



**Opinia Prezesa  
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
nr 59/2019 z dnia 16 maja 2019 r.  
o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program profilaktyki  
zakażeń wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV) na terenie Gminy  
Miasta Gdańska na lata 2019 - 2021”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki zakażeń wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV) na terenie Gminy Miasta Gdańska na lata 2019 - 2021”, pod warunkiem uwzględnienia poniższych uwag.

**Uzasadnienie**

Przedstawiony projekt programu polityki zdrowotnej, może stanowić uzupełnienie funkcjonujących świadczeń gwarantowanych, natomiast w celu zapewnienia realizacji programu o możliwie najwyższej jakości, należy uwzględnić poniższe uwagi.

Cele programu zostały dobrze sformułowane, jednak należy uzupełnić miernik efektywności, który będzie odnosił się do celu numer 4.

Populacja docelowa została prawidłowo zdefiniowana, natomiast ponownej weryfikacji wymaga określona w programie liczebność populacji docelowej w poszczególnych latach realizacji, ponieważ nie są spójne z danymi pochodzącymi z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS). Warto zauważyć, że przy uwzględnieniu danych z GUS, założona w budżecie liczba szczepień, nie pozwoli na osiągnięcie założonego w celach odsetka zaszczepionej populacji docelowej.

W ramach interwencji należy uzupełnić kwestie związane z działaniami edukacyjnymi.

Monitorowanie i ewaluacja zostały poprawnie zaplanowane jednak ze względu na brak załączonej ankiety satysfakcji, nie było możliwości jej zweryfikowania.

Budżet programu należy uzupełnić o wysokość składowych kosztu jednostkowego.

**Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej dotyczący profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w gminie miasta Gdańsk. Budżet zaplanowany na realizację programu wynosi 3 000 000 zł. Okres realizacji programu to lata 2019-2021.

Opinia Prezesa Agencji została przygotowana w oparciu o ocenę technologii medycznej proponowanej w ramach programu polityki zdrowotnej zgodnie z kryteriami zawartymi w art. 31a ust. 1 i art. 48 ust. 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.), wraz z oceną założeń projektu programu polityki zdrowotnej, które wspierają efektywność kliniczną i kosztową technologii medycznej planowanej w programie.



## Ocena projektu programu polityki zdrowotnej

### Znaczenie problemu zdrowotnego

Problem zdrowotny opisany w projekcie programu polityki zdrowotnej wpisuje się w priorytety „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” i „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii”, należące do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. z 2018 r., poz. 469).

Projekt zawiera również opis danych epidemiologicznych w zakresie liczby zachorowań i zgonów z powodu Raka Szyjki Macicy (RSzM) w Polsce i w województwie pomorskim. W projekcie programu nie odniesiono się do map potrzeb zdrowotnych.

Zgodnie z przedstawionymi w projekcie informacjami, w 2016 roku w województwie pomorskim, zachorowalność na raka szyjki macicy wynosiła 188 przypadków oraz odnotowano 92 zgony z powodu tego nowotworu złośliwego. Według danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 roku odnotowano 111 zgonów z powodu RSzM.

Zgodnie z MPZ w zakresie onkologii dla woj. pomorskiego standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności na raka szyjki macicy w latach 2010-2012 w omawianym województwie wynosił ok. 21,27/100 tys. kobiet, z kolei dla całego kraju ok. 21,1/100 tys. kobiet.

Rocznie na świecie diagnozowane są ok. 527 624 nowe przypadki raka szyjki macicy (RSzM), który stanowi czwarty co do częstości nowotwór złośliwy wśród kobiet na świecie oraz drugi najczęstszy nowotwór złośliwy wśród kobiet w wieku między 15 a 44 r.ż.

W skali globalnej, z powodu RSzM umiera rocznie blisko 265 672 kobiet. Nowotwór ten stanowi czwartą, co do częstości przyczynę zgonów kobiet na świecie oraz drugą wśród kobiet między 15 a 44 r.ż.

Współczynnik zachorowalności na RSzM dla Polski wynosił 12,2/100 tys. kobiet (Raport Catalan Institute of Oncology/ International Agency for Research on Cancer – ICO/IARC 2017A). Dane przedstawiane przez Komisję Europejską wskazują, że w 2018 r. największa zachorowalność na RSzM wśród krajów europejskich występować będzie na Łotwie (32,2/100 tys.), w Estonii (32/100 tys.) oraz w krajach bałkańskich.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2015), w latach 2005-2015, RSzM był w Polsce siódmym, co do częstości nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet (po raku sutka, oskrzela i płuca, skóry, trzonu macicy, jelita grubego i jajnika). RSzM odpowiadał w badanym okresie za 4,3% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet ogółem.

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

W odniesieniu do wskaźników umieralności, RSzM w latach 2005-2015 stanowił ósmą, co do częstości przyczynę śmierci wśród kobiet w Polsce z powodu nowotworów złośliwych, odpowiadając za 4,2% zgonów z tego powodu (po nowotworach złośliwych oskrzela i płuca, sutka, jelita grubego, jajnika, nowotworów złośliwych bez określenia umiejscowienia, trzustki oraz żołądka).

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

Dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) zawierają informacje nt. liczby szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego w Polsce w ostatnich latach. Zgodnie z nimi, w 2017 roku w Polsce zaszczepiono 21 226 osób (z czego 19 961 osób poniżej 20 r.ż.). Z kolei w województwie pomorskim w 2017 roku wykonano 1 688 szczepień, z czego 1 568 u osób poniżej 20 r.ż.

### Cele i efekty programu

Głównym celem programu jest „zwiększenie odporności osobniczej na zakażenia wirusem HPV w populacji docelowej co najmniej 70% dziewcząt i chłopców w wieku 12-14 lat oraz zwiększenie poziomu wiedzy w zakresie zapobiegania chorobom nowotworowym i zakażeniom wywołanym przez wirusy brodawczaka ludzkiego u co najmniej 70% populacji chłopców i dziewcząt w wieku 12 -14 lat w latach 2019-2021 w Gdańsku”. Należy zaznaczyć, że zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, cel główny programu w zakresie profilaktyki HPV powinien być rozpatrywany w perspektywie długofalowej.

W projekcie wskazano również 4 cele szczegółowe:

- (1) zwiększenie liczby szczepionych dziewcząt i chłopców w latach 2019-2021 w Gdańsku powyżej 70% populacji 12-latków;
- (2) wzrost akceptowalności (i wykonalności) szczepień przez rodziców dla populacji docelowej u co najmniej 70% 12- latków w latach 2019-2021 w Gdańsku;
- (3) zwiększenie świadomości u 70% rodziców/ opiekunów prawnych młodzieży w wieku 12 lat w zakresie ryzykownych zachowań i możliwej profilaktyki HPV w latach 2019-2021 w Gdańsku;
- (4) zwiększenia świadomości u 70% rodziców/ opiekunów prawnych młodzieży w wieku 12 lat o konieczności wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy (cytologia), zarówno u opiekunek/ matek, jak i w przyszłości u dziewcząt poddanych szczepieniu;

Ponadto zwrócono uwagę na fakt, że długofalowym celem jest zmniejszenie umieralności z powodu RSzM oraz zachorowalności na choroby spowodowanej wirusem HPV, lecz nie jest on możliwy do osiągnięcia w trakcie trwania programu.

Powyższe cele należy uznać za zgodne z zasadą SMART oraz wytycznymi (Fundacja MSD 2015).

W ocenianym projekcie przedstawiono również mierniki efektywności:

- Do pierwszej części celu głównego oraz celu szczegółowego nr 1 można odnieść miernik w postaci: „liczby zaszczepionych dziewcząt i chłopców pełnym i niepełnym schematem szczepień”;
- Do pomiaru stopnia realizacji drugiej części celu głównego oraz celu szczegółowego nr 3 można zastosować wskaźnik „poziomu wiedzy wśród uczestników programu w zakresie opisywanego problemu zdrowotnego (ankiety przed i po udziale w programie)”;
- Do celu szczegółowego nr 2 można odnieść miernik w postaci „odsetka zgód i odmów rodziców/opiekunów prawnych na szczepienie w porównaniu z liczbą osób w populacji docelowej”.

Ponadto przedstawiono mierniki w postaci: „liczby dziewcząt i chłopców niezaszczepionych z powodu przeciwwskazań lekarskich” oraz „monitorowania (wieloletniego) zachorowalności i umieralności na RSzM”. Brak jest miernika bezpośrednio odnoszącego się do 4 celu szczegółowego, co należy uzupełnić.

W przypadku programów szczepiennych istotne jest, aby mierniki efektywności odnosiły się do zachorowalności na wskazaną chorobę oraz występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku przedmiotowego programu rzeczywisty wymiar jego efektów znany będzie dopiero po długim czasie od zastosowania szczepionki.

### Populacja docelowa

Populację docelową projektu w zakresie szczepień przeciwko HPV stanowią dzieci zamieszkałe na terenie miasta Gdańsk w wieku 12 lat. Działaniami z zakresu edukacji zostaną objęte dzieci z powyższej grupy docelowej oraz ich rodzice/opiekunowie prawni. Ponadto w projekcie wskazano na możliwość zaszczepienia w 2019 roku, dodatkowo dzieci w wieku 13 oraz 14 lat.

Wg. danych przedstawionych w projekcie wynika, że populacja każdego rocznika objętego programem należy szacować na około 4200 osób.

Według danych pochodzących z Głównego Urzędu Statystycznego, populacja docelowa w 2019 roku obejmie 12 649 osób (4 522 dzieci w wieku 12 lat, 4 175 dzieci w wieku 13 lat oraz 3 952 dzieci w wieku 14 lat), w 2020 r. – 4 814 osób, w 2021 r. – 4 938 osób.

Zgodnie z oszacowanym budżetem, program zakłada objęcie szczepieniami 3 000 osób rocznie, co stanowi 24% populacji z 2019 roku, 62% w 2020 oraz 61% w 2021 roku. Warto zauważyć, że odsetki te są niższe niż te założone w celach programu, czyli powyżej 70% populacji docelowej.

W programie założono również, że w 2019 roku, liczba dzieci włączonych do programu w wieku 13 i 14 lat wyniesie około 1000 dzieci.

Jako kryteria kwalifikacji do udziału w programie, oprócz odpowiedniego wieku i zamieszkanie na terenie miasta Gdańsk, wskazano obowiązek rozliczania się rodziców z podatków w jednym z urzędów skarbowych w Gdańsku, pisemna zgoda rodziców lub opiekunów prawnych oraz pozytywne przejście kwalifikacji lekarskiej.

Wybór powyższej populacji docelowej koresponduje z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przedmiotowym zakresie.

#### Interwencja

W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie akcji informacyjno-edukacyjną oraz realizację szczepień przeciwko HPV przy użyciu szczepionki 4-walentnej.

W projekcie w sposób bardzo ogólny opisano działania edukacyjne wskazując, że mają być one prowadzone wśród dzieci i ich rodziców/opiekunów prawnych w trakcie szczepienia. Informacje przekazywane uczestnikom będą dotyczyć tematyki roli szczepień ochronnych oraz badań profilaktycznych (cytologii). Ponadto materiały informacyjne mają zostać przekazane do gdańskich szkół podstawowych w celu przeprowadzenia działań edukacyjnych i przekazania ich rodzicom 12-latków. Do projektu nie załączono dokładnej treści opisywanych materiałów.

Należy wskazać zakres, formę, czas trwania, liczebność grup, liczbę i częstość spotkań oraz osobę odpowiedzialną za prowadzenie edukacji. Dodatkowo warto rozważyć uwzględnienie dodatkowej edukacji prowadzonej podczas wizyty kwalifikacyjnej.

Warto zauważyć, że w opiniach ekspertów klinicznych zwrócono uwagę na zasadność realizacji kampanii informacyjno-edukacyjnych dot. problematyki HPV, skierowanych do rodziców/opiekunów prawnych dziewcząt i chłopców objętych szczepieniami oraz młodzieży szkolnej. Również w odnalezionych rekomendacjach klinicznych wskazuje się, że działania informacyjne/edukacyjne ukierunkowane na podnoszenie świadomości społeczeństwa stanowią istotny element strategii w zakresie profilaktyki zakażeń HPV (WHO 2017, Bailey 2016, Fundacja MSD 2015, SIA/SIAMS/SIU 2013).

Podanie szczepionki, poprzedzone ma zostać badaniem lekarskim w celu wykluczenia występowania przeciwwskazań. Jest to działanie zbieżne z zaleceniami ekspertów oraz wytycznymi, którzy wskazują, że przeprowadzenie kwalifikacji obejmującej wywiad, badanie przedmiotowe oraz w rzadkich przypadkach – badanie dodatkowe jest warunkiem prawidłowego wykonania szczepienia.

Z uwagi na możliwość dodatkowego włączenia dzieci w wieku 14 lat, należy zwrócić uwagę na dawkowanie podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego podawanej szczepionki, które jest zależne od wieku.

Zarówno dobór preparatu szczepionkowego jak i dawkowanie, są zgodne z odnalezionymi wytycznymi. Realizacja szczepień przeciwko HPV zalecana jest m.in. w populacji w wieku 9-14 lat (AGDoH 2018, ASCO 2017, WHO 2017, ACSt/NACI 2016, ACIP 2016). W odniesieniu do rodzaju preparatu szczepionkowego, w populacji zarówno dziewcząt jak i chłopców, zaleca się stosowanie preparatów 4- lub 9-walentnych (WHO 2017, ACSt/NACI 2016, ACS 2016). W najnowszych rekomendacjach AGDoH (2018) zaleca się szczepienia przeciwko HPV wśród osób w wieku 9-18 lat przy użyciu preparatu 9-

walentnego. Szczepionka 9-walentna była również najczęściej wskazywana przez ekspertów klinicznych, ze względu na najszersze spektrum działania.

Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2019 r. (PSO), szczepienia przeciwko HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia. Zgodnie z ww. dokumentem, szczepienia te zaleca się szczególnie „osobom przed inicjacją seksualną”, a więc również w grupie wiekowej przewidzianej w projekcie programu.

#### Monitorowanie i ewaluacja

Ocena zgłaszalności do programu prowadzona będzie na podstawie danych ze sprawozdań realizatorów, informacji o liczbie wykonanych szczepień, tj. list osób, które zostały zaszczepione. W programie założono analizę liczby: osób zakwalifikowanych do programu; osób nie zakwalifikowanych do programu z powodu przeciwwskazań lekarskich wraz z określeniem przyczyn niezakwalifikowania; osób, które w trakcie programu zrezygnowały z udziału wraz z powodami rezygnacji oraz osób, które wzięły udział w działaniach edukacyjnych. Warto wskazać, że najbardziej miarodajnymi wskaźnikami byłyby wartości względne przedstawione w postaci odsetków.

Ocena jakości świadczeń w programie obejmować ma „analizę ankiet satysfakcji przeprowadzonych wśród rodziców/ opiekunów prawnych młodzieży, która została zaszczepiona w ramach programu; anonimowe ankiety (załączniki do umowy) wypełniane będą bezpośrednio po wykonaniu szczepienia, co pozwoli na ocenę stopnia zadowolenia rodziców/ opiekunów”. Wzór ankiety satysfakcji nie został załączony do projektu.

Ewaluacja programu zakłada porównanie stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu, a stanem po jego zakończeniu, z wykorzystaniem wybranych określonych mierników efektywności:

- „poziom wyszczepienia populacji docelowej pełnym schematem - zostanie oceniony na podstawie liczby wykonanych szczepień, tj. list dziewcząt i chłopców, którzy zostali zaszczepieni”;
- „długofalowa zmiana w liczbie zachorowań i zgonów wywołanych wirusem HPV, w tym zgłaszalność mieszkanek Gdańska na badania cytologiczne”;
- „poziom świadomości młodzieży i rodziców w zakresie zapobiegania chorobom nowotworowym i zakażeniom wywołanym przez wirusy brodawczaka ludzkiego przez weryfikację testów przeprowadzanych przed i po zakończeniu działań edukacyjnych”.

W rekomendacjach wskazuje się na zasadność oceny m.in. częstości występowania zakażeń poszczególnymi typami HPV wśród aktywnych seksualnie młodych kobiet na przestrzeni 5-10 lat po zakończeniu realizacji programu (WHO 2017) oraz danych z rejestrów nowotworów złośliwych w zakresie zachorowalności m.in. na RSzM (WHO 2017, ACSt/NACI 2016).

Warto podkreślić, że zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami, w ramach monitorowania realizacji programu, powinno się określić m.in. poziom wyszczepialności w populacji docelowej (Fundacja MSD 2015, ACSt/NACI 2016).

Ewaluacja programu zakłada porównanie stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu, a stanem po jego zakończeniu, z wykorzystaniem wybranych określonych mierników efektywności, co jest prawidłowym podejściem.

#### Warunki realizacji

Projekt zawiera ogólny opis etapów i działań podejmowanych w ramach programu. Przedstawiono ogólne informacje nt. warunków dotyczących personelu, wyposażenia i warunków lokalowych, zatem warto jest uszczegółowić. Realizatorem programu będzie podmiot leczniczy wyłoniony w drodze konkursu ofert, co pozostaje w zgodzie z zapisami ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Zgodnie z treścią projektu, zakończenie udziału w programie możliwe będzie na każdym jego etapie, na życzenie rodziców bądź opiekunów prawnych uczestnika.

Koszt jednostkowy programu oszacowano na około 150 zł i będzie obejmował: lekarskie badanie kwalifikacyjne, wykonanie szczepienia wybraną szczepionką, utylizację odpadów, przekazanie materiałów edukacyjnych, przeprowadzenie ankiety wstępnej i końcowej, prowadzenie i sprawozdanie dokumentacji w programie. Nie przedstawiono wysokości poszczególnych składowych kosztów jednostkowych.

Koszt działań informacyjnych obejmujący przygotowanie, druk i dystrybucję materiałów informacyjnych oraz ankiet został oszacowany na 50 000 zł rocznie. Założono kwotę 25 000 zł rocznie na realizację działań monitorowania i ewaluacji programu.

Całkowity koszt realizacji programu oszacowano na 3 000 000 zł.

Program zostanie sfinansowany z budżetu miasta Gdańsk.

## **Wnioski z oceny technologii medycznej przeprowadzonej przez Agencję**

### Problem zdrowotny

Istnieje ponad 100 typów HPV, które prowadzą do zakażenia w obrębie skóry i błon śluzowych. Zidentyfikowano ok. 40 typów wirusa, które są odpowiedzialne za zakażenia narządów moczowo-płciowych kobiet i mężczyzn. Większość z nich jest relatywnie nieszkodliwych. Typów wysokoonkogennych rozpoznano co najmniej 13. W populacji europejskiej szczególne znaczenie ma 8 typów (16, 18, 31, 33, 35, 45, 56 i 58), przy czym dwa pierwsze typy – 16 i 18 – są odpowiedzialne za aż 73% wszystkich przypadków RSzM. Należy podkreślić, że poza rozwojem RSzM, zakażenia tymi wirusami mogą prowadzić również do innych nowotworów, w tym m.in. odbytu, prącia, sromu, a także jamy ustnej i krtani.

Do głównych czynników ryzyka zakażenia HPV należą: wczesny wiek inicjacji seksualnej, liczba partnerów/partnerek seksualnych, seks analny, współistnienie innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, palenie tytoniu, antykoncepcja hormonalna, osłabienie odporności (np. infekcja HIV czy leki zmniejszające odporność).

Zakażenie przebiega bezobjawowo i ustępuje samoistnie. Do transmisji wirusów HPV odpowiedzialnych za zakażenia narządów moczowo-płciowych dochodzi najczęściej na drodze kontaktu płciowego. Chociaż zdecydowana większość zakażeń ustępuje samoistnie w ciągu roku do dwóch lat, to jedynie u 50-60% kobiet dochodzi do wytworzenia przeciwciał anti-HPV.

Rak Szyjki Macicy (RSzM) jest pierwszym spośród nowotworów występujących u ludzi, którego czynniki ryzyka zidentyfikowano, jako konieczne do jego rozwoju. Są nimi HPV o wysokim potencjale rakotwórczym, przenoszone drogą płciową i wywołujące przewlekłe zakażenie.

Obok zakażenia HPV, do czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy należą m. in.: wiek między 45 a 55 r.ż., liczne porody, niski status socjoekonomiczny, niewłaściwą dietę (ubogą w witaminę C), obecność nowotworu w rodzinie.

Znaczną rolę w przeciwdziałaniu nowotworom szyjki macicy i ograniczaniu zakażeń HPV mają działania profilaktyczne, które mogą obejmować edukację, szczepienia przeciw HPV (profilaktyka pierwotna) oraz badania cytologiczne szyjki macicy (profilaktyka wtórna).

### Alternatywne świadczenia

Obecnie do obrotu na terenie Polski dopuszczone są dwa rodzaje szczepionek: 2-walentna szczepionka Cervarix® (przeciwko zakażeniom HPV typami 16 i 18), oraz 9-walentna szczepionka Gardasil 9® (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). 4-walentna szczepionka Silgard® (przeciwko zakażeniom HPV typami: 6, 11, 16, 18) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wygasało 18.02.2019 r.

Obecnie w Polsce realizowany jest Program Szczepień Ochronnych (PSO), gdzie co roku publikowany jest nowy kalendarz, który obejmuje zarówno szczepienia obowiązkowe (bezpłatne), jak i zalecane (płatne). Szczepienia przeciwko HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.

## Ocena technologii medycznej

### Dowody naukowe

#### *Wpływ szczepień p/HPV na redukcję ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych w populacji kobiet*

Zgodnie z wnioskami pochodzącymi z przeglądu Arbyn 2018 Szczepienia p/HPV chronią przed zmianami przedrakowymi szyjki macicy u młodych dziewcząt i kobiet, które zostały zaszczepione między 15 a 26 r.ż. Efekt ten jest większy dla zmian związanych z HPV-16 i HPV-18 (CIN2+ ze 164/10 tys. do 2/10 tys. kobiet; RR [95%CI] = 0,01 [0,00; 0,05] przy 23 676 uczestniczkach), niż w odniesieniu do zmian spowodowanych jakimkolwiek innym typem HPV. Ochrona jest mniejsza, gdy część populacji jest już zakażona. Niezbędny jest jednak dłuższy okres obserwacji, celem oceny wpływu szczepień p/HPV na rozwój RSzM, a także na ocenę zdarzeń niepożądanych i ewentualnego wpływu na ciążę (Arbyn 2018).

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

#### *Wpływ szczepień p/HPV dziewcząt/chłopców na redukcję ryzyka wystąpienia zakażeń HPV w populacji ogólnej*

W publikacji Harder 2018, stwierdzono, że wysoką efektywnością praktyczną charakteryzowały się szczepienia p/HPV realizowane w grupach mężczyzn przed ekspozycją na HPV. Potwierdza to rekomendacje w zakresie szczepień chłopców przed rozpoczęciem aktywności seksualnej w celu uzyskania optymalnej ochrony przed zakażeniem.

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

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

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

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

### *Bezpieczeństwo*

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania interwencji nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem p/HPV (Arbyn 2018). Nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia NOP w trakcie ciąży – w tym zakresie potrzebne są dalsze badania (Arbyn 2018). Brak jest wystarczających danych co do ryzyka poronienia i urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi w wyniku zaszczepienia p/HPV.

Wyniki metaanalizy Costa 2017 wskazują, że 9-walentna szczepionka p/HPV jest równie bezpieczna w populacji kobiet, co szczepionka 4-walentna. Autorzy zaznaczają jednak, że przełożenie uzyskanych w ramach metaanalizy wyników na inne populacje, np. mężczyzn jest niemożliwe, ze względu na niewielką liczbę włączonych badań przeprowadzanych wyłącznie w populacji kobiet.

Metaanaliza Ogawa 2017 wskazuje, że szczepienia p/HPV charakteryzują się znacząco wyższym ryzykiem wystąpienia NOP w miejscu wkłucia w porównaniu z placebo lub innymi szczepieniami (p/WZW A i B), ale też, że nie ma różnicy w zakresie występowania spodziewanych, miejscowych NOP między szczepionkami 2- i 4-walentnymi. Większość NOP, ustępowała po pewnym czasie.

#### *Efektywność kosztowa*

W państwach o wysokim dochodzie (jak Kanada, Austria) szczepienie p/HPV 9-walentną szczepionką było efektywne kosztowo, jeśli dodatkowy koszt 9-walentnej szczepionki w porównaniu do 4-walentnej był mniejszy niż 23-47\$. Dla państw o niskim/średnim dochodzie (np. Kenia, Uganda), dodatkowy koszt 9-walentnej szczepionki nie mógł przekroczyć 8,4-9,8\$ (Ng 2018). Szczepienie p/HPV chłopców szczepionką 9-walentną jest nieopłacalne, gdy wyszczepialność dziewcząt w ww. zakresie przekracza 75% (Ng 2018).

#### Rekomendacje:

- Australian Government Department of Health (AGDoH 2018);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2017);
- World Health Organization (WHO 2017);
- An Advisory Committee Statement/National Advisory Committee on Immunization (ACSt/NACI 2016);
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP 2016);
- American Cancer Society (ACS 2016);
- niem. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF 2014).

Wśród zalecanych preparatów szczepionkowych w ww. populacjach wymienia się szczepionki 2-, 4- lub 9-walentne w populacji kobiet/dziewcząt oraz 4- i 9-walentne w populacji chłopców/mężczyzn (WHO 2017, ACSt/NACI 2016, ACS 2016). W najnowszych rekomendacjach AGDoH (2018) zaleca się szczepienia przeciwko HPV wśród osób w wieku 9-18 lat przy użyciu preparatu 9-walentnego.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, szczepienia przeciwko HPV można realizować począwszy od 9 r.ż. (AGDoH 2018, ASCO 2017, WHO 2017, ACSt/NACI 2016, ACIP 2016, ACS 2016, AWMF 2014). Większość wytycznych wskazuje na zasadność realizacji szczepień w schemacie 2-dawkowym w populacji osób w wieku 9-14 lat oraz wśród osób powyżej 15 r.ż., które pierwszą dawkę szczepienia otrzymały przed ukończeniem 15 r.ż. Natomiast wśród osób powyżej 15 r.ż., które nie zostały wcześniej zaszczepione, zaleca się realizację 3-dawkowego schematu szczepień (AGDoH 2018, ASCO 2017, WHO 2017, ACSt/NACI 2016, ACIP 2016).

WHO w swoich rekomendacjach wskazuje, że szczepienia przeciwko HPV powinny stanowić część skoordynowanych i kompleksowych strategii w zakresie profilaktyki RSzM i innych nowotworów złośliwych wywoływanych przez HPV. Tego typu strategie, oprócz szczepień, powinny obejmować również działania edukacyjne dotyczące redukcji zachowań zwiększających ryzyko HPV, szkolenia personelu medycznego, działania informacyjne skierowane do kobiet nt. dostępnych form wsparcia oraz zwiększanie dostępu do świadczeń z zakresu badań przesiewowych, leczenia oraz opieki paliatywnej (WHO 2017).

Szczepienia przeciwko HPV stanowią podstawową interwencję profilaktyczną, jednak ich stosowanie nie eliminuje potrzeby realizacji badań przesiewowych w późniejszych okresach życia. Wynika to z faktu, iż istniejące preparaty szczepionkowe nie zapewniają ochrony przed wszystkimi



wysokoonkogennymi typami HPV oraz mają ograniczony wpływ na rozwój chorób u kobiet powyżej wieku kwalifikującego do szczepień (AGDoH 2018, WHO 2017, AWMF 2014, ACSt/NACI 2012).

W polskich wytycznych Fundacji MSD przygotowanych we współpracy m.in. z Polskim Towarzystwem Ginekologicznym oraz Polskim Towarzystwem Ginekologii Onkologicznej w zakresie profilaktyki zakażenia HPV, przedstawiono podstawowe elementy, jakie powinien zawierać ppz realizowany przez samorządy lokalne.

**Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, opiniuję, jak na wstępie.**

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.30.2019 „Program profilaktyki zakażeń wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV) na terenie Gminy Miasta Gdańska na lata 2019 - 2021” realizowany przez: gminę miasta Gdańsk, Warszawa, kwiecień 2019 oraz „Szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) – wspólne podstawy oceny”, grudzień 2018 r. oraz Opinii Rady Przejrzystości nr 123/2019 z dnia 6 maja 2019 roku o projekcie programu „Program profilaktyki zakażeń wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV) na terenie Gminy Miasta Gdańska na lata 2019 – 2021”.