführliche tabellarische Darstellung der Bewertung der methodischen Qualität der beiden diesem Evidenzbericht zu Grunde liegenden systematischen Reviews^{1 2} findet sich im Anhang 3.3. Das Review von Arbyn et al. 2018¹ wies ein Gesamtrating (Vertrauen in den Ergebnissen des systematischen Reviews) von hoch auf, das Review von Harder et al. 2018² ein Gesamtrating von moderat. Gründe für letzteres Rating lagen u.a. an fehlenden Informationen zum Ausschluss von potentiell relevanten Studien im Rahmen der Volltextsuche und keiner ausführlichen Darstellung der in den eingeschlossenen Studien angewandten Interventionen und Komparatoren (z.B. Verabreichungsschemata).

2.2. Ergebnisse der Suche nach Studien

Die systematische Literaturrecherche erfolgte am 13. November 2019 und erbrachte 836 Treffer. Mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogramms Endnote (Version X8.2) wurden 359 Duplikate entfernt. Ins-

gesamt wurden somit 477 Referenzen auf Grundlage einer Begutachtung der Titel und Abstracts gesichtet, von denen 421 ausgeschlossen wurden. Von 56 Publikationen, die im Volltext bewertet wurden, erfüllten fünf die Ein- und Ausschlusskriterien. Die Gründe für den Ausschluss von Publikationen während der Volltextbewertung finden sich im Anhang dargestellt. Ein Flussdiagramm im Sinne eines PRISMA-Flowcharts gibt den Prozess der Studienselktion wieder (Abbildung 1).

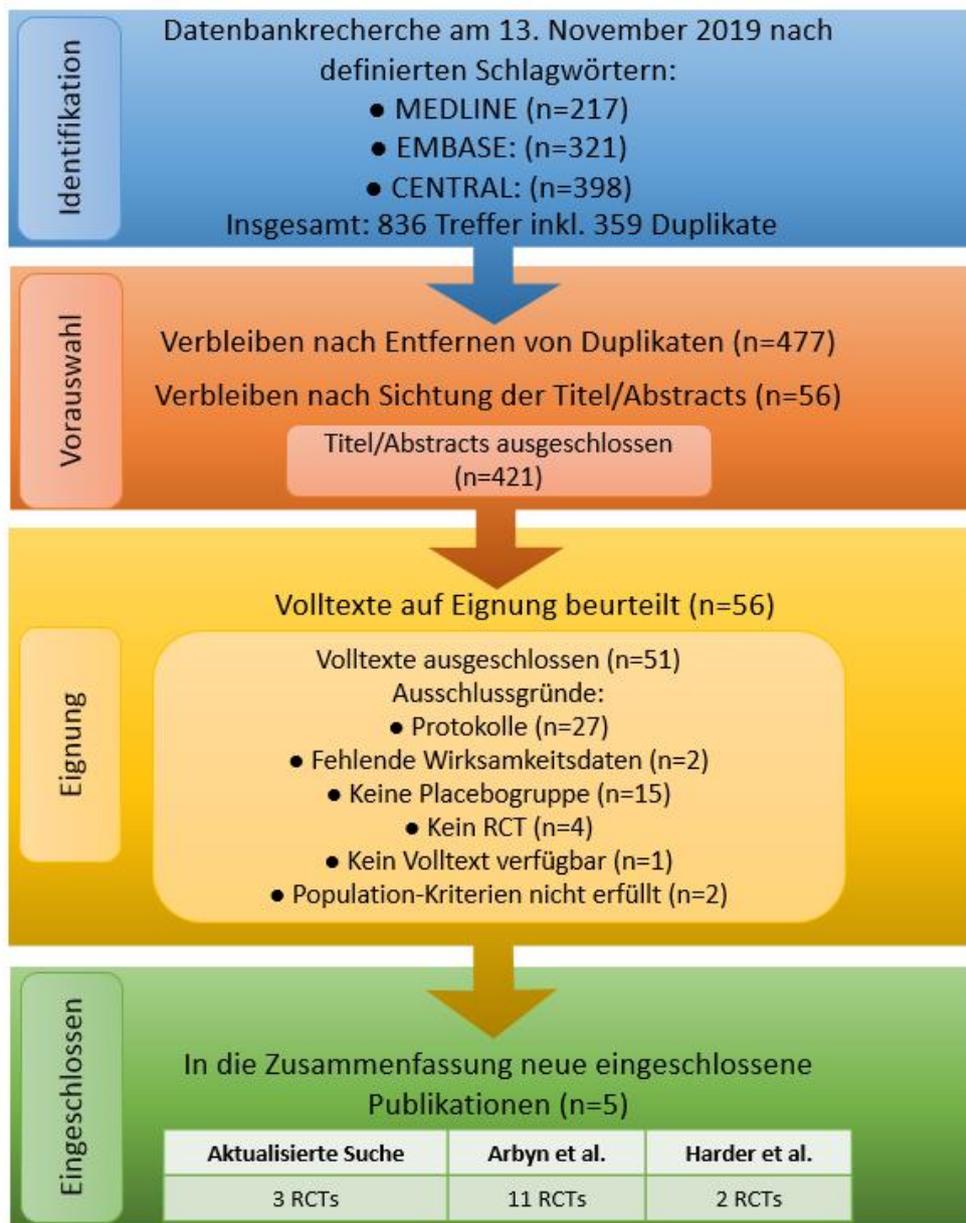


Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm

Zwei der zunächst eingeschlossenen Publikationen berichteten Daten zu einer bereits im Review von Arbyn et al. 2018¹ eingeschlossenen RCT mit verschiedenen Follow-up-Zeiträumen.^{27,28} Letztlich wurden im Vergleich zu den bereits in Arbyn et al. 2018¹ und Harder et al. 2018² berücksichtigten RCTs

Publikationen zu drei neuen RCTs eingeschlossen.^{22 28 29} Unter Berücksichtigung der Daten aus den beiden aktualisierten systematischen Reviews wurden Daten aus 16 randomisiert kontrollierten Studien in den vorliegenden Review eingeschlossen.

2.3. Risiko für systematische Verzerrung

Zehn der eingeschlossenen RCTs wiesen ein insgesamt geringes Risiko für systematische Verzerrungen auf (niedriges Risiko in allen erfassten Domänen). In sechs weiteren RCTs ergab die Bewertung des Risikos für systematische Verzerrungen zumindest für eine der bewerteten Domänen ein unklares Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse. Gründe dafür lagen u.a. an fehlenden Informationen zur Randomisierung, selektiver Berichterstattung und unvollständigen Endpunktdaten. Die Bewertung des Risikos für systematische Verzerrung der Studienergebnisse für jede einzelne bewertete Domäne ist in Abbildungen 2-4 dargestellt. Eine ausführliche Darstellung der Bewertungen für jede der eingeschlossenen Studie mitsamt Begründungen findet sich im Anhang.

ClinicalTrials.gov-Kennung:	RCT-Bezeichnung in Arbyn et al. 2018 ³⁰	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Overall risk of bias judgement	Relevante Publikationen zur jeweiligen RCT
NCT00122681	PATRICIA trial (ph3,2v)	+	+	+	+	+	+	+	Lehtinen et al. 2012 ³¹
NCT00128661	CVT (ph3,2v)	+	+	+	+	+	+	+	Lang Kuhs et al. 2014 ³² Herrero et al. 2011 ³³
NCT00294047	VIVIANE trial (ph3,2v)	+	+	+	+	+	+	+	Wheeler et al. 2016 ³⁴ Skinner et al. 2014 ³⁵
NCT00316693	Japanese trial (ph2,2v)	+	?	+	+	+	+	?	Konno et al. 2014 ³⁶
NCT00689741	Phase 2 trial (ph2,2v)	+	+	+	+	+	+	+	De Carvalho 2010 ³⁷ Harper et al. 2004 ³⁸ Harper et al. 2006 ³⁹ Romanowsky et al. 2009 ⁴⁰
NCT0077976	n.z.*	+	+	+	+	?	?	?	Zhu et al. 2014 ⁴¹ Zhu et al. 2017 ²⁷ Zhu et al. 2019 ²⁸

*Chinese trial (ph3,2v) young. Daten aus Zhu et al. 2019²⁸ stammen aus dieser RCT, die von Arbyn et al. 2018¹ eingeschlossen wurde, sind aber aus einem längeren Follow-up-Zeitraum als dem, der von Arbyn et al. 2018 berücksichtigt werden konnte.

Abbildung 2: Risiko für systematische Verzerrung der Studienergebnisse zum Vergleich 2v-HPV-Impfstoff vs. Placebo bei Mädchen und Frauen

ClinicalTrials.gov-Kennung:	RCT-Bezeichnung in Arbyn et al. 2018 ³⁰	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Overall risk of bias judgement	Relevante Publikationen zur jeweiligen RCT
NCT00090220	FUTURE III trial (ph3,4v)	+	+	+	+	+	+	+	Castellsagué et al. 2011 ⁴²
NCT00092521	FUTURE I trial (ph3,4v)	+	+	+	+	+	+	+	Garland et al. 2007 Muñoz et al. 2010 (Future I&II) ⁴³
NCT00092534	FUTURE II trial (ph3,4v)	+	+	+	+	+	+	+	Future II study group 2007 Muñoz et al. 2010 (Future I&II) ⁴³
NCT00365716	Phase 2 trial (ph2,4v)	?	?	+	+	+	+	?	Villa et al. 2006 ⁴⁴
NCT00378560	Japanese trial (ph2,4v)	?	+	+	+	?	+	?	Yoshikawa et al. 2013 ⁴⁵
NCT00834106	n.z.	+	+	+	+	+	?	?	Chen et al. 2019 Wei et al. 2018 ²²

Abbildung 3: Risiko für systematische Verzerrung der Studienergebnisse zum Vergleich 4v-HPV-Impfstoff vs. Placebo bei Mädchen und Frauen

ClinicalTrials.gov-Kennung:	Referenz	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Overall risk of bias judgement
NCT00090285	Giuliano et al. 2011 ⁴⁶	+	+	+	+	+	+	+
NCT01862874	Mikamo et al. 2018 ²⁹	+	+	?	?	?	?	?
NCT00090285	Palefsky et al. 2011 ⁴⁷	+	+	+	+	+	+	+
NCT01461096	Wilkin et al. 2018	+	+	+	+	+	+	+

Abbildung 4: Risiko für systematische Verzerrung der Studienergebnisse zum Vergleich 4v-HPV-Impfstoff vs. Placebo bei Jungen und Männern

2.4. Frage 1: Sollen Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren (vor dem ersten Sexualkontakt) gegen HPV geimpft werden, um die Entstehung von HPV-assoziierten Neoplasien zu verhindern?

2.4.1. 2v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Für den Vergleich des 2v-HPV-Impfstoffs mit Placebo bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt konnten acht Publikationen^{28 31 32 34 36 37 39 40} zu sechs RCTs eingeschlossen werden. Alle acht Publikationen berichteten Daten von Teilnehmerinnen, die mindestens eine Dosis des Impfstoffs erhalten hatten. Keine der RCTs schloss Mädchen ein, die 14 Jahre alt oder jünger waren. Allerdings berichteten alle acht Publikationen Daten zu jugendlichen und älteren Frauen, die bei Studieneinschluss gegenüber den HPV-Typen 16/18 seronegativ und gegenüber HPV-Typen 16/18 und ggf. anderen HPV-Typen DNA-negativ waren. Diese Population kann in Hinblick auf die Impfeffektivität als Proxy für Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt gesehen werden. Insofern liefern alle Daten und die berichteten Endpunkte lediglich indirekte Evidenz für die hier behandelte Fragestellung. Diese Indirektheit wurde in der GRADE-Bewertung der Evidenz für die einzelnen Endpunkte berücksichtigt.

2.4.1.1. Anogenitale Warzen

Keine der eingeschlossenen Publikationen berichteten für den Vergleich des 2v-HPV-Impfstoffs mit Placebo Daten zu anogenitalen Warzen.

2.4.1.2. Zervikale intraepitheliale Neoplasie

Sieben Publikationen^{28 31 32 34 36 37 40} zu sechs RCTs berichteten Daten zum Auftreten zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN), jedoch berichteten nur vier dieser Publikationen^{31 32 36 40} (zu vier RCTs) Daten, die sich auf das Auftreten von CIN unabhängig vom HPV-Typen bezogen. Es zeigte sich hinsichtlich des Auftretens von CIN 1+, 2+ und 3+ unabhängig vom auslösenden bzw. assoziierten HPV-Typen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Verumgruppe. In Bezug auf CIN 1+ war das Risiko in der Impfungsgruppe statistisch signifikant geringer als in der Placebogruppe (3 RCTs; RR: 0,50; 95%-KI: 0,42 bis 0,59; GRADE: moderat).^{31 36 40} Der beobachtete Effekt war für CIN 2+ (4 RCTs; RR: 0,33; 95%-KI: 0,25 bis 0,43; GRADE: moderat)^{31 32 36 40} und CIN 3+ (2 RCTs; RR: 0,08; 95%-KI: 0,03 bis 0,23; GRADE: moderat)^{31 36} jeweils noch größer.

Tabelle 4: Summary of Findings: Effektivität des 2v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz zervikaler intraepithelialer Neoplasien bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Population: Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfscheidung

Intervention: 2v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen BL HPV-Status Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 2v-HPV-Impfstoff
CIN 1+ (unabhängig vom HPV-Typen)	12.425 HPV 16/18 u.a. neg* Alter: 15-25 3 RCTs ^{31 36 40}	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,50 (0,42 bis 0,59)	65 pro 1000	33 weniger pro 1000 (38 weniger bis 27 weniger)
CIN 2+ (unabhängig vom HPV-Typen)	15.884 HPV 16/18 u.a. neg* Alter: 18-25 4 RCTs ^{31 32 36 40}	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,33 (0,25 bis 0,43)	29 pro 1000	19 weniger pro 1000 (21 weniger bis 16 weniger)
CIN 3+ (unabhängig vom HPV-Typen)	11.423 HPV 16/18 u.a. neg* Alter: 15-25 2 RCTs ^{31 36}	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,08 (0,03 bis 0,23)	8 pro 1000	7 weniger pro 1000 (8 weniger bis 6 weniger)

* Seronegativ für HPV 16/18, DNA-negativ für HPV 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68 zur Baseline und mit negativer Zytologie.

a. Studienteilnehmerinnen, deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden, waren bei Baseline sero- bzw. DNA-negativ gegenüber der o.g. HPV-Typen, die RCTs schlossen aber nicht Mädchen ein, die 14 Jahre alt oder jünger waren.

2.4.1.3. Vulväre/Vaginale intraepitheliale Neoplasie

In keiner der eingeschlossenen Publikationen wurden Daten zu vulvären oder vaginalen intraepithelialen Neoplasien berichtet.

2.4.1.4. Persistierende anogenitale Infektionen

Fünf Publikationen^{28 31 32 36 39} zu fünf RCTs berichteten Daten zu persistierenden genitalen Infektionen. Der gepoolte Effektschätzer erbrachte einen statistisch signifikanten Vorteil in der Verumgruppe (5 RCTs; RR: 0,08; 95%-KI: 0,06 bis 0,11; GRADE: moderat).

Tabelle 5: Summary of Findings: Effektivität des 2v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz persistierender genitaler Infektionen bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Population: Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt
Setting: Impfentscheidung
Intervention: 2v-HPV-Impfstoff
Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen BL HPV-Status Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 2v-HPV-Impfstoff
Persistierende <u>genitale</u> Infektionen mit HPV 16/18 (12 Monate)	18.676 HPV 16/18 u.a. neg* Alter: 15-25 5 RCTs ^{28 31 32 36 39}	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,08 (0,06 bis 0,11)	48 pro 1000	44 weniger pro 1000 (45 weniger bis 43 weniger)

* Sero-negativ für HPV 16/18, DNA-negativ für HPV 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68 zur Baseline und mit negativer Zytologie.

a. Studienteilnehmerinnen, deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden, waren bei Baseline sero- bzw. DNA-negativ gegenüber der o.g. HPV-Typen, die RCTs schlossen aber nicht Mädchen ein, die 14 Jahre alt oder jünger waren.

2.4.2. 4v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Für den Vergleich des 4v-HPV-Impfstoffs mit Placebo bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt konnten insgesamt fünf Publikationen^{22 42-45} zu sechs RCTs eingeschlossen werden. Die Daten von zwei dieser RCTs wurden zusammen in einer Publikation⁴³ berichtet. Vier^{22 42-44} der fünf Publikationen berichteten Daten von Teilnehmerinnen, die mindestens eine Dosis erhalten hatten; in der anderen Publikation⁴⁵ wurden ausschließlich die Daten der Teilnehmerinnen berichtet, die eine volle Impfserie erhalten hatten. Keine der RCTs schlossen Mädchen ein, die 14 Jahre alt oder jünger waren. Allerdings berichteten vier^{22 42 44 45} der fünf Publikationen Daten zu jugendlichen und älteren Frauen, die bei Studieneinschluss gegenüber den HPV-Typen 6/11/16/18 seronegativ und DNA-negativ waren, und die weitere Publikation⁴³ (zu zwei RCTs) berichtete Daten zu jugendlichen und älteren Frauen die bei Studieneinschluss gegenüber den HPV-Typen 16/18 seronegativ und gegenüber HPV-Typen 16/18 und anderen HPV-Typen DNA-negativ waren. Diese Populationen können in Hinblick auf die Impfeffektivität als Proxy für Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt gesehen werden. Insofern liefern alle Daten und die berichteten Endpunkte lediglich indirekte Evidenz für die hier behandelte Fragestellung. Diese Indirektheit wurde in der GRADE-Bewertung der Evidenz für die einzelnen Endpunkte berücksichtigt.

2.4.2.1. Anogenitale Warzen

Zwei Publikationen^{43 44} zu drei RCTs erhoben Daten zu genitalen Warzen. Im vorliegenden systematischen Review berücksichtigten wir jedoch nur die Daten aus einer Publikation⁴³ zu zwei dieser RCTs, die den Endpunkt genitale Warzen unabhängig vom auslösenden bzw. assoziierten HPV-Typen berichtete. Für die geimpften Teilnehmerinnen dieser RCT war das Risiko für das Auftreten genitaler Warzen statistisch signifikant niedriger als für Teilnehmerinnen der Placebogruppen (2 RCTs; RR: 0,17; 95%-KI: 0,12 bis 0,26; GRADE: moderat).⁴³

Tabelle 6: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz genitaler Warzen bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Patient oder Population: Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfentscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen BL HPV-Status Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
Genitale Warzen (unabhängig vom HPV-Typen)	9424 HPV 6/11/16/18 u.a. neg* Alter: 16-24 2 RCTs** ⁴³	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,17 (0,12 bis 0,26)	36 pro 1000	30 weniger pro 1000 (31 weniger bis 26 weniger)

* Sero- und DNA-negativ für HPV 6/11/15/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 zur Baseline.

** Daten aus den zwei RCTs Future I & II werden in Muñoz 2010 zusammen berichtet.

a. Studienteilnehmerinnen, deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden, waren bei Baseline sero- bzw. DNA-negativ gegenüber der o.g. HPV-Typen, die zwei RCTs (in einer Publikation) schlossen aber nicht Mädchen ein, die 14 Jahre alt oder jünger waren.

2.4.2.2. Zervikale intraepitheliale Neoplasie

In Bezug auf zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) konnten vier Publikationen^{22 42-44} zu fünf RCTs eingeschlossen werden, jedoch berichtete hiervon nur eine Publikation⁴³ zu zwei dieser RCTs Daten zum Auftreten von CIN unabhängig vom auslösenden bzw. assoziierten HPV-Typen. Das relative Risiko für das Auftreten von CIN 1+ (unabhängig vom HPV-Typen) war in der Verumgruppe statistisch signifikant reduziert (2 RCTs; RR: 0,71; 95%-KI: 0,61 bis 0,82; GRADE: gering),⁴³ ebenso wie das Risiko für CIN 2+ (2 RCTs; RR: 0,57; 95%-KI: 0,44 bis 0,76; GRADE: moderat)⁴³ und CIN 3+ (2 RCTs; RR: 0,54; 95%-KI: 0,36 bis 0,82; GRADE: gering).⁴³

Tabelle 7: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz zervikaler intraepithelialer Neoplasien bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Patient oder Population: Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen BL HPV-Status Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
CIN 1+ (unabhängig vom HPV-Typen)	9296 HPV 6/11/16/18 u.a. neg* Alter: 16-24 2 RCTs** 43	⊕⊕○○ GERING ^{a,b}	RR 0,71 (0,61 bis 0,82)	83 pro 1000	24 weniger pro 1000 (33 weniger bis 15 weniger)
CIN 2+ (unabhängig vom HPV-Typen)	9296 HPV 6/11/16/18 u.a. neg* Alter: 16-24 2 RCTs** 43	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,57 (0,44 bis 0,76)	29 pro 1000	12 weniger pro 1000 (16 weniger bis 7 weniger)
CIN 3+ (unabhängig vom HPV-Typen)	9296 HPV 6/11/16/18 u.a. neg* Alter: 16-24 2 RCTs** 43	⊕⊕○○ GERING ^{a,b}	RR 0,54 (0,36 bis 0,82)	14 pro 1000	7 weniger pro 1000 (9 weniger bis 3 weniger)

* Sero- und DNA-negativ für HPV 6/11/15/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 zur Baseline.

** Daten aus Future I & II werden in Muñoz 2010 zusammen berichtet.

a. Studienteilnehmerinnen, deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden, waren bei Baseline sero- bzw. DNA-negativ gegenüber der o.g. HPV-Typen, die zwei RCTs (in einer Publikation) schlossen aber nicht Mädchen ein, die 14 Jahre alt oder jünger waren.

b. Konfidenzintervall umfasst die 0,8 und damit den Bereich, in dem die klinische Signifikanz des Effekts nicht eindeutig ist.

2.4.2.3. Vulväre/Vaginale intraepitheliale Neoplasie

Eine Publikation⁴³ zu zwei RCTs berichtete Daten zur Reduktion des Risikos von vulvären intraepithelialen Neoplasien durch die 4-HPV-Impfung. In Bezug auf VIN/VaIN 1 (unabhängig vom HPV-Typen) war die Rate in der Verumgruppe statistisch signifikant geringer als in der Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,45; 95%-KI: 0,28 bis 0,72; GRADE: moderat).⁴³ Diese statistisch signifikante Reduktion des Risikos wurde auch hinsichtlich des Endpunkts VIN/VaIN 2-3 (2 RCTs; RR: 0,23; 95%-KI: 0,10 bis 0,52; GRADE: moderat)⁴³ beobachtet.

Tabelle 8: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz vulvärer/vaginaler intraepithelialer Neoplasien bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Patient oder Population: Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfentscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen BL HPV-Status Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
VIN/VaIN 1 (unabhängig vom HPV-Typen)	9424 HPV 6/11/16/18 u.a. neg* Alter: 16-24 2 RCTs** ⁴³	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,45 (0,28 bis 0,72)	12 pro 1000	7 weniger pro 1000 (9 weniger bis 3 weniger)
VIN/VaIN 2-3 (unabhängig vom HPV-Typen)	9424 HPV 6/11/16/18 u.a. neg* Alter: 16-24 2 RCTs** ⁴³	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,23 (0,10 bis 0,52)	7 pro 1000	5 weniger pro 1000 (6 weniger bis 3 weniger)

* Sero- und DNA-negativ für HPV 6/11/15/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 zur Baseline

** Daten aus Future I & II werden in Muñoz 2010 zusammen berichtet

a. Studienteilnehmerinnen, deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden, waren bei Baseline sero- bzw. DNA-negativ gegenüber der o.g. HPV-Typen, die zwei RCTs (in einer Publikation) schlossen aber nicht Mädchen ein, die 14 Jahre alt oder jünger waren.

2.4.2.4. Persistierende anogenitale Infektionen

Zwei Publikationen^{22,45} zu zwei RCTs erhoben Daten zu persistierenden anogenitalen und genitalen HPV-Infektionen. Davon berichtete eine jedoch nur Daten von Teilnehmerinnen, die 3 Dosen des Impfstoffs erhalten hatten.⁴⁵ Bezüglich persistierender anogenitaler Infektionen mit HPV 6/11/16/18 fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied (1 RCT; RR: 0,23; 95%-KI: 0,13 bis 0,42; GRADE: moderat).²² Das Risiko von persistierenden genitalen Infektionen mit HPV 6/11/16/18 war in der Verumgruppe ebenfalls statistisch signifikant reduziert (2 RCTs; RR: 0,18; 95%-KI: 0,10 bis 0,32; GRADE: moderat).^{22,45}

Tabelle 9: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz persistierender anogenitaler und persistierender genitaler Infektionen mit HPV 6/11/16/18 bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Patient oder Population: Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen BL HPV-Status Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effekt- schätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
Persistierende <u>anogenitale</u> Infektionen mit HPV 6/11/16/18*	2902 BL HPV 6/11/16/18 neg Alter: 20-45 1 RCT ²²	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,23 (0,13 bis 0,42)	41 pro 1000	32 weniger pro 1000 (36 weniger bis 24 weniger)
Persistierende <u>genitale</u> Infektionen mit HPV 6/11/16/18*	3743 BL HPV 6/11/16/18 neg Alter: 16-45 2 RCTs ^{** 22,45}	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,18 (0,10 bis 0,32)	40 pro 1000	33 weniger pro 1000 (36 weniger bis 27 weniger)

* Persistierende Infektion als >=2 konsekutive DNA-Nachweise mit >=12-monatigem Abstand definiert, es sei denn, dies per Fußnote in Einzelfällen anders vermerkt ist.

** Enthält eine Stichprobe, in die nur Teilnehmer, die alle 3 Dosen erhielten, eingeschlossen wurden; in einer der RCTs wurde „persistierende Infektion“ als ≥ 2 konsekutive DNA-Nachweise mit ≥ 4 -monatigem Abstand definiert.

a. Studienteilnehmerinnen, deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden, waren bei Baseline seronegativ und DNA-negativ gegenüber HPV-Typen 6/11/16/18, die RCTs schlossen aber nicht Mädchen ein, die 14 Jahre alt oder jünger waren.

2.5. Frage 2: Sollen Jungen zwischen 9 und 14 Jahren (vor dem ersten Sexualkontakt) gegen HPV geimpft werden, um die Entstehung von HPV-assoziierten Neoplasien zu verhindern?

Insgesamt drei Publikationen^{29 46 47} zu zwei RCTs erfüllten die Einschlusskriterien und berichteten Daten zum Auftreten analer und genitaler Warzen, peniler intraepithelialer Neoplasien, analer intraepithelialer Neoplasien und persistierender analer und anogenitaler Infektionen. Alle zu dieser Fragestellung eingeschlossenen Publikationen untersuchten die Effektivität der quadrivalenten HPV-Impfung (4v-HPV-Impfstoff). Keine der damit verbundenen RCTs schlossen Jungen ein, die 14 Jahre alt oder jünger waren. Allerdings berichteten die drei Publikationen Daten zu jugendlichen und älteren Männern, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studien gegenüber den HPV-Typen 6/11/16/18 seronegativ und diesen und ggf. weiteren HPV-Typen DNA-negativ waren. Diese Population kann als Proxy für Jungen vor dem ersten Sexualkontakt gesehen werden. Insofern liefern alle Daten und die berichteten Endpunkte lediglich indirekte Evidenz für die hier behandelte Fragestellung. Diese Indirektheit wurde in der GRADE-Bewertung der Evidenz für die einzelnen Endpunkte berücksichtigt.

Keine der zu dieser Fragestellung eingeschlossenen Publikationen berichtete Daten, die sich auf die relevanten Endpunkte unabhängig von den mit den Läsionen assoziierten HPV-Typen bezogen. In den folgenden Abschnitten werden deswegen Daten zu klinischen Endpunkten berücksichtigt, die sich ausschließlich auf die im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen beziehen.

2.5.1.1. Anogenitale Warzen

Für anale und genitale Warzen konnten drei Publikationen^{29 46 47} zu zwei RCTs eingeschlossen werden. Zwei dieser Publikationen^{46 47} berichteten Daten aus derselben RCT, allerdings fokussierte sich eine⁴⁷ hiervon (mittels Subgruppenanalyse) ausschließlich auf die 602 Männer, die Sex mit

Männern haben (MSM), im Alter von 16 bis 26 Jahren, die an der RCT teilgenommen hatten. In Bezug auf das Auftreten analer, mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierter Warzen wurde in dieser Publikation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Kontrollgruppe gefunden (1 RCT; RR: 0,08; 95%-KI: 0,00 bis 1,45; GRADE: sehr gering).⁴⁷ In der Stichprobe hatten alle Teilnehmer eine vollständige Impfsreihe (d.h. alle drei Dosen) erhalten. Bezüglich des Auftretens genitaler, mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierter Warzen war dagegen in der Metaanalyse der Daten aus beiden RCTs (mit jeweils gemischten Stichproben aus heterosexuellen Männern und MSM im Alter zwischen 16 und 27 Jahren) (2 RCTs; RR: 0,21; 95%-KI: 0,11 bis 0,41; GRADE: moderat)^{29 46} das Risiko für Teilnehmer der Verumgruppen statistisch signifikant geringer als für Teilnehmer der Placebogruppen.

Tabelle 10: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz analer und genitaler Warzen bei Jungen vor dem ersten Sexualkontakt

Population: Jungen vor dem ersten Sexualkontakt
Setting: Impfscheidung
Intervention: 4v-HPV-Impfstoff
Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmer BL HPV-Status Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
<u>Anale</u> Warzen mit HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert (MSM 16-26 Jahre)	402 BL HPV 6/11/16/18 neg* Alter: 16-26 1 RCT ⁴⁷	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	RR 0,08 (0,00 bis 1,45)	29 pro 1000	27 weniger pro 1000 (29 weniger bis 13 mehr)

Population: Jungen vor dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfentscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmer BL HPV-Status Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
Genitale Warzen mit HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert	4541 BL HPV 6/11/16/18 neg* ²⁹ BL HPV 6/11/16/18 u.a. neg** ⁴⁶ Alter: 16-27 2 RCTs ^{29 46}	⊕⊕⊕○ MODERAT ^c	RR 0,21 (0,11 bis 0,41)	22 pro 1000	17 weniger pro 1000 (19 weniger bis 13 weniger)

* Stichprobe, in der eine vollständige Impfserie (alle 3 Dosen) erhalten wurde.

** Sero-negativ für HPV 6/11/16/18 und DNA-negativ für HPV 6/11/16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 zur Baseline.

a. Studienteilnehmer deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden waren bei Baseline negativ für HPV 6/11/16/18, aber Einschlusskriterien der RCT waren nicht: bis 14-jährige Jungen vor erstem Sexualkontakt. Studienteilnehmer waren MSM.

b. Konfidenzintervall umfasst sowohl die 0,8 als auch die 1,25; Konfidenzintervall sehr breit.

c. Studienteilnehmer deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden waren bei Baseline negativ für HPV 6/11/16/18 bzw. in einer der RCTs auch für weitere HPV-Typen, aber Einschlusskriterien der RCTs waren nicht: bis 14-jährige Jungen vor erstem Sexualkontakt.

2.5.1.2. Penile intraepitheliale Neoplasie

Zwei Publikationen^{29 46} zu zwei RCTs mit jeweils gemischten Stichproben aus heterosexuellen Männern und MSM im Alter von 16 bis 26 bzw. 27 Jahren erhoben Daten zu penilen intraepithelialen Neoplasien. In Bezug auf mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierte PIN 1 zeigte sich in der Metaanalyse der Daten aus diesen zwei RCTs kein statistisch signifikanter Unterschied (2 RCTs; RR: 0,56; 95%-KI: 0,12 bis 2,69; GRADE: gering)^{29 46}; ebenso wie in Hinblick auf mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierte PIN 2 (1 RCT; RR: 1,69; 95%-KI: 0,18 bis 21,97; GRADE: gering).⁴⁶ Keine Teilnehmer wiesen bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierte PIN 3 auf.⁴⁶

Tabelle 11: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz peniler intraepithelialer Neoplasien bei Jungen vor dem ersten Sexualkontakt

Population: Jungen vor dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmer BL HPV-Status Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
PIN 1 mit HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert	4541 BL HPV 6/11/16/18 neg* 29 BL HPV 6/11/16/18 u.a. neg** 46 Alter: 16-27 2 RCTs 29 46	⊕⊕○○ GERING a,b	RR 0,56 (0,12 bis 2,69)	2 pro 1000	1 weniger pro 1000 (2 weniger bis 3 mehr)
PIN 2 mit HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert	3545 BL HPV 6/11/16/18 u.a. neg** Alter: 16-26 1 RCT 46	⊕⊕○○ GERING a,c	RR 1,99 (0,18 bis 21,97)	1 pro 1000	1 mehr pro 1000 (0 weniger bis 12 mehr)
PIN 3 mit HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert	3545 BL HPV 6/11/16/18 u.a. neg** Alter: 16-26 1 RCT 46	⊕○○○ SEHR GERING c,d	nicht bestimm- bar	0 pro 1000	0 weniger pro 1000 (0 weniger bis 0 weniger)

* Stichprobe, in der eine vollständige Impfserie (alle 3 Dosen) erhalten wurde.

** Sero-negativ für HPV 6/11/16/18 und DNA-negativ für HPV 6/11/16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 zur Baseline.

a. Konfidenzintervall umfasst sowohl die 0,8 als auch die 1,25.

- b. Studienteilnehmer deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden waren bei Baseline negativ für HPV 6/11/16/18 bzw. in einer der RCTs auch für weitere HPV-Typen, aber Einschlusskriterien der RCTs waren nicht: bis 14-jährige Jungen vor erstem Sexualkontakt.
- c. Studienteilnehmer deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden waren bei Baseline negativ für HPV 6/11/16/18 u.a., aber Einschlusskriterien der RCT waren nicht: bis 14-jährige Jungen vor erstem Sexualkontakt.
- d. Effektschätzer nicht bestimmbar bei 0 Ereignissen in beiden Gruppen.

2.5.1.3. Anale intraepitheliale Neoplasie

In Bezug auf das Auftreten analer intraepithelialer Neoplasien berichtete eine Publikation⁴⁷ Daten von 402 MSM zwischen einem Alter von 16 und 26 Jahren, die eine vollständige Impfserie (d.h. alle drei Dosen) erhalten hatten. Diese waren Teil einer Stichprobe von MSM (n = 602), die an einer größeren RCT⁴⁶ zusammen mit heterosexuellen Teilnehmern teilgenommen hatten. Das Auftreten von mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierten AIN 1 war in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe statistisch signifikant reduziert (1 RCT; RR: 0,27; 95%-KI: 0,09 bis 0,79; GRADE: moderat).⁴⁷ Dieser Unterschied zeigte sich auch in Bezug auf mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierten AIN 2+ (1 RCT; RR: 0,25; 95%-KI: 0,07 bis 0,86; GRADE: gering).⁴⁷ In Bezug auf mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierte AIN 3+ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (1 RCT; RR: 0,36; 95%-KI: 0,07 bis 1,75; GRADE: gering).⁴⁷

Tabelle 12: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz analer intraepithelialer Neoplasien bei Jungen vor dem ersten Sexualkontakt

Population: Jungen vor dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmer BL HPV-Status Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
AIN 1 mit HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert (MSM 16-26 Jahre)	402 BL HPV 6/11/16/18* Alter: 16-26 1 RCT ⁴⁷	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,27 (0,09 bis 0,79)	77 pro 1000	56 weniger pro 1000 (70 weniger bis 16 weniger)
AIN 2+ mit HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert (MSM 16-26 Jahre)	402 BL HPV 6/11/16/18* Alter: 16-26 1 RCT ⁴⁷	⊕⊕○○ GERING ^{a,b}	RR 0,25 (0,07 bis 0,86)	63 pro 1000	47 weniger pro 1000 (58 weniger bis 9 weniger)
AIN 3+ mit HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert (MSM 16-26 Jahre)	402 BL HPV 6/11/16/18* Alter: 16-26 1 RCT ⁴⁷	⊕⊕○○ GERING ^{a,c}	RR 0,36 (0,07 bis 1,75)	29 pro 1000	18 weniger pro 1000 (27 weniger bis 22 mehr)

* Stichprobe, in der eine vollständige Impfserie (alle 3 Dosen) erhalten wurde.

a. Studienteilnehmer deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden waren bei Baseline negativ für HPV 6/11/16/18, aber Einschlusskriterien der RCT waren nicht: bis 14-jährige Jungen vor erstem Sexualkontakt. Studienteilnehmer waren MSM.

b. Konfidenzintervall umfasst die 0,8 und somit den Bereich, in dem die klinische Signifikanz des Effekts nicht eindeutig ist.

c. Konfidenzintervall umfasst sowohl die 0,8 als auch die 1,25.

2.5.1.4. Persistierende anogenitale Infektionen

Bezüglich des Endpunkts persistierender HPV-Infektionen wurde der 4v-HPV-Impfstoff in drei Publikationen^{29 46 47} zu zwei RCTs mit Placebo verglichen. In Bezug auf persistierende anale Infektionen mit HPV 6/11/16/18 zeigte sich in der Verumgruppe durch Metaanalyse der Daten aus dieser zwei RCTs ein statistisch signifikant reduziertes Risiko für persistierende anale Infektionen mit HPV 6/11/16/18 im Vergleich zur Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,05; 95%-KI: 0,02 bis 0,19; GRADE: moderat).^{29 47} In einer der beiden RCTs bestand die analysierte Stichprobe (mittels Subgruppenanalyse) ausschließlich aus MSM,⁴⁷ in der anderen bestand die Stichprobe aus heterosexuellen Männern und MSM,²⁹ alle im Alter zwischen 16 und 27 Jahren. In beiden Stichproben, haben die Teilnehmer, die Daten zu diesem Endpunkt beigetragen haben, eine vollständige Impfserie (d.h. alle drei Dosen) erhalten.^{29 47} Ebenso zeigte sich in der Metaanalyse der Daten aus den zwei RCTs ein durch die HPV-Impfung statistisch signifikant reduziertes Risiko für persistierende anogenitale Infektionen mit HPV 6/11/16/18 in der Verumgruppe im Vergleich zu Placebo (2 RCTs; RR: 0,26; 95%-KI: 0,13 bis 0,53; GRADE: moderat).^{29 46} In beiden dieser RCTs bestanden die Stichproben aus heterosexuellen Männern und MSM, in einer²⁹ wiederum haben alle Teilnehmer, die Daten zu diesem Endpunkt beigetragen haben, eine vollständige Impfserie (d.h. alle drei Dosen) erhalten.

Tabelle 13: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz persistierender analer und anogenitaler Infektionen bei Jungen vor dem ersten Sexualkontakt

Population: Jungen vor dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmer BL HPV-Status Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
Persistierende <u>anale</u> Infektionen mit HPV-Typen 6/11/16/18	1393 BL HPV 6/11/16/18 neg* ²⁹ BL HPV 6/11/16/18 neg* ⁴⁷ Alter: 16-27 2 RCTs ^{29 47}	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,05 (0,02 bis 0,19)	68 pro 1000	65 weniger pro 1000 (67 weniger bis 55 weniger)
Persistierende <u>anogenitale</u> Infektionen mit HPV 6/11/16/18	4368 BL HPV 6/11/16/18 neg* ²⁹ BL HPV 6/11/16/18 u.a. neg** ⁴⁶ Alter: 16-27 2 RCTs ^{29 46}	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 0,26 (0,13 bis 0,53)	93 pro 1000	68 weniger pro 1000 (81 weniger bis 43 weniger)

* Stichprobe, in der eine vollständige Impfserie (alle 3 Dosen) erhalten wurde.

** Sero-negativ für HPV 6/11/16/18 und DNA-negativ für HPV 6/11/16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 zur Baseline.

a. Studienteilnehmer deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden waren bei BL negativ für HPV 6/11/16/18, aber Einschlusskriterien der RCTs waren nicht: bis 14-jährige Jungen vor erstem Sexualkontakt. Studienteilnehmer waren MSM.

b. Studienteilnehmer deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden waren bei BL negativ für HPV 6/11/16/18 bzw. in einer der RCTs auch für weitere HPV-Typen, aber Einschlusskriterien der RCTs waren nicht: bis 14-jährige Jungen vor erstem Sexualkontakt.

2.6. Frage 3: Soll die HPV-Impfung bei älteren, HPV-impfnaiven Mädchen/Frauen (15+ Jahre bzw. nach dem ersten Sexualkontakt) nachgeholt werden?

2.6.1. 2v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Für den Vergleich des 2v-HPV-Impfstoffs mit Placebo bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt wurden insgesamt fünf Publikationen³¹ ³³⁻³⁶ zu vier RCTs eingeschlossen. Hierbei wurden Daten von allen eingeschlossenen Frauen berücksichtigt, unabhängig von deren Serostatus bzw. HPV-DNA-Positivität bei Einschluss in die Studien. Für zwei der Endpunkte wurden Subgruppenanalysen nach Alter durchgeführt, um die Heterogenität der Daten aus den einzelnen RCTs zu untersuchen. Alle vier eingeschlossenen Publikationen berichteten Daten von Teilnehmerinnen, die mindestens eine Dosis des Impfstoffs erhalten hatten.

2.6.1.1. Anogenitale Warzen

In keiner der eingeschlossenen RCTs wurden Daten zum Auftreten anogenitaler Warzen nach Durchführung der bivalenten HPV-Impfung berichtet.

2.6.1.2. Zervikale intraepitheliale Neoplasie

Vier Publikationen^{31 34-36} zu drei RCTs berichteten Daten zum Auftreten zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN), jedoch berichteten nur drei dieser Publikationen^{31 34 36} (zu drei RCTs) Daten, die sich auf das Auftreten von CIN unabhängig vom HPV-Typen bezogen. Zur Untersuchung der Heterogenität der gepoolten Effektschätzer wurden für CIN 1+ und CIN 2+ jeweils Subgruppenanalysen stratifiziert nach Alter durchgeführt. Grundsätzlich wurden dabei nur die Daten zur CIN unabhängig von den auslösenden bzw. assoziierten HPV-Typen berücksichtigt. In der Verumgruppe war das Risiko für das Auftreten von CIN 1+ signifikant geringer als in der Placebogruppe (3 RCTs; RR: 0,69; 95%-KI: 0,57 bis 0,83; GRADE: gering).³¹

^{34 36} Die relativ hohe Heterogenität ($I^2=64\%$) konnte durch eine altersstratifizierte Subgruppenanalyse nicht erklärt bzw. reduziert werden. Auch in

Bezug auf CIN 2+ zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion in den Verumgruppen (3 RCTs; RR: 0,71; 95%-KI: 0,51 bis 0,97; GRADE: gering).³¹
^{34 36} Hier erbrachte die nach Alter stratifizierte Subgruppenanalyse eine Erklärung für die statistische Heterogenität ($I^2=75%$): Bei jüngeren Frauen (15-25 Jahre) war das Risiko nach Impfung für das Auftreten von CIN2+ statistisch signifikant geringer als in der Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,61; 95%-KI: 0,44 bis 0,84; GRADE: moderat)^{31 36}, bei älteren Frauen (>26 Jahre) zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (1 RCT; RR: 0,95; 95%-KI: 0,73 bis 1,24; GRADE: moderat).³⁴ In Hinblick auf CIN 3+ (unabhängig vom HPV-Typen) zeigte sich für die geimpfte Gruppe von Frauen im Vergleich zur Placebogruppe ein statistisch signifikant reduziertes Risiko (2 RCTs; RR: 0,55; 95%-KI: 0,43 bis 0,71; GRADE: hoch).^{31 36}

Tabelle 14: Summary of Findings: Effektivität des 2v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz zervikaler intraepithelialer Neoplasien bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Population: Frauen nach dem ersten Sexualkontakt
Setting: Impfentscheidung
Intervention: 2v-HPV-Impfstoff
Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 2v-HPV-Impfstoff
CIN 1+ (unabhängig vom HPV-Typen)	23.837 Alter: >15 3 RCTs ^{31 34 36}	⊕⊕○○ GERING ^{a,b}	RR 0,69 (0,57 bis 0,83)	92 pro 1000	29 weniger pro 1000 (40 weniger bis 16 weniger)
CIN 2+ (unabhängig vom HPV-Typen)	23.797 Alter: >15 3 RCTs ^{31 34 36}	⊕⊕○○ GERING ^{b,c}	RR 0,71 (0,51 bis 0,97)	48 pro 1000	14 weniger pro 1000 (24 weniger bis 1 weniger)
<i>Subgruppenanalyse: CIN 2+ (unabhängig vom HPV-Typen) <u>bei jüngeren Frauen (Alter: 15 - 25 Jahre)</u></i>	18.329 Alter: 15-25 2 RCTs ^{31 36}	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 0,61 (0,44 bis 0,84)	51 pro 1000	20 weniger pro 1000 (29 weniger bis 8 weniger)

Population: Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfentscheidung

Intervention: 2v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 2v-HPV-Impfstoff
<i>Subgruppenanalyse: CIN 2+ (unabhängig vom HPV-Typen) <u>bei älteren Frauen (Alter > 25 Jahre)</u></i>	5.468 Alter: >25 1 RCT ³⁴	⊕⊕⊕○ MODERAT ^d	RR 0,95 (0,73 bis 1,24)	39 pro 1000	2 weniger pro 1000 (11 weniger bis 9 mehr)
CIN 3+ (unabhängig vom HPV-Typen)	18.329 Alter: 15-25 2 RCTs ^{31 36}	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 0,55 (0,43 bis 0,71)	19 pro 1000	8 weniger pro 1000 (11 weniger bis 5 weniger)

a. Statistische Inkonsistenz der Studiendaten ($I^2=64\%$).

b. Konfidenzintervall umfasst die 0,8 und damit den Bereich, in dem die klinische Signifikanz des Effekts nicht eindeutig ist

c. Die Inkonsistenz der Studiendaten ($I^2\geq 75\%$) erklärt sich durch die Unterschiede hinsichtlich des Alters der in die RCTs eingeschlossenen Teilnehmerinnen.

d. Konfidenzintervall umfasst die 0,8 und die Gleichwertigkeitslinie.

2.6.1.3. Vulväre/Vaginale intraepitheliale Neoplasie

In keiner der eingeschlossenen RCTs wurden Daten zum Auftreten vulvärer und/oder vaginaler intraepithelialer Neoplasien nach Durchführung der bivalenten HPV-Impfung berichtet.

2.6.1.4. Persistierende anogenitale Infektionen

Für persistierende genitale Infektionen mit HPV 16/18 konnten Daten aus zwei Publikationen^{31 33} zu zwei RCTs gepoolt werden. Für diesen Endpunkt war das Risiko in der Impfungsgruppe statistisch signifikant geringer als in der Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,46; 95%-KI: 0,40 bis 0,54; GRADE: hoch).

Tabelle 15: Summary of Findings: Effektivität des 2v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz persistierender genitaler Infektionen bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Population: Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfentscheidung

Intervention: 2v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 2v-HPV-Impfstoff
Persistierende <u>genitale</u> Infektionen mit HPV 16/18 (12 Monate)	24.785 Alter: 15-25 2 RCTs ^{31,33}	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 0,46 (0,40 bis 0,54)	86 pro 1000	46 weniger pro 1000 (52 weniger bis 40 weniger)

2.6.2. 4v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Für den Vergleich des 4v-HPV-Impfstoffs mit Placebo bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt wurden insgesamt drei Publikationen²² ⁴² ⁴³ zu vier RCTs eingeschlossen, die Daten von Teilnehmerinnen, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, berichten. Die Daten aus zwei dieser RCTs werden in einer Publikation⁴³ berichtet.

2.6.2.1. Anogenitale Warzen

Eine Publikation⁴³ zu zwei RCTs berichtete Daten zum Auftreten von genitalen Warzen unabhängig vom HPV-Typen. Es zeigte sich ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko für die Gruppe von geimpften Frauen im Vergleich zur Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,38; 95%-KI: 0,31 bis 0,47; GRADE: hoch).⁴³

Tabelle 16: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz genitaler Warzen bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Population: Frauen nach dem ersten Sexualkontakt
Setting: Impfentscheidung
Intervention: 4v-HPV-Impfstoff
Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
<u>Genitale</u> Warzen (unabhängig vom HPV-Typen)	17.391 Alter: 16-26 2 RCTs ⁴³	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 0,38 (0,31 bis 0,47)	40 pro 1000	25 weniger pro 1000 (28 weniger bis 21 weniger)

2.6.2.2. Zervikale intraepitheliale Neoplasie

Drei Publikationen^{22 42 43} zu vier RCTs berichteten Daten zum Auftreten zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN) bei Teilnehmerinnen nach quadrivalenter Impfung im Vergleich zu Placebo. Das Risiko von CIN 1+ (unabhängig vom HPV-Typen) war nach der 4v-HPV-Impfung statistisch signifikant reduziert (2 RCTs; RR: 0,82; 95%-KI: 0,75 bis 0,88; GRADE: moderat).⁴³ Eine altersstratifizierte Analyse des Auftretens von CIN 1+ war nur unter Betrachtung der Daten zum Auftreten von mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierten CIN 1+ möglich: Bei jüngeren Studienteilnehmerinnen

(16-26 Jahre) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem geringeren Risiko für die Geimpften (2 RCTs; RR: 0,41; 95%-KI: 0,36 bis 0,46; GRADE: hoch),⁴³ während für die älteren (20-45jährigen) Frauen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der geimpften und der ungeimpften Gruppe aufzuzeigen waren (1 RCT; RR: 0,70; 95%-KI: 0,45 bis 1,11; GRADE: moderat).²² Für CIN 2+ (unabhängig vom HPV-Typen) fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (3 RCTs; RR: 0,96; 95%-KI: 0,65 bis 1,41; GRADE: gering).^{42,43} Allerdings wies hier eine altersstratifizierte Subgruppenanalyse nach, dass das Risiko für das Auftreten von CIN 2+ bei geimpften jüngeren Frauen (16-26 Jahre) im Vergleich zu den ungeimpften Frauen reduziert war (2 RCTs; RR: 0,81; 95%-KI: 0,72 bis 0,92; GRADE: moderat),⁴³ während sich in der RCT, die ältere Frauen einschloss, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten (1 RCT; RR: 1,21; 95%-KI: 0,84 bis 1,75; GRADE: moderat).⁴² Ein statistisch signifikant reduziertes Risiko zeigte sich auch bezüglich des Auftretens von CIN 3+ für die 4v-HPV-geimpften Frauen im Vergleich zur Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,81; 95%-KI: 0,69 bis 0,96; GRADE: moderat).⁴³

Tabelle 17: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz zervikaler intraepithelialer Neoplasien bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Patient oder Population: Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
CIN 1+ (unabhängig vom HPV-Typen)	17.160 Alter: 16-26 2 RCTs ⁴³	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,82 (0,75 bis 0,88)	139 pro 1000	25 weniger pro 1000 (35 weniger bis 17 weniger)

Patient oder Population: Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfanscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
<i>Subgruppenanalyse:</i> CIN 1+ mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert <u>bei jüngeren Frauen</u>	17.160 Alter: 16-26 2 RCT ⁴³	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 0,41 (0,36 bis 0,46)	86 pro 1000	51 weniger pro 1000 (55 weniger bis 47 weniger)
<i>Subgruppenanalyse:</i> CIN 1+ mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert <u>bei älteren Frauen</u>	2959 Alter: 20-45 1 RCT ²²	⊕⊕⊕○ MODERAT ^f	RR 0,70 (0,45 bis 1,11)	30 pro 1000	9 weniger pro 1000 (16 weniger bis 3 mehr)
CIN 2+ (unabhängig vom HPV-Typen)	20.979 Alter: 16-45 3 RCTs ^{42 43}	⊕⊕○○ GERING ^{b,c}	RR 0,96 (0,65 bis 1,41)	54 pro 1000	2 weniger pro 1000 (19 weniger bis 22 mehr)
<i>Subgruppenanalyse:</i> CIN 2+ (unabhängig vom HPV-Typen) <u>bei jüngeren Frauen</u>	17.160 Alter: 16-26 2 RCTs ⁴³	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,81 (0,72 bis 0,92)	60 pro 1000	11 weniger pro 1000 (17 weniger bis 5 weniger)
<i>Subgruppenanalyse:</i> CIN 2+ (unabhängig vom HPV-Typen) <u>bei älteren Frauen</u>	3819 Alter: 24-45 1 RCT ⁴²	⊕⊕⊕○ MODERAT ^d	RR 1,21 (0,84 bis 1,75)	27 pro 1000	6 mehr pro 1000 (4 weniger bis 20 mehr)
CIN 3+ (unabhängig vom HPV-Typen)	17.160 Alter: 16-26 2 RCTs ⁴³	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,81 (0,69 bis 0,96)	35 pro 1000	7 weniger pro 1000 (11 weniger bis 1 weniger)

a. Konfidenzintervall umfasst die 0,8 und damit den Bereich, in dem die klinische Signifikanz des Effekts nicht eindeutig ist.

b. Die Inkonsistenz der Studiendaten ($I^2=76\%$) erklärt sich durch die Unterschiede hinsichtlich des Alters der in die RCTs eingeschlossenen Teilnehmerinnen.

c. Konfidenzintervall umfasst sowohl die 0,8 als auch die 1,25.

d. Konfidenzintervall umfasst die 1,25 und damit den Bereich, in dem die klinische Signifikanz des Effekts nicht eindeutig ist.

f. Konfidenzintervall umfasst die 0,8 und die Gleichwertigkeitslinie, und damit den Bereich, in dem die klinische Signifikanz des Effekts nicht eindeutig ist.

2.6.2.3. Vulväre/Vaginale intraepitheliale Neoplasie

Eine Publikation⁴³ zu zwei RCTs berichtete Daten zum Auftreten vulvärer und vaginaler intraepithelialer Neoplasien. Das Risiko des Auftretens von VIN/VaIN 1 (unabhängig vom HPV-Typen) war bei den geimpften Teilnehmerinnen statistisch signifikant geringer als bei den Teilnehmerinnen aus den Placebogruppen (2 RCTs; RR: 0,70; 95%-KI: 0,54 bis 0,92; GRADE: moderat). Diese Ergebnisse zeigten sich analog auch für VIN/VaIN 2 (unabhängig vom HPV-Typen) (2 RCTs; RR: 0,49; 95%-KI: 0,32 bis 0,76; GRADE: hoch).

Tabelle 18: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz vulvärer/vaginaler intraepithelialer Neoplasien bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Patient oder Population: Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfentscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Ef- fektschät- zer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Pla- cebo	Risikodifferenz mit 4v- HPV-Impfstoff
VIN/VaIN 1 (unabhängig vom HPV-Typen)	17.391 Alter: 16-26 2 RCTs ⁴³	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,70 (0,54 bis 0,92)	15 pro 1000	4 weniger pro 1000 (7 weniger bis 1 weni- ger)

Patient oder Population: Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Ef- fektschät- zer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Pla- cebo	Risikodifferenz mit 4v- HPV-Impfstoff
VIN/VaIN 2 (unabhängig vom HPV-Typen)	17.391 Alter: 16-26 2 RCTs ⁴³	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 0,49 (0,32 bis 0,76)	7 pro 1000	4 weniger pro 1000 (5 weniger bis 2 weni- ger)

a. Konfidenzintervall umfasst die 0,8 und damit den Bereich, in dem die klinische Signifikanz des Effekts nicht eindeutig ist

2.6.2.4. Persistierende anogenitale Infektionen

Eine Publikation²² zu einer RCT berichtete Daten zu persistierenden anogenitalen und genitalen Infektionen. Geimpfte Teilnehmerinnen wiesen ein geringeres Risiko für persistierende anogenitale Infektionen mit HPV 6/11/16/18 auf als Teilnehmerinnen aus der Placebogruppe (1 RCT; RR: 0,53; 95%-KI: 0,37 bis 0,74; GRADE: hoch).²² Dieselbe Publikation berichtete das Risiko persistierender genitaler Infektionen mit HPV 6/11/16/18 und berichtete analog ein statistisch signifikant reduziertes Risiko für die geimpften Studienteilnehmerinnen im Vergleich zu denjenigen, die Placebo erhielten (1 RCT; RR: 0,52; 95%-KI: 0,35 bis 0,77; GRADE: hoch).²²

Tabelle 19: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz persistierender anogenitaler und genitaler Infektionen bei Mädchen/Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Population: Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen Alter Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effekt- schätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV- Impfstoff
Persistierende <u>anogenitale</u> Infektionen mit HPV 6/11/16/18	2959 Alter: 20-45 1 RCT ²²	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 0,53 (0,37 bis 0,74)	63 pro 1000	30 weniger pro 1000 (40 weniger bis 16 weniger)
Persistierende <u>genitale</u> Infektionen mit HPV 6/11/16/18	2959 Alter: 20-45 1 RCT ²²	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 0,52 (0,35 bis 0,77)	48 pro 1000	23 weniger pro 1000 (31 weniger bis 11 weniger)

2.7. Frage 4: Soll die HPV-Impfung bei älteren, HPV-impfnaiven Jungen/Männer (15+ Jahre bzw. nach dem ersten Sexualkontakt) nachgeholt werden?

Insgesamt vier Publikationen^{29 46-48} zu drei RCTs erfüllten die Einschlusskriterien und berichteten Daten zu einem Vergleich der quadrivalenten HPV-Impfung (4v-HPV-Impfstoff) mit Placebo bei Jungen oder Männern im Alter von 16 Jahren oder höher unabhängig von ihrem Baseline-HPV-Status. Alle vier Publikationen berichteten Daten von Teilnehmern, die mindestens eine Dosis erhalten hatten. Nur eine⁴⁶ der vier Publikationen berichtete Daten, die sich auf einen der relevanten Endpunkte unabhängig von den mit den Läsionen assoziierten HPV-Typen bezogen (genitale Warzen). Mit Ausnahme dieses Endpunkts werden deswegen in den folgenden Abschnitten Daten zu klinischen Endpunkten berücksichtigt, die sich ausschließlich auf die im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen beziehen.

2.7.1.1. Anogenitale Warzen

Zwei Publikationen^{46 47} zu einer RCT berichteten Daten zum Auftreten analer und genitaler Warzen. In einer Subgruppenanalyse, die die Daten von den an der RCT teilnehmenden MSM (Alter: 16 bis 26 Jahre) auswertete, war das Auftreten analer, mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierter Warzen in der Verumgruppe statistisch signifikant geringer als in der Placebogruppe (1 RCT; RR: 0,42; 95%-KI: 0,23 bis 0,79; GRADE: moderat).⁴⁷ In der Gesamtstichprobe, die aus heterosexuellen Männern und MSM bestand, zeigte sich analog ein statistisch signifikant selteneres Auftreten genitaler Warzen (unabhängig vom HPV-Typen) in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe (1 RCT; RR: 0,38; 95%-KI: 0,26 bis 0,58; GRADE: hoch).⁴⁶

Tabelle 20: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz analer und genitaler Warzen bei Jungen oder Männern nach dem ersten Sexualkontakt

4v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo bei Männern nach dem ersten Sexualkontakt

Population: Männer nach dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmer Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
<u>Anale</u> Warzen mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert (MSM 16-26 Jahre)	551 1 RCT ⁴⁷	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,42 (0,23 bis 0,79)	112 pro 1000	65 weniger pro 1000 (86 weniger bis 24 weniger)
<u>Genitale</u> Warzen (unabhängig vom HPV-Typen)	3880 1 RCT ⁴⁶	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 0,38 (0,26 bis 0,58)	43 pro 1000	27 weniger pro 1000 (32 weniger bis 18 weniger)

a. Studienteilnehmer waren MSM.

2.7.1.2. Penile intraepitheliale Neoplasie

Eine Publikation⁴⁶ zu einer RCT berichtete Daten zu penilen intraepithelialen Neoplasien. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Teilnehmern in der Verumgruppe und Teilnehmern der Placebogruppe in Hinblick auf mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierte PIN 1 (1 RCT; RR: 0,75; 95%-KI: 0,17 bis 3,34; GRADE: moderat) und mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierte PIN 2 (1 RCT; RR: 1,50 95%-KI 0,25 bis 8,94; GRADE: moderat). Während des Beobachtungszeitraums traten keine mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierten PIN 3-Läsionen auf, so dass ein Effektschätzer hierzu nicht kalkulierbar war.

Tabelle 21: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz peniler intraepithelialer Neoplasien bei Jungen oder Männern nach dem ersten Sexualkontakt

Population: Männer nach dem ersten Sexualkontakt
Setting: Impfscheidung
Intervention: 4v-HPV-Impfstoff
Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmer Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
PIN 1, mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert	3880 1 RCT ⁴⁶	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,75 (0,17 bis 3,34)	2 pro 1000	1 weniger pro 1000 (2 weniger bis 5 mehr)
PIN 2, mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert	3880 1 RCT ⁴⁶	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 1,50 (0,25 bis 8,94)	1 pro 1000	1 mehr pro 1000 (1 weniger bis 8 mehr)
PIN 3, mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert	3880 1 RCT ⁴⁶	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	nicht bestimmbar	0 pro 1000	0 weniger pro 1000 (0 weniger bis 0 weniger)

a. Konfidenzintervall umfasst sowohl die 0,8 als auch die 1,25.

b. Effektschätzer nicht bestimmbar bei 0 Ereignissen in beiden Gruppen.

2.7.1.3. Anale intraepitheliale Neoplasie

Eine Publikation⁴⁷ zu einer RCT berichtete Daten von 551 MSM zwischen einem Alter von 16 und 26 Jahren zu analen intraepithelialen Neoplasien. Diese waren Teil einer Stichprobe von MSM (n = 602), die an einer größeren RCT⁴⁶ zusammen mit heterosexuellen Teilnehmern teilgenommen hatten. Es zeigte sich für die geimpften Studienteilnehmer ein statistisch signifikant geringeres Risiko für das Auftreten sowohl von mit den HPV-

Typen 6/11/16/18 assoziierten AIN 1 (1 RCT; RR: 0,50 95%-KI 0,34 bis 0,75; GRADE: moderat) als auch mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierten AIN 2 (1 RCT; RR: 0,46 95%-KI 0,27 bis 0,79; GRADE: moderat). In Bezug auf mit den HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierte AIN 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (1 RCT; RR: 0,53 95%-KI 0,25 bis 1,12; GRADE: gering).

Tabelle 22: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz analer intraepithelialer Neoplasien bei Jungen oder Männern nach dem ersten Sexualkontakt

Population: Männer nach dem ersten Sexualkontakt
Setting: Impfentscheidung
Intervention: 4v-HPV-Impfstoff
Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmer Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
AIN 1 mit HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert (MSM 16-26 Jahre)	551 1 RCT ⁴⁷	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,50 (0,34 bis 0,75)	225 pro 1000	112 weniger pro 1000 (148 weniger bis 56 weniger)
AIN 2+ mit HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert (MSM 16-26 Jahre)	551 1 RCT ⁴⁷	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,46 (0,27 bis 0,79)	141 pro 1000	76 weniger pro 1000 (103 weniger bis 30 weniger)
AIN 3+ mit HPV-Typen 6/11/16/18 assoziiert (MSM 16-26 Jahre)	551 1 RCT ⁴⁷	⊕⊕○○ GERING ^{b,a}	RR 0,53 (0,25 bis 1,12)	69 pro 1000	32 weniger pro 1000 (52 weniger bis 8 mehr)

a. Studienteilnehmer waren MSM.

b. Konfidenzintervall umfasst die 0,8 und die Gleichwertigkeitslinie und damit den Bereich, in dem die klinische Signifikanz des Effekts nicht eindeutig ist.

2.7.1.4. Persistierende anogenitale und orale Infektionen

In Bezug auf persistierende anale, anogenitale und orale Infektionen wurden Daten aus vier Publikation^{29 46-48} zu drei RCTs eingeschlossen. In der Metaanalyse der Daten aus zwei dieser RCTs war bezüglich des Auftretens persistierender analer Infektionen mit HPV 6/11/16/18 das Risiko für Teilnehmer der geimpften Gruppe statistisch signifikant geringer als für Teilnehmer der Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,53; 95%-KI: 0,36 bis 0,79; GRADE: moderat).^{47 48} In einer⁴⁸ der beiden RCTs waren alle Teilnehmer HIV-positiv und 27 Jahre alt oder älter. In einer Subgruppenanalyse mit alleiniger Berücksichtigung der Studiendaten aus der RCT mit HIV-negativen Teilnehmern (Alter: 16 bis 26) zeigte sich ebenfalls ein reduziertes Auftreten persistierender analer Infektionen unter den geimpften Teilnehmern (1 RCT; RR: 0,45; 95%-KI: 0,34 bis 0,60; GRADE: hoch).⁴⁷ In zwei randomisierten kontrollierten Studien (zwei Publikationen^{29 46}) mit jeweils gemischten Stichproben aus heterosexuellen Männern und MSM im Alter von 16 bis 26 bzw. 27 wurde das Auftreten persistierender anogenitaler Infektionen mit den HPV-Typen 6/11/16/18 untersucht. Auch für diesen Endpunkt zeigte sich in der Metaanalyse der Daten aus beiden RCTs eine signifikante Reduktion des Risikos nach der Impfung (2 RCTs; RR: 0,52; 95%-KI: 0,43 bis 0,64; GRADE: hoch).^{29 46} Hinsichtlich persistierender oralen Infektionen mit den HPV-Typen 6/11/16/18 zeigten sich in der o.g. RCT, in der ausschließlich HIV-positive Teilnehmer eingeschlossen wurden, keine statistisch signifikanten Unterschiede (1 RCT; RR: 0,43; 95%-KI: 0,17 bis 1,09; GRADE: hoch).⁴⁸

Tabelle 23: Summary of Findings: Effektivität des 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo in der Reduktion der Inzidenz persistierender analer, anogenitaler und oraler Infektionen bei Jungen oder Männern nach dem ersten Sexualkontakt

Population: Männern nach dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfentscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmer Anzahl von RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
Persistierende anale Infektionen mit HPV 6/11/16/18	1125 2 RCTs ^{47,48}	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,53 (0,36 bis 0,79)	274 pro 1000	129 weniger pro 1000 (175 weniger bis 58 weniger)
<i>Subgruppenanalyse:</i> Persistierende <u>anale</u> Infektionen mit HPV-Typen 6/11/16/18 (HIV-negative Teilnehmer)	551 1 RCT ⁴⁷	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 0,45 (0,34 bis 0,60)	409 pro 1000	225 weniger pro 1000 (270 weniger bis 164 weniger)
Persistierende <u>anogenitale</u> Infektionen mit HPV 6/11/16/18	4689 2 RCTs ^{29,46}	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 0,52 (0,43 bis 0,64)	132 pro 1000	63 weniger pro 1000 (75 weniger bis 47 weniger)
Persistierende <u>orale</u> Infektionen mit HPV-Typen 6/11/16/18 (HIV-positiv Teilnehmer)	574 1 RCT ⁴⁸	⊕⊕○○ GERING ^{c,d}	RR 0,43 (0,17 bis 1,09)	49 pro 1000	28 weniger pro 1000 (41 weniger bis 4 mehr)

a. Studienteilnehmer in einer⁴⁸ der eingeschlossenen Studien waren HIV-positiv und in der anderen⁴⁷ ausschließlich MSM.

b. Studienteilnehmer waren MSM.

c. Studienteilnehmer waren HIV-positiv.

d. Konfidenzintervall umfasst die 0,8 und die Gleichwertigkeitslinie und damit den Bereich, in dem die klinische Signifikanz des Effekts nicht eindeutig ist.

2.8. Unerwünschte Ereignisse und Mortalität

2.8.1. Mädchen vor dem ersten Sexuakontakt und Frauen nach dem ersten Sexuakontakt

2.8.1.1. 2v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo

Zu diesem Vergleich konnten Daten aus fünf RCTs aus dem systematischen Review von Arbyn et al. 2018¹ (ClinicalTrials.gov-Kennungen: NCT00122681, NCT00128661, NCT00294047, NCT00316693, NCT00689741)³⁰ und einer RCT aus der Update-Recherche (NCT00779766)²⁸ berücksichtigt werden. In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe (6 RCTs; RR: 1,00 95%-KI 0,93 bis 1,09; GRADE: moderat vor dem ersten Sexuakontakt/ hoch nach dem ersten Sexuakontakt). Bezüglich der Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum fand sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (6 RCTs; RR: 1,17 95%-KI 0,59 bis 2,31; GRADE: gering vor dem ersten Sexuakontakt/moderat nach dem ersten Sexuakontakt). Die Nachbeobachtungsdauer der einzelnen Studien variierte und betrug ein bis sechs Jahre (Median). Alle RCTs berichteten Daten von Teilnehmerinnen, die mindestens eine Dosis erhalten hatten.

Tabelle 24: Summary of Findings: 2v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Mortalität bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Population: Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfscheidung

Intervention: 2v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen Anzahl RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Pla- cebo	Risikodifferenz mit 2v-HPV-Impfstoff
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	40.061 6 RCTs* 28 30	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 1,00 (0,93 bis 1,09)	106 pro 1000	0 weniger pro 1000 (7 weniger bis 10 mehr)
Mortalität	40.061 6 RCTs* 28 30	⊕⊕○○ GERING ^{a,b}	RR 1,17 (0,59 bis 2,31)	1 pro 1000	0 weniger pro 1000 (1 weniger bis 2 mehr)

* 5 RCTs mit den ClinicalTrials.gov-Kennungen NCT00122681, NCT00128661, NCT00294047, NCT00316693, NCT00689741 (Daten aus Arbyn et al. 2018¹ extrahiert) und 1 RCT aus der Update-Recherche (NCT00779766).²⁸

a. Studienteilnehmerinnen deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden waren bei BL HPV 16/18- bzw. HPV 6/11/16/18-negativ, aber Einschlusskriterien der RCTs waren nicht: bis 14-jährige Mädchen vor erstem Sexualkontakt.

b. Konfidenzintervall umfasst sowohl die 0,8 als auch die 1,25.

Tabelle 25: Summary of Findings: 2v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Mortalität bei Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Population: Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfscheidung

Intervention: 2v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen Anzahl RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 2v-HPV-Impfstoff
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	40.061 6 RCTs* ^{28 30}	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 1,00 (0,93 bis 1,09)	106 pro 1000	0 weniger pro 1000 (7 weniger bis 10 mehr)
Mortalität	40.061 6 RCTs* ^{28 30}	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 1,17 (0,59 bis 2,31)	1 pro 1000	0 weniger pro 1000 (1 weniger bis 2 mehr)

* 5 RCTs mit den ClinicalTrials.gov-Kennungen NCT00122681, NCT00128661, NCT00294047, NCT00316693, NCT00689741 (Daten aus Arbyn et al. 2018¹ extrahiert) und 1 RCT aus der Update-Recherche (NCT00779766).²⁸

a. Konfidenzintervall umfasst sowohl die 0,8 als auch die 1,25.

2.8.1.2. 4v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo

Zu diesem Vergleich konnten Daten aus fünf RCTs aus dem systematischen Review von Arbyn et al. 2018¹ (ClinicalTrials.gov-Kennungen: NCT00092521, NCT00092534, NCT00090220, NCT00378560, NCT00365716)³⁰ und eine RCT aus der Update-Recherche (NCT00834106)²¹ berücksichtigt werden. In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe (6 RCTs; RR: 0,83 95%-KI 0,68 bis 1,01; GRADE: gering vor dem ersten Sexualkontakt/ moderat nach dem ersten Sexualkontakt). Auch bezüglich der Mortalität ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (6 RCTs; RR: 1,65 95%-KI 0,79 bis 3,46; GRADE: gering vor dem ersten Sexualkontakt/ moderat nach dem ersten Sexualkontakt). Bezüglich der Mortalität ist zu berücksichtigen, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Studien einen Nachbeobachtungszeitraum von weniger als fünf Jahren berichtete.

Tabelle 26: Summary of Findings: 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Mortalität bei Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt

Population: Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt
Setting: Impfentscheidung
Intervention: 4v-HPV-Impfstoff
Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen Anzahl RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	25.702 6 RCTs*	⊕⊕○○ GERING ^{a,b}	RR 0,83 (0,68 bis 1,01)	18 pro 1000	3 weniger pro 1000 (6 weniger bis 0 weniger)
Mortalität	25.388 6 RCTs*	⊕⊕○○ GERING ^{a,c}	RR 1,65 (0,79 bis 3,46)	1 pro 1000	1 mehr pro 1000 (0 weniger bis 2 mehr)

* 5 RCTs mit den ClinicalTrials.gov-Kennungen NCT00092521, NCT00092534, NCT00090220, NCT00378560, NCT00365716 (Daten aus Arbyn et al. 2018¹ extrahiert) und 1 RCT aus der Update-Recherche (NCT00834106).²¹

a. Studienteilnehmerinnen, deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden, waren bei BL HPV 16/18- bzw. HPV 6/11/16/18-negativ, aber Einschlusskriterien der RCTs waren nicht: bis 14-jährige Mädchen vor erstem Sexualkontakt.

b. Konfidenzintervall umfasst sowohl die 0,8 als auch die Gleichwertigkeitslinie, und somit ist die klinische Signifikanz des Effekts nicht eindeutig.

c. Konfidenzintervall umfasst sowohl die 0,8 als auch die 1,25.

Tabelle 27: Summary of Findings: 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Mortalität bei Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Population: Frauen nach dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfentscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmerinnen Anzahl RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	25.702 6 RCTs* ^{21 30}	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,83 (0,68 bis 1,01)	18 pro 1000	3 weniger pro 1000 (6 weniger bis 0 weniger)
Mortalität	25.388 6 RCTs* ^{21 30}	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 1,65 (0,79 bis 3,46)	1 pro 1000	1 mehr pro 1000 (0 weniger bis 2 mehr)

* 5 RCTs mit den ClinicalTrials.gov-Kennungen NCT00092521, NCT00092534, NCT00090220, NCT00378560, NCT00365716 (Daten aus Arbyn et al. 2018¹ extrahiert) und 1 RCT aus der Update-Recherche (NCT00834106).²¹

a. Konfidenzintervall umfasst die 0,8 und die Gleichwertigkeitslinie, und damit den Bereich, in dem die klinische Signifikanz des Effekts nicht eindeutig ist.

b. Konfidenzintervall umfasst sowohl die 0,8 als auch die 1,25.

2.8.2. Jungen vor dem ersten Sexualkontakt und Männer nach dem ersten Sexualkontakt

2.8.2.1. 4v-HPV-Impfstoff verglichen mit Placebo

In Bezug auf unerwünschte Ereignisse und Mortalität bei Jungen vor dem ersten Sexualkontakt konnten zwei Publikationen^{29,46} zu zwei RCTs eingeschlossen werden. In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe (2 RCTs; RR: 0,69; 95%-KI: 0,29 bis 1,65; GRADE: gering). Auch bezüglich der Mortalität ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (2 RCTs; RR: 0,31; 95%-KI: 0,09 bis 1,01; GRADE: gering). Zu berücksichtigen ist bezüglich der Beurteilung der Mortalität, dass die Daten in der Analyse aus Studien mit einem medianen Follow-up von weniger als 4 Jahren stammen.

Tabelle 28: Summary of Findings: 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Mortalität bei Jungen vor dem ersten Sexualkontakt

Population: Jungen vor dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfentscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmer Anzahl RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	5008 2 RCTs ^{29,46}	⊕⊕○○ GERING ^{a,b}	RR 0,69 (0,29 bis 1,65)	5 pro 1000	1 weniger pro 1000 (3 weniger bis 3 mehr)
Mortalität	5008 2 RCTs ^{29,46}	⊕⊕○○ GERING ^{a,c}	RR 0,31 (0,09 bis 1,01)	7 pro 1000	5 weniger pro 1000 (6 weniger bis 0 weniger)

a. Studienteilnehmer deren Daten für diesen Endpunkt eingeschlossen wurden waren bei Baseline negativ für HPV 6/11/16/18 u.a., aber Einschlusskriterien der RCTs waren nicht: bis 14-jährige Jungen vor erstem Sexualkontakt.

b. Konfidenzintervall umfasst sowohl die 0,8 als auch die 1,25.

c. Konfidenzintervall umfasst die 0,8 und somit den Bereich, in dem die klinische Signifikanz des Effekts nicht eindeutig ist.

In Bezug auf unerwünschte Ereignisse und Mortalität bei Männern nach dem ersten Sexualkontakt konnten drei Publikation^{29 46 48} zu drei RCTs eingeschlossen werden. Hinsichtlich beider Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von fraglicher klinischer Signifikanz und mit sehr geringem oder geringem Vertrauen in den Effektschätzer für die Gruppe geimpfter Studienteilnehmer: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (3 RCTs; RR: 0,58; 95%-KI: 0,39 bis 0,85; GRADE: gering); Mortalität (3 RCTs; RR: 0,38; 95%-KI: 0,15 bis 0,93; GRADE: gering).

Tabelle 29: Summary of Findings: 4v-HPV-Impfstoffs vs. Placebo hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Mortalität bei Männern nach dem ersten Sexualkontakt

Population: Männern nach dem ersten Sexualkontakt

Setting: Impfentscheidung

Intervention: 4v-HPV-Impfstoff

Vergleich: Placebo

Endpunkte	Anzahl Teilnehmer Anzahl RCTs	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte	
				Risiko mit Placebo	Risikodifferenz mit 4v-HPV-Impfstoff
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	5582 3 RCTs ^{29 46 48}	⊕⊕○○ GERING ^{a,b}	RR 0,58 (0,39 bis 0,85)	22 pro 1000	9 weniger pro 1000 (14 weniger bis 3 weniger)
Mortalität	5582 3 RCTs ^{29 46 48}	⊕⊕○○ GERING ^{a,b}	RR 0,38 (0,15 bis 0,93)	6 pro 1000	4 weniger pro 1000 (5 weniger bis 0 weniger)

a. Studienteilnehmer in einer⁴⁸ der eingeschlossenen RCTs waren HIV-positiv.

b. Konfidenzintervall umfasst die 0,8 und somit den Bereich, in dem die klinische Signifikanz des Effekts nicht eindeutig ist.

3. Anhang

3.1. Suchstrategien

Tabelle 30: Suchstrategie für MEDLINE (via Ovid)

Nr.	Suchterm
1	exp Papillomavirus Infections/
2	Papillomaviridae/
3	(HPV* or HPV).mp.
4	human papillomavirus*.mp.
5	human papilloma virus*.mp.
6	or/1-5
7	exp Papillomavirus Vaccines/
8	gardasil.mp.
9	2v-HPV-Impfstoff.mp.
10	vaccin*.mp.
11	immuni*.mp.
12	or/7-11
13	6 and 12
14	randomized controlled trial.pt.
15	controlled clinical trial.pt.
16	randomized.ab.
17	placebo.ab.
18	clinical trials as topic.sh.
19	randomly.ab.
20	trial.ti.
21	or/14-20
22	exp animals/ not humans.sh.
23	21 not 22
24	13 and 23
25	limit 24 to yr="2017-2019"

Tabelle 31: Suchstrategie für EMBASE (via Ovid)

Nr.	Suchterm
1	exp papillomavirus infection/
2	exp Papilloma virus/
3	(HPV or HPV*).mp.
4	human papillomavirus*.mp.
5	human papilloma virus*.mp.
6	or/1-5
7	exp Wart virus vaccine/
8	gardasil.mp.
9	2v-HPV-Impfstoff.mp.
10	vaccin*.mp.

11	immuni*.mp.
12	or/7-11
13	6 and 12
14	random:.tw.
15	placebo:.mp.
16	double blind:.tw.
17	14 or 15 or 16
18	13 and 17
19	limit 18 to yr="2017-2019"

Tabelle 32: Suchstrategie für Cochrane CENTRAL

Nr.	Suchterm
#1	MeSH descriptor: [Papillomavirus Infections] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Papillomaviridae] explode all trees
#3	(HPV or HPV*):ti,ab,kw
#4	(human papillomavirus*):ti,ab,kw
#5	(human papilloma virus*):ti,ab,kw
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	MeSH descriptor: [Papillomavirus Vaccines] explode all trees
#8	(gardasil):ti,ab,kw
#9	(2v-HPV-Impfstoff):ti,ab,kw
#10	(vaccin*):ti,ab,kw
#11	(immuni*):ti,ab,kw
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	#6 AND #12
#14	#13 with Publication Year from 2017 to 2019, in Trials

3.2. Ausgeschlossene Publikationen in der Volltextbewertung

Autoren	Jahr	Titel	Ausschlussgründe
H. L. Chen, et al.	2017	Enhanced Specific Immune Responses of HPV16-E7 by Combined Intranasal Immunization with Lymphotoxin	mice population
W. Chen, et al.	2019	Safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial among Chinese women during 90months of follow-up	safety outcomes

ChiCtr	2018	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 (Hansenulapolyomorpha) in healthy Chinese woman aged 18-45 years	protocol
Ctri	2018	A clinical study to assess the safety and immunogenicity of a quadrivalent Human Papillomavirus vaccine in subjects aged 9 to 26 years of age	protocol
E. O. EU/EEA	2017	The study is to assess the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' Human Papillomavirus (HPV) vaccine (GSK580299) in healthy female subjects 10-25 years of age (inclusive)	Protocol, results already in Sow 2012 analyzed by Arbyn
D. G. Ferris, et al.	2017	4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years	no placebo group
S. M. Garland, et al.	2018	Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine: Subgroup Analysis of Participants From Asian Countries	pooled data of 2 RCTS, no RCT
A. Garzone, et al.	2019	HPV vaccine for prevention of high-grade precancerous cervical lesions	review article
V. Gilca, et al.	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	no placebo group
GlaxoSmithKline	2018	Evaluation of the safety and immunogenicity of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV vaccine 580299 (2v-HPV-Impfstoff TM) in adult human immunodeficiency virus (HIV) infected female subjects	Protocol/Study results available as Denny 2013 (excluded by Arbyn HIV - were not randomized)
GlaxoSmithKline	2018	Immunogenicity and safety study of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1 AS04 vaccine when administered according to alternative 2-dose schedules in 9 - 14 year old females	Protocol/Study results available as Folschweiler 2019 and Puthanakit 2016 (excluded by Arbyn no placebo group)
A. Godi, et al.	2019	Durability of the neutralizing antibody response to vaccine and non-vaccine HPV types 7 years following immunization with either 2v-HPV-Impfstoff or Gardasil vaccine	no placebo group
S. Goldstone, et al.	2018	Long-term effectiveness and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine in young men: 10-year end-of study analysis	no comparison group, long term data

			from Goldstone 2013 et al
Gsk	2018	Immunogenicity and safety study of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1 AS04 vaccine and Merck's Gardasil® vaccine when administered according to alternative 2-dose schedules in 9-14 year old females	Protocol
Gsk	2018	Evaluation of the effectiveness of two vaccination strategies using GlaxoSmithKline Biologicals' HPV vaccine GSK580299 administered in healthy adolescents	Protocol/Study results available Lehtinen 2018 (Lehtinen 2016 same clinical trial excluded by Arbyn)
Gsk	2018	Immunogenicity and safety study of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1 AS04 vaccine when administered according to alternative 2-dose schedules in 9 - 14 year old females	Protocol
Gsk	2018	Evaluation of the safety and immunogenicity of GSK Biologicals' HPV vaccine 580299 when administered in healthy females aged 9-25 years using an alternative schedule and an alternative dosing as compared to the standard schedule and dosing	Protocol
Gsk	2018	A phase I/II, observer-blind, randomized, controlled study to assess the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1 VLP AS04 vaccine administered intramuscularly according to a 0, 1, 6 month schedule in healthy male subjects aged 10-18 years	Protocol
A. Guevara, et al.	2017	Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine	no placebo group
T. Haskins-Coulter, et al.	2017	Reactogenicity of 2v-HPV-Impfstoff and Gardasil human papillomavirus (HPV) vaccines in a randomized single blind trial in healthy UK adolescent females	safety outcomes, no true placebo group
L. M. Huang, et al.	2017	Sustained Immunogenicity of 2-dose Human Papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted Vaccine Schedules in Girls Aged 9-14 Years: A Randomized Trial	no placebo group
T. Huang, et al.	2018	Evaluation on the persistence of anti-HPV immune responses to the quadrivalent HPV vaccine in Chinese females and males: Up to 3.5years of follow-up	outcome was seropositivity of HPV
W. K. Huh, et al.	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	control group is qHPV
Irct20090526001 952N	2018	Evaluate non-inferiority efficacy of protection and safety of noyan pajouhan Biopharma human papillomavirus vaccine type 16,18 in healthy female volunteers	protocol
O. E. Iversen, et al.	2017	Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women	no RCT, editorial article

E. Joura	2017	Long-term efficacy and immunogenicity of the 9-valent human papillomavirus vaccine: final analyses of a double-blind, randomized clinical study	no full text available
A. R. Kreimer, et al.	2018	Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine-Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies	not RCT
T. F. Leung, et al.	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 9-14years: Results to month 36 from a randomized trial	no placebo group
L. Lin, et al.	2018	Safety and Immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted Vaccine in 4-6-year-old Girls: Results to Month 12 From a Randomized Trial	participants 4-6 years of age
A. Luxembourg, et al.	2017	Design of a long-term follow-up effectiveness, immunogenicity and safety study of women who received the 9-valent human papillomavirus vaccine	protocol no, not RCT, no-placebo group
S. Merck, et al.	2018	A randomized, double-blinded, controlled with GARDASIL (human papillomavirus vaccine (recombinant, adsorbed)), Phase III clinical trial to study the immunogenicity and tolerability of V503 (9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine) in preadolescent and adolescent girls (9- to 15-year-old)	Protocol /Study results Vesikari 2015 (mentioned by Arbyn)
S. Merck, et al.	2018	A randomized, international, double-blinded (with in-house blinding), controlled with gardasil, dose-ranging, tolerability, immunogenicity, and efficacy study of a multivalent human papillomavirus (HPV) L1 virus-like particle (VLP) vaccine administered to 16- to 26- year-old women	Protocol/Study results in Chen, Joura 2015 (Luxembourg 2015 mentioned by Arbyn)
S. Merck, et al.	2018	Phase III study of a 2-dose regimen of a multivalent human papillomavirus (HPV) vaccine (V503), administered to 9 to 14 year-olds and compared to young women, 16 to 26 years old (V503-010)	Protocol/Study results available Iversen 2016 (included as fulltext)
S. Merck, et al.	2018	Randomized trial of alternative HPV vaccination schedules in males in a university setting	Protocol/Study results available in lin 2014 and Zimmerman 2015 (excluded by Arbyn male population, Harder?)
Nct	2017	Scientific Evaluation of One or Two Doses of the Bivalent or Nonavalent Prophylactic HPV Vaccines	protocol
Nct	2017	A Phase I Study of Quadrivalent HPV Recombinant Vaccine	protocol
Nct	2017	FASTER-Tlalpan Study	protocol

Nct	2018	Evaluate the Safety and Primary Immunogenicity of 9-valent HPV Recombinant Vaccine in Chinese Healthy Females	protocol
Nct	2018	Effectiveness, safety and immunogenicity of GSK Biologicals' HPV vaccine GSK580299 (2v-HPV-Impfstoff TM) administered in healthy adolescents	Protocol
Nct	2018	Safety and Protective Effect Study of GSK Biologicals' Human Papillomavirus (Types 16, 18) Vaccine, Adsorbed (GSK580299) in Healthy Female Subjects From the HPV-039 Study	protocol
Nct	2018	The KEN SHE Study on HPV-vaccine Efficacy	protocol
Nct	2019	A Study of Safety and Primary Immunogenicity of 9-valent HPV Recombinant Vaccine	protocol
Nct	2019	Immunogenicity Study of Recombinant Human Papillomavirus Vaccine(6,11,16,18,31,33,45,52,58 Type)(E.Coli)	protocol
Nct	2019	HPV Vaccination in Africa- New Delivery Schedules Alias The HANDS HPV Vaccine Trial	protocol
Nct	2019	GARDASIL 9: 3 Dose vs. 2 Dose With Delayed 3rd Dose	protocol
G. Ogilvie, et al.	2017	Immunogenicity of 2 vs 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls Aged 9 to 13 Years After 60 Months	no placebo group
A. M. Ruiz-Sternberg, et al.	2018	Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women	no placebo group
M. Safaeian, et al.	2018	Durability of Protection Afforded by Fewer Doses of the HPV16/18 Vaccine: The CVT Trial	no placebo group
R. Sankaranarayanan, et al.	2018	Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study	no placebo group)
T. F. Schwarz, et al.	2019	A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years	no placebo group
Z. Q. Toh, et al.	2018	Cellular Immune Responses 6 Years Following 1, 2, or 3 Doses of Quadrivalent HPV Vaccine in Fijian Girls and Subsequent Responses to a Dose of Bivalent HPV Vaccine	no placebo group outcomes

3.3. AMSTAR-2-Bewertung der beiden eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten

Study name, first author and year	1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	
<p>Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors</p> <p>Arbyn et al 2018</p>	Yes	<p>For yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Population <input checked="" type="checkbox"/> -Intervention <input checked="" type="checkbox"/> -Comparator group <input checked="" type="checkbox"/> -Outcome <input checked="" type="checkbox"/> 	Yes	<p>For Partial Yes:</p> <p>The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a review question <input checked="" type="checkbox"/> -a search strategy <input checked="" type="checkbox"/> -inclusion/exclusion criteria <input checked="" type="checkbox"/> -a risk of bias assessment <input checked="" type="checkbox"/> <p>For Yes:</p> <p>As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> -a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and <input checked="" type="checkbox"/> -a plan for investigating causes of heterogeneity <input checked="" type="checkbox"/> -justification for any deviations from the protocol <input checked="" type="checkbox"/> <p><i>(Anmerkung: Abweichungen vom ursprünglichen Protokoll (Arbyn 2013) werden im systematischen Review (Arbyn 2018) ausführlich begründet)</i></p>	No	<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Explanation for including only RCTs <input checked="" type="checkbox"/> -OR Explanation for including only NRSI (<i>Anmerkung: nicht zutreffend</i>) -OR Explanation for including both RCTs and NRSI (<i>Anmerkung: nicht zutreffend</i>) 	Yes	<p>For Partial Yes (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> -searched at least 2 databases (relevant to research question) <input checked="" type="checkbox"/> -provided key word and/or search strategy <input checked="" type="checkbox"/> -justified publication restrictions (e.g. language) <input checked="" type="checkbox"/> <p>For Yes, should also have (all the following):</p> <p>As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> -searched the reference lists / bibliographies of included studies <input checked="" type="checkbox"/> -searched trial/study registries <input checked="" type="checkbox"/> -included/consulted content experts in the field <input checked="" type="checkbox"/> -where relevant, searched for grey literature <input checked="" type="checkbox"/> -conducted search within 24 months of completion of the review <input checked="" type="checkbox"/> 	Yes	<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> -at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input checked="" type="checkbox"/> -OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer

Study name, first author and year	6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	
<p>Prophylactic vaccination against human papilloma-viruses to prevent cervical cancer and its precursors</p> <p>Arbyn et al 2018</p>	<p>Yes</p>	<p>For Yes, either ONE of the following: -at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input checked="" type="checkbox"/> -OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer</p>	<p>Yes</p>	<p>For Partial Yes: -provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>For Yes, must also have: -Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study <input checked="" type="checkbox"/></p>	<p>Partial Yes</p>	<p>For Partial Yes (ALL the following): -described populations <input checked="" type="checkbox"/> -described interventions <input checked="" type="checkbox"/> -described comparators <input checked="" type="checkbox"/> -described outcomes <input checked="" type="checkbox"/> -described research designs <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>For Yes, should also have ALL the following: -described population in detail <input checked="" type="checkbox"/> -described intervention in detail (including doses where relevant) <input checked="" type="checkbox"/> -described comparator in detail (including doses where relevant) <input checked="" type="checkbox"/> -described study's setting <input checked="" type="checkbox"/> -timeframe for follow-up <input checked="" type="checkbox"/></p> <p><i>(Anmerkung: Impf- und Placeboschemata werden nur in groben Kategorien und nicht genau aufgeschlüsselt (z.B. tabellarisch) berichtet.)</i></p>	<p>Includes only RCTs</p>	<p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from -unconcealed allocation, and <input checked="" type="checkbox"/> -lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality) <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>For Yes, must also have assessed RoB from: -allocation sequence that was not truly random, and <input checked="" type="checkbox"/> -selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome <input checked="" type="checkbox"/></p>

Study name, first author and year	10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?		12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?		13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	
Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors Arbyn et al 2018	Yes	For Yes -Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies <input checked="" type="checkbox"/>	Yes	RCTs For Yes: -The authors justified combining the data in a meta-analysis <input checked="" type="checkbox"/> -AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present <input checked="" type="checkbox"/> -AND investigated the causes of any heterogeneity <input checked="" type="checkbox"/>	Yes	For Yes: -included only low risk of bias RCTs -OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect <input checked="" type="checkbox"/>	Yes	For Yes: -included only low risk of bias RCTs - OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results <input checked="" type="checkbox"/>

Study name, first author and year	14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?		15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?		16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?		Rating overall confidence in the results of the review
Prophylactic vaccination against human papilloma-viruses to prevent cervical cancer and its precursors Arbyn et al 2018	Yes	For Yes: -There was no significant heterogeneity in the results -OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review <input checked="" type="checkbox"/>	Yes	For Yes: -performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias <input checked="" type="checkbox"/>	Yes	For Yes: -The authors reported no competing interests OR -The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest <input checked="" type="checkbox"/>	High - Zero or one non-critical weakness: The systematic review provides an accurate and comprehensive summary of the results of the available studies that address the question of interest

Study name, first author and year	1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	5. Did the review authors perform study selection in duplicate?			
<p>Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review</p> <p>Harder et al. 2018</p>	Yes	<p>For yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Population <input checked="" type="checkbox"/> -Intervention <input checked="" type="checkbox"/> -Comparator group <input checked="" type="checkbox"/> -Outcome <input checked="" type="checkbox"/> 	Partial Yes	<p>For Partial Yes:</p> <p>The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a review question <input checked="" type="checkbox"/> -a search strategy <input checked="" type="checkbox"/> -inclusion/exclusion criteria <input checked="" type="checkbox"/> -a risk of bias assessment <input checked="" type="checkbox"/> <p>For Yes:</p> <p>As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> -a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and <input checked="" type="checkbox"/> -a plan for investigating causes of heterogeneity <input checked="" type="checkbox"/> -justification for any deviations from the protocol (<i>Anmerkung: nicht zutreffend, es scheinen keine Abweichungen gegeben zu haben</i>) 	No	<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Explanation for including only RCTs: nicht zutreffend -OR Explanation for including only NRSI: nicht zutreffend -OR Explanation for including both RCTs and NRSI <input checked="" type="checkbox"/> 	Partial Yes	<p>For Partial Yes (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> -searched at least 2 databases (relevant to research question) <input checked="" type="checkbox"/> -provided key word and/or search strategy <input checked="" type="checkbox"/> -justified publication restrictions (e.g. language) <input checked="" type="checkbox"/> <p>For Yes, should also have (all the following)::</p> <p>As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> -searched the reference lists / bibliographies of included studies <input checked="" type="checkbox"/> -searched trial/study registries <input checked="" type="checkbox"/> -included/consulted content experts in the field <input checked="" type="checkbox"/> -where relevant, searched for grey literature <input checked="" type="checkbox"/> -conducted search within 24 months of completion of the review <input checked="" type="checkbox"/> 	Yes	<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> -at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input checked="" type="checkbox"/> -OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer

Study name, first author and year	6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	
<p>Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review</p> <p>Harder et al. 2018</p>	Yes	<p>For Yes, either ONE of the following: -at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input checked="" type="checkbox"/> -OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer</p>	Partial Yes	<p>For Partial Yes: -provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>For Yes, must also have: -Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study</p>	Partial Yes	<p>For Partial Yes (ALL the following): -described populations <input checked="" type="checkbox"/> -described interventions <input checked="" type="checkbox"/> -described comparators <input checked="" type="checkbox"/> -described outcomes <input checked="" type="checkbox"/> -described research designs <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>For Yes, should also have ALL the following: -described population in detail <input checked="" type="checkbox"/> -described intervention in detail (including doses where relevant) <input checked="" type="checkbox"/> -described comparator in detail (including doses where relevant) <input checked="" type="checkbox"/> -described study's setting <input checked="" type="checkbox"/> -timeframe for follow-up <input checked="" type="checkbox"/></p>	Yes	<p>RCTs For Partial Yes, must have assessed RoB from -unconcealed allocation, and <input checked="" type="checkbox"/> -lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality) <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>For Yes, must also have assessed RoB from: -allocation sequence that was not truly random, and <input checked="" type="checkbox"/> -selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>NRSI For Partial Yes, must have assessed RoB: -from confounding, and <input checked="" type="checkbox"/> -from selection bias <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>For Yes, must also have assessed RoB: - methods used to ascertain exposures and outcomes, and <input checked="" type="checkbox"/> - selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome <input checked="" type="checkbox"/></p>

Study name, first author and year	10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?		12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?		13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	
<p>Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review</p> <p>Harder et al. 2018</p>	<p>Yes</p>	<p>For Yes -Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies <input checked="" type="checkbox"/></p>	<p>No meta-analysis conducted</p>	<p>n/a</p>	<p>No meta-analysis conducted</p>	<p>n/a</p>	<p>Yes</p>	<p>For Yes: -included only low risk of bias RCTs - OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results <input checked="" type="checkbox"/></p>

Study name, first author and year	14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?		15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Rating overall confidence in the results of the review
<p>Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review</p> <p>Harder et al. 2018</p>	<p>Yes</p>	<p>For Yes: -There was no significant heterogeneity in the results -OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review <input checked="" type="checkbox"/></p>	<p>No meta-analysis conducted</p> <p>For Yes: -performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</p>	<p>Yes</p> <p>For Yes: -The authors reported no competing interests OR <input checked="" type="checkbox"/> -The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest</p>	<p>Moderate - More than one non-critical weakness: The systematic review has more than one weakness, but no critical flaws. It may provide an accurate summary of the results of the available studies that were included in the review</p>

3.4. Bewertung des Risikos für systematische Verzerrung der Ergebnisse für eingeschlossene Studien

Studie	Bias Domäne							Biasrisiko
	Generierung der Randomisierungssequenz	Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal	Verblindung bei der Endpunkterhebung	Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	Selektives Berichten von Endpunkten	Andere Ursachen für Bias	
<i>Schlüsselfragen # 1 und 3: Mädchen und Frauen RCTs</i>								
<p>Efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Chinese women aged 18–25 years: event-triggered analysis of randomized controlled trial</p> <p>(NCT00779766)</p> <p>Chinese trial (ph3,2v) young</p> <p>Relevante Publikationen: <i>Zhu, 2014 (aus Arbyn et al.)</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “A randomization list was generated by the study sponsor using a standard Statistical Analysis System (SAS) program. Treatment allocation was performed at the investigator's site using a central randomization system on internet (SBIR).”</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “Treatment allocation was performed at the investigator's site using a central randomization system on internet (SBIR). The randomization algorithm used a minimization process accounting for study center.”</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “All participants, investigators and study staff were blinded to individual subject treatment assignments and results. The vaccine and control were identical in appearance and were provided in prefilled syringes.”</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “Participants, investigators, and study staff were blinded to treatment allocation and HPV DNA and serology results throughout the whole study period. The study blinding was maintained until database freeze for this end-of-study analysis.”</p>	<p>unklares ROB</p> <p>Begründung <i>Kommentare:</i> Es wurden keine Endpunkte für die gesamte geimpfte Kohorte unabhängig vom Basisserostatus berichtet. Abschlussgründe wurde vermerkt und Carried-Forward-Methode (LOCF) wurde durchgeführt.</p>	<p>unklares ROB</p> <p>Begründung <i>Kommentare:</i> Es wurden keine Endpunkte für die gesamte geimpfte Kohorte unabhängig vom Basisserostatus berichtet.</p>	/	unklares ROB

Zhu, 2017 Zhu, 2019								
<p>CVT (ph3,2v) (NCT00128661)</p> <p>Relevante Publikationen: Lang Kuhs, 2014 Herrero, 2011</p> <p>Extrahiert aus Arbyn et al.</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> "HPV vaccines and placebo were assigned random vaccine identification numbers at the time of labelling by the manufacturer. These numbers were randomised by the study Data Management Centre with a standard SAS program "</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> "Codes were kept at the study's data management centre and GSK under controlled and secured access "</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> "All field workers were blinded to group assignment; as well as investigators from the USA and Costa Rica, participants, and medical monitors. "</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> "Analyses were conducted by an external group (Information Management Systems under the direction of the investigators who remain masked to individuals' randomization. "</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> "Outcomes are assessed in the PP cohort (3 doses received, HPV16/18 DNA negative at enrolment, no biopsy or LEEP, no protocol violations) and in the ITT cohort were assessed. "</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> "Efficacy, cross-protection pregnancy and other safety outcomes were reported "</p>	/	geringes ROB
<p>FUTURE I trial (ph3,4v)</p> <p>Relevante Publikation: Garland, 2007</p> <p>(NCT00092521)</p> <p>FUTURE I&II trial: Relevante Publikation:</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> "A computer-based randomised allocation schedule provided by the statistician was used for sequence allocation."</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> "An interactive voice response system was used to randomize participants within each study centre. "</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> "The participants, investigator and sponsor were blinded to the allocated trial arm. "</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> "Central laboratory was unaware of treatment-group assignment and HPV status. A panel of 4 pathologists was unaware of diagnosis made at the</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> "Outcomes are assessed in the PP cohort (received 3 doses without protocol violations, being HPV DNA negative for the relevant HPV vaccine type from enrolment to 1</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> "All outcomes (efficacy, safety and immunogenicity) reported."</p>	/	geringes ROB

<p><i>Munoz, 2010</i></p> <p>Extrahiert aus Arbyn et al.</p>				<p>central laboratory, clinical findings, treatment group, and HPV status.“</p>	<p>month after dose 3), in the unrestricted susceptible group (all women who were negative on HPV DNA and serology negative for the relevant HPV vaccine type at enrolment) and in the ITT cohort (all participants who had undergone randomisation, regardless of baseline HPV status or presence of HPV-associated anogenital disease). Reasons for exclusion were presented.“</p>			
<p>FUTURE II trial (ph3,4v)</p> <p>(NCT00092534)</p> <p>Relevante Publikation: <i>The Future II study group 2007</i></p> <p>Extrahiert aus Arbyn et al.</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “A computer-based randomised allocation schedule provided by the statistician was used for sequence allocation.“</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “An interactive voice response system was used to randomize participants within each study centre. “</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “The participants, investigator and sponsor were blinded to the allocated trial arm. “</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Central laboratory was unaware of treatment-group assignment and HPV status. A panel of 4 pathologists was unaware of diagnosis made at the central laboratory,</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Outcomes are assessed in the PP cohort (received 3 doses without protocol violations, being HPV DNA negative for the relevant HPV vaccine type from enrolment to 1 month after dose 3),</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “All outcomes (efficacy, safety and immunogenicity) reported.“</i></p>	<p>/</p>	<p>geringes ROB</p>

				clinical findings, treatment group, and HPV status.“	in the unrestricted susceptible group (all women who were negative on HPV DNA and serology negative for the relevant HPV vaccine type at enrolment) and in the ITT cohort (all participants who had undergone randomisation, regardless of baseline HPV status or presence of HPV-associated an\anogenital disease). Reasons for exclusion were presented.“			
<p>FUTURE III trial (ph3,4v)</p> <p>(NCT00090220)</p> <p>Relevante Publikation: <i>Castellsagué, 2011</i></p> <p>Extrahiert aus Arbyn et al.</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “A computer generated allocation schedule was generated by the sponsor’sClinical Biostatistics department.“</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Randomised to a vaccination group using an interactive Voice Response System “</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “All study-site investigators and personnel, study participants, monitors, and central laboratory personnel were blinded to treatment allocation throughout the study “</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Biopsy material was first read for clinical management by pathologists at a central laboratory, and then read for endpoint determination by a blinded panel of 4 pathologists.“</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Outcomes were assessed in the PP cohort (received 3 doses, seronegative at day 1 and HPV DNA negative for the HPV vaccine types from day 0 until month 7, no protocol violations), in the naive to the relevant</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “All outcomes (efficacy, safety and immunogenicity) reported.“</i></p>	/	geringes ROB

					type (NRT) cohort (at least 1 dose, seronegative at day 1 and HPV DNA negative for the HPV vaccine types on day 1) and in the ITT-cohort (at least 1 dose, irrespective of initial HPV status, protocol violators included) .“ geringes ROB			
<p>Japanese trial (ph2,2v) (NCT00316693)</p> <p>Relevante Publikation: <i>Konno, 2014</i></p> <p>Extrahiert aus Arbyn et al.</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Women were randomised 1:1 to receive the vaccine or placebo “</i></p>	<p>unklares ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Not described in the paper “</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Blinding was maintained for all personnel, investigators, study collaborators, and participants.No further details given “</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Blinding can be assumed as covering also the outcome assessment since all investigators including the statisticians were blinded “</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Outcomes are assessed both in the PP group (3 doses received; no protocol violations, were DNA negative for HPV vaccine types at month 0 and 6; had normal or LSIL cytology at month 0) and total vaccination group (at least one dose, were DNA negative for HPV vaccine types at month 0; had normal or LSIL cytology at month 0</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Efficacy, safety and immunogenicity outcomes are reported.“</i></p>	/	unklares ROB
<p>Japanese trial (ph2,4v)</p>	unklares ROB	geringes ROB	geringes ROB	geringes ROB	unklares ROB	geringes ROB	/	unklares ROB

<p>(NCT00378560) Relevante Publikation: <i>Yoshikawa, 2013</i></p> <p>Extrahiert aus Arbyn et al.</p>	<p>Begründung <i>Zitat: "Not mentioned in the paper "</i></p>	<p>Begründung <i>Zitat: "The prepared randomisation schedule was sealed with other corresponding randomization listings and retained strictly until unblinding by the Center for Patients Allocation "</i></p>	<p>Begründung <i>Zitat: "visually indistinguishable aluminium-containing placebo "</i></p>	<p>Begründung <i>Zitat: "Endpoint analysis was done by use of consensus diagnosis from a panel of pathologists who were blinded to the central laboratory diagnosis, vaccination group and HPV statu "</i></p>	<p>Begründung <i>Zitat: "Efficacy result only reported in PP-cohort (received 3 doses, being naive for the relevant HPV type at enrolment, remained free of infection with the same vaccine HPV type through completion of the vaccination regimen, did not violate the protocol)."</i></p>	<p>Begründung <i>Zitat: "All outcomes (efficacy, safety and immunogenicity) reported. "</i></p>		
<p>PATRICIA trial (ph3,2v) (NCT00122681) Relevante Publikation: <i>Lehtinen, 2012</i></p> <p>Extrahiert aus Arbyn et al.</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: "Women were randomised in a 1:1 ratio with an Internet-based centralised randomization system "</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: "Allocation of treatment numbers was stratified by study site and by age. The trial remained double-blinded until all individuals had completed 48 months of follow-up after the first immunisation "</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: "Enrolled women and study investigators were masked to allocated vaccine "</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: "All CIN cases were reviewed by a panel of three pathologists who were blinded to vaccine allocation. Analysis was done by an independent statistician to maintain the trial blinding."</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: "Outcomes are assessed in the PP cohort (received 3 doses, seronegative and DNA negative for the corresponding vaccine type at month 0, normal or low-grade cytology at month 0, no protocol violations) and in the TVC-naive cohort (at least one vaccine dose, at</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: "All outcomes (efficacy, safety and immunogenicity) presented."</i></p>	/	geringes ROB

					baseline normal cytology, DNA negative for hrHPV, seronegative for HPV- 16 and HPV-18) and in the total vaccinated cohort (all women randomised).Reasons for exclusion were presented.“			
<p>Phase2 trial (ph2,2v)</p> <p>(NCT00689741)</p> <p>Relevante Publikationen: <i>Harper, 2004</i> <i>Harper, 2006</i> <i>The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group (GSK) 2009 (a.k.a Romanowsky, 2009)</i> <i>De Carvalho, 2010</i></p> <p>Extrahiert aus Arbyn et al.</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Stratified, block randomisation according to validated algorithms was centralized with an Internet-based randomization system “</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Trial allocation remained concealed from investigators and the women participating throughout initial and follow-up studies.“</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Double-blinded: trial arms were masked for women and medical personal.“</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “A central laboratory, reported cytology results...the central histology laboratory made an initial diagnosis from the formalin- fixed tissue specimens for clinical management.“</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “Outcomes are assessed both in the PP group (3 doses received, seronegative forHPV16/ 18 at month 0 and negative for hrHPV DNA at month 7) and in the ITT group (at least 1 dose,, seronegative for HPV16/18, negative for hrHPV DNA at month 7, acceptingHPV16/ 18 positive at month 0, including also protocol violations) are shown and reasons</i></p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat: “All outcomes (efficacy, safety and immunogenicity) are presented.“</i></p>	/	geringes ROB

					for exclusion are presented.“			
<p>Phase2 trial (ph2,4v)</p> <p>(NCT00365716)</p> <p>Relevante Publikation: <i>Villa, 2006</i></p> <p>Extrahiert aus Arbyn et al.</p>	<p>unklares ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “Randomisation to the placebo or vaccine arms was applied only on a part of the enrolled women (those included in the low dose group). The other women were enrolled in a dose-escalating or dose-ranging studies. Only women from the low-dose group were included were used for the Cochrane Review “</p>	<p>unklares ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “No further details are provided on allocation concealment “</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “The placebo was visually indistinguishable from the vaccine. Both the participants and the investigator and the staff were blinded to who received vaccine and who received placebo.“</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “Biopsies were read for endpoint determination by a blinded panel of four pathologists.“</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “Outcomes are assessed both in the PP group (3 doses received, seronegative forHPV16/ 18 at month 0 and negative for hrHPV DNA at month 7) and in the ITT group (at least 1 dose,, seronegative for HPV16/18, negative for hrHPV DNA at month 7, acceptingHPV16/ 18 positive at month 0, including also protocol violations) are shown and reasons for exclusion are presented.“</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “All outcomes (efficacy, safety and immunogenicity) are presented.“</p>	/	unklares ROB
<p>VIVIANE trial (ph3,2v)</p> <p>(NCT00294047)</p> <p>Relevante Publikationen:</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “Women were randomised in a 1:1 ratio with an Internet-based</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “The randomisation list was generated by GSK with an algorithm which</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “All participants, investigators and staff involved were</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “All CIN cases were reviewed by a panel of three pathologists who</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “Outcomes were assessed in the PP cohort (received 3 doses, seronegative</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “All outcomes (efficacy, safety</p>	/	geringes ROB

<p><i>Wheeler, 2016</i> <i>Skinner, 2014</i></p> <p>Extrahiert aus Arbyn et al.</p>	<p>centralised randomization system “</p>	<p>used a minimization process that accounted for region, age stratum and HPV history “</p>	<p>masked to treatment allocation and study results. The interim analysis was done by an external statistician blinded to the allocation of vaccine versus placebo.“</p>	<p>were blinded to vaccine allocation. Analysis was done by an independent statistician to maintain the trial blinding.“</p>	<p>and DNA negative for the corresponding vaccine type at month 0, normal or low-grade cytology at month 0, no protocol violations) and in the TVC-naive cohort (at least one vaccine dose, at baseline normal cytology, DNA negative for hrHPV, seronegative for HPV- 16 and HPV-18) and in the total vaccinated cohort (all women randomised).Reasons for exclusion were presented.“</p>	<p>and immunogenicity) are presented.“</p>		
<p>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</p> <p>Wei L, 2018</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “Participants were randomized separately at each site to qHPV vaccine or placebo (1:1) using a block randomization scheme provided by the sponsor</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “All investigators and study site personnel, laboratory personnel, independent pathology panel, study participants, and sponsor personnel were blinded to the treat-</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “All investigators and study site personnel, laboratory personnel, independent pathology panel, study participants, and sponsor personnel were blinded to</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Zitat:</i> “Biopsy, LEEP, and conization samples were reviewed by the blinded Independent Pathology Panel (IPP) of up to 4 pathologists for endpoint adjudication.“</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung <i>Kommentare:</i> Endpunkte wurden für die PP-, HNRT, und FAS-Population bewertet</p>	<p>unklares ROB</p> <p>Begründung <i>Kommentare:</i> Endpunkte für Sicherheitsdaten wurde in anderer Studie berichtet. Es wurde keine Endpunkte für unabhängig vom HPV-</p>	/	unklares ROB

(NCT00834106) Relevante Publikationen: Wei, 2018 Chen, 2019 (für Sicherheitsdaten)	with appropriate blocking factors to maintain balance among treatment groups. “	ment allocation during the entire study. “	the treatment allocation during the entire study.“			Satus berichtet.		
<i>Schlüsselfragen # 2 und 4: Jungen und Männer RCTs</i>								
Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males Giuliano AR, 2011 (NCT00090285)	geringes ROB Begründung: <i>Kommentare:</i> computergenerierte Sequenz	geringes ROB Begründung: <i>Kommentare:</i> computergenerierte Sequenz	geringes ROB Begründung: “...the vaccine and the visually indistinguishable AAHS-containing placebo have been described previously. “	geringes ROB Begründung: “All biopsy specimens were processed independently to prevent contamination of HPV DNA and were assessed in a blinded fashion...”	geringes ROB Begründung: <i>Kommentare:</i> Die Endpunkte wurden für die ITT- und PP-Population bewertet. Ausschlussgründen wurden vermerkt und ausgewogen zwischen Impfstoffgruppe und Placebogruppe	geringes ROB Begründung: <i>Kommentare:</i> alle Endpunkte wurden berichtet	/	geringes ROB
HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia Palefsky JM, 2011	geringes ROB Begründung: <i>Kommentare:</i> computergenerierte Sequenz	geringes ROB Begründung: <i>Kommentare:</i> computergenerierte Sequenz	geringes ROB Begründung: <i>Zitat:</i> “...the vaccine and the visually indistinguish-	geringes ROB Begründung: <i>Zitat:</i> “All biopsy specimens were processed inde-	geringes ROB Begründung: <i>Kommentare:</i> Die Endpunkte wurden für die ITT- und PP-Population be-	geringes ROB Begründung: <i>Kommentare:</i> alle Endpunkte wurden berichtet	/	geringes ROB

<p>Substudien von Giuliano et al. 2011 konzentriert sich nur auf MSM (NCT00090285)</p>			<p>able AAHS-containing placebo have been described previously. “</p>	<p>pendently to prevent contamination of HPV DNA and were assessed in a blinded fashion...”</p>	<p>wertet. Ausschlussgründen wurden vermerkt und ausgewogen zwischen Impfstoffgruppe und Placebogruppe</p>			
<p>Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study Mikamo H, 2018 (NCT01862874)</p>	<p>geringes ROB Begründung: <i>Zitat:</i> “Participants were randomized in a 1:1 ratio to receive qHPV vaccine or placebo via a central integrated web response system, stratified by HM or MSM. “</p>	<p>geringes ROB Begründung: <i>Zitat:</i> “Participants were randomized in a 1:1 ratio to receive qHPV vaccine or placebo via a central integrated web response system, stratified by HM or MSM “</p>	<p>unklares ROB Begründung: <i>Zitat:</i> “All laboratory personnel, the pathology panel, the investigators, site personnel, and participants were blinded to the vaccination group. Because significant results for the primary efficacy hypothesis were observed during the interim analysis, unblinding was performed and the primary analysis conducted. “</p>	<p>unklares ROB Begründung: <i>Zitat:</i> “All laboratory personnel, the pathology panel, the investigators, site personnel, and participants were blinded to the vaccination group. Because significant results for the primary efficacy hypothesis were observed during the interim analysis, unblinding was performed and the primary analysis conducted. “</p>	<p>unklares ROB Begründung: <i>Kommentare:</i> Persistierende Infektionen wurden für die PPE-, HNRT- und FAS-Population bewertet. PIN und Kondylom nur für die PPE-Population bewertet.</p>	<p>unklares ROB Begründung: <i>Kommentare:</i> alle Endpunkte wurden berichtet, obwohl die Daten für die HNRT- und FAS-Population nur in der supplementären Material dargestellt sind</p>	<p>/</p>	<p>unklares ROB</p>

<p>A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298</p> <p>Wilkin TJ, 2018</p> <p>(NCT01461096)</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung: <i>Zitat:</i> "Permuted-block randomization was balanced by site and stratified by sex and presence of bHSIL at study screening. "</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung: <i>Zitat:</i> "Permuted-block randomization was balanced by site and stratified by sex and presence of bHSIL at study screening. "</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung: <i>Zitat:</i> "The placebo for male participants was the vaccine adjuvant with no viral-like particles; female participants received 0.9% saline because placebo was no longer available from Merck."</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung: <i>Zitat:</i> "The treatment assignment was provided electronically to local study pharmacists who prepared identical prefilled vaccine syringes. Investigators, participants, and study staff were masked to treatment allocation."</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung: <i>Kommentare:</i> Die Endpunkte wurden für die ITT, modifizierte-ITT und PP-Kohorte bewertet</p>	<p>geringes ROB</p> <p>Begründung: <i>Kommentare:</i> alle Endpunkte wurden berichtet</p>	<p>/</p>	<p>geringes ROB</p>
---	--	--	---	--	---	--	----------	---------------------

4. Referenzen

1. Arbyn M, Xu L, Simoens C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;5:CD009069.
2. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, et al. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Medicine* 2018;16(1):110.
3. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(4):383-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026 [published Online First: 2011/01/05]
4. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 10(Suppl 1).
5. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015 [published Online First: 2011/01/07]
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017 [published Online First: 2011/01/21]
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(12):1283-93. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012 [published Online First: 2011/08/16]
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(12):1294-302. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017 [published Online First: 2011/08/02]
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(12):1303-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014 [published Online First: 2011/08/02]
10. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(12):1277-82. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011 [published Online First: 2011/08/02]
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed)* 2017;358 doi: 10.1136/bmj.j4008
12. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2018;23(5):165. doi: 10.1136/bmjebm-2018-111012
13. Tovey DS-W, Karla. Cochrane's Editor in Chief responds to the BMJ Evidence-Based Medicine article criticizing the Cochrane Review of HPV vaccines. https://www.cochrane.org/sites/default/files/public/uploads/cochrane_hpv_response_3sep18pdf 2018
14. Nct. Safety and Immunogenicity of GSK Biologicals' HPV-16/18 L1 VLP AS04 Vaccine (GSK-580299) in Healthy Female Children 4-6 Years Old. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01627561> 2012
15. Nct. Prevention of Human Papillomavirus (HPV) in 20 to 45 Year Old Chinese Women (V501-041). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00834106> 2009
16. Nct. V501 Immunogenicity Study in Females Age 9 to 17 Years (V501-028). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00411749> 2006
17. Nct. Preparedness Study - HPV Vaccine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01489527> 2011
18. Nct. Dose-Ranging Study of Recombinant Human Papillomavirus Virus 16/18 Bivalent Vaccine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01356823> 2011

19. Lin L, Macias Parra M, Sierra VY, et al. Long-term Immunogenicity and Safety of the AS04-adjuvanted Human Papillomavirus-16/18 Vaccine in Four- to Six-year-old Girls: Three-year Follow-up of a Randomized Phase III Trial. *The Pediatric infectious disease journal* 2019;38(10):1061-67. doi: 10.1097/inf.0000000000002437 [published Online First: 2019/08/31]
20. Lin L, Parra MM, Sierra VY, et al. Safety and Immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted Vaccine in 4-6-year-old Girls: Results to Month 12 From a Randomized Trial. *The Pediatric infectious disease journal* 2018;37(4):e93-e102. doi: 10.1097/inf.0000000000001871 [published Online First: 2018/02/10]
21. Chen W, Zhao Y, Xie X, et al. Safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial among Chinese women during 90months of follow-up. *Vaccine* 2019;37(6):889-97. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.030 [published Online First: 2019/01/15]
22. Wei L, Xie X, Liu J, et al. 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* 2018;37(27):3617-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.009>
23. Menezes LJ, Pokharel U, Sudenga SL, et al. Patterns of prevalent HPV and STI co-infections and associated factors among HIV-negative young Western Cape, South African women: the EVRI trial. *Sex Transm Infect* 2018;94(1):55-61. doi: 10.1136/sextrans-2016-053046 [published Online First: 2017/05/12]
24. Sudenga SL, Torres BN, Botha MH, et al. HPV SEROSTATUS PRE- AND POST-VACCINATION IN A RANDOMIZED PHASE II PREPAREDNESS TRIAL AMONG YOUNG WESTERN CAPE, SOUTH AFRICAN WOMEN: THE EVRI TRIAL. *Papillomavirus Res* 2017;3:50-56. doi: 10.1016/j.pvr.2017.02.001 [published Online First: 2017/05/10]
25. Wu T, Hu YM, Li J, et al. Immunogenicity and safety of an E. coli-produced bivalent human papillomavirus (type 16 and 18) vaccine: A randomized controlled phase 2 clinical trial. *Vaccine* 2015;33(32):3940-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.052 [published Online First: 2015/06/24]
26. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M, et al. [GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence (confidence in the estimates of effect)]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012;106(6):449-56. doi: 10.1016/j.zefq.2012.06.013 [published Online First: 2012/08/04]
27. Zhu FC, Hu SY, Hong Y, et al. 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* 2017;6(1):12-25.
28. Zhu FC, Hu SY, Hong Y, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18-25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial. *Cancer Medicine* 2019;15:15. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.2399>
29. Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine* 2019;37(12):1651-58.
30. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Review of Vaccines* 2018;17(12):1085-91.
31. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The Lancet Oncology* 2012;13(1):89-99. doi: 10.1016/s1470-2045(11)70286-8 [published Online First: 2011/11/15]
32. Lang Kuhs KA, Porras C, Schiller JT, et al. Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates. *Am J Epidemiol* 2014;180(6):599-607. doi: 10.1093/aje/kwu168 [published Online First: 2014/08/21]
33. Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer discovery* 2011;1(5):408-19. doi: 10.1158/2159-8290.cd-11-0131 [published Online First: 2012/05/16]

34. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *The Lancet Infectious diseases* 2016;16(10):1154-68. doi: 10.1016/s1473-3099(16)30120-7 [published Online First: 2016/07/05]
35. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet* 2014;384(9961):2213-27. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60920-x [published Online First: 2014/09/06]
36. Konno R, Yoshikawa H, Okutani M, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(7):1781-94. doi: 10.4161/hv.28712 [published Online First: 2014/11/27]
37. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010;28(38):6247-55. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.07.007 [published Online First: 2010/07/21]
38. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9447):1757-65. doi: 10.1016/s0140-6736(04)17398-4 [published Online First: 2004/11/16]
39. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. 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. *Lancet* 2006;367(9518):1247-55. doi: 10.1016/s0140-6736(06)68439-0 [published Online First: 2006/04/25]
40. Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009;374(9706):1975-85. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61567-1 [published Online First: 2009/12/08]
41. Zhu FC, Chen W, Hu YM, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18-25 years: results from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2014;135(11):2612-22. doi: 10.1002/ijc.28897 [published Online First: 2014/04/18]
42. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer* 2011;105(1):28-37. doi: 10.1038/bjc.2011.185 [published Online First: 2011/06/02]
43. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(5):325-39. doi: 10.1093/jnci/djp534 [published Online First: 2010/02/09]
44. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. 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. *Br J Cancer* 2006;95(11):1459-66. doi: 10.1038/sj.bjc.6603469 [published Online First: 2006/11/23]
45. Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y, et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years. *Cancer science* 2013;104(4):465-72. doi: 10.1111/cas.12106 [published Online First: 2013/01/22]
46. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *The New England journal of medicine* 2011;364(5):401-11. doi: 10.1056/NEJMoa0909537 [published Online First: 2011/02/04]

47. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *The New England journal of medicine* 2011;365(17):1576-85. doi: 10.1056/NEJMoa1010971 [published Online First: 2011/10/28]
48. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clinical Infectious Diseases* 2018;67(9):1339-46.