



**Opinia Prezesa**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**nr 95/2019 z dnia 19 lipca 2019 r.**  
**o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Szczepienia**  
**profilaktyczne przeciwko zakażeniom wirusem brodawczaka**  
**ludzkiego (HPV) w Gminie Siechnice w latach 2019-2021”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej „Szczepienia profilaktyczne przeciwko zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w Gminie Siechnice w latach 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.

Cel programowe wymagają przeformułowania zgodnie z zasadą SMART. Dobrze sformułowany cel powinien być: sprecyzowany, mierzalny, osiągalny, istotny i zaplanowany w czasie. Wskazane mierniki efektywności nie spełniają swojej funkcji i nie umożliwiają oceny skutków podejmowanych działań, zatem konieczne jest ich przeformułowanie.

Populacja docelowa została prawidłowo zdefiniowana.

Proponowana interwencja jest zgodna z wytycznymi, a skojarzenie szczepień z edukacją w tym zakresie jest uzasadnioną i zachowującą spójność interwencją.

Projekt wymaga uzupełnienia w zakresie ewaluacji w oparciu o uwagi przedstawione w dalszej części opinii. Należy pamiętać, że monitorowanie i ewaluacja są istotnymi elementami programu, które umożliwiają bieżącą ocenę jego przebiegu oraz określenie wpływu programu na sytuację społeczną i zdrowotną w perspektywie wieloletniej.

Budżet programu należy uzupełnić o wysokość kosztów raportowania/monitorowania działań oraz ewaluacji programu.

**Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej dotyczący profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w gminie Siechnice. Budżet zaplanowany na realizację programu wynosi 262 400 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 z późn. zm.), 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 opis czynników ryzyka rozwoju raka szyjki macicy oraz model jego powstawania. Wymieniono typy „wysokiego ryzyka” wirusa HPV. Odniesiono się do drogi szerzenia wirusa oraz podkreślono znaczenie profilaktyki. Projekt zawiera również opis danych epidemiologicznych w zakresie liczby zachorowań i zgonów z powodu RSzM w Polsce. W projekcie programu nie odniesiono się do danych lokalnych i map potrzeb zdrowotnych.

Zgodnie z MPZ w zakresie onkologii dla woj. dolnośląskiego standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności na raka szyjki macicy w latach 2010-2012 w omawianym województwie wynosił ok. 22,25/100 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 dolnośląskim w 2017 roku wykonano 3 389 szczepień, z czego 3 289 u osób poniżej 20 r.ż.

### Cele i efekty programu

Głównym celem programu jest „zwiększenie dostępności do profilaktyki pierwotnej w zakresie szczepień przeciw zakażeniom brodawczaka ludzkiego HPV u minimum 30% populacji dziewcząt zamieszkałych w Gminie Siechnice w trakcie trwania programu”. Należy zaznaczyć, że zgodnie

z opiniami ekspertów klinicznych, cel główny programu w zakresie profilaktyki HPV powinien być rozpatrywany w perspektywie długofalowej. Do celów najczęściej wskazywanych w opiniach należało „zmniejszenie liczby zachorowań/częstości występowania RSzM, stanów przedrakowych oraz zakażeń spowodowanych HPV”. Podobnie w polskich wytycznych jako cele główne dla programów profilaktyki zakażeń HPV wskazywano „zmniejszenie zapadalności na choroby wywoływane przez HPV” oraz „zmniejszenie umieralności z powodu HPV i innych nowotworów zależnych od HPV” (Fundacja MSD 2015).

W projekcie wskazano również 4 cele szczegółowe:

- (1) „zwiększenia populacji zaszczepionej przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego w trakcie trwania programu - minimum 30% populacji dziewcząt zamieszkałych w Gminie Siechnice”;
- (2) „popularyzacji szczepień przeciwko zakażeniu brodawczaka ludzkiego (HPV) jako elementu pierwotnej profilaktyki nowotworu szyjki macicy”;
- (3) „popularyzacji wiedzy o konieczności wykonywania regularnych badań cytologicznych jako wtórnej profilaktyki nowotworu szyjki macicy”;
- (4) „upowszechniania wiedzy wśród młodzieży oraz ich rodziców w zakresie zakażeń HPV”.

W treści programu nie podano aktualnych danych lokalnych dotyczących wszczepialności, które mogłyby stanowić dane wyjściowe do oceny realizacji pierwszego celu szczegółowego. Cele szczegółowe 1 i 2 nie odnoszą się do efektu zdrowotnego. Ponadto cele szczegółowe 2, 3 i 4 zostały sformułowane w postaci działań, a nie efektu jaki planuje się osiągnąć w ramach planowanych działań.

Cele programowe wymagają przekonstruowania, zgodnie z regułą SMART, według której cel powinien być konkretny, mierzalny, osiągalny, realny i określony w czasie. Przy definiowaniu celów należy pamiętać, że cel główny powinien być wyraźnie zdefiniowany i precyzyjnie wytyczony w odniesieniu do planowanego czasu, a jego osiągnięcie stanowić powinno potwierdzenie skuteczności zaplanowanych działań. Natomiast przy formułowaniu założeń szczegółowych należy pamiętać, że stanowią one uzupełnienie celu głównego, a ich osiągnięcie jest warunkiem osiągnięcia celu nadrzędnego.

W projekcie programu zaproponowano 6 mierników efektywności, jednak żaden z nich nie spełnia swojej funkcji i nie umożliwia obiektywnej oraz precyzyjnej oceny stopnia realizacji założonych celów. Wskazane mierniki mogą zostać wykorzystane w ocenie zgłaszalności do programu lub w ocenie jakości udzielanych świadczeń.

Przy formułowaniu mierników należy pamiętać, aby pozwoliły one na ocenę efektów programu, zaś wartości wskaźników były określane przed i po realizacji programu, ponieważ dopiero zmiana w zakresie tych wartości stanowi o wadze uzyskanego efektu programu. Tworzenie mierników, powinno zaczynać się od określenia stanu istniejącego, opisanie spodziewanego efektu po wdrożeniu interwencji oraz wskazania sposobu pomiaru zmiany. Następnie miernik powinien zostać dopasowany do odpowiedniego celu.

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 dziewczynki w wieku 13-15 lat. Działaniami z zakresu edukacji zostaną objęci chłopcy z powyższej grupy wiekowej oraz ich rodzice/opiekunowie prawni.

Według danych przedstawionych w projekcie wynika, że populacja docelowa w latach 2019-2021 obejmie odpowiednio 338, 133 i 133 dziewczynki. Powyższe dane są zgodne z danymi Głównego Urzędu Statystycznego.

Program zakłada objęcie szczepieniami 100% populacji docelowej.

W treści projektu programu nie odniesiono się do liczebności populacji dzieci i rodziców biorących udział w działaniach edukacyjnych, co należy uzupełnić.

Jako kryteria kwalifikacji do udziału w programie, oprócz odpowiedniego wieku i miejsca i zamieszkania na terenie gminy Siechnice, wskazano pisemną zgodę rodziców/opiekunów dziecka na szczepienia oraz brak przeciwwskazań lekarskich.

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

#### Interwencja

W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie akcji edukacyjnej oraz realizację szczepień przeciwko HPV.

Program zakłada przeprowadzenie spotkań informacyjno-edukacyjnych dla dziewcząt, chłopców i rodziców/opiekunów prawnych z udziałem lekarza, na których zostanie przekazana wiedza w zakresie zapobiegania nowotworom szyjki macicy i innym chorobom wywołanym przez wirus brodawczaka ludzkiego HPV z uwzględnieniem informacji o potrzebie wykonywania regularnych cytologicznych badań profilaktycznych, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami po zakończonym programie szczepień wśród populacji.

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. 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.

Projekt zakłada, że w ramach programu zostanie zastosowana szczepionka *Cervarix*<sup>®</sup>. Zaproponowany schemat szczepień jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego.

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

W treści projektu odniesiono się do jego monitorowania i ewaluacji. Należy zaznaczyć, że monitorowanie jest procesem zbierania danych o realizacji programów polityki zdrowotnej i służy kontrolowaniu ich przebiegu i postępów. Proces ten uzasadnia modyfikacje, które wspierają realizację celów programu. Ewaluacja jest natomiast analizą danych z programu polityki zdrowotnej, realizowaną w celu oceny efektów prowadzonych działań.

Ocena zgłaszalności do programu prowadzona będzie na podstawie analizy wskaźników: „liczba dziewcząt spełniających kryteria uczestnictwa w programie”, „liczba dziewcząt zaszczepionych

z podziałem na roczniki oraz na podane dawki szczepionki”, „liczba dziewcząt z podziałem na roczniki, których nie zaszczepiono z powodu przeciwwskazań zdrowotnych wraz ze wskazaniem przyczyn niezakwalifikowania”, „liczba dziewcząt z podziałem na roczniki, których nie zaszczepiono ze względu na brak zgody rodziców”, „liczba dziewcząt z podziałem na roczniki, która w trakcie programu zrezygnowała z udziału, nie przyjmując pełnego cyklu szczepień”, „liczba osób z podziałem na roczniki, która wzięła udział w działaniach edukacyjnych”.

Ocena jakości świadczeń ma odbywać się na podstawie analizy anonimowych ankiet wypełnianych przez uczestników programu, co jest działaniem poprawnym. Warto również rozważyć możliwość zgłaszania ewentualnych uwag dotyczących realizacji programu.

Uzupełnienia wymaga ocena efektywności. Proces ewaluacji jest analizą danych, realizowaną w celu oceny efektów prowadzonych działań. W przypadku przedmiotowego programu ewaluacja na uwzględniać ocenę zgłaszalności do programu oraz ocenę jakości świadczeń. Ten element programu powinien uwzględniać w ocenie takie czynniki jak: poziom wyszczepialności (monitorowane w ramach programu), chorobowość i zapadalność na raka szyjki macicy i choroby związane z HPV. Warto dodać, że w ewaluacji zasadna jest również ocena zmiany poziomu wiedzy uczestników edukacji a także zgłoszeń kobiet na badania cytologiczne, co może być wynikiem prowadzenia działań edukacyjnych.

Dodatkowo 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).

#### Warunki realizacji

Realizatora programu ma zostać wybrany w drodze konkursu ofert, co pozostaje w zgodzie z zapisami ustawowymi. Zgodnie z treścią projektu, zakończenie udziału w programie możliwe będzie na każdym jego etapie, na życzenie rodziców bądź opiekunów prawnych uczestnika.

Program zakłada przeprowadzenie kampanii informacyjnej prowadzonej za pośrednictwem lokalnych mediów i szkół.

Całkowity koszt programu oszacowany został na 262 400 zł. Roczny koszt realizacji programu w 2019 r. zaplanowano na 88 400 zł, w 2020 r. – 120 800 zł, a w 2021 r. – 53 200 zł. Koszt jednostkowy został oszacowany na 200 zł. Nie uwzględniono kosztów przeprowadzenia monitorowania i ewaluacji, co wymaga uzupełnienia.

Program sfinansowany ma zostać z budżetu gminy Siechnice.

#### **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

kontakty płciowe. Chociaż zdecydowana większość zakażeń ustępuje samoistnie w ciągu roku do dwóch lat, to jedynie u 50-60% kobiet dochodzi do wytworzenia przeciwciał anty-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-walentnej szczepionce Silgard® (przeciwko zakażeniom HPV typami: 6, 11, 16, 18) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydało 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 wywołanych jest przez infekcję HPV-16, szczepionka 2-walentna p/HPV może chronić przed występowaniem zmian CIN-2-3 oraz RSzM wywołanych 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).

Odnalezione modele prognostyczne wskazują, że szczepienia p/HPV będą mieć istotne znaczenie dla nabycia odporności populacyjnej, prowadzące do znacznego i długotrwałego zmniejszenia zakażeń p/HPV i powiązanych z nimi chorób u nieodpornionych 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 pełni 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 strategię, 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 późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.74.2019 „Szczepienia profilaktyczne przeciwko zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w Gminie Siechnice w latach 2019-2021” realizowany przez: Gminę Siechnice, data ukończenia raportu: czerwiec 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) – wspólne podstawy oceny” z grudnia 2018 r. oraz Opinii Rady Przejrzystości nr 205/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku o projekcie programu „Szczepienia profilaktyczne przeciwko zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w Gminie Siechnice w latach 2019-2021”.