



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Profilaktyka zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)

Raport w sprawie zalecanych technologii medycznych,
działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej
oraz warunków realizacji tych programów
(art. 48aa ust. 1 Ustawy)

Raport nr: OT.434.2.2024

Warszawa, kwiecień 2024

Kluczowe wnioski wynikające z aktualizacji Raportu (OT.423.2.2019)

Problem decyzyjny

Zgodnie z art. 48aa Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, z własnej inicjatywy lub z inicjatywy Ministra właściwego do spraw zdrowia, dokonuje okresowej weryfikacji założeń zgromadzonych projektów PPZ i na podstawie wskazanej weryfikacji przygotowuje raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach PPZ oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego. Rada Przejrzystości na podstawie ww. raportu, wydaje opinię w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego. Następnie Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wydaje rekomendację w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego. Minister właściwy do spraw zdrowia może zlecić Prezesowi Agencji opracowanie i wydanie rekomendacji, dotyczącej danej choroby lub danego problemu zdrowotnego. Zgodnie z art. 48aa ust. 8 rekomendacje, o których mowa powyżej, podlegają aktualizacji nie rzadziej niż co 5 lat.

Niniejszy dokument stanowi aktualizację raportu OT.423.2.2019 w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach PPZ oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) i został opracowany w celu przygotowania aktualizacji rekomendacji 2/2019 zgodnie z art. 48aa ust. 8. Ustawy.

Poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych wniosków wynikających z pierwotnej wersji raportu i z przedmiotowej aktualizacji (Tabela 1).

Tabela 1. Zestawienie najważniejszych wniosków wynikających z wyjściowej wersji raportu (OT.423.2.2019) oraz z jego aktualizacji

Rozdział	Wyjściowa wersja raportu (2019 r.)	Aktualizacja raportu (2024 r.)
Epidemiologia	<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia HPV w Polsce: brak informacji. • RSzM w Polsce – KRN 2010-2016: <ul style="list-style-type: none"> ○ 7 co do częstości nowotwór złośliwy u kobiet (4,1% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet ogółem), najwyższe standaryzowane wskaźniki zachorowań w woj. pomorskim, lubuskim i warmińsko-mazurskim; ○ 8 co do częstości przyczyna zgonów na raka u kobiet, najwyższe standaryzowane wskaźniki śmiertelności w woj. lubuskim, warmińsko-mazurskim i pomorskim. • Poziom wyszczepialności p/HPV w Polsce u kobiet do 19 r.ż. w latach 2015-2017: 1-1,5% (NIZP-PZH i GUS). 	<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia HPV16 i HPV18 w Polsce: ICO/IARC 2015: <ul style="list-style-type: none"> ○ ok. 3,4% kobiet bez stwierdzonych patologii w szyjce macicy; ○ 88,1% kobiet ze zdiagnozowanym RSzM (HPV16 – 62,8%, HPV18 – 25,3%). • RSzM w Polsce w 2021: <ul style="list-style-type: none"> ○ zachorowalność ESP2013: 10,4/100 tys. (N=2 160), najwyższy wskaźnik w woj. świętokrzyskim (13,3/100 tys.), warmińsko-mazurskim (12,8/100 tys.) oraz pomorskim (12,5/100 tys.); ○ śmiertelność ESP2013: 3,5/100 tys. (N=1 361), najwyższy wskaźnik w woj. opolskim (8,1/100 tys.), podlaskim (8,0/100 tys.) oraz pomorskim (7,3/100 tys.). • Poziom wyszczepialności p/HPV w Polsce u kobiet do 19 r.ż. w latach 2019-2022: 0,91-2% (NIZP PZH-PIB i GUS). • Wyszczepialność w ramach powszechnego programu szczepień p/HPV (okres od 01.06.2023 do 15.11.2023 r., osoby w wieku 12-13 lat): dziewczęta: 20,37%, chłopcy: 11,19%.

<p>Postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych</p>	<p>Brak finansowania szczepień p/HPV ze środków publicznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 2-walentna szczepionka p/HPV znajduje się na liście leków przysługujących bezpłatnie osobom do ukończenia 18 r.ż. Osobom powyżej 18 r.ż. przysługuje 50% refundacja. • Realizowany jest powszechny program szczepień p/HPV, w ramach którego bezpłatne szczepienia przy użyciu szczepionki 2- lub 9-walentnej oferowane są populacji dziewcząt i chłopców od ukończenia 11 r.ż. do ukończenia 14 r.ż. w schemacie 2-dawkowym.
<p>Opinie ekspertów klinicznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Szczepienia p/HPV (najlepiej z użyciem preparatu 9-walentnego) są interwencją zalecaną. • Cel główny szczepień powinien być rozpatrywany w perspektywie długofalowej i powinien dotyczyć zmniejszenia liczby zachorowań/częstości występowania RSzM, stanów przedrakowych oraz zakażeń spowodowanych HPV. • Ponadto cele PPZ powinny dotyczyć zwiększenia świadomości społecznej w zakresie czynników ryzyka zachorowań na RSzM, profilaktyki i diagnostyki oraz zwiększenia wiedzy personelu medycznego nt. zakażeń HPV i ich związku z RSzM. • Populacja PPZ powinna w pierwszej kolejności obejmować młode dziewczęta przed inicjacją seksualną (11-15 lat), a następnie chłopcy między 9 a 15 r.ż. • Inne interwencje w ramach PPZ powinny obejmować: kampanie informacyjno-edukacyjne skierowane do rodziców/opiekunów i szeroko zakrojoną edukację społeczną. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eksperci nie byli zgodni co do zasadności dalszej realizacji PPZ z zakresu profilaktyki zakażeń HPV w świetle zmian w zakresie finansowania bezpłatnych szczepień przez MZ. Jeden z nich wskazał na możliwość prowadzenia programu ze środków NFZ przez poradnie pediatriczne. • Zasadne jest finansowanie w ramach PPZ jedynie działań mających na celu zwiększanie zgłaszalności do szczepień p/HPV, lub realizacja tzw. szczepień wychwytyjących w grupach wiekowych nieobjętych powszechnym programem szczepień p/HPV i refundacją, tj. osób w wieku 14-18 lat z użyciem 9vHPV. • Działania edukacyjne powinny być kierowane do personelu POZ, nauczycieli szkół podstawowych, lokalnych koordynatorów programów oraz rodziców. • Zaleca się realizację szczepień w szkołach i wpisanie zajęć z zakresu ochrony zdrowia do programu nauczania szkół podstawowych. • Cele PPZ powinny obejmować dążenie do zaszczepienia co najmniej 70% populacji docelowej.
<p>Rekomendacje i wytyczne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się rutynowe szczepienia p/HPV u dziewcząt i chłopców między 9 a 14 r.ż., a także u osób z obniżoną odpornością i w populacji MSM. • Nie zaleca się szczepień u kobiet w ciąży. • Istotne jest osiąganie wysokiego poziomu wyszczepialności w populacjach docelowych. • Jako istotny element strategii w zakresie profilaktyki zakażeń HPV wskazuje się działania informacyjne/edukacyjne ukierunkowane na podnoszenie świadomości społeczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie odnalezione rekomendacje towarzystw naukowych pozostają zgodne w zakresie zasadności realizacji szczepień ochronnych p/HPV. • Wiek populacji docelowej wskazywanych w rekomendacjach stanowią dzieci między 11 a 12 r.ż. lub między 12 a 13 r.ż., z czego szczepienia można realizować od 9 r.ż. do 26 r.ż. • Najczęściej wskazywaną szczepionką p/HPV jest szczepionka 9-walentna. • Preparat 2-walentny rekomendowany jest jedynie w populacji dziewcząt. • Zaleca się realizację działań edukacyjnych skierowanych do populacji docelowej szczepień oraz rodziców/opiekunów.

<p>Skuteczność kliniczna</p>	<p><u>Wpływ szczepień p/HPV na redukcję ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych u kobiet</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla zaobserwowania bezpośredniego wpływu szczepienia p/HPV na zachorowania na nowotwory jak RSzM wymagany jest wyraźnie dłuższy okres obserwacji. • Szczepionka p/HPV skutecznie zmniejsza ryzyko rozwinięcia się zmian CIN+. • Zapewniana przez szczepionkę ochrona ma wyższą efektywność w grupie osób, które wcześniej nie były zainfekowane HPV. 	<p><u>Wpływ szczepień p/HPV na redukcję ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych u kobiet</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepienia p/HPV w porównaniu z placebo redukują ryzyko wystąpienia zmian CIN2+.
	<p><u>Wpływ szczepień p/HPV na redukcję występowania zakażeń HPV w populacji ogólnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepienie wpływa pozytywnie na redukcję zakażeń HPV w populacji ogólnej. 	<p><u>Wpływ szczepień p/HPV na redukcję wystąpienia zakażeń HPV w populacji ogólnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykazano istotny klinicznie wpływ szczepień 2vHPV na redukcję ryzyka uporczywego zakażenia HPV 16, 18 oraz 31 w populacji ogólnej kobiet. • Metaanaliza sieciowa wykazała wysoką skuteczność szczepionki 9vHPV w zapobieganiu zakażeniom HPV genotypami 16, 18, 31, 33, 52 i 58 wykazując istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zakażenia tymi genotypami względem placebo o odpowiednio 98, 91, 92, 99, 98 i 93%. • Ponadto, realizacja programów szczepień preparatem 2vHPV w populacji dziewcząt, w perspektywie 1-4 lat od ich wdrożenia wpłynęły na redukcję ryzyka wystąpienia zakażeń HPV 16 i 18 i kłykcin kończystych w populacji dziewcząt między 15 a 19 r.ż. Efekt ten zaobserwowano w tej grupie również 5-8 lat od wprowadzenia programów, a ponadto w tym okresie wykazano również redukcję ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ zakażeń HPV 16/18 w populacji kobiet między 20 a 24 r.ż. oraz ○ kłykcin kończystych u chłopców między 15 a 19 r.ż. i kobiet między 20 a 24 r.ż.
<p><u>Wpływ edukacji zdrowotnej na poziom wyszczepialności oraz świadomość populacji docelowej szczepień oraz rodziców i opiekunów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edukacja zdrowotna w przypadku szczepienia p/HPV pełni istotną rolę w zwiększaniu poziomu wyszczepialności, jednak brak jest silnych dowodów pozwalających na wskazanie specyficznej interwencji edukacyjnej, którą można zarekomendować do powszechnej implementacji. • Wykazano, że szkolne programy szczepionkowe mają pozytywny wpływ na wzrost wyszczepialności. • Jednym z zalecanych działań jest umożliwienie dostępu do wiarygodnych źródeł informacji. • Jedną ze skutecznych form jest prezentowanie w czasie wizyty lekarskiej na tablecie krótkiego filmu informacyjnego, w którym przedstawione są treści zachęcające do szczepienia przeciw HPV. • Na samą decyzję o zaszczepieniu wpływają także informacje i zachęty ze strony personelu medycznego. • Działaniem podnoszącym poziom wyszczepialności wszystkimi wymaganymi dla ukończenia cyklu dawkami, lecz w umiarkowanym stopniu powiązanim z edukacją, jest przypominanie o nadchodzącym terminie szczepienia. 	<p><u>Wpływ edukacji zdrowotnej na poziom wyszczepialności oraz świadomość populacji docelowej szczepień oraz rodziców i opiekunów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Istotny wpływ na poziom wyszczepialności p/HPV uzyskano w wyniku wdrożenia interwencji edukacyjnych obejmujących działania takie jak: <ul style="list-style-type: none"> ○ strategie informacyjne, mające na celu zwiększenie poziomu wiedzy nt. szczepień p/HPV (np. ćwiczenia, audyty i informacje zwrotne, filmy edukacyjne, broszury, strony internetowe zawierające informacje dostosowane do wyjściowego poziomu wiedzy uczestników), ○ strategie behawioralne (w tym broszury i filmy edukacyjne ukierunkowane na wsparcie w podejmowaniu decyzji, interwencje korzystające z alertów systemowych lub podpowiedzi dla pacjentów i interwencje mające na celu zmianę zachowań). • Przypomnienia cyfrowe (w formie np. SMS, e-mail, wiadomości głosowych lub w ramach elektronicznej dokumentacji medycznej) 	

		<p>kierowane zarówno do rodziców, czy osób kwalifikujących się do szczepień, jak i do personelu medycznego istotnie statystycznie wpływały na prawdopodobieństwo ukończenia pełnego cyklu szczepień p/HPV.</p>
<p>Bezpieczeństwo szczepień</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem p/HPV. Nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia NOP w trakcie ciąży. 9-walentna szczepionka p/HPV jest równie bezpieczna w populacji kobiet, co szczepionka 4-walentna. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych mających związek ze szczepieniem była podobna w grupie badanej i grupie kontrolnej (placebo). Do najczęstszych NOP zalicza się odczyny miejscowe w miejscu podania szczepienia oraz objawy ogólnoustrojowe (ból stawów, ból głowy, gorączka). 	<ul style="list-style-type: none"> Szczepienia są bezpieczne i nie prowadzą do wystąpienia poważnych działań niepożądanych takich jak np. zespół Guillaina-Barrégo, przedwczesna niewydolność jajników, zespół wielobjawowego bólu miejscowego czy posturalna tachykardia osteostatyca. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi są reakcje w miejscu wkłucia i reakcje ogólnoustrojowe, które są raczej łagodne, krótkotrwałe i ustępują samoistnie.
<p>Efektywność kosztowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> W państwach o wysokim dochodzie (jak Kanada, Austria) szczepienie p/HPV 9-walentną szczepionką było efektywne kosztowo. Szczepienie p/HPV chłopców szczepionką 9-walentną jest nieopłacalne, gdy wyszczepialność dziewcząt w ww. zakresie przekracza 75%. Uwzględnienie populacji niezależnie od płci w ramach szczepień p/HPV, a tym samym zwrócenie uwagi na wszystkie możliwe choroby powodowane HPV może znacząco wpłynąć na zmniejszenie wartości ICER. Stwierdzono efektywność kosztową włączenia chłopców do powszechnych programów szczepień p/HPV. W kilku badaniach wykazano, że włączenie chłopców do programu szczepień p/HPV skierowanego wyłącznie do nastoletnich dziewcząt nie było efektywne kosztowo. Rozszerzenie programów szczepień p/HPV o populację chłopców może być opłacalne w przyszłości, o ile zostanie zredukowany koszt dostępnych szczepionek a pokrycie szczepieniami populacji dziewcząt nie wzrośnie. 	<ul style="list-style-type: none"> Realizacja szczepień ochronnych p/HPV z wykorzystaniem preparatów 2vHPV lub 9vHPV u dzieci między 9 a 14 r.ż. może okazać się kosztowo efektywna, choć wartość wskaźnika ICER może wahać się między \$23 000 a \$31 000. Poszerzenie programów szczepień p/HPV o populację mężczyzn może być kosztowo efektywne. Wartości ICER w tym przypadku wahają się między €11 596/QALY (dla 2vHPV) do nawet €53 244/QALY (dla 9vHPV). Efektywność kosztową w odniesieniu do zwiększania zgłaszalności do programów szczepień wykazano w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> przypomnień o zbliżającym się terminie szczepienia, wysyłanych za pośrednictwem wiadomości multimedialnych do dzieci – ICER= US\$13 183/QALY, szczepień wykonywanych w szkołach – ICER= US\$14 871/QALY, prowadzenia działań edukacyjnych ukierunkowanych na podnoszenie jakości świadczeń udzielanych przez lekarzy – ICER= US\$1 538/QALY.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu z 2019 r.

Zastosowane skróty:

2vHPV	dwuwalentna szczepionka przeciwko HPV
4vHPV	czterowalentna szczepionka przeciwko HPV
9vHPV	dziewięciowalentna szczepionka przeciwko HPV
AAFP	ang. <i>American Academy of Family Physicians</i>
ACIP	ang. <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
ACOG	ang. <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i>
ACSt	ang. <i>Advisory Committee Statement</i>
ADEM	ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, ang. <i>acute disseminated encephalomyelitis</i>
AGDoH	ang. <i>Australian Government Department of Health</i>
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aHR	skorygowany hazard względny, ang. <i>adjusted hazard ratio</i>
ANSM	fr. <i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé</i>
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AS04	ang. <i>Adjuvant System 04</i>
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASC-US	atypowe komórki płaskonabłonkowe o nieokreślonym znaczeniu, ang. <i>atypical squamous cells of undetermined significance</i>
AWMF	niem. <i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>
BASIW	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych
BNI	krótki wywiad negocjacyjny, ang. <i>brief negotiated interviewing</i>
BWM	Biuro Współpracy Zagranicznej
CCS	ang. <i>Canadian Cancer Society</i>
CDC	ang. <i>Centre for Disease Prevention and Control</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności, ang. <i>confidence interval</i>
CIC	ang. <i>Canadian Immunization Committee</i>
CIN	śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy, ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia</i>
CMS	ang. <i>Centers for Medicare & Medicaid Services</i>
CNAMTS	fr. <i>Caisse nationale de l'Assurance Maladie des travailleurs salariés</i>
COVID-19	ang. <i>coronavirus disease 2019</i>
CPAC	ang. <i>Canadian Partnership Against Cancer</i>
CRPS	zespół wieloobjawowego bólu miejscowego, ang. <i>complex regional pain syndrome</i>
DALYs	lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. <i>disability adjusted life-years</i>
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe, ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>

Dz. U.	Dziennik Ustaw
ECDC	ang. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ECO	ang. <i>European Cancer Organisation</i>
EFC	ang. <i>European Federation for Colposcopy</i>
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków, ang. <i>European Medicines Agency</i>
ESGO	ang. <i>European Society of Gynecologic Oncology</i>
ESP2013	współczynnik standaryzowany względem populacji europejskiej z 2013 r.
EUROSTAT	Europejski Urząd Statystyczny, ang. <i>European Statistical Office</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków, ang. <i>Food and Drug Administration</i>
FIGO	Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa, ang. <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
GACVS	ang. <i>The Global Advisory Committee for Vaccine Safety</i>
G-BA	niem. <i>der Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GBD	ang. <i>Global Burden of Disease</i>
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HCN	ang. <i>Health Council of the Netherland</i>
HG-CIN	środnabłonkowa neoplazja szyjki macicy dużego stopnia, ang. <i>high-grade cervical intraepithelial neoplasia</i>
HIQA	ang. <i>Health Information and Quality Authority</i>
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności, ang. <i>human immunodeficiency virus</i>
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego, ang. <i>human papillomavirus</i>
HrHPV	typy HPV wysokiego ryzyka, ang. <i>high-risk human papillomavirus</i>
HSIL	środnabłonkowa neoplazja szyjki macicy dużego stopnia, ang. <i>high-grade squamous intraepithelial lesion</i>
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem, ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICC	inwazyjny rak szyjki macicy, ang. <i>invasive cervical cancer</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów, ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>
ICO	Kataloński Instytut Onkologii, ang. <i>Catalan Institute of Oncology</i>
IFGO	ang. <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
IOM	ang. <i>USA National Academy of Sciences Institute of Medicine</i>
IPS	ang. <i>International Papillomavirus Society</i>
ITT	ang. <i>intention to treat</i>
JCVI	ang. <i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>

JST	jednostka samorządu terytorialnego
KK	Konsultant Krajowy
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KW	Konsultant Wojewódzki
L1	białko L1 kapsydu HPV
LEEP	wycięcie zmiany pętlą elektryczną, ang. <i>loop electrosurgical excision procedures</i>
LEEP/LETZ	zabieg wycięcia stożka z szyjki macicy za pomocą specjalistycznej pętli
LETZ	szerokie wycięcie pętlą elektryczną strefy transformacji, ang. <i>large loop excision of the transformation zone</i>
LSIL	śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy małego stopnia, ang. <i>low-grade squamous intraepithelial lesion</i>
LYS	zyskane lata życia, ang. <i>life years saved</i>
Meta.	metaanaliza
MHRA	ang. <i>UK Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency</i>
ml	mililitr
MPZ	Mapy Potrzeb Zdrowotnych
MRI	rezonans magnetyczny, ang. <i>magnetic resonance imaging</i>
MSM	mężczyźni utrzymujący kontakty seksualne z mężczyznami, ang. <i>men who have sex with men</i>
MSD	ang. <i>Merck Sharp & Dohme</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACI	ang. <i>National Advisory Committee on Immunization</i>
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i>
NCIRS	ang. <i>National Center for Immunization Research & Surveillance</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIAC	ang. <i>National Immunization Advisory Committee</i>
NIZP PZH-PIB	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy
NMO	zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, ang. <i>neuromyelitis optica</i>
NNH	liczba osób, które należałoby zaszczepić, aby wystąpiło działanie niepożądane u jednej osoby, ang. <i>number needed to harm</i>
NNV	liczba osób, które należy poddać szczepieniu, aby uniknąć jednego przypadku choroby, ang. <i>number needed to vaccinate</i>
NO	nie określono
NOP	niepożądany odczyn poszczepienny
NSO	Narodowa Strategia Onkologiczna
NWC	nieprawidłowy wynik cytologii
NZ\$	dolar nowozelandzki
OMB	ang. <i>Office of Management and Budget</i>
OR	iloraz szans, ang. <i>odds ratio</i>

p/HPV	(szczepienie) przeciwno wirusowi brodawczaka ludzkiego
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy, ang. <i>polymerase chain reaction</i>
PET/CT	skojarzenie pozytonowej tomografii emisyjnej i tomografii komputerowej
PHAC	ang. <i>Public Health Agency of Canada</i>
POF	przedwczesna niewydolność jajników, ang. <i>premature ovarian failure</i>
POTS	zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej, ang. <i>postural orthostatic tachycardia syndrome</i>
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PPZ	program polityki zdrowotnej
Przeg. Syst.	przeгляд systematyczny
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTGP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
PTKiPSM	Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
PTW	Polskie Towarzystwo Wakcynologii
QUALY	długość życia skorygowaną o jego jakość, ang. <i>quality-adjusted life year</i>
QUALYG	zyskane lata życia skorygowane o jakość, ang. <i>quality adjusted life years gained</i>
RANZCOG	ang. <i>Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists</i>
RCPI	ang. <i>Royal College of Physicians of Ireland</i>
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, ang. <i>randomized controlled trial</i>
RD	różnica ryzyka, ang. <i>risk difference</i>
RP	Rada Przejrzystości
RPL	Rejestr Produktów Leczniczych
RR	ryzyko względne, ang. <i>relative risk</i>
RRP	nawracająca brodawczakowość układu oddechowego, ang. <i>recurrent respiratory papillomatosis</i>
RSzM	rak szyjki macicy
r.ż.	rok życia
SAE	poważne zdarzenia niepożądane, ang. <i>serious adverse events</i>
SAGE	ang. <i>Strategic Advisory Group of Experts</i>
SCC	rak płaskonabłonkowy, ang. <i>squamous cell carcinoma</i>
SIA	wł. <i>Società Italiana di Andrologia</i>
SIAMS	wł. <i>Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità</i>
SIU	wł. <i>Società Italiana di Urologia</i>
TGA	ang. <i>Australian Therapeutic Goods Administration</i>
UE	Unia Europejska
UNICEF	ang. <i>United Nations International Children's Emergency Fund</i>

US\$	dolar amerykański
USG	ultrasonografia
VAERS	ang. <i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
VaIN	nowotwór śród nabłonkowy pochwy, ang. <i>vaginal intraepithelial neoplasia</i>
VE	efektywność szczepień, ang. <i>vaccine effectiveness</i>
VFC	ang. <i>Vaccines for Children</i>
VIN	śrón nabłonkowa neoplazja sromu, ang. <i>vulvar intraepithelial neoplasia</i>
VLP	wirusopodobne cząsteczki, ang. <i>virus-like particles</i>
VRC	karta szczepień, ang. <i>vaccination report card</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia, ang. <i>World Health Organization</i>
WTP	skłonność do zapłaty, ang. <i>willingness to pay</i>
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
ZEiPN COI	Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów w Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ZSO	Zespół do spraw Szczepień Ochronnych

Spis treści

1. Problem decyzyjny	12
2. Uzasadnienie dla aktualizacji rekomendacji.....	13
2.1. Zmiany w stosunku do poprzedniej wersji Raportu	13
2.2. Nowe informacje i zmiany względem aktualizowanego raportu	14
3. Problem zdrowotny	24
3.1. Opis jednostki chorobowej.....	24
3.2. Wskaźniki epidemiologiczne.....	30
3.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli.....	43
4. Aktualne postępowanie w ocenianym zagadnieniu – wskazanie dostępnych technologii medycznych i stan ich finansowania	44
4.1. <i>Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w innych krajach</i>	51
4.2. Wskazanie opcjonalnych technologii medycznych (zgodnie z art. 48aa ust. 7 pkt. 4).....	58
5. Rekomendacje kliniczne i finansowe – opis odnalezionych rekomendacji w ocenianym wskazaniu	60
6. Opinie ekspertów klinicznych	99
7. Analiza kliniczna	103
7.1. Metodologia wyszukiwania dowodów naukowych.....	103
7.2. Ocena jakości włączonych badań wtórnych	104
7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	106
7.3.1. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy skuteczności	106
7.3.2. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy bezpieczeństwa	155
7.3.3. Przegląd analiz ekonomicznych	183
7.4. Ograniczenia analizy klinicznej.....	192
8. Warunki realizacji programów polityki zdrowotnej dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego.....	193
9. Monitorowanie oraz ewaluacja programów polityki zdrowotnej w danym problemie zdrowotnym	197
10. Analiza raportów końcowych z realizacji PPZ.....	198
11. Podsumowanie wniosków z poprzedniej wersji raportu OT.423.2.2019	199
12. Piśmiennictwo.....	208
13. Załączniki.....	218

1. Problem decyzyjny

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

Zgodnie z art. 48aa Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, z własnej inicjatywy lub z inicjatywy Ministra właściwego do spraw zdrowia, dokonuje okresowej weryfikacji założeń zgromadzonych projektów PPZ i na podstawie wskazanej weryfikacji przygotowuje raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach PPZ oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego. Rada Przejrzystości na podstawie ww. raportu, wydaje opinię w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego. Następnie Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wydaje rekomendację w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego. Minister właściwy do spraw zdrowia może zlecić Prezesowi Agencji opracowanie i wydanie rekomendacji, dotyczącej danej choroby lub danego problemu zdrowotnego. Zgodnie z art. 48aa ust. 8 rekomendacje, o których mowa powyżej, podlegają aktualizacji nie rzadziej niż co 5 lat.

Dnia 11 października 2019 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydał Rekomendację nr 2/2019 w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Niniejszy dokument stanowi aktualizację raportu OT.423.2.2019 w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach PPZ oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) i został opracowany w celu przygotowania aktualizacji rekomendacji 2/2019 zgodnie z art. 48aa ust. 8. Ustawy.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem, Agencja zgodnie z art. 48aa ust. 11 Ustawy o świadczeniach, otrzymała od jednostek samorządu terytorialnego 88 oświadczenia o przygotowaniu projektu programu polityki zdrowotnej zgodnie z rekomendacją nr 2/2019 w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Agencja do dnia 03.04.2024 roku, zgodnie z trybem określonym w Ustawie o świadczeniach otrzymała od jednostek samorządu terytorialnego 136 raportów końcowych z realizacji programów polityki zdrowotnej dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Rozdział 10 niniejszego opracowania zawiera analizę raportów końcowych z realizacji PPZ.

2. Uzasadnienie dla aktualizacji rekomendacji

Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 2/2019 w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) została wydana 11 października 2019 r.

Zgodnie z art. 48aa ust. 8 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, rekomendacje Prezesa Agencji w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów podlegają aktualizacji nie rzadziej niż co 5 lat.

2.1. Zmiany w stosunku do poprzedniej wersji Raportu

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu OT.423.2.2019 opracowanego w czerwcu 2019 r.

Zmiany w poszczególnych rozdziałach opracowania, w stosunku do poprzedniej wersji, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2. Zmiany w poszczególnych rozdziałach opracowania, w stosunku do raportu OT.423.2.2019

Rozdział	Zmiana [dodane dokumenty źródłowe]
3. Problem zdrowotny	<p>Stworzono nowy opis problemu zdrowotnego oraz epidemiologii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaktualizowano rewizję ICD-10 (2019 r.) oraz dodano nową klasyfikację ICD-11 - opis jednostki chorobowej zaktualizowano w oparciu o nową literaturę naukową [Leszczyszyn-Pynka 2023, KRN 2023, CCS 2021, Cichon 2020, Petca 2020, Saleh 2018, Jach 2017] - wskaźniki epidemiologiczne dla Polski zostały zaktualizowane w oparciu o najnowsze dane [GUS 2024, KRN 2023b, NIZP PZH-PIB 2023, Nowakowski 2023, KRN 2021] oraz o dostępne badania epidemiologiczne przeprowadzone na polskiej populacji [Bebyn 2022, Przybylski 2022a, Przybylski 2022b, Smolarz 2019, Olejniczak 2015, Nowakowski 2015, Kędzia 2010] - uzupełniono dane dot. Polski w oparciu o ICO/IARC 2023 - uwzględniono zapisy w ramach aktualnych map potrzeb zdrowotnych [MPZ 2021, BASiW 2023] - dodano informacje o wskaźniku DALYs (w kontekście raka szyjki macicy) w ramach bazy GBD [IHME 2024]
4. Aktualne postępowanie w ocenianym zagadnieniu – wskazanie dostępnych technologii medycznych i stan ich finansowania	<p>Stworzono nowy opis aktualnego postępowania. Odniesiono się do aktów prawnych funkcjonujących w Polsce oraz zaktualizowano opis realizowanych na świecie programów szczepień przeciwko HPV.</p>
5. Rekomendacja kliniczne i finansowe – opis odnalezionych rekomendacji w ocenianym wskazaniu	<p>Zaktualizowano rekomendacje opisane w poprzedniej wersji raportu [AGDoH 2023, WHO 2022, AWMF 2021, CDC 2021, ACS 2020, ACIP 2019, ACS/NACI 2017].</p> <p>Opisano dodatkowe rekomendacje [PTKiPSM 2023, JCVI 2023, RCPI/NIAC 2023, HCN 2022, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, AAFP 2021, NCI 2021, ACOG 2020, ECDC 2020, ECO 2020, HAS 2020, ZSO 2020, ESGO EFC 2019, HAS 2019, HCN 2019, RANZCOG 2019, G-BA 2018, HIQA 2018, NCIRS 2018, HAS 2017, PHAC 2017].</p>
6. Opinie ekspertów klinicznych	<p>Uwzględniono nowe opinie ekspertów [KW w dziedzinie ginekologii onkologicznej dla woj. mazowieckiego, Kierownika Centralnego Ośrodka Koordynującego Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy].</p>
7. Analiza kliniczna	<p>Przeprowadzono nową strategię wyszukiwania, ukierunkowaną na szczepienia ochronne p/HPV oraz działania informacyjno-edukacyjne.</p> <p>Opisano nowe publikacje dotyczące analizy skuteczności szczepień p/HPV i interwencji mających na celu zwiększenie zgłaszalności [Chandeying 2023, Kim</p>

	<p>2023, Lin 2023, Ampofo 2022, Kurosawa 2022, Rani 2022, Mavundza 2021, Nielsen 2021, Oh 2021, Sabeena 2021, Zhang 2021, Abdullahi 2020, Bergman 2019, Drolet 2019, Garcia-Perdomo 2019, Rodriguez 2019].</p> <p>Opisano nowe publikacje dotyczące bezpieczeństwa szczepień [Boender 2022, Huang 2022, Rosillon 2020, Bergman 2019, Garcia-Perdomo 2019].</p> <p>Opisano nowe publikacje odnoszące się do efektywności kosztowej działań profilaktycznych [Wang 2023, Akumbom 2022, Tran 2022, Linertova 2021 Mahumud 2020].</p>
8. Warunki realizacji programów polityki zdrowotnej	Zaktualizowano opis warunków realizacji PPZ na podstawie odnalezionych wytycznych [JCVI 2023, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, ACOG 2020, HAS 2017], aktualnych przepisów prawa oraz otrzymanych opinii ekspertów. Uwzględniono również warunki realizacji zawarte w rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 2/2019.
9. Monitorowanie oraz ewaluacja programów polityki zdrowotnej	Zaktualizowano na podstawie otrzymanych opinii ekspertów. Uwzględniono zapisy zawarte w rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 2/2019.
10. Analiza raportów końcowych z realizacji PPZ	Dodano nowy rozdział względem poprzedniego raportu, uwzględniający analizę raportów końcowych z realizacji PPZ zgodnych z zapisami rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 2/2019.
11. Podsumowanie wniosków z poprzedniej wersji raportu OT.423.2.2019	Dodano nowy rozdział, uwzględniający zapisy wniosków z poprzedniej wersji raportu.
12. Piśmiennictwo	Uwzględniono wszystkie publikacje wykorzystywane podczas tworzenia dokumentu.
13. Załączniki	Przedstawiono zaktualizowaną strategię wyszukiwania oraz inne załączniki wykorzystywane podczas tworzenia dokumentu.

2.2. Nowe informacje i zmiany względem aktualizowanego raportu

Epidemiologia

Zakażenia oraz dystrybucja genotypów HPV w Polsce

- Zgodnie z raportem ICO/IARC 2023 (w oparciu o zaktualizowane dane w 2015 r.), w przypadku kobiet, największy roczny wskaźnik zapadalności na nowotwory związane z zakażeniem HPV w Polsce dotyczył raka szyjki macicy (19,8/100 tys.), zaś w przypadku mężczyzn – raka jamy ustnej (16,3/100 tys.). Ponadto, około 3,4% kobiet bez stwierdzonych patologii szyjki macicy jest nosicielkami wirusa HPV 16 lub 18, zaś w przypadku kobiet ze zdiagnozowanym RSzM – nosicielstwo tych podtypów wzrasta aż do 88,1% (HPV16 – 62,8%, HPV18 – 25,3%) (ICO/IARC 2023).
- Na podstawie 7 odnalezionych badań, najczęstszym typem występującym wśród badanej polskiej populacji był typ HPV16. Ponadto, na podstawie wielośrodkowego badania przekrojowego (dane z lat 2001-2008) wskazano, że genotypy HPV 16 i 18 odpowiadają za ok. 83% HPV-DNA+ nowotworów szyjki macicy. W przypadku genotypów innych niż HPV16/18, ich udział w poszczególnych badaniach wahał się od 12 do 52% (tj. typy 31, 33, 45, 52, 58) (Bebyn 2022, Przybylski 2022a/2022b, Smolarz 2019, Olejniczak 2015, Nowakowski 2015, Kędzia 2010).

Rak szyjki macicy

- W 2021 r. w Polsce na nowotwór szyjki macicy zachorowało łącznie 2 160 kobiet, podczas gdy w tym samym roku zmarło 1 361 kobiet z powodu tego nowotworu (KRN 2023b).
- W ramach raportu Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba nowych przypadków RSzM i zgonów z powodu tego nowotworu wzrasta począwszy od grupy wiekowej 25-29 lat. W przypadku zapadalności dla całego kraju, w 2021 r. najwięcej nowych przypadków RSzM odnotowano w grupie 60-64 (N=310) oraz 65-69 (N=293). Z kolei najwięcej zgonów z powodu RSzM w tym samym roku odnotowano w grupie wiekowej 65-69 lat (N=248) (KRN 2023b).

- W mapach potrzeb zdrowotnych na lata 2022-2026 oraz Bazie Analiz Systemowych i Wdrożeniowych wskazano, że w 2022 r. udzielono 541 816 porad związanych z nowotworem szyjki macicy w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (MZ 2021, BASiW 2023).
- Zgodnie z danymi *Institute for Health Metrics and Evaluation* najwyższą wartość wskaźnika DALY potwierdzono w przypadku kobiet w wieku 55 lat i wynosił ok. 616,07 DALYs/100 tys. W starszych grupach wiekowych wartość wskaźnika DALYs stopniowo spada, choć w dalszym ciągu utrzymuje się na stosunkowo wysokim poziomie (ok. 200 DALYs/100 tys.) (IHME 2024).

Poziom wyszczepialności p/HPV

- W 2022 r. w Polsce łącznie zostało zaszczepionych 57 830 osób, przy czym prawie 5-krotnie więcej zaszczepiono dziewcząt/kobiet (N=48 732) niż chłopców/mężczyzn (N=9 098). Najwięcej szczepień wykonano w grupie wiekowej 10-14 lat, zarówno w populacji kobiet (N=29 146), jak i mężczyzn (N=4 620). Ponadto, w stosunku do roku 2021, liczba wykonanych szczepień w 2022 była wyższa o prawie 22 tys. (NIZP PZH-PIB 2023). Na podstawie danych NIZP PZH-PIB i GUS, szacunkowy poziom wyszczepialności p/HPV w Polsce w latach 2015-2022 waha się od 0,6% do 2%.
- Poziom wyszczepialności w ramach powszechnego programu szczepień p/HPV w okresie od wprowadzenia programu (01.06.2023 r.) do 15.11.2023 r. w populacji dziewcząt i chłopców w wieku 12-13 lat wyniósł ok. 16% (Nowakowski 2023).

Aktualne postępowanie

- Szczepienia p/HPV znajdują się w PSO w wykazie szczepień zalecanych osobom od ukończenia 9 r.ż., w szczególności dziewczętom i chłopcom między 11 a 14 r.ż.
- Od listopada 2021 r. 2-walentna szczepionka p/HPV Cervarix objęta została 50% refundacją, a od września 2023 r. szczepionka ta znajduje się na liście leków przysługujących bezpłatnie osobom do ukończenia 18 r.ż.
- Od czerwca 2023 r. realizowany jest powszechny program szczepień p/HPV, w ramach którego bezpłatne szczepienia przy użyciu szczepionki 2-walentnej (Cervarix) lub 9-walentnej (Gardasil 9) oferowane są populacji dziewcząt i chłopców po ukończeniu 11 r.ż. do ukończenia 14 r.ż. w schemacie 2-dawkowym.

Opinie ekspertów krajowych

W toku prac analitycznych otrzymano 2 opinie od ekspertów w sprawie zasadności prowadzenia PPZ w kontekście profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Zasadność dalszego prowadzenia PPZ z zakresu profilaktyki zakażeń HPV i optymalny zakres działań w ramach PPZ

- Eksperti nie byli zgodni co do zasadności dalszej realizacji PPZ z zakresu profilaktyki zakażeń HPV. Jeden z nich wskazał na możliwość prowadzenia programu ze środków NFZ przez poradnie pediatryczne [Zal 3].
- Optymalny zakres działań w ramach PPZ powinien obejmować:
 - działania edukacyjne prowadzone wśród personelu POZ, nauczycieli szkół podstawowych oraz rodziców,
 - promocję idei szczepień p/HPV,
 - współpracę z placówkami POZ realizującymi program szczepień w zakresie organizacji punktów szczepień w szkołach wraz z zapewnieniem wsparcia szkół w zakresie uzyskiwania do rodziców zgód na szczepienie dzieci [Zal 2].

Zasadność realizacji w ramach PPZ jedynie działań z zakresu zwiększania zgłaszalności do szczepień p/HPV

- Eksperti byli zgodni co do zasadności realizacji działań mających na celu zwiększanie zgłaszalności do szczepień p/HPV [Zal 2, Zal 3].
- Jeden z nich wskazał jednak na możliwość finansowania przez samorządy również szczepień przy użyciu 9vHPV wśród osób z grup wiekowych nieobjętych powszechnym programem [Zal 2].

Populacja docelowa szczepień p/HPV (inna niż ta, w której szczepienia są obecnie bezpłatne)

- Eksperti wskazali na możliwość finansowania przez JST tzw. szczepień wychwytyjących w grupach wiekowych nieobjętych powszechnym programem szczepień p/HPV:

- o 14-18 lat z użyciem 9vHPV [Zal 2],
- o 9-18 lat [Zal 3].

Dodatkowe interwencje w ramach PPZ z zakresu profilaktyki zakażeń HPV

- Wśród dodatkowych interwencji wskazano:
 - o szczepienia osób z grup wiekowych 14-18 lat przy użyciu preparatu 9vHPV [Zal 2],
 - o wywiad zebrany bezpośrednio przed szczepieniem, który pozwoliłby na wychwycenie ewentualnych „innych patologii narządu rodnego” [Zal 3].

Zakres i populacja docelowa działań edukacyjnych w ramach programów profilaktyki zakażeń HPV

- Jeden z ekspertów przedstawił następujące grupy docelowe i zakres tematyczny działań edukacyjnych:
 - o personel POZ – korzyści płynące ze szczepień p/HPV dla pacjentów oraz logistyka podpisania umów i realizacji programu szczepień;
 - o nauczyciele szkół podstawowych – korzyści płynące ze szczepień p/HPV oraz ich bezpieczeństwo, sposoby zachęcania rodziców do podpisania zgody na szczepienie dzieci w szkołach;
 - o lokalni koordynatorzy programów – placówki, w których realizowany jest program, sposoby zapisania się do udziału;
 - o rodzice w szkołach/na spotkaniach – korzyści płynące ze szczepień p/HPV i ich bezpieczeństwo [Zal 2].
- Dodatkowo wskazano następujący zakres tematyczny działań edukacyjnych: epidemiologia zakażeń HPV i ryzyko onkologiczne wynikające z infekcji, sposoby zapobiegania i zwalczania zakażeń HPV, odpowiedzialność osobista/etyczna związana z możliwością transmisji wirusa [Zal 3].
- Zajęcia z zakresu ochrony zdrowia powinien znaleźć się w programie nauczania szkół podstawowych [Zal 3].

Cele i mierniki PPZ

- Odsetek zaszczepionych wśród docelowej kohorty na danym terenie JST [Zal 2].
- Dążenie do pokrycia (wyszczepienia) ponad 70% populacji docelowej [Zal 3].

Wytyczne towarzystw naukowych

W ramach wyszukiwania odnaleziono 32 rekomendacje towarzystw naukowych odnoszących się do szczepień ochronnych przeciwko HPV. Wśród nich znalazły się także zalecenia Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, Zespołu do Spraw Szczepień Ochronnych oraz kooperatywy polskich ekspertów z dziedzin ginekologii i pediatrii (PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM).

Szczepienia ochronne przeciwko HPV

Zasadność realizacji szczepień ochronnych przeciwko HPV

- Wszystkie odnalezione rekomendacje towarzystw naukowych pozostają zgodne w zakresie zasadności realizacji szczepień ochronnych przeciwko HPV. Za główną przyczynę ogólnego zalecania szczepień ochronnych przed tym wirusem pozostaje zwiększona protekcja przed zakażeniami, a co za tym idzie – zmniejszonym ryzykiem wystąpienia nowotworów, głównie raka szyjki macicy (PTKiPSM 2023, JCVI 2023, RCPI/NIAC 2023, AGDoH 2023, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, HCN 2022, WHO 2022, AAFP 2021, CDC 2021, AWMF 2021, NCI 2021, ECO 2020, ZSO 2020, ACS 2020, ACOG 2020, ECDC 2020, ACIP 2019, ESGO EFC 2019, RANZCOG 2019, G-BA 2018, HIQA 2018, NCISR 2018, ACSt/NACI 2017, PHAC 2017, ASCO 2017, ASCO 2016, CIC 2014).

Populacja docelowa szczepień ochronnych przeciwko HPV

- Populację docelową szczepień ochronnych powinna stanowić zarówno populacja dziewcząt, jak i chłopców między 11 a 12 r.ż., przy czym szczepienia można realizować już od 9 r.ż. (AAFP 2021, CDC 2021, NCI 2021, ACOG 2020, ACS 2020, ACIP 2019). W przypadku innych rekomendacji natomiast,

często wskazywaną grupą wiekową pozostają dzieci między 12 a 13 r.ż. (PTKiPSM 2023, AGDoH 2023, JCVI 2023, RCPI/NIAC 2023, ZSO 2020, RANZCOG 2019, HIQA 2018, NCISR 2018).

- W zaleceniach wskazano także, że bezwzględną górną granicą wieku, do którego możliwe jest doszczepienie osób niezaszczepionych bądź zaszczepionych nieprawidłowo w młodszym wieku, stanowi wiek 26 lat (PTKiPSM 2023, RCPI/NIAC 2023, AAFP 2021, AWMF 2021, CDC 2021, NCI 2021, ACOG 2020, ACS 2020, HAS 2020, ACIP 2019, RANZCOG 2019, ACSt/NACI 2017, ASCO 2017).

Preparaty stosowane w ramach szczepień

- Zgodnie z treścią odnalezionych rekomendacji najczęściej wskazywaną szczepionką przeciwko HPV jest szczepionka 9-walentna (Gardasil 9) (JCVI 2023, RCPI/NIAC 2023, AWMF 2021, WHO 2022, HAS 2020, ZSO 2020, ECDC 2020, ACOG 2020, RANZCOG 2019, NCISR 2018, AGDoH 2023, HIQA 2018, ACSt/NACI 2017).
- W przypadku szczepionki 2-walentnej, rekomendacje towarzystw naukowych podkreślają, że docelowo szczepionka ta może być stosowana jedynie w przypadku populacji dziewcząt. Głównym powodem dla takich zaleceń, jest uwzględnienie genotypów 16 i 18, odpowiedzialnych za zwiększone ryzyko raka szyjki macicy (JCVI 2023, HAS 2020, ESGO EFC 2019, ACSt/NACI 2017).

Działania edukacyjno-informacyjne

- Edukacja swoim zakresem powinna obejmować: korzyści wynikające ze szczepień ochronnych, związek między nowotworami a HPV oraz kluczowe sposoby zapobiegania ryzykownym zachowaniom seksualnym (PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, ZSO 2020, CDC 2021, HAS 2019).
- Edukacja powinna być skierowana zarówno do samych nastolatków jak i ich rodziców (PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, ZSO 2020, JCVI 2023, WHO 2022, ACOH 2020, ECO 2020, ESGO EFC 2019, ASCO 2016).
- Całość działań edukacyjno-informacyjnych powinna umożliwić uczestnikom podjęcie świadomej decyzji w zakresie poddania się szczepieniom przeciwko HPV. Należy także dążyć do walki z nieprawdziwymi informacjami rozpowszechnianymi w przestrzeni publicznej i mediach społecznościowych (ZSO 2020, ECO 2020).

Dowody naukowe

Do niniejszego opracowania włączono 16 wtórnych doniesień naukowych oceniających skuteczność szczepień p/HPV oraz interwencji mających na celu zwiększenie zgłaszalności do ww. szczepień.

Analizowane w odnalezionych doniesieniach naukowych interwencje obejmują: szczepienia p/HPV (2vHPV oraz 9vHPV) oraz działania edukacyjne, przypomnienia i interwencje multikomponentowe wpływające na poziom zgłaszalności do szczepień p/HPV.

Potwierdzono skuteczność obu rodzajów preparatów szczepionkowych w odniesieniu do redukcji ryzyka wystąpienia zmian CIN2+ oraz zakażeń HPV. Ponadto, wybrane rodzaje działań edukacyjnych, przypomnień oraz interwencji multikomponentowych skierowanych zarówno do populacji osób kwalifikujących się do szczepień lub ich rodziców/opiekunów, jak również do personelu medycznego, wykazywały skuteczność w zwiększaniu zgłaszalności do szczepień p/HPV.

Wpływ szczepień p/HPV na redukcję ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych (w szczególności RSzM) w populacji kobiet

- Szczepienia ochronne z zastosowaniem 2vHPV w porównaniu z placebo, istotnie statystycznie redukują ryzyko wystąpienia zmian typu CIN2+ (w okresie od roku do 7 lat):
 - związanych z zakażeniem HPV16 o 94% – RR=0,06 [95%CI: (0,02; 0,19)],
 - związanych z zakażeniem HPV18 o 92% – RR=0,08 [95%CI: (0,01; 0,67)] (Lin 2023).
- Na podstawie metaanalizy sieciowej wykazano istotny statystycznie wpływ szczepień z użyciem 9vHPV w porównaniu do placebo, na redukcję ryzyka wystąpienia zmian typu CIN2+ związanych z zakażeniem HPV16 o 99% – RR=0,01 [95%CI: (0,00; 0,80)]. W odniesieniu do zmian wywołanych szczepem HPV18 wynik nie był istotny statystycznie (Lin 2023).
- Na podstawie pojedynczego RCT z 4,5-letnim okresem obserwacji wykazano, że zastosowanie preparatu 9vHPV w porównaniu do 4vHPV istotnie statystycznie zmniejsza szanse wystąpienia zarówno

zmian wysokiego stopnia w obrębie szyjki macicy, jak i CIN2 związanych z zakażeniem HPV31, 33, 45, 52 lub 58 (czyli szczepami niezawartymi w 4vHPV) – kolejno OR=0,03 [95%CI: (0,0; 0,21)] oraz OR=0,03 [95%CI: (0,0; 0,23)] (Bergman 2019).

- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności 9vHPV w porównaniu z 4vHPV w odniesieniu do szansy wystąpienia zmian przedrakowych i rakowych w obrębie szyjki macicy, pochwy i sromu wywołanych przez szczepki zawarte w preparacie 4vHPV (HPV 6, 11, 16 lub 18) (Bergman 2019).
- Na podstawie pojedynczego badania obserwacyjnego, po wprowadzaniu programów szczepień ochronnych p/HPV u dziewcząt (preparatem 2vHPV), w porównaniu do okresu sprzed wprowadzenia programu, zaobserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka występowania zmian CIN2+ u kobiet między 20 a 24 r.ż.:
 - o 34% w okresie 1-4 lat od wprowadzenia szczepień – RR=0,66 [95%CI: (0,57; 0,77)],
 - o 71% w okresie 5-8 lat od wprowadzenia szczepień – RR=0,29 [95%CI: (0,23; 0,36)] (Drolet 2019).

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

- Szczepienie 2-walentną szczepionką p/HPV w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko uporczywego zakażenia HPV w populacji ogólnej kobiet (w okresie od 6 do 12 miesięcy):
 - HPV16 o 95% – RR=0,05 [95%CI: (0,01; 0,18)],
 - HPV18 o 88% – RR=0,12 [95%CI: (0,03; 0,46)],
 - HPV31 o 85% – RR=0,15 [95%CI: (0,04; 0,50)] (Kim 2023).
- Realizacja programów szczepień ochronnych p/HPV wśród dziewcząt (przy zastosowaniu preparatu 2vHPV), w porównaniu do okresu sprzed wprowadzenia programów szczepień, skutkowała istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka:
 - zakażenia HPV16 i HPV18:
 - w populacji dziewcząt między 15 a 19 r.ż. o 58% w okresie obserwacji 1-4 lat po wdrożeniu programu szczepień p/HPV (RR=0,42 [95%CI: (0,36; 0,49)]) oraz o 86% po 5-8 latach po wdrożeniu programu (RR=0,14 [95%CI: (0,11; 0,18)]),
 - w populacji kobiet między 20 a 24 r.ż. o 54% w okresie 5-8 lat po wdrożeniu programu – RR=0,46 [95%CI: (0,23; 0,94)];
 - wystąpienia kłykcin kończystych narządów płciowych i/lub odbytu:
 - u dziewcząt między 15 a 19 r.ż. o 9% w okresie 1-4 lat od wdrożenia programu i o 30% w okresie 5-8 lat – kolejno RR=0,91 [95%CI: (0,89; 0,92)] oraz RR=0,70 [95%CI: (0,69; 0,71)],
 - u chłopców między 15 a 19 r.ż. o 17% w okresie 5-8 lat od wdrożenia programu – RR=0,83 [95%CI: (0,81; 0,86)],
 - u kobiet między 20 a 24 r.ż. o 11% w okresie 5-8 lat od wdrożenia programu – RR=0,89 [95%CI: (0,88; 0,90)] (Drolet 2019).
- W populacji kobiet w wieku 25-29 lat nie uzyskano istotnych statystycznie wyników w żadnym z okresów obserwacji, zarówno w odniesieniu do zakażeń HPV jak i wystąpienia kłykcin kończystych narządów płciowych i/lub odbytu (Drolet 2019).
- W populacji chłopców/mężczyzn w grupach wiekowych od 20 do 39 r.ż., nie wykazano istotnego statystycznie wpływu programów szczepień p/HPV wśród dziewcząt na częstość występowania kłykcin kończystych narządów płciowych i/lub odbytu (Drolet 2019).
- Należy również zaznaczyć, że w wyniku realizacji ww. programów, w populacji dziewcząt między 15 a 19 r.ż. zaobserwowano istotny statystycznie wzrost rozpowszechnienia zakażeń HPV typami wysokiego ryzyka, niezawartymi w szczepionce 2-walentnej (wzrost o 38% w okresie 1-4 lat i wzrost o 55% w okresie 5-8 lat od wdrożenia programu – kolejno RR=1,38 [95%CI: (1,11; 1,70)] oraz RR=1,55 [95%CI: (1,41; 1,71)]) (Drolet 2019).

Wpływ szczepień p/HPV na redukcję wystąpienia zakażeń HPV wśród osób zaszczepionych

- Podanie szczepionki 2vHPV kobietom między 15 a 26 r.ż., które nie posiadają przeciwciał anti-HPV, w porównaniu z placebo wpływa istotnie statystycznie na zmniejszenie prawdopodobieństwa infekcji (w okresie od 6 do 12 miesięcy):
 - HPV16 o 88% – RR=0,12 [95%CI: (0,09; 0,17)],
 - HPV18 o 87% – RR=0,13 [95%CI: (0,09; 0,18)],
 - HPV31 o 77% – RR=0,23 [95%CI: (0,18; 0,31)],
 - HPV33 o 32% – RR=0,58 [95%CI: (0,43; 0,77)] (Kim 2023).
- Podanie szczepionki 2vHPV zdrowym kobietom między 15 a 26 r.ż., w porównaniu z placebo, wpływa istotnie statystycznie na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia uporczywych zakażeń (w okresie od roku do 7 lat):
 - HPV16 o 93% – RR=0,07 [95%CI: (0,05; 0,09)],
 - HPV18 o 93% – RR=0,07 [95%CI: (0,04; 0,12)],
 - HPV31 o 71% – RR=0,29 [95%CI: (0,23; 0,37)],
 - HPV33 o 34% – RR=0,66 [95%CI: (0,49; 0,88)],
 - HPV45 o 68% – RR=0,32 [95%CI: (0,20; 0,50)] (Lin 2023).
- Zastosowanie 2-walentnej szczepionki p/HPV wpływa na ograniczenie o 95% rozpowszechnienia infekcji HPV genotypami 16 i 18 w obrębie narządów płciowych u kobiet, które przyjęły tę szczepionkę (Sabeena 2021).
- Zastosowanie 2-walentnej szczepionki p/HPV w porównaniu z brakiem szczepień lub placebo, istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia zakażeń HPV16/18:
 - o 94% w obrębie jamy ustnej – RR=0,06 [95%CI: (0,01; 0,32)],
 - o 66% w obrębie odbytu – RR=0,34 [95%CI: (0,22; 0,52)] (Zhang 2021).
- Prowadzenie szczepień ochronnych p/HPV z użyciem 2vHPV (w okresie obserwacji do 9,4 lat) istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia infekcji HPV16 lub 18 – RD=-0,10 [95%CI: (-0,1607; -0,0399)] (García-Perdomo 2019).

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

Działania edukacyjne

- Edukacja z wykorzystaniem technologii cyfrowych w porównaniu ze standardową opieką lub inną interwencją cyfrową, skutkowała istotnym statystycznie zwiększeniem szansy na wykonanie szczepień p/HPV w populacji osób między 9 a 26 r.ż. w przypadku stosowania jej u personelu medycznego (w postaci np. webinarów czy stron internetowych o tematyce edukacyjnej) – OR=1,18 [95%CI: (1,05; 1,34)]. Wynik nie był natomiast istotny statystycznie w odniesieniu do zastosowania interwencji (w postaci np. webinarów, kampanii za pośrednictwem mediów społecznościowych, stron internetowych, filmów edukacyjnych itp.) u pacjentów lub ich rodziców – OR=1,08 [95%CI: (0,92; 1,28)] (Chandeying 2023).
- Realizacja działań edukacyjnych dotyczących tematyki RSzM wśród dziewcząt i młodych kobiet uczęszczających do szkół, w porównaniu do braku edukacji, wpływa istotnie statystycznie na:
 - zwiększenie ich poziomu wiedzy w zakresie RSzM, zakażeń HPV oraz szczepień p/HPV – SMD=1,15 [95%CI: (0,67; 1,63)] oraz
 - zwiększenie deklarowanej chęci zaszczepienia się – SMD=0,20 [95%CI: (0,05; 0,36)].

Oceniane działania nie były jednak skuteczne w zakresie:

- zmiany negatywnych postaw uczestniczek względem szczepień p/HPV – SMD=-0,02 [95%CI: (-0,17; 0,14)],
- ani też nie wpłynęły istotnie statystycznie na rzeczywisty poziom wyszczepialności – OR=2,11 [95%CI: (0,48; 9,20)] (Ampofo 2022).

- Edukacja zdrowotna dopasowana do odbiorcy (w tym np. strony internetowe, 12-minutowe interaktywne prezentacje nt. szczepień, broszury informacyjne i telefoniczne przypomnienia o szczepieniu, 13-minutowe filmy na DVD dot. sposobów profilaktyki RSzM, wiadomości edukacyjne dostarczanych za pośrednictwem Internetu czy dopasowane interwencje internetowe z zastosowaniem wirtualnych asystentów) w porównaniu ze standardową opieką:
 - istotnie statystycznie wpływa na zwiększone o 35% prawdopodobieństwo ukończenia pełnego cyklu szczepień p/HPV w populacji dziewcząt i młodych kobiet między 14 a 26 r.ż. – RR=1,35 [95%CI: (1,03; 1,77)];
 - nie ma istotnego statystycznie wpływu na prawdopodobieństwo przyjęcia pierwszej dawki szczepień p/HPV w populacji dziewcząt i kobiet między 11 a 26 r.ż. – RR=1,00 [95%CI: (0,86; 1,17)];
 - nie wpływa również istotnie statystycznie na prawdopodobieństwo wykonania szczepienia p/HPV w grupie młodych kobiet między 18 a 26 r.ż. – RR=1,01 [95%CI: (0,98; 1,04)] (Mavundza 2021).
- Zalecenia personelu medycznego odnośnie szczepień p/HPV (rozumiane jako zachęcające stanowisko personelu względem szczepień w komunikacji z pacjentem, wykraczające poza przedstawienie ogólnych informacji), w porównaniu do braku zaleceń wpływają istotnie statystycznie na punkty końcowe dotyczące szczepień w populacji osób między 11 a 26 r.ż., w tym na zwiększenie szans na:
 - inicjację procesu immunizacji – OR=10,1 [95%CI: (7,6; 13,4)],
 - ukończenie pełnego schematu szczepień – OR=5,2 [95%CI: (1,9; 13,8)],
 - kontynuację szczepień (po przyjęciu co najmniej jednej dawki) – OR=1,8 [95%CI: (1,3; 2,5)] (Oh 2021).
- Dyskusja z personelem medycznym nt. szczepień p/HPV (zastosowanie w badaniach określić „omówiono” lub „poinformowano” w odniesieniu do komunikacji z pacjentem) w porównaniu z brakiem interwencji, skutkowało zwiększeniem szans na inicjację szczepień w populacji osób między 11 a 26 r.ż. – OR=12,4 [95%CI: (6,3; 24,3)] (Oh 2021).
- Edukacja zdrowotna skierowana do odbiorców szczepień w porównaniu ze standardową opieką, wpływa istotnie statystycznie na prawdopodobieństwo wykonania szczepienia p/HPV o 43% w populacji dzieci i młodzieży między 10 a 19 r.ż. – RR=1,43 [95%CI: (1,16; 1,76)] (Abdullahi 2020).
- Strategie informacyjne, mające na celu zwiększenie poziomu wiedzy nt. szczepień p/HPV (we włączonych badaniach stosowano np. ćwiczenia, audyty i informacje zwrotne, filmy edukacyjne, strony internetowe zawierające informacje dostosowane do wyjściowego poziomu wiedzy uczestników, broszury) istotnie statystycznie wpłynęły na zwiększenie o 92% prawdopodobieństwa inicjacji szczepień p/HPV – RR=1,92 [95%CI: (1,27; 2,91)], jednak nie miały istotnego statystycznie wpływu na ukończenie pełnego cyklu szczepień – RR=1,65 [95%CI: (0,90; 3,02)] (Rodriguez 2019).

Interwencje multikomponentowe

- Wykazano, że interwencje z użyciem technologii cyfrowych, mające na celu przypomnienie o wykonaniu szczepienia lub edukację wśród osób między 9 a 26 r.ż. i ich rodziców oraz wśród personelu medycznego, wpływają istotnie statystycznie na zwiększenie szansy wykonania szczepienia p/HPV w porównaniu ze standardową opieką lub innymi interwencjami cyfrowymi – OR=1,25 [95%CI: (1,16; 1,34)] (Chandeying 2023).
- Połączenie edukacji zdrowotnej z przypomnieniami o szczepieniach (w badaniach uwzględniono wybrane interwencje spośród: zindywidualizowanej edukacji nt. HPV i szczepień w połączeniu z comiesięcznymi przypomnieniami za pośrednictwem SMS i/lub maila, broszur informacyjnych w połączeniu z przypomnieniem za pośrednictwem listu bądź e-maila lub SMS-y z przypomnieniem o wizycie połączone z wiadomościami edukacyjnymi) w porównaniu ze standardową opieką nie wpływa istotnie statystycznie na prawdopodobieństwo ukończenia pełnego cyklu szczepień p/HPV wśród osób kwalifikujących się do szczepień – RR=1,18 [95%CI: (0,92; 1,51)] (Mavundza 2021).
- Metaanaliza w zakresie ogólnej skuteczności strategii ukierunkowanych na zwiększanie poziomu wyszczepialności p/HPV (strategii behawioralnych, środowiskowych i informacyjnych) w porównaniu do grupy kontrolnej (innej interwencji, braku interwencji lub interwencji o niższej intensywności) wykazała, że:
 - skutkują one istotnym statystycznie zwiększeniem:
 - ogólnego prawdopodobieństwa inicjacji szczepień o 84% – RR=1,84 [95%CI: (1,36; 2,48)],

- prawdopodobieństwa inicjacji szczepień w populacji dzieci i młodzieży o 88% – RR=1,88 [95%CI: (1,49; 2,37)],
- ogólnego prawdopodobieństwa ukończenia pełnego cyklu szczepień o 50% – RR=1,50 [95%CI: (1,23; 1,83)],
- prawdopodobieństwa ukończenia pełnego schematu szczepień we wszystkich grupach wiekowych o 14% – RR=1,14 [95%CI: (1,08; 1,20)],
- prawdopodobieństwa ukończenia pełnego schematu szczepień w populacji dzieci i nastolatków o 94% – RR=1,94 [95%CI: (1,40; 2,68)];
- nie wykazują natomiast istotnego statystycznie wpływu na:
 - prawdopodobieństwo inicjacji szczepień przy uwzględnieniu wszystkich grup wiekowych – RR=2,52 [95%CI: (0,63; 10,12)],
 - prawdopodobieństwo inicjacji szczepień w populacji młodych dorosłych – RR=1,09 [95%CI: (0,74; 1,63)],
 - prawdopodobieństwo ukończenia pełnego cyklu szczepień w populacji młodych dorosłych – RR=0,92 [95%CI: (0,78; 1,09)] (Rodriguez 2019).
- Strategie behawioralne, w tym:
 - interwencje ukierunkowane na wsparcie w podejmowaniu decyzji (np. broszury oparte na dowodach naukowych, rówieśnicze lub prowadzone przez ekspertów filmy edukacyjne),
 - interwencje korzystające z alertów systemowych lub podpowiedzi dla pacjentów (np. wiadomości tekstowe, e-mail, listy wysyłane pocztą, rozmowy telefoniczne) oraz
 - interwencje lub elementy interwencji mające na celu zmianę zachowań,skutkowały istotnym statystycznie, ponad dwukrotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa inicjacji szczepień p/HPV – RR=2,04 [95%CI: (1,36; 3,06)], a także zwiększeniem o 68% prawdopodobieństwa ukończenia pełnego cyklu szczepień – RR=1,68 [95%CI: (1,25; 2,27)] (Rodriguez 2019).

Przypomnienia o szczepieniach

- Istotnie statystycznie zwiększenie szansy na wykonanie szczepienia p/HPV w populacji osób między 9 a 26 r.ż. (w porównaniu ze standardową opieką lub inną interwencją cyfrową) uzyskano w wyniku zastosowania cyfrowych przypomnień o szczepieniach skierowanych do:
 - pacjentów/rodziców (w tym np. przypomnienia za pośrednictwem SMS, e-maili, automatycznych wiadomości głosowych, przypomnień telefonicznych, wiadomości za pośrednictwem portali społecznościowych) – OR=1,41 [95%CI: (1,23; 1,63)],
 - personelu medycznego (w tym np. przypomnienia w ramach elektronicznej dokumentacji lub systemów do podejmowania decyzji klinicznych) – OR=1,39 [95%CI: (1,11; 1,75)] (Chandeying 2023).
- Przypomnienia o szczepieniach (np. listowne, SMS-owe lub telefoniczne) w porównaniu ze standardową opieką:
 - kierowane do rodziców – wpływały istotnie statystycznie na zwiększenie o 16% prawdopodobieństwa przyjęcia pierwszej dawki szczepionki przez ich dzieci między 11 a 16 r.ż. – RR=1,16 [95%CI: (1,13; 1,18)];
 - kierowane do rodziców lub populacji docelowej szczepień (w zależności od badania: do dziewcząt między 9 a 26 r.ż., rodziców dzieci w wieku 11-17 lat oraz rodziców dziewcząt między 11 a 18 r.ż.) – skutkowały istotnym statystycznie zwiększeniem o 23% prawdopodobieństwa ukończenia pełnego cyklu szczepień p/HPV – RR=1,23 [95%CI: (1,18; 1,29)] (Mavundza 2021).
- Przypomnienia/podpowiedzi dla personelu medycznego (w badaniach uwzględniono wybrane interwencje spośród: krótkich podpowiedzi w formie generowanych komputerowo wiadomości z przypomnieniami, przypomnień wyświetlających się w elektronicznej dokumentacji pacjenta, automatycznych przypomnień) w porównaniu ze standardową opieką, skutkowały istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa ukończenia pełnego cyklu szczepień p/HPV w populacji dzieci między 11 a 17 r.ż. – RR=1,12 [95%CI: (1,06; 1,19)] (Mavundza 2021).

Bezpieczeństwo

W wyniku prac analitycznych odnaleziono wtórne doniesienia naukowe (n=4) oraz rekomendacje kliniczne (n=22), które odnosiły się do potencjalnych działań/zdarzeń niepożądanych związanych z prowadzeniem szczepień ochronnych p/HPV.

- Rekomendacje są zgodne, że szczepienia p/HPV są bezpieczne i nie prowadzą do wystąpienia poważnych działań niepożądanych (AGDoH 2023, JCVI 2023, RCPI/NIAC 2022, HCN 2019, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, WHO 2022, AAFP 2021, CDC 2021, NCI 2021, ACOG 2020, ECDC 2020, HAS 2020, HAS 2019, ACIP 2019, RANZCOG 2019, HIQA 2018, NCIRS 2018, HAS 2017, ACSt/NACI 2017, PHAC 2017, ASCO 2017, ASCO 2016).
- Towarzystwa naukowe podkreślają, że doświadczane efekty uboczne będące następstwem szczepień są raczej łagodne, krótkotrwałe i ustępują samoistnie (JCVI 2023, HCN 2019, WHO 2022, PHAC 2017, ASCO 2016).
- Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno w badaniach przeprowadzanych przez producentów szczepień, jak i w badaniach porejestacyjnych, są reakcje w miejscu wkłucia, tj. ból, opuchlizna czy zaczerwienienie (AgDoH 2023, JCVI 2023, RCPI/NIAC 2022, HCN 2019, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, WHO 2022, CDC 2021, NCI 2021, HAS 2017, RANZCOG 2019, HIQA 2018, NCIRS 2018, PHAC 2017, ASCO 2016, ChPL Cervarix, ChPL Gardasil-9).
- Również w badaniach wtórnych włączonych do raportu, stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia miejscowych odczynów poszczepiennych w przypadku przyjęcia szczepionki p/HPV w porównaniu z placebo (Huang 2022, Bergman 2019).
- Zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi są również reakcje ogólnoustrojowe, tj. gorączka, ból głowy, zawroty głowy, mdłości, zmęczenie, bóle mięśniowo-stawowe (AGDoH 2023, RCPI/NIAC 2022, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, WHO 2022, CDC 2021, RANZCOG 2019, PHAC 2017, ASCO 2016). Jednak we włączonych do raportu metaanalizach, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ich wystąpienia po zastosowaniu szczepionek p/HPV w porównaniu z placebo (Huang 2022, Bergman 2019).
- W rekomendacjach zwraca się uwagę na występowanie omdleń bezpośrednio po przeprowadzeniu szczepienia p/HPV, szczególnie w populacji nastolatków. Zaznaczono jednak, że wynikają one raczej z obaw przed iniekcją, a nie z reakcji na preparat szczepionkowy (AGDoH 2023, JCVI 2023, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, WHO 2022, CDC 2021, NCI 2021, ACOG 2020, ECDC 2020).
- W badaniach zwraca się uwagę na brak istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych między szczepieniami p/HPV w porównaniu z placebo (Huang 2022, Bergman 2019, Garcia-Perdomo 2019).
- Również w rekomendacjach zaznaczono, że w ramach przeprowadzonych badań porejestacyjnych nie potwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych tj.:
 - zespół zespół Guillaina-Barrégo (Boender 2022, Rosillon 2020, AGDoH 2023, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, WHO 2022, ECDC 2020, HAS 2019, PHAC 2017) i inne choroby autoimmunologiczne (Garcia-Perdomo 2019, AGDoH 2023, HCN 2019, PTGP/PTP/PTMR/PTGO/PTW/PTKiPSM 2022, WHO 2022, ECDC 2020, HAS 2019, HIQA 2018, PHAC 2017, ASCO 2017),
 - stwardnienie rozsiane (ECDC 2020, HIQA 2018, PHAC 2017),
 - przedwczesna niewydolność jajników (AGDoH 2023, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, ECDC 2020, NCIRS 2018),
 - zespół wieloobjawowego bólu miejscowego (AGDoH 2023, RCPI/NIAC 2022, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, ECDC 2020, HAS 2019, NCIRS 2018, PHAC 2017, ASCO 2017),
 - posturalna tachykardia osteostatyczna (AGDoH 2023, RCPI/NIAC 2022, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, ECDC 2020, HAS 2019, NCIRS 2018, PHAC 2017, ASCO 2017),
 - zespół przewlekłego zmęczenia (RCPI/NIAC 2022, ECDC 2020, HCN 2019),
 - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ECDC 2020, HIQA 2018, PHAC 2017),
 - wstrząs anafilaktyczny (AGDoH 2023, ECDC 2020, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, PHAC 2017).

- Nie udowodniono wpływu szczepień p/HPV na zwiększone ryzyko zgonu (Bergman 2019, ACIP 2019, HIQA 2018, NCIRS 2018, ACSt/NACI 2017, ASCO 2017).

Przegląd analiz ekonomicznych

Efektywność kosztowa realizacji działań nacelowanych na zwiększanie zgłaszalności do szczepień

- Skierowanie do dzieci przypomnień nadsyłanych przy pomocy wiadomości multimedialnych, nacelowanych na zasygnalizowanie im zbliżającego się terminu szczepienia, jest efektywne kosztowo w zakresie zwiększania zgłaszalności do programów z tego zakresu, generując ICER=US\$13 183/QALY (Wang 2023).
- Prowadzenie, w celu zwiększenia udziału dzieci w programach immunizacyjnych p/HPV, interwencji w postaci szczepień w szkołach i placówkach edukacyjnych, determinuje ICER= US\$14 871/QALY, co przy ustalonym w publikacji progu opłacalności wynoszącym US\$50 000/QALY, świadczy za efektywnością kosztową tego działania (Wang 2023).
- Prowadzenie działań edukacyjnych nacelowanych na zwiększenie jakości udzielanych przez lekarzy świadczeń, okazuje się być kosztowo efektywne w zakresie zwieszania zgłaszalności do szczepień ochronnych p/HPV wśród dzieci- ICER= US\$1 538/QALY (AAFP 2020).

Efektywność kosztowa realizacji szczepień ochronnych przeciwko HPV

- W zależności od kraju pochodzenia programu szczepień ochronnych p/HPV, wartości ICER może być różna. Wartości omawianego wskaźnika, dla realizacji szczepień ochronnych w populacji osób dorosłych, może być tak wysoka jak US\$79 022/LYS, lub wynosić mniej niż NZ\$18 800/QALY, co utrudnia określenie zasadności takiego działania (Akumbom 2022).
- Efektywność kosztowa realizacji szczepień ochronnych p/HPV z wykorzystaniem szczepionki 2-lub 9-walentnej u dzieci między 9 a 14 r.ż. może okazać się kosztowo efektywne, choć wartość wskaźnika ICER może wahać się między \$23 000 a \$31 000 (Tran 2022).
- Uzyskanie efektywności kosztowej realizacji szczepień ochronnych p/HPV wśród osób >26 r.ż. jest stosunkowo mało prawdopodobne ICER= \$65 000-\$192 000/QALY (Tran 2022).
- Poszerzenie programów szczepień przeciwko HPV o populację mężczyzn może być kosztowo efektywne. Wartości ICER w tym przypadku wahają się między €11 596/QALY, dla preparatu 2-walentnego do nawet €53 244/QALY, w przypadku preparatu 9-walentnego. Efektywność kosztowa w wielu przypadkach uzależniona jest od zastosowanego preparatu oraz korzyści zdrowotnych uwzględnionych w analizie (Linertova 2021).
- Szczepienia ochronne p/HPV z użyciem szczepionki 9-walentnej w wielu przypadkach okazują się być wysoce kosztowo efektywne. Często dochodzi także do oszczędności kosztów, a same wartości uzyskiwanych wskaźników ICER utrzymują się na stosunkowo niskim poziomie – ICER między €329 a US\$10 463/QALY (Mahumud 2020).

3. Problem zdrowotny

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

Podsumowanie problemu zdrowotnego

Zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. *human papillomavirus*), należący do rodziny papillomawirusów, jest bezotoczkowym wirusem DNA, który zakaża komórki podstawne naskórka i nabłonka płaskiego. W przypadku niewielkiego nasilenia replikacji wirusa, HPV ma zdolność do pozostania w stanie utajonym w organizmie osób zakażonych (tzw. zakażenie latentne). Natomiast w momencie dojrzewania i różnicowania się zakażonych komórek replikacja się nasila, w skutek czego komórki zakażonego organizmu ulegają transformacji, prowadząc do powstania egzofitycznych zmian będących manifestacją zakażenia HPV (Leszczyszyn-Pynka 2023).

Do tej pory określono ponad 100 typów wirusa, które wskazują predyspozycję do objawiania się na poszczególnych okolicach ciała. Docelowo zmiany wywołane przez zakażenie HPV objawiają się na skórze (poza okolicami narządów płciowych) lub w okolicy zewnętrznych narządów płciowych i odbytu albo w obrębie innych błon śluzowych jak jama ustna czy krtani (Leszczyszyn-Pynka 2023). Do tej pory zidentyfikowano 40 typów wirusa, które są odpowiedzialne za zakażenia narządów moczowo-płciowych wśród kobiet i mężczyzn. Do typów wysokoonkogenych najczęściej występujących na kontynencie europejskim zalicza się typy: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 56 i 58. Przy czym typy 16 i 18 są odpowiedzialne za ponad 70% wszystkich przypadków raka szyjki macicy. Do typów niskoonkogenych zalicza się natomiast typy 6 i 11 (Cichon 2020).

Do kluczowych czynników ryzyka zakażenia wirusem HPV należą: wczesny wiek inicjacji seksualnej, liczni partnerzy/partnerki seksualne, seks analny, liczne porody, palenie tytoniu, osłabienie odporności (np. zakażenie HIV czy leki zmniejszające odporność), współistnienie innych zakażeń przenoszonych drogą płciową oraz niekiedy predyspozycje genetyczne (Meites 2021).

Główną formą profilaktyki pierwotnej zakażenia HPV stanowią szczepienia ochronne, które przynoszą korzyści zarówno osobie zaszczepionej, jak i jej przyszłym partnerom. Ryzyko zakażenia HPV można zmniejszyć również poprzez ograniczenie liczby partnerów seksualnych oraz stosowanie prezerwatyw. Jednakże metody te nie eliminują całkowicie ryzyka zakażenia. Kluczową kwestią w tym zakresie pozostaje także edukacja pacjentów (Leszczyszyn-Pynka 2023).

Rak szyjki macicy (ICD10: C53 – Nowotwór złośliwy szyjki macicy)

Rak szyjki macicy (RSzM) jest pierwszym spośród nowotworów, w którym zakażenie HPV określono jako istotny czynnik ryzyka warunkujący jego rozwój. Zakażenie HPV cechuje się wysokim potencjałem nowotworowym. Ponadto, zakażenie tym wirusem w głównej mierze przenoszone jest drogą płciową i często przyjmuje przewlekłą formę (KRN 2023).

Za kluczową strategię profilaktyki RSzM uważa się szczepienie młodych kobiet przeciwko HPV, głównie typom 16 i 18, i kontynuowanie cytologicznych badań przesiewowych, niezależnie od statusu zaszczepienia (KRN 2023)

3.1. Opis jednostki chorobowej

Zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. *human papillomavirus*), należący do rodziny papillomawirusów, jest bezotoczkowym wirusem DNA, który zakaża komórki podstawne naskórka i nabłonka płaskiego. W przypadku niewielkiego nasilenia replikacji wirusa, HPV ma zdolność do pozostania w stanie utajonym w organizmie osób zakażonych (tzw. zakażenie latentne). Natomiast w momencie dojrzewania i różnicowania się zakażonych komórek replikacja się nasila, w skutek czego komórki zakażonego organizmu ulegają transformacji, prowadząc do powstania egzofitycznych zmian będących manifestacją zakażenia HPV¹.

Czynniki ryzyka

Do głównych czynników ryzyka zakażenia HPV należą:

¹ Leszczyszyn-Pynka M. (2023). Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego. Interna Szczeklika – Podręcznik mały. Medycyna praktyczna. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.36.>, dostęp z 23.01.2024

- wczesny wiek inicjacji seksualnej,
- liczni partnerzy/partnerki seksualne,
- seks analny,
- liczne porody,
- palenie tytoniu,
- osłabienie odporności (np. zakażenie HIV czy leki zmniejszające odporność),
- współistnienie innych zakażeń przenoszonych drogą płciową²,
- predyspozycje genetyczne³.

Klasyfikacja

Istnieje ponad 100 typów HPV, które wykazują skłonność do określonych okolic ciała. W efekcie zmiany wywołane przez HPV podzielono na:

- skórne – występujące poza okolicą zewnętrznych narządów płciowych;
- lokalizujące się w okolicy zewnętrznych narządów płciowych i odbytu lub w obrębie innych błon śluzowych (jamy ustnej, gardła i krtani)⁴.

Ponadto, zidentyfikowano ok. 40 typów wirusa, które są odpowiedzialne za zakażenia narządów moczowo-płciowych wśród kobiet i mężczyzn. Typy HPV można podzielić na:

- typy wysokoonkogenne:
 - rozpoznano co najmniej 13 typów HPV;
 - 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 – odpowiedzialne są za 73% wszystkich przypadków raka szyjki macicy (RSzM);
 - zakażenia tymi wirusami mogą prowadzić również do innych nowotworów, w tym m.in. odbytu, prącia, sromu, pochwy, a także jamy ustnej, gardła, krtani i zatok przynosowych;
- typy niskoonkogenne:
 - w szczególności typy 6 i 11, które odpowiedzialne są za powstawanie brodawek narządów moczowo-płciowych (mięśnistych zmian rozrostowych bez cech nowotworzenia – kłykciny kończyste);
 - w bardzo rzadkich przypadkach przeniesienia zakażenia tymi typami wirusa z matek na noworodki może dojść do rozwoju zespołu RRP (ang. *recurrent respiratory papillomatosis*), czyli nawracającej brodawczakowości układu oddechowego⁵.

Drogi zakażenia oraz obraz kliniczny

Zakażenie HPV może przebiegać bezobjawowo, skąpoobjawowo lub jawnie klinicznie. Z reguły zmiany chorobowe w obrębie zakażonej okolicy rosną powoli, szybciej natomiast u osób z niedoborem odporności. Blisko w 90% przypadków dochodzi do samoistnego wyleczenia⁶.

Do transmisji wirusów HPV odpowiedzialnych za zakażenia narządów moczowo-płciowych dochodzi najczęściej na drodze kontaktu płciowego. W efekcie zapadalność gwałtownie wzrasta od momentu

² Krajowy Rejestr Nowotworów (2023). Nowotwór szyjki macicy. Pozyskano z: <https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-szyjki-macicy-czym-jest>, dostęp z 23.01.2024

³ Meites E., Gee J., Unger E. et al. (2021). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 14th Edition „The Pink Book”. Chapter 11: Human Papillomavirus. Pozyskano z: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>, dostęp z 23.01.2024

⁴ Leszczyszyn-Pynka M. (2023). Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego. Interna Szczeklika – Podręcznik mały. Medycyna praktyczna. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.36.>, dostęp z 23.01.2024

⁵ Cichon P. (2020). Wirus HPV główną przyczyną raka szyjki macicy. Pozyskano z: https://www.onkonet.pl/dp_hpv_rak_szyjkimacicy.php, dostęp z 23.01.2024

⁶ Leszczyszyn-Pynka M. (2023). Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego. Interna Szczeklika – Podręcznik mały. Medycyna praktyczna. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.36.>, dostęp z 23.01.2024

rozpoczęcia aktywności seksualnej. Ponadto, do zakażenia HPV może dojść poprzez bliski kontakt ze skórą osoby zakażonej (tzw. zakażenie horyzontalne)⁷.

W przypadku jawnego klinicznego zakażenia, wyróżnia się następujące objawy:

- podmiotowe:
 - świąd,
 - trudności w oddawaniu moczu/stolca,
 - ból w trakcie stosunku seksualnego,
 - chryпка (zakażenie w obrębie głowy i szyi);
- przedmiotowe:
 - brodawki,
 - kłykciny kończyste w okolicach zewnętrznych narządów płciowych,
 - zmiany na błonie śluzowej o morfologii kłykcin,
 - zmiany dysplastyczne w obrębie szyjki macicy, stwierdzone podczas badania ginekologicznego/cytologii,
 - zmiany nowotworowe – rak brodawkowy, przyjmujący postać kłykcin kończystych olbrzymich (guz Buschkego i Löwensteina),
 - uwarunkowana genetycznie dysplazja Lewandowsky'ego i Lutza w przebiegu rozległego i przewlekłego zakażenia HPV (w szczególności typ 5, 8 i 14)⁸.

Przeważająca liczba kobiet zostaje zakażona przed ukończeniem 50. roku życia. Ponieważ większość zakażeń wirusem przebiega bezobjawowo, do transmisji wirusa może dojść nawet wtedy, gdy brak jest objawów klinicznych zakażenia⁹.

Leczenie¹⁰

W związku z tym, że nie ma leku aktywnego wobec HPV, stosuje się leczenie miejscowe zmian chorobowych, poprzez leczenie:

- inwazyjne – wycięcie chirurgiczne, krioterapia, elektrokoagulacja, laseroterapia,
- zachowawcze – polegające na miejscowym stosowaniu:
 - immunomodulatorów (interferon α , imikwimod),
 - leków antyproliferacyjnych (podofilotoksyna, 5-fluorouracyl),
 - leków keratolitycznych (kwas salicylowy, kwas trichlorooctowy, kwas dwuchlorooctowy),
 - sinekatechiny (lek o złożonym mechanizmie działania).

Leki działające miejscowo są przeciwwskazane w zmianach dysplastycznych i nowotworowych.

Profilaktyka¹¹

Główną i skuteczną formą profilaktyki pierwotnej zakażenia HPV stanowią szczepienia ochronne, które przynoszą korzyści zarówno osobie zaszczepionej, jak i jej przyszłym partnerom. Ryzyko zakażenia HPV można zmniejszyć również poprzez ograniczenie liczby partnerów seksualnych oraz stosowanie prezerwatyw, przy czym te metody nie eliminują całkowicie ryzyka zakażenia. Kluczową kwestią w tym zakresie pozostaje także edukacja pacjentów.

⁷ Petca A., Borislavski A., Zvanca M. E. et al. (2020). Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Exp. Ther. Med.* 20(6): 186

⁸ Leszczyszyn-Pynka M. (2023). Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego. *Interna Szczeklika – Podręcznik mały. Medycyna praktyczna.* Pozyskano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.36.>, dostęp z 23.01.2024

⁹ Ibidem.

¹⁰ Ibidem.

¹¹ Ibidem.

Rokowanie¹²

Rokowanie jest dobre w przypadku zmian nienowotworowych u osób z prawidłową odpornością. Jednakże wśród nowotworów złośliwych, w których etiopatogenezie uczestniczy HPV, rokowanie zależy od stopnia zaawansowania w chwili rozpoznania i możliwości leczenia.

Rak szyjki macicy (RSzM)

Rak szyjki macicy (ICD10: C53¹³; ICD-11: 2C77¹⁴ – Nowotwór złośliwy szyjki macicy).

Rak szyjki macicy (RSzM) jest pierwszym spośród nowotworów, w którym zakażenie HPV określono jako istotny czynnik ryzyka warunkujący jego rozwój. Zakażenie HPV cechuje się wysokim potencjałem kancerogennym. Ponadto, zakażenie tym wirusem w głównej mierze przenoszone jest drogą płciową i często przyjmuje przewlekłą formę¹⁵.

Nowotwory szyjki macicy w większości posiadają pochodzenie nabłonkowe (ok. 80%), raki gruczołowe z kolei stanowią 5-20% przypadków. Pozostałe warianty omawianego nowotworu (np. przerzuty, chłoniaki, mięsaki) występują w 1-2% przypadków¹⁶.

Czynniki ryzyka

Pozostałe czynniki ryzyka wystąpienia RSzM (oprócz zakażenia HPV) obejmują:

- wiek między 45 a 55 r.ż.,
- liczne porody,
- niski status socjoekonomiczny,
- niewłaściwą dietę (ubogą w witaminę C),
- obecność nowotworu w historii rodziny¹⁷.

Klasyfikacja¹⁸

Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wyróżnia 4 stopnie (stopień I oznacza nowotwór ograniczony wyłącznie do szyjki macicy, stopień IV oznacza bardzo zaawansowaną zmianę i uwzględnia także zajęcie sąsiednich narządów, takich jak pęcherz moczowy, odbytnica czy inne odleglejsze układy).

Stany przedrakowe w szyjce macicy określane są mianem śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy – CIN (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*). Stany te mogą ulegać regresji, progresji lub utrzymywać się w niezmienionej postaci. Wyróżnia się 3 stopnie CIN w zależności od nasilenia zmian komórek oraz ryzyka przemiany w raka inwazyjnego:

- CIN I – neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy I stopnia (najłagodniejsze zmiany komórek),
- CIN II – neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy II stopnia (średnie przemiany komórek),
- CIN III – neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy III stopnia (największe przemiany komórek – najbardziej złośliwe).

Ponadto klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wyróżnia 4 stopnie (stopień I oznacza nowotwór ograniczony wyłącznie do szyjki macicy, stopień IV oznacza bardzo zaawansowaną zmianę i uwzględnia także zajęcie sąsiednich narządów, takich jak pęcherz moczowy, odbytnica czy inne odleglejsze układy).

¹² Ibidem.

¹³ World Health Organization (2019). ICD-10 Version: 2019. Pozyskano z: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C53>, dostęp z 23.01.2024

¹⁴ World Health Organization (2023). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th ed.). Pozyskano z: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2fent%2f1256072522>, dostęp z 23.01.2024

¹⁵ Krajowy Rejestr Nowotworów (2023). Nowotwór szyjki macicy. Pozyskano z: <https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-szyjki-macicy-czym-jest>, dostęp z 23.01.2024

¹⁶ Ibidem.

¹⁷ Ibidem.

¹⁸ Ibidem.

Obraz kliniczny¹⁹

RSzM na żadnym z etapów swojego rozwoju nie daje charakterystycznych objawów klinicznych. W sytuacji, gdy dochodzi do wystąpienia objawów, nowotwór w większości przypadków znajduje się w zaawansowanej fazie rozwoju. Same objawy z kolei są w dużej mierze uzależnione od stopnia zaawansowania oraz umiejscowienia przerzutów, przy czym w dalszym ciągu pozostają nieswoiste dla omawianego nowotworu (mogą być związane z obecnością np. stanów zapalnych pochwy czy zaburzeń hormonalnych występujących w każdym wieku). Upławy i krwawienia z dróg rodnych są objawami bardzo częstych chorób nienowotworowych, przy czym stanowią najczęstszą przyczynę zgłaszania się kobiet do ginekologa.

Dodatkowo pacjentka może doświadczyć takich objawów jak bóle podbrzusza, okolicy krzyżowej czy stawów biodrowych. W przypadku nowotworu w wariantcie przerzutowym, objawy zależą od miejsca przerzutu czy nacieku (duszności, krwiotłucie, bóle, ograniczenie wydolności nerek, wątroby i innych narządów).

Stany przedrakowe i wczesne stadia zaawansowania przebiegają bezobjawowo, dlatego badania przesiewowe w kierunku RSzM obejmują kobiety bezobjawowe.

Rozpoznanie²⁰

Podstawą do rozpoznania raka szyjki macicy jest badanie mikroskopowe (cytologia), które uznane jest za główną metodę przesiewową w kierunku tej jednostki chorobowej. Dodatkowo, zgodnie z informacjami zawartymi na stronie KRN, dopuszczalna jest ocena zaawansowania klinicznego nowotworu poprzez realizację m.in. takich zabiegów jak kolposkopia, biopsja, konizacja szyjki macicy, cystoskopia oraz badania radiologiczne²¹.

Obrazowanie jest niezbędne dla pacjentek z rakiem w stopniu od IA2. Cystoskopia i rektoskopia, zgodnie z wytycznymi FIGO, są zalecane tylko wtedy, gdy podejrzewa się naciekanie tych narządów przez nowotwór i konieczne w przypadku naciekania przedniej lub tylnej ściany pochwy²².

W 2018 r. FIGO dokonała rewizji wytycznych, zalecając szerszą ocenę guza, która powinna uwzględniać stopień zajęcia węzłów chłonnych poprzez badania obrazowe. Dlatego wykorzystanie obrazowania, w szczególności MRI, PET/CT i USG (jeśli techniki te są dostępne), powinno być nie tylko dozwolone, ale także szczególnie zalecane²³.

Tabela 3. Rodzaje stadiów zaawansowania raka szyjki macicy

Stadium	Opis
I	Rak ograniczony do szyjki macicy (nacieki na macicę wykluczają zakwalifikowanie pacjentki do tego stadium)
IA	Rak inwazyjny rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo. Inwazja podścieliska do 5 mm (mierzona od podstawy nabłonka), średnica zmiany ≥ 7 mm; zajęcie przestrzeni naczyniowej (żylna lub limfatyczna) nie wpływa na klasyfikację
IA1	Inwazja podścieliska o głębokości ≤ 3 mm (mierzona od błony podstawowej) i średnicy ≥ 7 mm
IA2	Inwazja podścieliska od 3 mm do 5 mm, średnica zmiany do 7 mm. Zmiana widoczna makroskopowo, ograniczona do szyjki macicy lub zmiana mikroskopowa z inwazją większą niż I1a2/IA2. Dotyczy wszystkich zmian makroskopowych, włącznie z tymi o inwazji jedynie powierzchniowej
IB1	Makroskopowo widoczna zmiana o średnicy do 4 cm
IB2	Makroskopowo widoczna zmiana o średnicy mniejszej niż 4 cm
II	Rak rozrastający się poza szyjkę macicy, ale nienaciekający na 1/3 dolnej części pochwy ani ścian miednicy

¹⁹ Ibidem.

²⁰ Jach R., Sznurkowski J. J., Bidziński M. et al. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy. Pozyskano z: https://ptgo.pl/wp-content/uploads/2022/01/024-033_CGO_1_2017_Jach_Zalecenia-szyjka.pdf, dostęp z 23.01.2024

²¹ Krajowy Rejestr Nowotworów (2023). Nowotwór szyjki macicy. Pozyskano z: <https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-szyjki-macicy-czym-jest>, dostęp z 23.01.2024

²² International Federation of Gynecology and Obstetrics (2009). Global Guidance For Cervical Cancer Prevention and Control. Pozyskano z: https://screening.iarc.fr/doc/FIGO-Global-Guidance-for-Cervical-Cancer-Prevention-and-Control_1.pdf, dostęp z 23.01.2024

²³ Saleh M., Virarkar M., Javadi S. et al. (2018) Cervical Cancer: 2018 Revised International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System and the Role of Imaging. AJR. 314: 1-14

IIA	Bez zajęcia przymacicz
IIA1	Makroskopowo widoczna zmiana o średnicy ≤ 4 cm w największym wymiarze
IIA2	Makroskopowo widoczna zmiana o średnicy >4 cm w największym wymiarze
IIB	Inwazja przymacicz
III	Rak nacieka ściany miednicy i/lub zajmuje dolną 1/3 ściany pochwy i/lub powoduje wodonercze bądź unieczynnienia nerkę
IIIA	Rak nacieka na pochwę obejmuje jej dolną 1/3 długości, ale nie dochodzi do ścian miednicy
IIIB	Rak nacieka ściany miednicy i/lub obecność wodonercza bądź unieczynnienia nerkę
IVA	Rak nacieka błonę śluzową pęcherza moczowego bądź odbytnicy i/lub nacieka na przyległe narządy poza miednicę (naciek potwierdzony biopsją – obrzęk pęcherza moczowego nie jest wystarczający do klasyfikacji guza 4
IVB	Rozsiew do odległych narządów

Źródło: Opracowanie własne na podstawie PTGO 2021

Leczenie²⁴

Stany przedrakowe

W leczeniu zmian środnabłonkowych stosuje się metody niszczące i zabiegi chirurgiczne. Ze względu na brak możliwości pobrania materiału do ostatecznego rozpoznania w przypadku zastosowania metod niszczących (np. krioterapii, niszczenia laserem, elektrokoagulacji), zabiegi te są rzadko wykonywane. Natomiast do metod chirurgicznych, które pozwalają pobrać do badania wycinek zmiany w granicach zdrowych tkanek, zalicza się:

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

Rak szyjki macicy

W leczeniu RSzM stosuje się 3 metody:

- chirurgię,
- radioterapię,
- chemioterapię.

W obecnej praktyce dopuszczalne jest także łączenie powyższych metod. Wybór metody leczenia podejmuje się po uwzględnieniu stopnia zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego chorej, wieku, obecnych chorób współistniejących oraz innych czynników rokowniczych. Przy wyborze metody leczenia brana jest również pod uwagę obecność innych chorób w obrębie narządu rodnoego, które mogłyby oddziaływać na przebieg leczenia. Decyzję o wyborze metody leczenia powinien podjąć zespół złożony co najmniej z: ginekologa, radioterapeuty i onkologa klinicznego. We wczesnych postaciach raka rezygnuje się ze stosowania chemioterapii na rzecz leczenia chirurgicznego, radioterapeutycznego bądź skojarzenie obu tych metod.

Profilaktyka²⁵

Celem profilaktyki pierwotnej jest zmniejszenie zachorowalności na ten nowotwór poprzez minimalizację ekspozycji na czynniki ryzyka lub zwiększenie na nie indywidualnej odporności. W efekcie istotnymi elementami pozostają: edukacja i kształtowanie zachowań prozdrowotnych oraz szczepienia ochronne przeciw rakotwórczym szczepom HPV.

²⁴ Krajowy Rejestr Nowotworów (2023). Nowotwór szyjki macicy. Pozyskano z: <https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-szyjki-macicy-czym-jest>, dostęp z 23.01.2024

²⁵ Ibidem.

Profilaktyka wtórna z kolei ma na celu wykrywanie raka we wczesnym stadium. Odpowiednio wczesne wykrycie gwarantuje skuteczniejsze leczenie, wyższe wartości wskaźnika przeżycia oraz zmniejsza ryzyko powikłań po nowotworowych. W stosunku do RSzM, zadanie to spełniają populacyjne badania przesiewowe (skrining).

Należy podkreślić, że za najlepszą strategię w profilaktyce RSzM uważa się szczepienie młodych kobiet i kontynuowanie cytologicznych badań przesiewowych u zaszczepionych i niezaszczepionych.

Rokowanie

Czynnikiem determinującym rokowanie, w przypadku niektórych podtypów nowotworów mikroskopowych, jest obecność przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych oraz podwyższone ryzyko występowania nowotworów miejscowych. Najgorsze rokowanie dotyczy raka drobnokomórkowego, zwłaszcza pochodzenia neuroendokrynnego²⁶.

Poniższa tabela zawiera szacunkowy odsetek 5-letnich przeżyć, uzależniony od stopnia zaawansowania nowotworu szyjki macicy²⁷.

Tabela 4. Odsetek 5-letnich przeżyć zależnie od stopnia zaawansowania nowotworu szyjki macicy

Stopień zaawansowania	Odsetek 5-letnich przeżyć
IA	93%
IB	80%
IIA	63%
IIB	58%
IIIA	35%
IIIB	32%
IVA	16%
IVB	15%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie CCS 2024

3.2. Wskaźniki epidemiologiczne

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

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC, ang. *International Agency for Research on Cancer*) we współpracy z Katalońskim Instytutem Onkologii (ICO, ang. *Catalan Institute of Oncology*) prowadzi *HPV Information Centre*, w ramach którego na podstawie publikowanych przeglądów systematycznych i metaanaliz oraz oficjalnych raportów organizacji międzynarodowych, zbierane są dane statystyczne w zakresie zakażeń HPV i zachorowań na powiązane z nim nowotwory na świecie. Zgodnie z raportem ICO/IARC 2023, poniżej przedstawiono wskaźniki epidemiologiczne dla Polski, dotyczące nowotworów złośliwych związanych z zakażeniem HPV, ze szczególnym uwzględnieniem raka szyjki macicy (Tabela 5, Źródło: Opracowanie własne na podstawie ICO/IARC 2023

Tabela 6). W przypadku kobiet, największy roczny wskaźnik zapadalności na nowotwory związane z zakażeniem HPV dotyczył raka szyjki macicy (19,8/100 tys.), zaś w przypadku mężczyzn – raka jamy ustnej (16,3/100 tys.)²⁸.

Tabela 5. Surowe wskaźniki zapadalności na nowotwory związane z zakażeniem HPV w Polsce (oszacowania na rok 2020 w oparciu o zaktualizowane dane w 2015 r.)

Nowotwór	Roczny wskaźnik zapadalności (na 100 tys.)	
	Kobiety	Mężczyźni
Rak szyjki macicy	19,8	–

²⁶ Ibidem.

²⁷ Canadian Cancer Society (2024). Survival statistics for cervical cancer. Pozyskano z: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/cervical/prognosis-and-survival/survival-statistics>, dostęp z 23.01.2024

²⁸ Bruni L., Albero G., Serrano B. et al. (2023). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Poland. Pozyskano z: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/POL.pdf>, dostęp z 23.01.2024

Rak odbytu	1,44	1,18
Rak sromu	3,90	–
Rak pochwy	0,55	–
Rak prącia	–	2,40
Rak jamy ustnej i gardła	2,05	6,87
Rak jamy ustnej	6,68	16,3
Rak krtani	2,17	14,8

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ICO/IARC 2023

Tabela 6. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka szyjki macicy w Polsce (oszacowania na rok 2020 w oparciu o zaktualizowane dane w 2015 r.)

Zapadalność	
Roczna liczba nowych zachorowań	3 862
Surowy wskaźnik zapadalności na 100 tys. kobiet / rok	19,8
Wskaźnik zachorowań standaryzowany względem wieku na 100 tys. kobiet / rok	12,3
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 0-74 lat*	1,30
Śmiertelność	
Roczna liczba zgonów	2 137
Surowy wskaźnik liczby zgonów na 100 tys. kobiet / rok	11,0
Wskaźnik zgonów standaryzowany względem wieku na 100 tys. kobiet / rok	5,86
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 0-74 lat	0,65
*dla nowotworu, wyrażone jako procentowa liczba nowonarodzonych, u której oczekuje się rozwinięcia danej jednostki chorobowej przed 75 r.ż., jeśli dane statystyczne pozostaną takie same	

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ICO/IARC 2023

Dodatkowo, w raporcie ICO/IARC 2023 wskazano rozpowszechnienie najbardziej kancerogennych podtypów HPV u kobiet w Polsce (w oparciu o aktualizację danych w 2015 r.). Zgodnie z oszacowaniem organizacji, około 3,4% kobiet bez stwierdzonych patologii w szyjce macicy jest nosicielkami HPV 16 lub 18, zaś w przypadku kobiet ze zdiagnozowanym rakiem szyjki macicy – nosicielstwo tych podtypów wzrasta aż do 88,1% (HPV16 – 62,8%, HPV18 – 25,3%) (Tabela 7)²⁹.

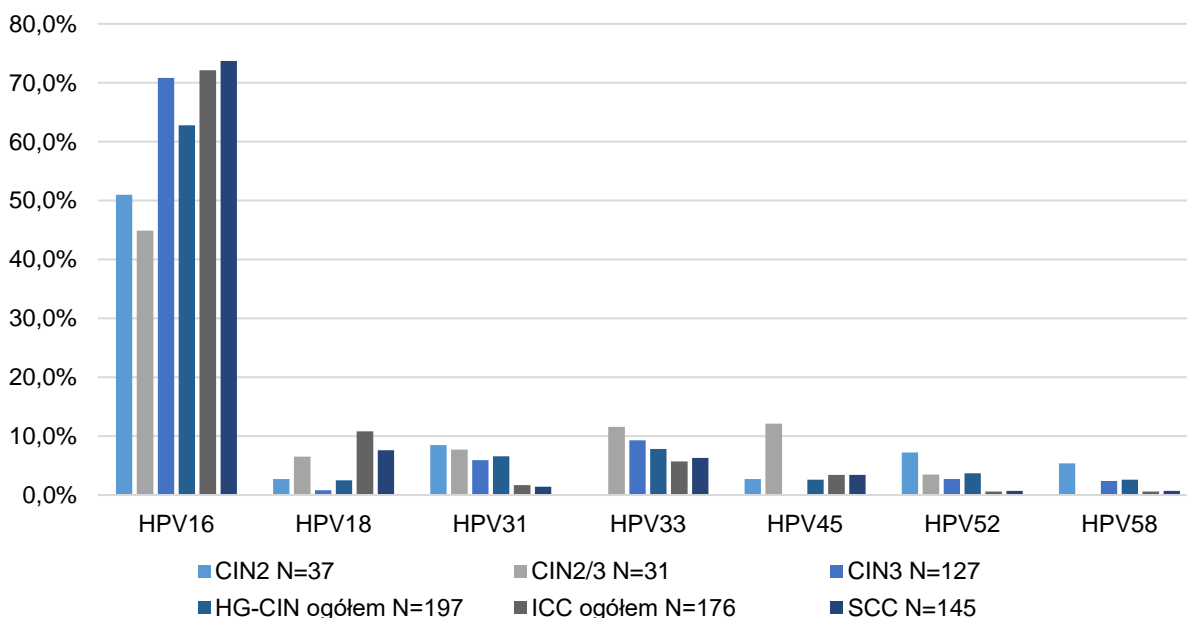
²⁹ Ibidem.

Tabela 7. Rozpowszechnienie dziesięciu najczęstszych kancerogennych typów HPV wśród kobiet w Polsce (w oparciu o zaktualizowane dane w 2015 r.)

Podtyp HPV	Rozpowszechnienie podtypu (%)	
	Kobiety z prawidłową cytologią (bez zmian w szyjce macicy)	Kobiety ze zdiagnozowanym rakiem szyjki macicy
16	2,8	62,8
18	0,6	25,3
45	1,5	7,0
52	1,3	2,3
31	1,3	2,3
33	0,9	1,7
56	1,8	1,3
58	0,6	1,1
39	–	1
35	–	1

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ICO/IARC 2023

W toku prac analitycznych odnaleziono także 7 badań przeprowadzonych na polskiej populacji kobiet, w których analizowano rozkład wysokoonkogennych genotypów HPV na podstawie wyników uzyskanych w badaniach ginekologicznych (m.in. nieprawidłowej cytologii, zmian CIN, HSIL, LSIL, raka szyjki macicy). Najczęstszym typem występującym wśród badanej populacji był typ HPV16. W przypadku serotypów innych niż HPV16/18, udział genotypów w poszczególnych badaniach wahał się od 12% do 52% (tj. typy 31, 33, 45, 52, 58). Na podstawie wielośrodkowego badania przekrojowego, przeprowadzonego na polskiej populacji kobiet (dane pozyskane z lat 2001-2008) wskazano, że genotypy HPV 16 i 18 odpowiadają za rozwój ok. 83% HPV-DNA+ nowotworów szyjki macicy, a ok. 85% zaawansowanych stanów przedrakowych szyjki macicy jest etiologicznie związanych z zakażeniami HPV 16, 33, 31, 52, 45 i 58. Na rycinie i w tabeli poniżej przedstawiono dystrybucję genotypów HPV w zależności od wykrytych zmian szyjki macicy w ramach publikacji Nowakowski 15 (Rycina 1)³⁰ oraz poszczególne dane z odnalezionych badań, odnoszące się do dystrybucji genotypów HPV w Polsce (Tabela 8).



Rycina 1. Dystrybucja genotypów

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Nowakowski 2015

³⁰ Nowakowski A., de Souza S. C., Jach R. et al. (2015). HPV-type distribution and reproducibility of histological diagnosis in cervical neoplasia in Poland. *Pathol. Oncol. Res.* 21(3): 703-11

Tabela 8. Dystrybucja genotypów HPV w Polsce na podstawie odnalezionych badań

Badanie	Okres zbierania danych (wielkość próby)	Test	Typ zmian	Dystrybucja genotypów HPV (%)*						
				16	18	31	33	45	52	58
Bebyn 2022 ³¹	2012 – 2014 (N=545 HPV DNA+) (N=347 HPV RNA-) (N=198 HPV RNA+) Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy (1,840 pacjentek ogółem, badanych pod kątem zakażenia HPV)	NASBA PCR	LSIL N=75	41,3	9,3	13,3	13,3	4,0	–	–
			HSIL N=15	66,7	6,7	0,0	13,3	0,0	–	–
			ASC-US N=24	70,8	0	12,5	4,2	0,0	–	–
			CIN1 N=18	27,8	22,2	5,6	5,6	11,1	–	–
			CIN2 N=10	50,0	10,0	10,0	10,0	0	–	–
			CIN3 N=9	55,6	0,0	22,2	0,0	11,1	–	–
	≥30 r.ż. (N=125)	–	52,0	9,6	8,0	10,4	4,8	–	–	
<30 r.ż. (N=73)	–	41,1	17,8	13,7	5,5	4,1	–	–		
Przybylski 2022a ³²	2008 – 2020 Łącznie 674 kobiet z nieprawidłowym wynikiem cytologii (Wielkopolska)	Linear Array HPV	NWC N=359 (53,3%)	13,1	3,9	5,5	2,1	2,8	4,0	1,5
Przybylski 2022b ³³	2018 – 2021 (N=428)	Linear Array HPV	HSIL N=110	54,3	9,0	16,2	9,0	4,5	11,7	3,6

³¹ Bebyn M. G, Śledzińska P., Wojtysiak J. et al. (2022). HPV RNA and DNA testing in Polish women screened for cervical cancer - A single oncological center study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 268: 129-134

³² Przybylski M., Pruski D., Millert-Kalinska S. et al. (2022). Genotyping of human papillomavirus DNA in Wielkopolska region. Ginekol. Pol. 93(7): 546-551

³³ Przybylski M., Millert-Kalinska S., Zmaczynski A. et al. (2022). Human papillomavirus genotyping in high-grade squamous intraepithelial lesion. Ginekol. Pol. 1: 18-23

Badanie	Okres zbierania danych (wielkość próby)	Test	Typ zmian	Dystrybucja genotypów HPV (%)*						
				16	18	31	33	45	52	58
Smolarz 2019³⁴	2015 – 2019 (N=280 próbek cytologicznych)	PCR (Cobas 4800)	NO	20,0 N=56	14,28 N=40	33,57 (typy hrHPV inne niż 16/18); N=94				
Olejniczak 2015³⁵	2012 – 2014 (N=81 kobiet z nieprawidłową cytologią)	Metoda Papillomastrip oraz metoda PCR	ASC-US N=53 (66%)	43	17	13	17	2	9	11
Nowakowski 2015³⁶	2001 – 2008 (N=193 – kobiety z ICC N=205 – kobiety HG-CIN)	SPF ₁₀ - DEIA/LiPA ₂₅ PCR system	CIN2 N=37	51,0	2,7	8,5	–	2,7	7,2	5,4
			CIN2/3 N=31	44,9	6,5	7,7	11,6	12,1	3,5	–
			CIN3 N=127	70,8	0,8	5,9	9,3	0	2,7	2,4
			HG-CIN ogółem N=197	62,8	2,5	6,6	7,8	2,6	3,7	2,6
			ICC ogółem N=176	72,1	10,8	1,7	5,7	3,4	0,6	0,6
			SCC N=145	73,7	7,6	1,4	6,3	3,4	0,7	0,7
Kędzia 2010³⁷	Centralna i zachodnia część Polski N=126 kobiet z rozpoznaniem CIN1	Linear Array HPV	CIN1 N=126	53,97 N=68	16,67 N=21	10,32 N=13	21,43 N=27	7,94 N=10	1,59 N=2	0,79 N=1

CIN – środnabłonkowa neoplazja szyjki macicy; NO – nie określono ; ICC – inwazyjny rak szyjki macicy; SCC – rak płaskonabłonkowy; HG-CIN – środnabłonkowa neoplazja szyjki macicy dużego stopnia; PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy; HSIL – środnabłonkowa neoplazja szyjki macicy dużego stopnia; LSIL – środnabłonkowa neoplazja szyjki macicy małego stopnia; NWC – nieprawidłowy wynik cytologii; ASC-US – atypowe komórki płaskonabłonkowe o nieokreślonym znaczeniu; RSzM – rak szyjki macicy

Źródło: Opracowanie własne

³⁴ Smolarz B., Samulak D., Szyłto K. et al. (2019). Cobas 4800 HPV detection in cervical samples of Polish women. *Contemp. Oncol. (Pozn)*. 23(2): 92-95

³⁵ Olejniczak T., Rabeiga-Gmyrek D., Niepsuj-Biniaś J. et al. (2015). Ocena genotypów wirusów brodawczaka ludzkiego u kobiet z nieprawidłową cytologią. *Ginekol. Pol.* 86: 541-546

³⁶ Nowakowski A., de Souza S. C., Jach R. et al. (2015). HPV-type distribution and reproducibility of histological diagnosis in cervical neoplasia in Poland. *Pathol. Oncol. Res.* 21(3): 703-11

³⁷ Kędzia W., Józefiak A., Pruski D. et al. (2010). Genotypowanie wirusów brodawczaka ludzkiego u kobiet z CIN1. *Ginekol. Pol.* 81: 664-667

W raportach Krajowego Rejestru Nowotworu (KRN) przedstawiono dane odnoszące się zarówno do zapadalności, jak i śmiertelności z powodu raka szyjki macicy w Polsce w latach 2019-2021. Zgodnie z danymi na rok 2021, w Polsce stwierdzono łącznie 2 160 nowych zachorowań na nowotwór szyjki macicy, a zgonów z powodu tego nowotworu – 1 361³⁸. Należy jednak wskazać, że dane za rok 2021 są niedoszacowane, ze względu na sytuację epidemiczną i trwającą wówczas pandemię COVID-19 (np. przez odraczanie diagnozy czy ograniczenia wynikające z restrykcji pandemicznych). W związku z tym w niniejszym raporcie zdecydowano się przedstawić także dane dla roku 2019 (sprzed pandemii).

Zgodnie z danymi KRN, w roku 2021 w Polsce najwyższe wartości bezwzględne w kontekście zachorowalności odnotowano w województwie śląskim (N=283) oraz mazowieckim (N=258), najniższe zaś w województwie lubuskim (N=55). W przypadku wskaźników odnoszących się do śmiertelności, podobnie do ww. województw, najwięcej zgonów z powodu RSzM odnotowano w województwie mazowieckim (N=192) i śląskim (N=157), najmniej z kolei w województwie lubuskim (N=34). Biorąc pod uwagę wartości standaryzowanego współczynnika, rekomendowanego przez EUROSTAT (względem populacji europejskiej z 2013 r. – ESP2013), największy współczynnik zachorowalności dotyczył województwa świętokrzyskiego (13,3/100 tys.), a największą wartość standaryzowanego współczynnika śmiertelności odnotowano w województwie opolskim (8,1/100 tys.)³⁹. W roku 2019 natomiast na złośliwy nowotwór szyjki macicy zachorowało łącznie 2 407 kobiet, podczas gdy w tym samym roku zmarło z jego powodu 1 569 kobiet. Podobnie jak w przypadku danych dla 2021 roku, najwyższe wartości bezwzględne w kontekście zachorowalności odnotowano w województwach śląskim i mazowieckim, a najniższe w województwach świętokrzyskim i lubuskim (Tabela 9)^{40,41}.

³⁸ Didkowska J., Wojciechowska U., Barańska K. et al. (2023). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Pozyskano z: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf, dostęp z 23.02.2024

³⁹ Ibidem.

⁴⁰ Ibidem.

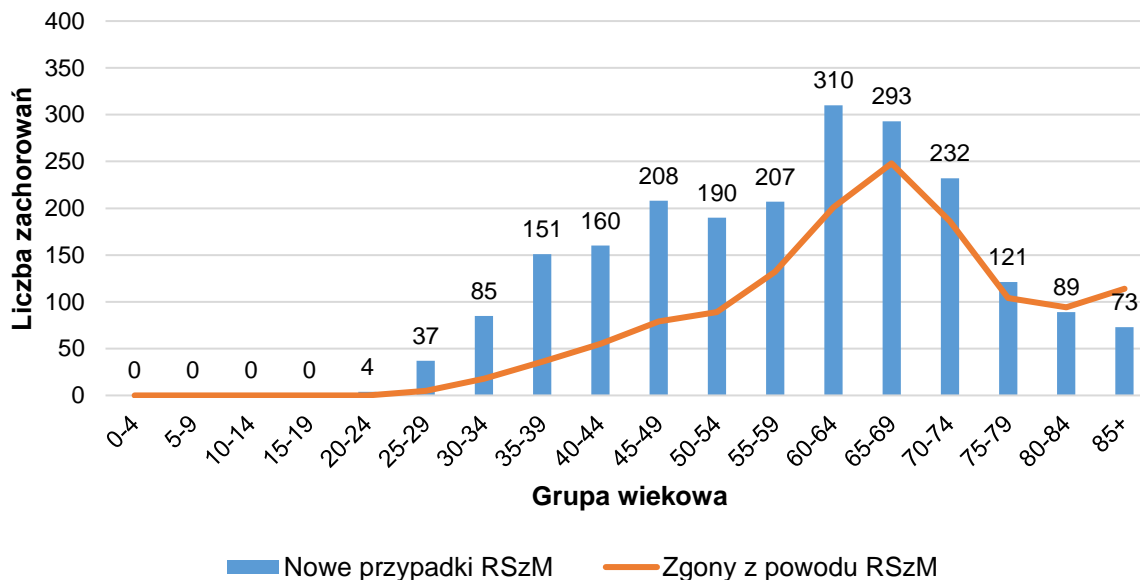
⁴¹ Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P. et al. (2021). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Pozyskano z: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2019.pdf, dostęp z 23.02.2024

Tabela 9. Liczba zachorowań oraz standaryzowany (Europa) współczynnik zapadalności na raka szyjki macicy (ICD10: C53) wśród kobiet w 2021 (w porównaniu do liczb bezwzględnych w roku 2019) z uwzględnieniem miejsca zamieszkania

Województwo	Rok 2019		Rok 2021			
	Zachorowalność	Śmiertelność	Zachorowalność		Śmiertelność	
	Liczby bezwzględne		Liczby bezwzględne	ESP2013 (na 100 tys.)	Liczby bezwzględne	ESP2013 (na 100 tys.)
dolnośląskie	219	137	167	10,0	91	5,4
kujawsko-pomorskie	152	88	117	10,6	64	5,6
lubelskie	97	67	98	8,3	83	7,2
lubuskie	71	53	55	9,9	34	6,1
łódzkie	189	108	156	11,2	88	5,9
małopolskie	200	120	147	8,2	117	6,5
mazowieckie	285	216	258	8,8	192	6,5
opolskie	79	33	63	12,1	44	8,1
podkarpackie	104	71	84	7,7	62	5,5
podlaskie	93	53	75	12,2	51	8,0
pomorskie	148	105	151	12,5	89	7,3
śląskie	303	201	283	11,6	157	6,2
świętokrzyskie	67	31	90	13,3	49	6,8
warmińsko-mazurskie	104	54	96	12,8	51	6,9
wielkopolskie	193	150	213	11,6	122	6,8
zachodniopomorskie	103	82	107	11,6	67	7,1
Polska	2 407	1 569	2 160	10,4	1 361	3,5

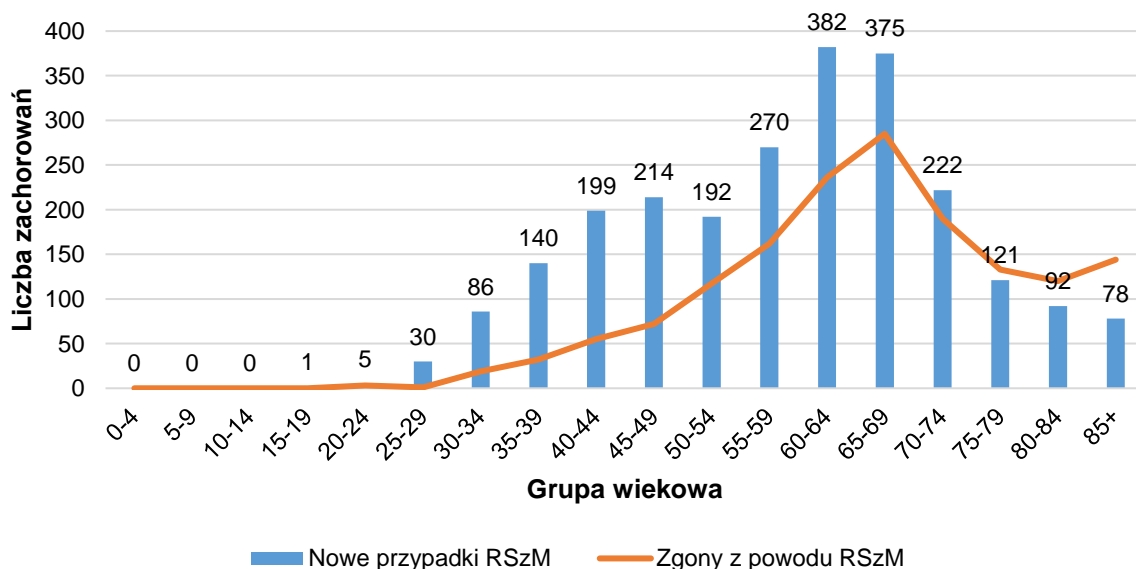
Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN 2021/2023b

W poniższych zestawieniach zaprezentowano także dane KRN dotyczące liczby nowych zachorowań i zgonów z powodu raka szyjki macicy dla poszczególnych grup wiekowych, zarówno dla roku 2021 (Rycina 2) i roku 2019 (Rycina 3). W przypadku zapadalności, do powolnego wzrostu liczby nowych zachorowań na RSzM dochodzi począwszy od grupy wiekowej 25-29 lat, przy czym najwięcej przypadków zaobserwowano w grupie wiekowej 60-64 lat. Natomiast w kontekście śmiertelności z powodu nowotworu złośliwego szyjki macicy u kobiet, liczba zgonów stale wzrasta począwszy od grupy wiekowej 30-34. Najwyższe z kolei wartości tego wskaźnika obserwuje się wśród kobiet między 65 a 69 r.ż. (248).



Rycina 2. Liczba zachorowań na RSzM oraz zgonów z powodu tego nowotworu (ICD10: C53) u kobiet z uwzględnieniem 5-letnich grup wieku w Polsce w 2021 roku

Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN 2023b



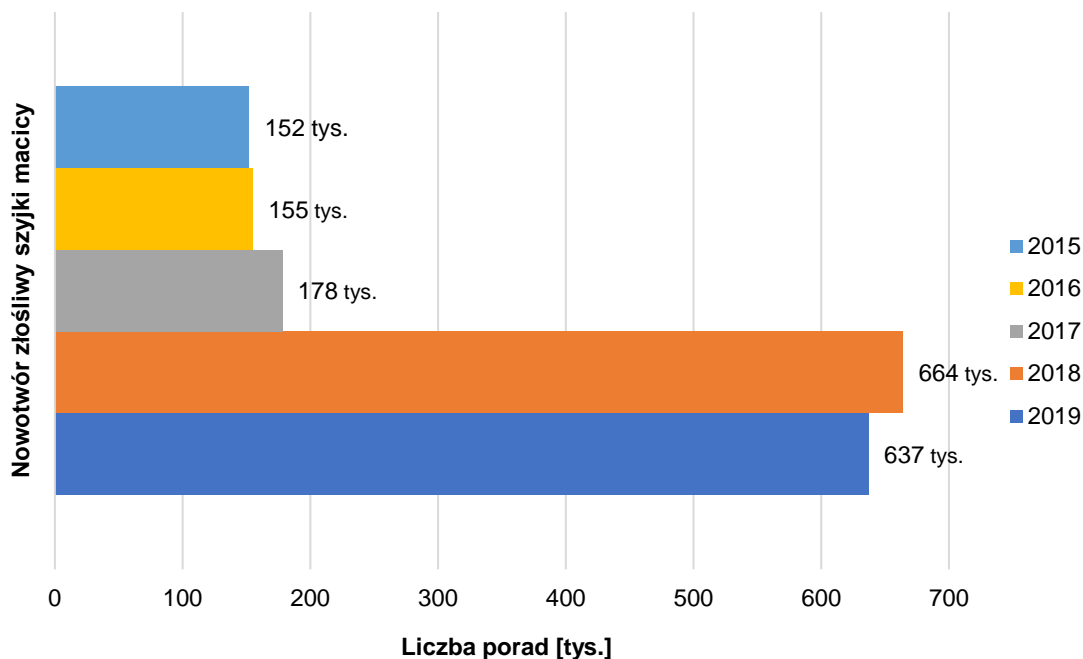
Rycina 3. Liczba zachorowań na RSzM oraz zgonów z powodu tego nowotworu (ICD10: C53) u kobiet z uwzględnieniem 5-letnich grup wieku w Polsce w 2019 roku

Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN 2021

⁴² Didkowska J., Wojciechowska U., Barańska K. et al. (2023). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Pozyskano z: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nawotwory_2020.pdf, dostęp z 23.02.2024

⁴³ Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P. et al. (2021). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Pozyskano z: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2019.pdf, dostęp z 23.02.2024

Mapa potrzeb zdrowotnych (MPZ) na okres od 1 stycznia 2022 r. do 31 grudnia 2026 r. zawiera analizę świadczeń zdrowotnych realizowanych w ramach umowy zawartej z NFZ w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS). Zgodnie z analizą MPZ, między rokiem 2015 a 2019 nastąpił ponad 4-krotny wzrost liczby porad z zakresu nowotworów złośliwych szyjki macicy. Poniżej przedstawiono zmiany w liczbie porad związanych z nowotworem szyjki macicy w ww. okresie (Rycina 4). Warto zaznaczyć, że przedstawione w analizach Ministerstwa Zdrowia statystyki nie uwzględniają porad udzielonych poza NFZ. Nagły wzrost liczby porad związanych z omawianym nowotworem w 2018 r. wynika z wprowadzenia przesiewowych badań cytologicznych w tym kierunku⁴⁴. Ponadto, w ramach map potrzeb zdrowotnych oraz Bazy Analiz Systemowych i Wdrożeńiowych (BASiW) wskazano, że w 2022 roku udzielono w ramach AOS 541 816 porad nacelowanych na nowotwory szyjki macicy⁴⁵.



Rycina 4. Zmiany w liczbie porad związanych z rakiem szyjki macicy w latach 2015-2019

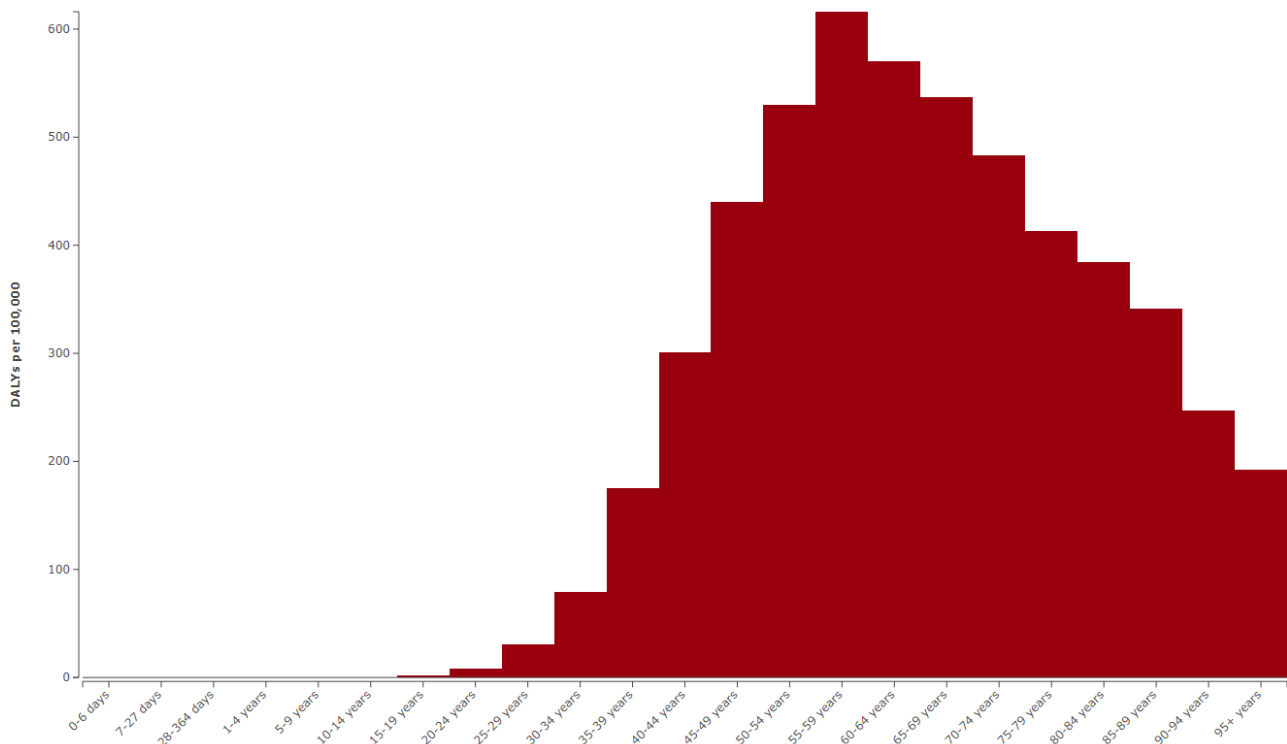
Źródło: Opracowanie własne na podstawie MZ 2021

Na podstawie danych zawartych w bazie *Institute for Health Metrics and Evaluation*, w roku 2019 zaprezentowano wskaźnik DALYs dla poszczególnych grup wiekowych. Najwyższa wartość wskaźnika DALYs, w przypadku omawianej jednostki chorobowej, dotyczyła kobiet w wieku 55 lat i wyniosła ok. 616,07 DALYs/100 tys. Do nagłego wzrostu wskaźnika DALYs dochodzi od 35 r.ż. (ok. 174,84 DALYs/100 tys.). Wskaźnik ten utrzymuje się na stosunkowo wysokim poziomie we wszystkich starszych grupach wiekowych, choć począwszy od 55 r.ż. obserwowany jest stopniowy spadek wartości uwzględnionego wskaźnika (Rycina 5)⁴⁶.

⁴⁴ Ministerstwo Zdrowia (2021). Mapa potrzeb zdrowotnych na okres od 1 stycznia 2022 r. do 31 grudnia 2026 r. Pozyskano z: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/69/akt.pdf, dostęp z 23.02.2024

⁴⁵ Ministerstwo Zdrowia (2023). Baza Analiz Systemowych i Wdrożeńiowych. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/ambulatoryjna-opieka-specjalistyczna/>, dostęp z 23.01.2024

⁴⁶ Institute for Health Metrics and Evaluation (2024). GBD Results Tool: Cervical Cancer. Pozyskano z: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>, dostęp z 23.01.2024



Rycina 5. Wartości wskaźnika DALYs/100 tys. w populacji polskich kobiet z podziałem na grupy wiekowe w 2019 r.

Źródło: IHME 2024

Poziom wyszczepialności przeciwko HPV w Polsce

Nie odnaleziono publikacji/raportów/analiz odnoszących się bezpośrednio do poziomu wyszczepialności populacji przeciwko HPV w Polsce. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy (NIZP PZH-PIB) udostępnia natomiast coroczne raporty zawierające dane dotyczące liczby szczepień wykonanych w poszczególnych województwach, z podziałem na grupy wiekowe (Tabela 10). W 2022 r. w Polsce łącznie zostało zaszczepionych 57 830 osób, przy czym prawie 5-krotnie więcej zaszczepiono dziewczynek/kobiet (N=48 732) niż chłopców/mężczyzn (N=9 098). Najwięcej szczepień wykonano w grupie wiekowej 10-14 lat, zarówno w populacji kobiet (N=29 146), jak i mężczyzn (N=4 620)⁴⁷.

Dodatkowo, zgodnie z danymi NIZP PZH-PIB, w latach 2015-2021 najwięcej szczepień wykonano w roku 2021 i 2015 (powyżej 30 tys.) – odpowiednio 35 932 i 32 691. Należy jednak zaznaczyć, że w 2022 r. liczba wykonanych szczepień w stosunku do roku 2021 była wyższa o prawie 22 tys. (Tabela 10, Tabela 11). Ponadto, w roku 2017 zaobserwowano spadek liczby szczepień w stosunku do roku 2016 i 2015 – odpowiednio o 2 868 i 11 465 mniej szczepień (Tabela 11). Biorąc pod uwagę miejsce zamieszkania populacji zaszczepionej w latach 2015-2022, dotychczas najwięcej szczepień wykonano (>20 tys. osób) w województwie: mazowieckim (53 214), dolnośląskim (32 698), wielkopolskim (27 956), pomorskim (25 698) oraz śląskim (24 292). Najmniej z kolei osób zaszczepionych (poniżej 5 tys.) odnotowano w województwie: warmińsko-mazurskim (4 827), podkarpackim (2 931) oraz podlaskim (2 552) (Tabela 10, Tabela 11)⁴⁸.

⁴⁷ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy (2023). Szczepienia ochronne w Polsce w 2022 r. Pozyskano z: https://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeid/2022/Sz_2022.pdf, dostęp z 22.01.2024

⁴⁸ Ibidem.

Tabela 10. Liczba wykonanych szczepień p/HPV w 2022 r. według grup wiekowych i miejsca zamieszkania

Województwo	Liczba zaszczepionych											
	Dziewczęta / kobiety					Chłopcy / mężczyźni					Ogółem	
	Wiek w latach				Razem	Wiek w latach				Razem		
	0-9	10-14	15-19	20+		0-9	10-14	15-19	20+			
dolnośląskie	29	2 751	577	656	4 013	6	1 126	97	146	1 375	5 388	
kujawsko-pomorskie	43	1 403	949	258	2 653	4	69	161	34	268	2 921	
lubelskie	17	686	287	215	1 205	1	57	19	24	101	1 306	
lubuskie	12	1 003	562	114	1 691	4	22	27	13	66	1 757	
łódzkie	27	1 185	710	267	2 189	5	114	79	55	253	2 442	
małopolskie	100	1 632	1 023	601	3 356	21	128	622	719	1 490	4 846	
mazowieckie	278	6 577	2 738	2 787	12 380	77	1 902	616	745	3 340	15 720	
opolskie	3	619	111	69	802	1	8	–	9	18	820	
podkarpackie	11	358	261	179	809	6	15	23	28	72	881	
podlaskie	19	330	251	120	720	1	25	14	19	59	779	
pomorskie	50	2 693	767	536	4 046	4	243	80	84	411	4 457	
śląskie	70	2 459	1 535	362	6 626	7	358	231	83	679	5 305	
świętokrzyskie	20	313	130	58	521	–	13	11	7	31	552	
warmińsko-mazurskie	14	595	288	205	1 102	–	82	30	30	142	1 244	
wielkopolskie	18	3 127	608	582	4 335	2	426	73	122	623	4 958	
zachodniopomorskie	17	3 415	524	328	4 284	4	32	65	69	170	4 454	
POLSKA ogółem	2022	728	29 146	11 321	7 537	48 732	143	4 620	2 148	2 187	9 098	57 830
	2021	886	20 002	5 367	3 534	30 059	74	3 307	1 044	1 448	5 873	35 932
	2020	303	14 192	2 742	1 280	18 517	123	3 290	2 282	3 276	8 971	27 488

Źródło: Opracowanie własne na podstawie NIZP PZH-PIB 2023

Tabela 11. Liczba zaszczepionych osób p/HPV ogółem, w latach 2015-2021 z uwzględnieniem miejsca zamieszkania

Województwo	Liczba zaszczepionych ogółem w poszczególnych latach						
	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015
dolnośląskie	4 628	4 510	3 497	3 396	3 389	3 334	4 556
kujawsko-pomorskie	1 983	1 056	1 061	917	933	902	837
lubelskie	1 770	1 377	1 649	1 137	917	1 197	1 284
lubuskie	1 028	593	634	850	898	1 052	2 052
łódzkie	1 327	523	1 077	666	657	1 328	999
małopolskie	2 070	1 511	1 900	1 770	1 466	904	1 129
mazowieckie	11 551	8 846	5 713	2856	2 526	2 467	3 535
opolskie	843	147	919	729	735	814	1 002
podkarpackie	351	361	270	215	191	216	446
podlaskie	345	175	119	227	320	330	257
pomorskie	2 939	2 311	2 381	2 465	1 688	4 481	4 976
śląskie	2 552	1 284	2 671	2 909	2 327	3 062	4 182
świętokrzyskie	467	490	684	731	757	556	1 143
warmińsko-mazurskie	814	185	416	419	558	569	622
wielkopolskie	1 929	3 444	5 004	3 951	3 284	2 154	3 232
zachodniopomorskie	1 335	675	742	587	580	728	2 439
Polska	35 932	27 488	28 737	23 825	21 226	24 094	32 691

Źródło: Opracowanie własne na podstawie NIZP PZH-PIB 2016-2022

W celu wskazania szacowanego poziomu wyszczepialności w latach 2015-2022, dla potrzeb niniejszej analizy założono, że uwzględnione w raportach NIZP PZH-PIB dane z lat 2015-2018 dotyczą populacji dziewcząt (w latach 2019-2020 natomiast uwzględniono podział na płeć populacji szczepionej). Ponadto przyjęto założenie, że ze względu na fakt, iż dolna granica wieku podania szczepionki wynosi 9 lat, dane przedstawione w raportach NIZP PZH-PIB dotyczą populacji w wieku 9-19 lat. Posłużono się również danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) w zakresie liczebności populacji kobiet w wieku 9-19 lat i zestawiając je z liczbą szczepień przeciwko HPV wykonaną w tej grupie wiekowej, obliczono poziom wyszczepialności. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki opisanej wyżej analizy (Tabela 12)^{49,50}.

Tabela 12. Poziom wyszczepialności p/HPV w populacji kobiet do 19 r.ż. w Polsce w latach 2015-2022

Rok	Liczba wykonanych szczepień przeciwko HPV w populacji dziewcząt w wieku 9-19 (zgodnie z danymi NIZP PZH-PIB)	Liczebność populacji płci żeńskiej w wieku 9-19 lat (zgodnie z danymi GUS)	Poziom wyszczepialności
2015*	30 511	2 026 100	ok. 1,5%
2016*	22 710	2 015 690	ok. 1,1%
2017*	19 961	2 036 820	ok. 0,98%
2018*	22 341	3 702 970	ok. 0,6%
2019	21 928	2 064 310	ok. 1,1%
2020	17 237	1 892 019	ok. 0,91%
2021	26 255	2 078 660	ok. 1,3%
2022	41 195	2 096 270	ok. 2%

* dane w latach 2015-2018 nie uwzględniają podziału na płeć populacji zaszczepionej

Źródło: Opracowanie własne na podstawie NIZP PZH-PIB 2016-2023 i GUS 2024

W przypadku Polski, poziom wyszczepialności znacząco odbiega od wartości uzyskiwanych w innych krajach. W 2022 r. poziom wyszczepialności polskich dziewcząt wyniósł 2%, przy czym w innych krajach europejskich przykładowo wyszczepialność p/HPV we Francji, na Węgrzech czy w Norwegii wynosi odpowiednio 41,5%, 80,45% i 92,6%⁵¹.

Zgodnie z odnalezionymi danymi, w ramach powszechnego programu szczepień p/HPV w populacji dziewcząt i chłopców w wieku 12-13 lat (przed ukończeniem 14 r.ż.), od 01.06.2023 do 15.11.2023 r., spośród 858 835 wszystkich kwalifikujących się osób, ok. 16% zostało zaszczepionych co najmniej jedną dawką szczepienia. Poniżej w tabeli przedstawiono poziom wyszczepialności p/HPV względem płci (Tabela 13)⁵².

Tabela 13. Poziom wyszczepialności w ramach powszechnego programu szczepień p/HPV (w okresie od 01.06.2023 do 15.11.2023 r.)

Populacja osób kwalifikujących się do szczepień w ramach powszechnego programu szczepień (12-13 lat)		Liczba osób zaszczepionych	Poziom wyszczepialności
Dziewczęta	418 233	85 193	20,37%
Chłopcy	440 602	49 300	11,19%
Ogółem	858 835	134 493	15,66%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Nowakowski 2023

⁴⁹ Ibidem.

⁵⁰ Główny Urząd Statystyczny (2024). Piramida wieku ludności Polski od 1970 roku (wraz z prognozą). Pozyskano z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-piramida/>, dostęp z 23.01.2024

⁵¹ World Health Organization (2024). Human Papillomavirus (HPV) vaccination coverage. Pozyskano z: https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/hpv.html?ANTIGEN=HPV_FEM&YEAR=&CODE=, dostęp z 23.01.2024

⁵² Nowakowski A. (2023). Cervical cancer — a preventable (?) disease in Poland. Ginekol. Pol. 94(12): 947-949

3.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Znaczenie dla zdrowia obywateli, przy uwzględnieniu konieczności:

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

Uwagi

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

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

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

Program Szczepień Ochronnych

Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2024, szczepienia ochronne przeciwko HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych. Zalecenia w zakresie populacji obejmują osoby od 9 r.ż., w tym w szczególności dziewczęta i chłopcy między 11 a 14 r.ż. (Tabela 14)⁵³.

Tabela 14. Zalecenia w zakresie stosowania szczepień przeciwko HPV, zgodnie z PSO 2024

Szczepienie przeciw	Zalecenia	Uwagi
Ludzkiemu wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) – domięśniowo lub podskórnie (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego)	Osobom od ukończenia 9 r.ż. w celu uodpornienia przeciw chorobom wywołanym przez określone typy wirusa HPV, w tym jako zalecane szczepienie ochronne, dla którego zakup szczepionek został objęty finansowaniem ministra właściwego do spraw zdrowia szczególnie zalecane: 1) dziewczętom po ukończeniu 11 r.ż., 2) chłopcom po ukończeniu 11 r.ż. – do ukończenia 14 r.ż., w schemacie dwudawkowym.	Schemat szczepienia – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego

Źródło: Opracowanie własne na podstawie PSO 2024

Preparaty szczepionkowe p/HPV dopuszczone do obrotu w Polsce

Zgodnie z informacjami zawartymi w Rejestrze Produktów Leczniczych (RPL), obecnie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej w ramach procedury centralnej dopuszczone są 3 preparaty szczepionkowe p/HPV (stan na 23.01.2024 r.):

- 2-walentna szczepionka Cervarix (Tabela 15),
- 4-walentna szczepionka Gardasil (Tabela 16),
- 9-walentna szczepionka Gardasil 9 (Tabela 17)⁵⁴.

Poniżej przedstawiono wybrane informacje nt. ww. preparatów szczepionkowych.

Tabela 15. Wybrane cechy charakterystyki produktu leczniczego Cervarix⁵⁵

Nazwa produktu leczniczego	Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w fiolce Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)
Skład	1 dawka (0,5 ml) zawiera: <ul style="list-style-type: none"> • białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 16 (20 mikrogramów)

⁵³ Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia (2023). Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 27 października 2023 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2024. Pozyskano z: <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2023/100/>, dostęp z 22.01.2024

⁵⁴ Rejestry e-zdrowia (2024). Rejestr Produktów Leczniczych. Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego. Pozyskano z: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp z 23.01.2024

⁵⁵ European Medicines Agency (2023). Charakterystyka produktu leczniczego Cervarix. Pozyskano z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix>, dostęp z 23.01.2024

	<ul style="list-style-type: none"> białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 18 (20 mikrogramów)
Wskazania do stosowania	Szczepionka stosowana u osób od ukończenia 9 r.ż. przeznaczona do profilaktyki zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).
Dawkowanie	<p>Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej w momencie podania pierwszej dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> 9-14 lat (włącznie*) – dwie dawki, każda po 0,5 ml; druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej; 15 lat i więcej – trzy dawki, każda po 0,5 ml w 0, 1 i 6 miesiącu**. <p>* Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem 5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki</p> <p>** Jeżeli konieczna jest elastyczność schematu szczepienia, druga dawka może zostać podana w okresie 1 do 2,5 miesiąca po podaniu pierwszej dawki, a trzecia dawka w okresie od 5 do 12 miesięcy po podaniu pierwszej dawki</p>
Sposób podawania	Cervarix jest przeznaczony do wstrzykiwań domięśniowych w okolicę mięśnia naramiennego
Mechanizm działania	Cervarix jest niezakaźną, rekombinowaną szczepionką z adiuwantem, sporządzoną z wysoce oczyszczonych cząstek wirusopodobnych (ang. <i>virus-like particles</i> , VLP) głównego białka L1 kapsydu onkogennych typów 16 i 18 wirusa HPV. Ponieważ cząstki VLP nie zawierają wirusowego DNA, nie mogą zakażać komórek, namnażać się ani wywoływać choroby. W badaniach na zwierzętach wykazano, że skuteczność szczepionek opartych na cząstkach VLP białka L1 w znacznej mierze związana jest z rozwojem humoralnej odpowiedzi immunologicznej.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.09.2007 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.09.2012 r.</p>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Cervarix

Tabela 16. Wybrane cechy charakterystyki produktu leczniczego Gardasil⁵⁶

Nazwa produktu leczniczego	<p>Gardasil zawiesina do wstrzykiwań.</p> <p>Gardasil zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.</p> <p>Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana)</p>
Skład	<p>1 dawka (0,5 ml) zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 6 (20 mikrogramów) białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 11 (40 mikrogramów) białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 16 (40 mikrogramów) białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 18 (20 mikrogramów)
Wskazania do stosowania	<p>Szczepionka stosowana w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.
Dawkowanie	<p>Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej w momencie podania pierwszej dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> 9 do 13 lat włącznie – Gardasil może zostać podany zgodnie z 2 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 6 miesiącu)* lub w schemacie 3 dawkowym (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu)**;

⁵⁶ European Medicines Agency (2022). Charakterystyka produktu leczniczego Gardasil. Pozyskano z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil>, dostęp z 23.01.2024

	<ul style="list-style-type: none"> 14 lat i więcej – Gardasil należy podawać zgodnie z 3 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu)**. <p>*Jeżeli druga dawka jest podana wcześniej niż po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki, należy zawsze podać trzecią dawkę.</p> <p>** Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.</p>
Sposób podawania	Szczepionkę należy podawać w formie zastrzyku domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda.
Mechanizm działania	Gardasil jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. <i>virus-like particles</i> , VLP) głównego białka L1 kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18. Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. HPV zakaża tylko ludzi, lecz badania na zwierzętach dotyczące analogicznych papillomawirusów sugerują, że skuteczność szczepionek opartych na L1 VLP jest związana z rozwojem immunologicznej odpowiedzi humoralnej.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.09.2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.07.2011 r

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Gardasil

Tabela 17. Wybrane cechy charakterystyki produktu leczniczego Gardasil 9⁵⁷

Nazwa produktu leczniczego	Gardasil 9 zawiesina do wstrzykiwań. Gardasil 9 zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. 9-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (rekombinowana, adsorbowana)
Skład	1 dawka (0,5 ml) zawiera: <ul style="list-style-type: none"> białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 6 (30 mikrogramów) białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 11 (40 mikrogramów) białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 16 (60 mikrogramów) białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 18 (40 mikrogramów) białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 31 (20 mikrogramów) białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 33 (20 mikrogramów) białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 45 (20 mikrogramów) białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 52 (20 mikrogramów) białko L1 wirusa brodawczaka ludzkiego typu 58 (20 mikrogramów)
Wskazania do stosowania	Szczepionka Gardasil 9 jest wskazana do czynnego uodparniania osób w wieku od 9 lat przeciw następującym chorobom wywołanym przez wirusa HPV: <ul style="list-style-type: none"> zmiany przednowotworowe oraz rak szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu, wywołwane przez szczepionkowe typy HPV, brodawki narządów płciowych (kłykciny kończyste) wywołwane przez określone typy wirusa HPV.
Dawkowanie	Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej w momencie podania pierwszej dawki: <ul style="list-style-type: none"> 9 do 14 lat włącznie – Gardasil 9 może zostać podany zgodnie z 2 dawkowym schematem (0,6 – 12 miesięcy)* lub w schemacie 3 dawkowym (0, 2, 6 miesięcy)**; 15 lat i więcej – Gardasil 9 należy podawać zgodnie z 3 dawkowym schematem (0, 2, 6 miesięcy)**. <p>* Drugą dawkę należy podać pomiędzy 5. a 13. miesiącem po pierwszej dawce. Jeśli druga dawka szczepionki zostanie podana wcześniej niż 5 miesięcy po pierwszej dawce, zawsze należy podać trzecią dawkę.</p>

⁵⁷ European Medicines Agency (2023). Charakterystyka produktu leczniczego Gardasil 9. Pozyskano z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>, dostęp z 23.01.2024

	** Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.
Sposób podawania	Szczepionkę należy podawać w formie wstrzyknięcia domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda.
Mechanizm działania	Gardasil 9 jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, 9-walentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. <i>virus-like particles</i> , VLP) głównego białka L1 kapsydu tych samych czterech typów wirusa HPV (6, 11, 16, 18), które są zawarte w szczepionce 4-walentnej, oraz pięciu dodatkowych typów wirusa HPV (31, 33, 45, 52, 58). Wykorzystano w niej ten sam adiuwant, amorficzny hydroksyfosforanosiarcezan glinu, co w szczepionce 4-walentnej. Wirusopodobne cząsteczki nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. Uważa się, że skuteczność szczepionek opartych na L1 VLP jest związana z rozwojem humoralnej odpowiedzi immunologicznej.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.06.2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.01.2020 r.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Gardasil 9

Refundacja szczepień p/HPV w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r., obecnie, jedynie preparat Cervarix znajduje się w wykazie refundowanych leków z odpłatnością w wysokości 50% (Tabela 18). Dodatkowo, produkt ten znajduje się na liście leków przysługujących bezpłatnie osobom do ukończenia 18 r.ż. (zgodnie z art. 43a ust 1 pkt 1 ustawy)⁵⁸.

Tabela 18. Informacje na temat szczepionek p/HPV znajdujące się w wykazie leków refundowanych

Nazwa produktu leczniczego	Cervarix
Postać i dawka	zawiesina do wstrzykiwań, 20+20 µg
Substancja czynna	Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)
Kod GTIN lub inny kod jednoznacznej identyfikacji produktu	05909990064748
Termin wejścia w życie decyzji	01.11.2023 r.
Okres obowiązywania decyzji	2 lata
Grupa limitowa	254.0 – Szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)
Cena zbytu netto	226,00 zł
Urzędowa cena zbytu	244,08 zł
Cena hurtowa brutto	258,72 zł
Cena detaliczna	278,78 zł
Wysokość limitu finansowania	278,78 zł

⁵⁸ Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia (2024). Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych>, dostęp z 29.03.2024

Zakres wskazań objętych refundacją	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Poziom odpłatności	50%
Wysokość dopłaty świadczeniodawcy	139,39 zł

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.

Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030

W 2020 r. przyjęto Narodową Strategię Onkologiczną na lata 2020-2030 (NSO), w ramach której wyodrębniono 5 obszarów planowanych do podjęcia działań:

- 1) inwestycje w kadry – poprawa sytuacji kadrowej i jakości kształcenia w dziedzinie onkologii;
- 2) inwestycje w edukację, prewencja pierwotna i styl życia – ograniczanie zachorowalności na nowotwory przez redukcję ryzyka w zakresie profilaktyki pierwotnej nowotworów;
- 3) inwestycje w pacjenta, prewencja wtórna – poprawa skuteczności profilaktyki wtórnej;
- 4) inwestycje w naukę i innowacje – zwiększenie potencjału badań naukowych i projektów innowacyjnych w Polsce w celu umożliwienia pacjentom korzystania z najskuteczniejszych rozwiązań diagnostyczno-terapeutycznych;
- 5) inwestycje w system opieki onkologicznej – poprawa organizacji systemu opieki onkologicznej przez zapewnienie pacjentom dostępu do najwyższej jakości procesów diagnostyczno-terapeutycznych oraz kompleksowej opieki na całej „ścieżce pacjenta”⁵⁹.

Celem założonym w ramach obszaru nr 2 (inwestycje w edukację, prewencja pierwotna i styl życia) jest „ograniczenie zachorowalności na nowotwory przez redukcję czynników ryzyka, inwestycje w edukację i profilaktykę pierwotną”. Natomiast jednym z oczekiwanych rezultatów realizacji ww. celu jest zaszczepienie przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania przeciwko HPV do końca 2028 r.⁶⁰

W ramach działań leżących w gestii Ministra Zdrowia, podejmowanych w celu poprawy świadomości osób dorosłych w zakresie wpływu postaw prozdrowotnych na choroby nowotworowe oraz wprowadzenia refundacji szczepień przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) dla chłopców i dziewcząt w wieku dojrzewania, w NSO założono:

- w 2021 r. – rozpoczęcie programów edukacyjnych i kampanii społecznych na temat korzyści zdrowotnych wynikających ze szczepienia przeciwko HPV;
- od 2021 r. – rozpoczęcie procesu szczepień przeciwko HPV dziewcząt w wieku dojrzewania;
- od 2026 r. – rozpoczęcie procesu szczepień przeciwko HPV chłopców w wieku dojrzewania⁶¹.

Ministerstwo Zdrowia na swojej stronie internetowej publikuje sprawozdania z realizacji NSO w poszczególnych latach⁶². Szczegóły w zakresie działań dotyczących szczepień p/HPV zrealizowanych w ramach NSO w latach 2020-2023 przedstawiono w poniższej tabeli.

⁵⁹ Rada Ministrów (2020). Uchwała nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030 (M.P. 2020, poz. 189). Pozyskano z: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WMP20200000189>, dostęp z 23.01.2024

⁶⁰ Ibidem.

⁶¹ Ibidem.

⁶² Ministerstwo Zdrowia (2023). Narodowa Strategia Onkologiczna. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna-nso>, dostęp z 23.01.2024 r.

Tabela 19. Działania dotyczące szczepień p/HPV podjęte w latach 2020-2023 w ramach NSO

Sprawozdanie z realizacji NSO za rok 2020
<ul style="list-style-type: none"> Z powodu braku wniosków producentów o objęcie refundacją produktów, które byłyby stosowane do szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego HPV, proces refundacyjny nie mógł zostać zainicjowany. W związku z brakiem produktów objętych refundacją (posiadających ustaloną cenę urzędową) przeznaczonych do ww. szczepień, w 2020 r., nie zostały rozpoczęte prace nad wprowadzeniem zmian legislacyjnych określających założenia procesu szczepień oraz sposób ich finansowania. W I kwartale 2021 r. został złożony wniosek o objęcie refundacją produktu przeznaczonego do szczepień przeciwko HPV, który przekazano do opinii AOTMiT. Jednocześnie podjęto prace dotyczące opracowania założeń organizacyjnych i legislacyjnych procesu szczepień. Ich wdrożenie będzie możliwe dopiero po zakończeniu realizacji kolejnych etapów procesu refundacyjnego, w tym uzyskaniu rekomendacji Prezesa AOTMiT i podjęciu decyzji przez Ministra Zdrowia o wpisaniu produktu leczniczego na listę leków refundowanych.
Sprawozdanie z realizacji NSO za rok 2021
<ul style="list-style-type: none"> Od dnia 1 listopada 2021 r. objęto 50% refundacją szczepionkę przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) [typy 16 i 18] pod nazwą Cervarix, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach: u osób od ukończenia 9. roku życia do profilaktyki zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). Podjęto prace dotyczące umożliwienia objęcia finansowaniem przez Ministra Zdrowia zakupu szczepionek do szczepień zalecanych. Zmiana przepisów jest procedowana w ramach projektu ustawy o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw. Po wprowadzeniu zmian prawnych możliwe będzie zapewnienie powszechnej dostępności szczepień przeciwko HPV dla określonej populacji dziewczynek, a następnie chłopców.
Sprawozdanie z realizacji NSO za rok 2022
<ul style="list-style-type: none"> Jednym z najważniejszych działań 2022 r. było przyjęcie ustawy z dnia 1 grudnia 2022 r. o zmianie ustawy o Funduszu Medycznym oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. 2674), która stanowi podstawę prawną działań związanych z profilaktyką chorób zakaźnych. Przepisy ustawy umożliwiają Ministrowi Zdrowia finansowanie zakupu szczepionek do szczepień zalecanych i tym samym rozpoczęcie procesu szczepień przeciwko HPV. <p>Działanie: Poprawa świadomości osób dorosłych w zakresie wpływu postaw prozdrowotnych na choroby nowotworowe</p> <p><i>2.3. Rozpoczęcie realizacji programów edukacyjnych i kampanii społecznych na temat korzyści zdrowotnych wynikających ze szczepienia przeciwko HPV</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Z uwagi na długotrwały proces legislacyjny wdrażający rozwiązania umożliwiające rozpoczęcie szczepień przeciwko HPV, prace nad przygotowaniem kampanii promocyjno-informacyjno-edukacyjnej obejmujące przygotowanie dokumentacji przetargowej, rozpoczęto pod koniec 2022 r., tak aby zapewnić spójność działań promocyjnych z planowanymi do realizacji działaniami profilaktycznymi. Dalsze działania dotyczące kampanii realizowane będą w 2023 r. <p>Działanie: Wprowadzenie refundacji szczepień przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) dla chłopców i dziewcząt w wieku dojrzewania</p> <p><i>2.4. Przygotowanie rozwiązań legislacyjnych celem rozpoczęcia procesu szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Celem realizacji zadania było przygotowanie rozwiązań legislacyjnych umożliwiających wdrożenie i rozpoczęcie szczepień przeciwko HPV. Przepisy przyjętej ustawy z dnia 1 grudnia 2022 r. o zmianie ustawy o Funduszu Medycznym oraz niektórych innych ustaw stanowią podstawę prawną działań związanych z profilaktyką chorób zakaźnych, w szczególności przez zakup szczepionek do przeprowadzania zalecanych szczepień ochronnych w ramach Programu Szczepień Ochronnych, o którym mowa w art. 17 ust. 11 ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z 2022 r. poz. 1657, z późn. zm.). Przepisy ustawy, umożliwiając Ministrowi Zdrowia finansowanie zakupu szczepionek do szczepień zalecanych, pozwalają na rozpoczęcie działań faktycznych zmierzających do zapewnienia szczepionek przeciw HPV.

- Zgodnie z pierwotnie sformułowanymi założeniami NSO, rozpoczęcie procesu szczepień przeciwko HPV dziewcząt w wieku dojrzewania miało nastąpić od 2021 r., a chłopców od 2026 r. W związku z długotrwałymi pracami legislacyjnymi umożliwiającymi rozpoczęcie szczepień dziewcząt dopiero od 2023 r., a także mając na względzie zdefiniowany w treści NSO rezultat, którym jest zaszczepienie przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania przeciwko HPV do końca 2028 r., podjęto decyzję o wcześniejszym rozpoczęciu procesu szczepień chłopców – także od 2023 r.
- Zakup szczepionek finansowany będzie ze środków Funduszu Medycznego.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie sprawozdań MZ z realizacji NSO

Powszechny program szczepień przeciw HPV

W ramach realizacji założeń i celów wynikających z NSO, od 1.06.2023 r. realizowany jest powszechny program szczepień przeciw HPV. Program skierowany jest do dziewcząt i chłopców po ukończeniu 11 r.ż. do ukończenia 14 r.ż. (czyli od dnia 11 urodzin, do dnia poprzedzającego 14 urodziny), którzy mogą zostać zaszczepieni w schemacie dwudawkowym, 2-walentnym preparatem Cervarix lub 9-walentnym preparatem Gardasil 9. Szczepienia mają charakter zalecanych szczepień ochronnych i są finansowane ze środków ministra właściwego ds. zdrowia, zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 23 lutego 2023 r. w sprawie wykazu zalecanych szczepień ochronnych, dla których zakup szczepionek został objęty finansowaniem⁶³.

Szczegółowe zasady realizacji szczepień w ramach programu opisano w „Zaleceniach Ministra Zdrowia dotyczących realizacji szczepień przeciw ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) w ramach powszechnego programu szczepień”. Zgodnie z zaleceniami zaktualizowanymi w 2024 r., dla rocznika 2010 szczepienie musi być rozpoczęte przed ukończeniem 14 r.ż. i może być zakończone po dacie 14 urodzin (z zachowaniem dwudawkowego schematu). Dzieci, odpowiadające wiekowo wskazanym zaleceniom do szczepienia, które na dzień rozpoczęcia programu otrzymały już pierwszą dawkę szczepienia (poza programem) mogą otrzymać kolejną dawkę już w ramach programu. Schemat szczepienia w powszechnym programie szczepień w obu szczepionkach jest 2-dawkowy, gdzie druga dawka powinna zostać podana nie wcześniej niż po 6 miesiącach i nie później niż 12 miesięcy od podania pierwszej dawki. Program nie przewiduje realizacji szczepienia w schemacie trzydawkowym, niezależnie od terminów szczepień planowanych indywidualnie lub wskazań medycznych⁶⁴.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, w okresie od 1.06 do 29.11.2023 r. w ramach programu, spośród ponad 800 tys. dzieci kwalifikujących się do szczepienia, zaszczepionych zostało w sumie 138 155 dzieci w wieku 12 i 13 lat (w tym 87 345 dziewcząt i 50 810 chłopców)⁶⁵. Spośród wszystkich wykonanych szczepień do 15.11.2023 r., preferowanym preparatem w powszechnym programie był Gardasil-9 (ok. 90% wszystkich podanych dawek, N=121 870)⁶⁶.

Programy Polityki Zdrowotnej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w październiku 2019 roku opublikowała Rekomendację Prezesa Agencji nr 2/2019 w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzonych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Prezes Agencji zarekomendował przeprowadzanie w ramach programów polityki zdrowotnej działań dotyczących profilaktyki zakażeń HPV w formie szczepień przeprowadzanych w populacji pediatrycznej oraz edukacji zdrowotnej realizowanej w populacji pediatrycznej i populacji dorosłych. Publikacja ww. rekomendacji nałożyła na JST i MZ obowiązek uwzględnienia zawartych w niej zaleceń w planowanych programach polityki zdrowotnej (zgodnie z art. 48aa ust. 10 ustawy)⁶⁷.

⁶³ Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia (2023). Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2023 r. w sprawie wykazu zalecanych szczepień ochronnych, dla których zakup szczepionek został objęty finansowaniem (Dz. Urz. MZ 2023, poz. 16). Pozyskano z: <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2023/16/>, dostęp z 23.01.2024

⁶⁴ Ministerstwo Zdrowia (2024). Szczepienia przeciw HPV. Dla świadczeniodawców. Zalecenia Ministra Zdrowia dotyczące realizacji szczepień przeciw ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) w ramach powszechnego programu szczepień z 25 stycznia 2024 r. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/dla-swadczeniodawcow>, dostęp z 06.03.2024

⁶⁵ Termedia (2023). Zaszczepiono ponad 138 tys. dzieci przeciw HPV. Pozyskano z: <https://www.termedia.pl/ginekologia/Zaszczepiono-ponad-138-tys-dzieci-przeciw-HPV,54002.html>, dostęp z 23.01.2024

⁶⁶ Nowakowski A. (2023). Cervical cancer — a preventable (?) disease in Poland. Ginekol. Pol. 94(12): 947-949

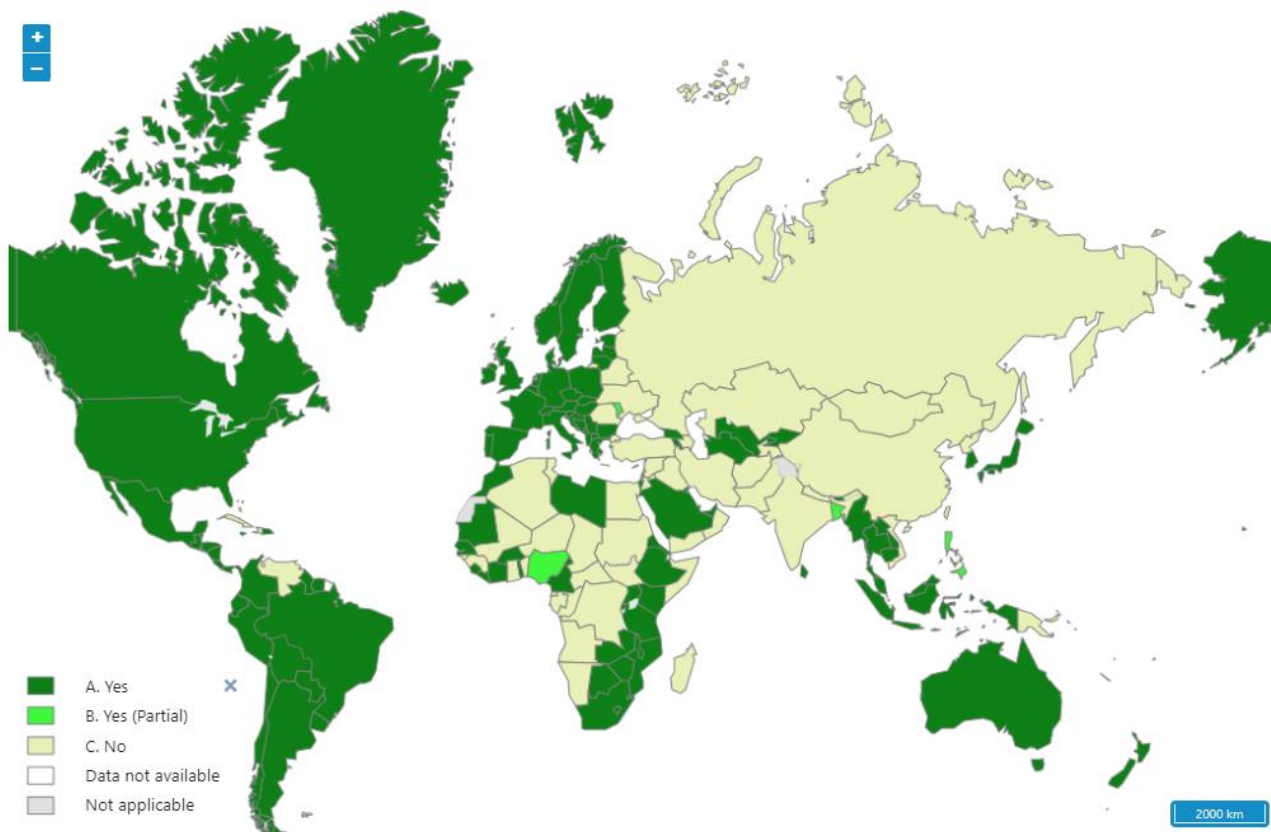
⁶⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (2019). Rekomendacja nr 2/2019 z dnia 11 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Pozyskano z: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/REK/rptz_2_hpv_2019.pdf, dostęp z 23.01.2024

4.1. Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w innych krajach

<Opisać obecną sytuację w innych krajach tj. odniesienie do świadczeń gwarantowanych i aktualnie realizowanych ogólnokrajowych programów zdrowotnych/polityki zdrowotnej – opracować na podstawie danych odnalezionych, zaznaczając, z jakiego źródła pochodzą>

Świat

WHO na swojej stronie internetowej udostępnia *dashboard*⁶⁸ dostarczający informacji o statusie wprowadzenia szczepionki przeciwko HPV w państwach członkowskich organizacji. Zgodnie z danymi z 2024 r., szczepienia przeciwko HPV wprowadzone zostały do Narodowych Programów Szczepień Ochronnych w 137 krajach oraz częściowo w 4 krajach. Poniższa **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** przedstawia mapę świata z z oznaczonymi państwami członkowskimi WHO, w których omawiane szczepienia zostały uwzględnione w narodowych PSO.



Disclaimer

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.



World Health Organization

© WHO 2024. All rights reserved.

Rycina 6. Kraje, w których w 2024 r. w ramach Narodowych Programów Szczepień Ochronnych realizuje się szczepienia ochronne p/HPV

Źródło: WHO 2024

Europa

Na interaktywnej platformie *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* zbierane są informacje w zakresie harmonogramów szczepień ochronnych w wybranych krajach europejskich. Harmonogram w odniesieniu do szczepień przeciwko HPV⁶⁹ przedstawiono w poniższej Tabeli 20.

⁶⁸ World Health Organization. (2024). HPV Dashboard. Pozyskano z: [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)/hpv-clearing-house/hpv-dashboard](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)/hpv-clearing-house/hpv-dashboard), dostęp z 23.01.2024.

⁶⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. (2024). Vaccine Scheduler. Human Papillomavirus Infection: Recommended vaccinations. Pozyskano z: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDisease=-1>, dostęp z 22.01.2024.

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

Tabela 20. Harmonogramy szczepień ochronnych przeciwko HPV, w zależności od wieku, w wybranych krajach europejskich, zgodnie z danymi ECDC (stan na dzień 22.01.2024)

Kraj	Wiek [lata]											
	9	10	11	12	13	14	15	17	18	19	20	26
Austria		HPV (K/M) ⁽¹⁾										
Belgia				HPV (K/M) ⁽²⁾								
Bułgaria		HPV(K) ⁽³⁾										
Chorwacja						HPV (K/M) ⁽⁴⁾						
Cypr			HPV (K/M) ⁽⁵⁾									
Czechy					HPV (K/M) ⁽⁶⁾					HPV (K/M)		
Dania				9vHPV(K/M)								
Estonia				HPV (K) ⁽⁷⁾								
Finlandia		HPV (K/M) ⁽⁸⁾										
Francja			HPV (K/M) ⁽⁹⁾				HPV (K/M) ⁽¹⁰⁾					
Niemcy		HPV (K/M) ⁽¹¹⁾					HPV (K) ⁽¹²⁾					
Grecja	HPV (K/M) ⁽¹³⁾											
Węgry				HPV (K/M) ⁽¹⁴⁾								
Islandia				HPV (K) ⁽¹⁵⁾								
Irlandia				HPV (K/M) ⁽¹⁶⁾								
Włochy				HPV (K/M) ⁽¹⁷⁾								
Łotwa				HPV (K/M)								
Liechtenstein			HPV (K/M) ⁽¹⁸⁾				HPV (K/M) ⁽¹⁹⁾					
Litwa			9vHPV (K/M)									
Luxemburg		9vHPV (K/M)					9vHPV (K/M)					
Malta				HPV (K) ⁽²⁰⁾								
Holandia		HPV (K/M) ⁽²¹⁾		HPV (K/M) ⁽²²⁾				HPV (K/M) ⁽²³⁾				
Norwegia				HPV (K/M) ⁽²⁴⁾								
Polska				HPV (K/M) ⁽²⁵⁾								
Portugalia		HPV (K/M) ⁽²⁶⁾										
Rumunia		HPV (K) ⁽²⁷⁾										
Słowacja				HPV (K/M)								
Słowenia		HPV (K/M) ⁽²⁸⁾										
Hiszpania				HPV (K/M) ⁽²⁹⁾		HPV (K/M) ⁽³⁰⁾						
Szwecja		HPV (K/M) ⁽³¹⁾										

Legenda:

kolor zielony – rekomendacja ogólna

kolor pomarańczowy – rekomendacja dla szczególnych grup pacjentów

kolor żółty – dawka uzupełniająca (catch-up) (np. w przypadku, gdy poprzednia dawka została pominięta)

kolor niebieski – szczepionka nier refundowana ze środków publicznych

kolor czerwony – szczepienie obowiązkowe

(K/M) – rekomendacja dotycząca kobiet/mężczyzn

Szczegółowe objaśnienia:

(1) Szczepienia 2-dawkowe w co najmniej 6-miesięcznych odstępach czasowych. Zalecane jest zastosowanie szczepionki 9-walentnej. Od 1.02.2023 finansowane są 2 dawki uzupełniające (catch-up) do 21 r.ż. Rekomenduje się szczepienie uzupełniające 3 dawkami do 30 roku życia.

(2) Zalecana szczepionka 9-walentna, z zastosowaniem 2-dawkowego schematu szczepień (0, 6 mies.).

(3) Szczepienia przeciwko HPV dla dziewcząt są bezpłatne, ale nieobowiązkowe i nie zostały uwzględnione w Narodowym Programie Obowiązkowych Szczepień Ochronnych. Szczepionki 2 i 4-walentne są dostępne w Krajowym Programie Pierwotnej Profilaktyki Raka Szyjki Macicy na lata 2021-2024.

(4) Zalecana szczepionka 9-walentna. Od 2019 r. prowadzona jest Kampania szczepień uzupełniających dla chłopców i dziewcząt do 25. roku życia.

(5) Zalecana szczepionka 9-walentna, z zastosowaniem 2-dawkowego schematu szczepień (0, 6 mies.). Szczepienia wykonywane w szkołach oraz w rządowych ośrodkach szczepień (governmental immunizations centers).

(6) Szczepienia szczepionką 2 i 4-walentną dostępne są w ramach ubezpieczeń zdrowotnych wszystkich osób w wieku 13-14 lat.

(7) Od stycznia 2023 r. prowadzony jest program szczepień ochronnych dla wszystkich 12 latek i szczepień uzupełniających dla dziewcząt w wieku 13-14 lat. Szczepienia szczepionką 9-walentną oferowane jest w szkołach, z zastosowaniem 2-dawkowego schematu szczepień (0, 6 mies.).

(8) Więcej informacji: <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-ja-rokotukset/rokoiteet-a-o/hpv-eli-papillomavirusrokote>.

(9) Od 1 stycznia 2021 r. rozszerzono zalecenia szczepień przeciwko HPV na chłopców w wieku 11–14 lat oraz szczepienie uzupełniające w wieku 15–19 lat.

(10) Zalecane jest szczepienie uzupełniające dziewcząt i chłopców w schemacie 3-dawkowym (0, 1-2, 6 mies.)

(11) Od 2018 r. zaleca się szczepienie szczepionką 2, 4 lub 9-walentną w schemacie dwudawkowym (0, 6 mies.), a w przypadku odstępu pomiędzy dawkami < 6 miesięcy zaleca się podanie trzeciej dawki.

(12) Szczepienie uzupełniające, oferowane dziewczętom w wieku 14–17 lub 15–17 lat, w zależności od zastosowanych szczepionek. Schemat trzech dawek.

(13) Szczepienie uzupełniające zalecane jest do 18. roku życia (do 31.12.2023 r. szczepionka przeciwko wirusowi HPV jest w pełni refundowana u chłopców i dziewcząt w wieku 15-18 lat). Schemat 2 dawek do 15 lat z 6-miesięczną przerwą pomiędzy dawkami, u osób starszych zaleca się schemat 3 dawkowy. W przypadku określonych grup ryzyka szczepienie można przedłużyć do 26 lat.

(14) Dobrowolne, bezpłatne szkolne szczepienie szczepionką 9-walentną w klasie 7.

(15) Szczepienia szczepionką 2-walentną dziewcząt oferowane w szkołach (klasa siódma) z zastosowaniem 2-dawkowego schematu szczepień.

(16) Od września 2019 r. szczepienia szczepionką 9-walentną oferowana w szkołach z zastosowaniem 2-dawkowego schematu szczepień. Więcej informacji: www.hpv.ie.

(17) Od 2017 r. zalecane szczepienie szczepionką 9-walentną z zastosowaniem schematu dwudawkowego lub trzydawkowego w zależności od wieku.

(18) Szczepienia szczepionką 9-walentną z zastosowaniem 2-dawkowego schematu szczepień.

(19) Szczepienie uzupełniające (catch-up).

(20) Szczepienia dziewcząt szczepionką 9-walentną z zastosowaniem 2-dawkowego schematu szczepień (0, 6 mies.).

(21) Szczepienia z zastosowaniem 2-dawkowego schematu szczepień (0, 6 mies.).

(22) Kampania szczepień uzupełniających (catch-up) do 18 lat w 2022 i 2023 r. Więcej informacji można znaleźć na stronie <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/hpv>.

(23) Kampania szczepień uzupełniających (catch-up) dla młodych dorosłych w wieku 18–26 lat w 2023 r. Więcej informacji można znaleźć na stronie <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/hpv>.

(24) Szczepienia szczepionką 2-walentną oferowane w szkołach (klasa siódma) od 2018 r.

(25) Profilaktyka pierwotna polegająca na szczepieniu przeciwko HPV jest zalecana w Polskim Planie Szczepień Ochronnych dla dziewcząt i chłopców przed inicjacją seksualną oraz według harmonogramu zalecanego przez producentów. Szczepionki są dostępne bezpłatnie dla nastolatków/dzieci jedynie w ramach niektórych programów profilaktycznych prowadzonych przez władze lokalne. - Uchwała Nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia - 27 - Poz. 117 stała pon. Krajowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030

- (26)** Szczepienia szczepionką 9-walentną z zastosowaniem 2-dawkowego schematu szczepień (0, 6 mies.). Zalecenie dotyczące chłopców dotyczy osób urodzonych od 2009 roku.
- (27)** Szczepienia z zastosowaniem 3-dawkowego schematu szczepień.
- (28)** Szczepienia szkolne w 6 klasie szczepionką 9-walentną z zastosowaniem 2-dawkowego schematu szczepień (0, 6 mies.).
- (29)** Rozszerzenie szczepienia przeciwko HPV na chłopców w wieku 12 lat, obowiązujące od października 2022 r. Szczepienia z zastosowaniem 2-dawkowego schematu szczepień (odstępny pomiędzy dawkami 6 miesięcy).
- (30)** Zalecenie dotyczy wcześniej nieszczepionych dziewcząt. Od 15. roku życia szczepienia z zastosowaniem 3-dawkowego schematu szczepień.
- (31)** Od sierpnia 2020 r. szczepienia szczepionką 9-walentną w ramach programu szkolnego oferowanego w piątej klasie.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ECDC 2024

Na potrzeby dotychczasowych zadań AOTMiT dotyczących profilaktyki HPV, Agencja w porozumieniu z Biurem Współpracy Zagranicznej MZ (BWM) wystąpiła w lutym 2023 roku do decydentów z 24 krajów europejskich (Austria, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Malta, Niemcy, Portugalia, Szwecja, Słowacja, Słowenia, Węgry, Włochy) z prośbą o udzielenie informacji na temat wyboru szczepionki przeciw HPV w ramach finansowania ze środków publicznych.

Poniżej przedstawiono pytania, które zostały rozesłane przez AOTMiT i BWM:

1. Czy szczepienie przeciwko HPV jest obowiązkowe czy tylko rekomendowane/zalecane?
2. Które szczepionki są dostępne i finansowane z budżetu płatnika publicznego?
3. Czy na poziomie krajowym istnieje preferencja w zakresie stosowania któregoś z produktów? Jeśli tak, proszę wskazać, który produkt jest preferowany i jakie kryteria (np. dodatkowe wskazanie dotyczące stosowania, skuteczności, bezpieczeństwa, ceny, inne) zastosowano przy podejmowaniu tej decyzji.
4. Jaki jest poziom udziału środków publicznych w kosztach szczepień (czy szczepionka jest dostępna dla pacjenta bezpłatnie lub za dopłatą/współpłatą)?
5. Ponadto, jeśli szczepionka p/HPV Gardasil 9 została formalnie oceniona do celów podejmowania decyzji związanych z refundacją w Twoim kraju, prosimy o udostępnienie jej rekomendacji i/lub raportu z oceny, jeśli którykolwiek z nich jest publicznie dostępny.

Otrzymano odpowiedzi mailowe od 14 z 24 państw (tj. Austria, Bułgaria, Chorwacja, Estonia, Finlandia, Francja, Hiszpania, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Malta, Słowacja, Słowenia, Węgry). Poniżej przedstawiono zestawienie otrzymanych przez AOTMiT i BWM odpowiedzi (Tabela 21).

Tabela 21. Podsumowanie odpowiedzi na zapytania AOTMiT i BWM, bezpośrednio uzyskanych od krajów europejskich (stan na 13.02.2023 r.)

Państwo	Czy szczepionka p/HPV jest rekomendowana?	Które szczepionki są dostępne i finansowane z budżetu płatnika publicznego	Który produkt szczepionkowy jest pierwszym wyborem i dlaczego?	Jaki jest udział płatnika publicznego w koszcie szczepionki?
Austria	Rekomendowana dla dziewcząt i chłopców w wieku 9-12 lat (od 1.02.2023 r. obejmuje grupę osób w wieku 9-21 r.ż.)	Gardasil 9	Gardasil 9 jest jedynym dostępnym produktem	100%
Bułgaria	Rekomendowana dla dziewcząt w wieku 9-18 lat	Gardasil	Gardasil jest produktem pierwszym wyborem; wariant 9-walenty jest dostępny jedynie w obrocie komercyjnym	Brak refundacji
Chorwacja	Rekomendowane dla dziewcząt i chłopców w wieku 14-25 lat	Gardasil 9, Gardasil, Cervarix	Gardasil 9 jest szczepionką pierwszym wyborem, dostępną w ramach narodowego programu immunizacji	100%

Państwo	Czy szczepionka p/HPV jest rekomendowana?	Które szczepionki są dostępne i finansowane z budżetu płatnika publicznego	Który produkt szczepionkowy jest szczepionką pierwszego wyboru i dlaczego?	Jaki jest udział płatnika publicznego w koszcie szczepionki?
Estonia⁷⁰	Rekomendowana dla dziewcząt w wieku 12-14 lat	Gardasil 9	Gardasil 9 został wybrany w przetargu, do użycia w narodowym programie immunizacji. W wyborze uwzględniono wyniki analizy efektywności kosztowej (CE)	100%
Finlandia⁷¹	Rekomendowane dla dziewcząt i chłopców w wieku 10-12 lat	Cervarix	Cervarix – wybór szczepionki dokonano w oparciu o najniższą cenę referencyjną (cena przetargowa + cena korygująca)	100%
Francja⁷²	Rekomendowane dla dziewcząt i chłopców w wieku 11-14 lat	Cervarix, Gardasil 9	Nie określono	65%
Hiszpania⁷³	Rekomendowana dla dziewcząt i chłopców w wieku 12 lat lub dziewcząt 14-18 r.ż.	Gardasil 9, Cervarix	Nie określono	100%
Litwa	Rekomendowana dla dziewcząt i chłopców od 11 r.ż.	Gardasil 9 od 01.02.2023 r.	Gardasil 9 – wybór szczepionki konsultowano z ekspertami, głównie onkologami	100%
Luksemburg⁷⁴	Rekomendowana dla dziewcząt i chłopców w wieku 9-14 lat	Gardasil 9	W wyborze szczepionki Gardasil 9 uwzględniono wyniki analizy efektywności kosztowej (CE)	100% (dla dzieci <15 r.ż.)
Łotwa	Rekomendowana dla dziewcząt i chłopców w wieku 12-14 lat	Gardasil 9	Wyboru szczepionki Gardasil 9 dokonano w oparciu o skuteczność szczepień (szersze spektrum działania); cena nie jest już głównym kryterium zakupu szczepionki	100%
Malta	Rekomendowana dla dziewcząt i chłopców w wieku od 12 r.ż.	Gardasil 9	Wybrano Gardasil 9 ze względu na szersze spektrum działania ochronnego	100%
Słowacja	Rekomendowana dla dziewcząt i chłopców w wieku 13 lat	Gardasil 9	Wybrano Gardasil 9 w oparciu o interes publiczny, zalecenia WHO	100%

⁷⁰ Tartu Ülikool (2022). Sooneutraalse HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhusus Eestis. Pozyskano z: <https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2022-08/TTH58%20HPV-sooneutraalne%20vaktsineerimine%20valmis.pdf>, dostęp z 07.02.2023

⁷¹ Finnish Institute for Health and Welfare (2023). Infectious diseases and vaccinations – HPV. Pozyskano z: <https://thl.fi/en/web/infectious-diseases-and-vaccinations/vaccines-a-to-z/hpv-or-human-papillomavirus-vaccine>, dostęp z 08.02.2023

⁷² Vaccination InfoService (2023). LES INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS HUMAINS (HPV). Pozyskano z: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Les-Infektions-a-Papillomavirus-humains-HPV>, dostęp z 07.02.2023

⁷³ Asociación Española de Pediatría (2023). MANUAL DE INMUNIZACIONES EN LÍNEA DE LA AEP - 42. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO. Pozyskano z: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42>, dostęp z 07.02.2023

⁷⁴ Chesson H.W., Markowitz L.E., Hariri S. et al. (2016). The impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States: Estimates from a simplified transmission model. Human. Vaccin. Immun. 12(6): 1363-1372

Państwo	Czy szczepionka p/HPV jest rekomendowana?	Które szczepionki są dostępne i finansowane z budżetu płatnika publicznego	Który produkt szczepionkowy jest szczepionką pierwszego wyboru i dlaczego?	Jaki jest udział płatnika publicznego w koszcie szczepionki?
			oraz wyniki analizy farmakoekonomicznej	
Słowenia	Rekomendowana dla dziewcząt i chłopców w wieku 11-12 lat	Gardasil 9	Gardasil 9 jest jedynym dostępnym produktem	100%
Węgry	Rekomendowana dla dziewcząt i chłopców w wieku 12-13 lat (etap 7 klasy szkoły podstawowej)	Gardasil 9	Gardasil 9 wygrał przetarg i jest jedynym dostępnym produktem w aptekach	100%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie informacji uzyskanych od europejskich instytucji (korespondencja mailowa)

Australia

*National Immunisation Program Schedule*⁷⁵

Finansowanie: *Medicare*

Interwencja:

- szczepienia przeciwko HPV preparatem Gardasil 9 – pojedyncza dawka;
- szczepienie uzupełniające - w przypadku pominięcia dawki.

Populacja docelowa:

- osoby:
 - między 12-13 r.ż. - pojedyncza dawka,
 - do 26 r.ż. - w przypadku pominięcia dawki, która nie została wcześniej otrzymana.

Harmonogram Narodowego Programu Szczepień to seria szczepień podawanych w określonych momentach przez całe życie. Szczepienia obejmują okres od urodzenia aż do dorosłości. Wszystkie szczepionki wymienione w Karcie programu są bezpłatne. Uprawnienie do bezpłatnych szczepień w ramach Programu jest powiązane z uprawnieniami do świadczeń Medicare.

Szczepionka przeciwko wirusowi HPV jest bezpłatna w ramach Krajowego Programu Szczepień dla młodych ludzi w wieku 12–13 lat. Szczepionka jest dostarczana głównie w ramach szkolnych programów szczepień. Młodzież, która nie została zaszczepiona przeciwko wirusowi HPV w wieku 12–13 lat, może skorzystać ze szczepienia bezpłatnie do 26. roku życia

USA

*Vaccines for Children Program (VFC)*⁷⁶

Finansowanie: *podatki federalne*

Interwencja:

- VFC obejmuje wszystkie szczepionki objęte harmonogramem szczepień pediatrycznych, tj.:
 - szczepienie przeciwko HPV zalecane jest dla dzieci w 11 i 12 r.ż. – schemat 2-dawkowy;
 - 3-dawkowy schemat szczepienia przeciwko HPV zalecany jest osobom z osłabionym układem odpornościowym lub dzieciom rozpoczynającym szczepienie po 15 r.ż.

Populacja docelowa:

- Dzieci do 18 roku życia spełniające jedno z poniższych kryteriów:

⁷⁵ Australian Government Department of Health and Aged Care (2023). National Immunisation Program Schedule. Pozyskano z <https://www.health.gov.au/topics/immunisation/when-to-get-vaccinated/national-immunisation-program-schedule>, dostęp z 23.01.2024

⁷⁶ Center for disease control and prevention (2023). Vaccines for Children Program (VFC). Pozyskano z <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/about/index.html>, dostęp z 24.01.2024

- o kwalifikujące się do Medicaid (państwowego programu pomocy socjalnej w Stanach Zjednoczonych dla osób i rodzin, których dochody są niewystarczające, aby zapłacić za opiekę zdrowotną),
- o nieubezpieczone,
- o ubezpieczone częściowo (tzn. dziecko mające ubezpieczenie zdrowotne, ale jego ubezpieczenie nie obejmuje szczepień lub obejmuje szczepienia ale ma ustalony limit lub górny limit opłaty za szczepionki),
- o przynależność do rdzennej ludności Ameryki lub Alaski.

Dzieci, których ubezpieczenie zdrowotne pokrywa koszty szczepień, nie kwalifikują się do szczepionek VFC.

Program Szczepionki dla Dzieci (VFC) pomaga zapewnić szczepionki dzieciom, których rodziców lub opiekunów może nie być na nie stać. Szczepionki dostępne w ramach Programu VFC to szczepionki zalecane przez Komitet Doradczy ds. Praktyk Szczepień (ACIP, *Advisory Committee on Immunization Practices*).

Fundusze na program VFC są zatwierdzane przez Biuro Zarządzania i Budżetu (OMB) i przydzielane za pośrednictwem Centrów Usług Medicare i Medicaid (CMS) Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC). CDC kupuje szczepionki ze zniżką i rozprowadza je do beneficjentów – tj. stanowych departamentów zdrowia oraz niektórych lokalnych i terytorialnych agencji zdrowia publicznego – które z kolei rozprowadzają je bezpłatnie do prywatnych gabinetów lekarskich i przychodni zdrowia publicznego zarejestrowanych jako dostawcy VFC.

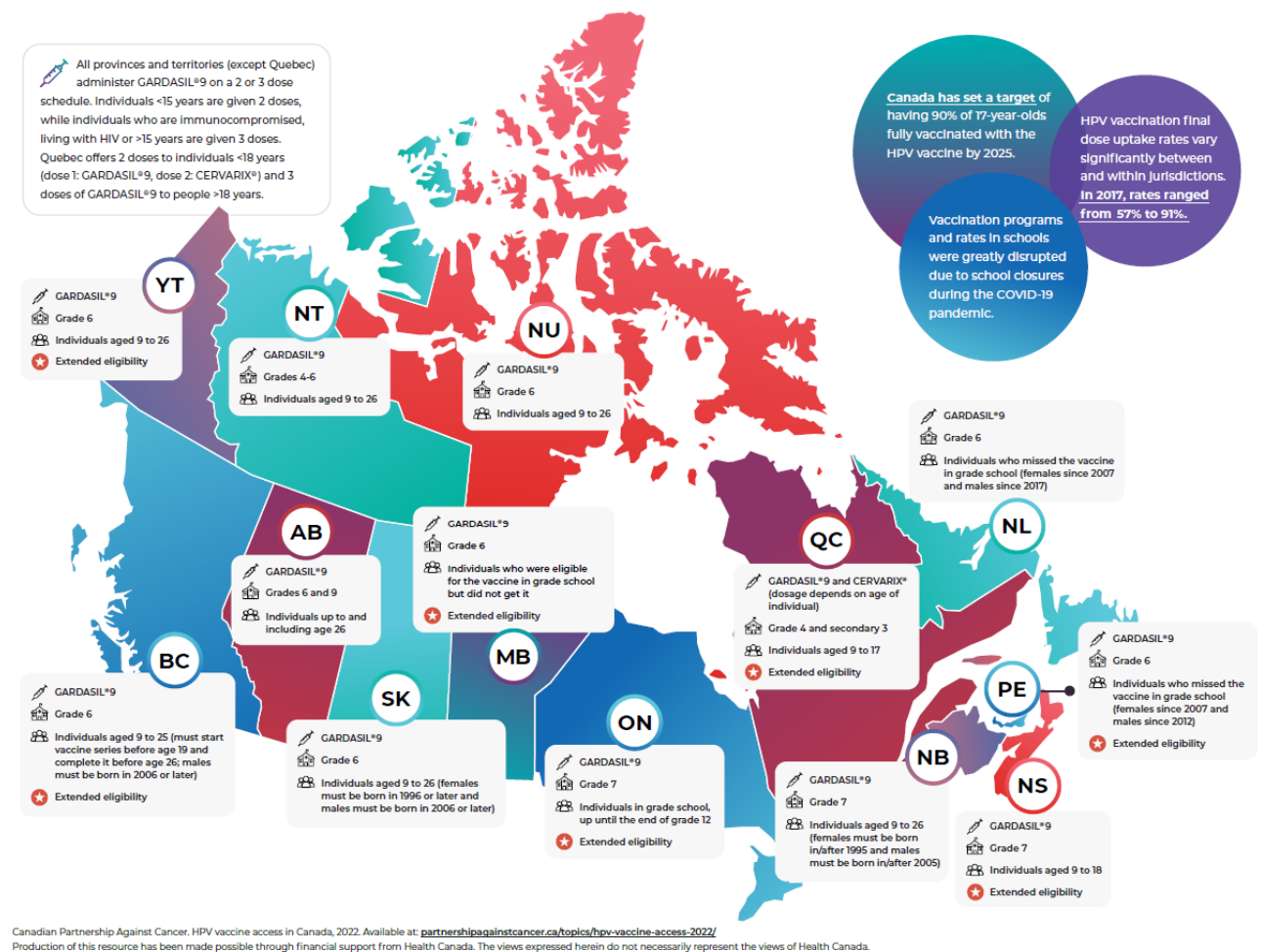
Kanada⁷⁷

Organizacja *Canadian Partnership Against Cancer* jest niezależną organizacją non-profit finansowaną przez rząd Kanady w celu ułatwienia działań mających na celu kontrolę chorób nowotworowych. Na swojej stronie internetowej organizacji przedstawiono zasięg i kryteria kwalifikacji do przyjęcia szczepionek przeciw HPV finansowanych ze środków publicznych w 2022 roku w każdej prowincji i na każdym terytorium Kanady.

We wszystkich prowincjach i terytoriach Kanady (oprócz Quebec) w ramach finansowanych ze środków publicznych szczepień przeciwko HPV wykorzystuje się szczepionkę 9vHPV w 2vHPV lub 3-dawkowym schemacie podania. W prowincji Quebec wykorzystuje się szczepionkę 9-walentną (pierwsza dawka) oraz 2vHPV (druga dawka).

Kryteria kwalifikacji do szczepień przeciwko HPV finansowanych ze środków publicznych w poszczególnych prowincjach i terytoriach Kanady w 2022 roku przedstawia poniższa Rycina 7.

⁷⁷ Canadian Partnership Against Cancer (2022). HPV vaccine access in Canada, 2022. Pozyskano z <https://www.partnershipagaincancer.ca/topics/hpv-vaccine-access-2022/>, dostęp z 24.01.2024



Rycina 7. Kryteria kwalifikacji do szczepień przeciwko HPV finansowanych ze środków publicznych w poszczególnych prowincjach i terytoriach Kanady w 2022 roku

Źródło: CPAC (2022)

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

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

W trakcie prac analitycznych nad niniejszym raportem odnaleziono informacje odnoszące się do alternatywnych metod realizacji działań z zakresu działań profilaktycznych nacelowanych na zakażenia HPV. W ramach aktualnie obowiązujących wytycznych klinicznych oraz dostępnych wtórnych doniesień naukowych, oprócz szczepień ochronnych, możliwe jest realizowanie następujących interwencji:

- działania informacyjno-edukacyjne;
- konsultacje ze specjalistą.

Zgodnie z informacjami odnalezionymi w ramach odnalezionych rekomendacji i dowodów wtórnych, kluczową metodą zapobiegania zakażeniom wirusem HPV, pozostają szczepienia ochronne. Zdecydowana większość rekomendacji zaleca ich realizację w ramach narodowych programów szczepień ochronnych. Preparaty docelowo dostępne na rynku obejmują szczepionkę 2vHPVCervarix, chroniącą przed dwoma najczęściej występującymi typami (16 i 18) oraz 9-walentną Gardasil 9, która oprócz dwóch najpowszechniejszych wariantów, zawiera także białka typów 6, 11, 31, 33, 45, 52 i 58. W obecnych zaleceniach, dużo częściej zalecana jest szczepionka 9vHPV, zarówno u dziewczynek jak i chłopców. Oprócz bezpośredniego wpływu szczepień na ograniczanie rozpowszechnienia zakażeń HPV, dowody wtórne wskazują także na korzyść w postaci zmniejszenia częstości występowania nowotworów szyjki macicy i zmian przedrakowych. Możliwe jest także, że proces immunizacja przyczyni się do obniżenia ryzyka wystąpienia nowotworów głowy i szyi.

Działania informacyjno-edukacyjne często wskazywane są jako istotny element zapobiegania zakażeniom HPV. Odnalezione rekomendacje wskazują, że właściwie sporządzone kampanie informacyjno-edukacyjne

powinny koncentrować się zarówno na zwiększaniu zgłaszalności do szczepień ochronnych, jak i na poszerzaniu wiedzy społeczeństwa o bezpieczeństwie stosunków seksualnych, profilaktyce oraz korzyściach płynących ze szczepień. Jednym z istotniejszych obszarów działań edukacyjnych pozostaje przeciwdziałanie nieprawdziwym informacjom rozpowszechnianym w sieci nt. szczepień p/HPV oraz domniemych poważnych zagrożeń z nich płynących. Działania informacyjne powinny być kierowane nie tylko do dzieci kwalifikujących się do szczepień, ale także do ich rodziców/opiekunów prawnych, do których należy ostateczna decyzja w kwestii wdrożenia u ich dzieci działań immunizacyjnych.

Konsultacje ze specjalistą w zakresie szczepień ochronnych p/HPV, podczas których przekazywane są kluczowe informacje nt. zagrożeń dla zdrowia związanego z zakażeniem tym wirusem, mogą być kluczowe w przypadku eliminacji wątpliwości występujących u interesariuszy i ich rodziców. Dowody wtórne odnoszące się do efektywności edukacji w omawianym zakresie stanowią pewne poparcie dla jej prowadzenia, choć ich efektywność jest zależna od doboru odpowiedniej metody prowadzenia, zakresu przekazywanych informacji, działań współtowarzyszących oraz docelowej populacji.

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

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

W tabelach poniżej (Tabela 22, Tabela 23) przedstawiono rekomendacje odnalezione w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego, którego metodologia została opisana w rozdz. 7.1. (n=32). Do poniższego zestawienia włączono wyłącznie najaktualniejsze rekomendacje/wytyczne o jasno określonej metodologii ich przygotowania.

Tabela 22. Zestawienie rekomendacji pod względem populacji i metodologii

Akronim organizacji	Rok	Populacja docelowa interwencji	Kryteria dodatkowe	Interwencje
PTKiPSM ⁷⁸	2023	Dziewczęta w wieku 9-14 lat, Dziewczęta i kobiety w wieku 15-20 lat.	Niezaszczone wcześniej dziewczęta w wieku 15-26 lat, Chłopcy i mężczyźni (dotyczy tych samych grup wiekowych co kobiety: 9-14, 15-20, 15-26 lat), Kobiety ≥ 27 r.ż. z przetrwałą infekcją HrHPV (jako grupa podwyższonego ryzyka HSIL – CIN3+), Osoby (z wyłączeniem zakażonych HIV) z rozpoznaniem HSIL (CIN2+), Personel medyczny.	Szczepienia ochronne p/HPV, Szczepienia wychwytyjące p/HPV (ang. <i>catch-up</i>).
AGDoH ⁷⁹	2023	Dziewczęta i chłopcy w wieku 9-14, Dziewczęta/kobiety i chłopcy/mężczyźni w wieku 15-25.	Dzieci <9 r.ż. (narażone na ekspozycję HPV), Dorośli w wieku ≥26 lat (MSM, osoby, u których stwierdzono w przeszłości lub obecnie zdiagnozowano zmiany nowotworowe/przednowotworowe), Osoby z obniżoną odpornością.	Szczepienia ochronne p/HPV.

⁷⁸ Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (2023). Aktualizacja Stanowiska PTKiPSM dotyczącego szczepień przeciwko wirusom brodawczaka ludzkiego – 2023. Pozyskano z: <https://kolposkopia.info/rekomendajce/aktualizacja-stanowiska-polskiego-towarzystwa-kolposkopii-i-patofizjologii-szyjki-macicy-ptkipsm-dotyczacego-szczepien-przeciwko-wirusom-brodawczaka-ludzkiego-podsumowanie-styczen-2023/>, dostęp z 22.01.2024

⁷⁹ Australian Government Department of Health and Age Care (2023). Australian Immunisation Handbook. Pozyskano z: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/human-papillomavirus-hpv>, dostęp z 22.01.2024

Akronim organizacji	Rok	Populacja docelowa interwencji	Kryteria dodatkowe	Interwencje
JCVI ⁸⁰	2023	Dziewczęta i chłopcy w wieku 12-13 lat.	Dzieci >15 r.ż., Biseksualni lub homoseksualni mężczyźni, Osoby zakażone wirusem HIV, Personel medyczny, Rodzice i opiekunowie prawni, Imigranci.	Szczepienia ochronne p/HPV, Szczepienia wychwytyjące p/HPV (ang. <i>catch-up</i>), Działania informacyjno-edukacyjne, Konsultacje ze specjalistą.
RCPI/NIAC ⁸¹	2023	Dzieci między 12 a 13 r.ż.	Kobiety w ciąży, Osoby z niedoborem odporności, Osoby ≤45 r.ż., Biseksualni lub homoseksualni mężczyźni, Kobiety ze zdiagnozowanymi i leczonymi stanami przedrakowymi szyjki macicy.	Szczepienia ochronne p/HPV.
HCN	2022 ⁸² 2019 ⁸³	Dziewczęta i chłopcy w wieku 9-14 lat.	Dziewczęta i chłopcy w wieku 15-26 lat.	Szczepienia ochronne p/HPV, Szczepienia uzupełniające/wychwytyjące p/HPV.
PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM ⁸⁴	2022	Dziewczęta w wieku 11-13 lat.	Chłopcy w wieku 11-13 lat, Dziewczęta >13 r.ż., Rodzice i opiekunowie prawni, Personel medyczny,	Szczepienia ochronne p/HPV, Kampania informacyjno-edukacyjne, Kampanie medialne w środkach masowego przekazu,

⁸⁰ Joint Committee on Vaccination and Immunisation (2023). HPV vaccination guidance for healthcare practitioners. Pozyskano z: <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-universal-vaccination-guidance-for-health-professionals/hpv-vaccination-guidance-for-healthcare-practitioners>, dostęp z 22.01.2024

⁸¹ Royal College of Physicians of Ireland/National Immunization Advisory Committee (2022). National Immunization Advisory Committee Immunisation Guidelines: chapter 10 Human papillomavirus. Pozyskano z: https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO_4a962f3d-d504-4c3c-aae9-968c04de60f5/, dostęp z 25.01.2024

⁸² Health Council of the Netherland (2022). Change to HPV vaccine doses. Pozyskano z: <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2022/08/30/change-to-hpv-vaccine-doses>, dostęp z 22.01.2024

⁸³ Health Council of the Netherland (2019). Vaccination against HPV. Pozyskano z: <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/06/19/vaccination-against-hpv>, dostęp z 24.01.2024

⁸⁴ Nowakowski A., Jach R., Szenbor L. et al. (2022). Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Wakcynologii oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy w zakresie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego w Polsce. Pozyskano z: <https://www.termedia.pl/Rekomendacje-Polskiego-Towarzystwa-Ginekologow-i-Poloznikow-Polskiego-Towarzystwa-Pediatrycznego-Polskiego-Towarzystwa-Medycyny-Rodzinnej-Polskiego-Towarzystwa-Ginekologii-Onkologicznej-Polskiego-Towa,98,47500,1,0.html>, dostęp z 22.01.2024

Akronim organizacji	Rok	Populacja docelowa interwencji	Kryteria dodatkowe	Interwencje
			Kobiety ze zdiagnozowanymi i leczonymi stanami przedrakowymi szyjki macicy.	Konsultacje edukacyjne ze specjalistą.
WHO⁸⁵	2022	Dziewczęta w wieku 9-14 lat.	Osoby z obniżoną odpornością, Dziewczęta/kobiety oraz chłopcy/mężczyźni do 20 r.ż.	Szczepienia ochronne p/HPV, Monitorowanie poziomu wyszczepialności.
AAFP⁸⁶	2021	Ogólna	Dzieci między 11 a 12 r.ż., Osoby z obniżoną odpornością, Osoby między 15 a 26 r.ż., Osoby między 27 a 45 r.ż.	Modyfikacja stylu życia, Szczepienia ochronne p/HPV.
AWMF⁸⁷	2021	Dzieci między 9 a 14 r.ż.	Osoby między 15 a 17 r.ż., Osoby między 18 a 26 r.ż., Osoby powyżej 27 r.ż., Osoby z obniżoną odpornością, Osoby stosujące profilaktykę przedekspozycyjną HIV.	Szczepienia ochronne p/HPV (w ramach profilaktyki pierwotnej lub wtórnej), Badania w kierunku HPV przed szczepieniem.
CDC⁸⁸	2021	Dzieci między 11 a 12 r.ż.	Dzieci między 9 a 15 r.ż., Osoby między 16 a 26 r.ż., Osoby między 27 a 45 r.ż., Rodzice i opiekunowie prawni, Kobiety w ciąży.	Szczepienia ochronne p/HPV, Edukacja rodziców.
NCI⁸⁹	2021	Dzieci między 9 a 12 r.ż.	Osoby >45 r.ż.,	Szczepienia ochronne p/HPV.

⁸⁵ World Health Organization (2022). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). Pozyskano z: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>, dostęp z 22.01.2024

⁸⁶ American Academy of Family Physicians. (2021). Human Papillomavirus: Screening, Testing, and Prevention. Am Fam Physician.104(2): 152-159

⁸⁷ Gross G. E., Werner R. N., Avila Valle G. L. et al. (2021). German evidence and consensus-based (S3) guideline: Vaccination recommendations for the prevention of HPV-associated lesions. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 19(3): 479-494

⁸⁸ Centre for Disease Prevention and Control (2021). HPV Vaccination Recommendations. Pozyskano z: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>, dostęp z: 22.01.2024

⁸⁹ National Cancer Institute (2021). Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. Pozyskano z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet>, dostęp z 23.01.2024

Akronim organizacji	Rok	Populacja docelowa interwencji	Kryteria dodatkowe	Interwencje
			Obecność stanów klinicznych determinujących obniżenie odporności, Dzieci <15 r.ż., Dzieci >15 r.ż.	
ACOG⁹⁰	2020	Dzieci między 9 a 12 r.ż.	Kobiety między 13 a 26 r.ż., Kobiety między 27 a 45 r.ż., Kobiety w ciąży.	Szczepienia ochronne p/HPV, Działania informacyjno-edukacyjne, Konsultacje ze specjalistą.
ACS⁹¹	2020	Dzieci między 9 a 12 r.ż.	Osoby dorosłe do 26 r.ż.	Szczepienia ochronne p/HPV, Konsultacje ze specjalistą.
ECDC⁹²	2020	Ogólna	Osoby między 9 a 15 r.ż., Osoby między 16 a 26 r.ż., Osoby żyjące z HIV.	Szczepienia ochronne p/HPV.
ECO⁹³	2020	Władze krajów członkowskich unii europejskiej, Populacja ogólna.	Imigranci, Homoseksualni mężczyźni.	Szczepienia ochronne p/HPV, Działania informacyjno-edukacyjne, Modyfikacja PSO.
HAS	2020⁹⁴ 2019⁹⁵	Osoby między 11 a 14 r.ż.	Osoby między 15 a 19 r.ż., Osoby z populacji MSM do 26 r.ż., Decydenci.	Szczepienia ochronne p/HPV, Polityka w zakresie programów szczepień p/HPV.

⁹⁰ American College of Obstetricians and Gynecologists (2020). Human papillomavirus vaccination: ACOG Committee Opinion No. 809. *Obstet Gynecol.* 136(2): 15-21

⁹¹ American Cancer Society (2020). Human Papillomavirus Vaccination 2020 Guideline Update: American Cancer Society Guideline Adaptation. *CA Cancer J. Clin.* 66(5): 375-385

⁹² European Centre for Disease Prevention and Control (2020). Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction. Pozyskano z: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>, dostęp z 22.01.2024

⁹³ European Cancer Organisation (2020). Viral Protection: Achieving the Possible. A Four Step Plan for Eliminating HPV Cancers in Europe. Pozyskano z: <https://www.europeancancer.org/resources/159:viral-protection-achieving-the-possible-a-four-step-plan-for-eliminating-hpv-cancers-in-europe>, dostęp z 22.01.2024

⁹⁴ Haute Autorite de Sante (2020). Transparency committee opinion 19 February 2020 Gardasil. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/gardasil9_summary_ct1746117456.pdf, dostęp z 22.01.2024

⁹⁵ Haute Autorite de Sante (2019). Papillomavirus Vaccination in Boys. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/overview_of_vaccination_guidelines_papillomavirus_vaccination_in_boys.pdf, dostęp z 22.01.2024

Akronim organizacji	Rok	Populacja docelowa interwencji	Kryteria dodatkowe	Interwencje
	2017 ⁹⁶			
ZSO ⁹⁷	2020	Dziewczęta i chłopcy w wieku 12-13 lat.	Rodzice i opiekunowie prawni.	Szczepienia ochronne p/HPV z użyciem szczepionki 9-walentnej, Działania informacyjno-edukacyjne, Monitorowanie efektywności programu.
ACIP ⁹⁸	2019	Dzieci między 9 a 12 r.ż.	Kobiety między 27 a 45 r.ż., Kobiety w ciąży.	Szczepienia ochronne p/HPV.
ESGO EFC ⁹⁹	2019	Dzieci między 9 a 13 r.ż.	-	Szczepienia ochronne p/HPV, Działania informacyjno-edukacyjne.
RANZCOG ¹⁰⁰	2019	Ogólna	Osoby między 12 a 13 r.ż., Osoby między 9 a 27 r.ż., Kobiety między 9 a 45 r.ż., Mężczyźni między 9 a 26 r.ż., Osoby z obniżoną odpornością.	Szczepienia ochronne p/HPV.
G-BA ¹⁰¹	2018	Dzieci między 9 a 14 r.ż.	Osoby między 14 a 18 r.ż.	Szczepienia ochronne p/HPV.

⁹⁶ Haute Autorite de Sante (2017). Brief summary of the transparency committee opinion: Gardasil 9. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/gardasil9_summary_ct15867.pdf, dostęp z 22.01.2024

⁹⁷ Zespół do Spraw Szczepień Ochronnych (2020). Rekomendacje Zespołu ds. Szczepień Ochronnych dla Ministerstwa Zdrowia dotyczące wprowadzenia powszechnego programu szczepień przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) dla dziewcząt i chłopców.

⁹⁸ Advisory Committee on Immunization Practices (2019). Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Am. J. Transplantation. 9(11): 3202-3206

⁹⁹ Joura E. A., Kyrgiou M., Bosch F. X. et al. (2019). Human papillomavirus vaccination: The ESGO–EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy. Eur. J. Cancer. 116: 21-26

¹⁰⁰ Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists (2022). Guidelines for HPV vaccine. Pozyskano z: <https://ranzco.org.au/wp-content/uploads/2022/05/Guidelines-for-HPV-VaccineC-Gyn-18Review-March-2019.pdf>, dostęp z 22.01.2024

¹⁰¹ der Gemeinsame Bundesausschuss (2018). HPV-Impfung ist zukünftig für alle Kinder zwischen 9 und 14 Jahren Kassenleistung. Pozyskano z: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/765/>, dostęp z 22.01.2024

Akronim organizacji	Rok	Populacja docelowa interwencji	Kryteria dodatkowe	Interwencje
HIQA ¹⁰²	2018	Osoby w wieku 12 i 13 lat.	–	Uzupełnienie PSO o szczepienia ochronne p/HPV w populacji chłopców.
NCIRS ¹⁰³	2018	Osoby w wieku 12 i 13 lat.	Osoby ≥ 15 r.ż., Osoby ≥ 19 r.ż., Osoby z osłabioną odpornością, Populacja MSM, Kobiety leczone z powodu CIN.	Szczepienia ochronne p/HPV.
ACSt/NACI ¹⁰⁴	2017	Osoby między 9 a 14 r.ż.	Osoby ≥ 15 r.ż., Osoby z obniżoną odpornością.	Szczepienia ochronne p/HPV.
PHAC ¹⁰⁵	2017	Ogólna.	Dzieci przed 9 r.ż., Dzieci między 9-15 r.ż., Osoby powyżej 15 r.ż., Kobiety w ciąży, Osoby z niedoborem odporności.	Szczepienia ochronne p/HPV z użyciem szczepionki 2- i 9-walentnej.
ASCO ¹⁰⁶	2017	Dziewczynki między 9 a 14 r.ż.	Chłopcy między 9 a 14 r.ż., Kobiety >14 r.ż., Osoby z niedoborem odporności, Kobiety w ciąży.	Szczepienia ochronne p/HPV.

¹⁰² Health Information and Quality Authority (2018). Health technology assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys. Pozyskano z: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2018-12/HTA-for-HPV-Vaccination-boys.pdf>, dostęp z 22.01.2024

¹⁰³ National Center for Immunization Research & Surveillance (2018). Human Papillomavirus (Hpv) Vaccines For Australians: Information For Immunisation Providers. Pozyskano z: https://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2018-12/HPV%20Factsheet_2018%20Aug%20Update_final%20for%20web.pdf, dostęp z 22.01.2024

¹⁰⁴ Advisory Committee Statement and National Advisory Committee on Immunization (2017). Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine 2-dose immunization schedule and the use of HPV vaccines in immunocompromised populations. Pozyskano z: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/updated-recommendations-human-papillomavirus-immunization-schedule-immunocompromised-populations/updated-recommendations-human-papillomavirus-immunization-schedule-immunocompromised-populationsv3-eng.pdf>, dostęp z 22.01.2024

¹⁰⁵ Public Health Agency of Canada (2017). Human papillomavirus (HPV) vaccines: Canadian Immunization Guide. Pozyskano z: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html#a5>, dostęp z 24.01.2024

¹⁰⁶ American Society of Clinical Oncology (2017). Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline. J. Glob. Oncol. 17(3): 611-634

Akronim organizacji	Rok	Populacja docelowa interwencji	Kryteria dodatkowe	Interwencje
ASCO ¹⁰⁷	2016	Ogólna.	Decydenci, Dostawcy usług medycznych/onkologicznych, Naukowcy, Organizatorzy programów szczepień.	Edukacja i zwiększanie świadomości populacji, Poprawa świadczenia usług klinicznych, Zwiększanie zasięgu dostępu i zachęt do szczepień, Rozwój badań naukowych, Działania dostawców usług onkologicznych.
CIC ¹⁰⁸	2014	Samorządy lokalne.	-	Szczepienia ochronne p/HPV.

Tabela 23. Zestawienie rekomendacji z zakresu szczepień przeciwko HPV

Organizacja	Treść rekomendacji
Rekomendacje krajowe	
Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy – PTKiPSM 2023¹⁰⁹	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Towarzystwo rekomenduje implementację do polskich warunków zaleceń WHO z 16.12.2022 r. wskazujących jako alternatywę jednodawkowy schemat szczepienia p/HPV, ze względu na to, że pozarejestrowane podanie jednej dawki szczepionki może zapewnić skuteczną i trwałą ochronę przeciwwirusową porównywalną ze schematem dwudawkowym. Jednocześnie schemat jednodawkowy daje szansę na znaczące zwiększenie populacji zaszczepionej w naszym kraju bez wzrostu obciążenia budżetu opieki zdrowotnej. W przypadku tak dużego deficytu osób zaszczepionych w Polsce będzie miało istotne znaczenie w zwiększeniu odporności populacyjnej. • Towarzystwo rekomenduje wprowadzenie następujących strategii szczepień p/HPV w Polsce: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1- lub 2-dawkowy (jako równoważne) schemat dla dziewcząt w wieku 9-14 lat; ○ 1- lub 2-dawkowy (jako równoważne) schemat dla dziewcząt i kobiet w wieku 15-20 lat; ○ 2-dawkowy schemat z 6-miesięcznym interwałem między dawkami dla kobiet >20 r.ż. jako alternatywny i równoważny dla dotychczasowego schematu trójdawkowego;

¹⁰⁷ American Society of Clinical Oncology (2016). American Society of Clinical Oncology Statement: Human Papillomavirus Vaccination for Cancer Prevention. J. Clin. Oncol. 34(15):1803-12

¹⁰⁸ Canadian Immunization Committee (2014). Summary of Canadian Immunization Committee (CIC) Recommendations for Human Papillomavirus Immunization Programs. Pozyskano z: <https://immunize.ca/resources/summary-canadian-immunization-committee-cic-recommendations-human-papillomavirus>, dostęp z 22.01.2024

¹⁰⁹ Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (2023). Aktualizacja Stanowiska PTKiPSM dotyczącego szczepień przeciwko wirusom brodawczaka ludzkiego – 2023. Pozyskano z: <https://kolposkopia.info/rekomendacje/aktualizacja-stanowiska-polskiego-towarzystwa-kolposkopii-i-patofizjologii-szyjki-macicy-ptki-psm-dotyczacego-szczepien-przeciwko-wirusom-brodawczaka-ludzkiego-podsumowanie-styczen-2023/>, dostęp z 22.01.2024

- zastosowanie szczepionki 9vHPV jako podstawowej w prewencji chorób HPV-zależnych, a nie tylko RSzM, także dla populacyjnego programu szczepień, jeśli potwierdzona zostanie jej efektywność ekonomiczna w polskich warunkach; jeśli ta efektywność nie zostanie potwierdzona to należy traktować obie szczepionki jako populacyjnie akceptowalne w programie szczepień z równą refundacją kwotową i pozostawieniem wyboru przedstawicielom ustawowym szczepionych z ewentualnym współfinansowaniem przez nich szczepienia w schemacie jednodawkowym szczepionką 9vHPV;
- rozpoczęcie populacyjnego programu szczepień w pierwszym roku dla populacji dziewcząt w wieku 12-14 lat oraz kontynuację w kolejnych dla populacji w wieku 12-13 lat;
- kontynuację dotychczasowej refundacji dla szczepień p/HPV od 9 r.ż. dla obu płci bez limitu wieku, z modyfikacją na refundację kwotową, równą dla obu szczepionek;
- wskazanie grupy wcześniej niezaszczepionych kobiet w wieku 15-26 lat, jako drugiej po 9-14 lat, najistotniejszej w polskich warunkach do zaszczepienia zgodnie ze strategią „nadrabiania zaległości” (ang. *catch-up*);
- utrzymanie zaleceń dla grupy kobiet w wieku od 27 r.ż. także w schemacie 2-dawkowym (jako bezpiecznego i wystarczająco skutecznego dla obu szczepionek) ze szczególnymi wskazaniami dla kobiet z przetrwałą infekcją HrHPV (powyżej 5 lat) jako grupy podwyższonego ryzyka HSIL (CIN3+);
- pozostawienie zaleceń do szczepień dla osób z niedoborami odporności zgodnie ze schematem 3-dawkowym;
- pozostawienie 3-dawkowego schematu szczepienia jako postępowania uzupełniającego (adiuwantowego) dla wszystkich osób (z wyłączeniem zakażonych HIV) z rozpoznaniem HSIL (CIN2+), optymalnie po uzyskaniu pobiopsyjnego rozpoznania histopatologicznego lub do miesiąca od uzyskania pobiopsyjnego lub poekscyzyjnego rozpoznania histopatologicznego, alternatywnie w najkrótszym możliwym czasie od uzyskania tego wyniku;
- pozostawienie tymczasowych zaleceń (do czasu uzyskania wiarygodnych danych) dla osób wcześniej niezaszczepionych – szczepienia zgodnie ze schematem 2-dawkowym dla personelu medycznego płci żeńskiej szczególnie w wieku 27-45 lat, jednocześnie bez przeciwwskazań dla grupy od 46 r.ż., a zgodnie ze schematem 3-dawkowym także płci męskiej we wskazanych grupach narażonego na ekspozycję na HPV w trakcie wykonywania ginekologicznych procedur leczniczych generujących „dym chirurgiczny”, w tym w szczególności LLETZ/LEEP, łącznie z redukcją wskazanego ryzyka poprzez efektywne ewakuatory dymu, skuteczną wentylację sal operacyjnych/zabiegowych oraz używanie środków ochrony osobistej ze wskazaniem na maseczki typu N95;
- możliwość kontynuacji szczepienia szczepionką 9vHPV – w przypadku rozpoczęcia immunizacji za pomocą 2vHPV – zgodnie z zastosowanym schematem 1-, 2- (0, 6-12 miesiąc) lub 3-dawkowym (0, 1-2, 6 miesiąc);
- równoważne zalecenia dla chłopców i mężczyzn we wskazanych dla kobiet interwałach wiekowych z zachowaniem dotychczasowego 2- i 3-dawkowego schematu szczepień.

Zalecenia dodatkowe:

- Szczepienie p/HPV nie jest rekomendowane u kobiet w ciąży z powodu braku badań klinicznych dotyczących tej grupy, pomimo braku doniesień o potencjalnych możliwych działaniach niepożądanych dla ciąży. W przypadku rozpoczęcia szczepienia przed ciążą, kontynuacja powinna być odroczone do czasu zakończenia ciąży.
- Okres laktacji nie jest przeciwwskazaniem do rozpoczęcia lub kontynuacji szczepienia.
- W przypadku przyjęcia szczepionki przed uzyskaniem wiedzy o poczęciu dziecka, fakt ten nie powinien wywoływać niepokoju ani po stronie ciężarnej, ani personelu medycznego.

	<ul style="list-style-type: none"> • Ze względu na brak dostatecznej warstwy dowodowej, dodatkowe szczepienie szczepionką 9vHPV (zgodnie z dedykowanym dla poci i wieku schematem), po zakończonym pełnym szczepieniu szczepionkami 4- lub 2vHPV może być wyłącznie wykonane po podjęciu wspólnej decyzji lekarza i pacjenta. • Szczepienie osób od 46 r.ż. powinno być wykonane wyłącznie po podjęciu wspólnej decyzji pacjenta i lekarza.
<p>Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników, Polskie Towarzystwo Pediatryczne, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii, Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy – PTGP/PTP/PTMR/PTGO/PTW/PTKiPSM 2022¹¹⁰</p>	<p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepienia profilaktyczne p/HPV powinny stanowić integralną część kompleksowej profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce. Umożliwiają one także zmniejszenie zachorowalności na inne stany chorobowe związane z zakażeniami tym wirusem. • Grupę docelową dla szczepień przeciwko HPV stanowią dziewczęta w wieku 11-13 lat. • W dalszej kolejności szczepieniami powinny zostać objęte dziewczęta powyżej 13 roku życia oraz chłopcy w wieku 11-13 lat. • Należy dążyć do jak najszybszego objęcia bezpłatnymi szczepieniami p/HPV nastolatków między 11 a 13 r.ż. w ramach Programu Szczepień Ochronnych. • Populacyjne szczepienia przeciwko HPV powinny być realizowane w ramach obowiązujących, sprawdzonych rozwiązań organizacyjnych (PSO) celem całościowego objęcia populacji docelowej. • Kwalifikacja do szczepienia p/HPV nie różni się w żaden znaczący sposób od innych szczepień. Jedynym bezwzględny przeciwwskazaniem do wykonywania szczepień ochronnych, jest nagła reakcja anafilaktyczna, która wystąpiła po poprzedniej dawce szczepionki lub jakimkolwiek jej składniku. • Łagodne lub umiarkowane odczyny po podaniu dawki szczepionki, takie jak ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu podania czy gorączka, nie stanowią przeciwwskazania do szczepienia. • Do przeciwwskazań czasowych/względnych należą: ostra choroba o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu (np. angina paciorkowcowa, grypa, ostre zapalenie oskrzeli czy ostra biegunka). Ponadto przeciwwskazaniem czasowym jest zaostrzenie przewlekłego procesu chorobowego. W tych przypadkach szczepienie odracza się do czasu ustąpienia ostrych objawów chorobowych, a w chorobach przewlekłych – do uzyskania remisji i ustabilizowania się stanu pacjenta. • Szczepionki p/HPV można podawać jednocześnie lub w dowolnych odstępach czasu z innymi szczepionkami, ale w inne miejsce na ciele. • Jeżeli pacjent zemdleje po szczepieniu, powinien być poddany obserwacji przez personel medyczny do czasu aż odzyska przytomność. Następnie należy wdrożyć dalsze postępowanie medyczne. • Celem osiągnięcia optymalnych efektów populacyjnych, w przypadku konieczności wyboru jednego produktu do realizacji szczepień w ramach PSO, wybór szczepionki powinien być dokonany na podstawie niezależnej analizy farmakoekonomicznej uwzględniającej m.in. dane z badań klinicznych w zakresie skuteczności wobec kluczowych punktów końcowych, cenę szczepionki osiągniętą w przetargu/konkursie oraz dystrybucję genotypów HPV w Polsce.

¹¹⁰ Nowakowski A., Jach R., Szenbor L. et al. (2022). Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Wakcynologii oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy w zakresie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego w Polsce. Pozyskano z: <https://www.termedia.pl/Rekomendacje-Polskiego-Towarzystwa-Ginekologow-i-Poloznikow-Polskiego-Towarzystwa-Pediatrycznego-Polskiego-Towarzystwa-Medycyny-Rodzinnej-Polskiego-Towarzystwa-Ginekologii-Onkologicznej-Polskiego-Towa,98,47500,1,0.html>, dostęp z 22.01.2024

	<ul style="list-style-type: none"> • Osoby starsze niż planowane do objęcia bezpłatnymi szczepieniami w ramach PSO, mogą także odnieść korzyści ze szczepień przeciwko HPV. Powinny one być szczepione zgodnie z zasadami określonymi w charakterystyce produktu leczniczego dla wszystkich trzech zarejestrowanych preparatów. • Szczepienia p/HPV należy zalecać kobietom diagnozowanym i leczonym z powodu stanów przedrakowych szyjki macicy, gdyż mogą one odnieść korzyści w postaci niższego ryzyka nawrotu zmian chorobowych. • Zaleca się rozpocząć realizację kampanii informacyjno-edukacyjnej skierowanej nie tylko do dzieci kwalifikujących się do szczepień, ale także do ich rodziców/opiekunów prawnych, personelu medycznego oraz ogółu społeczeństwa. Zalecany sposób realizacji edukacji obejmuje zarówno szczebel centralny (z wykorzystaniem kampanii medialnych w środkach masowego przekazu) jak i regionalny/lokalny (konferencje naukowo-szkoleniowe, działalność edukacyjno-informacyjna producentów). • Dodatkowym elementem powinny być także szkolenia indywidualne w poradniach lub gabinetach. Działanie to ma na celu zmaksymalizowanie efektywności przekazywanych rzetelnych informacji nt. HPV oraz korzyści płynących z realizacji szczepień.
<p>Zespół do spraw Szczepień Ochronnych – ZSO 2020¹¹¹</p>	<p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konsensus ekspertów zaleca wprowadzenie do PSO powszechnych szczepień przeciwko HPV w populacji dziewcząt i chłopców w wieku 12-13 lat. Działanie to jest istotne z punktu widzenia Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030. Eksperti popierają także zalecenia WHO zakładające przyspieszenie procesu eliminacji raka szyjki macicy przy wykorzystaniu szczepień ochronnych p/HPV. • Eksperti zaznaczają, że na obecną chwilę w Polsce dostępne są 2 szczepionki przeciwko HPV. Docelowo szczepionkę 4vHPV (Gardasil) zastępuje 9vHPV (Gardasil 9). • Populację docelową szczepień ochronnych przeciwko HPV powinny stanowić zarówno dziewczynki, jak i chłopcy w wieku 12-13 lat. W przypadku ograniczonej dostępności szczepionki dla obu płci, można ograniczyć populację do populacji dziewcząt. • Przedstawione w rekomendacji zalecenia pozostają spójne z zaleceniami światowych towarzystw naukowych, jak ACIP oraz WHO. • Należy dążyć do zwiększenia zaufania społecznego względem szczepień p/HPV. • Zespół zaleca, aby wraz z prowadzonym programem szczepień ochronnych, rozpocząć realizację kampanii informacyjno-edukacyjnej skupiającej się na rozpowszechnianiu informacji nt. rzeczywistego związku między zakażeniami HPV a występowaniem nowotworów złośliwych oraz ogólnych korzyści związanych ze szczepieniami. Działaniami tymi należy objąć nie tylko dzieci kwalifikujące się do szczepień, ale także ich rodziców/opiekunów prawnych. • Realizacja działań informacyjno-edukacyjnych powinna zostać wdrożona z odpowiednim zapasem czasowym przed rozpoczęciem ogólnokrajowego programu szczepień. Eksperti podkreślają, że optymalny czas w tym zakresie wynosi ok. 1 roku. Istotnym jest także kontynuowanie edukacji na przestrzeni całego okresu trwania programu. • Zespół ekspertów zaznacza także, że należy dążyć do ulepszenia nadzoru nad programem szczepień przeciwko HPV, z uwzględnieniem monitorowania zapadalności i rozpowszechnienia zakażeń HPV w populacji. Należy także stale monitorować poziom wyszczepialności.

¹¹¹ Zespół do spraw Szczepień Ochronnych (2020). Rekomendacje Zespołu ds. Szczepień Ochronnych dla Ministerstwa Zdrowia dotyczące wprowadzenia powszechnego programu szczepień przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) dla dziewcząt i chłopców

	<ul style="list-style-type: none"> Należy dążyć do utrzymania wysokich wartości wskaźników wyszczepialności, tak aby wykształcił się efekt populacyjny omawianych działań. Rzeczywiste efekty prowadzeni programu szczepień HPV mogą być obserwowane po ok. 10-15 latach. W przypadku częstości występowania kłykcin kończystych, efekt będzie obserwowany w przeciągu kolejnych 3-5 lat.
Rekomendacje zagraniczne	
<p>Australian Government Department of Health – AGDoH 2023¹¹²</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Dzieci, młodzież i młodzi dorośli w wieku 9-25 lat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się wykonywanie szczepień 9vHPV od 9 r.ż. Optymalny wiek zaszczepienia p/HPV to 12-13 lat. Osoby, które nie otrzymały szczepionki do 14. r.ż. mogą zaszczepić się do 25. r.ż. Należy pamiętać, że szczepienie jest najskuteczniejsze, jeśli zostanie podane we wczesnym okresie dojrzewania. Zalecany jest 1-dawkowy schemat szczepień p/HPV u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku 9-25 lat. W przypadku osób z obniżoną odpornością należy zastosować 3-dawkowy schemat szczepień p/HPV (niezależnie od wieku). Organizacja wskazuje, że w Australii dostępna i finansowana w ramach narodowego programu jest 9-walentna szczepionka p/HPV dla grupy wiekowej 9-25 lat. Ww. postępowanie najczęściej prowadzone jest w 7 klasie, czyli w grupie osób w wieku ok. 12-13 lat. Można rozważyć szczepienie p/HPV u dzieci w wieku <9 lat, które narażone są na ekspozycję HPV (np. przez stosowaną wobec nich przemoc seksualną lub u których zdiagnozowano infekcję przenoszoną drogą płciową). Kolejną dawkę należy podać zgodnie z rutynowymi zaleceniami w wieku ≥9 lat, najlepiej w wieku 12-13 lat. Kobiety, które zostały zaszczepione p/HPV powinny kontynuować wykonywanie badań przesiewowych w kierunku RSzM. Personel medyczny powinien sprawdzić podczas pierwszej wizyty przesiewowej (która powinna odbyć się w 25 r.ż.), czy kobieta nie wymaga szczepienia uzupełniającego. <p><u>Dorośli w wieku ≥26 lat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się realizacji rutynowych szczepień p/HPV w populacji osób dorosłych (≥26 r.ż.). Szczepienie niektórych osób dorosłych może jednak przynieść korzyści. Przy podejmowaniu decyzji o zasadności zaszczepienia osoby dorosłej należy brać pod uwagę prawdopodobieństwo wcześniejszej ekspozycji na zakażenie HPV oraz ryzyko ekspozycji na zakażenie w przyszłości. Zaleca się szczepienie p/HPV wszystkim mężczyznom utrzymującym kontakty seksualne z innymi mężczyznami (MSM, ang. <i>men who have sex with men</i>), również tych w wieku ≥26 lat. Eksperci podkreślają, że szczepienie p/HPV nie wyeliminuje przebytej lub obecnej infekcji, ale może zapewnić ochronę przed przyszłymi infekcjami wywołanymi innymi typami zawartymi w szczepionce.

¹¹² Australian Government Department of Health and Age Care (2023). Australian Immunisation Handbook. Pozyskano z: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/human-papillomavirus-hpv>, dostęp z 22.01.2024

	<ul style="list-style-type: none"> • U dorosłych w wieku ≥ 26 lat, u których zdiagnozowano lub w przeszłości występowały zmiany przednowotworowe/nowotworowe związane z HPV, można rozważyć szczepienie p/HPV. • Zalecany schemat leczenia dla dorosłych w wieku ≥ 26 lat to 3 dawki (0, 2, 4 miesiąc). <p><u>Osoby z zaburzeniami odporności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wśród osób ze znacznie obniżoną odpornością (z pierwotnymi lub wtórnymi niedoborami odporności, zakażeni HIV, chorujący na nowotwory złośliwe, po przeszczepach, stosujący terapię immunosupresyjną), niezależnie od wieku, zaleca się szczepienie 9vHPV w 3-dawkowym schemacie. • Osoby z asplenią lub hiposplenią mogą otrzymać szczepienie p/HPV w schemacie 1-dawkowym, jeżeli w chwili podania są w wieku 9-25 lat. <p><u>Mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami (MSM)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepienia p/HPV zalecane są w grupie MSM, którzy nie zostali wcześniej zaszczepieni. • Przy podejmowaniu decyzji o szczepieniu osoby dorosłej należy brać pod uwagę: prawdopodobieństwo wcześniejszej ekspozycji na zakażenie HPV oraz ryzyko ekspozycji na zakażenie w przeszłości. • Wśród osób z grupy MSM występuje większe ryzyko powtarzających się i uporczywych zakażeń HPV oraz związanych z nim chorób, takich jak rak odbytu czy kłykciny kończyste. Występowanie zwiększonego ryzyka jest niezależne od współistniejących zakażeń HIV lub innych stanów wpływających na obniżenie odporności. Dodatkowo, istnieje mniejsze prawdopodobieństwo, że u MSM na poziomie populacyjnym, wystąpi zjawisko odporności stadnej w wyniku realizacji szczepień wśród kobiet. <p>Rekomendowany schemat szczepień p/HPV w populacjach docelowych (9vHPV)</p> <table border="1" data-bbox="472 783 2069 1150"> <thead> <tr> <th>Grupa wiekowa</th> <th>Zalecane dawkowanie</th> <th>Zalecany schemat szczepień</th> <th>Uwagi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rozpoczęcie szczepień w wieku 9-25 lat (nie dotyczy osób z obniżoną odpornością)</td> <td>1</td> <td>Pojedyncza dawka</td> <td>• Optymalny wiek zaszczepienia to 12-13 r.ż., ale szczepienie można wykonywać u dzieci od 9 r.ż.</td> </tr> <tr> <td>Rozpoczęcie szczepień ≥ 26 r.ż.</td> <td>3</td> <td>0, 2, 6 miesiąc</td> <td>• Dla 2vHPV akceptowalny jest również schemat 0, 1, 6 mies.</td> </tr> <tr> <td>Osoby z obniżoną odpornością niezależnie od wieku (nie dotyczy osób z asplenią i hiposplenią)</td> <td>3</td> <td>0, 2, 6 miesiąc</td> <td>• Dla 2vHPV akceptowalny jest również schemat 0, 1, 6 mies.</td> </tr> </tbody> </table>	Grupa wiekowa	Zalecane dawkowanie	Zalecany schemat szczepień	Uwagi	Rozpoczęcie szczepień w wieku 9-25 lat (nie dotyczy osób z obniżoną odpornością)	1	Pojedyncza dawka	• Optymalny wiek zaszczepienia to 12-13 r.ż., ale szczepienie można wykonywać u dzieci od 9 r.ż.	Rozpoczęcie szczepień ≥ 26 r.ż.	3	0, 2, 6 miesiąc	• Dla 2vHPV akceptowalny jest również schemat 0, 1, 6 mies.	Osoby z obniżoną odpornością niezależnie od wieku (nie dotyczy osób z asplenią i hiposplenią)	3	0, 2, 6 miesiąc	• Dla 2vHPV akceptowalny jest również schemat 0, 1, 6 mies.
Grupa wiekowa	Zalecane dawkowanie	Zalecany schemat szczepień	Uwagi														
Rozpoczęcie szczepień w wieku 9-25 lat (nie dotyczy osób z obniżoną odpornością)	1	Pojedyncza dawka	• Optymalny wiek zaszczepienia to 12-13 r.ż., ale szczepienie można wykonywać u dzieci od 9 r.ż.														
Rozpoczęcie szczepień ≥ 26 r.ż.	3	0, 2, 6 miesiąc	• Dla 2vHPV akceptowalny jest również schemat 0, 1, 6 mies.														
Osoby z obniżoną odpornością niezależnie od wieku (nie dotyczy osób z asplenią i hiposplenią)	3	0, 2, 6 miesiąc	• Dla 2vHPV akceptowalny jest również schemat 0, 1, 6 mies.														
<p>Joint Committee on Vaccination and Immunization – JCVI 2023¹¹³</p>	<p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepienia przeciwko HPV są zalecane u dziewczynek i chłopców w wieku 12-13 lat. 																

¹¹³ Joint Committee on Vaccination and Immunisation (2023). HPV vaccination guidance for healthcare practitioners. Pozyskano z: <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-universal-vaccination-guidance-for-health-professionals/hpv-vaccination-guidance-for-healthcare-practitioners>, dostęp z 24.01.2024

	<ul style="list-style-type: none">• Zaleca się szczepienie mężczyzn biseksualnych, homoseksualistów oraz tych odbywających stosunki seksualne z innymi mężczyznami, włączając w to osoby do 45 r.ż., korzystających z placówek zdrowia seksualnego i/lub klinik diagnostyki HIV (niezależnie od rzeczywistego zakażenia).• Zarówno dziewczynki, jak i chłopcy (urodzeni po 1.08.2006) są klasyfikowani do szczepień ochronnych do momentu osiągnięcia 25 r.ż. Starszym chłopcom (urodzonym przed 01.08.2006) nie należy oferować szczepień, z uwagi na fakt, że są oni biernymi beneficjentami programu szczepień funkcjonującego w populacji dziewczynek.• Homoseksualni i biseksualni mężczyźni >45 lat nie kwalifikują się do narodowego programu szczepień przeciwko HPV.• Mimo, że omawiany uniwersalny program szczepień ochronnych przeciwko HPV zostanie zaimplementowany głównie w szkołach, należy również oferować szczepienia osobom uczącym się w domu lub pozostających poza państwowym systemem edukacji.• Lekarze POZ powinni zapewnić dostęp do szczepień p/HPV wszystkim nastoletnim chłopcom i dziewczynkom między 14 a 25 r.ż., którzy nie zostali do tej pory zaszczepieni w ramach realizowanych szkolnych programów.• W przypadku osób poniżej 25 r.ż., które kwalifikują się do szczepień ochronnych p/HPV i przystąpiły do nich, ale nie zrealizowały zaplanowanego 2-dawkowego schematu, zaleca się co następuje:<ul style="list-style-type: none">○ osoby, które rozpoczęły szczepienia i otrzymały jedną dawkę powinny zostać uznane za w pełni zaszczepione.○ osoby, które rozpoczęły szczepienia, ale nie otrzymały żadnej dawki, powinny zostać zaszczepione jedną dawką szczepionki.• Osoby emigrujące do danego kraju, które nie zostały zaszczepione p/HPV w kraju, z którego pochodzą, a spełniają określone kryteria kwalifikacyjne powinny zostać zaszczepione.• Docelowy preparat, stosowany w ramach programu szczepień ochronnych, uwzględnia szczepionkę 9-walentną Gardasil 9. Szczepionka powinna być podawana począwszy od 9 r.ż. i chroni osoby zaszczepione przed dziewięcioma najczęściej występującymi typami wirusa HPV.• Możliwe jest, aby klinicyści oferowali szczepienia przeciwko HPV również poza programem. W takim przypadku klinicysta powinien dokonać prawidłowej oceny klinicznej zasadności takiego działania. Zalecenie to odnosi się w głównej mierze do homoseksualnych mężczyzn >45 r.ż., pracowników seksualnych oraz osób zakażonych HIV. W takim przypadku preparat powinien zostać zakupiony od producenta, a nie pobrany z magazynu szczepionek przeznaczonych do programu narodowego.• W przypadku innych osób nieklasyfikujących się do programu narodowego, szczepionka może zostać zaoferowana na podstawie dokładnej oceny klinicznej dokonanej przez specjalistę, jednakże proces zaszczepienia nie powinien być realizowany z wykorzystaniem zasobów przeznaczonych na program narodowy (dotyczy to preparatu, igieł, strzykawek itp.).• Kwalifikujący się pacjenci z HIV powinni mieć możliwość zaszczepienia się przeciwko HPV, niezależnie od prowadzonej terapii, stanu replikacji wirusa oraz postępów choroby. Obecne dowody sugerują, że osoby zakażone HIV mają podwyższone ryzyko zakażenia HPV. Ponadto są oni bardziej narażeni na nosicielstwo wielu typów wirusa jednocześnie. Dodatkowo istnieje u nich wysokie ryzyko nowotworów HPV-zależnych o gwałtownym rozwoju.• Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych wynikających z zaszczepienia pacjenta z HIV przeciwko HPV.• Obecne dowody wskazują na zasadność szczepienia osób z HIV schematem 3-dawkowym. Liczebność przeciwciał natomiast może być stosunkowo mniejsza u osób z HIV, w porównaniu do osób zdrowych.• W przypadku osób poniżej 25 r.ż., które zostały zaszczepione przy wykorzystaniu szczepionek Cervarix lub Gardasil powinny być uznawane za w pełni chronione.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Szczepionki p/HPV powinny być odpowiednio magazynowane, utrzymywane w lodówkach między +2 a +8 °C. Same szczepionki powinny także pozostać w oryginalnym opakowaniu, aby chronić je przed światłem słonecznym i ewentualnym zamrożeniem. Wszelkie inne środki ostrożności związane z magazynowaniem powinny zostać zaadaptowane z ChPL. • Organizacja zaleca dostarczenie rodzicom dzieci ulotek, aby zapewnić im sposobność do podjęcia świadomej decyzji w zakresie poddania swojego dziecka szczepieniom p/HPV. Do ulotki należy także załączyć formularz zgody na szczepienie. Należy wsiąść także pod uwagę różne kanały rozpowszechniania informacji (np. email, ulotka multimedialna). • Osoby z zaburzeniami krzepnięcia krwi mogą zostać zaszczepione domięśniowo jeśli lekarz, który sprawuje nad nimi stały nadzór nie wyrazi sprzeciwu. Po konsultacjach z nim możliwe jest wytyczenie innego miejsca domięśniowego podania niż wskazany w ChPL. Jeśli pacjent jest leczony przeciwko zaburzeniom krzepnięcia, szczepienie powinno docelowo zostać wykonane po podaniu przepisanych leków. • Gardasil 9 jest szczepionką inaktywowaną i może być podawana jednocześnie z innymi szczepionkami. Jeśli zostanie podjęta decyzja o podaniu więcej niż jednej szczepionki, powinny one zostać podane w odpowiednich odstępach czasowych, w różnych miejscach na ciele (najlepiej w inną kończynę). Jeśli nie jest to możliwe, i szczepionka koniecznie musi zostać podana w to samo miejsce, należy zachować ok. 2,5 cm odstęp między miejscami iniekcji. Następnie, oprócz odnotowania faktu podaniu szczepionki, w dokumentacji trzeba zawrzeć informację o miejscu podania preparatu. • Obecnie stwierdzono jedynie kilka kategorii pacjentów, którzy nie powinni zostać zaszczepieni p/HPV. W przypadku wątpliwości, zamiast wstrzymać proces szczepień, zaleca się konsultacje z odpowiednim specjalistą w zakresie immunizacji, członkami zespołu ds. przesiewu i immunizacji lub członkami specjalnych zespołów profilaktycznych. • Docelowe przeciwwskazania, które mogą determinować brak zasadności realizacji u pacjenta szczepienia z wykorzystaniem szczepionki Gardasil 9, obejmują: <ul style="list-style-type: none"> ○ potwierdzoną reakcję alergiczną na wcześniej podane dawki tej szczepionki, ○ potwierdzoną reakcję alergiczną na którykolwiek ze składników preparatu szczepionkowego. • W przypadku osób kwalifikujących się do szczepień, u których stwierdzono historię nieukończonego schematu, należy dołożyć wszelkich starań, aby zidentyfikować rodzaj preparatu i datę szczepienia. Jeśli realizacja danego schematu została przerwana, należy go wznowić, a nie powtarzać od początku. • U osób zakwalifikowanych, które przystąpiły do 3-dawkowego schematu, ale uzyskały jedynie 2 pierwsze dawki z 6 miesięcznym odstępem, nie ma potrzeby podawania trzeciej dawki i powinny być uznawane za w pełni zaszczepione. • W przypadku szczepionki Gardasil 9, minimalny odstęp czasowy między dwoma dawkami szczepionki powinien wynosić ok. 5 miesięcy. • Zaleca się podawanie szczepionki zgodnie ze schematem określonym w ChPL.
<p>Royal College of Physicians of Ireland/National Immunization Advisory Committee – RCPI/NIAC 2023¹¹⁴</p>	<p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Zalecenia w zakresie prowadzenia szczepień ochronnych</u></p>

¹¹⁴ Royal College of Physicians of Ireland/National Immunization Advisory Committee (2023). National Immunization Advisory Committee Immunisation Guidelines: chapter 10 Human papillomavirus. Pozyskano z: https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO_4a962f3d-d504-4c3c-aae9-968c04de60f5/, dostęp z 25.01.2024

	<ul style="list-style-type: none">• Wszystkie dzieci między 12 a 13 r.ż. powinny uzyskać dostęp do szczepień p/HPV, będących częścią narodowych programów szczepień ochronnych.• Doszczepianie starszych dzieci i osób dorosłych, które w przeszłości nie zostały zaszczepione p/HPV, jest zalecane. Dotyczy to zarówno kobiet jak i mężczyzn poniżej 25 r.ż.• Docelowym rozwiązaniem w zakresie szczepień jest ich podanie przed ekspozycją na wirusa HPV, czyli przed tzw. inicjacją seksualną. Osoby aktywne seksualnie powinny otrzymać informacje, że szczepienia nie wykazują żadnych terapeutycznych właściwości na zakażenia HPV, jak i występujących na ich skutek zmian w szyjce macicy.• Szczepienia z wykorzystaniem szczepionek 9-walentnych są zalecane dla mężczyzn ≤ 45 r.ż., którzy uprawiają seks z innymi mężczyznami.• Szczepienia ochronne, z użyciem szczepionek 9-walentnych są także zalecane dla:<ul style="list-style-type: none">○ osób ≤ 45 r.ż., u których wykonano zabieg przeszczepu organów, komórek macierzystych lub wykonano procedurę transfuzji krwi lub jej składników;○ mężczyzn i kobiet ≤ 26 r.ż., u których stwierdzono zakażenie wirusem HIV;○ mężczyzn ≤ 45 r.ż., którzy uprawiają seks z innymi mężczyznami oraz zostali zakażeni wirusem HIV;○ innych osób, które spełniają następujące warunki:<ul style="list-style-type: none">▪ obecność złośliwych zaburzeń hematologicznych wpływających na funkcjonalność szpiku lub układu limfatycznego (np. białaczka, chłoniaki);▪ obecność niehematologicznych złośliwych łitych nowotworów;▪ obecność pierwotnego niedoboru odporności;▪ w przebiegu dwóch tygodni rozpoczęli, lub w ciągu trzech do sześciu miesięcy otrzymali, znaczącą terapię immunosupresyjną.• Pacjenci z niedokrwistością Fanconiego w wieku >12 m.ż. powinni zostać poddani szczepieniom ochronnym p/HPV, tak wcześnie jak to tylko możliwe (najlepiej bezpośrednio po postawieniu diagnozy). Uzasadnienia należy doszukiwać się w fakcie zwiększonego ryzyka raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, gardła, odbytu i narządów płciowych.• Wszyscy pacjenci, niezależnie od wieku, u których stwierdza się niedobór odporności, powinni otrzymać 3 dawki szczepionki 9vHPV w schemacie 0, 2 i 6 miesięcy.• Szczepienia p/HPV z użyciem szczepionki 9vHPV powinny zostać zaoferowane kobietom ≤ 45 r.ż., które wcześniej nie zostały zaszczepione i występują u nich zmiany typu CIN2+.• Szczepienia p/HPV z użyciem szczepionki 9vHPV powinny zostać zaoferowane kobietom ≤ 45 r.ż., które wcześniej nie zostały zaszczepione i występują u nich zmiany typu CIN1.• Szczepienia przeciwko HPV mogą zostać rozważone u dzieci młodszych niż 12 r.ż., o ile występuje u nich realne ryzyko zakażenia HPV (np. historia molestowania seksualnego lub obecność chorób wenerycznych).• Szczepienia ochronne p/HPV nie są zalecane dla kobiet w ciąży, pomimo faktu, że brak jest rzeczywistego ryzyka dla ciąży oraz płodu ze strony rekombinowanych szczepionek. Jeśli kobieta, która jest w trakcie procesu szczepienia, zajdzie w ciążę zaleca się opóźnienie podania kolejnych dawek do czasu urodzenia dziecka.
--	--

	<p><u>Środki bezpieczeństwa w zakresie podania szczepionek</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czynnikiem decydującym o wykluczenia pacjenta z programu szczepień ochronnych jest obecność reakcji alergicznej na podanie szczepionki lub na którykolwiek z jej składników. • W przypadku osób, u których stwierdzono nieanafilaktyczną nadwrażliwość na szczepionkę p/HPV, można bezpiecznie podać kolejną dawkę. • Alergia na drożdżaki nie jest przeciwwskazaniem do szczepień z użyciem szczepionki 4 i 9vHPV. Pomimo, że szczepionki są na nich hodowane, produkt końcowy ich nie zawiera. • W przypadku obecności u pacjenta choroby przebiegającej z gorączką, zaleca się jej wyleczenie zanim zostanie on zaszczepiony. • W przypadku podania szczepionek czasami odnotowywano przypadki omdleń przed lub po szczepieniu. W szczególności dotyczy to pierwszej dawki szczepionki. W efekcie organizacja zwraca uwagę, że osoba szczepiona powinna siedzieć lub leżeć podczas aplikacji preparatu. • Szczepionki p/HPV mogą zostać podane z innymi rekomendowanymi szczepionkami np. tężcowi czy meningokokom. Powinny one zostać podane na przeciwną kończynę, niż ta na której zaaplikowano szczepionkę p/HPV.
<p>Health Council of the Netherland – HCN 2022¹¹⁵</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Zalecenia HCN z 2022 r. dotyczące zmiany schematu szczepień p/HPV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się podanie szczepionki p/HPV w schemacie 2-dawkowym u osób ≥ 15 r.ż. W przypadku szczepień p/HPV w populacji dzieci i młodzieży < 15 r.ż. – schemat nie ulega zmianie. <p><u>Zalecenia HCN z 2019 r. dotyczące szczepień p/HPV¹¹⁶</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Organizacja zaleca, aby dzieci obu płci były zaszczepione w okolicach ich 9-tych urodzin (najwcześniej jak to tylko możliwe). Działanie to gwarantuje im ochronę we wczesnym okresie życia. • Dodatkowo zaleca się utworzenie programu szczepień uzupełniających dla osób do 26. roku życia (chłopcy i mężczyźni, którzy nigdy nie zostali uwzględnieni w programie) oraz wszystkich dziewcząt i kobiet, które odmówiły wcześniejszych szczepień. • W 2019 organizacja nie była w stanie wytypować docelowego preparatu, jaki należałoby stosować w ramach programu szczepień ww. populacji docelowych.
<p>World Organization – Health WHO 2022¹¹⁷</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny.</p> <p>Niniejsze zapisy zastępują stanowisko WHO z 2017 roku. Zalecenia zostały wypracowane w ramach posiedzenia Strategicznej Grupy Doradczej Ekspertów WHO (SAGE, ang. <i>Strategic Advisory Group of Experts</i>).</p> <p>Rekomendacje:</p>

¹¹⁵ Health Council of the Netherland (2022). Change to HPV vaccine doses. Pozyskano z: <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2022/08/30/change-to-hpv-vaccine-doses>, dostęp z 22.01.2024

¹¹⁶ Health Council of the Netherland (2019). Vaccination against HPV. Pozyskano z: <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/06/19/vaccination-against-hpv>, dostęp z 24.01.2024

¹¹⁷ World Health Organization (2022). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). Pozyskano z: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>, dostęp z 22.01.2024

	<p><u>Zalecenia SAGE¹¹⁸</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Aby osiągnąć cel globalnej eliminacji występowania RSzM, organizacja zaleca szczepienia p/HPV wśród dziewcząt w wieku 9-14 lat (jako głównej grupy docelowej) w ramach 2- lub 1- dawkowego schematu szczepień.• Eksperci podkreślają, że w oparciu o wysokiej jakości RCT stwierdza się bardzo wysoką skuteczność pojedynczej dawki szczepionki p/HPV (97,5%) u dziewcząt do 20 roku życia. To podejście w ramach tzw. off-label jest zalecane z punktu widzenia zdrowia publicznego, ponieważ zapewnia porównywalny i indywidualny poziom ochrony, a jednocześnie jest łatwiejsze do wdrożenia (mniej zasobo- i czasochłonne) niż 2-dawkowy schemat. Ponadto wykonanie pojedynczego schematu szczepienia może wpłynąć na szybsze dotarcie do większej liczby dziewcząt, a tym samym doprowadzić do szybszego wykształcenia się odporności zbiorowiskowej (ang. <i>herd immunity</i>).• 1-dawkowy schemat szczepień p/HPV można rozważyć w przypadku dostępnych danych dotyczących skuteczności i immunogenności dla szczepień w tym schemacie.• Nowe i planowane szczepionki powinny generować dowody na immunogenność szczytową i immunogenność 24-miesięczną w porównaniu ze szczepionkami o udowodnionej skuteczności pojedynczej dawki.• Ponieważ dane dotyczące skuteczności pojedynczej dawki pochodzą z RCT i badań porejestacyjnych, przeprowadzonych na populacji dziewcząt i kobiet w wieku do 20 lat, można zastosować schemat 2-dawkowy lub 1 dawkowy w grupie osób w wieku 15-20 lat.• W przypadku osób w wieku >20 lat można zastosować 2-dawkowy zamiast dotychczasowego 3-dawkowego schematu, z minimalną 6-miesięczną przerwą pomiędzy dawkami.• Eksperci podkreślają, że nie ma pewności co do skuteczności zmniejszonych dawek szczepień p/HPV u osób z obniżoną odpornością. W tej populacji należy podawać co najmniej 2 dawki (a najlepiej 3 dawki), niezależnie od wieku chorego.• Potrzebne są badania dotyczące skuteczności zmniejszonych schematów dawkowania u chłopców, starszych kobiet i mężczyzn, a także przeprowadzić badania wdrożeniowe w celu poprawy zgłaszalności na szczepienia p/HPV.• W pierwszej kolejności i priorytetowo należy zaszczepić dziewczęta w wieku 9-14 lat oraz w przypadku możliwości, wykonalności i niedrogich szczepień – dziewcząt do 20 r.ż. w ramach szczepień wychwytyjących. Szczepienia chłopców i starszych kobiet warto odłożyć do czasu, aż globalna sytuacja podażowa nie będzie całkowicie ustabilizowana.• Eksperci wyrażają obawy co do tempa wprowadzania szczepień i niskiego poziomu wyszczepialności w wielu krajach. Tym samym organizacja podkreśla, że podstawowym i nadrzędnym celem jest dążenie do osiągnięcia jak najwyższego poziomu wyszczepialności u dziewcząt do 15 r.ż. (przy użyciu co najmniej jednej dawki, niezależnie od harmonogramu). <p><u>Stanowisko WHO</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Szczepienia p/HPV powinny stanowić część skoordynowanych i kompleksowych strategii w zakresie zapobiegania RSzM i innym nowotworom złośliwym wywołanym przez HPV. Strategie te powinny obejmować: działania edukacyjne dotyczące redukcji zachowań zwiększających ryzyko zakażeń HPV oraz informowanie kobiet nt. badań przesiewowych, diagnostyki i leczenia zmian przedrakowych i raka. Ponadto, należy poprawić dostęp do świadczeń z zakresu badań przesiewowych, inwazyjnego leczenia raka oraz opieki paliatywnej.
--	---

¹¹⁸ Strategic Advisory Group of Experts (2022). Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) Working Group on potential contribution of HPV vaccines and immunization towards cervical cancer elimination. Background Document and Report to SAGE. Pozyskano z: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hpv-background-document-report-march-2022.pdf?sfvrsn=b600e252_1](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hpv-background-document-report-march-2022.pdf?sfvrsn=b600e252_1), dostęp z 24.01.2024

- Szczepienia p/HPV stanowią prewencję pierwotną RSzM, 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 wysoko onkogenicznymi typami HPV oraz mają ograniczony wpływ na rozwój chorób, u kobiet powyżej wieku kwalifikującego do szczepień.
- Tam gdzie istnieje taka możliwość, powinno się łączyć realizację szczepień p/HPV z innymi szczepieniami przeprowadzanymi w populacji w tym samym wieku (np. ze szczepieniami przeciwko błonicy i tężcowi) oraz w ramach programów skierowanych do młodzieży (np. w szkołach oraz w ramach świadczeń zdrowotnych do nich skierowanych) czy w programach społecznych.
- Zaleca się, aby wszystkie kraje wprowadziły szczepienia p/HPV do narodowego programu szczepień i dążyły do osiągnięcia 90% poziomu wyszczepialności do 2030 r.
- W krajach wprowadzających szczepienia należy stosować podejścia, które:
 - zakładają kompatybilność z istniejącą infrastrukturą w zakresie dystrybucji szczepionek i przepustowością łańcucha chłodniczego;
 - są przystępne cenowo, kosztowo-efektywne oraz trwałe;
 - pozwalają na osiągnięcie możliwie najwyższego poziomu wyszczepialności.
- Etapowe wprowadzanie szczepień przeciwko HPV do narodowego programu szczepień ochronnych powinno być jedynie krótkoterminową alternatywą dla krajów, w których ze względu na ograniczenia finansowe lub operacyjne, nie ma możliwości ich implementacji w ciągu jednego roku kalendarzowego. W takich przypadkach, za priorytetowe należy uznać populacje, które w przyszłości mogą mieć utrudniony dostęp do badań przesiewowych w kierunku RSzM.
- Jako pierwszorzędną grupę docelową dla szczepień p/HPV organizacja rekomenduje populację dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat, przed rozpoczęciem przez nie aktywności seksualnej.
- Osiągnięcie wysokiego poziomu wyszczepialności wśród dziewcząt (>80%) wpływa na redukcję zakażeń HPV u chłopców.
- W innych grupach (np. u kobiet w wieku ≥ 15 r.ż. lub mężczyzn, MSM) zaleca się szczepienia p/HPV tylko w sytuacjach, gdy ich realizacja jest wykonalna, przystępna cenowo, kosztowo-efektywna oraz nie wpływa na zakres finansowania szczepień w grupie pierwszorzędowej lub programów badań przesiewowych w kierunku RSzM.
- Organizacja podkreśla, że szczepienia p/HPV można podawać zarówno w schemacie 2-dawkowym (od 9 r.ż. do górnej granicy wieku rejestrowanego) przy założeniu odstępu między dawkami 12 miesięcy lub w schemacie 1-dawkowym (jako off-label) dla dziewcząt/kobiet i chłopców/mężczyzn w wieku 9-20 lat.
- U osób z obniżoną odpornością, niezależnie od wieku (np. spowodowaną zakażeniem HIV), zaleca się podanie co najmniej 2-dawek szczepionki p/HPV (optymalnie 3 dawek).
- Wybór produktu szczepionkowego (2, 4 lub 9vHPV) powinien opierać się o: istotne dane lokalne, dane epidemiologiczne o zakażeniach HPV, zapadalność na nowotwory związane z HPV, populację dla której zatwierdzono szczepienia, ChPL, cenę oraz dane dotyczące skuteczności pojedynczej dawki.
- Podjęcie decyzji o szczepieniu w schemacie 1-dawkowym powinno opierać się na wystarczających dowodach o skuteczności i immunogenności (szczytowej, jak i 24-miesięcznej) w ramach tego schematu.
- Osoby z obniżoną odpornością, w tym zakażone HIV oraz dzieci i młodzież, które padły ofiarą przestępstwa lub wykorzystywania seksualnego są w grupie ryzyka chorób HPV-zależnych. Zaleca się w pierwszej kolejności rozważyć zaszczepienie tej grupy ryzyka.
- Podróżni i pracownicy ochrony zdrowia nie są w grupie ryzyka zakażenia HPV i powinni stosować się do ogólnych zaleceń.

	<ul style="list-style-type: none"> • Szczepienia przeciwko HPV mogą być stosowane równocześnie z innymi preparatami szczepionkowymi przy użyciu osobnych strzykawek i w różnych miejscach iniekcji. Równoczesne stosowanie szczepień przeciwko HPV i dawki przypominającej (ang. <i>booster</i>) szczepionki przeciwko tężcowi i błonicy powinno zostać rozważone ze względów programowych. • Ze względu na fakt, iż dostępne preparaty szczepionkowe różnią się od siebie (m.in. w zakresie składu i wskazań do stosowania), należy dołożyć wszelkich starań, aby cały cykl szczepień przebiegał z zastosowaniem tego samego preparatu. Jednakże w sytuacji, gdy preparat zastosowany w poprzednich dawkach szczepienia nie jest znany, bądź nie jest już dostępny, w celu ukończenia zalecanego schematu szczepień można zastosować którykolwiek z dostępnych preparatów. • Niepożądane odczyny poszczepienne występujące po zastosowaniu szczepionki przeciwko HPV są zazwyczaj mało poważne i krótkotrwałe. Szczepienia przeciwko HPV można stosować u osób z obniżoną odpornością i osób zakażonych HIV. • Należy stale monitorować poziom wyszczepialności oraz uwzględniać te dane m.in. w krajowych rejestrach nt. szczepień. Monitorowanie wymaga znacznego wykorzystania zasobów finansowych i systemu opieki zdrowotnej przez co najmniej 5-10 lat i nie zawsze będzie to dobre rozwiązanie dla poszczególnych krajów. • Istnieje potrzeba realizacji dalszych badań w kierunku długoterminowej skuteczności klinicznej, immunogenności oraz czasu trwania ochrony szczepień, szczególnie w odniesieniu do schematu 1-dawkowego u dziewcząt w wieku 9-14 lat, chłopców, starszych kobiet, mężczyzn oraz dzieci do lat 9. Priorytet stanowią osoby z obniżoną odpornością i zakażone HIV. • Należy przeprowadzić badania wdrożeniowe w celu określenia strategii poprawy i utrzymania zgłaszalności do szczepień p/HPV, zwłaszcza w populacjach wysokiego ryzyka. 				
<p>American Academy of Family Physicians – AAFP 2021¹¹⁹</p>	<p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ograniczenie liczby partnerów seksualnych przez całe życie, odłożenie pierwszego stosunku seksualnego na późniejszy wiek i konsekwentne używanie prezerwatyw zmniejszają ryzyko zakażenia HPV (ocena dowodów: C). • Należy zalecać zaprzestanie palenia tytoniu i spożywania alkoholu, aby zmniejszyć ryzyko utrzymywania się wirusa HPV i rozwoju nowotworów związanych z HPV (ocena dowodów: C). • Należy zalecać szczepienia przeciw HPV, aby zapobiegać rozwojowi zmian przednowotworowych szyjki macicy wysokiego stopnia u kobiet (ocena dowodów: C). • Szczepienie przeciw HPV najlepiej przeprowadzić w wieku 11 lub 12 lat, ale można je zastosować już w wieku 9 lat, niezależnie od płci pacjenta. U osób z prawidłową odpornością, zaszczepionych przed 15. rokiem życia, zalecany jest 2-dawkowy schemat szczepienia. U osób zaszczepionych w wieku od 15 do 26 lat oraz u osób w każdym wieku z obniżoną odpornością zaleca się zastosowanie 3-dawkowego schematu szczepienia (ocena dowodów: C). • Szczepienie przeciwko wirusowi HPV nie jest rutynowo zalecane u osób w wieku 27 lat i starszych. Jednakże w wyniku wspólnego podejmowania decyzji można rozważyć szczepienie w wieku od 27 do 45 lat u osób, które nie były wcześniej szczepione (ocena dowodów: C). <table border="1" data-bbox="472 1262 2069 1359"> <thead> <tr> <th data-bbox="472 1262 808 1310">Stopień oceny dowodów</th> <th data-bbox="808 1262 2069 1310">Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="472 1310 808 1359">A</td> <td data-bbox="808 1310 2069 1359">Spójne, dobrej jakości dowody zorientowane na pacjenta.</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień oceny dowodów	Opis	A	Spójne, dobrej jakości dowody zorientowane na pacjenta.
Stopień oceny dowodów	Opis				
A	Spójne, dobrej jakości dowody zorientowane na pacjenta.				

¹¹⁹ American Academy of Family Physicians. (2021). Human Papillomavirus: Screening, Testing, and Prevention. Am Fam Physician. Aug 1;104(2):152-159

	B	Niespójne lub ograniczonej jakości dowody zorientowane na pacjenta.
	C	Konsensus, dowody dotyczące choroby, standardowa praktyka, opinia eksperta lub seria przypadków.
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – AWMF 2021¹²⁰	<p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Zalecenia ogólne w zakresie prewencji pierwotnej zakażeń HPV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Organizacja rekomenduje realizację szczepień p/HPV wśród wszystkich dzieci (niezależnie od płci) w wieku od 9 do 14 lat, tak szybko jak jest to możliwe (siła rekomendacji: silna; silny konsensus na poziomie 100%). <p><u>Szczepienia osób powyżej 15 r.ż.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby w wieku od 15 do 17 lat (niezależnie od płci), które nie zostały wcześniej zaszczepione p/HPV, powinny otrzymać szczepienie tak wcześnie, jak jest to możliwe (siła rekomendacji: silna; konsensus na poziomie 100%). W przypadku osób między 18 a 26 r.ż. (niezależnie od płci), które nie zostały wcześniej zaszczepione p/HPV, sugeruje się wykonanie takiego szczepienia (siła rekomendacji: słaba; konsensus na poziomie 100%). Nie zaleca się przeprowadzenia szczepień p/HPV u osób powyżej 27 r.ż., które do tej pory nie zostały zaszczepione (siła rekomendacji: słaba rekomendacja przeciw; konsensus na poziomie 72,7% w odniesieniu do populacji kobiet i 81,8% do mężczyzn). <p><u>Badania w kierunku HPV przed szczepieniem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się przeprowadzania badań w kierunku HPV w ramach dopuszczania pacjentów do szczepienia (siła rekomendacji: silna rekomendacja przeciw; konsensus na poziomie 62,5%). <p><u>Szczepienia uzupełniające</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się podawania dawek przypominających po ukończeniu pełnego schematu szczepień p/HPV (siła rekomendacji: silna rekomendacja przeciw; konsensus na poziomie 100%). <p><u>Zalecenia dot. zamiany preparatów szczepionkowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W sytuacji rozpoczęcia cyklu szczepień przy użyciu preparatu 4vHPV, można rozważyć kontynuację szczepienia preparatem 9vHPV (siła rekomendacji: sugestia rozważenia; konsensus na poziomie 100%). <p><u>Dodatkowe szczepienia po ukończeniu pełnego schematu szczepień</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U osób, które ukończyły pełen cykl szczepień przy użyciu szczepionki 2- lub 4vHPV, można rozważyć uzupełnienie szczepienia preparatem 9vHPV, w celu uzyskania ochrony przeciw dodatkowym wariantom HPV (siła rekomendacji: sugestia rozważenia; konsensus na poziomie 75%). <p><u>Szczepienia p/HPV w ramach profilaktyki wtórnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie należy wykonywać szczepień p/HPV w celu uzyskania efektów terapeutycznych u osób w trakcie leczenia zmian w przebiegu zakażenia HPV (siła rekomendacji: słaba rekomendacja przeciw; konsensus na poziomie 100%). 	

¹²⁰ Gross G. E., Werner R. N., Avila Valle G. L. et al. (2021). German evidence and consensus-based (S3) guideline: Vaccination recommendations for the prevention of HPV-associated lesions. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 19(3): 479-494

	<ul style="list-style-type: none"> Sugeruje się rozważenie szczepienia p/HPV u niezaszczepionych wcześniej kobiet w trakcie lub po leczeniu śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia</i>, CIN), w celu zmniejszenia częstości nawrotów choroby (siła rekomendacji: sugestia rozważenia; konsensus na poziomie 81,8%). <p><u>Szczepienia p/HPV w populacjach szczególnie narażonych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Organizacja zaleca realizację szczepień p/HPV u niezaszczepionych wcześniej dzieci i nastolatków w wieku od 9 do 17 lat z obniżoną odpornością (siła rekomendacji: silna; konsensus na poziomie 100%). Sugeruje się zaszczepienie p/HPV niezaszczepionych wcześniej osób w wieku 18 lat i starszych z niedoborem odporności, szczególnie do 26 r.ż. (siła rekomendacji: słaba; konsensus na poziomie 100%). W przypadku osób z obniżoną odpornością (niezależnie od wieku), organizacja sugeruje zastosowanie schematu 3-dawkowego (siła rekomendacji: słaba; konsensus na poziomie 100%). Zaleca się realizację szczepień p/HPV u niezaszczepionych wcześniej dzieci i nastolatków w wieku od 9 do 17 lat, u których zdiagnozowano zakażenie HIV (siła rekomendacji: silna; konsensus na poziomie 100%). W odniesieniu do niezaszczepionych wcześniej osób HIV-pozytywnych w wieku między 18 a 26 r.ż., można rozważyć wykonanie szczepienia p/HPV przy uwzględnieniu indywidualnych wskazań, w tym w zakresie aktywności seksualnej (siła rekomendacji: sugestia rozważenia, konsensus na poziomie 100%). Organizacja nie zaleca szczepień p/HPV u osób dorosłych w wieku 27 lat i więcej, zakażonych HIV, którzy deklarują posiadanie wielu partnerów seksualnych (siła rekomendacji: silna rekomendacja przeciw; konsensus na poziomie 91,7%). W przypadku osób żyjących z HIV, niezależnie od wieku, sugeruje się stosowanie 3-dawkowego schematu szczepień p/HPV (siła rekomendacji: słaba; konsensus na poziomie 100%). Zaleca się realizację szczepień p/HPV wśród niezaszczepionych wcześniej nastolatków stosujących profilaktykę przedekspozycyjną HIV (siła rekomendacji: silna; konsensus na poziomie 100%). Organizacja nie zaleca natomiast szczepień osób dorosłych z tej grupy (siła rekomendacji: słaba rekomendacja przeciw; konsensus na poziomie 90,9%). <p>Siła rekomendacji</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Silna</td> <td>Organizacja uważa, że wszystkie lub niemal wszystkie odpowiednio poinformowane osoby podjęłyby taką decyzję. Klinicyści mogą więc poświęcić mniej czasu na wspólne podejmowanie decyzji z pacjentem i skoncentrować się na trudnościach wynikających z wdrożenia lub stosowania się pacjenta do zaleceń. W większości przypadków, silna rekomendacja oznacza, że decydenci mogą traktować ją jako ogólnie przyjęte podejście.</td> </tr> <tr> <td>Słaba</td> <td>Organizacja uważa, że większość odpowiednio poinformowanych osób podjęłaby taką decyzję, ale znaczna liczba osób nie. Klinicyści muszą poświęcić więcej czasu na proces wspólnego podejmowania decyzji, aby zwrócić uwagę na wartości i preferencje poszczególnych pacjentów. Dla decydentów słaba rekomendacja oznacza, że proces decyzyjny wymaga pogłębionej dyskusji i zaangażowania licznych interesariuszy.</td> </tr> <tr> <td>Sugestia rozważenia</td> <td>Organizacja uważa, że obecnie dostępne informacje nie są wystarczające, aby wydać ogólną rekomendację za lub przeciw stosowaniu danej procedury. Może to wynikać z różnych powodów, np. z braku danych pochodzących z badań naukowych</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Opis	Silna	Organizacja uważa, że wszystkie lub niemal wszystkie odpowiednio poinformowane osoby podjęłyby taką decyzję. Klinicyści mogą więc poświęcić mniej czasu na wspólne podejmowanie decyzji z pacjentem i skoncentrować się na trudnościach wynikających z wdrożenia lub stosowania się pacjenta do zaleceń. W większości przypadków, silna rekomendacja oznacza, że decydenci mogą traktować ją jako ogólnie przyjęte podejście.	Słaba	Organizacja uważa, że większość odpowiednio poinformowanych osób podjęłaby taką decyzję, ale znaczna liczba osób nie. Klinicyści muszą poświęcić więcej czasu na proces wspólnego podejmowania decyzji, aby zwrócić uwagę na wartości i preferencje poszczególnych pacjentów. Dla decydentów słaba rekomendacja oznacza, że proces decyzyjny wymaga pogłębionej dyskusji i zaangażowania licznych interesariuszy.	Sugestia rozważenia	Organizacja uważa, że obecnie dostępne informacje nie są wystarczające, aby wydać ogólną rekomendację za lub przeciw stosowaniu danej procedury. Może to wynikać z różnych powodów, np. z braku danych pochodzących z badań naukowych
Siła rekomendacji	Opis								
Silna	Organizacja uważa, że wszystkie lub niemal wszystkie odpowiednio poinformowane osoby podjęłyby taką decyzję. Klinicyści mogą więc poświęcić mniej czasu na wspólne podejmowanie decyzji z pacjentem i skoncentrować się na trudnościach wynikających z wdrożenia lub stosowania się pacjenta do zaleceń. W większości przypadków, silna rekomendacja oznacza, że decydenci mogą traktować ją jako ogólnie przyjęte podejście.								
Słaba	Organizacja uważa, że większość odpowiednio poinformowanych osób podjęłaby taką decyzję, ale znaczna liczba osób nie. Klinicyści muszą poświęcić więcej czasu na proces wspólnego podejmowania decyzji, aby zwrócić uwagę na wartości i preferencje poszczególnych pacjentów. Dla decydentów słaba rekomendacja oznacza, że proces decyzyjny wymaga pogłębionej dyskusji i zaangażowania licznych interesariuszy.								
Sugestia rozważenia	Organizacja uważa, że obecnie dostępne informacje nie są wystarczające, aby wydać ogólną rekomendację za lub przeciw stosowaniu danej procedury. Może to wynikać z różnych powodów, np. z braku danych pochodzących z badań naukowych								

		w odniesieniu do istotnych punktów końcowych, braku praktycznego doświadczenia w stosowaniu danej procedury lub niejednoznacznego stosunku ryzyka do korzyści.
	Słaba rekomendacja przeciw	Analogicznie do słabej rekomendacji
	Silna rekomendacja przeciw	Analogicznie do silnej rekomendacji
<p>Centre for Disease Prevention and Control – CDC 2021¹²¹</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> Organizacja przyjmuje i podtrzymuje zalecenia wskazane przez <i>Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)</i>. <p><u>Zalecenia dot. wieku populacji do szczepień p/HPV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Organizacja zaleca realizację rutynowych szczepień przeciwko HPV w populacji dzieci między 11 a 12 r.ż., aczkolwiek proces ten może zostać zapoczątkowany już w grupie dzieci w wieku 9 lat. Zalecane jest doszczepienie osób do 26 r.ż., u których stwierdza się nieukończony proces immunizacji w młodszym wieku. Szczepionka jest podawana w schemacie 2- lub 3-dawkowym, w zależności od wieku w chwili rozpoczęcia szczepień. Szczepienia nie są zalecane dla osób powyżej 26 r.ż. Niektóre osoby w wieku 27-45 lat mogą zdecydować się na zaszczepienie po uprzedniej konsultacji ze swoim lekarzem, w sytuacji, gdy nie zostali oni poprawnie zaszczepieni w młodszym wieku. Szczepienie osób w tym wieku nie zawsze przynosi oczekiwane korzyści, m.in. ze względu na fakt, że osoby te mogły już mieć kontakt z wirusem. U dorosłych między 27 a 45 r.ż., klinicyści mogą rozważyć możliwość szczepienia przeciwko HPV, jeżeli możliwe będzie uzyskanie planowanych korzyści. Jednak u większości osób powyżej 26 r.ż. nie ma potrzeby rozważania realizacji szczepień. <p><u>Zalecenia dot. schematu szczepień</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W sytuacji, gdy pierwsza dawka szczepionki podawana jest osobie przed 15 r.ż., w większości przypadków organizacja zaleca realizację 2-dawkowego schematu szczepień. Drugą dawkę szczepionki należy podać między 6 a 12 miesiącem od pierwszej dawki. Nastolatki, które przyjęły dwie dawki szczepionki w odstępie poniżej 5 miesięcy, powinny otrzymać trzecią dawkę szczepionki. 3-dawkowy schemat jest zalecany dla nastolatków i młodych dorosłych, którzy rozpoczęli proces immunizacji między 15 a 26 r.ż. i dla osób z osłabioną odpornością (w wieku od 9 do 26 r.ż.). Zalecany schemat obejmuje 3 dawki szczepionki w 0, 1-2 i 6 miesiącu. <p><u>Zalecenia dot. populacji kobiet w ciąży</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Szczepienia ochronne przeciwko HPV nie są zalecane u kobiet w ciąży. Proces immunizacji w tym wypadku powinien być odroczony do momentu urodzenia dziecka. Wykonywanie testów ciężarowych przed szczepieniem nie jest wymagane. <p><u>Zalecenia dot. rozmów z rodzicami na temat szczepień p/HPV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Szczepienia p/HPV należy rekomendować rodzicom przy okazji innych szczepień realizowanych w populacji nastolatków. 	

¹²¹ Centre for Disease Prevention and Control (2021). HPV Vaccination Recommendations. Pozyskano z: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>, dostęp z: 22.01.2024

	<ul style="list-style-type: none"> • Należy również odpowiedzieć na wszelkie pytania i wątpliwości rodziców, w tym np. dotyczące: <ul style="list-style-type: none"> ○ przyczyn, dla których realizacja szczepień p/HPV jest istotna, szczególnie w młodym wieku, ○ chorób wywoływanych przez HPV i ryzyka zakażenia, ○ mechanizmu działania szczepionek p/HPV i dostępnych badań nt. ich skuteczności i bezpieczeństwa, ○ korzyści wynikających z realizacji szczepień u chłopców, ○ mitów nt. szczepień p/HPV (np. dotyczących wpływu szczepień na płodność, czy zwiększone ryzyko zbyt wczesnej inicjacji seksualnej).
<p>National Cancer Institute – NCI 2021¹²²</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organizacja popiera i przyjmuje ogólne zalecenia ACIP w zakresie szczepień przeciwko HPV. • Docelowo szczepienia p/HPV winny być skierowane do dzieci między 11 a 12 r.ż., aczkolwiek działania te mogą zostać już rozpoczęte w wieku 9 lat. Szczepienia te są także zalecane dla wszystkich osób do 26 r.ż., które do tej pory nie zostały prawidłowo zaszczepione. • Pomimo faktu, że FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) dopuszcza możliwość szczepienia osób do 45 r.ż., docelowo nie zaleca się rutynowych szczepień w populacji osób między 27 a 45 r.ż. Zamiast tego, ACIP zaleca klinicytom prowadzenie dyskusji z pacjentem, który nie został zaszczepiony zgodnie z zaplanowanym schematem. Głównym powodem braku zalecenia realizacji szczepień w tej grupie wiekowej są stosunkowo mniejsze korzyści z ich realizacji, przede wszystkim z uwagi na fakt, że te osoby prawdopodobnie miały już styczność z tym wirusem. • Planowane szczepienia przeciwko HPV powinny zostać opóźnione w przypadku kobiet w ciąży. Wdrożenie tych działań powinno nastąpić po urodzeniu dziecka. Mimo to jednak nie jest konieczne realizowanie testów ciążowych przed zaszczepieniem. Dodatkowo nie wykazano jakoby szczepienia wpływały w negatywny sposób na przebieg ciąży oraz płód. • Szczepienia ochronne p/HPV są realizowane przy użyciu serii zastrzyków. ACIP określa docelowe schematy szczepionkowe, które są uzależnione od wieku pacjenta, u którego wdrożono szczepienia. • W przypadku dzieci przed 15 r.ż., aby możliwe było uzyskanie ochrony przed HPV, schemat szczepionkowy uwzględnia podanie 2 dawek szczepionki. Jeśli natomiast szczepienie zostanie wdrożone po 15 r.ż. lub gdy u pacjenta występują stany kliniczne obniżające odporność, zalecany schemat szczepionkowy obejmuje 3 dawki. • Organizacja podkreśla istotność realizacji szczepień ochronnych jako docelowego środka profilaktycznego przeciwko nowotworom powiązanym z zakażeniami wirusem HPV. • Szczepienia przeciwko HPV są bezpieczne. W zadecydowanej większości przypadków działania niepożądane obejmowały lekki ból i opuchliznę w miejscu iniekcji. • Organizacja podkreśla, że ACIP zaleca, aby u osób, u których stwierdzono obecność zakażenia HPV, w dalszym ciągu promować szczepienia przeciwko HPV zgodnie z odpowiednimi dla wieku schematami (9-26 lat). Szczepienie to może chronić pacjenta przed zakażeniem się typami HPV skrajnie wysokiego ryzyka, z którymi do tej pory nie miał jeszcze styczności. Przed procedurą jednak, pacjent powinien uzyskać informacje, że szczepionka nie jest lekarstwem na już obecną infekcję.

¹²² National Cancer Institute (2021). Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. Pozyskano z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet>, dostęp z 23.01.2024

	<ul style="list-style-type: none"> • Pomimo faktu, że szczepienia są efektywne i bezpieczne dla osób już zarażonych HPV, największe korzyści osiąga się w przypadku osób nieaktywnych seksualnie. • Pomimo zaszczepienia p/HPV organizacja w dalszym ciągu zaleca realizację badań przesiewowych nacelowanych na nowotwory powiązane z tym zakażeniem. Dotyczy to w szczególności kobiet i przesiewu w kierunku raka szyjki macicy.
<p>American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG 2020¹²³</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się rutynowe szczepienie dziewcząt i chłopców w docelowym wieku 11-12 lat (choć możliwe jest ich rozpoczęcie już od 9 r.ż.) w ramach szczepień nastolatków. • Szczepienia przeciw HPV powinny być rekomendowane przez lekarzy ze zwróceniem uwagi na ich korzyści i bezpieczeństwo. • Jeśli dziewczęta i kobiety w wieku 13-26 lat nie poddały się wcześniej procesowi immunizacji, powinny zostać zaszczepione bez względu na aktywność seksualną, orientację płciową i wcześniejszą ekspozycję na HPV. Zalecenie to dotyczy dzieci niezaszczepionych między 11 a 12 r.ż. • Specjaliści w zakresie ginekologii, położnictwa oraz innych dziedzin powinni prowadzić działania edukacyjne wśród rodziców w taki sposób, aby byli oni w stanie podjąć świadomą decyzję w zakresie szczepienia swoich dzieci. • U kobiet w wieku 27-45 lat należy rozważyć potrzebę zaszczepienia, uwzględniając ryzyko infekcji (wielu partnerów) i ewentualne korzyści ze szczepienia. W tym zakresie dopuszcza się możliwość wykorzystania wspólnego podejmowania decyzji pacjenta ze specjalistą. • ACOG nie rekomenduje szczepienia preparatem 9vHPV u osób szczepionych uprzednio szczepionką 4vHPV. Dotyczy to także osób między 27 a 45 r.ż. którzy za młodu zrealizowali, przynajmniej w pewnej części, schematu szczepień. • Specjaliści w zakresie ginekologii i położnictwa powinni być zachęceni do magazynowania i aplikacji szczepionek p/HPV w ich własnych gabinetach o ile jest to możliwe. • Szczepienie jest zalecane u kobiet do 26 roku życia, nawet jeśli test HPV był pozytywny. • Nie zaleca się realizacji testów HPV DNA przed wykonaniem szczepień. • Nie zaleca się szczepienia kobiet w ciąży. Dodatkowo nie zaleca się prowadzenia rutynowych testów ciążowych przed wdrożeniem szczepień. • Szczepienia ochronne p/HPV mogą i powinny być podawane kobietom karmiącym piersią <26 r.ż., które w przeszłości nie zostały zaszczepione. • U dzieci molestowanych seksualnie zaleca się szczepienie najwcześniej jak to tylko możliwe, począwszy od 9 r.ż. • Korzyść ze szczepienia kobiet w wieku 27-45 lat jest zdecydowanie mniejsza, z uwagi na wcześniejsze, prawdopodobne zakażenie HPV.
<p>American Cancer Society – ACS 2020¹²⁴</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p>

¹²³ American College of Obstetricians and Gynecologists (2020). Human papillomavirus vaccination: ACOG Committee Opinion No. 809. Obstet Gynecol. 136(2): 15-21

¹²⁴ American Cancer Society (2020). Human Papillomavirus Vaccination 2020 Guideline Update: American Cancer Society Guideline Adaptation. CA Cancer J. Clin. 66(5): 375-385

	<ul style="list-style-type: none"> • Szczepionkę przeciwko HPV należy podawać osobom w wieku od 9 do 12 lat. Ww. wiek jest optymalny, aby uzyskać najwyższe możliwe wskaźniki wyszczepialności, prowadząc tym samym do wzrostu liczby unikniętych nowotworów. Świadczeniodawcy winni być zachęceni do rozpoczęcia procesu szczepień ochronnych u pacjentów począwszy od 9 lub 10 r.ż.. • Szczepienia przeciw HPV są zalecane dla wszystkich osób do 26 r.ż., które do tej pory nie zostały prawidłowo zaszczepione. • Świadczeniodawca powinien informować pacjentów między 22 a 26 r.ż., którzy w przeszłości nie zostali zaszczepieni lub nie ukończyli standardowo zalecanego schematu w starszym wieku, że szczepionki przeciwko HPV będą odznaczać się mniejszą skutecznością w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia nowotworów. • Doszczepienie osób niezaszczepionych powyżej 26 r.ż. nie jest zalecane. Zamiast tego, należy podejmować, wspólnie z pacjentem, decyzje kliniczne w zakresie zasadności zaszczepienia osób między 27 a 45 r.ż., które do tej pory nie zostały prawidłowo zaszczepione. • ACS decyduje się nie popierać rekomendacji ACIP w zakresie szczepienia osób dorosłych. Zamiast tego zachęca ona świadczeniodawców i organizatorów systemów zdrowotnych aby w dalszym ciągu koncentrować wysiłki na szczepieniu dzieci w zalecanym wieku 9-12 lat. Całość tych działań powinno koncentrować się na utrzymaniu wysokich wskaźników wyszczepialności w tej populacji. • ACS nie popiera rekomendacji w zakresie wspólnego podejmowania decyzji dotyczącej szczepienia osób między 27 a 45 r.ż. z uwagi na fakt, że: <ul style="list-style-type: none"> ○ szczepionki w omawianej populacji mają mniejszą efektywność, ○ potencjał szczepień w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia nowotworów jest stosunkowo mniejszy, ○ występują ograniczenia wynikające ze wspólnego podejmowania decyzji przez klinicystów i pacjentów, ○ brak jest dostatecznej warstwy dowodowej, aby możliwe było wyselekcjonowanie grup, które uzyskałyby z tego działania jakiejkolwiek korzyści.
<p>European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC 2020¹²⁵</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Uwaga analityka: w przedmiotowych zaleceniach dokonano podsumowania dowodów naukowych w zakresie skuteczności preparatów szczepionkowych p/HPV pochodzących z dokumentacji rejestracyjnej oraz dowodów, które ukazały się już po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie ich do obrotu. Jakość dowodów naukowych oceniono na podstawie skali GRADE.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Porównanie skuteczności szczepionek 9vHPV i 4vHPV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W populacji kobiet w wieku 16-26 lat, szczepionka 9vHPV jest skuteczna w zapobieganiu przetrwałej infekcji HPV i zmianom szyjki macicy o co najmniej wysokim stopniu złośliwości spowodowanym przez dodatkowe serotypy HPV: <ul style="list-style-type: none"> ○ 31, 33, 45, 52 i 58 (jakość dowodów: wysoka) oraz ○ 6, 11, 16 i 18 (jakość dowodów: umiarkowana). • Szczepionka 9vHPV jest również skuteczna w zapobieganiu przetrwałym infekcjom, brodawkom narządów płciowych i zmianom śródnamłonkowym odbytu wysokiego stopnia, wywołanym przez serotypy HPV: 6, 11, 16 i 18 wśród mężczyzn w wieku 16-26 lat (jakość dowodów: umiarkowana). • Dane dotyczące immunogenności sugerują:

¹²⁵ European Centre for Disease Prevention and Control (2020). Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction. Pozyskano z: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>, dostęp z 22.01.2024

	<ul style="list-style-type: none"> ○ równoważność szczepionki 9vHPV w porównaniu do wariantu 4vHPV w odniesieniu do serotypów 6, 11, 16 i 18; ○ silniejszą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowym serotypom 31, 33, 45, 52 i 58 zawartym w szczepionce 9vHPV w porównaniu z wariantem 4vHPV; ○ silniejszą immunogenność szczepionki 9vHPV przeciwko serotypom szczepionkowym u mężczyzn i kobiet w wieku 9-15 lat w porównaniu z kobietami w wieku 16-26 lat. <p><u>Porównanie skuteczności szczepionek 4vHPV i 2vHPV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Szczepionka 4vHPV zmniejsza ryzyko przetrwałych zakażeń HPV, brodawek narządów płciowych i zmian śródnamionkowych odbytu wysokiego stopnia u mężczyzn w wieku 16-26 lat (w tym w populacji mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami) (jakość dowodów: wysoka). ● Nie odnaleziono natomiast danych dotyczących skuteczności preparatu 2vHPV w zapobieganiu infekcjom oraz związanym z nimi chorobami u mężczyzn. ● Dane dotyczące immunogenności sugerują: <ul style="list-style-type: none"> ○ równoważność skuteczności szczepionek 4vHPV i 2vHPV u mężczyzn w porównaniu z kobietami; ○ wyższą immunogenność w przypadku zastosowania preparatów 4vHPV i 2vHPV u mężczyzn w wieku 9-15 lat, w porównaniu do kobiet w wieku 16-26 lat, pod kątem określonych typów HPV zawartych w każdej szczepionce. <p><u>Osoby żyjące z HIV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● W okresie objętym wyszukiwaniem w ramach przeglądu systematycznego, nie odnaleziono bezpośrednich dowodów na skuteczność szczepień p/HPV u osób z HIV, w odniesieniu do zapobiegania chorobom wywoływanym przez HPV. Niemniej jednak w latach 2018-2019 ukazały się dowody o niskiej jakości potwierdzające skuteczność szczepionki 4vHPV przeciwko przetrwałej infekcji HPV i przeciwko zakażeniu HPV w obrębie jamy ustnej. <p><u>Efektywność kosztowa programów szczepień p/HPV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Zgodnie z przeanalizowanymi modelami opłacalności, jeśli priorytetem jest zapobieganie chorobom szyjki macicy u kobiet, dodanie mężczyzn do obecnych programów szczepień, jest coraz bardziej opłacalne tam, gdzie stwierdza się: <ul style="list-style-type: none"> ○ stale zmniejszającą się liczbę zaszczepionych kobiet; ○ niższy koszt szczepionki. <p>Niemniej jednak, cel główny programów szczepień w postaci zwiększenia poziomu wyszczepialności wśród dziewcząt, może nadal być najbardziej opłacalny.</p> ● Jeśli celem programu szczepień p/HPV jest ogólnie zapobieganie chorobom związanym z HPV, powszechne szczepienia mogą być bardziej opłacalne.
<p>European Cancer Organization – ECO 2020¹²⁶</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p>

¹²⁶ European Cancer Organisation (2020). Viral Protection: Achieving the Possible. A Four Step Plan for Eliminating HPV Cancers in Europe. Pozyskano z: <https://www.europeancancer.org/resources/159:viral-protection-achieving-the-possible-a-four-step-plan-for-eliminating-hpv-cancers-in-europe>, dostęp z 22.01.2024

Zalecenia w zakresie szczepień przeciwko HPV

- Europejska Organizacja ds. Walki z Rakiem apeluje o pilne wdrożenie polityki zdrowotnej opartej na dowodach i podjęcie praktycznych działań (ze strony UE i rządów krajowych) w celu wyeliminowania raka i chorób wywołanych przez HPV. Cele muszą obejmować:
 - powszechne (lub „neutralne pod względem płci”) szczepienia przeciwko wirusowi HPV dla nastolatków i zagwarantowanie optymalnych poziomów wyszczepialności;
 - krajowe populacyjne programy badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy z wykorzystaniem testów HPV o większym zasięgu;
 - leczenie raka oferowane konsekwentnie i sprawiedliwie zgodnie z wytycznymi najlepszej praktyki klinicznej;
 - działania mające na celu poprawę świadomości społecznej i zawodowej oraz edukacji na temat wirusa HPV w celu zwiększenia ilości szczepień i badań przesiewowych.
- Europejski plan walki z rakiem powinien zachęcać wszystkie państwa członkowskie UE do wdrażania programów szczepień neutralnych pod względem płci i monitorować postępy w ich wdrażaniu. Takie działania powinny zostać wdrożone do 2025 r.
- Do 2030 r. we wszystkich krajach europejskich powinny obowiązywać programy szczepień dla obu płci.
- Docelowy wskaźnik wyszczepialności do 2030 r. we wszystkich krajach europejskich powinien wynosić co najmniej 90% nastolatków obojga płci (tj. przyjęcie wszystkich dawek szczepionki, ze szczególnym uwzględnieniem zapewnienia równego dostępu dla wszystkich grup demograficznych). Należy zwrócić uwagę na potrzeby osób z grup wysokiego ryzyka, w tym mężczyzn homoseksualnych i imigrantów, którzy mogą wykraczać poza ramy wiekowe powszechnego programu szczepień.
- Należy też rozważyć rozszerzenie rutynowych programów szczepień na starsze grupy wiekowe obu płci. WHO i/lub UE powinny opracować i opublikować wytyczne dotyczące sposobu prowadzenia programów szczepień przeciwko HPV, aby zapewnić optymalną wyszczepialność.
- W celu wspierania celów określonych dla szczepień, należy nawiązać globalną współpracę, za pośrednictwem WHO lub innych organizacji z zakresu zdrowia, aby rozwiązać problemy związane z dostawami szczepionek. Jest to istotne, aby zagwarantować dostępność szczepionek we wszystkich krajach, w których realizowane są programy z zakresu profilaktyki HPV. Poszczególne kraje europejskie powinny także nawiązać współpracę z producentami szczepionek, aby zapewnić odpowiednie zapasy preparatów. Zapasy te powinny być na tyle duże, aby zaspokoić przyszły, wciąż wzrastający, popyt na szczepienia.

Zalecenia w zakresie zwiększania wiedzy w populacji i specjalistów

- Przed rokiem 2025, wszystkie plany profilaktyki nowotworów w krajach europejskich powinny uwzględniać działania nacelowane na zwiększenie wiedzy pacjentów, specjalistów oraz społeczeństwa nt. HPV. Wiedza z tego zakresu powinna uwzględniać informacji odnoszące się do objawów oraz metod profilaktyki nowotworów związanych z zakażeniami tym wirusem.
- Całość działań edukacyjnych powinna z czasem zostać poszerzona na pacjentów, personel medyczny oraz całe społeczeństwo w takim stopniu, aby wykształcić potrzebę eliminacji HPV. Zaleca się stały pomiar poziomu wyedukowania pacjentów, personelu oraz całego społeczeństwa.
- Działania z zakresu zwiększania świadomości powinny z czasem zacząć uwzględniać pracowników gabinetów stomatologicznych, oświaty, aptek i pielęgniarki. Kluczowym jest także uwzględnienie lekarzy, zarówno w podstawowej jak i specjalistycznej opiece zdrowotnej.
- Zaleca się aby przed 2021 r., towarzystwa onkologiczne, stowarzyszenia pacjenckie, związki specjalistów oraz inni interesariusze opublikowali listę aktualnych krajowych rekomendacji, możliwych do wykorzystania przez kraje członkowskie unii europejskiej. Działanie to ma na celu walkę z obniżaniem wartości wyszczepialności p/HPV na skutek rozprzestrzeniających się fałszywych informacji.

	<ul style="list-style-type: none"> Prze rokiem 2021, wszystkie znaczące platformy mediów społecznościowych działających na terytorium Europy powinny opracować i wdrożyć efektywne strategie, lub dopracować już funkcjonujące systemy, mające na celu zredukowanie rozprzestrzenianie się w społeczeństwie informacji nieprawdziwych nt. szczepień ochronnych. Zaleca się aby przed 2021 r., wszystkie narodowe strategie onkologiczne w krajach europejskich uwzględniły działania z zakresu minimalizacji odstrasżającego wpływu fałszywych wiadomości nt. szczepień p/HPV. Działania te powinny być częścią ogólnej kampanii ograniczającej negatywny wpływ fałszywych informacji na wszystkie programy szczepień.
<p>Haute Autorité de Santé – HAS 2020¹²⁷, HAS 2019¹²⁸, HAS 2017¹²⁹</p>	<p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Zalecenia z roku 2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Organizacja podtrzymuje poprzednie zalecenia z 2019 r. odnoszące się do zasadności prowadzenia programów immunizacyjnych nacełowanych na HPV i zaleca stosowanie preparatu Gardasil 9 w populacji dziewcząt i chłopców od 11 do 14 r.ż. (włącznie) z możliwymi szczepieniami uzupełniającymi w populacji nastolatków i młodych dorosłych (mężczyzn i kobiet) w wieku od 15 do 19 lat. Podtrzymano również zalecenia w zakresie szczepień w populacji MSM do 26 r.ż. Zalecane jest stosowanie szczepionki Gardasil 9, ponieważ zapewnia ochronę przed dziewięcioma genotypami HPV, podczas gdy szczepionka Gardasil zawiera cztery, a szczepionka Cervarix – dwie. Zaleca się, aby cały cykl szczepień był wykonywany tą samą szczepionką (tym samym preparatem). <p><u>Zalecenia z roku 2019 dotyczące włączenia populacji chłopców do szczepień preparatem Gardasil 9:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HAS zaleca rozszerzenie schematu szczepień p/HPV preparatem Gardasil 9 u wszystkich chłopców w wieku od 11 do 14 lat (schemat 2-dawkowy w 0 i 6 miesiącu). Ponadto zaleca się uzupełnienie szczepień u wszystkich nastolatków i młodych dorosłych w wieku od 15 do 19 lat (schemat 3-dawkowy w 0, 2 i 3 miesiącu). Organizacja utrzymała również zalecenia dotyczące realizacji szczepień preparatem Gardasil 9 w populacji MSM do 26 r.ż. w schemacie 3-dawkowym (0, 2, 6 miesięcy). HAS w przypadku mężczyzn i chłopców rozpoczynających cykl szczepień, zaleca stosowanie wyłącznie preparatu 9vHPV (Gardasil 9), z uwagi zarówno na ochronę przed genotypami HPV 16, 6 oraz 11 (odpowiedzialnymi za wiele przypadków brodawek narządów płciowych u mężczyzn i u kobiet) jak i z uwagi na fakt, że preparat 9vHPV niewątpliwie w przyszłości zastąpi preparat 4vHPV. HAS zaleca realizację bardziej zdecydowanej polityki w zakresie programów szczepień, w tym:

¹²⁷ Haute Autorite de Sante (2020). Transparency committee opinion 19 February 2020 Gardasil. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/gardasil9_summary_ct1746117456.pdf, dostęp z 22.01.2024

¹²⁸ Haute Autorite de Sante (2019). Papillomavirus Vaccination in Boys. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/overview_of_vaccination_guidelines_papillomavirus_vaccination_in_boys.pdf, dostęp z 22.01.2024

¹²⁹ Haute Autorite de Sante (2017). Brief summary of the transparency commiettee opinion: Gardasil 9. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/gardasil9_summary_ct15867.pdf, dostęp z 22.01.2024

- systematyczne oferowanie szczepień przez pracowników ochrony zdrowia oraz organizowanie programów badań przesiewowych oraz indywidualnych konsultacji w zakresie zdrowia seksualnego dla nastolatków, połączonych ze szczepieniami p/HPV;
- realizację kampanii informacyjnych mających na celu przywrócenie zaufania społecznego do szczepień (skierowanych zarówno do rodziców, młodzieży i innych grup docelowych szczepień, jak i do pracowników ochrony zdrowia) i dostarczających informacji w zakresie ich oczekiwanych korzyści i bezpieczeństwa;
- ułatwienie dostępu do szczepień w celu zmniejszenia nierówności społeczno-ekonomicznych (np. oferowanie szczepień w wielu miejscach, również w szkołach);
- zwiększenie poziomu wyszczepialności w populacji MSM poprzez odpowiednie działania informacyjne i ułatwienie dostępu do szczepień.

Zalecenia z roku 2017 dotyczące stosowania produktu Gardasil 9:

- Szczepienie p/HPV zalecane jest w następujących populacjach:
 - dziewczęta w wieku od 11 do 14 lat oraz jako szczepienie uzupełniające w populacji do 19 r.ż.;
 - mężczyźni do 26 r.ż. mający kontakty seksualne z mężczyznami (ang. *men who have sex with men*, MSM);
 - osoby z obniżoną odpornością do 19 r.ż.
- Organizacja wskazuje na niewystarczający poziom wyszczepialności p/HPV we Francji. Dlatego też zaleca realizację szerokich działań informacyjnych skierowanych zarówno do pracowników opieki zdrowotnej, jak i ogółu społeczeństwa w zakresie chorób wywoływanych przez HPV, a także szczepień i ich skuteczności.
- Szczepienie preparatem 9vHPV (Gardasil 9) zalecane jest w następujących populacjach:
 - w schemacie 2-dawkowym u nieszczepionych wcześniej dziewcząt w wieku od 11 do 14 lat (włącznie);
 - w schemacie 3-dawkowym u dziewcząt i młodych kobiet w wieku od 15 do 19 lat (włącznie), w populacji MSM do 26 r.ż. oraz u osób z obniżoną odpornością do 19 r.ż.
- Nie są dostępne żadne dane dotyczące wymienności – w efekcie zaleca się wykonanie całego schematu szczepień tą samą szczepionką (Cervarix, Gardasil lub Gardasil 9).
- Gardasil 9 nie zapewnia uzyskania wyższej odpowiedzi immunologicznej, w porównaniu z Gardasil w zapobieganiu chorobom związanym z genotypami HPV 6, 11, 16 oraz 18 (zawartymi w preparacie Gardasil).
- Rzeczywista korzyść ze stosowania Gardasil 9 jest znaczna w zalecanych populacjach.
- Gardasil 9 nie zapewnia klinicznej wartości dodanej, w porównaniu z Gardasil w zapobieganiu przednowotworowym i rakowym zmianom anogenitalnym związanym z niektórymi genotypami HPV.
-

<p>Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP 2019¹³⁰</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się szczepienia przeciwko wirusowi HPV u osób w wieku 11 lub 12 lat, przy czym proces ten można rozpocząć od 9 r.ż. • ACIP zaleca szczepienie uzupełniające przeciwko HPV dla wszystkich osób do 26 r.ż. Nie zaleca się przy tym szczepień uzupełniających dla dorosłych między 27 a 45 r.ż. • Osoby zaszczepione nieodpowiednio (w tym między 27 a 45 r.ż.) i zagrożone zakażeniem innymi szczepami HPV, mogą korzystać ze szczepień w tym przedziale wiekowym, przy czym wskazuje się na potrzebę wspólnego podejmowania decyzji klinicznych w sprawie potencjalnego zaszczepienia tych osób. Należy także przestrzegać wytycznych i zaleceń dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. • Szczepienie jest najbardziej skuteczne u młodszych osób, przed rozpoczęciem inicjacji seksualnej. Skuteczność szczepionki może być niższa wśród osób z czynnikami ryzyka wystąpienia zakażenia HPV (np. dorośli z wieloma partnerami seksualnymi i prawdopodobnie w przeszłości zakażeni tym wirusem). Dotyczy to także osób z pewnymi schorzeniami obniżającymi odporność. • Szczepionki przeciw HPV są profilaktyczne i nie zapobiegają progresji zakażenia wirusem HPV, nie powodują skrócenia czasu leczenia zakażenia oraz nie służą do leczenia chorób związanych z tym wirusem. • W przypadku kobiet w ciąży możliwym jest wykonanie szczepień ochronnych, jednakże moment szczepienia należy opóźnić do momentu narodzin dziecka. Kobiety karmiące piersią również mogą zostać zaszczepione.
<p>European Society of Gynecologic Oncology/European Federation for Colposcopy – ESGO/EFC 2019¹³¹</p>	<p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organizacje zdecydowanie popierają programy szczepień dla dzieci i młodzieży, bez względu na płeć, z możliwością doszczepienia młodych dorosłych osób. • Na poziomie populacyjnym szczepienie przeciwko HPV jest najbardziej skuteczne przy jak najwcześniejszym podaniu, gdyż daje to optymalną odpowiedź immunologiczną – podanie dwóch dawek u dzieci w wieku od 9 do 13 r.ż. wywoływały nawet wyższe wartości przeciwciał niż trzy dawki u młodych dorosłych. • Przerwa między dwiema dawkami musi wynosić między 6 a 12 miesięcy. Jeśli druga dawka zostanie podana w ciągu 4 miesięcy, nie ma różnicy w odpowiedzi przeciwciał w porównaniu do pojedynczej dawki. Szczepienia w starszych grupach wiekowych również mogą przynieść pewne korzyści związane z ochroną przed chorobami związanymi z HPV. • Badania wykazały również, że szczepienia p/HPV są opłacalne, chociaż opłacalność szybko spada po przekroczeniu wieku 25 lat. Stosowanie szczepionki u starszych kobiet może być również korzystne indywidualnie. • Szczepienie mężczyzn nie tylko chroni ich przed nowotworami związanymi z HPV, ale także przyspiesza osiągnięcie ochrony stadnej. Szczepionki są również skuteczne u kobiet i mężczyzn aktywnych seksualnie z wcześniej wyleczonymi infekcjami. Dane z długoterminowej obserwacji

¹³⁰ Advisory Committee on Immunization Practices (2019). Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Am. J. Transplantation. 9(11): 3202-3206

¹³¹ Joura E. A., Kyrgiou M., Bosch F. X. et al. (2019). Human papillomavirus vaccination: The ESGO–EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy. Eur. J. Cancer. 116: 21-26

	<p>z randomizowanych badań dowodzą utrzymania wysokiego miana przeciwciał i skuteczności klinicznej szczepień w perspektywie 12 lat po szczepieniu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ochrona przed chorobami związanymi z serotypami HPV 16/18 jest kluczowa, ponieważ podtypy te związane są z najcięższym przebiegiem zakażenia. W przypadku osób zaszczepionych szczepionkami pierwszej generacji (czterowalentną Gardasil i dwuwalentną Cervarix) dopuszcza się możliwość powtórnego zaszczepienia szczepionką drugiej generacji (dziewięciowalentną). • Najbardziej efektywne są szczepienia w ramach programów immunizacyjnych (szkolnych lub na innym szczeblu organizacyjnym). • Program szczepień, obejmujących swoim zakresem zarówno chłopców jak i dziewczynki, powinien być docelową strategią w zakresie ochrony populacji przed skutkami zakażeń HPV, chociaż jego wykonalność jest uzależniona od dostępnych zasobów lokalnych samorządów. • Organizacje czują się zobligowane do promowania rozpowszechniania informacji i edukacji wszystkim kobietom nt. ochrony p/HPV. Dotyczy to zarówno ich roli jako pacjentek oraz ich roli jako matek przyszłych pokoleń.
<p>Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists – RANZCOG 2019¹³²</p>	<p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zachęcać wszystkich kwalifikujących się chłopców i dziewczęta do udziału w narodowych programach szczepień p/HPV w Australii i Nowej Zelandii. • W Australii krajowy program szczepień przeciwko HPV został ustanowiony w 2007 r. i wdrożony w 2008 r. Obecnie program finansuje rutynowe szczepienia szkolne u chłopców i dziewcząt w wieku 12-13 lat. Populację docelową narodowego programu w Nowej Zelandii stanowią natomiast osoby od 9 do 27 r.ż. W obu programach stosowana jest szczepionka 9-walentna (Gardasil 9). Krajowe programy szczepień przeciwko HPV zalecają podanie dwóch dawek we wstrzyknięciach domięśniowych zaplanowanych na 0 i 5-13 miesięcy. U osób z osłabioną odpornością lub powyżej 15 lat – zaleca się trzy dawki w 0, 2, 6 miesiącu. • Szczepionkę przeciwko HPV mogą otrzymać dziewczęta/kobiety w wieku od 9 do 45 lat i chłopcy/mężczyźni w wieku od 9 do 26 lat. • Kobiety, które przebyły w przeszłości zakażenie HPV, najprawdopodobniej skorzystają na ochronie przed chorobami wywoływanymi przez inne genotypy szczepionki HPV, którymi nie zostały dotychczas zakażone. • Szczepionkę można podawać pacjentkom po przebytej śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy, ale korzyści będą ograniczone do przyszłej ekspozycji na HPV. • Preparat Gardasil 9 nie jest zalecany u kobiet w ciąży. Kobiety, które zaszły w ciążę w trakcie procesu immunizacji, powinny wstrzymać się z przyjęciem kolejnej dawki do czasu rozwiązania. Szczepienia należy wznowić w odpowiednich odstępach między dawkami. Nie ma potrzeby ponownego rozpoczynania cyklu szczepień (np. kobiety, które otrzymały jedną lub dwie dawki przed zajściem w ciążę, powinny otrzymać drugą lub trzecią dawkę po zakończeniu ciąży). • Obniżenie odporności (wywołane medycznie lub w przebiegu zakażenia HIV) nie stanowi przeciwwskazania do szczepienia preparatem Gardasil 9. Odpowiedź immunologiczna u pacjentów z obniżoną odpornością może być jednak mniejsza.

¹³² Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists (2022). Guidelines for HPV vaccine. Pozyskano z: <https://ranzco.org.au/wp-content/uploads/2022/05/Guidelines-for-HPV-VaccineC-Gyn-18Review-March-2019.pdf>, dostęp z 22.01.2024

<p>der Gemeinsame Bundesausschuss – G-BA 2018¹³³</p>	<p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • G-BA podjęło decyzję, że koszt szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) będzie w przyszłości objęty ustawowym ubezpieczeniem zdrowotnym dla wszystkich dzieci w wieku od 9 do 14 lat. Dodatkowo w czerwcu 2018 opublikowano zalecenie, aby chłopcy w wieku od 9 do 14 lat byli również szczepieni przeciwko HPV. • G-BA podkreśla także, iż istnieje możliwość dokończenia procesu szczepień u osób powyżej 14 r.ż., jeśli proces ten został zapoczątkowany przed osiągnięciem omawianego wieku. Proces ten może trwać do momentu osiągnięcia przez te osoby 18 r.ż.
<p>Health Information and Quality Authority – HIQA 2018¹³⁴</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Uwaga analityka: przedmiotowy dokument stanowi analizę HTA zleconą przez irlandzkie MZ, mającą na celu zbadanie zasadności włączenia do narodowego programu szczepień p/HPV populacji chłopców. W momencie wydania raportu, program zakładał szczepienia preparatem 4-walentnym w populacji dziewcząt w wieku 12 i 13 lat. Poniżej przedstawiono kluczowe zalecenia HIQA dla irlandzkiego MZ.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Na podstawie przeprowadzonej analizy HTA, organizacja wskazuje, że obecnie realizowany w Irlandii program szczepień p/HPV powinien zostać zmodyfikowany, poprzez zmianę stosowanej szczepionki na preparat 9vHPV oraz realizację szczepień również w populacji chłopców. • Organizacja wskazuje, że program realizowany w populacji chłopców i dziewcząt z użyciem szczepionki 9vHPV będzie bardziej efektywny, ale też bardziej kosztowny od alternatywnego programu obejmującego wyłącznie populację dziewcząt. • Szczepienia chłopców, skutkować będą nie tylko bezpośrednią ochroną ich samych przed chorobami wywołanymi przez HPV, ale także pozwolą na uzyskanie odporności populacyjnej (ang. <i>herd protection</i>), poprzez pośrednią ochronę dziewcząt, które nie zostały zaszczepione.
<p>National Center for Immunization Research & Surveillance – NCIRS 2018¹³⁵</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendowaną populacją do szczepień są dziewczęta i chłopcy między 12 a 13 r.ż. W ramach immunizacji zaleca się stosowanie preparatu 9vHPV (który w 2018 r. zastąpił szczepionkę 4vHPV) w schemacie 2-dawkowym. Druga dawka powinna być podana 6-12 miesięcy po podaniu pierwszej. • 3-dawkowy schemat szczepień jest zalecany docelowo u osób, które rozpoczęły proces immunizacji w wieku ≥ 15 r.ż. lub osób z osłabioną odpornością (niezależnie od wieku). Schemat obejmuje podanie szczepionki 9vHPV w 0, 2 i 6 miesiącu. • Zaleca się także, aby szczepieniami ochronnymi objąć populację MSM, niezależnie od obciążenia wynikającego z obecności stanów determinujących osłabioną odporność (np. zakażenia HIV).

¹³³ der Gemeinsame Bundesausschuss (2018). HPV-Impfung ist zukünftig für alle Kinder zwischen 9 und 14 Jahren Kassenleistung. Pozyskano z: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/765/>, dostęp z 22.01.2024

¹³⁴ Health Information and Quality Authority (2018). Health technology assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys. Pozyskano z: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2018-12/HTA-for-HPV-Vaccination-boys.pdf>, dostęp z 22.01.2024

¹³⁵ National Center for Immunization Research & Surveillance (2018). Human Papillomavirus (Hpv) Vaccines For Australians: Information For Immunisation Providers. Pozyskano z: https://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2018-12/HPV%20Factsheet_2018%20Aug%20Update_final%20for%20web.pdf, dostęp z 22.01.2024

	<ul style="list-style-type: none"> Należy także rozważyć zasadność realizacji szczepień ochronnych, u kobiet leczonych wcześniej z powodu śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia</i>, CIN) w stopniu zaawansowania 2+. Nie zaleca się prowadzenia rutynowych szczepień ochronnych u osób powyżej 19 r.ż., z uwagi na fakt, że wiele osób w tym wieku jest już aktywnych seksualnie i miało kontakt z HPV. W przypadku rozpoczęcia procesu immunizacji z wykorzystaniem szczepionek 2 i 4vHPV, dokończenie procesu szczepienia przy użyciu szczepionki 9vHPV nie jest zalecane. 																				
<p>Advisory Committee Statement and National Advisory Committee on Immunization – ACS/NAI 2017¹³⁶</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Uwaga analityka: niniejsze rekomendacje dotyczą stosowania preparatu 9vHPV w schemacie 2-dawkowym.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Osoby z prawidłową odpornością</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NACI rekomenduje stosowanie preparatu 9vHPV w populacji chłopców i dziewcząt z prawidłową odpornością w wieku od 9 do 14 lat w schemacie 2- lub 3-dawkowym (podobnie jak preparatów 2- lub 4vHPV u dziewcząt i 4vHPV u chłopców z tej grupy wiekowej) (poziom dowodów: B). W odniesieniu do populacji osób ≥ 15 r.ż. (obojsza płci) z prawidłową odpornością, NACI zaleca stosowanie 9vHPV szczepionki p/HPV w schemacie 3-dawkowym (podobnie jak preparatów 2vHPV lub 4vHPV u kobiet i 4vHPV u mężczyzn z tej grupy) (poziom dowodów: B). <p><u>Osoby z obniżoną odpornością</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U osób z obniżoną odpornością organizacja zaleca realizację szczepień p/HPV w schemacie 3-dawkowym (zgodnie z odpowiednimi rekomendacjami odnośnie wieku) z zastosowaniem preparatów 2vHPV lub 4vHPV (poziom dowodów B), natomiast w odniesieniu do preparatów 9vHPV NACI wskazuje na niewystarczające dowody, aby je zalecać (poziom dowodów: I). <p>Poniżej zaprezentowano rekomendowany przez NACI schemat szczepień ochronnych p/HPV.</p> <table border="1" data-bbox="472 903 2069 1292"> <thead> <tr> <th>Grupa docelowa</th> <th>Schemat szczepień</th> <th>Szczepionka</th> <th>Poziom dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Zdrowe (bez obniżonej odporności, niezakażone HIV) dziewczęta w wieku 9-14 lat (oraz zdrowe kobiety ≥ 15 r.ż., u których pierwszą dawkę szczepionki podano między 9 a 14 r.ż.)</td> <td rowspan="2">2- lub 3-dawkowy</td> <td>2vHPV lub 4vHPV</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>9vHPV</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zdrowe (bez obniżonej odporności, niezakażone HIV) kobiety w wieku ≥ 15 r.ż.</td> <td rowspan="2">3-dawkowy</td> <td>2vHPV lub 4vHPV lub</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>9vHPV</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>Zdrowi (bez obniżonej odporności, niezakażeni HIV) chłopcy w wieku 9-14 lat (oraz zdrowi mężczyźni ≥ 15 r.ż., u których pierwszą dawkę podano między 9 a 14 r.ż.)</td> <td>2- lub 3-dawkowy</td> <td>4vHPV lub 9vHPV</td> <td>B</td> </tr> </tbody> </table>	Grupa docelowa	Schemat szczepień	Szczepionka	Poziom dowodów	Zdrowe (bez obniżonej odporności, niezakażone HIV) dziewczęta w wieku 9-14 lat (oraz zdrowe kobiety ≥ 15 r.ż., u których pierwszą dawkę szczepionki podano między 9 a 14 r.ż.)	2- lub 3-dawkowy	2vHPV lub 4vHPV	A	9vHPV	B	Zdrowe (bez obniżonej odporności, niezakażone HIV) kobiety w wieku ≥ 15 r.ż.	3-dawkowy	2vHPV lub 4vHPV lub	A	9vHPV	B	Zdrowi (bez obniżonej odporności, niezakażeni HIV) chłopcy w wieku 9-14 lat (oraz zdrowi mężczyźni ≥ 15 r.ż., u których pierwszą dawkę podano między 9 a 14 r.ż.)	2- lub 3-dawkowy	4vHPV lub 9vHPV	B
Grupa docelowa	Schemat szczepień	Szczepionka	Poziom dowodów																		
Zdrowe (bez obniżonej odporności, niezakażone HIV) dziewczęta w wieku 9-14 lat (oraz zdrowe kobiety ≥ 15 r.ż., u których pierwszą dawkę szczepionki podano między 9 a 14 r.ż.)	2- lub 3-dawkowy	2vHPV lub 4vHPV	A																		
		9vHPV	B																		
Zdrowe (bez obniżonej odporności, niezakażone HIV) kobiety w wieku ≥ 15 r.ż.	3-dawkowy	2vHPV lub 4vHPV lub	A																		
		9vHPV	B																		
Zdrowi (bez obniżonej odporności, niezakażeni HIV) chłopcy w wieku 9-14 lat (oraz zdrowi mężczyźni ≥ 15 r.ż., u których pierwszą dawkę podano między 9 a 14 r.ż.)	2- lub 3-dawkowy	4vHPV lub 9vHPV	B																		

¹³⁶ Advisory Committee Statement and National Advisory Committee on Immunization (2017). Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine 2-dose immunization schedule and the use of HPV vaccines in immunocompromised populations. Pozyskano z: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/updated-recommendations-human-papillomavirus-immunization-schedule-immunocompromised-populations/updated-recommendations-human-papillomavirus-immunization-schedule-immunocompromised-populationsv3-eng.pdf>, dostęp z 22.01.2024

	Zdrowi (bez obniżonej odporności, niezakażeni HIV) mężczyźni ≥15 r.ż.	3-dawkowy	4vHPV lub 9vHPV	B	
	Osoby z obniżoną odpornością oraz zakażone HIV	3-dawkowy	2vHPV lub 4vHPV u kobiet	B	
			4vHPV u mężczyzn	B	
			9vHPV u mężczyzn lub kobiet	I	
	Poziom dowodów	Opis			
	A	Organizacja stwierdza, że istnieją dobrej jakości dowody na zalecenie szczepień.			
	B	Organizacja stwierdza, że istnieją dowody rzetelnej jakości na zalecenie szczepień.			
	C	Organizacja stwierdza, że istniejące dowody są sprzeczne i nie pozwalają na sformułowanie rekomendacji za lub przeciw szczepieniom, jednak inne czynniki mogą wpływać na podejmowanie decyzji.			
	D	Organizacja stwierdza, że istnieją dowody o rzetelnej jakości, aby odradzać realizację szczepień.			
	E	Organizacja stwierdza, że istnieją dowody dobrej jakości na to, aby odradzać realizację szczepień.			
I	Organizacja stwierdza, że nie ma wystarczających dowodów (pod względem liczby i/lub jakości), aby wydać rekomendację, jednak inne czynniki mogą wpływać na podejmowanie decyzji.				
American Society of Clinical Oncology – ASCO 2017 ¹³⁷	Metodologia: konsensus ekspertów.				
	Rekomendacje:				
	<u>Zalecenia obowiązujące przy maksymalnej, ograniczonej i podstawowej dostępności zasobów:</u>				
	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się populacyjne rutynowe szczepienia przeciw HPV w populacji dziewczynek między 9 a 14 r.ż., najwcześniej, jak to tylko możliwe. • Organy zdrowia publicznego mogą ustalić górną granicę wieku do szczepień powyżej 14 roku życia, w zależności od lokalnej polityki i posiadanych zasobów. • Zalecane są dwie dawki szczepionki p/HPV u dziewczynek w wieku od 9 do 14 lat, w odstępie co najmniej 6 miesięcy i ewentualnie 12-15 miesięcy. • Jeśli dziewczynki są w wieku ≥15 lat i otrzymały pierwszą dawkę przed ukończeniem 15 lat, powinny otrzymać w sumie trzy dawki. • Dla dziewczynek w wieku 14 i więcej lat, które otrzymały już pierwszą dawkę szczepionki, organy zdrowia publicznego mogą zapewnić dodatkowe dawki lub dokończyć proces zaszczepiania do czasu osiągnięcia przez nie 26 r.ż. • Jeśli poziom wyszczepialności u dziewcząt, biorą za cel profilaktykę nowotworów szyjki macicy, wynosi <50% przy wykorzystaniu wszystkich dostępnych zasobów, szczepienia mogą zostać rozszerzone na populację chłopców. 				

¹³⁷ American Society of Clinical Oncology (2017). Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline. J. Glob. Oncol. 17(3): 611-634

	<ul style="list-style-type: none">• Gdy poziom wyszczepialności w populacji dziewcząt wynosi $\geq 50\%$, przy wykorzystaniu wszelkich dostępnych zasobów, nie zaleca się prowadzenia szczepień u chłopców, jako działania w kierunku profilaktyki nowotworów szyjki macicy. <p><u>Zalecenia obowiązujące przy ograniczonej dostępności zasobów:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Zaleca się wdrożenie populacyjnych rutynowych szczepień przeciw HPV w populacji dziewczynek między 9 a 14 r.ż., najwcześniej, jak to tylko możliwe.• U immunokompetentnych dziewczynek w wieku 9 lat, zaleca się podanie dwudawkowych szczepień p/HPV.• Zalecane są dwie dawki szczepionki p/HPV u dziewczynek w wieku od 9 do 14 lat, w odstępie co najmniej 6 miesięcy i ewentualnie 12-15 miesięcy.• Jeżeli zasoby pozostałe po zaszczepieniu priorytetowej populacji dziewcząt są wystarczające (przy uwzględnieniu zadowalającego poziomu wyszczepialności w schemacie 2-dawkowym wznoszącym $\geq 50\%$ – wartość docelowa wynosi 80%), możliwe jest doszczepienie kobiet >14 r.ż., jedną dawką, w celu dopełnienia procesu immunizacji przed ukończeniem przez nie 26 r.ż.• W sytuacji, gdy dostępne zasoby są ograniczone oraz gdy wyszczepialność wśród dziewcząt kształtuje się na poziomie $\geq 50\%$, szczepienia wśród chłopców, w celu profilaktyki nowotworowej, nie są zalecane. Gdy wyszczepialność w docelowej populacji dziewcząt jest niska ($<50\%$), nawet przy ograniczonych zasobach, programem szczepień ochronnych mogą zostać objęci również chłopcy. <p><u>Zalecenia obowiązujące przy podstawowej dostępności zasobów:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Zaleca się populacyjne rutynowe szczepienia przeciw HPV w populacji dziewczynek między 9 a 14 r.ż., najwcześniej, jak to tylko możliwe.• U immunokompetentnych dziewczynek w wieku 9 lat, zaleca się dwudawkowe szczepienie.• Zalecane są dwie dawki szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego u dziewczynek w wieku od 9 do 14 lat, w odstępie co najmniej 6 miesięcy i ewentualnie 12-15 miesięcy.• Jeżeli zasoby pozostałe po zaszczepieniu priorytetowej populacji dziewcząt są wystarczające (przy uwzględnieniu zadowalającego poziomu wyszczepialności w schemacie 2-dawkowym wznoszącym $\geq 50\%$ – wartość docelowa wynosi 80%), możliwe jest doszczepienie starszych kobiet w celu doszczepienia osób jeszcze nie zaszczepionych.• W sytuacji, gdy dostępne zasoby są ograniczone oraz gdy wyszczepialność wśród dziewcząt kształtuje się na poziomie $\geq 50\%$, szczepienia wśród chłopców, w celu profilaktyki nowotworowej, nie są zalecane. Gdy wyszczepialność w docelowej populacji dziewcząt jest niska ($<50\%$), programem szczepień ochronnych mogą zostać objęci również chłopcy. <p><u>Pozostałe zalecenie w omawianym zakresie:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• W przypadku kobiet zakażonych HIV lub, u których występuje obniżona odporność z innych powodów, należy realizować szczepienia przeciwko HPV w grupach wiekowych tożsamych jak wskazano w zaleceniach ogólnych. Należy w tym wypadku zastosować schemat 3-dawkowy.• Szczepienia przeciwko HPV nie są zalecane w populacji kobiet w ciąży.• W przypadku, gdy chłopcy są szczepieni przeciwko HPV, należy stosować się do rekomendacji dot. populacji dziewcząt, w zakresie zalecanego wieku. Rekomendacje te nie odnoszą się do populacji mężczyzn homoseksualnych.
--	--

<p>Public Health Agency of Canada – PHAC 2017¹³⁸</p>	<p>Metodologia: przegląd literatury i konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór preparatu szczepionkowego zależy od celu szczepienia. Jeżeli celem szczepień jest profilaktyka nowotworów związanych z HPV typu 16 i 18 oraz ich prekursorów, wówczas można zastosować szczepionkę 2vHPV lub 9vHPV. Jeżeli celem szczepień jest także profilaktyka nowotworów związanych z typami HPV 31, 33, 45, 52 i 58 oraz ochrona przed kłykcinami narządów płciowych, wówczas należy zastosować szczepionkę 9vHPV. • Aby zmaksymalizować korzyści ze szczepionki, zaleca się szczepienie przeciwko wirusowi HPV przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. • Szczepienie przeciwko wirusowi HPV po rozpoczęciu aktywności seksualnej jest korzystne, ponieważ jest bardzo mało prawdopodobne, aby osoba przed zaszczepieniem osoba została zakażona wszystkimi typami wirusa HPV zawartymi w szczepionce. Przed szczepieniem należy jednak poinformować osoby aktywne seksualnie, że mogą już być zakażone typem wirusa HPV zawartym w szczepionce oraz, że w takim przypadku szczepionka nie będzie miała żadnego działania terapeutycznego na istniejące zakażenie HPV. • Osoby zaszczepione, szczególnie młodzież i młode osoby dorosłe, należy obserwować przez 15 minut po zaszczepieniu, aby zapobiec poważnym obrażeniom w przypadku omdlenia. <p><u>Zalecenia dotyczące szczepień kobiet</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Można rozważyć szczepienie przeciw HPV u dziewczynek w wieku poniżej 9 lat, które są narażone na ryzyko zakażenia HPV (na przykład, które w przeszłości doświadczały wykorzystywania seksualnego lub, u których zdiagnozowano infekcję przenoszoną drogą płciową). • Szczepionka 2vHPV lub 9vHPV jest zalecana w celu zapobiegania rakowi szyjki macicy i jego nowotworom prekursorowym u dziewcząt i kobiet w wieku od 9 do 27 lat, w tym u tych, u których w przeszłości występowały nieprawidłowości w wynikach badań cytologicznych, rak szyjki macicy lub brodawki narządów płciowych. • Szczepionka 9vHPV jest zalecana w profilaktyce nowotworów sromu, pochwy, odbytu i ich prekursorów oraz brodawek narządów płciowych u dziewcząt i kobiet w wieku od 9 do 27 lat. • Kobiety, u których w przeszłości występowały nieprawidłowości w wynikach badań cytologicznych, rak szyjki macicy lub brodawki narządów płciowych mogły mieć wcześniej zakażenie jednym lub większą liczbą typów HPV zawartych w szczepionce, jednakże przyjmując szczepionkę, kobiety te odniosą korzyść ze szczepienia przeciwko typom HPV, na które nie były narażone. • Należy poinformować kobiety, że szczepionka przeciwko wirusowi HPV nie ma żadnego działania terapeutycznego na już rozwiniętą chorobę szyjki macicy. • Szczepionkę przeciwko 2vHPV lub 9vHPV można podawać kobietom w wieku 27 lat i starszym, jeśli istnieje ciągłe ryzyko narażenia na zakażenie HPV. Chociaż szczytowe ryzyko zakażenia HPV przypada na okres od 5 do 10 lat od pierwszego doświadczenia seksualnego, drugi szczyt częstości występowania HPV obserwuje się u kobiet w wieku 45 lat i starszych. Przyczyna drugiego szczytu nie jest jeszcze w pełni poznana, jednakże przyjęcie szczepionki przeciwko HPV przez wcześniej nieszczepione dorosłe kobiety może zmniejszyć ryzyko zakażenia HPV w późniejszym życiu. <p><u>Zalecenia dotyczące szczepień mężczyzn</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Można rozważyć szczepienie przeciw HPV u chłopców w wieku poniżej 9 lat, którzy są narażeni na ryzyko zakażenia HPV (na przykład, którzy w przeszłości doświadczały wykorzystywania seksualnego lub u których zdiagnozowano infekcję przenoszoną drogą płciową).
--	--

¹³⁸ Public Health Agency of Canada (2017). Human papillomavirus (HPV) vaccines: Canadian Immunization Guide. Pozyskano z: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html#a5>, dostęp z 24.01.2024

	<ul style="list-style-type: none"> • Szczepionka 9vHPV jest zalecana w profilaktyce brodawek odbytu i narządów płciowych; raka prącia i odbytu; śródnaślennych neoplazji krocza i nowotworów towarzyszących. • Szczepionka przeciwko wirusowi 9vHPV jest zalecana mężczyznom w wieku poniżej 27 lat utrzymującym kontakty seksualne z mężczyznami. • Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności szczepionki 9vHPV u mężczyzn w wieku 27 lat i starszych, w związku z czym nie można sformułować żadnych opartych na dowodach zaleceń dotyczących stosowania szczepionki w tym wieku. Jednakże szczepionkę przeciwko 9vHPV można podawać mężczyznom w wieku 27 lat i starszym, którzy są stale narażeni na ryzyko narażenia na HPV. • Chociaż nie ma danych dotyczących skuteczności szczepionki 9vHPV u mężczyzn w wieku 27 lat i starszych utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami, należy zdecydowanie rozważyć zaszczepienie tych mężczyzn szczepionką 9vHPV ze względu na zwiększone ryzyko chorób związanych z HPV. <p><u>Zalecenia dotyczące szczepień szczególnych populacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się stosowania szczepionek przeciwko HPV w czasie ciąży, ponieważ dane dotyczące szczepień przeciwko HPV w czasie ciąży są ograniczone. Jeżeli po rozpoczęciu serii szczepień okaże się, że kobieta jest w ciąży, zakończenie serii szczepień należy odłożyć do czasu zakończenia ciąży. Jednakże żadna interwencja nie jest wymagana, jeśli szczepionkę podano w czasie ciąży. • U osób z obniżoną odpornością zaleca się szczepienie 3-dawkowym schematem szczepionki przeciwko wirusowi HPV. Jednakże odpowiedź immunologiczna i skuteczność szczepionki mogą być słabsze niż u osób z prawidłową odpornością. <p><u>Zalecany harmonogram szczepień i szczepionka przeciwko HPV według grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dziewczeta od 9 do 15 lat r.ż. – 2- lub 3-dawkowy schemat podania szczepionki 2vHPV lub 9vHPV. • Kobiety od 15 r.ż. – 3-dawkowy schemat podania szczepionki 2vHPV lub 9vHPV. • Chłopcy od 9 do 15 lat r.ż. – 2- lub 3-dawkowy schemat podania szczepionki 9vHPV. • Mężczyźni od 15 r.ż. – 3-dawkowy schemat podania szczepionki 9vHPV. • Osoby z obniżoną odpornością i osoby z prawidłową odpornością zakażone wirusem HIV – 3-dawkowy schemat podania szczepionki 2vHPV lub 9vHPV dla kobiet i 9vHPV dla mężczyzn. • Należy rozpocząć serię szczepień przeciw HPV, nawet jeśli seria może nie zostać ukończona zgodnie z harmonogramem. Jeżeli harmonogram szczepień zostanie przerwany, nie ma potrzeby wznawiania serii szczepionek, a do uzupełnienia serii szczepionek można zastosować dowolną szczepionkę przeciw HPV dopuszczoną do stosowania w Kanadzie. • U osób w wieku 15 lat i starszych, które otrzymały pierwszą dawkę w wieku od 9 do 15 lat, można zastosować schemat 2-dawkowy, przy czym drugą dawkę należy podać co najmniej 6 miesięcy po pierwszej dawce. • Ponowne szczepienie szczepionką HPV nie jest obecnie wskazane, ponieważ ochrona trwa co najmniej 10 lat.
American Society of Clinical Oncology – ASCO 2016¹³⁹	<p>Metodologia: stanowisko organizacji.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p>Rekomendacje dotyczące zwiększenia stosowania szczepień przeciwko HPV:</p>

¹³⁹ American Society of Clinical Oncology (2016). American Society of Clinical Oncology Statement: Human Papillomavirus Vaccination for Cancer Prevention. J. Clin. Oncol. May 20;34(15):1803-12

<p><u>Edukacja i świadomość</u></p> <ul style="list-style-type: none">Należy rozpowszechniać informacje oparte na dowodach wśród społeczeństwa, specjalistów i decydentów, aby zwiększyć świadomość na temat związku między HPV a rakiem.Należy promować informacje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dostępnych szczepionek w zapobieganiu zakażeniom HPV i rozwojowi zmian przedrakowych (w tym oczekiwanego zmniejszenia liczby nowotworów wywołanych przez HPV). <p><u>Poprawa świadczenia usług klinicznych</u></p> <ul style="list-style-type: none">Należy promować i łączyć szczepionkę przeciwko HPV z innymi zalecanymi szczepionkami dla młodych nastolatków.Należy zapewnić pacjentom jasne, zdecydowane zalecenie dotyczące szczepionki, stosując podejście odpowiednie kulturowo.Można rozważyć zastosowanie systemów przypominania, systemów obserwacji i łatwo dostępnych materiałów edukacyjnych dla pacjentów. <p><u>Zasięg, dostęp i zachęty do szczepień</u></p> <ul style="list-style-type: none">Można rozważyć wprowadzenie możliwości wykonywania szczepień w domach opieki, podstawowej opiece zdrowotnej, alternatywnych podmiotach zajmujących się opieką zdrowotną (np. aptekach) oraz w ramach dobrowolnych lub obowiązkowych programów szczepień realizowanych w szkołach.Należy zapewnić odpowiednią wycenę kosztów szczepień w ramach prywatnych i rządowych ubezpieczeń oraz państwowych programów szczepień dla Dzieci.Należy kontynuować ograniczanie wydatków bieżących w ramach ustawy o ochronie pacjentów i przystępnej cenie opieki zdrowotnej.Należy informować pacjentów o firmowych programach bezpłatnych szczepień, jeśli są one dostępne. <p><u>Badania</u></p> <ul style="list-style-type: none">Należy rozszerzać badania mające na celu postęp w zapobieganiu nowotworom związanym z HPV, ze szczególnym uwzględnieniem tego, co jest potrzebne do zwiększania efektywności programów szczepień.Należy kontynuować monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek przeciwko HPV, dokonując okresowych ponownych ocen ich wpływu na częstość występowania zakażeń HPV, stanów przedrakowych i nowotworów inwazyjnych.Potrzebne są dodatkowe badania dotyczące związku poziomu przeciwciał z liczbą przyjętych dawek szczepionki, czasu trwania uzyskanej odporności i wpływu wieku zaszczepienia.Potrzebne są analizy ekonomiczne opłacalności podawania różnych typów szczepionek (2vHPV, 4vHPV, 9vHPV) oraz schematów podania (2- lub 3-dawkowy). <p><u>Rola dostawców usług onkologicznych</u></p> <ul style="list-style-type: none">Dostawcy powinni na bieżąco zaznajamiać się z ustalonymi wytycznymi CDC i Światowej Organizacji Zdrowia dotyczącymi szczepień przeciwko HPV i jeśli to konieczne powinni zalecać szczepionki pacjentom.Należy wykorzystywać interakcje z pacjentami, współpracownikami z podstawowej opieki zdrowotnej i systemami opieki zdrowotnej, aby podnosić świadomość na temat nowotworów związanych z zakażeniami HPV i roli szczepień w ich unikaniu.
--

	<ul style="list-style-type: none">• Dostawcy powinni pełnić rolę edukatorów społecznych rozpowszechniających informacje oparte na dowodach oraz zwalczających błędne przekonania dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek przeciwko HPV.• Należy aktywnie promować zmiany polityki mające na celu zwiększenie liczby szczepień przeciwko HPV.
Canadian Immunization Committee – CIC 2014¹⁴⁰	<p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zaleca się podjęcie działań mających na celu poprawę i optymalizację poziomu wyszczepialności.• Rekomenduje się, aby podejmowane były odpowiednie działania mające na celu ustalenie priorytetów oceny nowych i bieżących programów szczepień przeciwko HPV. W celu dokonania systematycznej oceny wpływu programu szczepień na populację, zaleca się opracowanie i przyjęcie odpowiednich wskaźników realizacji programu.• Zaleca się, aby priorytety wyznaczane w nowych badaniach, rozważane były w kontekście najnowszych odkryć w odniesieniu do HPV, jak również w kontekście zmian wprowadzanych w programach szczepień.• Zaleca się, aby przy włączaniu nowych populacji do programów szczepień przeciwko HPV, przeprowadzana była uważna ocena ryzyka, przy uwzględnieniu takich kwestii jak równość, różnice etniczne, istniejące programy szczepień oraz wpływ programów immunizacji na badania przesiewowe w kierunku RSzM.

¹⁴⁰ Canadian Immunization Committee (2014). Summary of Canadian Immunization Committee (CIC) Recommendations for Human Papillomavirus Immunization Programs. Pozyskano z: <https://immunize.ca/resources/summary-canadian-immunization-committee-cic-recommendations-human-papillomavirus>, dostęp z 22.01.2024

6. Opinie ekspertów klinicznych

<Przedstawić opinie ekspertów, jeśli takie otrzymano>

W toku prac analitycznych nad aktualizacją niniejszego raportu zwrócono się do jedenastu ekspertów z prośbą o opinię w sprawie zasadności kontynuacji prowadzenia programów polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Prośby o opinie skierowano do Konsultantów Krajowych w dziedzinach ginekologii onkologicznej, onkologii klinicznej oraz położnictwa i ginekologii, a także do Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie ginekologii onkologicznej. Zwrócono się również do ekspertów z dziedzin odpowiadających przedmiotowemu zakresowi: Prezesa Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Prezesa Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, Prezesa Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej oraz Kierownika Centralnego Ośrodka Koordynującego Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy. Na dzień zakończenia prac nad raportem 03.04.2024, uzyskano 2 opinie. Wszystkie otrzymane stanowiska eksperckie zostały dopuszczone decyzją Prezesa Agencji do prac analitycznych i uwzględnione w niniejszym opracowaniu [Załącznik 2-3].

Poniżej przedstawiono zestawienie opinii ekspertów w odniesieniu do 11 pytań zadanych w formularzu.

Pytanie 1. Czy w świetle zaistniałych zmian związanych z finansowaniem szczepień p/HPV ze środków publicznych, w Pana opinii istnieje zasadność dalszego prowadzenia programów polityki zdrowotnej realizowanych przez MZ lub JST z zakresu profilaktyki zakażeń HPV?

W przypadku stwierdzenia zasadności kontynuacji realizacji ww. programów, proszę o wskazanie optymalnego zakresu działań w przebiegu omawianych PPZ.

Pytanie 2. Czy istnieje zasadność prowadzenia w ramach PPZ szczepień p/HPV w innych populacjach niż te, w których obecnie finansowane są bezpłatne szczepienia?

W przypadku stwierdzenia zasadności ww. działania, proszę o wskazanie populacji docelowej (wraz z kryteriami kwalifikacji, np. górna i dolna granica wieku, czynniki ryzyka) oraz preparatu szczepionkowego (walentności szczepionki), którym w pierwszej kolejności należy wykonywać szczepienia, wraz z uzasadnieniem.

Pytanie 3. Czy zgadza się Pan ze stwierdzeniem, że „JST powinny realizować jedynie działania mające na celu zwiększenie zgłaszalności do szczepień p/HPV”?

Pytanie 4. Jakie dodatkowe interwencje, oprócz szczepień, powinny być uwzględnione w programie z zakresu profilaktyki zakażeń HPV?

W przypadku określenia dodatkowych interwencji, proszę o wskazanie uzasadnienia.

Pytanie 5. Jak w Pana opinii powinny wyglądać działania edukacyjne realizowane w ramach programu? Proszę wskazać: zakres tematyczny, populację, do której powinny zostać skierowane, formę oraz czas trwania.

Pytanie 6. Jakie kompetencje/wykształcenie powinien posiadać personel realizujący działania w ramach PPZ z zakresu profilaktyki zakażeń HPV (zarówno w odniesieniu do realizacji szczepień, jak i działań edukacyjnych i innych)?

Pytanie 7. Jakie warunki lokalowe i sprzętowe powinien spełniać ośrodek, w którym będzie prowadzony program?

Pytanie 8. Proszę wskazać mierzalne cele, możliwe do osiągnięcia w okresie realizacji programu profilaktyki zakażeń HPV?

Pytanie 9. Jakie wskaźniki powinny zostać wzięte pod uwagę w celu monitorowania i ewaluacji programu?

Pytanie 10. Czy znane są Panu polskie dane odnoszące się do aktualnego poziomu wyszczepialności p/HPV (jeśli tak, proszę o wskazanie źródeł danych)?

Pytanie 11. Czy znane są Panu doniesienia naukowe dotyczące skuteczności szczepień p/HPV (proszę wskazać np. przeglądy systematyczne, wyniki badań, wytyczne towarzystw naukowych)?

Tabela 24. Zestawienie opinii ekspertów klinicznych

Pytanie	Dr hab. n. med. Andrzej Nowakowski – Kierownik Centralnego Ośrodka Koordynującego Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy [Zal 2]	Dr hab. n. med. Grzegorz Panek – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej dla woj. mazowieckiego [Zal 3]
<p>Pytanie 1</p> <p>Zasadność dalszego prowadzenia PPZ z zakresu profilaktyki zakażeń HPV i optymalny zakres działań w ramach PPZ</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Edukacja personelu POZ 2. Edukacja nauczycieli szkół podstawowych 3. Edukacja rodziców 4. Promocja idei szczepień przeciwko HPV na swoim terenie 5. Współpraca z POZ realizującymi program szczepień w zakresie organizacji „lotnych punktów szczepień w szkołach” 6. Wsparcie szkół w zakresie uzyskiwania zgód rodziców na szczepienie dzieci 	<p>Myślę, że nie ma takiej konieczności, Program taki mogą realizować poradnie pediatryczne, a środki z NFZ.</p>
<p>Pytanie 2</p> <p>Populacja docelowa szczepień p/HPV (inna niż ta, w której szczepienia są obecnie bezpłatne)</p>	<p>Szczepionka dwuwalnetna jest dostępna bezpłatnie w grupie 9-18 rok życia.</p> <p>Szczepionka dziewięciowalenta jest dostępna ze 100% odpłatnością w tej grupie wiekowej poza grupą 12 i 13-latków objętych programem. Część samorządów może zdecydować się na refundację tzw. szczepień wychwytyjących w grupie 14-18 lat z użyciem szczepionki dziewięciowalentnej. Szczepienie osób starszych z refundacją ze środków publicznych jest kontrowersyjne i wymagałoby dokładnej analizy farmakoekonomicznej w polskich warunkach.</p>	<p>Istotnym czynnikiem zwiększającym pokrycie populacji byłoby poszerzenie populacji docelowej o roczniki od 9 do 16 r.ż. a nawet do 18-go roku życia.</p>
<p>Pytanie 3</p> <p>Zasadność realizacji w ramach PPZ jedynie działań z zakresu zwiększania zgłaszalności do szczepień p/HPV</p>	<p>J.w. w zakresie szczepionki 9-walentnej</p> <p>Wszelkie działania, które doprowadzą do zwiększenia odsetka zaszczepienia wśród docelowej kohorty. Wg moich szacunków objęcie docelowych kohort w pierwszym roku realizacji programu (czerwiec 2023 - maj 2024) nie przekroczy 35-40%. Cele wyznaczone przez Narodową Strategię Onkologiczną to 60% w zakresie obu płci. Cel WHO to 90% wśród młodych dziewcząt. Im wyższe objęcie populacji tym lepsze efekty populacyjne w przyszłości.</p>	<p>Tak – zgadzam się.</p>
<p>Pytanie 4</p> <p>Dodatkowe interwencje w ramach PPZ z zakresu profilaktyki zakażeń HPV</p>	<p>J.w.</p>	<p>Wywiad zebrany bezpośrednio przed szczepieniem może wskazywać na możliwość innych patologii narządu rodowego. W przypadku stwierdzenia takowych system powinien zapewnić możliwość szybkiej konsultacji ginekologa dziecięcego.</p>

<p>Pytanie 5</p> <p>Zakres i populacja docelowa i działania edukacyjnych</p>	<ol style="list-style-type: none"> Cały personel wszystkich POZów w danym rejonie – 1) korzyści płynące ze szczepień HPV dla pacjentów 2) logistyka podpisania umów i realizacji programu szczepień. Nauczyciele szkół podstawowych – 1) korzyści płynące ze szczepień przeciwko HPV i bezpieczeństwo 2) jak rozmawiać z rodzicami, aby podpisali zgodę na szczepienie dzieci w szkołach. Lokalni koordynatorzy – w których placówkach jest realizowany program na terenie danej JST oraz jak najłatwiej zapisać się na szczepienie. Rodzice w szkołach/na spotkaniach – 1) korzyści płynące ze szczepień przeciwko HPV i bezpieczeństwo. 	<ol style="list-style-type: none"> Epidemiologia zakażeń w tym HPV. Ryzyko onkologiczne infekcji HPV. Sposoby zapobiegania i zwalczania infekcji HPV. Odpowiedzialność osobista/etyczna za możliwość transmisji wirusa na innych. Wprowadzenie zajęć z zakresu ochrony zdrowia do programu szkół podstawowych to warunek poprawy wiedzy w tej dziedzinie. Ważnym elementem edukacji jest wykształcenie i utrwalanie postaw prozdrowotnych. Czas trwania programów wieloletni. Powinien znaleźć się w programie nauczania podstawowego.
<p>Pytanie 6</p> <p>Kompetencje/wykształcenie personelu realizującego działania w ramach PPZ</p>	<p>Przynajmniej średnie, najlepiej medyczne lub w zakresie zdrowia publicznego.</p>	<p>Wiedza w zakresie profilaktyki zakażeń wirusem HPV, ryzyko onkologiczne infekcji, krzewienia postaw prozdrowotnych. Doświadczenie w edukacji zarówno młodzieży jak i dorosłych.</p>
<p>Pytanie 7</p> <p>Warunki i sprzętowe lokalowe ośrodków, w których realizowane będą PPZ</p>	<p>Dla szczepień – zgodne z odp. przepisami w zakresie gabinetów szczepień.</p> <p>Dla edukacji – zgodne z wymogami dla organizacji spotkań czy szkoleń.</p>	<p>Minimalne wymogi dla punktów szczepień opisane są w stosownej instrukcji Narodowego Programu Szczepień, MZ, NFZ.</p> <p>Podstawowe wymogi sprzętowe to:</p> <ul style="list-style-type: none"> meble biurowe w tym 3 krzesła, szafka zamykana na dokumentację medyczną, telefon, komputer z dostępem do Internetu, drukarka.
<p>Pytanie 8</p> <p>Cele PPZ</p>	<p>Odsetek zaszczepionych wśród docelowej kohorty na danym terenie JST.</p>	<p>Dążenie do pokrycia (wyszczepienia) ponad 70% populacji docelowej.</p>
<p>Pytanie 9</p> <p>Wskaźniki monitorowania i ewaluacji PPZ</p>	<p>Różnica w odsetku zaszczepionej danej populacji na początku i na końcu programu.</p> <p>Porównanie tego samego parametru rok do roku - rok, w którym programu nie było i rok w którym program był realizowany.</p>	<p>% wyszczepialności populacji docelowej.</p>
<p>Pytanie 10</p> <p>Źródła danych w zakresie aktualnego poziomu</p>	<p>Tak – wszystkie szczepienia w programie są rejestrowane w e-karcie szczepień. MZ ma bezpośredni dostęp do tych danych.</p>	<p>Doniesienia są skromne i dotyczą realizacji programów szczepień p/HPV realizowanych przez lokalne samorzady. Wczesna ocena wyszczepialności populacji docelowej programu zainicjowanego</p>

wyszczepialności p/HPV w Polsce	Publikowałem dane na ten temat na dzień 15 listopada 2023. Nowakowski A. Cervical cancer – a preventable (?) disease in Poland. Ginekol Pol. 2023;94(12):947-949. doi: 10.5603/gpl.98540. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38099662.	w czerwcu 2023 r. wskazuje na niski odsetek zaszczepionych, nieprzekraczający 16-17%.
Pytanie 11 Doniesienia naukowe dot. skuteczności szczepień p/HPV	Setki publikacji w bazach danych dostępnych dla AOTMiT.	W populacji zaszczepionej stwierdzono redukcje zachorowań na patologie przednowotworowe i nowotworowe związane z infekcją HPV o 90-100%. Dane te oparte są o wyniki następujących badań: 1. FUTURE 2. NCT00090285 3. Danish Study 4. Scandinavian Study Vaccines 2022,10,256. Kurosawa M i wsp.

7. Analiza kliniczna

7.1. Metodologia wyszukiwania dowodów naukowych

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

W opracowaniu uwzględniono dowody naukowe opublikowane w latach 2019-2024. Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline (via PubMed), Embase (via OVID) oraz Cochrane Library, a także przeprowadzono wyszukiwanie w następujących źródłach: *Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników PTGip/Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy – PTKiPSM; Polskie Towarzystwo Pediatryczne – PTP; Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej – PTMR; Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej – PTGO; Joint Committee on Vaccination and Immunization – JCVI; National Cancer Institute – NCI; Centre for Disease Prevention and Control – CDC; European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC; European Cancer Organisation – ECO; American Cancer Society – ACS; New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists – RANZCOG; Haute Autorite de Sante – HAS; American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG; Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP; Health Council of the Netherland – HCN; European Society of Gynecologic Oncology – ESGO; European Federation for Colposcopy –EFC; der Gemeinsame Bundesausschuss – G-BA; National Center for Immunization Research & Surveillance – NCISR; Australian Government Department of Health – AGDoH; Health Information and Quality Authority – HIQA; Advisory Committee Statement and National Advisory Committee on Immunization – ACSt NACI; American Society of Clinical Oncology – ASCO; World Health Organization – WHO; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – AWMF; Canadian Immunization Committee – CIC; Royal College of Physicians of Ireland – RCPI; National Immunization Advisory Committee – NIAC; American Academy of Family Physicians – AAFP.*

Przyjęto następujące kryteria włączenia do niniejszego raportu:

Populacja (P)	Ogólna
Interwencja (I)	Szczepienia p/HPV, edukacja, profilaktyka
Komparator (C)	Nie ograniczono
Efekty zdrowotne (O)	Nie ograniczono
Rodzaj badań (S)	Przeglądy systematyczne, metaanalizy
Ograniczenia	Publikacje z lat 2019-2024

Do analizy włączono łącznie 55 publikacji oraz 2 opinie ekspertów klinicznych:

- 1 przegląd parasolowy (Tran 2022);
- 7 przeglądów systematycznych (Wang 2023, Akumbom 2022, Kurosawa 2022, Rani 2022, Nielsen 2021, Linertova 2021, Mahumud 2020);
- 16 metaanaliz (Kim 2023, Chandeying 2023, Lin 2023, Boender 2022, Ampofo 2022, Huang 2022, Sabeena 2021, Zhang 2021, Mavundza 2021, Oh 2021, Abdullahi 2020, Rosillon 2020, Bergman 2019, Drolet 2019, García-Perdomo 2019, Rodriguez 2019);
- 31 rekomendacji (PTKiPSM 2023, AGDoH 2023, JCVI 2023, RCPI/NIAC 2023, PTGP/PTP/PTMR/PTGO/PTW/PTKiPSM 2022, HCN 2022, WHO 2022, AAFP 2021, AWMF 2021, NCI 2021, CDC 2021, ZZSO 2020, ACS 2020, ACOG 2020, ECDC 2020, ECO 2020, HAS 2020, ACIP 2019, ESGO/EFC 2019, HAS 2019, HCN 2019, RANZCOG 2019, G-BA 2018, HIQA 2018, NCISR 2018, ACSt/NACI 2017, ASCO 2017, HAS 2017, PHAC 2017, ASCO 2016, CIC 2014).

7.2. Ocena jakości włączonych badań wtórnych

Jakość włączonych do analizy badań wtórnych została oceniona poprzez weryfikację kluczowych domen narzędzia do krytycznej oceny przeglądów systematycznych AMSTAR2. Zastosowane narzędzie pozwala wyselekcjonować publikacje o najwyższej jakości. Aby uzyskać najwyższą ocenę, publikacja musi uzyskać pozytywne odpowiedzi na wszystkie pytania. Już jedno uchybienie w domenie krytycznej skutkuje obniżeniem oceny przeglądu systematycznego do wartości „niska”, dwa i więcej uchybień obniża ocenę do wartości „krytycznie niska”.

Przeglądy systematyczne włączone do raportu otrzymały następujące oceny:

- wysoka – Abdullahi 2020, Bergman 2019;
- niska – Chandeyng 2023, Ampofo 2022, Boender 2022, Huang 2022, Mavundza 2021, Nielsen 2021;
- krytycznie niska – Kim 2023, Lin 2023, Wang 2023, Akumbom 2022, Kurosawa 2022, Rani 2022, Tran 2022, Linertova 2021, Oh 2021, Sabena 2021, Zhang 2021, Mahumud 2020, Rosillon 2020, Drolet 2019, Garcia-Perdomo 2019, Rodriguez 2019.

Szczegółowe wyniki i odpowiedzi na pytania domeny krytycznej narzędzia AMSTAR2 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25. Ocena przeglądów systematycznych narzędziem AMSTAR2

Publikacja	Pytanie 2	Pytanie 4	Pytanie 7	Pytanie 9	Pytanie 11	Pytanie 13	Pytanie 15	Ocena
Meta. Chandeyng 2023	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Niska
Meta. Kim 2023	Częściowo tak	Częściowo tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Krytycznie niska
Meta. Lin 2023	Tak	Częściowo tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Krytycznie niska
Przeg. Syst. Wang 2023	Nie	Częściowo Tak	Nie	Nie	–	Nie	–	Krytycznie niska
Przeg. Syst. Akumbom 2022	Nie	Częściowo Tak	Nie	Nie	–	Nie	–	Krytycznie niska
Meta. Ampofo 2022	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Niska
Meta. Boender 2022	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Wysoka
Meta. Huang 2022	Nie	Częściowo tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Krytycznie niska
Przeg. Syst. Kurosawa 2022	Nie	Częściowo Tak	Nie	Nie	–	Nie	–	Krytycznie niska
Przeg. Syst. Tran 2022	Częściowo Tak	Częściowo Tak	Częściowo tak	Nie	–	Nie	–	Krytycznie niska
Przeg. Syst. Rani 2022	Częściowo Tak	Nie	Nie	Tak	–	Tak	–	Krytycznie niska
Przeg. Syst. Linertova 2021	Częściowo Tak	Częściowo Tak	Nie	Nie	–	Nie	–	Krytycznie niska
Meta. Mavundza 2021	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Niska
Przeg. Syst. Nielsen 2021	Częściowo Tak	Częściowo Tak	Nie	Tak	–	Tak	–	Niska
Meta. Oh 2021	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Krytycznie niska

Publikacja	Pytanie 2	Pytanie 4	Pytanie 7	Pytanie 9	Pytanie 11	Pytanie 13	Pytanie 15	Ocena
Meta. Sabeena 2021	Nie	Częściowo tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Krytycznie niska
Meta. Zhang 2021	Nie	Częściowo tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Krytycznie niska
Meta. Abdullahi 2020	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Wysoka
Meta. Rosillon 2020	Nie	Częściowo tak	Nie	Częściowo tak	Tak	Tak	Nie	Krytycznie niska
Meta. Bergman 2019	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Wysoka
Meta. Drolet 2019	Nie	Częściowo tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Krytycznie niska
Meta. García-Perdomo 2019	Częściowo tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Krytycznie niska
Przeg. Syst. Mahumud 2021	Nie	Częściowo Tak	Nie	Nie	–	Nie	–	Krytycznie niska
Meta. Rodriguez 2019	Nie	Częściowo tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Krytycznie niska

Domeny krytyczne: pytanie 2 – przygotowanie protokołu przed wykonaniem przeglądu systematycznego; pytanie 4 – wszechstronna strategia wyszukiwania; pytanie 7 – lista publikacji wykluczonych na podstawie analizy pełnego tekstu; pytanie 9 – zastosowanie odpowiedniej metody oceny błędu systematycznego; pytanie 11 – dobór właściwej metody dla przeprowadzenia metaanalizy; pytanie 13 – uwzględnienie indywidualnych ocen ryzyka błędu systematycznego uwzględnionych badań; pytanie 15 – uwzględnienie obecności błędu systematycznego publikacji i omówienie jego wpływ na wyniki.

7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

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

Zgodnie z metodologią przedstawioną w rozdziale 7.1. do analizy włączono n=24 doniesień naukowych (doniesienia włączone ze strategii wyszukiwania n=24).

7.3.1. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy skuteczności

Do niniejszego opracowania włączono 16 publikacji oceniających skuteczność szczepień p/HPV oraz interwencji mających na celu zwiększenie zgłaszalności do szczepień p/HPV.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniły następujące dowody naukowe:

Efektywność szczepień p/HPV (str. 108)

- 1 metaanaliza sieciowa (Kim 2023) (w tym 10 RCT), w ramach której dokonano zestawienia i porównano skuteczność szczepień p/HPV w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV;
- 1 metaanaliza sieciowa (Lin 2023) (w tym 11 RCT), porównująca skuteczność szczepień p/HPV w zakresie zapobiegania uporczywym infekcjom specyficznym dla danego genotypu HPV oraz zapobiegania występowania CIN2+ związanego z HPV 16 i HPV 18;
- 1 przegląd systematyczny (Kurosawa 2022) (w tym 36 RCT), oceniający długoterminową skuteczność szczepień ochronnych p/HPV w oparciu o dostępne badania kliniczne i tzw. *real-world data*;
- 1 przegląd systematyczny (Nielsen 2021) (w tym 9 badań obserwacyjnych), w którym dokonano poprzez zestawienie dowodów analizę i porównanie obecnie dostępnych danych w zakresie wpływu szczepień p/HPV na zakażenia zlokalizowane w obrębie jamy ustnej i części ustno-gardłowej;
- 1 metaanaliza (Sabeena 2021) (w tym 14 badań obserwacyjnych), oceniająca częstość występowania zakażeń poszczególnych genotypów szczepionkowych HPV u kobiet, które zostały zaszczepione p/HPV;
- 1 metaanaliza (Zhang 2021) (w tym 5 RCT), w której oceniano skuteczność szczepień p/HPV w zakresie zapobiegania infekcjom HPV w obrębie jamy ustnej, odbytu i szyjki macicy;
- 1 metaanaliza (Bergman 2019) (w tym 20 RCT), w ramach której dokonano oceny skuteczności, immunogenności i szkód związanych z zastosowaniem różnych schematów dawkowania i typów szczepionek p/HPV u kobiet i mężczyzn;
- 1 metaanaliza (Drolet 2019) (w tym 65 badań obserwacyjnych), w której dokonano oceny wpływu realizacji programów szczepień p/HPV wśród dziewcząt, na występowanie zakażeń HPV, kłykcin kończystych i zmian CIN2+ w populacji kobiet między 15 a 39 r.ż. oraz kłykcin kończystych w populacji mężczyzn między 15-39 r.ż. w perspektywie 1-4 lat i 5-8 lat od wdrożenia tych programów;
- 1 metaanaliza (García-Perdomo 2019) (w tym 29 RCT), określająca efektywność i szkody wynikające z realizacji szczepień p/HPV, wśród pacjentów z jakąkolwiek historią aktywności seksualnej, w celu zapobiegania rozpowszechnianiu się zakażeń HPV.

Interwencje nacelowane na zwiększenie zgłaszalności do szczepień p/HPV (str. 129)

- 1 metaanaliza (Chandeying 2023) (w tym 34 RCT), w której oceniano wpływ edukacji z użyciem technologii cyfrowych na realizację szczepień p/HPV w populacji osób między 9 a 26 r.ż.;
- 1 metaanaliza (Ampofo 2022) (w tym 13 RCT), w ramach której przeprowadzono ocenę skuteczności realizowanych w szkołach działań edukacyjnych dotyczących profilaktyki raka szyjki macicy w zakresie podnoszenia poziomu wiedzy, a także zmian przekonań i zachowań odnośnie szczepień p/HPV;
- 1 przegląd systematyczny (Rani 2022), (w tym 30 badań obserwacyjnych), w którym przeanalizowano efektywność poszczególnych form edukacji w zakresie zwiększania prawdopodobieństwa zaszczepienia się p/HPV.
- 2 metaanalizy (Mavundza 2021, Abdullahi 2020) (w tym 40 RCT, 4 badania bez randomizacji i 3 badania przed i po z grupą kontrolną, 4 randomizowane badania z zastosowaniem klasteryzacji), w których oceniano skuteczność różnego rodzaju interwencji edukacyjnych skierowanych do odbiorców szczepień i/lub ich rodziców oraz do personelu medycznego w zakresie zwiększania poziomu wyszczepialności p/HPV;

- 1 metaanaliza (Oh 2021) (w tym 59 badań obserwacyjnych), w ramach której przeprowadzono ocenę związku między sposobami komunikacji personelu medycznego z pacjentami i/lub ich rodzicami/opiekunami na zgłaszalność do szczepień p/HPV;
- 1 metaanaliza (Rodriguez 2019) (w tym 14 RCT, 13 badań kohortowych i 3 badania quasi-eksperymentalne), w której dokonano oceny efektywności strategii ukierunkowanych na zwiększanie zgłaszalności do szczepień p/HPV.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę oraz wyniki odnalezionych badań.

Tabela 26. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy w zakresie profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
Efektywność szczepień p/HPV				
<p>Kim 2023¹⁴¹</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Korea Disease Control and Prevention Agency</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą (sieciową).</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 10 (12 publikacji).</p> <p>Cel badania: zestawienie danych i porównanie skuteczności dostępnych szczepień p/HPV w zapobieganiu zakażeniom HPV.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 07.03.2022 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w wieku 15-26 lat oraz mężczyźni w wieku 16-26 lat. <p><u>Liczebność populacji:</u> nie określono.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienie p/HPV (2vHPV, 4vHPV lub 9vHPV). <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> placebo, szczepienie p/WZW A, porównanie między szczepionkami p/HPV. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność szczepień definiowana jako zapobieganie uporczywym zakażeniom specyficznym dla danego genotypu HPV. 	<p>Okres obserwacji we włączonych badaniach wahał się od 6 do 12 miesięcy.</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki w oparciu o metaanalizę parami.</p> <p>Szczepienie 2vHPV w porównaniu do placebo</p> <p><u>Skuteczność szczepień (w zależności od genotypu) (4 RCT; N=nie określono) (Tabela 27)</u></p> <p><i>Kobiety seronegatywne wobec HPV</i></p> <p>Uzyskano istotne statystycznie wyniki w przypadku genotypów 16, 18, 31 i 33.</p> <p>Autorzy stwierdzili także, że istotnie statystycznie zmniejszyło się ryzyko zakażenia HPV33 w przypadku zastosowania 2vHPV, ale nie w przypadku podania 4vHPV.</p> <p><i>Kobiety ogółem</i></p> <p>Uzyskano istotne statystycznie wyniki w przypadku genotypów 16, 18 oraz 31.</p> <p>Analiza porównawcza wykazała również, że ryzyko zakażenia HPV18 jest istotnie statystycznie</p>	<p>Podanie szczepionki 2vHPV kobietom, które nie posiadają przeciwciał p/HPV wpływa istotnie statystycznie na zmniejszenie prawdopodobieństwa infekcji HPV genotypami: 16, 18, 31 i 33 (odpowiednio o 88, 87, 77 i 32%). W przypadku analizy dla populacji kobiet ogółem wskazano natomiast, że szczepienie 2-walentną szczepionką p/HPV istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zakażenia genotypami 16, 18 i 31, odpowiednio o 95, 88 i 85%.</p> <p>Metaanaliza sieciowa wykazała wysoką skuteczność szczepionki 9vHPV w zapobieganiu zakażeniom HPV genotypami 16, 18, 31, 33, 52 i 58 wykazując istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zakażenia tymi genotypami względem placebo o odpowiednio 98, 91, 92, 99, 98 i 93%.</p> <p>Wniosek autorów</p> <p>Wyniki metaanalizy podkreślają zwiększoną skuteczność w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV w przypadku 9vHPV w porównaniu ze 2vHPV lub 4vHPV, w szczególności wobec genotypów, które nie są</p>

¹⁴¹ Kim J., Choe Y.J., Park J. et al. (2023). Comparative Effects of Bivalent, Quadrivalent, and Nonavalent Human Papillomavirus Vaccines in The Prevention of Genotype-Specific Infection: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Infect. Chemother.

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p>mniejsze w przypadku zastosowania 2vHPV, ale nie w przypadku podania 4vHPV.</p> <p>Szczepienia p/HPV ogółem</p> <p>Poniżej przedstawiono opisowo wyniki i wnioski w oparciu o metaanalizę sieciową (wnioskowanie bayesowskie), zawierające porównania pomiędzy szczepionkami p/HPV oraz pomiędzy szczepionkami p/HPV a placebo.</p> <p><i>Porównanie między szczepionkami</i></p> <p><u>Skuteczność szczepień (w zależności od genotypu)</u></p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką 2vHPV a 4vHPV.</p> <p>Szczepienie 9vHPV istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zakażeń HPV w przypadku genotypów HPV 31, 33, 52 i 58 w porównaniu do 2vHPV i 4vHPV.</p> <p>Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami w kontekście zapobiegania zakażeniom HPV genotypami 16 i 18.</p> <p><i>Porównanie szczepień z placebo</i></p> <p><u>Skuteczność szczepień (w zależności od genotypu)</u></p> <p>(</p>	<p>zawarte w tych dwóch szczepionkach. Wynik ten potwierdza zwiększoną korzyść dla zdrowia publicznego.</p>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników																											
			<p>Tabela 28)</p> <p>Wskazano, że w porównaniu do placebo, 9vHPV charakteryzowała się lepszym działaniem ochronnym przeciwko zakażeniom HPV genotypami 31, 33, 52 i 58. Szczepionka 9vHPV ma większy potencjał ochronny niż 2vHPV i 4vHPV.</p> <p>Stwierdzono także ochronę krzyżową 2vHPV i 4vHPV wobec zakażeń wywołanych przez HPV31.</p> <p>We wszystkich analizowanych szczepionkach nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zakażenia HPV45.</p>																												
<p>Tabela 27. Skuteczność 2-walentnej szczepionki w zakresie zapobiegania zakażeniom specyficznym dla genotypu HPV w populacji kobiet (metaanaliza parami)</p>																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="501 874 763 979">Genotyp HPV</th> <th data-bbox="763 874 1417 922">Kobiety nieposiadające przeciwciał p/HPV (4 RCT)</th> <th data-bbox="1417 874 2078 922">Populacja kobiet ogółem (2 RCT)</th> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="501 922 2078 979">Występowanie infekcji HPV – wynik RR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="501 979 763 1027">16</td> <td data-bbox="763 979 1417 1027">0,12 (0,09; 0,17)</td> <td data-bbox="1417 979 2078 1027">0,05 (0,01; 0,18)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1027 763 1075">18</td> <td data-bbox="763 1027 1417 1075">0,13 (0,09; 0,18)</td> <td data-bbox="1417 1027 2078 1075">0,12 (0,03; 0,46)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1075 763 1123">31</td> <td data-bbox="763 1075 1417 1123">0,23 (0,18; 0,31)</td> <td data-bbox="1417 1075 2078 1123">0,15 (0,04; 0,50)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1123 763 1171">33</td> <td data-bbox="763 1123 1417 1171">0,58 (0,43; 0,77)</td> <td data-bbox="1417 1123 2078 1171">1,09 (0,48; 2,47)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1171 763 1219">45</td> <td data-bbox="763 1171 1417 1219">0,71 (0,08; 6,31)</td> <td data-bbox="1417 1171 2078 1219">1,17 (0,39; 3,48)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1219 763 1267">52</td> <td data-bbox="763 1219 1417 1267">0,95 (0,82; 1,11)</td> <td data-bbox="1417 1219 2078 1267">1,29 (0,96; 1,74)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1267 763 1334">58</td> <td data-bbox="763 1267 1417 1334">1,14 (0,91; 1,42)</td> <td data-bbox="1417 1267 2078 1334">0,86 (0,47; 1,59)</td> </tr> </tbody> </table>					Genotyp HPV	Kobiety nieposiadające przeciwciał p/HPV (4 RCT)	Populacja kobiet ogółem (2 RCT)	Występowanie infekcji HPV – wynik RR (95%CI)			16	0,12 (0,09; 0,17)	0,05 (0,01; 0,18)	18	0,13 (0,09; 0,18)	0,12 (0,03; 0,46)	31	0,23 (0,18; 0,31)	0,15 (0,04; 0,50)	33	0,58 (0,43; 0,77)	1,09 (0,48; 2,47)	45	0,71 (0,08; 6,31)	1,17 (0,39; 3,48)	52	0,95 (0,82; 1,11)	1,29 (0,96; 1,74)	58	1,14 (0,91; 1,42)	0,86 (0,47; 1,59)
Genotyp HPV	Kobiety nieposiadające przeciwciał p/HPV (4 RCT)	Populacja kobiet ogółem (2 RCT)																													
Występowanie infekcji HPV – wynik RR (95%CI)																															
16	0,12 (0,09; 0,17)	0,05 (0,01; 0,18)																													
18	0,13 (0,09; 0,18)	0,12 (0,03; 0,46)																													
31	0,23 (0,18; 0,31)	0,15 (0,04; 0,50)																													
33	0,58 (0,43; 0,77)	1,09 (0,48; 2,47)																													
45	0,71 (0,08; 6,31)	1,17 (0,39; 3,48)																													
52	0,95 (0,82; 1,11)	1,29 (0,96; 1,74)																													
58	1,14 (0,91; 1,42)	0,86 (0,47; 1,59)																													
<p>Wyniki wytłuszczonym drukiem wskazują na istotność statystyczną</p>																															

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników																																				
<p>Tabela 28. Skuteczność szczepień p/HPV w zakresie zapobiegania zakażeniom specyficznym dla genotypu HPV w populacji seronegatywnych kobiet wobec HPV, w porównaniu do placebo (metaanaliza sieciowa)</p>																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="504 395 694 496">Genotyp</th> <th data-bbox="694 395 1178 443">2vHPV</th> <th data-bbox="1178 395 1626 443">4vHPV</th> <th data-bbox="1626 395 2067 443">9vHPV</th> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="694 443 2067 496">Występowanie infekcji HPV – wynik RR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="504 496 694 544">16</td> <td data-bbox="694 496 1178 544">0,12 (0,09; 0,17)</td> <td data-bbox="1178 496 1626 544">0,05 (0,01; 0,24)</td> <td data-bbox="1626 496 2067 544">0,02 (0,00; 0,13)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 544 694 592">18</td> <td data-bbox="694 544 1178 592">0,16 (0,10; 0,26)</td> <td data-bbox="1178 544 1626 592">0,11 (0,02; 0,62)</td> <td data-bbox="1626 544 2067 592">0,09 (0,01; 0,63)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 592 694 639">31</td> <td data-bbox="694 592 1178 639">0,23 (0,18; 0,31)</td> <td data-bbox="1178 592 1626 639">0,54 (0,35; 0,83)</td> <td data-bbox="1626 592 2067 639">0,02 (0,01; 0,05)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 639 694 687">33</td> <td data-bbox="694 639 1178 687">0,58 (0,43; 0,77)</td> <td data-bbox="1178 639 1626 687">0,71 (0,37; 1,37)</td> <td data-bbox="1626 639 2067 687">0,01 (0,00; 0,06)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 687 694 735">45</td> <td data-bbox="694 687 1178 735">0,71 (0,08; 6,31)</td> <td data-bbox="1178 687 1626 735">0,92 (0,05; 17,22)</td> <td data-bbox="1626 687 2067 735">0,02 (0,00; 1,57)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 735 694 783">52</td> <td data-bbox="694 735 1178 783">0,95 (0,82; 1,11)</td> <td data-bbox="1178 735 1626 783">0,82 (0,56; 1,19)</td> <td data-bbox="1626 735 2067 783">0,02 (0,01; 0,04)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 783 694 831">58</td> <td data-bbox="694 783 1178 831">0,14 (0,91; 1,42)</td> <td data-bbox="1178 783 1626 831">0,94 (0,60; 1,48)</td> <td data-bbox="1626 783 2067 831">0,07 (0,03; 0,16)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="504 853 1135 882">Wyniki wytłuszczonym drukiem wskazują na istotność statystyczną</p>					Genotyp	2vHPV	4vHPV	9vHPV	Występowanie infekcji HPV – wynik RR (95%CI)				16	0,12 (0,09; 0,17)	0,05 (0,01; 0,24)	0,02 (0,00; 0,13)	18	0,16 (0,10; 0,26)	0,11 (0,02; 0,62)	0,09 (0,01; 0,63)	31	0,23 (0,18; 0,31)	0,54 (0,35; 0,83)	0,02 (0,01; 0,05)	33	0,58 (0,43; 0,77)	0,71 (0,37; 1,37)	0,01 (0,00; 0,06)	45	0,71 (0,08; 6,31)	0,92 (0,05; 17,22)	0,02 (0,00; 1,57)	52	0,95 (0,82; 1,11)	0,82 (0,56; 1,19)	0,02 (0,01; 0,04)	58	0,14 (0,91; 1,42)	0,94 (0,60; 1,48)	0,07 (0,03; 0,16)
Genotyp	2vHPV	4vHPV	9vHPV																																					
Występowanie infekcji HPV – wynik RR (95%CI)																																								
16	0,12 (0,09; 0,17)	0,05 (0,01; 0,24)	0,02 (0,00; 0,13)																																					
18	0,16 (0,10; 0,26)	0,11 (0,02; 0,62)	0,09 (0,01; 0,63)																																					
31	0,23 (0,18; 0,31)	0,54 (0,35; 0,83)	0,02 (0,01; 0,05)																																					
33	0,58 (0,43; 0,77)	0,71 (0,37; 1,37)	0,01 (0,00; 0,06)																																					
45	0,71 (0,08; 6,31)	0,92 (0,05; 17,22)	0,02 (0,00; 1,57)																																					
52	0,95 (0,82; 1,11)	0,82 (0,56; 1,19)	0,02 (0,01; 0,04)																																					
58	0,14 (0,91; 1,42)	0,94 (0,60; 1,48)	0,07 (0,03; 0,16)																																					
<p>Lin 2023¹⁴²</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Chinese National Natural Fund</p> <p>Science Technology Demonstration Project for Emerging Infectious Diseases Control and Prevention</p> <p>Jiangsu Provincial Six Talent Peak</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą (sieciową).</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 11 (badania międzynarodowe).</p> <p>Cel badania: porównanie skuteczności szczepień p/HPV.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 10.11.2022 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdrowe kobiety w wieku 15-26 lat. <p><u>Liczebność populacji:</u> 58 881</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienie p/HPV (preparatem 2vHPV 4vHPV lub 9vHPV). <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> placebo, 	<p>Okres obserwacji we włączonych badaniach wahał się od roku do 7 lat.</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki w oparciu o metaanalizę parami.</p> <p>Szczepienie 2vHPV w porównaniu do placebo</p> <p><u>Skuteczność szczepień (w zależności od genotypu) (6 RCT; N=nie określono) (Tabela 29)</u></p> <p>Metaanaliza parami wykazała istotną statystycznie skuteczność</p>	<p>W ramach metaanalizy parami (w porównaniu do placebo), podanie szczepionki 2vHPV wpływa istotnie statystycznie na zmniejszone prawdopodobieństwo infekcji HPV genotypami: 16, 18, 31 i 33 i 45 (odpowiednio o 93, 93, 71, 34 i 68%). Wyniki wskazują na ochronę krzyżową 2vHPV wobec HPV 31, 33 i 45. Ponadto, zastosowanie 2-walentnej szczepionki p/HPV zmniejsza ryzyko wystąpienia CIN2+ związanych z infekcją HPV 16</p>																																				

¹⁴² Lin R., Jin H., Fu X. (2023). Comparative efficacy of human papillomavirus vaccines: systematic review and network meta-analysis. Expert. Rev. Vaccines. 22(1): 1168-1178

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
<p><i>Southeast University Novel Coronavirus Research</i></p> <p><i>Jiangsu Provincial Key Medical Discipline</i></p>		<ul style="list-style-type: none"> • szczepienie p/WZW A, • porównanie między szczepionkami p/HPV. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność szczepień definiowana jako zapobieganie uporczywym infekcjom specyficznym dla danego genotypu HPV, • wystąpienie CIN2+ związane z zakażeniem HPV16 lub HPV18. 	<p>w zapobieganiu uporczywym infekcjom HPV genotypami 16, 18, 31, 33 i 45 w przypadku zastosowania 2-walentnej szczepionki p/HPV.</p> <p><u>Wystąpienie CIN2+ (Tabela 29)</u></p> <p>Metaanaliza parami wskazała, że zastosowanie 2vHPV wpływa istotnie statystycznie na zmniejszenie ryzyka wystąpienia CIN2+ związanych z zakażeniem zarówno HPV16 (5 RCT), jak i HPV18 (2 RCT) (N=nie określono)</p> <p>Szczepienie 9vHPV w porównaniu do 4vHPV</p> <p><u>Skuteczność szczepień (w zależności od genotypu) (1 RCT; N=nie określono) (Tabela 29)</u></p> <p>Wykazano istotną statystycznie zwiększoną skuteczność 9vHPV, w porównaniu do 4vHPV, w zakresie zapobiegania uporczywym infekcjom HPV genotypami zawartymi w 9vHPV. Wyjątek stanowi zakażenie HPV18, gdzie nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w skuteczności pomiędzy tymi szczepionkami.</p> <p><u>Wystąpienie CIN2+ (1 RCT; N=nie określono) (Tabela 29)</u></p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności 9vHPV, w porównaniu do 4vHPV,</p>	<p>i HPV 18, odpowiednio o 94 i 92%.</p> <p>W przypadku porównania 9vHPV z 4vHPV, wykazano istotne statystycznie zwiększenie skuteczności zapobiegania uporczywym zakażeniom związanym z HPV 16 oraz HPV 31, 33, 45, 52 i 58 – co potwierdza skuteczność 9vHPV dzięki odpowiadającym antygenom zawartym w tej szczepionce. Nie wykazano natomiast różnicy dla HPV 18.</p> <p>Z kolei w metaanalizie sieciowej stwierdzono istotny statystycznie wpływ 2vHPV (w porównaniu do placebo) na zmniejszenie ryzyka wystąpienia uporczywego zakażenia HPV 16 i 18, a także infekcji spowodowanej zakażeniem HPV 31, 33 i 45 (ochrona krzyżowa). Ponadto, skuteczność 9vHPV w tym zakresie wahała się od 95% (dla HPV 58) do 99% (dla HPV 31).</p> <p>Metaanaliza sieciowa wykazała istotną statystycznie wyższą skuteczność 9vHPV, w porównaniu do 2vHPV i 4vHPV, w kontekście zapobiegania uporczywym zakażeniom HPV genotypami HPV 31, 33, 45, 52 i 58 (p<0,05).</p> <p>Metaanaliza sieciowa: w porównaniu do placebo, zarówno 2vHPV, jak i 9vHPV, nie wpływają na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia</p>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p>w kontekście zapobiegania występowania CIN2+ związanych z zakażeniem HPV18.</p> <p>Szczepienia p/HPV ogółem</p> <p>Poniżej przedstawiono opisowo wyniki i wnioski w oparciu o metaanalizę sieciową, zawierającą porównania pomiędzy szczepionkami p/HPV oraz pomiędzy szczepionkami p/HPV a placebo.</p> <p><u>Skuteczność szczepień (wystąpienie uporczywych zakażeń HPV16 i HPV18) (10 RCT; n=nie określono)</u></p> <p><i>Porównanie szczepień z placebo</i></p> <p><i>2vHPV</i></p> <p>HPV16 – RR=0,07 [95%CI: (0,05; 0,10)] wynik istotny statystycznie</p> <p>HPV18 – RR=0,07 [95%CI: (0,04; 0,12)] wynik istotny statystycznie</p> <p><i>9vHPV</i></p> <p>HPV16 – RR=0,03 [95%CI: (0,01; 0,08)] wynik istotny statystycznie</p> <p>HPV18 – RR=0,04 [95%CI: (0,01; 0,20)] wynik istotny statystycznie</p> <p><i>Porównanie między szczepionkami</i></p>	<p>CIN2+ związanych z infekcją HPV18.</p> <p>Wnioski autorów</p> <p>Analizowane szczepienia przeciwko HPV charakteryzuje znaczna skuteczność wobec genotypom HPV zawartym w poszczególnych szczepionkach. Ponadto, 2vHPV charakteryzuje się także skuteczną ochroną krzyżową wobec HPV 31,33 i 45.</p>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami ($p > 0,05$).</p> <p><u>Skuteczność szczepień (uporczywe zakażenie HPV31, 33, 45, 52, 58)</u> (9 RCT; N=nie określono)</p> <p><i>Porównanie szczepień z placebo</i></p> <p><i>2vHPV</i></p> <p>HPV31 – RR=0,30 [95%CI: (0,22; 0,42)] wynik istotny statystycznie</p> <p>HPV33 – RR=0,64 [95%CI: (0,42; 0,98)] wynik istotny statystycznie</p> <p>HPV45 – RR=0,32 [95%CI: (0,19; 0,53)] wynik istotny statystycznie</p> <p><i>9vHPV</i></p> <p>Skuteczność 9vHPV wahała się od 95% (dla HPV58) do 99% (dla HPV31).</p> <p><i>Porównanie między szczepionkami</i></p> <p>Wykazano istotną statystycznie zwiększoną skuteczność 9vHPV, w porównaniu do 2vHPV i 4vHPV, w kontekście zapobiegania uporczywym zakażeniom HPV genotypami HPV31, 33, 45, 52 i 58 ($p < 0,05$).</p> <p><u>Wystąpienie CIN2+ (związanych z infekcją HPV16 i HPV18)</u> (9 RCT; N=nie określono)</p>	

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników																																												
			<p><i>Porównanie szczepień z placebo</i></p> <p><i>2vHPV</i></p> <p>HPV16 – RR=0,06 [95%CI: (0,02; 0,19)] wynik istotny statystycznie</p> <p>HPV18 – RR=0,26 [95%CI: (0,06; 1,19)] wynik nieistotny statystycznie</p> <p><i>9vHPV</i></p> <p>HPV16 – RR=0,01 [95%CI: (0,00; 0,80)] wynik istotny statystycznie</p> <p>HPV18 – RR=0,08 [95%CI: (0,00; 5,85)] wynik nieistotny statystycznie</p> <p><i>Porównanie między szczepionkami</i></p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami (p>0,05).</p>																																													
<p>Tabela 29. Skuteczność szczepień p/HPV w zapobieganiu uporczywych zakażeń HPV oraz występowania CIN2+</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Punkt końcowy</th> <th>2vHPV vs placebo</th> <th>4vHPV vs placebo</th> <th>9vHPV vs 4vHPV</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">Wynik RR (95%CI) [N badań]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="7">Występowanie uporczywych zakażeń</td> <td>HPV16</td> <td>0,07 (0,05; 0,09) [6 RCT]</td> <td>0,07 (0,05; 0,09) [1 RCT]</td> <td>0,60 (0,41; 0,86)</td> </tr> <tr> <td>HPV18</td> <td>0,07 (0,04; 0,12) [6 RCT]</td> <td>0,04 (0,01; 0,17) [1 RCT]</td> <td>0,92 (0,39; 2,16)</td> </tr> <tr> <td>HPV31</td> <td>0,29 (0,23; 0,37) [5 RCT]</td> <td>0,54 (0,35; 0,83) [1 RCT]</td> <td>0,05 (0,03; 0,10)</td> </tr> <tr> <td>HPV33</td> <td>0,66 (0,49; 0,88) [5 RCT]</td> <td>0,71 (0,37; 1,37) [1 RCT]</td> <td>0,01 (0,00; 0,06) [1 RCT]</td> </tr> <tr> <td>HPV45</td> <td>0,32 (0,20; 0,50) [5 RCT]</td> <td>0,92 (0,53; 1,59) [1 RCT]</td> <td>0,03 (0,02; 0,08) [1 RCT]</td> </tr> <tr> <td>HPV52</td> <td>0,90 (0,67; 1,04) [5 RCT]</td> <td>0,82 (0,57; 1,17) [1 RCT]</td> <td>0,03 (0,02; 0,05) [1 RCT]</td> </tr> <tr> <td>HPV58</td> <td>1,0 (0,83; 1,22) [5 RCT]</td> <td>0,94 (0,60; 1,48) [1 RCT]</td> <td>0,05 (0,03; 0,09) [1 RCT]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>HPV16</td> <td>0,06 (0,02; 0,19) [5 RCT]</td> <td>0,01 (0,00; 0,10) [1 RCT]</td> <td>–</td> </tr> </tbody> </table>					Punkt końcowy		2vHPV vs placebo	4vHPV vs placebo	9vHPV vs 4vHPV			Wynik RR (95%CI) [N badań]			Występowanie uporczywych zakażeń	HPV16	0,07 (0,05; 0,09) [6 RCT]	0,07 (0,05; 0,09) [1 RCT]	0,60 (0,41; 0,86)	HPV18	0,07 (0,04; 0,12) [6 RCT]	0,04 (0,01; 0,17) [1 RCT]	0,92 (0,39; 2,16)	HPV31	0,29 (0,23; 0,37) [5 RCT]	0,54 (0,35; 0,83) [1 RCT]	0,05 (0,03; 0,10)	HPV33	0,66 (0,49; 0,88) [5 RCT]	0,71 (0,37; 1,37) [1 RCT]	0,01 (0,00; 0,06) [1 RCT]	HPV45	0,32 (0,20; 0,50) [5 RCT]	0,92 (0,53; 1,59) [1 RCT]	0,03 (0,02; 0,08) [1 RCT]	HPV52	0,90 (0,67; 1,04) [5 RCT]	0,82 (0,57; 1,17) [1 RCT]	0,03 (0,02; 0,05) [1 RCT]	HPV58	1,0 (0,83; 1,22) [5 RCT]	0,94 (0,60; 1,48) [1 RCT]	0,05 (0,03; 0,09) [1 RCT]		HPV16	0,06 (0,02; 0,19) [5 RCT]	0,01 (0,00; 0,10) [1 RCT]	–
Punkt końcowy		2vHPV vs placebo	4vHPV vs placebo	9vHPV vs 4vHPV																																												
		Wynik RR (95%CI) [N badań]																																														
Występowanie uporczywych zakażeń	HPV16	0,07 (0,05; 0,09) [6 RCT]	0,07 (0,05; 0,09) [1 RCT]	0,60 (0,41; 0,86)																																												
	HPV18	0,07 (0,04; 0,12) [6 RCT]	0,04 (0,01; 0,17) [1 RCT]	0,92 (0,39; 2,16)																																												
	HPV31	0,29 (0,23; 0,37) [5 RCT]	0,54 (0,35; 0,83) [1 RCT]	0,05 (0,03; 0,10)																																												
	HPV33	0,66 (0,49; 0,88) [5 RCT]	0,71 (0,37; 1,37) [1 RCT]	0,01 (0,00; 0,06) [1 RCT]																																												
	HPV45	0,32 (0,20; 0,50) [5 RCT]	0,92 (0,53; 1,59) [1 RCT]	0,03 (0,02; 0,08) [1 RCT]																																												
	HPV52	0,90 (0,67; 1,04) [5 RCT]	0,82 (0,57; 1,17) [1 RCT]	0,03 (0,02; 0,05) [1 RCT]																																												
	HPV58	1,0 (0,83; 1,22) [5 RCT]	0,94 (0,60; 1,48) [1 RCT]	0,05 (0,03; 0,09) [1 RCT]																																												
	HPV16	0,06 (0,02; 0,19) [5 RCT]	0,01 (0,00; 0,10) [1 RCT]	–																																												

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
	Wystąpienie CIN2+, związanej z zakażeniem HPV18	0,08 (0,01; 0,67) [2 RCT]	0,03 (0,00; 0,45) [1 RCT]	3,02 (0,12; 74,08) [1 RCT]
Wyniki wytłuszczonym drukiem wskazują na istotność statystyczną				
<p>Kurosawa 2022¹⁴³</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Japanese Agency for Medical Research and Development</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IB</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT i badania obserwacyjne.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 36.</p> <p>Cel badania: ocena długoterminowej skuteczności szczepień ochronnych p/HPV, w oparciu o dostępne badania kliniczne i tzw. <i>real-world data</i>.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: nie określono.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety między 15 a 55 r.ż., mężczyźni między 10 a 26 r.ż. <p><u>Liczebność populacji:</u> nie określono.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienia ochronne p/HPV z wykorzystaniem: <ul style="list-style-type: none"> szczepionki 2vHPV, szczepionki 9vHPV. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak komparatora, placebo, inna szczepionka (np. p/WZW B). <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność szczepień (VE) definiowana jako ograniczenie występowania: <ul style="list-style-type: none"> zakażeń HPV 16/18, 	<p>Szczepienia 2vHPV kobiet w wieku 15-25 lat</p> <p><i>Naud 2014¹⁴⁴</i></p> <p>(Okres obserwacji do 9,4 lat)</p> <p><u>Skuteczność szczepień – zakażenie HPV 16/18</u></p> <p>Szczepienia preparatem 2vHPV determinują 100% ochronę przed infekcjami HPV typu 16/18. (1 RCT; N=560 (I); 533 (C))</p> <p><u>Skuteczność szczepień – LSIL+</u></p> <p>Szczepienia preparatem 2vHPV determinują 95% ochronę przed występowaniem śródplaskonabłonkowych zmian niskiego stopnia. (1 RCT; N=560 (I); 533 (C))</p> <p><u>Skuteczność szczepień – CIN1+</u></p> <p>Szczepienia preparatem 2vHPV determinują 100% ochronę przed występowaniem zmian typu CIN1+. (1 RCT; N=560 (I); 533 (C))</p> <p><u>Skuteczność szczepień – CIN2+</u></p>	<p>Wnioski autorów przeglądu</p> <p>Możliwym jest, że z uwagi na pojawienie się szczepionki 4- i 9-walentnej, dalsze badania w zakresie długookresowych korzyści płynących ze szczepionki 2-walentnej zostaną całkowicie wstrzymane.</p> <p>W ramach większości badań odnoszących się do skuteczności szczepionki 9vHPV, w dalszym ciągu nie opublikowano wyników z racji dość krótkiego okresu obecności szczepionki na rynku.</p> <p>W przypadku programów narodowych szczepień p/HPV, które zakładają szczepienia dzieci przed okresem dojrzewania, zaleca się stałe monitorowanie efektywności szczepionki do 20-30 r.ż. Obserwacja tego etapu życia pacjentów, w którym osoby te rozpoczynają aktywność seksualną, pozwoli na oszacowanie korzyści szczepień.</p> <p>Komentarz analityczny</p> <p>Szczepienia ochronne z wykorzystaniem preparatów</p>

¹⁴³ Kurosawa M., Sekine M., Yamaguchi M. et al. (2022). Long-Term Effects of Human Papillomavirus Vaccination in Clinical Trials and Real-World Data: A Systematic Review. *Vaccine*. 10: 256

¹⁴⁴ Naud P.S., Roteli-Martins C.M., De Carvalho N.S. et al. (2014). Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum. Vaccines. Immunother.* 10(8): 2147-2162

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<ul style="list-style-type: none"> ○ śródplaskonabłonkowych zmian niskiego stopnia (LSIL+), ○ zmian typu CIN1+, ○ zmian typu CIN2+, ○ dysplazji szyjki macicy, sromu i pochwy wysokiego stopnia, związanej z zakażeniem HPV 31/33/45/52/58, <ul style="list-style-type: none"> • długoterminowa efektywność szczepień. 	<p>Szczepienia preparatem 2vHPV determinują 100% ochronę przed występowaniem zmian typu CIN2+. (1 RCT; N=560 (I); 533 (C))</p> <p>Szczepienia ochronne p/HPV z wykorzystaniem szczepionki 2vHPV wśród kobiet między 18 a 25 r.ż.</p> <p><i>Porras 2020¹⁴⁵</i> (Okres obserwacji 11,1 lat)</p> <p><u>Skuteczność szczepień – CIN2+</u> VE=97,4% [95%CI: (0,88; 0,996)] (1 RCT; N=3 727 (I); 3 739 (C))</p> <p><u>Ograniczenie występowania zmian typu CIN3+</u> VE=94,9% [95%CI: (0,737; 0,994)] (1 RCT; n/N=3 727 (I); 3 739 (C))</p> <p>Szczepienia ochronne p/HPV z wykorzystaniem szczepionki 2vHPV</p> <p><u>Długoterminowa efektywność szczepień</u></p> <p>Realizacja szczepień ochronnych z wykorzystaniem szczepionki 2vHPV determinuje długoterminową (okres obserwacji – 9 lat) 100% protekcję przed zakażeniami typami HPV 16/18. Efektywność oszacowano na</p>	<p>2vHPV, wśród kobiet między 18 a 25 r.ż., wykazują ochronę przed występowaniem zmian typu CIN2+, na poziomie 97,4%.</p> <p>Szczepienia ochronne z wykorzystaniem preparatów 2vHPV, wśród kobiet między 18 a 25 r.ż., odznaczają się skutecznością na poziomie 94,9%, w zakresie ochrony przed występowaniem zmian typu CIN3+.</p> <p>Szczepienia ochronne z wykorzystaniem preparatów 9vHPV, wśród kobiet między 16 a 25 r.ż., odznaczają się skutecznością na poziomie 94,9%, w zakresie ochrony przed występowaniem dysplazji szyjki macicy, sromu i pochwy wysokiego stopnia, związanych z zakażeniem HPV 31/33/45/52/58.</p>

¹⁴⁵ Porras C., Tsang S.H., Herrero R. et al. (2020). Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: Long-term follow-up results from the Costa Rica vaccine trial. *Lancet Oncol.* 21(12): 1643–1652

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p>podstawie analizy kobiet w wieku 25 lat, które 9 lat wcześniej przyjęły szczepionkę. (1 RCT¹⁴⁶; n/N=0/150 (I); 15/279 (C))</p> <p>Szczepienia ochronne p/HPV z wykorzystaniem szczepionki 9vHPV wśród kobiet między 16 a 26 r.ż.</p> <p>(Okres obserwacji 5 lat)</p> <p><u>Skuteczność szczepień – dysplazja szyjki macicy, sromu i pochwy wysokiego stopnia, związana z zakażeniem HPV 31/33/45/52/58</u></p> <p>VE=92,3% [95%CI: (0,544; 0,996)] (1 RCT¹⁴⁷; N=2 372 (I); 2 372 (C))</p> <p><u>Długoterminowa efektywność szczepień</u></p> <p>Realizacja szczepień ochronnych p/HPV, z wykorzystaniem szczepionki 9vHPV, determinuje utrzymanie się poziomu przeciwciał u 78-100% zaszczepionych kobiet przez kolejne 5 lat. (2 RCT; n/N=nie określono)</p> <p>Szczepienia ochronne p/HPV z wykorzystaniem szczepionki 9vHPV wśród dzieci między 9 a 15 r.ż.</p>	

¹⁴⁶ Kurosawa M., Sekine M., Yamaguchi M. et al. (2022). Long-term effectiveness of HPV vaccination against HPV infection in young Japanese women: Real-world data. *Cancer. Sci.* 113(4): 1435-1440

¹⁴⁷ Ruiz-Sternberg Á., Moreira E.D., Restrepo J.A. et al. (2018). Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus.* 5, 63–74

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p><u>Długoterminowa efektywność szczepień</u></p> <p>Realizacja szczepień ochronnych p/HPV, z wykorzystaniem szczepionki 9vHPV, determinuje utrzymanie się poziomu przeciwciał, w perspektywie 5 kolejnych lat, zarówno w przypadku HPV 6/11, jak i HPV 16/18/31/33/45/52/58. Seropozytywność stwierdzono odpowiednio u 90% i 99% pacjentów (1 RCT¹⁴⁸; N=3 066)</p>	
<p>Nielsen 2021¹⁴⁹</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: badania obserwacyjne.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 9</p> <p>Cel badania: zestawienie dowodów oraz analiza porównawcza obecnie dostępnych danych w zakresie wpływu szczepień p/HPV na zakażenia zlokalizowane w obrębie jamy ustnej i gardła.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby zaszczepione p/HPV. <p><u>Liczebność populacji:</u> 48 777</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienia ochronne p/HPV. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak szczepień ochronnych p/HPV. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> efektywność szczepień – wyrażona jako ograniczenie 	<p>Szczepienia ochronne p/HPV</p> <p><u>Skuteczność szczepień – zakażenie HPV w obrębie jamy ustnej</u></p> <p>VE=82,2% [95%CI: (0,057; 0,985)] (1 badanie obserwacyjne¹⁵⁰; N=2 627)</p> <p><u>Skuteczność szczepień – zakażenie HPV typu 16/18</u></p> <p>VE=82,4% [95%CI: (0,473; 0,941)] (1 badanie obserwacyjne¹⁵¹; N=38 631)</p>	<p>Wnioski autorów przeglądu</p> <p>Profilaktyczny potencjał szczepień ochronnych p/HPV w kierunku zmniejszenia częstości występowania zakażeń jamy ustnej okazał się być znaczący.</p> <p>Komentarz analityczny</p> <p>Szczepienia ochronne p/HPV odznaczają się 82,2% skutecznością w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV w obrębie jamy ustnej.</p> <p>Szczepienia ochronne p/HPV odznaczają się 82,4% skutecznością w zakresie</p>

¹⁴⁸ Van Damme P., Olsson S.E., Block S. et al. (2015). Immunogenicity and safety of a 9-Valent HPV vaccine. *Pediatrics*. 136: e28–e39

¹⁴⁹ Nielsen K.J., Jakobse K.K., Jensen J.S. et al. (2022). The Effect of Prophylactic HPV Vaccines on Oral and Oropharyngeal HPV Infection-A Systematic Review. *Viruses*. 13(7): 1339

¹⁵⁰ Carlander A.L.F., Larsen C.G., Jensen D.H., et al. (2017). Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014. *Eur. J. Cancer*. 70: 75–82

¹⁵¹ Lehtinen M., Apter D., Eriksson T. et al. (2020). Effectiveness of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in reducing oropharyngeal HPV infections in young females-Results from a community-randomized trial. *Int. J. Cancer*. 147(1): 170-174

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
	<p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 01.2016 do 03.2021 r.</p>	<p>występowania zakażeń HPV w obrębie jamy ustnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> o ogółem, o genotypami HPV16/18, o genotypami HPV31/45, o genotypami HPV31/33/45, o genotypami HPV16. 	<p><u>Skuteczność szczepień – zakażenie HPV typu 31/45</u></p> <p>VE=75,3% [95%CI: (0,127; 0,93)] (1 badanie obserwacyjne¹⁵²; N=38 631)</p> <p><u>Skuteczność szczepień – zakażenie HPV typu 31/33/45</u></p> <p>VE=69,9% [95%CI: (0,296; 0,699)] (1 badanie obserwacyjne¹⁵³; N=38 631)</p> <p><u>Skuteczność szczepień – zakażenie HPV 16</u></p> <p>OR=0,28 [95%CI: (0,07; 0,88)] wynik istotny statystycznie (1 badanie obserwacyjne¹⁵⁴; N=38 631)</p>	<p>zapobiegania zakażeniom HPV typami 16 i 18.</p> <p>Szczepienia ochronne p/HPV odznaczają się 75,3% skutecznością w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV typami 31 i 45.</p> <p>Szczepienia ochronne p/HPV odznaczają się 69,9% skutecznością w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV typami 31, 33 i 45.</p> <p>Szczepienia ochronne p/HPV prowadzą do istotnego statystycznie obniżenia szansy wystąpienia zakażeń HPV 18 w porównaniu do osób niezaszczepionych.</p>
<p>Sabeena 2021¹⁵⁵ <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą. Klasyfikacja AOTMiT: IIIA Rodzaj włączonych badań: badania obserwacyjne. Liczba uwzględnionych badań: 14 (Australia – 3; USA – 2; Szwecja – 1; Norwegia – 1; Szwajcaria – 1; Włochy – 1; Szkocja – 1; Wielka</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety, które otrzymały profilaktyczne szczepienie p/HPV (przed 27 r.ż.). <p><u>Liczebność populacji:</u> 16 929</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepienie p/HPV (2 lub 4-walentną szczepionką). 	<p>Okres obserwacji we włączonych badaniach wahał się od 2 do 7 lat.</p> <p>Szczepienie p/HPV (2 lub 4-walentna szczepionką)</p> <p><u>Infekcja HPV genotypami szczepionkowymi (6, 11, 16, 18) w obrębie narządów płciowych</u></p> <p>4% [95%CI: (0,02; 0,05)]</p>	<p>Zastosowanie 2-walentnej szczepionki p/HPV wpływa na ograniczenie o 95% rozpowszechnienia infekcji HPV genotypami 16 i 18 w obrębie narządów płciowych u kobiet, które przyjęły tę szczepionkę.</p> <p>Zastosowanie 2- lub 4-walentnej szczepionki p/HPV wpływa</p>

¹⁵² Ibidem.

¹⁵³ Ibidem.

¹⁵⁴ Castillo A., Osorio J.C., Fernandez A. et al. (2019). Effect of vaccination against oral HPV-16 infection in high school students in the city of Cali, Colombia. Papillomavirus Res. 7: 112-117

¹⁵⁵ Sabeena S., Ravishankar N. (2021). Postvaccination prevalence of vaccine-Human Papillomavirus (vHPV) genotypes among the target population: A systematic review and meta-analysis. J. Med. Virol. 93(8): 4659-4667

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
	<p>Brytania – 1; Brazylia – 1; Mongolia – 1; Bhutan – 1).</p> <p>Cel badania: ocena częstości występowania zakażeń poszczególnymi genotypami szczepionkowymi HPV u kobiet, które zostały zaszczepione p/HPV.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 01.2007 r. do 09.2020 r.</p>	<p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak szczepień. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność infekcji HPV w obrębie narządów płciowych (genotypami szczepionkowymi 6, 11, 16, 18), wykrytej w ramach testów DNA HPV (badanie molekularne na samo pobranej przez pacjenta próbce, cytologię). 	<p>(14 badań obserwacyjnych; N=16 929)</p> <p>Szczepienie 2vHPV</p> <p><u>Infekcja HPV genotypami szczepionkowymi 16/18 w obrębie narządów płciowych</u></p> <p>5% [95%CI: (0,04; 0,06)] (2 badania obserwacyjne; N=4 985)</p>	<p>natomiast na ograniczenie infekcji HPV 6, 11, 16 i 18 o 96%.</p>
<p>Zhang 2021¹⁵⁶</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 5 (Europa/Ameryka – 3; USA – 2).</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności szczepionek p/HPV w zapobieganiu infekcjom HPV (w obrębie jamy ustnej, odbytu i szyjki macicy).</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 10.2020 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogólna, zaszczepiona przeciwko HPV. <p><u>Liczebność populacji:</u> 13 686</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienie preparatem 2vHPV, szczepienie p/HPV ogółem (2vHPV lub 4vHPV). <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak szczepień/placebo. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność szczepień – wystąpienie infekcji HPV w obrębie: <ul style="list-style-type: none"> jamy ustnej, odbytu. 	<p>(Nie wskazano okresu obserwacji we włączonych badaniach)</p> <p>Szczepienie 2vHPV</p> <p><u>Infekcja HPV – jama ustna</u></p> <p>RR=0,06 [95%CI: (0,01; 0,32)] wynik istotny statystycznie (2 RCT; n/N=1/5 004 (I); 24/5 106 (C))</p> <p><u>Infekcja HPV – odbyt</u></p> <p>RR=0,34 [95%CI: (0,22; 0,52)] wynik istotny statystycznie (3 RCT; n/N=84/3 372 (I); 237/3 354 (C))</p> <p>Szczepienie p/HPV ogółem (2vHPV lub 4vHPV)</p> <p><u>Infekcja HPV – jama ustna</u></p> <p>RR=0,16 [95%CI: (0,03; 0,78)]</p>	<p>Zastosowanie 2-walentnej szczepionki p/HPV istotnie statystycznie zmniejsza o 94% ryzyko wystąpienia zakażeń HPV16/18 w jamie ustnej oraz o 66% zakażeń w obrębie odbytu.</p> <p>Ponadto, bez względu na zastosowany typ szczepienia (2 lub 4-walentną szczepionką p/HPV), wykazano także istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia infekcji odbytu, jamy ustnej czy w obrębie szyjki macicy odpowiednio o 58, 84 i 78%.</p>

¹⁵⁶ Zhang J., Qin Z., Lou C. et al. (2021). The efficacy of vaccination to prevent human papilloma viruses infection at anal and oral: a systematic review and meta-analysis. Public Health. 196: 165-171

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p>wynik istotny statystycznie (3 RCT; n/N=7/5 292 (I); 38/5 303 (C))</p> <p><u>Infekcja HPV – odbyt</u></p> <p>RR=0,42 [95%CI: (0,31; 0,57)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (5 RCT; n/N=163/3 935 (I); 391/3 917 (C))</p> <p><u>Infekcja HPV – szyjka macicy</u></p> <p>RR=0,22 [95%CI: (0,15; 0,32)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (3 RCT; n/N=111/6 007 (I); 469/6 002 (C))</p>	
<p>Bergman 2019¹⁵⁷ <u>Źródło finansowania:</u> <i>WHO Initiative for Vaccine Research</i> <i>Commissioned Cochrane Response</i></p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą. Klasyfikacja AOTMiT: IA Rodzaj włączonych badań: RCT. Liczba uwzględnionych badań: 20 (międzynarodowe – 10; USA – 3; Kanada – 2; Finlandia – 2; Dania – 1; Hiszpania – 1; Afryka Południowa – 1). Cel badania: ocena skuteczności, immunogenności i szkód różnych schematów dawkowania i typów szczepionek p/HPV u kobiet i mężczyzn.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w wieku 9-26 lat. <p><u>Liczebność populacji:</u> 31 940</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienie 9vHPV. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienie 4vHPV. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> HSIL, gruczolakoraka <i>in situ</i>, 	<p>Szczepienie 9vHPV w porównaniu do 4vHPV osób w wieku 9-26 lat <i>Joura 2015¹⁵⁸</i> (Okres obserwacji – 4,5 roku)</p> <p><u>Wystąpienie HSIL, gruczolakoraka <i>in situ</i> i raka szyjki macicy</u></p> <p>OR=1,0 [95%CI: (0,85; 1,16)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (1 RCT; n/N=325/6 882 (I); 326/6 871 (C))</p>	<p>Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na szansę wystąpienia zmian przedrakowych i rakowych w obrębie szyjki macicy, pochwy i sromu w przypadku zastosowania 9vHPV w porównaniu do 4vHPV. Oznacza to, że nie ma między tymi szczepionkami różnic w zakresie skuteczności.</p> <p>W przypadku zmian spowodowanych zakażeniem serotypami HPV31, 33, 45, 53 lub 58 (zawartymi w 9vHPV a niezawartymi w 4vHPV) – wykazano istotne statystycznie zmniejszenie szansy wystąpienia</p>

¹⁵⁷ Bergman H., Buckley B.S., Villanueva G. et al. (2019). Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019(11): CD013479

¹⁵⁸ Joura E.A., Giuliano A.R., Iverson O.E. (2015). A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N. Engl. J. Med.* 372: 711-23

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
	<p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 27.09.2018 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ raka szyjki macicy, ○ zmian wysokiego stopnia w obrębie szyjki macicy, ○ zmian wysokiego stopnia w obrębie sromu i pochwy, ○ wystąpienie CIN2, CIN3. 	<p><u>Wystąpienie wysokiego stopnia zmian w obrębie szyjki macicy, sromu i pochwy</u></p> <p>OR=0,99 [95%CI: (0,85; 1,15)] wynik nieistotny statystycznie (1 RCT; n/N=340/7 027 (I); 344/7 027 (C))</p> <p><u>Wystąpienie wysokiego stopnia zmian w obrębie szyjki macicy, związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18</u></p> <p>OR=1,0 [95%CI: (0,06; 16,01)] wynik nieistotny statystycznie (1 RCT; n/N=1/5 824 (I); 1/5 832 (C))</p> <p><u>Wystąpienie wysokiego stopnia zmian w obrębie szyjki macicy, sromu i pochwy, związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18</u></p> <p>OR=0,14 [95%CI: (0,01; 2,77)] wynik nieistotny statystycznie (1 RCT; n/N=0/5 876 (I); 3/5 893 (C))</p> <p><u>Wystąpienie wysokiego stopnia zmian w obrębie szyjki macicy, związanych z zakażeniem HPV31, 33, 45, 52 lub 58</u></p> <p>OR=0,03 [95%CI: (0,0; 0,21)] wynik istotny statystycznie (1 RCT; n/N=1/5 949 (I); 35/5 943 (C))</p>	<p>wysokiego stopnia zmian w obrębie szyjki macicy oraz CIN2 związanych z zakażeniem tymi genotypami HPV.</p>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p><u>Wystąpienie wysokiego stopnia zmian w obrębie szyjki macicy, sromu i pochwy, związanych z zakażeniem HPV 31, 33, 45, 52 lub 58</u></p> <p>OR=0,14 [95%CI: (0,01; 2,77)] wynik nieistotny statystycznie (1 RCT; n/N=0/6 009 (I); 3/6 012 (C))</p> <p><u>Wystąpienie CIN2 związanego z zakażeniem HPV 16, 11, 16 lub 18</u></p> <p>OR=3,0 [95%CI: (0,12; 73,77)] wynik nieistotny statystycznie (1 RCT; n/N=1/5 824 (I); 0/5 832 (C))</p> <p><u>Wystąpienie CIN2 związanej z zakażeniem HPV31, 33, 45, 52 lub 58</u></p> <p>OR=0,03 [95%CI: (0,0; 0,23)] wynik istotny statystycznie (1 RCT; n/N=1/5 949 (I); 0/5 943 (C))</p> <p><u>Wystąpienie CIN3, gruczolakoraka <i>in situ</i> i raka szyjki macicy, związanych z zakażeniem HPV6, 11, 16 lub 18</u></p> <p>OR=0,33 [95%CI: (0,01; 8,19)] wynik nieistotny statystycznie (1 RCT; n/N=0/5 824 (I); 1/5 832 (C))</p>	

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p>Wystąpienie CIN3, gruczolakoraka <i>in situ</i> i raka szyjki macicy, związanych z zakażeniem HPV 31, 33, 45, 52 lub 58</p> <p>OR=0,07 [95%CI: (0,1; 1,16)] wynik nieistotny statystycznie (1 RCT; n/N=0/5 949 (I); 7/5 943 (C))</p>	
<p>Drolet 2019¹⁵⁹</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>WHO</p> <p>Canadian Institutes of Health Research</p> <p>Fonds de recherche du Québec – Santé</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: badania obserwacyjne.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 65 (badania pochodzące z 14 krajów o wysokim dochodzie: Australia – 6; USA – 15; Anglia – 7; Kanada – 5; Szkocja – 4; Szwecja – 4; Dania – 4; Norwegia – 1; Dania/Norwegia/Szwecja – 1; Niemcy – 2; Nowa Zelandia – 2; Belgia – 1; Hiszpania – 1; Włochy – 1; Holandia – 1).</p> <p>Cel badania: (1) aktualizacja i podsumowane dowodów dotyczących wpływu szczepień p/HPV w populacji dziewcząt, na odporność populacyjną w zakresie występowania zakażeń HPV i kłykcin kończystych wśród dziewcząt, chłopców, kobiet i mężczyzn; (2) podsumowanie nowych dowodów w zakresie populacyjnego wpływu</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> dziewczeta/kobiety w wieku 15-39 lat, chłopcy/mężczyźni w wieku 15-39 lat. <p><u>Liczebność populacji:</u> powyżej 60 000 000</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienie dziewcząt 2-walentną szczepionką p/HPV. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak szczepień. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie zakażeń HPV typu 16 i 18 (porównanie okresów przed i po wprowadzeniu programu szczepień), wystąpienie zakażeń HPV typu 31, 33 i 45 (porównanie 	<p>Szczepienie dziewcząt szczepionką 2-walentną (2vHPV)</p> <p><i>Dziewczeta/kobiety w wieku 15-39 lat</i></p> <p>Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych – Tabela 30</p> <p><i>Chłopcy/mężczyźni w wieku 15-39 lat</i></p> <p>Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych –</p> <p>Tabela 31</p>	<p>W ramach metaanalizy wykazano, że realizacja programów szczepień p/HPV, z wykorzystaniem preparatu 2-walentnego wśród dziewcząt, skutkowało istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka zakażenia HPV typami 16 i 18 w populacji dziewcząt między 15 a 19 r.ż. (o 58% w okresie obserwacji 1-4 lat po wdrożeniu programu szczepień p/HPV oraz 86% po 5-8 latach po wdrożeniu programu) oraz młodych kobiet w wieku 20-24 lat (o 54% – w okresie 5-8 lat po wdrożeniu programu, wynik dla okresu 1-4 lat nie był istotny statystycznie).</p> <p>Istotną statystycznie redukcję ryzyka zaobserwowano również w odniesieniu do występowania kłykcin kończystych narządów płciowych i/lub odbytu u dziewcząt między 15 a 19 r.ż. (o 9% w okresie 1-4 lat od wdrożenia programu i o 30%</p>

¹⁵⁹ Drolet M., Bénard É., Pérez N. et al. (2019). Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 394(10197): 497-509

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
	<p>szczepień p/HPV wśród dziewcząt, na występowanie zmian CIN2+ u dziewcząt i kobiet; (3) porównanie wpływu szczepień p/HPV na występowanie kłykcin kończystych i zmian CIN2+ na poziomie populacyjnym w krajach, które wdrożyły różne strategie szczepień (w jednej lub w wielu grupach wiekowych).</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 01.02.2014 r. do 11.10.2018 r.</p>	<p>okresów przed i po wprowadzeniu programu szczepień),</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie zakażeń HPV typami nieszczepionkowymi wysokiego ryzyka (tj. poza typami 16 i 18; porównanie okresów przed i po wprowadzeniu programu szczepień), wystąpienie kłykcin kończystych narządów płciowych i/lub odbytu (porównanie okresów przed i po wprowadzeniu programu szczepień), wystąpienie zmian CIN2+ (porównanie okresów przed i po wprowadzeniu programu szczepień). 		<p>w okresie 5-8 lat), a także u kobiet w wieku 20-24 lat (jedynie w 5-8 letnim okresie obserwacji – o 11%).</p> <p>U kobiet między 20 a 24 r.ż. na podstawie pojedynczego badania obserwacyjnego zaobserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka występowania zmian CIN2+ (o 34% w okresie 1-4 lat oraz o 71% w okresie 5-8 lat od wdrożenia programu szczepień).</p> <p>Dodatkowo, należy wskazać, że w populacji dziewcząt między 15 a 19 r.ż. stwierdzono istotny statystycznie wzrost rozpowszechnienia zakażeń HPV typami wysokiego ryzyka, niezawartymi w szczepionce 2vHPV (wzrost o 38% w okresie 1-4 lat i wzrost o 55% w okresie 5-8 lat od wdrożenia programu).</p> <p>W populacji chłopców w wieku 15-19 lat, odnotowano istotną statystycznie redukcję częstości występowania kłykcin kończystych narządów płciowych i/lub odbytu (o 17% w odniesieniu do 5-8 letniego okresu obserwacji).</p> <p>Wyniki w odniesieniu do: rozpowszechnienia zakażeń HPV 16/18 w populacji kobiet w wieku 25-29 lat, zakażeń HPV 31/33/45 w populacji kobiet między 15 a 29 r.ż., zakażeń HPV nieszczepionkowymi typami wysokiego ryzyka w populacji kobiet między 20 a 29 r.ż.,</p>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników																																																																														
				częstości występowania kłykcin kończystych wśród kobiet między 25 a 39 r.ż. oraz wśród mężczyzn między 20 a 39 r.ż. nie były istotne statystycznie.																																																																														
<p>Tabela 30. Wpływ szczepień dziewcząt p/HPV przy użyciu preparatu 2-walentnego na ryzyko względne wystąpienia poszczególnych punktów końcowych w populacji dziewcząt i kobiet w różnych grupach wiekowych</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="4">Punkt końcowy</th> <th colspan="8">Wiek dziewcząt/kobiet z populacji badanej</th> </tr> <tr> <th colspan="2">15-19 lat</th> <th colspan="2">20-24 lata</th> <th colspan="2">25-29 lat</th> <th colspan="2">30-39 lat</th> </tr> <tr> <th>1-4 lata*</th> <th>5-8 lat*</th> <th>1-4 lata*</th> <th>5-8 lat*</th> <th>1-4 lata*</th> <th>5-8 lat*</th> <th>1-4 lata*</th> <th>5-8 lat*</th> </tr> <tr> <th colspan="8">Wynik RR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wystąpienie zakażeń HPV typem 16 i 18 (3 badania; N=nie określono)</td> <td>0,42 (0,36; 0,49)</td> <td>0,14 (0,11; 0,18)</td> <td>0,80 (0,60; 1,06)</td> <td>0,46 (0,23; 0,94)</td> <td>0,81 (0,48; 1,38)</td> <td>0,31 (0,08; 1,22)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Wystąpienie zakażeń HPV typem 31,33 i 45 (3 badania; N=nie określono)</td> <td>0,81 (0,65; 1,01)</td> <td>0,29 (0,06; 1,30)</td> <td>0,91 (0,64; 1,29)</td> <td>0,68 (0,29; 1,59)</td> <td>1,61 (0,68; 3,83)</td> <td>1,14 (0,37; 3,49)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Wystąpienie zakażeń HPV typami nieszczepionkowymi wysokiego ryzyka (3 badania; N=nie określono)</td> <td>1,38 (1,11; 1,70)</td> <td>1,55 (1,41; 1,71)</td> <td>1,23 (0,92; 1,65)</td> <td>1,37 (0,81; 2,32)</td> <td>1,13 (0,76; 1,67)</td> <td>1,46 (0,85; 2,51)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Wystąpienie kłykcin kończystych narządów płciowych i/lub odbytu (3 badania; N=nie określono)</td> <td>0,91 (0,89; 0,92)</td> <td>0,70 (0,69; 0,71)</td> <td>0,90 (0,55; 1,45)</td> <td>0,89 (0,88; 0,90)</td> <td>0,80 (0,50; 1,28)</td> <td>-</td> <td>1,07 (0,80; 1,43)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Wystąpienie zmian CIN2+ (1 badanie; N=nie określono)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0,66 (0,57; 0,77)</td> <td>0,29 (0,23; 0,36)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>*okres obserwacji od wdrożenia programu szczepień</p> <p>Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione</p>					Punkt końcowy	Wiek dziewcząt/kobiet z populacji badanej								15-19 lat		20-24 lata		25-29 lat		30-39 lat		1-4 lata*	5-8 lat*	1-4 lata*	5-8 lat*	1-4 lata*	5-8 lat*	1-4 lata*	5-8 lat*	Wynik RR (95%CI)								Wystąpienie zakażeń HPV typem 16 i 18 (3 badania; N=nie określono)	0,42 (0,36; 0,49)	0,14 (0,11; 0,18)	0,80 (0,60; 1,06)	0,46 (0,23; 0,94)	0,81 (0,48; 1,38)	0,31 (0,08; 1,22)	-	-	Wystąpienie zakażeń HPV typem 31,33 i 45 (3 badania; N=nie określono)	0,81 (0,65; 1,01)	0,29 (0,06; 1,30)	0,91 (0,64; 1,29)	0,68 (0,29; 1,59)	1,61 (0,68; 3,83)	1,14 (0,37; 3,49)	-	-	Wystąpienie zakażeń HPV typami nieszczepionkowymi wysokiego ryzyka (3 badania; N=nie określono)	1,38 (1,11; 1,70)	1,55 (1,41; 1,71)	1,23 (0,92; 1,65)	1,37 (0,81; 2,32)	1,13 (0,76; 1,67)	1,46 (0,85; 2,51)	-	-	Wystąpienie kłykcin kończystych narządów płciowych i/lub odbytu (3 badania; N=nie określono)	0,91 (0,89; 0,92)	0,70 (0,69; 0,71)	0,90 (0,55; 1,45)	0,89 (0,88; 0,90)	0,80 (0,50; 1,28)	-	1,07 (0,80; 1,43)	-	Wystąpienie zmian CIN2+ (1 badanie; N=nie określono)	-	-	0,66 (0,57; 0,77)	0,29 (0,23; 0,36)	-	-	-	-
Punkt końcowy	Wiek dziewcząt/kobiet z populacji badanej																																																																																	
	15-19 lat		20-24 lata			25-29 lat		30-39 lat																																																																										
	1-4 lata*	5-8 lat*	1-4 lata*	5-8 lat*		1-4 lata*	5-8 lat*	1-4 lata*	5-8 lat*																																																																									
	Wynik RR (95%CI)																																																																																	
Wystąpienie zakażeń HPV typem 16 i 18 (3 badania; N=nie określono)	0,42 (0,36; 0,49)	0,14 (0,11; 0,18)	0,80 (0,60; 1,06)	0,46 (0,23; 0,94)	0,81 (0,48; 1,38)	0,31 (0,08; 1,22)	-	-																																																																										
Wystąpienie zakażeń HPV typem 31,33 i 45 (3 badania; N=nie określono)	0,81 (0,65; 1,01)	0,29 (0,06; 1,30)	0,91 (0,64; 1,29)	0,68 (0,29; 1,59)	1,61 (0,68; 3,83)	1,14 (0,37; 3,49)	-	-																																																																										
Wystąpienie zakażeń HPV typami nieszczepionkowymi wysokiego ryzyka (3 badania; N=nie określono)	1,38 (1,11; 1,70)	1,55 (1,41; 1,71)	1,23 (0,92; 1,65)	1,37 (0,81; 2,32)	1,13 (0,76; 1,67)	1,46 (0,85; 2,51)	-	-																																																																										
Wystąpienie kłykcin kończystych narządów płciowych i/lub odbytu (3 badania; N=nie określono)	0,91 (0,89; 0,92)	0,70 (0,69; 0,71)	0,90 (0,55; 1,45)	0,89 (0,88; 0,90)	0,80 (0,50; 1,28)	-	1,07 (0,80; 1,43)	-																																																																										
Wystąpienie zmian CIN2+ (1 badanie; N=nie określono)	-	-	0,66 (0,57; 0,77)	0,29 (0,23; 0,36)	-	-	-	-																																																																										

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników																																											
	<p>Tabela 31. Wpływ szczepień dziewcząt p/HPV przy użyciu preparatu 2-walentnego na ryzyko względne wystąpienia kłykcin kończystych narządów płciowych i/lub odbytu w populacji chłopców i mężczyzn w różnych grupach wiekowych</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Punkt końcowy</th> <th colspan="8">Wiek chłopców/mężczyzn z populacji badanej</th> </tr> <tr> <th colspan="2">15-19 lat</th> <th colspan="2">20-24 lata</th> <th colspan="2">25-29 lat</th> <th colspan="2">30-39 lat</th> </tr> <tr> <th>1-4 lata*</th> <th>5-8 lat*</th> <th>1-4 lata*</th> <th>5-8 lat*</th> <th>1-4 lata*</th> <th>5-8 lat*</th> <th>1-4 lata*</th> <th>5-8 lat*</th> </tr> <tr> <th colspan="9">Wynik RR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wystąpienie kłykcin kończystych narządów płciowych i/lub odbytu (3 badania; N=nie określono)</td> <td>0,99 (0,97; 1,08)</td> <td>0,83 (0,81; 0,86)</td> <td>0,96 (0,71; 1,29)</td> <td>0,99 (0,97; 1,00)</td> <td>1,15 (0,69; 1,91)</td> <td>–</td> <td>0,96 (0,71; 1,29)</td> <td>–</td> </tr> </tbody> </table> <p>*okres obserwacji od wdrożenia programu szczepień</p> <p>Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione</p>				Punkt końcowy	Wiek chłopców/mężczyzn z populacji badanej								15-19 lat		20-24 lata		25-29 lat		30-39 lat		1-4 lata*	5-8 lat*	1-4 lata*	5-8 lat*	1-4 lata*	5-8 lat*	1-4 lata*	5-8 lat*	Wynik RR (95%CI)									Wystąpienie kłykcin kończystych narządów płciowych i/lub odbytu (3 badania; N=nie określono)	0,99 (0,97; 1,08)	0,83 (0,81; 0,86)	0,96 (0,71; 1,29)	0,99 (0,97; 1,00)	1,15 (0,69; 1,91)	–	0,96 (0,71; 1,29)	–
Punkt końcowy	Wiek chłopców/mężczyzn z populacji badanej																																														
	15-19 lat		20-24 lata			25-29 lat		30-39 lat																																							
	1-4 lata*	5-8 lat*	1-4 lata*	5-8 lat*	1-4 lata*	5-8 lat*	1-4 lata*	5-8 lat*																																							
Wynik RR (95%CI)																																															
Wystąpienie kłykcin kończystych narządów płciowych i/lub odbytu (3 badania; N=nie określono)	0,99 (0,97; 1,08)	0,83 (0,81; 0,86)	0,96 (0,71; 1,29)	0,99 (0,97; 1,00)	1,15 (0,69; 1,91)	–	0,96 (0,71; 1,29)	–																																							
<p>García-Perdomo 2019¹⁶⁰</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 29 (35 publikacji) (międzynarodowe – 14; USA – 3; Korea – 3; Japonia – 2; Meksyk – 1; Malezja – 1; Dania – 1; Chiny – 1; Kostaryka – 1; Holandia – 1; nieokreślone – 1).</p> <p>Cel badania: określenie efektywności i szkód wynikających z realizacji szczepień p/HPV, wśród pacjentów z jakąkolwiek historią aktywności seksualnej, w celu zapobiegania rozpowszechnianiu się zakażeń HPV.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja ogólna z jakąkolwiek historią aktywności seksualnej. <p><u>Liczebność populacji:</u> 96 335</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienia ochronne p/HPV z wykorzystaniem szczepionki 2-walentnej. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> placebo, brak interwencji, inna szczepionka (p/WZW B/ WZW A). <p>Punkty końcowe:</p>	<p>(Okres obserwacji we włączonych badaniach wahał się od 7 dni do 9,4 lat)</p> <p>Szczepienie 2vHPV w porównaniu do innego szczepienia lub placebo</p> <p><u>Infekcja HPV typami szczepionkowymi (16 i/lub 18) (Tabela 32)</u></p> <p><i>Ogółem</i></p> <p>Prowadzenie szczepień ochronnych przeciwko HPV z użyciem 2vHPV (bez względu na długość obserwacji) istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia infekcji HPV16 lub 18</p> <p>RD=-0,1 [95%CI: (-0,1607; -0,0399)]</p>	<p>Wniosek autorów</p> <p>Stosowanie 2-walentnej szczepionki p/HPV determinuje zmniejszenie częstości występowania infekcji spowodowanej genotypami HPV16 i/lub HPV18.</p>																																											

¹⁶⁰ García-Perdomo H. A., Osorio J. C., Fernandez A. et al. (2019) The effectiveness of vaccination to prevent the papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol. Infect.147: e156

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników																						
	Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 2000 r. do 2018 r.	<ul style="list-style-type: none"> infekcja HPV, infekcja HPV z uwzględnieniem genotypu. 	<p>wynik istotny statystycznie (8 RCT; N=nie określono)</p> <p><i>W perspektywie 4 lat</i></p> <p>Prowadzenie szczepień ochronnych przeciwko HPV z użyciem 2vHPV istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia infekcji HPV16 lub 18</p> <p>RD=-0,07 [95%CI: (-0,1622; -0,0149)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (4 RCT; N=nie określono)</p>																							
<p>Tabela 32. Skuteczność 2vHPV wobec zakażeń HPV wywołanych przez genotypy szczepionkowe</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Genotyp</th> <th colspan="3">Skuteczność szczepień 2vHPV w zakresie zapobiegania infekcjom HPV w porównaniu do placebo lub innej szczepionki</th> </tr> <tr> <th>W perspektywie roku</th> <th>W perspektywie 4 lat</th> <th>Ogółem</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Redukcja ryzyka wystąpienia infekcji HPV – wynik RD (95%CI) [N badań]*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>16</td> <td>–</td> <td>-0,0377 (-0,0640; -0,0113) [4 RCT]</td> <td>-0,05 (-0,0982; -0,0032) [5 RCT]</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>–</td> <td>-0,0214 (-0,0377; -0,0051) [4 RCT]</td> <td>-0,03 (-0,0620; -0,0004) [5 RCT]</td> </tr> <tr> <td>16/18</td> <td>-0,03 (-0,0404; -0,0290) [2 RCT]</td> <td>-0,07 (-0,1622; -0,0149) [4 RCT]</td> <td>-0,10 (-0,1607; -0,0399) [8 RCT]</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wszystkie wyniki były istotne statystycznie</p>					Genotyp	Skuteczność szczepień 2vHPV w zakresie zapobiegania infekcjom HPV w porównaniu do placebo lub innej szczepionki			W perspektywie roku	W perspektywie 4 lat	Ogółem	Redukcja ryzyka wystąpienia infekcji HPV – wynik RD (95%CI) [N badań]*			16	–	-0,0377 (-0,0640; -0,0113) [4 RCT]	-0,05 (-0,0982; -0,0032) [5 RCT]	18	–	-0,0214 (-0,0377; -0,0051) [4 RCT]	-0,03 (-0,0620; -0,0004) [5 RCT]	16/18	-0,03 (-0,0404; -0,0290) [2 RCT]	-0,07 (-0,1622; -0,0149) [4 RCT]	-0,10 (-0,1607; -0,0399) [8 RCT]
Genotyp	Skuteczność szczepień 2vHPV w zakresie zapobiegania infekcjom HPV w porównaniu do placebo lub innej szczepionki																									
	W perspektywie roku	W perspektywie 4 lat	Ogółem																							
	Redukcja ryzyka wystąpienia infekcji HPV – wynik RD (95%CI) [N badań]*																									
16	–	-0,0377 (-0,0640; -0,0113) [4 RCT]	-0,05 (-0,0982; -0,0032) [5 RCT]																							
18	–	-0,0214 (-0,0377; -0,0051) [4 RCT]	-0,03 (-0,0620; -0,0004) [5 RCT]																							
16/18	-0,03 (-0,0404; -0,0290) [2 RCT]	-0,07 (-0,1622; -0,0149) [4 RCT]	-0,10 (-0,1607; -0,0399) [8 RCT]																							
<p>Interwencje mające na celu zwiększenie zgłaszalności do szczepień p/HPV</p>																										
<p>Chandeying 2023¹⁶¹</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby między 9 a 26 r.ż. i/lub ich rodzice/opiekunowie, personel medyczny. <p><u>Liczebność populacji:</u> 281 280</p>	<p>Interwencje z użyciem technologii cyfrowych (ogółem)</p> <p><u>Wykonanie szczepienia p/HPV</u></p> <p>OR=1,25 [95%CI: (1,16; 1,34)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (34 RCT; N=281 280)</p>	<p>W ramach metaanalizy RCT wykazano, że realizacja interwencji z użyciem technologii cyfrowych, mających na celu przypomnienie o wykonaniu szczepienia wśród osób między 9 a 26 r.ż. i ich rodziców oraz wśród personelu medycznego, wpływa istotnie statystycznie na</p>																						

¹⁶¹ Chandeying N., Thongseiratch T. (2023). Systematic review and meta-analysis comparing educational and reminder digital interventions for promoting HPV vaccination uptake. NPJ Digit. Med. 6(1): 162

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
	<p>Liczba uwzględnionych badań: 34 (USA – 28; Chiny – 2; Australia – 1; Izrael – 1; Holandia – 1; Japonia – 1).</p> <p>Cel badania: ocena wpływu edukacji cyfrowej pacjentów na poziom wyszczepialności p/HPV.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 01.2023 r.</p>	<p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencje z użyciem technologii cyfrowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ cyfrowe przypomnienia o szczepieniach dla pacjentów/rodziców (w tym np. SMS, e-maile, automatyczne wiadomości głosowe, przypomnienia telefoniczne, wiadomości za pośrednictwem portali społecznościowych), ○ cyfrowe przypomnienia o szczepieniach dla personelu medycznego (w tym np. przypomnienia w ramach elektronicznej dokumentacji, systemy do podejmowania decyzji klinicznych), ○ cyfrowa edukacja pacjentów/rodziców połączona z przypomnieniami (w tym np. SMS, strony internetowe, e-maile, aplikacje), ○ cyfrowa edukacja personelu medycznego (w tym np. webinaria, strony internetowe), ○ cyfrowa edukacja pacjentów/rodziców (w tym np. webinaria, 	<p>Cyfrowe przypomnienia o szczepieniach dla pacjentów/rodziców</p> <p><u>Wykonanie szczepienia p/HPV</u></p> <p>OR=1,41 [95%CI: (1,23; 1,63)] wynik istotny statystycznie (9 RCT; N=nie określono)</p> <p>Cyfrowe przypomnienia o szczepieniach dla personelu medycznego</p> <p><u>Wykonanie szczepienia p/HPV</u></p> <p>OR=1,39 [95%CI: (1,11; 1,75)] wynik istotny statystycznie (8 RCT; N=nie określono)</p> <p>Cyfrowa edukacja pacjentów/rodziców połączona z przypomnieniami</p> <p><u>Wykonanie szczepienia p/HPV</u></p> <p>OR=1,29 [95%CI: (1,04; 1,59)] wynik istotny statystycznie (9 RCT; N= nie określono)</p> <p>Cyfrowa edukacja personelu medycznego</p> <p><u>Wykonanie szczepienia p/HPV</u></p> <p>OR=1,18 [95%CI: (1,05; 1,34)] wynik istotny statystycznie (4 RCT; N=nie określono)</p> <p>Cyfrowa edukacja pacjentów/rodziców</p>	<p>zwiększenie szansy wykonania szczepienia p/HPV w porównaniu ze standardową opieką lub innymi interwencjami cyfrowymi.</p> <p>Biorąc pod uwagę poszczególne rodzaje interwencji uwzględniane w badaniach włączonych do metaanalizy, istotnie statystycznie zwiększenie szansy na wykonanie szczepienia p/HPV wykazano w przypadku realizacji cyfrowych przypomnień, zarówno dla pacjentów/rodziców, jak i personelu medycznego. Ponadto, połączenie edukacji pacjentów/rodziców z przypomnieniami o szczepieniu oraz cyfrowa edukacja personelu medycznego, także wpłynęły istotnie statystycznie na zwiększenie szansy wykonania szczepienia przez osoby kwalifikujące się do szczepień p/HPV.</p> <p>Nie stwierdzono natomiast istotnego statystycznie zwiększenia szans na wykonanie szczepienia p/HPV w przypadku zastosowania cyfrowej edukacji pacjentów/rodziców.</p>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<p>kampanie za pośrednictwem mediów społecznościowych, strony internetowe, DVD, filmy edukacyjne, SMS, e-maile).</p> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa opieka lub inna interwencja cyfrowa. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wykonanie szczepienia p/HPV (rozumiane jako rozpoczęcie cyklu szczepień p/HPV – przyjęcie co najmniej 1 dawki lub ukończenie cyklu szczepień p/HPV – przyjęcie wszystkich dawek szczepienia przewidzianych w schemacie dawkowania). 	<p><u>Wykonanie szczepienia p/HPV</u></p> <p>OR=1,08 [95%CI: (0,92; 1,28)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (11 RCT; N=nie określono)</p>	
<p>Ampofo 2022¹⁶²</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>University of Newcastle Postgraduate Research Scholarship (UNIPRS)</p> <p>University of Newcastle Research Scholarship Central (UNRSC)</p> <p>Priority Research Centre for Health Behaviour (PRCHB)</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 13 (USA – 9; Kanada – 1; Szwecja – 1; Wielka Brytania – 1; Niemcy – 1).</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności działań edukacyjnych dotyczących profilaktyki raka szyjki macicy realizowanych w szkołach, w zakresie podnoszenia wiedzy, zmiany przekonań oraz zachowań</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> młode kobiety i dziewczęta uczęszczające do szkół. <p><u>Liczebność populacji:</u> 2 012</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> działania edukacyjne dotyczące RSzM realizowane w szkołach. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa opieka (brak edukacji). 	<p>Działania edukacyjne dotyczące RSzM realizowane w szkołach</p> <p><u>Poziom wiedzy w zakresie RSzM, zakażeń HPV oraz szczepień p/HPV</u></p> <p>SMD=1,15 [95%CI: (0,67; 1,63)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (9 RCT; N=827 (I); 609 (C))</p> <p><u>Postawy względem szczepień p/HPV</u></p> <p>SMD=-0,02</p>	<p>Wykazano, że realizacja działań edukacyjnych dotyczących tematyki raka szyjki macicy wśród dziewcząt uczęszczających do szkół, wpływa istotnie statystycznie na zwiększenie ich poziomu wiedzy w zakresie: RSzM, zakażeń HPV oraz szczepień p/HPV.</p> <p>Oceniane działania nie były jednak skuteczne w zakresie zmiany negatywnych postaw uczestniczek względem szczepień p/HPV.</p>

¹⁶² Ampofo A. G., Boyes A. W., Khumalo P. G. et al. (2022). Improving knowledge, attitudes, and uptake of cervical cancer prevention among female students: A systematic review and meta-analysis of school-based health education. Gynecol. Oncol. 164(3): 675-690

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
<p><i>National Health & Medical Research Council Early Career Fellowship</i></p> <p><i>Australian National Breast Cancer Foundation Post-Doctoral Fellowship</i></p>	<p>wobec wykonywania zarówno szczepień p/HPV, jak i badań przesiewowych w kierunku RSzM.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 11.2020 r.</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom wiedzy nt. RSzM, zakażeń HPV oraz szczepień p/HPV, postawy względem szczepień p/HPV (definiowane jako zmiana negatywnych przekonań, uczuć i zachowań względem szczepień), deklarowana chęć zaszczepienia się p/HPV, wykonanie szczepień p/HPV. 	<p>[95%CI: (-0,17; 0,14)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (4 RCT; N=390 (I); 285 (C))</p> <p><u>Deklarowana chęć zaszczepienia się p/HPV</u></p> <p>SMD=0,20 [95%CI: (0,05; 0,36)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (5 RCT; N=581 (I); 386 (C))</p> <p><u>Wykonanie szczepień p/HPV</u></p> <p>OR=2,11 [95%CI: (0,48; 9,20)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (3 RCT; n/N=61/623 (I); 48/527 (C))</p>	<p>W odniesieniu do szczepień, wyniki metaanalizy wykazały, że edukacja istotnie statystycznie wpłynęła na zwiększenie deklarowanej chęci zaszczepienia się, ale nie wpłynęła na szansę wykonania tego szczepienia (rzeczywisty poziom wyszczepialności)</p>
<p>Rani 2022¹⁶³</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: badania obserwacyjne.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 30</p> <p>Cel badania: zebranie i analiza informacji odnoszących się do wpływu działań edukacyjnych na wyszczepialność p/HPV.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 01.2007 do 04.2018.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> nastolatki i młodzi dorośli, rodzice. <p><u>Liczebność populacji:</u> nie określono</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> działania edukacyjne uwzględniające: <ul style="list-style-type: none"> ulotki edukacyjne, multimedialne materiały edukacyjne, przypomnienia w formie telefonicznej i mailowej, 	<p>Przekazanie nastoletnim dziewczynkom ulotki edukacyjnej wraz z przesłaniem materiałów multimedialnych nt. szczepień p/HPV połączone z listami przypominającymi</p> <p><u>Przyjęcie 1 dawki szczepionki p/HPV</u></p> <p>RR=0,84 [95%CI: (0,31; 2,28)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (1 RCT¹⁶⁴; N=256)</p> <p>Kombinacja strategii edukacyjnych zorientowanych na rodzinach i klinicystach zorientowanych na wzbieraniu decyzji</p>	<p>Wnioski autorów przeglądu</p> <p>Działania edukacyjne, nacelowane na zwiększanie wyszczepialności p/HPV, prowadzą do zwiększenia liczby zaszczepionych nastolatków.</p> <p>Badania skupiające się na populacji chłopców i mężczyzn są niewystarczające. Z uwagi na fakt, że wskaźniki wyszczepialności w tej populacji pozostają stosunkowo niskie, przyszłe działania powinny skupić się na przekazaniu informacji nt. korzyści płynących ze szczepień ochronnych p/HPV.</p> <p>Komentarz analityczny</p>

¹⁶³Rani U., Darabaner E., Seserman M. et al. (2022). Public Education Interventions and Uptake of Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review. J. Public. Health. Manag. Pract. 28(1): E307-E315

¹⁶⁴ Patel D.A.; Zochowski M.; Peterman S. et al. (2012). Human papillomavirus vaccine intent and uptake among female college students. J. Am. Coll. Heal. 60(2): 151-161

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<ul style="list-style-type: none"> ○ konsultacje edukacyjne, ○ edukację par matek i córek, ○ edukację multikomponentową łączącą: <ul style="list-style-type: none"> ▪ gry edukacyjne, ▪ konsultacje, ▪ multimedialne materiały edukacyjne, ▪ broszury, ▪ prelekcje z użyciem prezentacji multimedialnej. • realizacja złożonych strategii edukacyjnych skierowanych do rodzin i/lub klinicystów. • kampania edukacyjna w połączeniu z realizacją szczepień ochronnych w szkołach. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak interwencji, • standardowe postępowanie, • inne działania edukacyjne. 	<p><u>Przyjęcie wszystkich dawek szczepionki p/HPV</u></p> <p>HR=1,5 [95%CI: (1,3; 1,7)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁶⁵; N= 22 486)</p> <p><u>Wzrost odsetka przyjęć 1 dawki szczepionki p/HPV</u></p> <p>9,7% [95%CI: (0,038; 0,155)] (1 RCT¹⁶⁶; N=17 016)</p> <p>Realizacja strategii edukacyjnych skierowanych do klinicystów</p> <p><u>Wzrost odsetka przyjęć szczepionki p/HPV</u></p> <p><i>W porównaniu do strategii skierowanych do rodzin</i></p> <p>8,1% [95%CI: (0,026; 0,137)] (1 RCT¹⁶⁷; N=17 016)</p> <p><u>Wzrost odsetka przyjęć 3 dawki szczepionki p/HPV</u></p> <p>6,2% [95%CI: (0,019; 0,106)] (1 RCT¹⁶⁸; N=17 016)</p> <p>Kombinacja wizyt domowych przypomnień przesyłanych mailowo lub telefonicznie</p>	<p>Przekazanie nastoletnim dziewczynkom ulotki edukacyjnej wraz z przesłaniem materiałów multimedialnych nt. szczepień p/HPV i listów przypominających nie ma istotnego statystycznie wpływu na prawdopodobieństwo przyjęcia 1 dawki tej szczepionki.</p> <p>Połączenie, w ramach edukacji skierowanej do rodziców, złożonych strategii edukacyjnych uwzględniających zarówno całą rodzinę jak i klinicystów, zorientowanych na wspieraniu decyzji, ma istotny statystycznie wpływ na wzrost prawdopodobieństwa przyjęcia przez dzieci szczepień p/HPV.</p> <p>Realizacja złożonych strategii edukacyjnych skierowanych do klinicystów determinuje zwiększenie odsetka dziewczynek, które decydują się wziąć udział w szczepieniach ochronnych p/HPV o ok. 8,1%.</p> <p>Realizacja złożonych strategii edukacyjnych skierowanych do klinicystów determinuje zwiększenie odsetka dziewczynek, które decydują się przyjąć trzecią dawkę szczepionki p/HPV o ok. 6,2%.</p>

¹⁶⁵ Fiks A.G.; Grundmeier R.W.; Mayne S. et al. (2013). Effectiveness of decision support for families, clinicians, or both on HPV vaccine receipt. Pediatrics. 131(6): 1114-1124

¹⁶⁶ Mayne S.L., Durivage N.E., Feemster K.A. et al. (2014). Effect of decision support on missed opportunities for human papillomavirus vaccination. Am. J. Prev. Med. 47(6): 734-744

¹⁶⁷ Ibidem.

¹⁶⁸ Ibidem.

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przyjęcie szczepionki p/HPV, przyjęcie poszczególnych dawek szczepionki p/HPV, ukończenie schematu szczepień p/HPV. 	<p>z wizytami domowymi skierowanymi do rodziców w porównaniu do listów przypominających o zbliżającej się wizycie</p> <p><u>Przyjęcie 1 dawki szczepionki p/HPV</u> aRR=1,4 [95%CI: (1,2; 1,5)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁶⁹; N=7 546)</p> <p><u>Przyjęcie 2 dawki szczepionki p/HPV</u> aRR=1,4 [95%CI: (1,3; 1,5)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁷⁰; N=7 546)</p> <p><u>Przyjęcie 3 dawki szczepionki p/HPV</u> aRR=1,5 [95%CI: (1,4; 1,7)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁷¹; N=7 546)</p> <p>Szczepienia dzieci w szkołach wraz z edukacją rodziców, opartą o przekazaniem ulotki informacyjnej sporządzonej przez CDC w porównaniu do braku szczepień w szkołach</p> <p><u>Przyjęcie szczepionki p/HPV</u></p>	<p>Połączenie, w ramach edukacji skierowanej do rodziców, wizyt domowych z przypomnieniami nadsyłanymi mailowo lub telefonicznie determinuje istotne statystycznie zwieszenie prawdopodobieństwa przyjęcia 1, 2 i 3 dawki szczepionki p/HPV przez dzieci.</p> <p>Wykonanie szczepień w szkołach, połączonych z edukacją rodziców opartej na przekazaniu ulotki informacyjnej CDC, prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa przyjęcia przez dziewczynki uczęszczające do klas 6, 7 i 8, szczepień ochronnych p/HPV.</p> <p>Przekazanie rodzicom broszury informacyjnej (opartej o model wierzeń zdrowotnych) oraz dostarczenie edukacji face-to-face ze stosownymi przypomnieniami, prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa przyjęcia przez dziewczynki szczepień ochronnych p/HPV. Dodatkowo interwencja ta prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa ukończenia przez nie</p>

¹⁶⁹ Szilagyi P.G.; Humiston S.G.; Gallivan S. et al. (2011). Effectiveness of a citywide patient immunization navigator program on improving adolescent immunizations and preventive care visit rates. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 165(6): 547-553

¹⁷⁰ Ibidem

¹⁷¹ Ibidem

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p><i>Dziewczynki z 6 klasy</i> aRR=1,69 [95%CI: (1,21; 2,36)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁷²; N=3 144)</p> <p><i>Dziewczynki z 7 i 8 klasy</i> aRR=2,56 [95%CI: (1,34; 4,88)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁷³; N=3 144)</p> <p>Przekazanie rodzicom broszury informacyjnej opartej o model przekonań zdrowotnych oraz edukacji face-to-face połączonej z listowymi przypomnieniami</p> <p><u>Przyjęcie szczepionki p/HPV</u> OR=9,4 [95%CI: (2,7; 33,1)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁷⁴; N=53)</p> <p><u>Ukończenie schematu szczepień p/HPV</u> OR=22,5 [95%CI: (4,3; 117,9)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁷⁵; N=53)</p> <p>Spotkania z udziałem matek i ich córek, poprzedzone</p>	<p>zaplansowanego schematu szczepień.</p> <p>Organizacja spotkań między matkami i córkami np. w postaci kolacji, poprzedzonych edukacyjną prezentacją nt. HPV prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa rozpoczęcia przez dziewczynki szczepień ochronnych p/HPV. Ponadto wykazano także, że działanie to prowadzi do wzrostu prawdopodobieństwa ukończenia całego, 3-dawkowego schematu szczepień.</p> <p>Realizacja działań edukacyjnych skierowanych do par matek i ich córek, przy wykorzystaniu multikomponentowej interwencji edukacyjnej, determinuje istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa ukończenia przez dziewczynki zaplanowanego schematu szczepień ochronnych p/HPV.</p> <p>Realizacja kampanii edukacyjno-informacyjnej, a później realizacja szczepień ochronnych p/HPV w szkołach, prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia</p>

¹⁷² Daley M.F.; Kempe A.; Pyrzanowski J. et al. (2014). School-located vaccination of adolescents with insurance billing: cost, reimbursement, and vaccination outcomes. J. Adolesc. Heal. 54(3): 282-288

¹⁷³ Ibidem

¹⁷⁴ Cassidy B.; Braxter B.; Charron-Prochownik D. et al. (2014). A quality improvement initiative to increase HPV vaccine rates using an educational and reminder strategy with parents of preteen girls. J. Pediatr. Heal. Care. 28(2):155-164

¹⁷⁵ Ibidem

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p>edukacyjną prezentacją nt. HPV w porównaniu do prezentacji tych nt. cukrzycy młodzieńczej</p> <p><u>Rozpoczęcie schematu szczepień p/HPV</u></p> <p>aRR=2,6 [95%CI: (1,4; 4,9)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁷⁶; N=97)</p> <p><u>Ukończenie 3 dawkowego schematu szczepień p/HPV</u></p> <p>aRR=4,0 [95%CI: (1,2; 13,1)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁷⁷; N=97)</p> <p>Edukacja matek i ich córek z użyciem edukacyjnej interwencji multikomponentowej (m.in. broszury, edukacja nt. profilaktyki RSzM) w porównaniu do przekazania im broszur informacyjnych</p> <p><u>Ukończenie schematu szczepień p/HPV</u></p> <p>aOR=2,24 [95%CI: (1,25; 4,02)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁷⁸; N=115)</p>	<p>prawdopodobieństwa wykonania szczepienia przez dziewczynki.</p>

¹⁷⁶ Winer R.L.; Gonzales A.A.; Noonan C.J. et al. (2016). A cluster randomized trial to evaluate a mother-daughter dyadic educational intervention for increasing HPV vaccination coverage in American Indian girls. J. Community. Health. 41(2): 274-281

¹⁷⁷ Ibidem

¹⁷⁸ Parra-Medina D.; Morales-Campos D.Y.; Mojica C. et al. (2015). Promotora outreach, education and navigation support for HPV vaccination to Hispanic women with unvaccinated daughters. J. Cancer. Educ. 30(2): 353-359

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p>Realizacja kampanii edukacyjnej połączonej ze szczepieniami wykonywanymi w szkołach</p> <p><u>Przyjęcie szczepionki p/HPV</u></p> <p>OR=6,6 [95%CI: (3,99; 10,78)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁷⁹; N=53)</p>	
<p>Mavundza 2021¹⁸⁰</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> South African Medical Research Council</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT (n=32), badania bez randomizacji (n=1), badania obserwacyjne (badania przed i po z grupą kontrolną, n=2).</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 35 (USA – 32; Wielka Brytania – 3; Holandia – 1; Australia – 1).</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności interwencji ukierunkowanych na poprawę wyszczepialności p/HPV.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 09.07.2019 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby kwalifikujące się do szczepień p/HPV i/lub ich rodzice/opiekunowie prawni, personel medyczny. <p><u>Liczebność populacji:</u> nie określono.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> interwencje skierowane do odbiorców szczepień: <ul style="list-style-type: none"> edukacja zdrowotna dopasowana do odbiorcy (ang. <i>tailored education</i>) (w badaniach uwzględniano wybrane interwencje spośród: stron internetowych, 12-minutowych interaktywnych prezentacji nt. szczepień p/HPV, broszur informacyjnych) 	<p>Edukacja zdrowotna dopasowana do odbiorcy vs standardowa opieka</p> <p><u>Przyjęcie pierwszej dawki szczepienia p/HPV</u></p> <p><i>Dziewczęta i młode kobiety (11-26 lat – w zależności od RCT)</i></p> <p>RR=1,00 [95%CI: (0,86; 1,17)] wynik nieistotny statystycznie (3 RCT; N=1 350)</p> <p><u>Ukończenie pełnego cyklu szczepień p/HPV</u></p> <p><i>Dziewczęta i młode kobiety (14-26 lat – w zależności od RCT)</i></p> <p>RR=1,35 [95%CI: (1,03; 1,77)] wynik istotny statystycznie (3 RCT; N=880)</p> <p><u>Wykonanie szczepienia p/HPV</u></p> <p><i>Populacja mieszana (w zależności od badania: osoby</i></p>	<p>Wykazano, że edukacja zdrowotna dopasowana do odbiorcy w porównaniu ze standardową opieką istotnie statystycznie wpływa na zwiększone o 35% prawdopodobieństwo ukończenia pełnego cyklu szczepień p/HPV w populacji dziewcząt i młodych kobiet między 14 a 26 r.ż. Zależności tej nie wykazano w przypadku punktu końcowego obejmującego przyjęcie jedynie pierwszej dawki szczepienia (w populacji dziewcząt i kobiet między 11 a 26 r.ż.) oraz wykonania szczepienia p/HPV (niezależnie od liczby dawek w przypadku realizacji interwencji w populacji osób w wieku 18-26 lat i ich rodziców oraz matek 12-letnich dziewcząt).</p> <p>Na podstawie pojedynczego RCT nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie wpływu edukacji dopasowanej do</p>

¹⁷⁹ Stubbs B.W., Panozzo C.A., Moss J.L. et al. (2014). Evaluation of an intervention providing HPV vaccine in schools. Am. J. Health Behav. 38(1): 92-102

¹⁸⁰ Mavundza E. J., Iwu-Jaja C. J., Wiyeh A. B. et al. (2021). A systematic review of interventions to improve HPV vaccination coverage. Vaccines (Basel). 9(7): 687

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<p>i telefonicznych przypomnień o szczepieniu, 13-minutowych filmów na DVD dot. sposobów profilaktyki RSzM, wiadomości edukacyjnych dostarczanych za pośrednictwem Internetu – w ramach programu CHICOS, dopasowanych interwencji internetowych z zastosowaniem wirtualnych asystentów),</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ edukacja narracyjna (narracyjne filmy edukacyjne), ○ multikomponentowa interwencja edukacyjna (brozury edukacyjne dla rodziców dot. rekomendowanych szczepień dla nastolatków + program nauczania dla nastolatków realizowany przez nauczycieli przedmiotów ścisłych), ○ listy z zaproszeniem w połączeniu z broszurą informacyjną i telefonicznym 	<p><i>w wieku 18-26 lat i ich rodzice, matki 12-letnich dziewcząt</i></p> <p>RR=1,01 [95%CI: (0,98; 1,04)] wynik nieistotny statystycznie (2 RCT; N=8 931)</p> <p>Edukacja zdrowotna dopasowana do odbiorcy vs niedopasowana edukacja zdrowotna</p> <p><u>Wykonanie szczepienia p/HPV</u></p> <p><i>Osoby w wieku 18-26 lat i ich rodzice</i></p> <p>RR=0,97 [95%CI: (0,80; 1,19)] wynik nieistotny statystycznie (1 RCT¹⁸¹; N=855)</p> <p>Edukacja narracyjna vs edukacja nienarracyjna</p> <p><u>Przyjęcie pierwszej dawki szczepienia p/HPV</u></p> <p><i>Kobiety (w zależności od badania: kobiety w wieku 18-26 lat lub dziewczęta w wieku 14-17 lat i ich matki)</i></p> <p>RR=1,38 [95%CI: (0,95; 2,00)] wynik nieistotny statystycznie (2 RCT; N=728)</p> <p>Multikomponentowa interwencja edukacyjna vs standardowa opieka</p>	<p>pacjenta w porównaniu do edukacji niedopasowanej, na wykonanie szczepienia p/HPV wśród osób między 18 a 26 r.ż.</p> <p>W metaanalizie RCT porównującej edukację narracyjną i nienarracyjną, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami w zakresie prawdopodobieństwa inicjacji szczepień p/HPV u młodych kobiet i dziewcząt.</p> <p>Na podstawie RCT oceniającego wpływ multikomponentowej interwencji edukacyjnej obejmującej broszurę dla rodziców i program nauczania dla nastolatków, nie odnotowano istotnego statystycznie wpływu interwencji na poziom wyszczepialności p/HPV w porównaniu ze standardową opieką.</p> <p>W jednym z RCT wykazano, że wysyłanie do rodziców listów z zaproszeniem i broszurą informacyjną z telefonicznym przypomnieniem o szczepieniu, istotnie statystycznie wpływa na zwiększone, o 28%, prawdopodobieństwo zainicjowania szczepień p/HPV w populacji dzieci między 10 a 12 r.ż. w porównaniu ze standardową opieką.</p>

¹⁸¹ Dempsey A. F., Maertens J., Sevick C. et al. (2019). A randomized, controlled, pragmatic trial of an iPad-based, tailored messaging intervention to increase human papillomavirus vaccination among Latinos. Hum. Vaccin. Immunother. 15(7-8):1577-1584

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<p>przypomnieniem o szczepieniu,</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ edukacja zdrowotna w połączeniu z przypomnieniami o szczepieniach (w badaniach uwzględniono wybrane interwencje spośród: zindywidualizowanej edukacji nt. HPV i szczepień w połączeniu z comiesięcznymi przypomnieniami za pośrednictwem SMS i/lub maila, broszur informacyjnych w połączeniu z listownym przypomnieniem, e-mail lub SMS z przypomnieniem o wizycie połączonych z wiadomościami edukacyjnymi), ○ przypomnienia o szczepieniach (w badaniach uwzględniono wybrane interwencje spośród: listów do rodziców lub uczestników, SMS do rodziców, przypomnień telefonicznych do rodziców, broszur 	<p><u>Wykonanie szczepienia p/HPV</u> <i>Nastolatki i ich rodzice</i> RR=0,98 [95%CI: (0,87; 1,11)] wynik nieistotny statystycznie (1 RCT¹⁸²; N=2 912)</p> <p>Listy z zaproszeniem w połączeniu z broszurą informacyjną i telefonicznym przypomnieniem o szczepieniu vs standardowa opieka</p> <p><u>Przyjęcie pierwszej dawki szczepienia p/HPV</u> <i>Rodzice dzieci w wieku 10-12 lat</i> RR=1,28 [95%CI: (1,02; 1,60)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁸³; N= 1 624)</p> <p>Edukacja zdrowotna w połączeniu z przypomnieniami o szczepieniach vs standardowa opieka</p> <p><u>Przyjęcie pierwszej dawki szczepienia p/HPV</u> <i>Mężczyźni utrzymujący kontakty seksualne z mężczyznami (MSM) w wieku 18-25 lat</i> RR=1,74 [95%CI: (1,10; 2,76)] wynik istotny statystycznie</p>	<p>W odniesieniu do interwencji obejmującej połączenie edukacji zdrowotnej z przypomnieniami o szczepieniach w porównaniu do standardowej opieki, istotne statystyczne wyniki odnotowano jedynie w przypadku punktu końcowego dotyczącego przyjęcia pierwszej dawki szczepienia, gdzie na podstawie pojedynczego RCT wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa przyjęcia tej dawki (o 74%) w populacji mężczyzn z grupy MSM między 18 a 25 r.ż. Uczestnicy tego badania otrzymywali zindywidualizowaną edukację nt. HPV i szczepień w połączeniu z comiesięcznymi przypomnieniami za pośrednictwem SMS i/lub e-mail. Nie odnotowano natomiast istotnego statystycznie wpływu edukacji i przypomnień na przyjęcie pierwszej dawki szczepienia w RCT realizowanym w populacji młodych kobiet między 18 a 26 r.ż. Brak istotnego statystycznie wpływu interwencji stwierdzono także w metaanalizie RCT w odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego ukończenia pełnego schematu szczepień.</p> <p>Wykazano istotny statystycznie wpływ przypomnień</p>

¹⁸² Underwood N. L., Gargano L. M., Sales J. et al. (2019). Evaluation of educational interventions to enhance adolescent specific vaccination coverage. J. Sch. Health. 89(8): 603-611

¹⁸³ Henrikson N. B., Zhu W., Baba L. et al. (2018). Outreach and reminders to improve human papillomavirus vaccination in an integrated primary care system. Clin. Pediatr. 57(13): 1523-1531

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<p>w połączeniu z telefonami dla rodziców),</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ przypomnienia o charakterze edukacyjnym (w postaci SMS do rodziców), ○ zachęty finansowe w połączeniu z przypomnieniami (listy zapraszające na szczepienie, zawierające informacje nt. szczepień i informację o możliwości otrzymania voucherów o wartości 45 £ za przyjęcie 3 dawek szczepienia), ○ krótka motywacyjna interwencja behawioralna (interwencja oparta na metodzie krótkiego wywiadu negocjacyjnego – BNI, ang. <i>brief negotiated interviewing</i>, – w którym odnoszono się do przekonań, wartości i obaw w odniesieniu do szczepień), ○ krótkie wiadomości (jedno lub dwustronne 	<p>(1 RCT¹⁸⁴; N=150)</p> <p><i>Kobiety w wieku 18-26 lat</i></p> <p>RR=0,84 [95%CI: (0,31; 2,28)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (1 RCT¹⁸⁵; N=256)</p> <p><u>Ukończenie pełnego cyklu szczepień p/HPV</u></p> <p><i>Populacja mieszana (w zależności od badania: mężczyźni z populacji MSM między 18 a 25 r.ż., rodzice osób między 9 a 17 r.ż., studenci między 18 a 26 r.ż.)</i></p> <p>RR=1,18 [95%CI: (0,92; 1,51)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (3 RCT; N=6 711)</p> <p>Przypomnienia o szczepieniach vs standardowa opieka</p> <p><u>Przyjęcie pierwszej dawki szczepienia</u></p> <p><i>Rodzice dzieci w wieku 11-16 lat (w zależności od RCT)</i></p> <p>RR=1,16 [95%CI: (1,13; 1,18)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (2 RCT; N=166 264)</p>	<p>o szczepieniach skierowanych do rodziców na zwiększenie prawdopodobieństwa przyjęcia pierwszej dawki szczepienia przez dzieci między 11 a 16 r.ż. o 16%, w porównaniu do standardowej opieki. W innej metaanalizie RCT wykazano również, że przypomnienia związane były z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa ukończenia pełnego schematu szczepień o 23% (RCT włączone do metaanalizy dotyczyły zróżnicowanej populacji, zarówno dziewcząt między 9 a 26 r.ż. jak i rodziców dzieci między 11 a 18 r.ż.). Istotny statystycznie, ale niewielki (3%) wpływ przypomnień na wykonanie szczepień (niezależnie od liczby przyjętych dawek) wykazano także w RCT, gdzie przypomnienia skierowane były do rodziców dzieci uczęszczających do klas 7.</p> <p>Na podstawie RCT porównującego przypomnienia o charakterze edukacyjnym (w postaci SMS do rodziców) ze zwykłymi przypomnieniami, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do inicjacji szczepień u nastolatków z chorobami przewlekłymi.</p>

¹⁸⁴ Reiter P. L., Katz M. L., Bauermeister J. A. et al. (2018). Increasing human papillomavirus vaccination among young gay and bisexual men: a randomized pilot trial of the outsmart HPV intervention. *LGBT Health*. 5(5): 325-329

¹⁸⁵ Patel D. A., Zochowski M., Peterman S. et al. (2012). Human papillomavirus vaccine intent and uptake among female college students. *J. Am. Coll. Health*. 60(2): 151-161

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<p>pytania retoryczne dot. szczepień),</p> <ul style="list-style-type: none"> interwencje skierowane do osób udzielających szczepień: <ul style="list-style-type: none"> podpowiedzi dla personelu medycznego (ang. <i>prompts</i>; w badaniach uwzględniono wybrane interwencje spośród: krótkich podpowiedzi w formie generowanych komputerowo wiadomości z przypomnieniami, przypomnień wyświetlających się w elektronicznej dokumentacji pacjenta, automatycznych przypomnień). <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa opieka (rozumiana jako standardowe działania w zakresie szczepień lub brak interwencji), inny rodzaj interwencji. <p>Punkty końcowe:</p>	<p><u>Ukończenie pełnego cyklu szczepień p/HPV</u></p> <p><i>Populacja mieszana (w zależności od RCT: dziewczęta między 9 a 26 r.ż., rodzice dzieci w wieku 11-17 lat, rodzice dziewcząt między 11 a 18 r.ż.)</i></p> <p>RR=1,23 [95%CI: (1,18; 1,29)] wynik istotny statystycznie (4 RCT; N=175 743)</p> <p><u>Wykonanie szczepienia p/HPV</u></p> <p><i>Rodzice dzieci uczęszczających do 7 klasy</i></p> <p>RR=1,03 [95%CI: (1,01; 1,05)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁸⁶; N=5 912)</p> <p>Przypomnienia o charakterze edukacyjnym vs zwykłe przypomnienia</p> <p><u>Przyjęcie pierwszej dawki szczepienia p/HPV</u></p> <p><i>Rodzice nastolatków z chorobami przewlekłymi</i></p> <p>RR=0,53 [95%CI: (0,27; 1,06)] wynik nieistotny statystycznie (1 RCT¹⁸⁷; N=90)</p>	<p>Stosowanie zachęt finansowych (w postaci voucherów o wartości 45 funtów brytyjskich za przyjęcie 3 dawek szczepienia) istotnie statystycznie wpłynęło na zwiększenie prawdopodobieństwa przyjęcia szczepienia u dziewcząt między 16 a 18 r.ż. w porównaniu ze standardową opieką. Dotyczyło to zarówno przyjęcia pierwszej dawki szczepionki (wzrost prawdopodobieństwa o 73%), jak i ukończenia pełnego cyklu szczepień p/HPV (wzrost prawdopodobieństwa o 82%).</p> <p>W jednym z RCT oceniano wpływ krótkich motywacyjnych interwencji behawioralnych (opartych na metodzie krótkiego wywiadu negocjacyjnego) kierowanych do matek, na poziom wyszczepialności p/HPV wśród ich córek między 11 a 15 r.ż. w porównaniu ze standardową opieką. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencjami w odniesieniu zarówno do inicjacji szczepień, jak i ukończenia ich pełnego schematu.</p> <p>Nie wykazano również istotnego statystycznie wpływu interwencji obejmującej krótkie wiadomości skierowane do rodziców, na</p>

¹⁸⁶ Tull F., Borg K., Knott C. et al. (2019). Short message service reminders to parents for increasing adolescent human papillomavirus vaccination rates in a secondary school vaccine program: a randomized control trial. *J. Adolesc. Health.* 65(1): 116-123

¹⁸⁷ Hofstetter A. M., Barrett A., Camargo S. et al. (2017). Text message reminders for vaccination of adolescents with chronic medical conditions: a randomized clinical trial. *Vaccine.* 35(35): 4554-4560

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<ul style="list-style-type: none"> wykonanie szczepienia p/HPV (niezależnie od liczby przyjętych dawek); przyjęcie pierwszej dawki szczepienia p/HPV; ukończenie pełnego cyklu szczepień p/HPV. 	<p>Zachęty finansowe w połączeniu z przypomnieniami vs standardowa opieka</p> <p><u>Przyjęcie pierwszej dawki szczepienia p/HPV</u></p> <p><i>Dziewczęta między 16 a 18 r.ż.</i></p> <p>RR=1,73 [95%CI: (1,34; 2,24)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁸⁸; N=1 000)</p> <p><u>Ukończenie pełnego cyklu szczepień p/HPV</u></p> <p><i>Dziewczęta między 16 a 18 r.ż.</i></p> <p>RR=1,82 [95%CI: (1,26; 2,63)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁸⁹; N=1 000)</p> <p>Krótką motywacyjną interwencją behawioralną vs standardowa opieka</p> <p><u>Przyjęcie pierwszej dawki szczepienia p/HPV</u></p> <p><i>Matki dziewcząt między 11-15 r.ż.</i></p> <p>RR=1,10 [95%CI: (0,85; 1,43)] wynik nieistotny statystycznie (1 RCT¹⁹⁰; N=200)</p>	<p>inicjację szczepień u dzieci między 11 a 15 r.ż.</p> <p>W odniesieniu do interwencji skierowanych do personelu medycznego, oceniano wpływ podpowiedzi dla lekarzy na poziom wyszczepialności p/HPV u ich pacjentów, w porównaniu ze standardową opieką. W jednym z RCT wykazano, że podpowiedzi w postaci generowanych komputerowo wiadomości z przypomnieniami, istotnie statystycznie zwiększają prawdopodobieństwo przyjęcia pierwszej dawki szczepienia przez dzieci między 11 a 13 r.ż. o 36%. Natomiast w metaanalizie 2 RCT, w których stosowano przypomnienia wyświetlające się w elektronicznej dokumentacji pacjenta lub jako automatyczne przypomnienia, wykazano istotnie statystycznie zwiększone o 12% prawdopodobieństwo ukończenia pełnego schematu szczepień przez dzieci między 11 a 17 r.ż.</p>

¹⁸⁸ Mantzari E., Vogt F., Marteau T. M. (2015). Financial incentives for increasing uptake of HPV vaccinations: a randomized controlled trial. Health Psychol. 34(2): 160-171

¹⁸⁹ Ibidem.

¹⁹⁰ Joseph N. P., Bernstein J., Pelton S. et al. (2016). Brief client-centered motivational and behavioral intervention to promote HPV vaccination in a hard-to-reach population: a pilot randomized controlled trial. Clin. Pediatr. 55(9): 851-859

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p><u>Ukończenie pełnego cyklu szczepień p/HPV</u></p> <p><i>Matki dziewcząt między 11-15 r.ż.</i></p> <p>RR=1,73 [95%CI: (0,66; 4,59)] wynik nieistotny statystycznie (1 RCT¹⁹¹; N=200)</p> <p>Krótkie wiadomości</p> <p><u>Przyjęcie pierwszej dawki szczepienia p/HPV</u></p> <p><i>Rodzice dzieci między 11 a 15 r.ż.</i></p> <p>RR=1,15 [95%CI: (0,89; 1,50)] wynik nieistotny statystycznie (1 RCT¹⁹²; N=445)</p> <p>Podpowiedzi dla personelu medycznego vs standardowa opieka</p> <p><u>Przyjęcie pierwszej dawki szczepienia p/HPV</u></p> <p><i>Dzieci w wieku 11-13 lat</i></p> <p>RR=1,36 [95%CI: (1,20; 1,54)] wynik istotny statystycznie (1 RCT¹⁹³; N=627)</p> <p><u>Ukończenie pełnego cyklu szczepień p/HPV</u></p> <p><i>Dzieci w wieku 11-17 lat</i></p>	

¹⁹¹ Ibidem.

¹⁹² Rickert V. I., Auslander B. A., Cox D. S. et al. (2015). School-based HPV immunization of young adolescents: effects of two brief health interventions. Hum. Vaccin. Immunother. 11(2): 315-321

¹⁹³ Zimet G., Dixon B. E., Xiao S. et al. (2018). Simple and elaborated clinician reminder prompts for human papillomavirus vaccination: a randomized clinical trial. Acad. Pediatr. 18(2): S66-S71

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			RR=1,12 [95%CI: (1,06; 1,19)] wynik istotny statystycznie (2 RCT; N=3 056)	
<p>Oh 2021¹⁹⁴ Źródło finansowania: Lineberger Comprehensive Cancer Center (University of North Carolina)</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą. Klasyfikacja AOTMiT: IIIA Rodzaj włączonych badań: badania obserwacyjne. Liczba uwzględnionych badań: 59 (USA). Cel badania: ocena związku między sposobami komunikowania się personelu medycznego z pacjentami a poziomem wyszczepialności p/HPV. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 01.2006 r. do 10.2019 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby między 11 a 26 r.ż., personel medyczny. <p><u>Liczebność populacji:</u> 265 083</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> zalecenia personelu medycznego względem szczepień p/HPV (rozumiane jako zachęcające stanowisko personelu względem szczepień w komunikacji z pacjentem, wykraczające poza przedstawienie ogólnych informacji; zastosowanie w badaniach określić „rekomendowano/zalecono” lub „zasugerowano” w odniesieniu do komunikacji z pacjentem), dyskusja z personelem medycznym nt. szczepień p/HPV (zastosowanie w badaniach określić „omówiono” lub „poinformowano” w odniesieniu do komunikacji z pacjentem), 	<p>Zalecenia personelu medycznego względem szczepień p/HPV vs brak interwencji</p> <p><u>Inicjacja szczepień p/HPV</u></p> <p>OR=10,1 [95%CI: (7,6; 13,4)] wynik istotny statystycznie (45 badań obserwacyjnych; N=226 224)</p> <p><u>Ukończenie pełnego schematu szczepień p/HPV</u></p> <p>OR=5,2 [95%CI: (1,9; 13,8)] wynik istotny statystycznie (8 badań obserwacyjnych; N=33 282)</p> <p><u>Kontynuacja szczepień p/HPV</u></p> <p>OR=1,8 [95%CI: (1,3; 2,5)] wynik istotny statystycznie (9 badań; N=9 406)</p> <p>Dyskusja z personelem medycznym nt. szczepień p/HPV vs brak interwencji</p> <p><u>Inicjacja szczepień p/HPV</u></p> <p>OR=12,4 [95%CI: (6,3; 24,3)] wynik istotny statystycznie</p>	<p>W ramach metaanalizy badań obserwacyjnych wykazano, że zalecenia personelu medycznego odnośnie szczepień p/HPV, w porównaniu do braku zaleceń, wpływają istotnie statystycznie na zwiększenie szans na zainicjowanie szczepień, ukończenie pełnego cyklu szczepień oraz kontynuację szczepień (po przyjęciu co najmniej jednej dawki).</p> <p>Dyskusja z personelem medycznym nt. szczepień, w porównaniu z brakiem interwencji, również skutkowała istotnym statystycznie zwiększeniem szans na inicjację szczepień p/HPV oraz ukończenie pełnego cyklu szczepień. Natomiast w odniesieniu do punktu końcowego w zakresie kontynuacji szczepień po przyjęciu co najmniej pierwszej dawki, na podstawie pojedynczego badania wykazano, że kobiety w wieku 11-26 lat, z którymi omówiono konieczność powrotu po kolejną dawkę szczepienia, były bardziej skłonne (o 55%) do kontynuacji szczepień, niż kobiety, z którymi nie podjęto dyskusji na ten temat. Istotnych statystycznie różnic w zakresie</p>

¹⁹⁴ Oh N. L., Biddell C. B., Rhodes B. E. et al. (2021). Provider communication and HPV vaccine uptake: A meta-analysis and systematic review. *Prev. Med.* 148: 106554

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<ul style="list-style-type: none"> zalecenia personelu medycznego względem szczepień p/HPV w zależności od ich jakości (do tej grupy włączano badania, w których oceniano siłę nacisku danego zalecenia i oceniano różne szacunki w zakresie skutków zaleceń personelu np. porównanie „silnego zalecenia” i „słabego zalecenia”). <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak interwencji lub inna interwencja. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> inicjacja szczepień p/HPV (rozumiana jako przyjęcie co najmniej jednej dawki szczepienia; brano pod uwagę wszystkich uczestników badań), ukończenie pełnego schematu szczepień p/HPV (rozumiane jako przyjęcie wszystkich rekomendowanych dawek szczepienia; brano pod uwagę wszystkich uczestników badań), 	<p>(9 badań obserwacyjnych; N=5 913)</p> <p><u>Ukończenie pełnego schematu szczepień p/HPV</u></p> <p>OR=264,9 [95%CI: (35,4; 1979,9)] wynik istotny statystycznie (1 badanie obserwacyjne¹⁹⁵; N=325)</p> <p><u>Kontynuacja szczepień p/HPV</u></p> <p><i>Kobiety w wieku 11-26 lat, z którymi omawiano konieczność powrotu na kolejne dawki szczepienia vs brak interwencji</i></p> <p>RR=1,55 [95%CI: (1,18; 2,03)] wynik istotny statystycznie (1 badanie obserwacyjne¹⁹⁶; N=674 (I); 105 (C))</p> <p><i>Kobiety w wieku 11-26 lat, z którymi omawiano korzyści wynikające ze szczepień vs brak interwencji</i></p> <p>RR=1,06 [95%CI: (0,90; 1,25)] wynik nieistotny statystycznie (1 badanie obserwacyjne¹⁹⁷; N=593 (I); 189 (C))</p> <p>Zalecenia personelu medycznego względem</p>	<p>kontynuacji szczepień nie stwierdzono natomiast w przypadku porównania kobiet z tej grupy wiekowej, z którymi omawiano korzyści wynikające ze szczepień i kobiet, z którymi ich nie omówiono.</p> <p>Na podstawie pojedynczych badań oceniano również wpływ jakości zaleceń na szanse w zakresie wykonania szczepienia p/HPV. Wykazano, że rodzice, którzy otrzymali zalecenia wysokiej lub niskiej jakości byli istotnie statystycznie bardziej skłonni do zainicjowania oraz kontynuowania szczepień p/HPV swoich 11-17 letnich dzieci, niż rodzice, którzy nie otrzymali zaleceń. Ponadto, kobiety w wieku 19-26 lat, które otrzymały „bardzo silne” zalecenie w kwestii szczepień miały istotnie statystycznie większe szanse na rozpoczęcie cyklu szczepień p/HPV niż te kobiety, które otrzymały „słabe” zalecenia.</p>

¹⁹⁵ Wilson A. R., Hashibe M., Bodson J. et al. (2016). Factors related to HPV vaccine uptake and 3-dose completion among women in a low vaccination region of the USA: an observational study. BMC women's health. 16: 1-9

¹⁹⁶ Gold R., Naleway A., Riedlinger K. (2013). Factors predicting completion of the human papillomavirus vaccine series. J. Adolesc. Health. 52(4): 427-432

¹⁹⁷ Ibidem.

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<ul style="list-style-type: none"> kontynuacja szczepień p/HPV (ang. <i>follow-through</i>, rozumiana jako ukończenie serii szczepień po rozpoczęciu szczepień lub przyjęciu co najmniej pierwszej dawki; brano pod uwagę uczestników, którzy rozpoczęli cykl szczepień). 	<p>szczepień p/HPV w zależności od ich jakości</p> <p><u>Inicjacja szczepień p/HPV</u></p> <p><i>11-17 letnie dzieci, których rodzice otrzymali „zalecenia wysokiej jakości” vs brak zaleceń</i></p> <p>OR=9,31 [95%CI: (7,10; 12,22)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (1 badanie obserwacyjne¹⁹⁸; n/N=400/544 (I); 163/714 (C))</p> <p><i>11-17 letnie dzieci, których rodzice otrzymali „zalecenia niskiej jakości” vs brak zaleceń</i></p> <p>OR=4,13 [95%CI: (3,0; 5,7)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (1 badanie obserwacyjne¹⁹⁹; n/N=126/237 (I); 163/714 (C))</p> <p><i>Kobiety w wieku 19-26 lat, które otrzymały „bardzo silne zalecenia” vs „słabe zalecenia”</i></p> <p>OR=1,41 [95%CI: (1,06; 1,88)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (1 badanie obserwacyjne²⁰⁰; N=388)</p> <p><u>Kontynuacja szczepień p/HPV</u></p>	

¹⁹⁸ Gilkey M. B., Calo W. A., Moss J. L. et al. (2016). Provider communication and HPV vaccination: the impact of recommendation quality. *Vaccine*. 34(9): 1187-1192

¹⁹⁹ Ibidem.

²⁰⁰ Rosenthal S. L., Weiss T. W., Zimet G. D. et al. (2011). Predictors of HPV vaccine uptake among women aged 19–26: importance of a physician's recommendation. *Vaccine*. 29(5): 890-895

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p>11-17 letnie dzieci, których rodzice otrzymali „zalecenia wysokiej jakości” vs brak zaleceń</p> <p>OR=3,82 [95%CI: (2,39; 6,11)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (1 badanie obserwacyjne²⁰¹; n/N=174/400 (I); 27/163 (C))</p>	
<p>Abdullahi 2020²⁰²</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>The South African Medical Research Council</i></p> <p><i>National Research Foundation of South Africa</i></p> <p><i>Norwegian Institute of Public Health</i></p> <p><i>UK government</i></p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT (n=8), randomizowane badania z zastosowaniem klasteryzacji (n=4), badania z grupą kontrolną bez randomizacji (n=3), badania obserwacyjne (badania przed i po)(n=1).</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 16 (USA – 12; Wielka Brytania – 1; Szwecja – 1; Australia – 1; Tanzania – 1).</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności interwencji ukierunkowanych na zwiększenie poziomu wyszczepialności wśród nastolatków.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 31.10.2018 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby między 10 a 19 r.ż. <p><u>Liczebność populacji:</u> nie określono.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> interwencje skierowane do odbiorców szczepień: <ul style="list-style-type: none"> edukacja zdrowotna; zachęty finansowe (listy zapraszające na szczepienie, zawierające informacje nt. szczepień i informację o możliwości otrzymania voucherów o wartości £45 za przyjęcie 3 dawek szczepienia); 	<p>Edukacja zdrowotna</p> <p><u>Wykonanie szczepienia p/HPV</u></p> <p>RR=1,43 [95%CI: (1,16; 1,76)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (3 RCT; n/N=165/541 (I); 107/513 (C))</p> <p>RR=1,84 [95%CI: (1,34; 2,54)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (1 badanie bez randomizacji²⁰³; n/N=65/886 (I); 77/1 936 (C))</p> <p>Zachęty finansowe</p> <p><u>Przyjęcie pierwszej dawki szczepienia p/HPV</u></p> <p><i>Dziewczęta w wieku 16-18 lat</i></p> <p>RR=1,45 [95%CI: (1,05; 1,99)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (1 RCT²⁰⁴; n/N=77/250 (I); 49/250 (C))</p>	<p>Edukacja zdrowotna skierowana do odbiorców szczepień w porównaniu ze standardową opieką, wpływa istotnie statystycznie na podniesienie poziomu wyszczepialności p/HPV w populacji dzieci i młodzieży (o 43 lub 84% w zależności od rodzaju badań).</p> <p>Na podstawie jednego badania z randomizacją wykazano również, że w porównaniu ze standardową opieką, stosowanie zachęt pieniężnych u dziewcząt w wieku 16-18 lat wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem o 45% prawdopodobieństwa przyjęcia przez nie pierwszej dawki szczepienia p/HPV.</p> <p>W jednym z badań z randomizacją wykazano, że interwencja w postaci przypomnień o szczepieniach dla</p>

²⁰¹ Gilkey M. B., Calo W. A., Moss J. L. et al. (2016). Provider communication and HPV vaccination: the impact of recommendation quality. *Vaccine*. 34(9): 1187-1192

²⁰² Abdullahi L. H., Kagina B. M., Ndze V. N. et al. (2020). Improving vaccination uptake among adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1(1): CD011895

²⁰³ Staras S. A., Vadaparampil S. T., Livingston M. D. et al. (2015). Increasing human papillomavirus vaccine initiation among publicly insured Florida adolescents. *J. Adolesc. Health*. 56(5): S40-S46

²⁰⁴ Mantzari E., Vogt F., Marteau T. M. (2015). Financial incentives for increasing uptake of HPV vaccinations: a randomized controlled trial. *Health Psychol.* 34(2): 160-171

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<ul style="list-style-type: none"> • interwencje skierowane do osób udzielających szczepień: <ul style="list-style-type: none"> ○ przypomnienia o szczepieniach dla lekarzy POZ (wyświetlane w elektronicznej dokumentacji pacjentów w czasie wizyty), • interwencje systemowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ szczepienia realizowane w danej klasie (u dziewcząt uczęszczających do 6 klas, które otrzymały ustne i pisemne informacje nt. szczepień za pośrednictwem szkoły, rodziców, spotkań, plakatów, ulotek, przekazów w radio), • interwencje multikomponentowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ interwencja multikomponentowa skierowana do personelu medycznego (1 sesje edukacyjne – dotyczące tematów 	<p>Przypomnienia o szczepieniach dla lekarzy POZ</p> <p><u>Przyjęcie 3 dawek szczepienia p/HPV</u></p> <p>OR=0,99 [95%CI: (0,55; 1,81)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (1 badanie z randomizacją²⁰⁵; N=875/896)</p> <p>Szczepienia realizowane w danej klasie vs standardowa opieka (szczepienia dzieci urodzonych w danym roku)</p> <p><i>Dziewczęta</i></p> <p><u>Wykonanie szczepienia p/HPV</u></p> <p>RR=1,09 [95%CI: (1,06; 1,13)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (1 randomizowane badanie z zastosowaniem klasteryzacji²⁰⁶; n/N=2 642/3 357 (I); 1 572/2 180 (C))</p> <p>Interwencja multikomponentowa skierowana do personelu medycznego</p> <p><u>Zgłoszenie na następną dawkę szczepienia p/HPV</u></p> <p><i>Dziewczęta w wieku 11-21 lat</i></p> <p>OR=1,6 [95%CI: (1,1; 2,2)]</p>	<p>lekarzy POZ wyświetlanych w elektronicznej dokumentacji pacjenta w trakcie wizyty, nie wpłynęła istotnie statystycznie na zwiększenie szans na przyjęcie 3 dawek szczepienia przez pacjentów.</p> <p>W ramach badania realizowanego w Tanzanii, wykazano nieznaczące, ale istotne statystycznie zwiększenie o 9% poziomu wyszczepialności u dziewcząt, w przypadku realizacji szczepień w poszczególnych klasach, a nie w zależności od rocznika urodzenia.</p> <p>W odniesieniu do interwencji multikomponentowych, w badaniu, w którym interwencje skierowane do personelu medycznego obejmowały sesje edukacyjne, wielokrotny kontakt, indywidualną informację zwrotną nt. osiągniętych efektów oraz zachęty dla lekarzy, wykazano statystycznie istotne zwiększenie szans na wykonanie szczepienia w populacji dziewcząt i chłopców w wieku 11-21 lat w porównaniu ze standardową opieką.</p> <p>Natomiast w jednym z badań bez randomizacji, w którym zastosowano interwencję multikomponentową skierowaną</p>

²⁰⁵ Szilagyi P. G., Serwint J. R., Humiston S. G. et al. (2015). Effect of provider prompts on adolescent immunization rates: a randomized trial. Acad. Pediatr. 15(2): 149-157

²⁰⁶ Watson-Jones D., Baisley K., Ponsiano R. et al. (2012). Human papillomavirus vaccination in Tanzanian schoolgirls: cluster-randomized trial comparing 2 vaccine-delivery strategies. J. Infect. Dis. 206(5): 678-686

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<p>związanych z HPV, mające na celu zmianę sposobu w jaki personel medyczny postrzega szczepienia i jak odpowiada na wątpliwości rodziców;</p> <p>(2) wielokrotny kontakt – 6 do 8 wizyt edukacyjnych przez okres 12 miesięcy;</p> <p>(3) zindywidualizowana informacja zwrotna – indywidualne raporty dotyczące osiągniętych poziomów wyszczepialności na tle innych świadczeniodawców;</p> <p>(4) zachęty – otrzymanie punktów niezbędnych do otrzymania certyfikatu w zakresie pediatrii,</p> <ul style="list-style-type: none"> o interwencja multikomponentowa skierowana do personelu medycznego i rodziców (1) dystrybucja plakatów i broszur dotyczących szczepień p/HPV w podmiotach leczniczych; (2) 2 ogłoszenia w radiu 	<p>wynik istotny statystycznie (1 randomizowane badanie z zastosowaniem klasteryzacji²⁰⁷; N=5 786)</p> <p><i>Chłopcy w wieku 11-21 lat</i></p> <p>OR=25,00 [95%CI: (15,00; 40,00)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (1 randomizowane badanie z zastosowaniem klasteryzacji²⁰⁸; N=7 332)</p> <p>Interwencja multikomponentowa skierowana do personelu medycznego i rodziców</p> <p><u>Wykonanie szczepienia p/HPV</u></p> <p><i>Chłopcy w wieku 9-13 lat</i></p> <p>RR=1,41 [95%CI: (1,25; 1,59)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (1 badanie bez randomizacji²⁰⁹; n/N= 1 458/19 842 (I); 314/6 027 (C))</p>	<p>zarówno do rodziców, jak i personelu wykonującego szczepienia (obejmującą różnego rodzaju materiały edukacyjne i informacyjne), odnotowano istotne statystycznie zwiększenie o 41% prawdopodobieństwa wykonania szczepień u chłopców między 9 a 13 r.ż. w porównaniu ze standardową opieką.</p>

²⁰⁷ Perkins R. B., Zisblatt L., Legler A. et al. (2015). Effectiveness of a provider-focused intervention to improve HPV vaccination rates in boys and girls. *Vaccine*. 33(9): 1223-1229

²⁰⁸ Ibidem.

²⁰⁹ Cates J. R., Diehl S. J., Crandell J. L. et al. (2014). Intervention effects from a social marketing campaign to promote HPV vaccination in preteen boys. *Vaccine*. 32(33): 4171-4178

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<p>mające na celu zwiększenie świadomości w zakresie szczepień chłopców;</p> <p>(3) edukacja online dla personelu medycznego – materiały wideo dotyczące komunikacji personelu z rodzicami i chłopcami;</p> <p>(4) ulotki dla personelu – dotyczące sposobów omawiania kwestii szczepień;</p> <p>(5) strona internetowa dla personelu i rodziców – zawierająca linki do sprawdzonych źródeł informacji w zakresie szczepień.</p> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardowa opieka (rozumiana jako standardowe działania w zakresie szczepień lub brak interwencji). <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykonanie szczepienia p/HPV, • przyjęcie pierwszej dawki szczepienia p/HPV, • przyjęcie 3 dawek szczepienia p/HPV. 		

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
<p>Rodriguez 2019²¹⁰</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>Institute for Translational Sciences (University of Texas Medical Branch)</i></p> <p><i>National Center for Advancing Translational Sciences</i></p> <p><i>Cancer Prevention Research Institute of Texas</i></p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT (14), badania quasi-eksperymentalne (3), badania kohortowe (13).</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 30 (USA).</p> <p>Cel badania: ocena efektywności strategii ukierunkowanych na zwiększanie inicjacji i ukończenia pełnego schematu szczepień wśród amerykańskich dzieci, nastolatków i młodych dorosłych w wieku 9-26 lat.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 01.01.2006 r. do 31.01.2017 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby między 9 a 26 r.ż. <p><u>Liczebność populacji:</u> 68 623</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> strategie ukierunkowane na zwiększanie wyszczepialności p/HPV: <ul style="list-style-type: none"> strategie behawioralne (definiowane jako ukierunkowane na zmianę zachowań poprzez wyposażenie w umiejętności niezbędne do podjęcia decyzji w kwestii inicjacji i ukończenia schematu szczepień; w tym interwencje ukierunkowane na wsparcie w podejmowaniu decyzji (np. broszury oparte na dowodach naukowych, rówieśnicze lub prowadzone przez ekspertów filmy edukacyjne), interwencje korzystające z alertów systemowych lub podpowiedzi dla pacjentów (np. wiadomości tekstowe, e-mail, listy wysyłane pocztą, 	<p>Strategie ukierunkowane na zwiększanie wyszczepialności p/HPV (ogółem)</p> <p><u>Inicjacja szczepień p/HPV</u></p> <p>RR=1,84 [95%CI: (1,36; 2,48)] wynik istotny statystycznie (9 RCT i 2 badania quasi-eksperymentalne; N=nie określono)</p> <p><i>Wynik na podstawie wyłącznie RCT wysokiej jakości</i></p> <p>RR=1,73 [95%CI: (1,02; 2,94)] wynik istotny statystycznie (6 RCT; N=nie określono)</p> <p><i>Wszystkie grupy wiekowe</i></p> <p>RR=2,52 [95%CI: (0,63; 10,12)] wynik nieistotny statystycznie (2 badania; N=nie określono)</p> <p><i>Dzieci, nastolatki</i></p> <p>RR=1,88 [95%CI: (1,49; 2,37)] wynik istotny statystycznie (6 badań; N=nie określono)</p> <p><i>Młodzi dorośli</i></p> <p>RR=1,09 [95%CI: (0,74; 1,63)] wynik nieistotny statystycznie (3 badania; N=nie określono)</p>	<p>Strategie ukierunkowane na zwiększanie poziomu wyszczepialności p/HPV w porównaniu do grupy kontrolnej (innej interwencji, braku interwencji lub interwencji o niższej intensywności) skutkują istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa zarówno inicjacji szczepień (o 84%), jak i ukończenia ich pełnego schematu (o 50%) przez osoby między 9 a 26 r.ż.</p> <p>Jednak przy uwzględnieniu wyników pochodzących jedynie z wysokiej jakości RCT, istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa wykazano tylko w przypadku punktu końcowego dotyczącego inicjacji szczepień (o 73%), natomiast w odniesieniu do ukończenia schematu szczepień różnice między grupami nie były istotne statystycznie.</p> <p>Biorąc pod uwagę wiek uczestników szczepień, metaanaliza wykazała, że w badaniach obejmujących wszystkie grupy wiekowe (9-26 lat), strategie ukierunkowane na zwiększanie wyszczepialności skutkowały zwiększeniem prawdopodobieństwa ukończenia szczepienia (o 14%). Wyniki dotyczące inicjacji szczepień nie</p>

²¹⁰ Rodriguez A. M., Do T. Q. N., Goodman M. et al. (2019). Human papillomavirus vaccine interventions in the US: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Prev. Med. 56(4): 591-602

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<p>rozmowy telefoniczne) oraz interwencje lub elementy interwencji mające na celu zmianę zachowań; interwencje behawioralne podzielono na następujące kategorie: wspomaganie w podejmowaniu decyzji, przypomnienia lub połączenie obu powyższych; interwencje behawioralne kierowano do osób kwalifikujących się do szczepień, rodziców lub personelu medycznego; we włączonych badaniach stosowano: pocztówki, przypomnienia telefoniczne, SMS-y, listy, przypomnienia w stosowanych w opiece zdrowotnej systemach teleinformatycznych oraz materiały wspomagające podejmowanie decyzji w formie filmów i wiadomości edukacyjnych),</p> <ul style="list-style-type: none"> o strategię środowiskowe (ukierunkowane na zmiany w środowisku życia, np. poprzez ograniczenie barier finansowych (np. darmowe szczepienia, lub 	<p><u>Ukończenie pełnego schematu szczepień p/HPV</u></p> <p>RR=1,50 [95%CI: (1,23; 1,83)] wynik istotny statystycznie (11 RCT, 1 badanie quasi-eksperymentalne, 1 badanie kohortowe; N=nie określono)</p> <p><i>Wynik na podstawie wyłącznie RCT wysokiej jakości</i></p> <p>RR=1,77 [95%CI: (0,99; 3,16)] wynik nieistotny statystycznie (6 RCT; N=nie określono)</p> <p><i>Wszystkie grupy wiekowe</i></p> <p>RR=1,14 [95%CI: (1,08; 1,20)] wynik istotny statystycznie (2 badania; N=nie określono)</p> <p><i>Dzieci, nastolatki</i></p> <p>RR=1,94 [95%CI: (1,40; 2,68)] wynik istotny statystycznie (8 badań; N=nie określono)</p> <p><i>Młodzi dorośli</i></p> <p>RR=0,92 [95%CI: (0,78; 1,09)] wynik nieistotny statystycznie (3 badania; N=nie określono)</p> <p>Strategie behawioralne</p> <p><u>Inicjacja szczepień p/HPV</u></p> <p>RR=2,04 [95%CI: (1,36; 3,06)] wynik istotny statystycznie</p>	<p>były natomiast istotne statystycznie.</p> <p>W metaanalizie badań obejmujących wyłącznie dzieci i nastolatków wykazano, że oceniana interwencja skutkowała istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa zarówno zainicjowania szczepień (o 88%), jak i ich ukończenia (o 94%).</p> <p>W przypadku badań realizowanych wyłącznie w populacji młodych dorosłych, w wyniku metaanalizy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą interwencyjną a grupą kontrolną w odniesieniu do obu punktów końcowych.</p> <p>Biorąc pod uwagę rodzaje zastosowanych w badaniach strategii, strategię behawioralną (czyli mającą na celu zmianę zachowań i wyposażenie uczestników w umiejętności niezbędne do podjęcia decyzji w kwestii szczepień), wiązały się z istotnym statystycznie, ponad dwukrotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa inicjacji szczepień oraz zwiększeniem o 68% prawdopodobieństwa ukończenia pełnego cyklu szczepień p/HPV.</p> <p>W przypadku strategii środowiskowych (ukierunkowanych na zmiany w środowisku życia uczestników</p>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<p>częściowa refundacja) lub umożliwienie realizacji szczepień w dodatkowych miejscach (np. szkołach); interwencje stosowane we włączonych badaniach realizowane były w warunkach przychodni, na oddziałach poporodowych, w szkołach i na uczelniach wyższych i obejmowały zwiększenie dostępności do szczepień poprzez brak kosztów, dodatkową lokalizację lub dogodny czas realizacji (godziny realizacji szczepień),</p> <ul style="list-style-type: none"> o strategię informacyjną (mającą na celu zwiększenie świadomości i wiedzy nt. szczepień p/HPV; we włączonych badaniach stosowano: interwencje edukacyjne (np. ćwiczenia, audyty i informacje zwrotne, filmy edukacyjne), strony internetowe zawierające informacje dostosowane do wyjściowego poziomu wiedzy, broszury). <p>Komparator:</p>	<p>(10 badań; N=nie określono)</p> <p><u>Ukończenie pełnego schematu szczepień p/HPV</u></p> <p>RR=1,68 [95%CI: (1,25; 2,27)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (10 badań; N=nie określono)</p> <p>Strategie środowiskowe</p> <p><u>Inicjacja szczepień p/HPV</u></p> <p>RR=1,48 [95%CI: (0,56; 3,92)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (2 badania; N=nie określono)</p> <p><u>Ukończenie pełnego schematu szczepień p/HPV</u></p> <p>RR=1,03 [95%CI: (0,82; 1,30)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (2 badania; N=nie określono)</p> <p>Strategie informacyjne</p> <p><u>Inicjacja szczepień p/HPV</u></p> <p>RR=1,92 [95%CI: (1,27; 2,91)]</p> <p>wynik istotny statystycznie (3 badania; N=nie określono)</p> <p><u>Ukończenie pełnego schematu szczepień p/HPV</u></p> <p>RR=1,65 [95%CI: (0,90; 3,02)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (3 badania; N=nie określono)</p>	<p>i ułatwienie im dostępu do szczepień), nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do żadnego z ocenianych punktów końcowych.</p> <p>Strategie informacyjne, mające na celu podniesienie poziomu wiedzy i świadomości nt. szczepień, skutkowały istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa inicjacji szczepień (o 92%). Natomiast w odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego ukończenia pełnego schematu szczepień p/HPV, wynik metaanalizy nie był istotny statystycznie.</p>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<ul style="list-style-type: none">• inna interwencja,• brak interwencji,• interwencja o niższej intensywności (np. standardowa opieka). <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none">• inicjacja szczepień p/HPV,• ukończenie pełnego schematu szczepień p/HPV.		

7.3.2. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy bezpieczeństwa

W wyniku prac analitycznych odnaleziono wtórne doniesienia naukowe oraz rekomendacje kliniczne, które odnoszą się do potencjalnych działań/zdarzeń niepożądanych związanych z realizacją szczepień przeciwko HPV.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniły następujące dowody wtórne:

- 1 metaanaliza (Boender 2022) (w tym 25 badań obserwacyjnych i RCT), oceniająca ryzyko wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo po przyjęciu szczepionki p/HPV;
- 1 metaanaliza sieciowa (Huang 2022) (w tym 23 RCT), oceniająca profil bezpieczeństwa szczepień p/HPV;
- 1 metaanaliza (Rosillon 2020) (w tym 23 RCT, cluster-RCT i badań kohortowych), w którym dokonano oceny ryzyka wystąpienia chorób autoimmunologicznych (zapalenia tarczycy, zespołu Guillaina-Barrégo, choroby zapalnej jelit) po otrzymaniu szczepienia 2vHPV;
- 1 metaanaliza (Bergman 2019) (w tym 20 RCT), w ramach której dokonano oceny szkód związanych z zastosowaniem różnych schematów dawkowania i typów szczepionek p/HPV u kobiet i mężczyzn (Tabela 33).
- 1 przegląd systematyczny (Garcia-Perdomo 2019) (w tym 29 RCT), w którym poszukiwano informacji dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku zastosowania 2vHPV;
- 22 rekomendacje towarzystw naukowych (AGDoH 2023, JCVI 2023, RCPI/NIAC 2022, HCN 2019, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, WHO 2022, AAFP 2021, CDC 2021, NCI 2021, ACOG 2020, ECDC 2020, HAS 2020, HAS 2019, ACIP 2019, RANZCOG 2019, HIQA 2018, NCIRS 2018, HAS 2017, ACS/NACI 2017, PHAC 2017, ASCO 2017, ASCO 2016), odnoszące się do bezpieczeństwa realizacji szczepień ochronnych p/HPV (Tabela 35).

Poniżej przedstawiono wyniki badań i wnioski z odnalezionych rekomendacji towarzystw naukowych oraz informacje pochodzące z ChPL preparatów szczepionkowych p/HPV.

- Rekomendacje są zgodne, że szczepienia p/HPV są bezpieczne i nie prowadzą do wystąpienia poważnych działań niepożądanych (AGDoH 2023, JCVI 2023, RCPI/NIAC 2022, HCN 2019, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, WHO 2022, AAFP 2021, CDC 2021, NCI 2021, ACOG 2020, ECDC 2020, HAS 2020, HAS 2019, ACIP 2019, RANZCOG 2019, HIQA 2018, NCIRS 2018, HAS 2017, ACS/NACI 2017, PHAC 2017, ASCO 2017, ASCO 2016).
- Towarzystwa naukowe podkreślają, że doświadczane efekty uboczne będące następstwem szczepień są raczej łagodne, krótkotrwałe i ustępują samoistnie (JCVI 2023, HCN 2019, WHO 2022, PHAC 2017, ASCO 2016).
- Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno w badaniach przeprowadzanych przez producentów szczepień jak i w badaniach porejestacyjnych są reakcje w miejscu wkłucia, tj. ból, opuchlizna czy zaczerwienienie (AGDoH 2023, JCVI 2023, RCPI/NIAC 2022, HCN 2019, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, WHO 2022, CDC 2021, NCI 2021, HAS 2017, RANZCOG 2019, HIQA 2018, NCIRS 2018, PHAC 2017, ASCO 2016, ChPL Cervarix, ChPL Gardasil-9).
- Również w badaniach wtórnych włączonych do raportu, stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia miejscowych odczynów poszczepiennych w przypadku przyjęcia szczepionki p/HPV w porównaniu z placebo (Huang 2022, Bergman 2019).
- Zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi są również reakcje ogólnoustrojowe, tj. gorączka, ból głowy, zawroty głowy, mdłości, zmęczenie, bóle mięśniowo-stawowe (AGDoH 2023, RCPI/NIAC 2022, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, WHO 2022, CDC 2021, RANZCOG 2019, PHAC 2017, ASCO 2016). Jednak we włączonych do raportu metaanalizach, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ich wystąpienia po zastosowaniu szczepionek p/HPV w porównaniu z placebo (Huang 2022, Bergman 2019).
- W rekomendacjach zwraca się uwagę na występowanie omdleń bezpośrednio po przeprowadzeniu szczepienia p/HPV, szczególnie w populacji nastolatków. Zaznaczono jednak, że wynikają one raczej z obaw przed iniekcją, a nie z reakcji na preparat szczepionkowy (AGDoH 2023, JCVI 2023,

PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, WHO 2022, CDC 2021, NCI 2021, ACOG 2020, ECDC 2020).

- W badaniach zwraca się uwagę na brak istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych między szczepieniami p/HPV w porównaniu z placebo (Huang 2022, Bergman 2019, Garcia-Perdomo 2019). Również w rekomendacjach zaznaczono, że w ramach przeprowadzonych badań porejestacyjnych nie potwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych tj.:
 - zespół zespół Guillaina-Barrégo (Boender 2022, Rosillon 2020, AGDoH 2023, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, WHO 2022, ECDC 2020, HAS 2019, PHAC 2017) i inne choroby autoimmunologiczne (Garcia-Perdomo 2019, AGDoH 2023, HCN 2019, PTGP/PTP/PTMR/PTGO/PTW/PTKiPSM 2022, WHO 2022, ECDC 2020, HAS 2019, HIQA 2018, PHAC 2017, ASCO 2017),
 - stwardnienie rozsiane (ECDC 2020, HIQA 2018, PHAC 2017),
 - przedwczesna niewydolność jajników (AGDoH 2023, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, ECDC 2020, NCIRS 2018),
 - zespół wielobjawowego bólu miejscowego (AGDoH 2023, RCPI/NIAC 2022, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, ECDC 2020, HAS 2019, NCIRS 2018, PHAC 2017, ASCO 2017),
 - posturalna tachykardia osteostatyczna (AGDoH 2023, RCPI/NIAC 2022, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, ECDC 2020, HAS 2019, NCIRS 2018, PHAC 2017, ASCO 2017),
 - zespół przewlekłego zmęczenia (RCPI/NIAC 2022, ECDC 2020, HCN 2019),
 - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ECDC 2020, HIQA 2018, PHAC 2017),
 - wstrząs anafilaktyczny (AGDoH 2023, ECDC 2020, PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKiPSM 2022, PHAC 2017).
- Nie udowodniono wpływu szczepień p/HPV na zwiększone ryzyko zgonu (Bergman 2019, ACIP 2019, HIQA 2018, NCIRS 2018, ACSi/NACI 2017, ASCO 2017).

Tabela 33. Metodologia oraz wyniki przeglądów systematycznych odnoszących się do bezpieczeństwa interwencji w zakresie profilaktyki zakażeń HPV

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
<p>Boender 2022²¹¹</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> European Centre for Disease Prevention and Control</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: badania obserwacyjne i RCT.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 25 (Europa – 12; Ameryka Północna – 12; nie wskazano – 1).</p> <p>Cel badania: ocena ryzyka wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo po szczepieniu p/HPV.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 01.01.2000 r. do 04.04.2020 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby ≥9 lat zaszczepione szczepionką p/HPV. <p><u>Liczebność populacji:</u> >10 mln</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienie p/HPV (2vHPV lub 4vHPV), szczepienie 2vHPV. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak interwencji (szczepienia), placebo, inny rodzaj szczepionki. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie zespołu Guillaina-Barrégo, liczba osób, które należałoby zaszczepić, aby wystąpiło działanie niepożądane u jednej osoby – NNH (ang. <i>number needed to harm</i>), liczba osób, które należy poddać szczepieniu, aby uniknąć jednego przypadku choroby – NNV (ang. <i>number needed to vaccinate</i>). 	<p>Szczepienie 2vHPV</p> <p><u>Wystąpienie zespołu Guillaina-Barrégo</u></p> <p><i>Skufca 2018²¹²</i></p> <p><i>Ogółem</i></p> <p>aHR=5,31 [95%CI: (0,62; 45,39)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (1 retrospektywne populacyjne badanie obserwacyjne; n/N=6/134 615 (I); 1/105 990 (C))</p> <p><i>W ciągu 0-180 dni</i></p> <p>aHR=2,76 [95%CI: (0,24; 32,04)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (1 retrospektywne populacyjne badanie obserwacyjne; N=134 615 (I); 105 990 (C))</p> <p><i>W ciągu 181-365 dni</i></p> <p>aHR=8,27 [95%CI: (0,60; 1113,7)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (1 retrospektywne populacyjne badanie obserwacyjne; N=134 615 (I); 105 990 (C))</p> <p><i>W ciągu >365 dni</i></p> <p>aHR=32,17 [95%CI: (1,59; 652,4)]</p>	<p>Nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu liczby przypadków zespołu Guillaina-Barrégo po otrzymaniu szczepionki 2vHPV (6 przypadków w grupie interwencyjnej i 1 przypadek w grupie kontrolnej). Nie wykazano także tej zależności zarówno po 180, jak i do 365 dni od podania szczepionki.</p> <p>Powyżej roku po szczepieniu 2vHPV (>365 dni) zaobserwowano istotny statystycznie wzrost przypadków (n=2) zespołu Guillaina-Barrégo, przy czym przedział ufności był bardzo szeroki.</p> <p>W pozostałych badaniach włączonych do przeglądu nie stwierdzono żadnego przypadku zespołu Guillaina-Barrégo po podaniu szczepionki 2vHPV.</p> <p>Nie stwierdzono przypadków zespołu Guillaina-Barrégo po podaniu szczepionki 9vHPV.</p> <p>Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu szczepień (ogółem) p/HPV na ryzyko wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo. W oparciu o wynik metaanalizy badań określających</p>

²¹¹ Boender T.S., Bartmeyer B., Coole L. et al. (2022). Risk of Guillain-Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020. Euro. Surveill. 27(4): 2001619

²¹² Skufca J., Ollgren J., Artama M. et al. (2018). The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination: A nationwide registerbased cohort study in Finland. Vaccine. 36(39): 5926-33

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p>wynik istotny statystycznie (1 retrospektywne populacyjne badanie obserwacyjne; N=134 615 (I); 105 990 (C))</p> <p>Szczepienie 9vHPV²¹³</p> <p><u>Wystąpienie zespołu Guillaina-Barrégo</u></p> <p>Na podstawie 128 645 dawek szczepienia 9vHPV nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo, przy czym w historycznej grupie porównawczej odnotowano 3 takie przypadki.</p> <p>Szczepienie p/HPV ogółem (2vHPV lub 9vHPV)</p> <p><u>Wystąpienie zespołu Guillaina-Barrégo</u></p> <p>RR=1,21 [95%CI: (0,60; 2,43)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (6 badań obserwacyjnych; N=nie określono)</p> <p>Szczepienie p/HPV (2vHPV lub 4vHPV)</p> <p>NNH=1 000 000 NNV=324</p>	<p>skuteczność zarówno szczepionki 2vHPV jak i 4vHPV wykazano, że szczepienie 1 miliona osób p/HPV może wygenerować 1 przypadek zespołu Guillaina-Barrégo, natomiast w kontekście skuteczności szczepień p/HPV – należy zaszczyć 324 osoby, aby zapobiec jednemu przypadkowi RSzM.</p>
<p>Huang 2022²¹⁴ Źródło finansowania:</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą (sieciową).</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdrowe kobiety w wieku 9-45 lat. 	<p>Szczepienie 2vHPV w porównaniu do placebo</p>	<p>Podanie szczepionki 2vHPV bądź 9vHPV wiązało się z istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń</p>

²¹³ Donahue J.G., Kieke B.A., Lewis E.M. et al. (2019). Near real-time surveillance to assess the safety of the 9-valent Human Papillomavirus Vaccine. Pediatrics. 144(6): e20191808

²¹⁴ Huang R., Gan R., Zhang D. et al. (2022). The comparative safety of human papillomavirus vaccines: A Bayesian network meta-analysis. J. Med. Virol. 94(2): 729-736

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
<p><i>Fujian Provincial Health Technology Project</i></p>	<p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 23 (międzynarodowe – 11; Afryka – 2; Korea Południowa – 2; Japonia – 2; Chiny – 2; USA – 1; Anglia – 1; Malezja – 1; Indie – 1).</p> <p>Cel badania: analiza bezpieczeństwa szczepień p/HPV.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 15.02.2021 r.</p>	<p><u>Liczebność populacji:</u> 52 129</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepienie p/HPV. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo, inna szczepionka p/HPV (np. 2vHPV vs 4vHPV). <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, • ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane, • poważne zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse events</i>). 	<p><u>Wystąpienie zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji</u></p> <p>RR=1,16 [95%CI: (1,09; 1,23)] wynik istotny statystycznie (7 RCT; n/N=4 412/5 590 (I); 2 432/4 707 (C))</p> <p><u>Wystąpienie ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych</u></p> <p>RR=1,05 [95%CI: (0,98; 1,11)] wynik nieistotny statystycznie (7 RCT; n/N=3 097/5 419 (I); 2 486/4 543 (C))</p> <p><u>Wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych</u></p> <p>RR=1,04 [95%CI: (0,90; 1,21)] wynik nieistotny statystycznie (7 RCT; n/N=336/4 742 (I); 310/4 300 (C))</p> <p>Szczepienie 9vHPV w porównaniu do placebo</p> <p><u>Wystąpienie zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji</u></p> <p>RR=1,56 [95%CI: (1,34; 1,82)] wynik istotny statystycznie (1 RCT; n/N=554/608 (I); 134/305 (C))</p> <p><u>Wystąpienie ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych</u></p> <p>RR=0,98 [95%CI: (0,60; 1,61)] wynik nieistotny statystycznie</p>	<p>niepożądanych w miejscu iniekcji, w porównaniu do podania placebo. Nie wykazano natomiast tej istotnej statystycznie zależności w przypadku ogólnoustrojowych i poważnych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej stwierdzono istotnie statystycznie zwiększoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji w przypadku wszystkich analizowanych szczepień p/HPV w porównaniu do placebo. Częściej natomiast obserwowane były ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane w grupie osób otrzymujących 2vHPV w porównaniu do pozostałych grup (4vHPV lub 9vHPV).</p>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p>(1 RCT; n/N=363/608 (I); 170/305 (C))</p> <p><u>Wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych</u></p> <p>RR=0,50 [95%CI: (0,10; 2,48)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (1 RCT; n/N=3/608 (I); 3/305 (C))</p> <p>Poniżej przedstawiono opisowo wyniki i wnioski w oparciu o metaanalizę sieciową (wnioskowanie bayesowskie), zawierające porównania pomiędzy szczepionkami p/HPV oraz pomiędzy szczepionkami p/HPV a placebo.</p> <p><u>Wystąpienie zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji</u></p> <p>Do metaanalizy włączono 23 RCT (N=48 724). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku wszystkich szczepionek p/HPV była znacząco wyższa niż w grupie otrzymującej placebo (p<0,05). Ponadto w grupie 4vHPV stwierdzono istotną statystycznie zmniejszoną częstotliwość występowania tych zdarzeń w porównaniu do 2vHPV oraz 9vHPV.</p> <p><u>Wystąpienie ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych</u></p> <p>Do metaanalizy włączono 22 RCT (N=48 383).</p> <p>Wykazano istotnie statystycznie zwiększoną częstość występowania</p>	

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p>ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych w przypadku zastosowania 2vHPV w porównaniu do pozostałych szczepień oraz placebo.</p> <p><u>Wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych</u></p> <p>Do metaanalizy włączono 22 RCT (N=50 414).</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy szczepionkami p/HPV i placebo oraz pomiędzy rodzajami szczepień p/HPV (>0,05).</p>	
<p>Rosillon 2020²¹⁵</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>GlaxoSmithKline Biologicals S.A</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT, cluster-RCT, badania kohortowe.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 23.</p> <p>Cel badania: ocena ryzyka wystąpienia chorób autoimmunologicznych (zapalenia tarczycy, zespołu Guillaina-Barrégo, choroby zapalnej jelit) po otrzymaniu szczepienia p/HPV (2vHPV – AS04).</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 03.12.2015 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> dziewczęta/kobiety w wieku ≥9 lat. <p><u>Liczebność populacji:</u> >658 720</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienie 2vHPV. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którzy nie otrzymali 2vHPV, a którzy otrzymali placebo bądź inny rodzaj szczepionki. <p>Punkty końcowe:</p>	<p>Szczepienie 2vHPV</p> <p><u>Wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy w ciągu 2 lat od zaszczepienia</u></p> <p>OR=1,92 [95%CI: (0,72; 5,12)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (18 RCT; n/N=12/21 455 (I); 6/20 613 (C))</p> <p>OR=1,09 [95%CI: (0,26; 4,57)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (2 cluster-RCT; n/N=5/12 400 (I); 3/8 119 (C))</p> <p>OR=1,92 [95%CI: (0,72; 5,12)]</p>	<p>Podanie szczepionki 2vHPV nie wpływa istotnie statystycznie na zwiększoną szansę wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, zespołu Guillaina-Barrégo czy choroby zapalnej jelit.</p>

²¹⁵ Rosillon D., Willame C., Tavares Da Silva F. et al. (2020). Meta-analysis of the risk of autoimmune thyroiditis, Guillain-Barré syndrome, and inflammatory bowel disease following vaccination with AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 29(9): 1159-1167

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
		<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, wystąpienie zespołu Guillaina-Barrégo, wystąpienie choroby zapalnej jelit. 	<p>wynik nieistotny statystycznie (1 badanie kohortowe; n/N=15/64 988 (I); 4/64 994 (C))</p> <p><u>Wystąpienie zespołu Guillaina-Barrégo w ciągu 42 dni od zaszczepienia</u></p> <p>Spośród wszystkich badań włączonych do przeglądu, tylko w jednym (francuskim) badaniu kohortowym odnotowano przypadki zespołu Guillaina-Barrégo – 2 przypadki w grupie kobiet, które otrzymały szczepienie 2vHPV oraz 21 przypadków w grupie kobiet, które nie otrzymały szczepienia p/HPV.</p> <p><u>Wystąpienie choroby zapalnej jelit w ciągu 2 lat od zaszczepienia</u></p> <p>OR=0,80 [95%CI: (0,24; 2,62)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (18 RCT; n/N=5/21 455 (I); 6/20 613 (C))</p> <p>OR=1,42 [95%CI: (0,54; 3,74)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (2 cluster-RCT; n/N=13/12 400 (I); 6/8 119 (C))</p> <p>OR=2,00 [95%CI: (0,68; 5,85)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (1 badanie kohortowe; n/N=10/64 988 (I); 5/64 994 (C))</p>	

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
<p>Bergman 2019²¹⁶</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> WHO Initiative for Vaccine Research Commissioned Cochrane Response</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 20 (międzynarodowe – 10; USA – 3; Kanada – 2; Finlandia – 2; Dania – 1; Hiszpania – 1; Afryka Południowa – 1).</p> <p>Cel badania: ocena szkód różnych schematów dawkowania i typów szczepionek p/HPV u kobiet i mężczyzn.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 27.09.2018 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja ogólna obojga płci w wieku 9-26 lat. <p><u>Liczebność populacji:</u> 31 940</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienie 9vHPV. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienie 4vHPV. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ból w miejscu iniekcji, obrzęk w miejscu iniekcji, zaczzerwienienie w miejscu iniekcji, ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane, poważne zdarzenie niepożądane, zgon. 	<p>Szczepienie 9vHPV w porównaniu do 4vHPV osób w wieku 9-26 lat</p> <p><u>Ogólne zdarzenia niepożądane o charakterze miejscowym</u></p> <p>RR=1,07 [95%CI: (1,05; 1,08)] wynik istotny statystycznie (3 RCT; n/N=7 431/8 234 (I); 6 453/7 629 (C))</p> <p><u>Ból w miejscu iniekcji</u></p> <p>RR=1,06 [95%CI: (1,02; 1,11)] wynik istotny statystycznie (3 RCT; n/N=7 362/8 234 (I); 6 351/7 629 (C))</p> <p><u>Opuchlizna w miejscu iniekcji</u></p> <p>RR=1,37 [95%CI: (1,31; 1,44)] wynik istotny statystycznie (3 RCT; n/N=3 219/8 234 (I); 2 167/7 629 (C))</p> <p><u>Rumień w miejscu iniekcji</u></p> <p>RR=1,20 [95%CI: (1,10; 1,44)] wynik istotny statystycznie (3 RCT; n/N=2 742/8 234 (I); 1 941/7 629 (C))</p> <p><u>Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane i objawy ogólne</u></p> <p>RR=1,01 [95%CI: (0,98; 1,04)]</p>	<p>Zastosowanie 9vHPV, w porównaniu do 4vHPV, wpływa istotnie statystycznie na zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia ogólnych zdarzeń niepożądanych o charakterze miejscowym (w tym ból, opuchlizna czy zaczerwienienie w miejscu iniekcji). Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie zależności w kontekście ogólnoustrojowych i poważnych zdarzeń niepożądanych oraz nie wykazano zwiększonego ryzyka zgonu.</p>

²¹⁶ Bergman H., Buckley B.S., Villanueva G. et al. (2019). Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Database Syst. Rev. 2019(11): CD013479

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
			<p>wynik nieistotny statystycznie (3 RCT; n/N=4 511/8 234 (I); 4 142/7 629 (C))</p> <p><u>Poważne zdarzenia niepożądane</u></p> <p>RR=0,6 [95%CI: (0,14; 2,61)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (3 RCT; n/N=243/8 234 (I); 192/7 629 (C))</p> <p><u>Zgon</u></p> <p>RR=1,2 [95%CI: (0,37; 3,94)]</p> <p>wynik nieistotny statystycznie (1 RCT; n/N=6/7 071 (I); 5/7 078 (C))</p>	
<p>Garcia-Perdomo 2019²¹⁷</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 29 (35 publikacji) (międzynarodowe – 14; USA – 3; Korea – 3; Japonia – 2; Meksyk – 1; Malezja – 1; Dania – 1; Chiny – 1; Kostaryka – 1; Holandia – 1; nieokreślone – 1).</p> <p>Cel badania: określenie efektywności i szkód wynikających z realizacji szczepień, wśród pacjentów z jakąkolwiek historią aktywności seksualnej, w celu</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja ogólna z jakąkolwiek historią aktywności seksualnej. <p><u>Liczebność populacji:</u> 96 335</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienia ochronne p/HPV z wykorzystaniem szczepionki 2vHPV. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> placebo, brak interwencji, inna szczepionka (szczepionka p/WZW B/WZW A). <p>Punkty końcowe:</p>	<p>Szczepienie 2vHPV w porównaniu do innego szczepienia lub placebo</p> <p><u>Wystąpienie zdarzeń niepożądanych (Tabela 34)</u></p> <p>Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (krótkotrwałych lub poważnych bądź wystąpienie choroby autoimmunologicznej) w perspektywie roku, 4 lat, jak i ogółem, w przypadku zastosowania 2vHPV w porównaniu do placebo lub innej szczepionki.</p>	<p>Wniosek autorów</p> <p>Szczepionka 2vHPV jest skuteczna w ograniczaniu zjawiska infekcji HPV genotypami 16 i 18, bez istotnego statystycznie wzrostu zdarzeń niepożądanych.</p>

²¹⁷ García-Perdomo H. A., Osorio J. C., Fernandez A. et al. (2019) The effectiveness of vaccination to prevent the papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol. Infect. 147: e156

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki	Interpretacja wyników
	zapobiegania rozpowszechnianiu zakażeń HPV. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 2000 r. do 2018 r.	<ul style="list-style-type: none"> krótkotrwałe zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, wystąpienie choroby autoimmunologicznej. 		
Tabela 34. Zdarzenia niepożądane po podaniu 2vHPV				
		Zdarzenia niepożądane związane z przyjęciem 2vHPV w porównaniu do placebo lub innej szczepionki		
Zdarzenia niepożądane		W perspektywie roku	W perspektywie 4 lat	Ogółem
		Wynik RD (95%CI) [N badań]		
Krótkotrwałe		-0,001 (-0,0410; 0,0389) [2 RCT]	–	0,0044 (-0,0341; 0,0428) [3 RCT]
Poważne		-0,003 (-0,0122; 0,0043) [5 RCT]	0,0002 (-0,0104; 0,0101) [4 RCT]	0,0001 (-0,0075; 0,0077) [11 RCT]
Choroba autoimmunologiczna		-0,002 (-0,0107; 0,0059) [2 RCT]	–	0,0006 (-0,0026; 0,0038) [4 RCT]

Tabela 35. Informacje nt. bezpieczeństwa szczepień p/HPV odnalezione w rekomendacjach

Akronim organizacji/rok	Bezpieczeństwo
AGDoH 2023²¹⁸	<p><u>Działania niepożądane</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Szczepienia p/HPV są na ogół bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjenta. Profil bezpieczeństwa oraz zakres zdarzeń niepożądanych w przypadku mężczyzn pozostaje zbliżony do tych u kobiet. W 80-90% przypadków najczęstszym zdarzeniem niepożądany pozostaje reakcja w miejscu zaszczepienia. Docelowo pojawiają się one częściej w populacji osób dorosłych niż w przypadku dzieci. Zakres najczęstszych zdarzeń niepożądanych, w najistotniejszych badanych, obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> bóle głowy, gorączkę, nudności, zawroty głowy, zmęczenie.

²¹⁸ Australian Government Department of Health and Age Care (2023). Australian Immunisation Handbook. Pozyskano z: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/human-papillomavirus-hpv>, dostęp z 22.01.2024

	<ul style="list-style-type: none">Przeprowadzona metaanaliza obu dostępnych szczepionek p/HPV (2vHPV i 9vHPV), w zakresie bezpieczeństwa wykazała brak podwyższonego ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych. W przypadku szczepionki 9vHPV, częstość występowania poważnych reakcji niepożądanych wyniosła <0,1% (w grupie ponad 15 tys. pacjentów). Z danych australijskich natomiast wynika, że prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznej jest bardzo niskie (ok 0,32/100 tys. pacjentów), i jest porównywalne do prawdopodobieństwa takich zdarzeń w przypadku innych szczepień ochronnych. <p><u>Przypadki omdleń u nastolatków</u></p> <ul style="list-style-type: none">Po rejestracyjny nadzór nad działaniami niepożądanymi, zidentyfikowało omdlenia jako częste zdarzenie niepożądane, występujące bezpośrednio po aplikacji szczepionki. W przypadku pierwszych badań australijskich wykazano, że występuje ono z częstotliwością ok 29,6/100 tys. szczepień, choć obecne dowody wskazują, że zjawisko to jest w rzeczywistości mniej powszechne (ok. 7,1/100 tys. dawek).Omdlenia są łagodnym i prostym w zarządzaniu działaniem niepożądanym. Jest ono wyłącznie reakcją pacjenta na sam proces zaszczepienia i nie ma docelowo związku z samym preparatem. Dostawca usług zdrowotnych, powinien dołożyć starań, aby zminimalizować ryzyko upadku na skutek omdlenia. <p><u>Poważne zdarzenia niepożądane</u></p> <p><u>Zespół Guillaina-Barrégo</u></p> <ul style="list-style-type: none">Francuskie badanie z 2015, na populacji 2 mln. dziewcząt, sugeruje bardzo niskie ryzyko (w przybliżeniu 1/100 tys. aplikacji szczepionki) zespołu Guillaina-Barrégo. Mimo to jednak omawiane ciężkie zdarzenie niepożądane nie zostało potwierdzone w przypadku innych dużych, dobrze zaprojektowanych badań. Wynika to z faktu, że dostępne badania w tym zakresie są słabe jakościowo, oraz samo zdarzenie niepożądane jest również stosunkowo rzadkie. <p><u>Inne zdarzenia niepożądane</u></p> <ul style="list-style-type: none">Nie ma obecnie żadnych dowodów sugerujących, że HPV może doprowadzić do wystąpienia następujących stanów zdrowotnych:<ul style="list-style-type: none">nowej choroby autoimmunologicznej,pierwotnej niewydolności jajników,zespołu wielobjawowego bólu miejscowego (CRPS, ang. <i>complex regional pain syndrome</i>),posturalnej tachykardii ortostatycznej.Komitet doradczy WHO ds. bezpieczeństwa szczepień (GACVS, ang. <i>The Global Advisory Committee for Vaccine Safety</i>), Europejska Agencja Leków (EMA, ang. <i>European Medicines Agency</i>), <i>Australian Therapeutic Goods Administration</i> (TGA) oraz inne kluczowe grupy ekspertów ds. szczepień dokonały przeglądu dowodów w zakresie związku między zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi, a szczepieniami p/HPV. Przeglądy sporządzonych w tym zakresie raportów nie wykazały żadnych problemów czy wątpliwości odnośnie bezpieczeństwa tych szczepionek. Wobec tego organizacje pozostają przy swoim stanowisku, że szczepienia są bardzo bezpieczne.
--	---

<p>JCVI 2023²¹⁹</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo szczepień p/HPV zostało już oszacowane w oparciu o dokładne badania kliniczne oraz dane globalne, pochodzące z aplikacji milionów dawek. Biorąc pod uwagę, że szczepienia te są produktem medycznym, niektórzy pacjenci mogą doświadczyć pewnych efektów ubocznych, ale są one na ogół dość łagodne, trwają krótko i są przewyższane przez rzeczywiste korzyści płynące z samego procesu immunizacji. • Zarówno WHO jak i CDC przedstawiły przejrzyste i jednoznaczne dowody wskazujące na bezpieczeństwo szczepień p/HPV. Szczepienia są pod stałą obserwacją GACVS, przy czym nie stwierdzono także żadnych innych dodatkowych problemów z profilem bezpieczeństwa. • Najczęstszą reakcją niepożądaną w odpowiedzi na szczepienia p/HPV jest stosunkowo lekki lub średnio uciążliwy ból, przy czym trwa on stosunkowo krótko i obejmuje jedynie miejsce aplikacji szczepionki. Odnotowano także niewielkie uczucie klucia oraz lekkie zaczerwienienie w miejscu iniekcji. Inne reakcje niepożądane obejmują ból głowy, bóle mięśni, ogólne zmęczenie i niewielka gorączkę. Pozostałe reakcje niepożądane nie wykraczają poza te wykazane w ChPL produktów leczniczych Gardasilu oraz Cervarixu. • Omdlenia należą do jednej z częściej występujących reakcji na szczepienie, w szczególności u nastolatków i dorosłych. Niektórzy mogą także doświadczyć ataków paniki przed samym zabiegiem wkłucia. Omdlenia i ataki paniki występują przed szczepieniem lub na krótko po szczepieniu, choć nie są zwykle bezpośrednimi skutkami ubocznymi szczepionki, ale reakcją pacjenta na sam proces iniekcji.
<p>RCPI/NIAC 2022²²⁰</p>	<p>Reakcje niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe: ból, opuchlizna oraz rumień występują bardzo często. • Uogólnione: gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, ból głowy, zawroty głowy, mdłości, zmęczenie występują często lub bardzo często. Reakcje te ustępują najczęściej w przeciągu 1-2 dni. Omdlenia są mało powszechne. • Obecnie brak jest dowodów naukowych, które wskazywałyby na związek między szczepieniami p/HPV a długoterminowymi problemami zdrowotnymi jak CPRS, zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej (POTS, ang. <i>postural orthostatic tachychardia syndrome</i>) czy zespół przewlekłego zmęczenia.
<p>HCN 2019²²¹</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Szczepienia ochronne p/HPV są bezpieczne zarówno dla dziewcząt, jak i chłopców. • Szczepienia p/HPV mogą skutkować bólem i zaczerwienieniem w miejscu wkłucia, jednak objawy te ustępują samoistnie. • Obecnie nie ma dowodów, które wskazywałyby na związek między szczepieniami p/HPV a schorzeniami takimi jak przewlekłe zmęczenie, migreny i choroby autoimmunologiczne. • Szczepienia p/HPV są akceptowalne ze względu na fakt, iż korzyści zdrowotne wynikające z ich stosowania przeważają nad czasowym dyskomfortem jaki odczuwają osoby poddawane szczepieniu. Ponadto są one skuteczne i wywołują niewiele działań niepożądanych.

²¹⁹ Joint Committee on Vaccination and Immunisation (2023). HPV vaccination guidance for healthcare practitioners. Pozyskano z: <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-universal-vaccination-guidance-for-health-professionals/hpv-vaccination-guidance-for-healthcare-practitioners>, dostęp z 22.01.2024

²²⁰ Royal College of Physicians of Ireland/National Immunization Advisory Committee (2022). National Immunization Advisory Committee Immunisation Guidelines: chapter 10 Human papillomavirus. Pozyskano z: https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO_4a962f3d-d504-4c3c-aae9-968c04de60f5/, dostęp z 25.01.2024

²²¹ Health Council of the Netherland (2019). Vaccination against HPV. Pozyskano z: <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/06/19/vaccination-against-hpv>, dostęp z 24.01.2024

<p>PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/ PTKIPSM 2022²²²</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo szczepień jest kluczowym aspektem dla zapewnienia odpowiedniego bilansu korzyści do potencjalnych zagrożeń płynących z zastosowania tej formy profilaktyki w populacjach młodych osób. Wszystkie trzy szczepionki (2vHPV, 4vHPV i 9vHPV) były poddane odpowiednim badaniom, przeszły pozytywną ocenę agencji rejestracyjnych w zakresie ich bezpieczeństwa i są przedmiotem stałego nadzoru porejstracyjnego. • Niepożądane odczyny poszczepienne (NOP), obserwowane w badaniach klinicznych po wszystkich trzech szczepionkach, miały podobną częstość występowania i profil bezpieczeństwa. W przypadku preparatu 4-walentnego, najczęstszymi miejscowymi objawami poszczepiennymi były: ból (84%), rumień (<25%) i obrzęk (25%) w miejscu wkłucia, przy czym ból występował częściej niż po podaniu placebo. Objawy te występowały częściej po zastosowaniu 2vHPV i 9vHPV. • Przemijające stany podgorączkowe/gorączka są jedynym ogólnoustrojowym działaniem niepożądanym występującym częściej (>10%) u szczepionych p/HPV niż w grupie osób otrzymujących placebo. Do częstych, ale szybko ustępujących działań niepożądanych po szczepieniach p/HPV należą bóle i zawroty głowy (>10%), bóle mięśniowo-stawowe, bóle brzucha, nudności i wymioty (częstość występowania 1-10%). • Szczepieniom p/HPV, podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych młodzieży, towarzyszyły także omdlenia, które są klasyfikowane jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Reakcja anafilaktyczna po szczepieniach p/HPV występuje z podobną częstością jak przy podaniu innych szczepionek. Dane na temat bezpieczeństwa szczepień p/HPV gromadzone są począwszy od 9 r.ż. pacjenta i są one nadal zbierane i analizowane. W doniesieniach porejstracyjnych sugerowano związek pomiędzy szczepieniami p/HPV a wystąpieniem m.in. zespołu Guillaina-Barrégo, zespołu złożonego bólu regionalnego, zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej, przedwczesnej niewydolności jajników czy chorób autoimmunologicznych. Z powodu tych doniesień i związanych z nimi medialnych kontrowersji, szczepionki p/HPV są ciągle monitorowane pod względem bezpieczeństwa. Dotychczas żadne z podejrzeń nie znalazło potwierdzenia w analizach na bazie dużych populacji zaszczepionych. • W porównaniu do 4vHPV, po 9vHPV odnotowano częstsze miejscowe działania niepożądane, ale częstość tych poważniejszych była taka sama. Szczepienie p/HPV nie jest zalecane u ciężarnych, niemniej jednak nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań okołoporodowych u tych kobiet.
<p>WHO 2022²²³</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Począwszy od roku 2006, kiedy to szczepionki p/HPV po raz pierwszy zostały dopuszczono do obrotu, rozdysponowano ponad 500 mln dawek. Dalszy monitoring porejstracyjny nie wykazał także żadnych poważnych problemów z bezpieczeństwem, poza rzadkimi przypadkami, kiedy to wystąpiła reakcja anafilaktyczna. Bezpieczeństwo szczepień p/HPV były wielokrotnie sprawdzane przez GACVS i nie wykryto żadnych zastrzeżeń odnośnie bezpieczeństwa immunizacji. <p><u>Reakcje w miejscu podania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogólne zdarzenia niepożądane w miejscu podania zostały odnotowane w przypadku 39-87% zaszczepionych z użyciem szczepionki p/HPV. W przypadku osób, bez względu na płeć i wiek, odnotowano reakcje w miejscu podania, włączając w to:

²²² Nowakowski A., Jach R., Szenbor L. et al. (2022). Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Wakcynologii oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy w zakresie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego w Polsce. Pozyskano z: <https://www.termedia.pl/Rekomendacje-Polskiego-Towarzystwa-Ginekologow-i-Poloznikow-Polskiego-Towarzystwa-Pediatrycznego-Polskiego-Towarzystwa-Medycyny-Rodzinnej-Polskiego-Towarzystwa-Ginekologii-Onkologicznej-Polskiego-Towa,98,47500,1,0.html>, dostęp z 22.01.2024

²²³ World Health Organization (2022). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). Pozyskano z: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>, dostęp z 22.01.2024

	<ul style="list-style-type: none">○ ból (35-88%),○ rumień (5-40%),○ opuchliznę (4-35%),○ znaczący spontaniczny ból lub ból wpływający na normalne funkcjonowanie (6%). <ul style="list-style-type: none">● Szczepionka 2vHPV (Cervarix), może skutkować większą częstością zdarzeń niepożądanych niż szczepionka 4vHPV– RR=1,26 [95%CI: (1,19; 1,33)]. Szczepionka 9vHPV z kolei wykazała większy wpływ na wystąpienie bólu i opuchlizny w miejscu zaszczepienia, przy czym mniejszy rozmiar efektu stwierdzono u mężczyzn. <p><u>Reakcje ogólnoustrojowe</u></p> <ul style="list-style-type: none">● Łagodne ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane obejmują:<ul style="list-style-type: none">○ ból głowy,○ zawroty głowy,○ bóle mięśni,○ bóle stawów,○ objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, ból brzucha).● Reakcje ogólnoustrojowe zostały zarejestrowane w przypadku 69% osób zaszczepionych 2vHPV (Cervarix). W przypadku szczepionki 9vHPV, nie stwierdza się znaczącej różnicy w częstości występowania przypadków reakcji ogólnoustrojowych, w stosunku do preparatu 4vHPV.● Monitoring porejestracyjny wykazał, że reakcje ogólnoustrojowe są łagodne w przebiegu i zazwyczaj samoistnie ustępują. Omdlenia po zaszczepieniu zostały zaraportowane, jak ma to miejsce w przypadku większości szczepionek, ale możliwe jest zminimalizowanie częstości ich występowania oraz ich konsekwencji, poprzez zastosowanie odpowiednich środków ostrożności. Dodatkowo stwierdza się także wystąpienie stresu u pacjenta, który wynika z samego procesu zaszczepienia.● W badaniach porejestracyjnych nie stwierdza się żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu szczepień p/HPV z użyciem preparatów 2vHPV i 4vHPV. W przypadku szczepionki 9vHPV, częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych oszacowano na <0,1%. Nie stwierdzono różnic między poszczególnymi szczepionkami w zakresie występowania poważnych zdarzeń niepożądanych oraz wystąpienia nowych chorób autoimmunologicznych na skutek zaszczepienia.● Mimo, że pojawiły się przypadki wystąpienia nowych autoimmunologicznych stanów chorobowych po podaniu szczepionki, dalsze działania monitorujące wykazały brak jednoznacznego związku między szczepieniami a tym zjawiskiem. Dostępne dane zapewniają, że szczepienia p/HPV nie zwiększają ryzyka wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo. Dodatkowo te same dane wykazują brak związku między szczepieniami p/HPV a bezpłodnością.
--	---

<p>AAFP 2021²²⁴</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Szczepienia ochronne p/HPV są bezpieczne i jedynymi przeciwwskazaniami do ich realizacji są uczulenie na szczepionkę lub na jakikolwiek z jej składników oraz obecnie trwająca ciąża.
<p>CDC 2021²²⁵</p>	<p><u>Bezpieczeństwo szczepionek p/HPV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepionki p/HPV są bardzo bezpieczne. Dowody naukowe jasno wskazują na korzyści płynące z procesu immunizacji oraz fakt, że przewyższają one potencjalne ryzyko działań niepożądanych. Jak wszystkie interwencje medyczne, szczepienia są obciążone ryzykiem skutków ubocznych. • Wszystkie szczepionki stosowane w USA, przechodzą złożony proces weryfikacji profilu bezpieczeństwa prowadzonego przez FDA, która ostatecznie nadaje licencję dopuszczenia do obrotu. Przed wprowadzeniem szczepionki 9vHPV do obrotu, przeprowadzono badania pod kątem bezpieczeństwa na 15 tys. osób, w ramach których potwierdzono, że preparat jest zarówno skuteczny, jak i bezpieczny <p><u>Działania niepożądane</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniach klinicznych stwierdzono, że najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z zaszczepieniem pacjenta były reakcje w miejscu wkłucia. • W badaniach przedrejestracyjnych stwierdzono ból, rumień lub opuchliznę w miejscu iniekcji u ok. 20-90% zaszczepionych. • U ok. 10-13% zaszczepionych pacjentów p/HPV zareportowano wystąpienie gorączki w wysokości 100°F (ok. 37,8°C), choć podobne reakcje stwierdzono także w przypadku grupy kontrolnej. • W przypadku ogólnoustrojowych działań niepożądanych, u pacjentów występowały mdłości, zawroty głowy, bóle mięśni oraz ogólne złe samopoczucie. Mimo to jednak nie występowały one częściej niż w grupie osób otrzymujących placebo. • Lokalne reakcje na szczepienie ogólnie zwiększają swoją częstość występowania wraz z każdą kolejną dawką. Nie dotyczy to jednak wystąpienia gorączki. • Nie stwierdza się obecności poważnych zdarzeń niepożądanych szczepień p/HPV. Monitorowanie skutków ubocznych szczepień pozostaje w dalszym ciągu w gestii CDC oraz FDA. • Omdlenia mogą wystąpić po jakimkolwiek zabiegu medycznym, włączając w to także szczepienia ochronne. Młode osoby, które będą zaszczepione powinny pozostać w pozycji leżącej i pozostać w niej przez kolejne 15 minut po zabiegu. Działanie to ma na celu ograniczenie częstości urazów na skutek ewentualnego upadku.
<p>NCI 2021²²⁶</p>	<p><u>Bezpieczeństwo szczepień p/HPV</u></p>

²²⁴ American Academy of Family Physicians. (2021). Human Papillomavirus: Screening, Testing, and Prevention. Am Fam Physician.104(2): 152-159

²²⁵ Centre for Disease Prevention and Control (2021). HPV Vaccination Recommendations. Pozyskano z: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>, dostęp z: 22.01.2024

²²⁶ National Cancer Institute (2021). Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. Pozyskano z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet>, dostęp z 23.01.2024

	<ul style="list-style-type: none"> • W oparciu o ponad 12-letnie monitorowanie stwierdza się, że szczepionki są bezpieczne i nie prowadzą do wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi była krótkotrwała opuchlizna oraz inne miejscowe objawy w miejscu zaszczepienia. Zakres działań niepożądanych nie odbiega znacząco od tych występujących w przypadku innych szczepień. • CDC oraz FDA przeprowadziły szczegółowy przegląd działań niepożądanych powiązanych z zaszczepieniem szczepionką 4-walentną. Dokonano także przeglądu częstości występowania poważnych działań niepożądanych występujących tuż po dopuszczeniu preparatu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych pozostała na tym samym poziomie jak ta, którą zaobserwowano na etapie badań klinicznych. Dodatkowo działania niepożądane pozostawały zgodne z tymi obecnymi w przypadku innych szczepionek ochronnych. • Omdlenia mogą wystąpić po jakimkolwiek zabiegu medycznym, włączając w to także szczepienia ochronne. Młode osoby, które będą zaszczepione powinny ułożyć się w pozycji leżącej i pozostać w niej przez kolejne 15 minut po zabiegu. Działanie to ma na celu ograniczenie częstości urazów na skutek ewentualnego upadku.
<p>ACOG 2020²²⁷</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dostępne dane nt. bezpieczeństwa znajdujące się na rynku szczepionek są przekonywujące. Zgodnie z rejestrem działań niepożądanych, na całym świecie wykonano łącznie ponad 270 mln. aplikacji począwszy od roku 2006. Obecnie nie odnaleziono żadnych danych wskazujących na obecność jakichkolwiek niepożądanych (w tym poważnych) reakcji na zaszczepienie. Szczepienia z wykorzystaniem preparatu 9vHPV i 4vHPV mają podobny profil bezpieczeństwa, aczkolwiek zaszczepienie z użyciem preparatu 9vHPV ma zwiększone prawdopodobieństwo wywołania opuchlizny i rumienia w miejscu wkłucia. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych wzrasta z każdym kolejnym podaniem preparatu 9-vHPV. • W przypadku danych zebranych w ramach <i>The Vaccine Adverse Events Reporting System</i> (z okresu 12.2014-12.2017) wykazano brak dodatkowych lub niespodziewanych działań niepożądanych związanych ze szczepionkami 9vHPV. Dostępne w tym zakresie dane wskazują na brak wątpliwości w zakresie bezpieczeństwa szczepień z użyciem preparatu 9vHPV pacjentów, którzy wcześniej rozpoczęli proces immunizacji z użyciem preparatu 4vHPV. • Każdy pacjent, u którego wystąpiła zagrażająca życiu reakcja anafilaktyczna na którykolwiek z komponentów szczepionki HPV lub na wcześniejsze dawki, nie powinien zostać zaszczepiony. Położnicy-ginekolożki oraz inni specjaliści w zakresie ochrony zdrowia powinni dokonać oceny tolerancji pacjenta na szczepionkę oraz występujących u nich poważnych reakcji alergicznych. Ocena ta powinna także uwzględniać potencjalną alergię na drożdże. • Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką gorączką powinni wstrzymać się od przyjęcia szczepionki, do czasu ustabilizowania się objawów choroby. Położnicy-ginekolożki oraz inni specjaliści w zakresie zdrowia powinni przeprowadzić z pacjentem konsultację w zakresie ewentualnego wystąpienia reakcji organizmu na wkłucie. Należy także zapewnić pacjenta, że reakcje te nie są groźne i nie należy się nimi przejmować. • Omdlenia oraz reakcje w miejscu wkłucia są powszechne w przypadku szczepień, ale same poważne zdarzenia niepożądane należą do rzadkości. Młode osoby, które będą zaszczepione powinny pozostać pod obserwacją przez kolejne 15 minut po zabiegu, w celu ograniczenia urazów na skutek ewentualnego upadku.

²²⁷ American College of Obstetricians and Gynecologists (2020). Human papillomavirus vaccination: ACOG Committee Opinion No. 809. *Obstet Gynecol.* 136(2): 15-21

ECDC 2020²²⁸	<p><u>Bezpieczeństwo po dopuszczeniu szczepień p/HPV do obrotu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie 3 preparaty szczepionkowe p/HPV, na podstawie przeprowadzonych przed dopuszczeniem do obrotu badań klinicznych, wykazywały dobry profil bezpieczeństwa. • EMA, inne agencje i międzynarodowe podmioty kontynuują monitorowanie bezpieczeństwa szczepień, po ich dopuszczeniu do obrotu. Zgromadzone do tej pory dane, potwierdzają bezpieczeństwo dostępnych preparatów szczepionkowych p/HPV. • Komitet doradczy WHO ds. bezpieczeństwa szczepień (GACVS, ang. <i>The Global Advisory Committee for Vaccine Safety</i>) 7-krotnie dokonywał przeglądu dostępnych dowodów pochodzących z danych z nadzoru porejestacyjnego pod kątem bezpieczeństwa preparatu 2vHPV i 4vHPV. • Od czasu wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, GACVS oceniła szczepionki pod kątem adiuwantów zawierających glin oraz występowania schorzeń i dolegliwości takich jak: <ul style="list-style-type: none"> ○ wstrząs anafilaktyczny, ○ omdlenia, ○ masowe występowanie zaburzeń psychogennych, ○ choroby autoimmunologiczne (takie jak zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane), ○ żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ○ udar, ○ zespół wieloobjawowego bólu miejscowego (CRPS, ang. <i>complex regional pain syndrome</i>), ○ zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej (POTS, ang. <i>postural orthostatic tachychardia syndrome</i>), ○ przedwczesna niewydolność jajników (POF, ang. <i>premature ovarian failure</i>). • Nie odnaleziono dowodów na bezpośredni związek między szczepieniami a występowaniem ww. zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem wstrząsu anafilaktycznego (częstość występowania – 1,7 przypadków na milion podanych dawek szczepienia) i omdleń związanych z lękiem lub stresem wywołanym iniekcją. • Ryzyko omdleń jest powszechne w przypadku wszystkich szczepień, szczególnie wśród nastolatków i niesie za sobą ryzyko dalszych komplikacji, związanych z potencjalnym urazem doznany w skutek upadku. Ryzyko to można zmniejszyć, stosując zalecenia w zakresie 15-minutowej obserwacji po podaniu szczepienia. • Na podstawie analizy danych raportowanych w USA wykazano, że ryzyko omdlenia po szczepieniu p/HPV nie jest wyższe niż w przypadku innych szczepień stosowanych u nastolatków. • Podobnie, ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego w następstwie szczepienia p/HPV, nie jest wyższe niż obserwowane w przypadku innych szczepień.
--------------------------------	--

²²⁸ European Centre for Disease Prevention and Control (2020). Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction. Pozyskano z: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>, dostęp z 22.01.2024

	<ul style="list-style-type: none"> W ostatnim przeglądzie GACVS z 2017 r., przy uwzględnieniu podania ponad 270 milionów dawek szczepionek p/HPV na całym świecie i ponad 10-letniego okresu obserwacji, Komitet uznał szczepienia p/HPV za bezpieczne. W 2015 r. EMA dokonała przeglądu dostępnych dowodów w odniesieniu do ryzyka CRPS i POTS u młodych kobiet w następstwie szczepienia p/HPV. We wnioskach wskazano, że dostępne dowody nie potwierdziły związku między szczepieniem a wystąpieniem ww. schorzeń.
<p>HAS 2017²²⁹</p> <p>HAS 2019²³⁰</p> <p>HAS 2020²³¹</p>	<p>HAS 2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> Profil bezpieczeństwa preparatu Gardasil 9 jest podobny do Gardasil, z wyjątkiem wyższego ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu wkłucia. Najczęściej występujące odczyny poszczepienne są porównywalne do tych, które występują w przypadku szczepień powszechnie stosowanych w populacji między 9 a 26 r.ż. Większość reakcji niepożądanych ma łagodny i przemijający charakter. Są to: ból w miejscu wkłucia (83%), ból głowy (13%), gorączka (6%) i mdłości (3%). W ramach badania epidemiologicznego przeprowadzonego przez francuską agencję zajmującą się bezpieczeństwem leków (ANSM, fr. <i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé</i>) oraz krajowy fundusz zajmujący się ubezpieczeniami zdrowotnymi pracowników (CNAMTS, fr. <i>Caisse nationale de l'Assurance Maladie des travailleurs salariés</i>) wykazano, że zwiększone ryzyko zespołu Guillaina-Barrégo występuje średnio w 1-2 przypadkach na 100 000 młodych kobiet zaszczepionych preparatami Gardasil lub Cervarix. <p>HAS 2019</p> <ul style="list-style-type: none"> Profil bezpieczeństwa preparatu 9-walentnego u mężczyzn, jest podobny do obserwowanego w populacji kobiet. Liczne badania potwierdzają brak związku między szczepieniem a występowaniem chorób autoimmunologicznych. Zdarzenia raportowane po szczepieniach (CPRS, POTS) lub zwiększone ryzyko zespołu Guillaina-Barrégo obserwowane w francuskich badaniach epidemiologicznych, nie zostały potwierdzone w ramach innych międzynarodowych badań.
ACIP 2019 ²³²	<ul style="list-style-type: none"> W 9 badaniach odnotowano kilka poważnych zdarzeń niepożądanych oraz nie stwierdzono zgonów związanych bezpośrednio ze szczepieniem p/HPV.

²²⁹ Haute Autorite de Sante (2017). Brief summary of the transparency committee opinion: Gardasil 9. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/gardasil9_summary_ct15867.pdf, dostęp z 22.01.2024

²³⁰ Haute Autorite de Sante (2019). Papillomavirus Vaccination in Boys. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/overview_of_vaccination_guidelines_papillomavirus_vaccination_in_boys.pdf, dostęp z 22.01.2024

²³¹ Haute Autorite de Sante (2020). Transparency committee opinion 19 February 2020 Gardasil. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/gardasil9_summary_ct1746117456.pdf, dostęp z 22.01.2024

²³² Advisory Committee on Immunization Practices (2019). Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Am. J. Transplantation. 9(11): 3202-3206

<p>RANZCOG 2019²³³</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Szczepienia p/HPV nie są zalecane w trakcie ciąży. Niemniej jednak w ramach monitorowania zdrowia kobiet, które nieumyślnie przyjęły Gardasil w trakcie ciąży, nie stwierdzono żadnego ryzyka dla płodu ani dla matki. • Wstrząs anafilaktyczny w następstwie przyjęcia szczepionki p/HPV występuje w ok. 1-3 przypadkach na milion podanych dawek. Nie zidentyfikowano innych poważnych odczynów poszczepiennych. Większość reakcji niepożądanych jest łagodna (reakcje w miejscu wkłucia, gorączka, bóle głowy, zawroty głowy, bóle mięśni).
<p>HIQA 2018²³⁴</p>	<p>W oparciu raport HTA przygotowany przez HIQA wskazano przeglądy systematyczne w oparciu o RCT, w których analizowano bezpieczeństwo szczepień p/HPV. Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników i wniosków z poszczególnych badań. Szczegóły dotyczące badań znajdują się także w poprzednim raporcie (OT. OT.423.2.2019).</p> <p><i>Arbyn 2018²³⁵</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych jest podobne w przypadku zastosowania 2vHPV lub 4vHPV (656/1 000) w porównaniu placebo bądź szczepień przeciwko innym infekcjom niż HPV (669/10 000) – RR=0,98 [95%CI: (0,92; 1,05)]. • Wskaźnik zgonów jest podobny w grupie interwencyjnej szczepień p/HPV (14/10 000) i grupie kontrolnej (11/10 000) – RR=0,98 [95%CI: (0,92; 1,05)]. • Odnotowano niski odsetek zgonów, przy czym zaobserwowano większą liczbę zgonów wśród starszych kobiet. • Nie ustalono przyczyn występowania zgonów w grupie interwencyjnej. <p><i>Meggialoro 2018²³⁶</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Autorzy badania stwierdzili, że nie ma istotnego statystycznie związku między szczepieniami p/HPV a wystąpieniem stwardnienia rozsianego. • Na podstawie 5 badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu, w 4 nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu szczepień p/HPV na wystąpienie stwardnienia rozsianego, zaś w jednym badaniu odnotowano istotny statystycznie wpływ tych szczepień na zmniejszone ryzyko rozwoju ww. jednostki chorobowej. <p><i>Parsons 2017²³⁷</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy:

²³³ Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists (2022). Guidelines for HPV vaccine. Pozyskano z: <https://ranzco.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Guidelines-for-HPV-Vaccine-Gyn-18Review-March-2019.pdf>, dostęp z 22.01.2024

²³⁴ Health Information and Quality Authority (2018). Health technology assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys. Pozyskano z: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2018-12/HTA-for-HPV-Vaccination-boys.pdf>, dostęp z 22.01.2024

²³⁵ Arbyn M., Xu L., Simoens C. et al. (2018). Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst. Rev. (5)

²³⁶ Meggialoro A., Migliara G., La Torre G. (2018). Association between Human Papilloma Virus (HPV) vaccination and risk of Multiple Sclerosis: A systematic review. Hum. Vaccin. Immunother. 1-9

²³⁷ Parsons J., Gold M (2017). Serious adverse events associated with HPV vaccination. Adelaide Health Technology Assessment, University of Adelaide

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 4vHPV a placebo lub innym szczepieniem, ○ 2vHPV a placebo lub innym szczepieniem. <ul style="list-style-type: none"> • Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu nowych chorób przewlekłych w przypadku zastosowania 2vHPV w porównaniu do placebo lub innego szczepienia. • Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu chorób istotnych z medycznego punktu widzenia w przypadku zastosowania 2vHPV w porównaniu do placebo lub innego szczepienia. • Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy osobami zaszczepionymi p/HPV, a tymi, którzy nie zostali zaszczepieni, w kontekście występowania autoimmunologicznych chorób, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz stwardnienia rozsianego lub innej choroby demielinizacyjnej. <p><i>Costa 2017²³⁸</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepionka 9vHPV jest tak samo bezpieczna u kobiet jak 4vHPV. • W grupie otrzymującej 9vHPV odnotowano istotnie statystycznie zwiększoną szansę występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych (ból – OR=1,72 [95%CI: (1,62; 1,82)]; rumień – OR=1,29 [95%CI: (1,21; 1,36)]) niż w grupie osób zaszczepionych 4vHPV. • Stwierdzono istotnie statystycznie zwiększoną szansę występowania ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych w przypadku zastosowania 9vHPV w porównaniu do 4vHPV: <ul style="list-style-type: none"> ○ gorączka – OR=1,18 [95%CI: (1,03; 1,36)]; ○ świąd – OR=1,44 [95%CI: (1,62; 1,82)]; ○ objawy ze strony przewodu pokarmowego – OR=1,44 [95%CI: (1,62; 1,82)]. <p><i>Ogawa 2017²³⁹</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stwierdzono istotnie statystycznie zwiększone ryzyko występowania spodziewanych miejscowych zdarzeń niepożądanych w przypadku 2vHPV w porównaniu do placebo – RR=1,25 [95%CI: (1,09; 1,43)].
<p>NCIRS 2018²⁴⁰</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dane z obszernych badań klinicznych i policencyjnego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wskazują, że szczepienia p/HPV (preparaty 9vHPV, 4vHPV i 2vHPV) są dobrze tolerowane i bezpieczne. • Główne efekty uboczne szczepień obejmują reakcje w miejscu wkłucia (ból, zaczerwienienie i obrzęk), które występują u ok. 80-90% zaszczepionych (rzadziej u młodszych chłopców i dziewcząt niż u dorosłych kobiet).

²³⁸ Costa A. P. F., Cobucci R. N. O., da Silva J.M. et al. (2017). Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. J. Immunol. Res. 2017: 3736201

²³⁹ Ogawa Y., Takei H., Ogawa R. et al. (2017). Safety of human papillomavirus vaccines in healthy young women: a meta-analysis of 24 controlled studies. J. Pharm. Health Care Sci. 3:18

²⁴⁰ National Center for Immunization Research & Surveillance (2018). Human Papillomavirus (Hpv) Vaccines For Australians: Information For Immunisation Providers. Pozyskano z: https://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2018-12/HPV%20Factsheet_2018%20Aug%20Update_final%20for%20web.pdf, dostęp z 22.01.2024

	<ul style="list-style-type: none"> • Preparat 9vHPV posiada podobny profil bezpieczeństwa do preparatu 4vHPV, z nieznacznie zwiększoną częstością występowania reakcji w miejscu wkłucia (prawdopodobnie ze względu na zwiększone stężenie adiuwanta). • Metaanaliza wyników badań klinicznych wskazuje, że stosowanie zarówno szczepionki 4vHPV jak i 2vHPV nie wpływa na zwiększenie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych wśród uczestników w porównaniu z grupą kontrolną. • W ramach metaanalizy porównującej stosowanie preparatu 9vHPV z preparatem 4vHPV, wykazano, że oba preparaty szczepionkowe charakteryzują się podobnie niskim odsetkiem poważnych zdarzeń niepożądanych. • Żaden ze zgonów zgłoszonych w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem szczepień w Australii, ani w innych krajach, nie został uznany za związany z przyjęciem szczepienia p/HPV. • Nie ma silnych dowodów naukowych lub dowodów epidemiologicznych sugerujących, że szczepienia p/HPV mogą wywoływać schorzenia takie jak przedwczesna niewydolność jajników (POF, ang. <i>premature ovarian failure</i>), zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej (POTS, ang. <i>postural orthostatic tachycardia syndrome</i>) czy zespół wieloobjawowego bólu miejscowego (CRPS, ang. <i>complex regional pain syndrome</i>). Te schorzenia o niejasnej etiologii występują u nastolatków i młodych ludzi, niezależnie od tego czy zostali zaszczepieni. Ponadto brakuje dowodów na to, że występują one częściej w populacji osób zaszczepionych. • Jeden z komitetów doradczych WHO (<i>The Global Advisory Committee on Vaccine Safety</i>) do tej pory siedmiokrotnie weryfikował bezpieczeństwo szczepień p/HPV (ostatnio w 2017 r.) i jak dotąd nie zmienił swoich zaleceń w zakresie bezpieczeństwa ich stosowania u dzieci i nastolatków.
<p>ACS/NACI 2017²⁴¹</p>	<p><u>Bezpieczeństwo stosowania 2-dawkowego schematu szczepień p/HPV preparatem 9vHPV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparat 9vHPV był bezpieczny i dobrze tolerowany w schemacie zarówno 2- jak i w 3-dawkowym. • Nie odnotowano zgonów wśród uczestników. • Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 23 spośród 1 496 uczestników badania, jednak żadne z nich nie było związane z samym szczepieniem. <p><i>Populacja dziewcząt i kobiet</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniu, w którym 294 dziewczęta w wieku 9-14 lat przypisano losowo do 2-dawkowego schematu szczepień p/HPV (w 0 i 6 miesiącu), nie odnotowano żadnych związanych ze szczepieniami działań niepożądanych lub poważnych zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem cyklu szczepień. • Ten sam rezultat uzyskano w badaniach, w których 300 dziewcząt w wieku 9-14 lat lub 313 kobiet w wieku 16-26 lat zaszczepiono w schemacie 3-dawkowym (w 0, 2 i 6 miesiącu). <p><i>Populacja chłopców</i></p>

²⁴¹ Advisory Committee Statement and National Advisory Committee on Immunization (2017). Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine 2-dose immunization schedule and the use of HPV vaccines in immunocompromised populations. Pozyskano z: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/updated-recommendations-human-papillomavirus-immunization-schedule-immunocompromised-populations/updated-recommendations-human-papillomavirus-immunization-schedule-immunocompromised-populationsv3-eng.pdf>, dostęp z 22.01.2024

	<ul style="list-style-type: none"> • Podobnie w przypadku badania przeprowadzonego na grupie 296 chłopców między 9 a 14 r.ż., których losowo przypisano do 2-dawkowego schematu szczepień p/HPV (w 0 i 6 miesiącu) nie odnotowano związanych ze szczepieniami zdarzeń niepożądanych lub poważnych zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem cyklu szczepień. • W ramach badania, w którym udział wzięła grupa 293 chłopców i dziewcząt, którym podano 2 dawki szczepienia (w 0 i 12 miesiącu), nie odnotowano związanych ze szczepieniami poważnych zdarzeń niepożądanych, ale stwierdzono jedno zdarzenie niepożądane w postaci pokrzywki, które skutkowało przerwaniem cyklu szczepień u danego uczestnika. <p><u>Bezpieczeństwo szczepień p/HPV w populacji osób zakażonych HIV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Na podstawie 9 badań wykazano, że szczepienia p/HPV u osób zakażonych HIV są bezpieczne i dobrze tolerowane. • W żadnym z badań nie stwierdzono wpływu szczepień na poziom komórek CD4, ani na poziom wirerii. • Niestety w większości badań nie uwzględniono grupy kontrolnej obejmującej osoby niezakażone HIV, u których wykonano szczepienie lub niezaszczepione osoby zakażone HIV. • Wyniki niektórych badań sugerowały, że miejscowe odczyny poszczepienne występują częściej u osób zakażonych niż u osób niezakażonych, a wyniki jednego z badań wskazywały, że występują one częściej w przypadku zastosowania produktu Cervarix niż w przypadku Gardasilu. • Poważne zdarzenia niepożądane występowały rzadko, a tylko jedno z nich uznano za prawdopodobnie związane ze szczepieniem. <p><u>Bezpieczeństwo szczepień p/HPV w populacji osób z niedoborami odporności w wyniku zastosowanego leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Na podstawie 13 badań wykazano, że szczepienia p/HPV są bezpieczne i dobrze tolerowane u pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne po przeszczepie lub osób ze schorzeniami autoimmunologicznymi i zapalnymi. • Dokonanie bezpośrednich porównań w zakresie bezpieczeństwa było utrudnione, ze względu na niekompletność danych i ogólny brak grup kontrolnych w badaniach. • W 4 publikacjach, opisano łącznie 9 przypadków zaostrzenia lub wznowienia choroby autoimmunologicznej po szczepieniu p/HPV. Jednak większe badania kohortowe wskazują, że szczepienia nie mają negatywnego wpływu na tego typu schorzenia.
<p>PHAC 2017²⁴²</p>	<p><u>Częste i miejscowe działania niepożądane</u></p> <p><i>Wyniki badań z okresu sprzed dopuszczenia do obrotu</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniach klinicznych obejmujących grupę ponad 15 tys. uczestników, którzy zostali zaszczepieni preparatem 4vHPV oraz 12 tys. uczestników, którym podano preparat 2vHPV, najczęściej występujące działania niepożądane (występujące znacząco częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo lub szczepionkę aktywną) obejmowały: <ul style="list-style-type: none"> ○ ból w miejscu wkłucia (82-92%), ○ obrzęk w miejscu wkłucia (24-44%),

²⁴² Public Health Agency of Canada (2017). Human papillomavirus (HPV) vaccines: Canadian Immunization Guide. Pozyskano z: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html#a5>, dostęp z 24.01.2024

	<ul style="list-style-type: none">○ zaczerwienienie (24-48%).• U ponad 94% uczestników, którym podano szczepionkę p/HPV, działania niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany, ustąpiły po kilku dniach i nie stanowiły przeciwwskazania do ukończenia schematu szczepień.• Ogólnoustrojowe działania niepożądane, takie jak zmęczenie, bóle mięśni, bóle głowy i nudności, na ogół występowały w grupie badanej i grupie kontrolnej z porównywalną częstością.• Profil bezpieczeństwa preparatu 9vHPV jest porównywalny z preparatem 4vHPV, jednak łagodnie do umiarkowanych reakcji w miejscu wkłucia występowały częściej w następstwie podania szczepionki 9vHPV. <p><i>Wyniki badań z okresu po dopuszczeniu do obrotu</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Dane z systemów raportowania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem szczepień, konsekwentnie odzwierciedlają dane sprzed wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Najczęściej raportowane odczyny poszczepienne obejmują reakcje niepożądane w miejscu wkłucia i bóle mięśni. <p><u>Mniej powszechne i poważne lub ciężkie działania niepożądane</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Ciężkie działania niepożądane w następstwie szczepień p/HPV występują rzadko i w większości przypadków dane są niewystarczające, aby ustalić ich bezpośredni związek ze szczepieniami.• Badania kliniczne nie wykazały zwiększenia liczby ani rodzajów poważnych zdarzeń niepożądanych u osób zaszczepionych p/HPV w porównaniu z osobami, które otrzymały placebo.• Wstrząs anafilaktyczny w wyniku przyjęcia szczepienia p/HPV występuje bardzo rzadko.• W wyniku szczepienia może dojść do omdlenia, z czego najczęściej występuje ono u nastolatków i młodych dorosłych. <p><u>Inne zgłoszone niepożądane zdarzenia lub schorzenia</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Brak jest dowodów na występowanie zwiększonego ryzyka schorzeń autoimmunologicznych w związku ze stosowaniem adiuwantu AS04 w szczepionkach 2vHPV.• Zgodnie z raportami IOM (ang. <i>USA National Academy of Sciences Institute of Medicine</i>), jak dotąd nie wykazano związku między szczepieniami p/HPV a występowaniem chorób takich jak: zespół Guillaina-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM, ang. <i>acute disseminated encephalomyelitis</i>), stwardnienie rozsiane, zapalenie nerwu ramiennego, przewlekła zapalna rozsiana polineuropatia, stwardnienie zanikowe boczne, zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMO, ang. <i>neuromyelitis optica</i>), zapalenie trzustki, przejściowy ból stawów lub zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Nie ma też żadnych dowodów potwierdzających związek szczepień p/HPV z występowaniem zespołu wieloobjawowego bólu miejscowego (CRPS, ang. <i>complex regional pain syndrome</i>) lub zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej (POTS, ang. <i>postural orthostatic tachychardia syndrome</i>).• Zgony po szczepieniu p/HPV obserwowane w badaniach przedrejestracyjnych występowały nie częściej niż w grupach kontrolnych otrzymujących placebo. Chociaż w raportach porejestracyjnych występowały zgony, występowały one nie częściej niż zgony przypadkowe, których można było się spodziewać.
--	---

<p>ASCO 2017²⁴³</p>	<p>Oceny profilu bezpieczeństwa szczepień p/HPV w okresie po uzyskaniu licencji, dokonano na podstawie RCT oraz nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. <i>pharmacovigilance</i>), zarówno w ramach nadzoru pasywnego (w ramach dobrowolnego zgłaszania do wytwórcy oraz odpowiednich agencji, odczynów poszczepiennych przez osoby zaszczepione i personel medyczny), jak i nadzoru aktywnego (systematycznych procedur mających na celu aktywne poszukiwanie i identyfikowanie klinicznie istotnych zdarzeń, które mają miejsce w określonym czasie i/lub populacji. Obejmuje duże badania porejestracyjne sponsorowane przez producenta lub krajowe organy odpowiedzialne za regulację przepisów w zakresie szczepień).</p> <ul style="list-style-type: none"> • W wyniku analizy raportów przesyłanych do VAERS (ang. <i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>), CDC (ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>) oraz FDA (ang. <i>US Food and Drug Administration</i>), nie wykazano związku między raportowanymi przypadkami ciężkich działań niepożądanych i zgonów, a szczepieniami przy użyciu preparatu 4vHPV (w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu). Na podstawie danych z Danii, Szwecji i Francji nie wykazano również związku między stosowaniem preparatu 4vHPV a przypadkami chorób autoimmunologicznych, neurologicznych, chorobami zatorowo-zakrzepowymi żył oraz innymi schorzeniami. • Na podstawie przeprowadzonego przez EMA przeglądu danych pochodzących z publikacji naukowych, badań klinicznych, danych porejestracyjnych oraz raportów, nie znaleziono dowodów na związek między szczepieniami p/HPV a występowaniem zespołu wieloobjawowego bólu miejscowego (CRPS, ang. <i>complex regional pain syndrome</i>) lub zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej (POTS, ang. <i>postural orthostatic tachycardia syndrome</i>). Nie ma dowodów na zwiększenie częstości występowania ww. schorzeń wśród zaszczepionych lub niezaszczepionych dziewcząt. • WHO <i>Global Advisory Committee for Vaccine Safety</i> dokonał przeglądu danych w zakresie bezpieczeństwa (w 2015 r.) i nie odnalazł przesłanek do zmiany zaleceń w zakresie stosowania szczepień p/HPV. • IPS (ang. <i>International Papillomavirus Society</i>) dokonało oceny raportów sporządzonych m.in. przez WHO, FDA, CDC, EMA, IFGO (ang. <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>), brytyjskie MHRA (ang. <i>UK Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency</i>) oraz australijskie TGA (ang. <i>Australian Therapeutic Goods Administration</i>). W ramach wniosków, wskazano na brak dowodów na związek między szczepieniami p/HPV a występowaniem chorób neurologicznych i autoimmunologicznych lub zgonami.
<p>ASCO 2016²⁴⁴</p>	<p><u>Szczepienia p/HPV preparatami Gardasil i Cervarix</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W ramach przeprowadzonych badań klinicznych wykazano, że oba preparaty charakteryzują się dobrymi wynikami w zakresie zarówno krótkoterminowego jak i długoterminowego bezpieczeństwa. • Najczęściej raportowane działania niepożądane były łagodne i obejmowały: <ul style="list-style-type: none"> ○ ból w miejscu wkłucia (ok. 9 na 10 osób), ○ obrzęk (ok. 1 na 3 osoby), ○ gorączkę (ok. 1 na 8 osób),

²⁴³ American Society of Clinical Oncology (2017). Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline. *J. Glob. Oncol.* 17(3): 611-634

²⁴⁴ American Society of Clinical Oncology (2016). American Society of Clinical Oncology Statement: Human Papillomavirus Vaccination for Cancer Prevention. *J. Clin. Oncol.* 34(15):1803-12

	<ul style="list-style-type: none">○ ból głowy i zmęczenie (ok. 1 na 2 osoby).• Ww. objawy nie były trwałe i ustępowały samoistnie.• Poważne działania niepożądane występowały rzadko, z częstotliwością podobną jak w grupie kontrolnej (przyjmującej placebo zawierające glin lub szczepionkę p/WZW A). <p><u>Szczepienia p/HPV preparatem Gardasil 9</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Preparat Gardasil 9 również charakteryzował się dobrymi wynikami badań klinicznych w zakresie bezpieczeństwa.• W porównaniu z preparatem 4vHPV, u kobiet niezakażonych HPV, które przyjęły 3 dawki preparatu 9vHPV rzadziej występowały choroby szyjki macicy, sromu i pochwy związane z zakażeniem HPV typu 31, 33, 45, 52 oraz 58.• Działania niepożądane obejmowały:<ul style="list-style-type: none">○ łagodny lub umiarkowany ból, obrzęk, zaczerwienienie lub swędzenie w miejscu wkłucia,○ bóle głowy,○ gorączkę,○ mdłości,○ zawroty głowy,○ zmęczenie.
--	--

Charakterystyka produktów leczniczych

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania szczepionek została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Poniżej przedstawiono podsumowanie profili bezpieczeństwa szczepionek p/HPV zawartych w ChPL tych produktów.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa produktu Cervarix²⁴⁵

W badaniach klinicznych, które objęły dziewczęta i kobiety w wieku od 10 do 72 lat (w tej grupie było 79,2% w osób wieku 10-25 lat w momencie włączenia do badania), szczepionkę Cervarix podano 16 142 kobietom, a 13 811 kobiet stanowiło grupę kontrolną. Uczestniczki badania były objęte obserwacją pod kątem ciężkich zdarzeń niepożądanych przez cały czas trwania badania. We wcześniej zdefiniowanej podgrupie osób (8 130 otrzymujących Cervarix i 5 786 z grupy kontrolnej) obserwacja pod kątem zdarzeń niepożądanych była prowadzona przez 30 dni po każdym wstrzyknięciu. W dwóch badaniach klinicznych, które objęły chłopców w wieku od 10 do 18 lat, szczepionkę Cervarix podano 2 617 mężczyznom, a następnie przeprowadzono aktywną ocenę bezpieczeństwa stosowania.

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym po podaniu szczepionki był ból w miejscu wstrzyknięcia, który wystąpił po podaniu 78% wszystkich dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie utrzymywała się długo.

W badaniach klinicznych zaobserwowano podobny profil bezpieczeństwa u osób z przebytą lub obecną infekcją HPV, jak również u uczestników, u których nie stwierdzono obecności DNA onkogennych typów wirusa HPV lub u uczestników seronegatywnych pod względem obecności przeciwciał przeciw HPV-16 i HPV-18.

Działania niepożądane

Działania niepożądane, których związek ze szczepieniem uznano za co najmniej możliwy, podzielono na kategorie według częstości występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$): ból głowy; bóle mięśniowe; reakcje w miejscu podania w tym ból, zaczerwienienie, obrzęk, zmęczenie.
- często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$): dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha; bóle stawowe; swędzenie/świąd, wysypka, pokrzywka; gorączka ($\geq 38^\circ\text{C}$).
- niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): zawroty głowy; inne reakcje w miejscu podania takie jak stwardnienie, miejscowe parestezje.
- działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu, w ramach raportów spontanicznych (bez możliwości wiarygodnego oszacowania częstości ich występowania): limfadenopatia; reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne), obrzęk naczyń ruchomy; utrata przytomności lub wazowagalna odpowiedź na szczepienie, której czasami mogą towarzyszyć ruchy toniczno-kloniczne.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa produktu Gardasil-9²⁴⁶

W 7 badaniach klinicznych osobom badanym podawano Gardasil 9 w dniu włączenia do badania oraz około 2 i 6 miesięcy później. Bezpieczeństwo stosowania oceniano przy użyciu karty szczepień (VRC, ang. *vaccination report card*) w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki Gardasil 9. W sumie 15 776 osób otrzymało szczepionkę Gardasil 9 (10 495 osób w wieku 16 do 26 lat oraz 5 281 osób z populacji młodzieży w wieku 9 do 15 lat w chwili włączenia do badania). Niewielka liczba osób (0,1%) wycofała się z badania z powodu działań niepożądanych.

W jednym z tych badań klinicznych prowadzonym z udziałem 1 053 zdrowych osób z populacji młodzieży w wieku 11 do 15 lat przy jednoczesnym podaniu pierwszej dawki szczepionki Gardasil 9 z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (komponent bezkomórkowy) oraz poliomyelitis (inaktywowanej) zgłaszano częściej występowanie reakcji w miejscu

²⁴⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Cervarix. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_pl.pdf, dostęp z 08.02.2024

²⁴⁶ Charakterystyka Produktu Leczniczego Gardasil-9. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_pl.pdf, dostęp z 08.02.2024

wstrzyknięcia (obrzęk, rumień), bólu głowy i gorączki. Obserwowane różnice wynosiły <10% i u większości osób działania niepożądane miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem szczepionki Gardasil 9 należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (84,8% zaszczepionych w okresie 5 dni po podaniu szczepionki) oraz ból głowy (13,2% zaszczepionych w okresie 15 dni po podaniu szczepionki). Te działania niepożądane miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Działania niepożądane

Działania niepożądane, których związek ze szczepieniem uznano za co najmniej możliwy oraz które zaobserwowano u osób zaszczepionych szczepionką Gardasil 9 z częstością co najmniej 1,0%, podzielono na kategorie według częstości występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$): ból głowy, rumień, ból, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.
- często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$): zawroty głowy, nudności; gorączka, zmęczenie; zasinienie, świąd w miejscu wstrzyknięcia.
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): omdlenie.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu (bez możliwości oszacowania częstości ich występowania): uogólnione powiększenie węzłów chłonnych; reakcje anafilaktyczne; zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia; idiopatyczna plamica małopłytkowa; reakcje rzekomoanafilaktyczne; ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia; zespół Guillain-Barré, którym czasem towarzyszą ruchy toniczno-kloniczne; wymioty; ból stawów, ból mięśni; astenia; dreszcze; złe samopoczucie; pokrzywka.

7.3.3. Przegląd analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniły następujące dowody wtórne:

- 2 przeglądy systematyczne (Wang 2023, Akumbom 2022) (w tym 16 analiz ekonomicznych), odnoszące się do efektywności kosztowej realizacji działań nacelowanych na zwiększanie zgłaszalności pacjentów do szczepień ochronnych p/HPV.
- 1 przegląd parasolowy (Tran 2022), 2 przeglądy systematyczne (Linertova 2021, Mahumud 2020) (w tym 34 dowody wtórne i 21 analiz ekonomicznych) oraz 3 rekomendacje, odnoszące się do efektywności kosztowej realizacji szczepień ochronnych przeciwko HPV.

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań.

Efektywność kosztowa realizacji działań w zakresie zwiększania zgłaszalności do programów szczepień ochronnych p/HPV

W ramach publikacji Wang 2023²⁴⁷, autorzy podjęli próbę oszacowania efektywności kosztowej realizacji działań informacyjno-edukacyjnych z wykorzystaniem technologii multimedialnych, w zakresie zwiększania zgłaszalności do programów szczepień ochronnych, w tym tych nacelowanych na HPV. W ramach uwzględnionej analizy ekonomicznej interwencje uwzględniały: scentralizowane przypomnienia dla dzieci, realizację szczepień w szkołach oraz wizyty edukacyjne mające na celu poprawę jakości świadczonych przez lekarza świadczeń dla dzieci. Wspomniane wyżej interwencje zostały dostarczone poszczególnym interesariuszom z wykorzystaniem ścieżki mailowej, rozmów telefonicznych oraz wiadomości SMS. Przypomnienia oraz szczepienia w szkołach, zostały skierowane wyłącznie do dzieci między 11 a 13 r.ż. kwalifikujących się do programów szczepień ochronnych. Działania z zakresu zwiększania jakości udzielanych świadczeń, zostały skierowane do personelu medycznego, głównie lekarzy POZ.

W publikacji źródłowej odnoszącej się do szczepień p/HPV, wskazano próg opłacalności wynoszący US\$50 000/QALY. W oparciu o przeprowadzone w publikacji analizy ekonomiczne, określono wartości wskaźnika ICER dla wszystkich uwzględnionych interwencji. W efekcie, ICER dla przypomnień skierowanych do dzieci wyniósł w sumie US\$13 183/QALY. W przypadku programów szczepień prowadzonych w szkołach, ICER wyniósł natomiast US\$14 871/QALY. ICER dla wizyt uwzględniających poprawę jakości świadczeń wyniósł ostatecznie US\$1 538/QALY. W oparciu o przeprowadzone analizy należy zauważyć, że wskazane interwencje z zakresu zwiększania zgłaszalności do programów szczepień ochronnych są kosztowo efektywne, z uwagi na fakt, iż oszacowane wartości wskaźnika ICER pozostają poniżej przyjętego progu opłacalności.

W przypadku przeglądu systematycznego Akumbom 2022²⁴⁸, autorzy również podjęli próbę oszacowania kosztów prowadzenia działań z zakresu zwiększania dostępności oraz poziomu uczestnictwa w programach szczepień ochronnych p/HPV. Populację docelową uwzględnionych działań stanowiły dzieci między 11 a 18 r.ż. W części publikacji skupiano się wyłącznie na populacji kobiet lub mężczyzn. Interwencje uwzględnione w ramach dowodów pierwotnych zostały podzielone na 3 kluczowe grupy strategiczne: systemy przypomnień, zachęty finansowe oraz edukacja i działania wspierające podejmowanie decyzji klinicznych. W publikacjach pierwotnych nie zastosowano komparatorów. W celu wykazania efektywności kosztowej poszczególnych strategii wykorzystano próg opłacalności wynoszący US\$100 000/LYS. W tabeli poniżej zaprezentowano koszty realizacji poszczególnych strategii (Tabela 36).

²⁴⁷ Wang Y., Fekadu G., You J.H. (2023). Cost-Effectiveness Analyses of Digital Health Technology for Improving the Uptake of Vaccination Programs: Systematic Review. *J. Med. Internet. Res.* 25: e45493

²⁴⁸ Akumbom A.M., Lee J.J., Reynolds N.R. et al. (2022). Cost and effectiveness of HPV vaccine delivery strategies: A systematic review. *Prev. Med. Rep.* 26: 101734

Tabela 36. Koszty realizacji poszczególnych działań nacelowanych na zwiększenie zgłaszalności dzieci do szczepień ochronnych przeciwko HPV

Strategia	Interwencja w ramach strategii	Kategoria kosztu	Koszt minimalny	Koszt maksymalny
Systemy przypomnień	Przypomnienia dla dzieci	Koszt na jedno zaszczepione dziecko	US\$1,12	US\$30,95
	Wezwanie na szczepienie		US\$1,12	US\$6,87
	Przypomnienie nadsyłane mailem	Koszt roczny na nastolatka	US\$18,78	
	Przypomnienia poprzez rozmowę telefoniczną	Koszt pojedynczej interwencji	US\$16,68	
	Przypomnienia generowane przez ośrodek zdrowia	Koszt na ośrodek	US\$855	US\$3 394
Koszt na jedno zaszczepione dziecko			US\$2,64	US\$10,48
Edukacja i wsparcie decyzji klinicznych	Elektroniczne systemy wspierające podejmowanie decyzji dla klinicystów	Koszt inkrementalny	US\$6	
	Edukacja dla rodzin	Koszt na aplikację drugiej dawki szczepionki	US\$10	
		Koszt na aplikację trzeciej dawki szczepionki	US\$6	
Połączenie dwóch pierwszych interwencji	Koszt na aplikację trzeciej dawki szczepionki	US\$189		

Źródło: opracowanie własne na podstawie Akumbom 2022

Biorąc pod uwagę wyżej przedstawione dane kosztowe należy zauważyć, że koszty realizacji poszczególnych działań nie są zbyt wysokie, choć nie przedstawiono całkowitego kosztu związanego z realizacją danych strategii. W przypadku zachęt finansowych, nie jest możliwe jednoznaczne określenie ich kosztów, głównie z uwagi na fakt, iż ich wysokość oraz proces udzielania są uzależnione od indywidualnych decyzji organizatora. Finalnie autorzy dochodzą także do wniosku, że realizacja strategii w zakresie zwiększania zgłaszalności na szczepienia ochronne p/HPV jest istotna, szczególnie że w wielu regionach w dalszym ciągu utrzymuje się wysoki poziom występowania raka szyjki macicy.

Efektywność kosztowa realizacji szczepień ochronnych przeciwko HPV

Autorzy przeglądu Akumbom 2022²⁴⁹ dokonali także zestawienia danych nt. efektywności kosztowej realizacji szczepień ochronnych w populacji osób dorosłych. Odnalezione dane wskazują, że w zależności od kraju pochodzenia badania, wartości ICER dla szczepień ochronnych p/HPV mogą być różne. W przypadku USA, ICER wyniósł US\$79 022/LYS, a w Nowej Zelandii osiągnął on poziom NZ\$18 800/QALY. Szczepienia ochronne p/HPV pozostają efektywne kosztowo, nawet w populacji osób dorosłych.

²⁴⁹ Akumbom A.M., Lee J.J., Reynolds N.R. et al. (2022). Cost and effectiveness of HPV vaccine delivery strategies: A systematic review. *Prev. Med. Rep.* 26: 101734

Odnaleziony przegląd parasolowy Tran 2022²⁵⁰, dotyczył efektywności kosztowej realizacji programów szczepień ochronnych p/HPV. Interwencje w ramach uwzględnionych publikacji obejmowały realizację szczepień ochronnych p/HPV z zastosowaniem zarówno szczepionki 2vHPV jak i 9vHPV. Szczepienia były realizowane samodzielnie, aczkolwiek w pewnej puli publikacji zostały połączone z badaniami przesiewowymi, nacelowanymi na wykrycie zakażeń HPV. Szczepienia p/HPV były najczęściej porównywane do innych szczepień, badań przesiewowych oraz braku działań profilaktycznych. Populacje docelowe uwzględnionych dowodów wtórnych były skrajnie zróżnicowane i obejmowały zarówno mężczyzn jak i kobiety w różnym wieku, począwszy od 9 r.ż. na 75 r.ż. kończąc. W ramach przeprowadzonego przeglądu parasolowego nie określono jednorodnego progu opłacalności dla zaplanowanych działań profilaktycznych.

Autorzy przeglądu dochodzą do wniosku, że realizacja szczepień ochronnych wśród osób między 9 a 14 r.ż. jest bardziej kosztowo efektywna niż realizacja przesiewowych badań cytologicznych, w celu wykrycia zakażeń HPV i nowotworów szyjki macicy. Koszt uzyskania dodatkowego QALY wahał się między \$23 000 a \$31 000. W przypadku szczepień ochronnych realizowanych w populacji kobiet >26 r.ż. wykazano, że uzyskanie ich opłacalności jest stosunkowo mało prawdopodobne. ICER dla tej strategii może wynosić od \$65 000 do \$192 000/QALYG. Wyjątek natomiast może stanowić populacja mężczyzn odbywających stosunki seksualne z innymi mężczyznami. ICER w tym przypadku może wynosić między \$15 000 a \$43 000/QALYG.

Do analizy ekonomicznej włączono także przegląd systematyczny Linertova 2021²⁵¹, w ramach którego podjęto próbę oszacowania efektywności kosztowej rozszerzenia programu szczepień ochronnych p/HPV na populację chłopców. Analiza opierała się w głównej mierze na porównaniu opłacalności szczepień ochronnych w populacji dzieci między 9 a 13 r.ż. (przy użyciu któregośkolwiek z dostępnych na rynku preparatów szczepionkowych) z programami zakładającymi szczepienia jedynie w populacji dziewcząt. W ramach przeglądu nie wyznaczono jednolitego progu opłacalności dla zaproponowanej interwencji. Decyzję o efektywności kosztowej podejmowano przy wykorzystaniu docelowych progów opłacalności stosowanych w krajach, z których pochodziły dane badania. W efekcie, progi opłacalności przyjęły formę progu skłonności do zapłaty (WTP, ang. *willingness to pay*), który wahał się od €20 tys. do €50 tys. Należy także zwrócić uwagę, że część badań została sfinansowana przez producentów poszczególnych preparatów szczepionkowych (MSD, GSK). Perspektywa czasowa zastosowana w badaniach pierwotnych obejmowała w większości cały okres życia pacjentów. W tabeli poniżej zaprezentowano uzyskane w ramach badań pierwotnych wartości wskaźnika ICER (Tabela 37).

Tabela 37. Koszty realizacji poszczególnych działań nacelowanych na zwiększenie zgłaszalności dzieci do szczepień ochronnych przeciwko HPV

Kraj pochodzenia badania	Preparat stosowany wśród dzieci bez względu na płeć (interwencja)	Preparat stosowany wśród dziewcząt (komparator)	WTP (€)	Wartość ICER
Hiszpania	9vHPV	9vHPV	30 000	€53 244/QALY*
		4vHPV		€30 426/QALY*
		2vHPV		€10 058/QALY*
Niemcy	9vHPV	9vHPV	40 000	€42 679/QALY*
		4vHPV		€22 987/QALY*
		2vHPV		€11 596/QALY*
Włochy	9vHPV	4vHPV	40 000	€13 541/QALY*
Holandia	2vHPV	2vHPV	20 000	€17 907/QALY*
			40 000	€9 134/LY

²⁵⁰ Tran P.T., Riaz M., Chen Z. et al. (2022). An Umbrella Review of the Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccines. *Clin. Drug. Investig.* 42(5): 377-390

²⁵¹ Linertova R., Guirado-Fuentes C., Medina J.M. et al. (2021). Cost-effectiveness of extending the HPV vaccination to boys: a systematic review. *Epidemiol. Community. Health.* 75: 910-916

Irlandia	9vHPV	9vHPV	45 000	€50 823/QALY
				€40 284/QALY**
Szwecja	Szczepienia ogółem		50 000	€40 000/QALY

*wyniki pochodzące z badań finansowanych przez producentów szczepionek.
**wynik uwzględniający także korzyści wynikające z profilaktyki nowotworów głowy, szyi oraz prącia.
Kolor zielony – interwencja efektywna kosztowo.
Kolor żółty – interwencja na granicy efektywności kosztowej.
Kolor czerwony – interwencja nieefektywna kosztowo.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Linertova 2021

Zgodnie z zaprezentowanymi w powyższej tabeli informacjami, należy zauważyć, że poszerzenie programów szczepień przeciwko HPV o populację mężczyzn, w wielu krajach jest efektywne kosztowo. Mimo to jednak, w niektórych przypadkach interwencja okazała się być na granicy opłacalności lub całkowicie nieefektywna kosztowo. Sytuacja ta dotyczyła głównie preparatu 9vHPV, stosowanego zarówno w grupie interwencyjnej jak i kontrolnej, a wynik ten uzyskano w przypadku badań pochodzących z Hiszpanii (ICER=€53 244/QALY) oraz Irlandii (ICER=€50 823/QALY). W przypadku Irlandii jednak możliwe było uzyskanie efektywności kosztowej omawianej interwencji, o ile w ramach szacunków uwzględniono także korzyści w postaci obniżania ryzyka nowotworów głowy, szyi i prącia. Mimo dostępnych dowodów, autorzy powstrzymują się od wyciągnięcia jednoznacznych wniosków. Ich zdaniem, obecnie dowody są dość ograniczone, a kryterium ekonomiczne nie powinno być kluczowe w podejmowaniu decyzji o uwzględnieniu chłopców w programach szczepień ochronnych p/HPV.

W publikacji Mahumud 2020²⁵², odniesiono się do efektywności kosztowej realizacji szczepień ochronnych z użyciem wyłącznie szczepionki 9vHPV (Gardasil 9) wśród dzieci. Populację docelową w ramach badań pierwotnych uwzględniały w większości populację ogólną dziewcząt i młodych kobiet <21 r.ż., jednak pewna część publikacji odnosiła się do szczepień niezależnie od płci. Interwencję wziętą pod uwagę w ramach analiz stanowiły szczepienia p/HPV z wykorzystaniem preparatu 9vHPV, a komparatorem były szczepienia innych populacji lub inny preparat szczepionkowy. Większość uwzględnianych analiz koncentrowała się na długich okresach obserwacji (między 70 a 100 lat). W ramach przeglądu nie ustalono jednolitego progu opłacalności wskazującego na efektywność kosztową szczepień. Zamiast tego, wnioskowanie o opłacalności interwencji oparto o argumentację autorów badań pierwotnych oraz o użyte w ich ramach progi opłacalności oraz skłonności do zapłaty. Zgodnie z zebranymi przez autorów informacjami, szczepienia ochronne p/HPV z użyciem szczepionki 9vHPV w wielu przypadkach okazały się być wysoce kosztowo efektywne. W wielu przypadkach dochodzi do oszczędności kosztów, a same wartości uzyskiwanych wskaźników ICER utrzymują się na stosunkowo niskim poziomie (ICER między €329 a US\$10 463/QALY). Mimo to jednak w dwóch przypadkach interwencja okazała się nieopłacalna. Wynikało to głównie z faktu rozszerzenia populacji szczepień ochronnych o kobiety do 26 r.ż. oraz mężczyzn do 21 r.ż. ICER w przypadku tych dwóch publikacji wyniósł US\$111 446/QALY oraz US\$228 800/QALY. Autorzy dochodzą również do wniosku, że szczepienia ochronne p/HPV pozostaną efektywne kosztowo, tak długo, jak będą one skierowane do populacji dzieci i nastolatków.

W ramach rekomendacji CDC 2021²⁵³, autorzy podjęli próbę oszacowania kosztów prowadzenia szczepień ochronnych p/HPV z wykorzystaniem szczepionek 9vHPV. Zgodnie z przedstawionym w rekomendacjach zestawieniem, prowadzenie działań immunizacyjnych zarówno w populacji dziewcząt jak i chłopców może prowadzić do oszczędności kosztów. Autorzy podkreślają także, że w porównaniu do szczepień z wykorzystaniem preparatu 4vHPV, ICER nie przekraczał progu \$25 000/QALY.

W wytycznych ECDC 2020²⁵⁴ przeprowadzono obszerną analizę danych odnoszących się do efektywności kosztowej włączenia do programów szczepień ochronnych p/HPV mężczyzn oraz osób do 26 r.ż., rozszerzając je tym samym do kategorii szczepień uniwersalnych. Dostępne informacje

²⁵² Mahumud R., Alam K., Keramat S.A. et al. (2020). Cost-effectiveness evaluations of the 9-Valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Evidence from a systematic review. PLoS One. 15(6): e0233499

²⁵³ Centre for Disease Prevention and Control (2021). HPV Vaccination Recommendations. Pozyskano z: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>, dostęp z: 22.01.2024

²⁵⁴ European Centre for Disease Prevention and Control (2020). Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction. Pozyskano z: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>, dostęp z 22.01.2024

wskazują na szeroki zakres wartości ICER w odniesieniu do tego rodzaju działań. Na podstawie przedstawionych badań pierwotnych wykazano, że wartość omawianego wskaźnika wahać się może od €8 912/QALY do nawet €299 000/QALY (perspektywa społeczna). W przypadku perspektywy płatnika natomiast, ICER może wynosić od €8 202/QALY do nawet €456 351/QALY. Istnieje wiele czynników mogących wpływać na efektywność kosztową omawianego rozwiązania. Przede wszystkim istotne jest odpowiednie określenie efektów zdrowotnych, względem których zostanie ona oszacowana. W załączonej do wytycznych tabeli można dostrzec, że efektywność kosztowa omawianego rozwiązania spada wraz ze zmniejszeniem liczby rozpatrywanych efektów zdrowotnych. Zdecydowanie bardziej opłacalne są programy szczepień p/HPV, jeżeli ich celem jest nie tylko profilaktyka zakażeń HPV, ale również zapobieganie problemom zdrowotnym wynikającym z zakażenia, takim jak dysplazja szyjki macicy, kłykciny kończyste czy nowotwory głowy i szyi. W efekcie określenie dokładnej efektywności kosztowej omawianego podejścia pozostaje kwestią skomplikowaną i zależną od celu, w jakim poszerzenie populacji docelowej programów ma zostać wdrożone.

W ramach wytycznych HIQA 2018²⁵⁵ dokonano oceny efektywności kosztowej realizacji szczepień ochronnych p/HPV u dzieci między 12 a 13 r.ż. (niezależnie od płci). Analiza ekonomiczna w ramach tej publikacji, koncentrowała się na zastosowaniu szczepionki 9vHPV jako docelowego preparatu. Przeprowadzone analizy wykazały, że prowadzenie szczepień ochronnych zarówno u chłopców jak i dziewcząt, w porównaniu ze szczepieniami jedynie dziewczynek, jest bardziej kosztowne, ale za to bardziej efektywne. ICER dla omawianego rozwiązania osiągnął poziom €50 823/QALY. Natomiast w przypadku realizacji szczepień wychwytyjących (ang. *catch up*), realizowanych wśród osób dorosłych, rozwiązanie to okazało się być nieefektywne kosztowo. Należy także zaznaczyć, że szacunkowy wpływ na budżet szczepień ochronnych p/HPV w populacji dziewcząt, w pięcioletniej perspektywie, wynosi ok. €870 000. Poszerzenie takiego programu o chłopców może ostatecznie zwiększyć te koszty do poziomu €11,7 mln.

²⁵⁵ Health Information and Quality Authority (2018). Health technology assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys. Pozyskano z: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2018-12/HTA-for-HPV-Vaccination-boys.pdf>, dostęp z 22.01.2024

Tabela 38. Metodologia doniesień naukowych odnoszących się do efektywności kosztowej interwencji

Badanie	Metodyka	PICO
<p>Wang 2023²⁵⁶</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: publikacja poza klasyfikacją.</p> <p>Rodzaj włączonych badań: analizy ekonomiczne.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 7 (USA – 5; UK – 1; Nigeria – 1)</p> <p>Cel badania: określenie efektywności kosztowej działań informacyjno-edukacyjnych z wykorzystaniem technologii cyfrowych, ukierunkowanych na zwiększanie przystępowania pacjentów do programów szczepień.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 10.2022 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci między 11 a 17 r.ż., lekarze POZ. <p><u>Liczebność populacji:</u> nie określono</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> pogram szczepień ochronnych p/HPV. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak komparatora. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ICER, efektywność kosztowa.
<p>Tran 2022²⁵⁷</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd parasolowy.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: publikacja poza klasyfikacją.</p> <p>Rodzaj włączonych badań: przeglądy systematyczne analiz ekonomicznych.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 34</p> <p>Cel badania: podsumowanie dotychczasowych dowodów w zakresie efektywności kosztowej realizacji szczepień ochronnych p/HPV w perspektywie globalnej, jakości raportowania statusu szczepień oraz ostateczne wydanie zaleceń w oparciu o zebrane informacje.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 06.2020 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci między 9 a 16 r.ż., osoby dorosłe między 21 a 75 r.ż., mężczyźni odbywający stosunki seksualne z innymi mężczyznami. <p><u>Liczebność populacji:</u> nie określono.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienia ochronne p/HPV, szczepienia ochronne p/HPV skojarzone z badaniami przesiewowymi w kierunku zakażeń HPV oraz raka szyjki macicy. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak interwencji,

²⁵⁶Wang Y., Fekadu G., You J.H. (2023). Cost-Effectiveness Analyses of Digital Health Technology for Improving the Uptake of Vaccination Programs: Systematic Review. J. Med. Internet. Res. 25: e45493

²⁵⁷ Tran P.T., Riaz M., Chen Z. et al. (2022). An Umbrella Review of the Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccines. Clin. Drug. Investig. 42(5): 377-390

Badanie	Metodyka	PICO
		<ul style="list-style-type: none"> • inne szczepienia, • szczepienia p/HPV z użyciem preparatów o innej walentności, • badania przesiewowe w kierunku zakażeń HPV oraz nowotworów szyjki macicy. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICER, • efektywność kosztowa.
<p>Akumbom 2022²⁵⁸</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: publikacja poza klasyfikacją.</p> <p>Rodzaj włączonych badań: analizy ekonomiczne, RCT.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 15 (USA – 7; Mozambik – 2; Zimbabwe – 1; międzynarodowe – 1; Tanzania – 1; Nowa Zelandia – 1; Belgia – 1; UK – 1)</p> <p>Cel badania: podsumowanie danych nt. efektywności kosztowej realizacji strategii nacelowanych na zwiększenie dostępności do szczepień ochronnych p/HPV.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 04.02.2020 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci między 10 a 12 r.ż., • dzieci między 11 a 18 r.ż., • personel medyczny. <p><u>Liczebność populacji: 393 006.</u></p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • strategie z zakresu zwiększania dostępności do szczepień ochronnych p/HPV: <ul style="list-style-type: none"> ○ systemy przypomnień: <ul style="list-style-type: none"> ▪ przypomnienia dla dzieci, ▪ wezwanie na szczepienia dla dzieci, ▪ przypomnienia nadsyłane mailowo, ▪ przypomnienia poprzez rozmowy telefoniczne; ○ edukacja i wsparcie decyzji klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ elektroniczne systemy wspierające podejmowanie decyzji dla klinicystów, ▪ edukacja dla rodzin, ▪ połączenie dwóch pierwszych interwencji;

²⁵⁸ Akumbom A.M., Lee J.J., Reynolds N.R. et al. (2022). Cost and effectiveness of HPV vaccine delivery strategies: A systematic review. Prev. Med. Rep. 26: 101734

Badanie	Metodyka	PICO
		<ul style="list-style-type: none"> ○ zachęty finansowe; • szczepienia ochronne p/HPV. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak komparatora. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICER, • efektywność kosztowa, • koszt na jedno zaszczepione dziecko, • koszt roczny na pacjenta, • koszt na ośrodek, • koszt inkrementalny, • koszt na podanie dawki szczepionki.
<p>Linertova 2021²⁵⁹ <u>Źródło finansowania:</u> <i>Ministry of Health of Spain</i></p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny. Klasyfikacja AOTMiT: publikacja poza klasyfikacją. Rodzaj włączonych badań: analizy ekonomiczne. Liczba uwzględnionych badań: 9 (Holandia – 2; Hiszpania – 1; Niemcy – 1; Włochy – 1; Irlandia – 1; Szwecja – 1; UK – 1). Cel badania: podsumowanie dowodów odnoszących się do efektywności kosztowej realizacji szczepień ochronnych p/HPV neutralnych pod względem płci. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 06.2020 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci między 9 a 17 r.ż. <p><u>Liczebność populacji: nie określono.</u></p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepienia ochronne p/HPV bez względu na płeć. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepienia ochronne p/HPV realizowane wśród dziewczynek. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICER, • efektywność kosztowa.

²⁵⁹ Linertova R., Guirado-Fuentes C., Medina J.M. et al. (2021). Cost-effectiveness of extending the HPV vaccination to boys: a systematic review. Epidemiol. Community. Health. 75: 910-916

Badanie	Metodyka	PICO
<p>Mahumud 2020²⁶⁰</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: publikacja poza klasyfikacją.</p> <p>Rodzaj włączonych badań: analizy ekonomiczne.</p> <p>Liczba uwzględnionych badań: 12 (USA – 5; Australia – 1; Niemcy – 1; Austria – 1; Kanada – 1; Chiny – 1; Włochy – 1; Afrykańskie – 1).</p> <p>Cel badania: podsumowanie aktualnych dowodów odnoszących się do efektywności kosztowej realizacji szczepień ochronnych p/HPV z wykorzystaniem szczepionki 9vHPV.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 01.2000 do 31.07.2019 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci między 12 a 26 r.ż., • dziewczynki między 9 a 18 r.ż., • dziewczynki między 9 a 14 r.ż. <p><u>Liczebność populacji: nie określono.</u></p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepienia ochronne p/HPV z wykorzystaniem szczepionki 9vHPV. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak interwencji, • szczepienia ochronne p/HPV z użyciem innego preparatu. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICER, • efektywność kosztowa.

²⁶⁰ Mahumud R., Alam K., Keramat S.A. et al. (2020). Cost-effectiveness evaluations of the 9-Valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Evidence from a systematic review. PLoS One. 15(6): e0233499

7.4. Ograniczenia analizy klinicznej

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

- Uwzględniono wyłącznie publikacje w języku angielskim i polskim.
- Wyszukiwanie zawężono do publikacji z ostatnich 5 lat (2019-2024).
- Do analiz włączono jedynie dowody wtórne, które nie zostały uwzględnione w ramach starszej wersji raportu z roku 2019.
- Wyszukiwanie zawężono do najwyższych poziomów hierarchii doniesień naukowych, tj. metaanaliz, przeglądów systematycznych (badania wtórne) oraz rekomendacji.
- Większość odnalezionych publikacji otrzymała niską bądź krytycznie niską ocenę jakości w ramach narzędzia do krytycznej oceny przeglądów systematycznych AMSTAR2. Jednakże uzyskanie przez przegląd systematyczny lub metaanalizę niskiego bądź krytycznie niskiego wyniku nie było równoznaczne z wykluczeniem publikacji z analizy.
- Biorąc pod uwagę brak dostępności 4-walentnej szczepionki p/HPV (Gardasil) w Polsce, w niniejszej analizie zostały przytoczone wyniki odnoszące się do preparatów dostępnych na dzień 31.03.2024 r. – szczepionek 2- (Cervarix) i 9-walentnych (Gardasil-9) p/HPV. Preparat 4-walentny w odnalezionych publikacjach był brany pod uwagę w przypadku, gdy stanowił komparator lub gdy wyniki odnosiły się do skuteczności szczepień p/HPV ogółem.
- Badania uwzględnione w ramach odnalezionych wtórnych doniesień naukowych dotyczyły zróżnicowanej populacji pod względem pochodzenia etnicznego i położenia geograficznego.
- Badania uwzględnione w ramach odnalezionych wtórnych doniesień naukowych cechowały się dużą heterogenicznością (m.in. zróżnicowane metody prezentacji analizowanych danych czy różnice w zakresie stosowanych interwencji).
- Wyszukane publikacje zostały utworzone w powiązaniu z kontekstem kulturowym, ekonomicznym oraz sposobem funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej, który pod różnymi względami może być odmienny od rozwiązań stosowanych w Polsce.

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

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

Tabela 39. Warunki realizacji wskazane w rekomendacji nr 2/2019 z dnia 11 października września 2019 r. Prezesa AOTMiT w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)

Wymagania	Warunki realizacji
Wymagania wobec personelu	<p><u>Kwalifikowanie do szczepienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Osoba uprawniona do przeprowadzenia badania kwalifikującego do szczepienia zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa. <p><u>Podanie szczepionki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Osoba uprawniona do podania szczepionki zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa. <p><u>Działania edukacyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Osoba posiadająca doświadczenia dydaktyczne w pracy z grupą docelową oraz posiadająca wiedzę z zakresu profilaktyki HPV na poziomie odpowiednim, aby przekazywać treści całkowicie merytorycznie spójne z materiałami informacyjno-edukacyjnymi.
Wymagania dot. wyposażenia i warunków lokalowych sprzętowe	<p><u>Kwalifikacja do szczepienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Warunki takie jak dla gabinetu diagnostyczno-zabiegowego (zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa), a także dostępność do urządzeń odpowiednich do przechowywania szczepionek w warunkach zalecanych przez producenta (w szczególności zapewniający nieprzerwany łańcuch chłodniczy), materiały niezbędne do wykonania szczepienia oraz rozwiązania zapewniające gotowość do podjęcia działań na wypadek wystąpienia działań niepożądanych lub innej sytuacji zagrożenia dla zdrowia lub życia. <p><u>Działania edukacyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Adekwatne do zaplanowanych działań.

Tabela 40. Warunki realizacji opracowane na podstawie odnalezionych rekomendacji

Wymagania	Warunki realizacji
Wymagania wobec ośrodka	<ul style="list-style-type: none"> Przechowywanie szczepionek – dostęp do lodówek i miejsca do składowania preparatów (JCVI 2023). Ułatwienie dostępu do szczepień w celu zmniejszenia nierówności społeczno-ekonomicznych (np. oferowanie szczepień w wielu miejscach, również w szkołach) (HAS 2017).
Wymagania wobec personelu	<ul style="list-style-type: none"> Realizacja szczepień ochronnych – personel medyczny (PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/PTKiPSM 2022). Przekazywanie informacji nt. dostępności do szczepień ochronnych p/HPV – lekarz (JCVI 2023). Zapraszanie do udziału w planowanych programach szczepień – personel medyczny (HAS 2017). Edukacja pacjentów i rodziców – lekarz specjalista profilem odpowiadającym pacjentowi (PTGP/PTP PTMR/PTGO/PTW/PTKiPSM 2022, ACOG 2020)
Wymagania sprzętowe	<ul style="list-style-type: none"> Nie określono.

Tabela 41. Warunki realizacji opracowane na podstawie opinii ekspertów

Wymagania	Warunki realizacji
Wymagania wobec ośrodka	<ul style="list-style-type: none"> Dla szczepień: <ul style="list-style-type: none"> zgodne z odpowiednimi przepisami w zakresie gabinetów szczepień [Zal 2];

	<ul style="list-style-type: none"> o minimalne wymogi dla punktów szczepień opisane są w stosownej instrukcji Narodowego Programu Szczepień, MZ, NFZ [Zal 3]. • Dla edukacji – zgodne z wymogami dla organizacji spotkań czy szkoleń [Zal 2].
Wymagania wobec personelu	<ul style="list-style-type: none"> • Przynajmniej średnie wykształcenie, najlepiej medyczne lub w zakresie zdrowia publicznego [Zal 2]. • Wiedza w zakresie profilaktyki zakażeń wirusem HPV, ryzyko onkologiczne infekcji, krzewienia postaw prozdrowotnych [Zal 3]. • Doświadczenie w edukacji zarówno młodzieży jak i dorosłych [Zal 3].
Wymagania sprzętowe	<ul style="list-style-type: none"> • Dla szczepień – zgodne z odpowiednimi przepisami w zakresie gabinetów szczepień [Zal 2]. • Dla edukacji – zgodne z wymogami dla organizacji spotkań czy szkoleń [Zal 2]. • Podstawowe wymogi sprzętowe to: <ul style="list-style-type: none"> o meble biurowe w tym 3 krzesła, o szafka zamykana na dokumentację medyczną, o telefon, o komputer z dostępem do Internetu, o drukarka [Zal 3].

Tabela 42. Warunki realizacji zgodnie z ustawą z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz. U. 2023 poz. 1427 z późn. zm.)

Wymagania	Warunki realizacji
Wymagania wobec ośrodka	<ul style="list-style-type: none"> • W celu realizacji zabiegów i procedur diagnostyczno-terapeutycznych w trakcie udzielanej porady lekarskiej oraz tych wynikających z udzielanej porady oraz obowiązkowych szczepień ochronnych wynikających z zakresu zadań lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, świadczeniodawca zapewnia funkcjonowanie gabinetu zabiegowego od poniedziałku do piątku, z wyłączeniem dni ustawowo wolnych od pracy, w tym punktu szczepień dostępnego co najmniej raz w tygodniu, także po godzinie 15.00. <p><u>Wymagania lokalowe dla realizacji świadczeń gwarantowanych lekarza POZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gabinety lekarskie w liczbie zapewniającej udzielanie świadczeń przez lekarzy POZ u świadczeniodawcy, zgodnie z ustalonymi harmonogramami ich pracy*; • gabinet zabiegowy dla realizacji w trakcie udzielania porady lekarskiej zabiegów i procedur diagnostyczno-terapeutycznych związanych bezpośrednio z udzielaną poradą lekarską lub będących konsekwencją udzielonej porady; • punkt szczepień (możliwość funkcjonalnego połączenia z gabinetem zabiegowym); • pomieszczenie do przechowywania dokumentacji medycznej lub szafa przystosowana do przechowywania dokumentacji medycznej*; • pomieszczenia sanitarne*; • poczekalnia dla świadczeniobiorców*. <p>* W przypadku świadczeniodawców spełniających określone w odrębnych przepisach wymogi, realizujących, pod tym samym adresem, świadczenia w zakresie POZ, uprawnionych do przyjmowania deklaracji wyboru lekarza POZ lub pielęgniarki POZ, lub położnej POZ, nie są wymagane odrębne gabinety, pomieszczenia do przechowywania dokumentacji medycznej lub szafa przystosowana do przechowywania dokumentacji medycznej, pomieszczenia sanitarne i poczekalnia dla świadczeniobiorców</p>
Wymagania wobec personelu	<p>Lekarz POZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wymagane kwalifikacje osoby przeprowadzającej szczepienia ochronne: osoba posiadająca uprawnienia do wykonywania szczepień ochronnych, zgodnie z wymogami zawartymi w przepisach o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. • Wymagana dostępność: w dniach i godzinach dostępności do świadczeń lekarza POZ.

Wymagania sprzętowe	<p><u>Wyposażenie w sprzęt, aparaturę medyczną i produkty lecznicze określone w warunkach realizacji świadczeń gwarantowanych lekarza POZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aparat EKG; • zestaw do udzielania pierwszej pomocy lekarskiej, w skład którego wchodzi: <ul style="list-style-type: none"> ○ rurka ustno-gardłowa, ○ maska twarzowa, ○ worek samorozprężalny, ○ igły, wenflony, ○ płyny infuzyjne i środki opatrunkowe (bandaż, gaza, gaziki), ○ aparat do pomiaru ciśnienia krwi z kompletem mankietów dla dzieci i dorosłych i stetoskop; • pozostałe wyposażenie niezbędne do udzielania świadczeń lekarza POZ: • zestaw przeciwwstrząsowy zawierający produkty lecznicze określone w przepisach wydanych na podstawie art. 68 ust. 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.), • stół do badania niemowląt, • waga medyczna dla niemowląt, • waga medyczna ze wzrostomierzem, • tablice do badania ostrości wzroku, • sprzęt i pomoce do przeprowadzenia testów przesiewowych dzieci i młodzieży, • podstawowy zestaw narzędzi chirurgicznych, • zestaw do wykonywania zabiegów i opatrunków, • aparat do mierzenia ciśnienia tętniczego krwi z kompletem mankietów dla dzieci i dorosłych, • glukometr, • otoskop, • lodówka, • kozetka lekarska, • stolik zabiegowy, • szafka przeznaczona do przechowywania leków, wyrobów medycznych i środków pomocniczych, • telefon.
---------------------	---

Tabela 43. Warunki realizacji zgodnie z ustawą z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu i zwalczaniu chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. 2023 poz. 1284 z późn. zm.)

Wymagania	Warunki realizacji
Wymagania wobec ośrodka	<ul style="list-style-type: none"> • Zalecane szczepienia ochronne i lekarskie badania kwalifikacyjne ubezpieczonych przeprowadzają świadczeniodawcy, z którymi NFZ zawarł umowę o udzielanie tych świadczeń.
Wymagania wobec personelu	<ul style="list-style-type: none"> • Wykonanie zalecanego szczepienia ochronnego jest poprzedzone badaniem kwalifikacyjnym w celu wykluczenia przeciwwskazań do wykonania tego szczepienia, które może w każdym przypadku przeprowadzić lekarz lub felczer, a w przypadku badania osoby dorosłej, również: <ul style="list-style-type: none"> ○ lekarz dentysta, pielęgniarka, położna, ratownik medyczny; ○ fizjoterapeuta, diagnosta laboratoryjny lub farmaceuta, który uzyskał dokument potwierdzający ukończenie szkolenia teoretycznego, dostępnego na platformie e-learningowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego. • Zalecane szczepienie ochronne przeprowadza w przypadku:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ osoby dorosłej – lekarz, lekarz dentysta, felczer, pielęgniarka, położna, higienistka szkolna, ratownik medyczny, fizjoterapeuta, diagnosta laboratoryjny albo farmaceuta; ○ osoby do ukończenia 18 r.ż. – lekarz, felczer, pielęgniarka, położna, higienistka szkolna lub ratownik medyczny posiadający kwalifikacje określone w przepisach wydanych na podstawie art. 17 ust. 10 pkt 3 albo przepisach wydanych na podstawie art. 76 pkt 1 ustawy z dnia 10 grudnia 2020 r. o zawodzie farmaceuty (Dz. U. z 2022 r. poz. 1873 oraz z 2023 r. poz. 1234) lub którzy ukończyli kurs teoretyczny i praktyczny do szczepień, którego program został zatwierdzony przez Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego.
<p>Wymagania sprzętowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nie określono.

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

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

Tabela 44. Wskaźniki odnoszące się do monitorowania i ewaluacji wskazane w rekomendacji nr 2/2019 z dnia 11 października września 2019 r. Prezesa AOTMiT w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)

	Wskaźniki
Mierniki efektywności odpowiadające celom programu	<ul style="list-style-type: none"> Iloraz liczby osób zaszczepionych w ramach PPZ przeciwko HPV i liczby osób z populacji docelowej. Wynik wyrażony w procentach.
Monitorowanie	<p><u>Ocena zgłaszalności do programu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba zgłoszeń do programu względem planowanej liczby uczestników, którzy mają zostać objęci szczepieniami. Liczba zgłoszeń na działania edukacyjne oraz szkolenia dla personelu z placówek realizatora. <p><u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ankieta satysfakcji, w której znajdują się pytania odnośnie elementów PPZ, z którymi uczestnik programu miał styczność, w tym w szczególności jakości udzielanych świadczeń zdrowotnych czy działań informacyjno-edukacyjnych.
Ewaluacja	<ul style="list-style-type: none"> Liczba dzieci uczestniczących w programie zaszczepionych pełnym cyklem szczepień przeciwko HPV względem liczby dzieci włączonych do PPZ (wyrażona liczbowo oraz procentowo). Liczba rodziców/opiekunów prawnych, którzy wzięli udział w działaniach edukacyjnych (innych niż indywidualna edukacja w ramach kwalifikacji do szczepienia) względem wszystkich rodziców/opiekunów prawnych zaproszonych do udziału w działaniach edukacyjnych (wyrażona liczbowo oraz procentowo). Liczba dzieci, które wzięły udział w działaniach edukacyjnych (innych niż indywidualna edukacja w ramach kwalifikacji do szczepienia) względem wszystkich dzieci zaproszonych do udziału w działaniach edukacyjnych (wyrażona liczbowo oraz procentowo).

Tabela 45. Wskaźniki odnoszące się do monitorowania i ewaluacji wskazane w opiniach ekspertów

Opinia eksperta	Zaproponowane wskaźniki
dr hab. n. med. Andrzej Nowakowski – Kierownik Centralnego Ośrodka Koordynującego Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy [Zal 2]	<p><u>Ewaluacja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Różnica w odsetku zaszczepionej danej populacji na początku i na końcu programu. Porównanie tego samego parametru rok do roku – rok w którym programu nie było i rok w którym program był realizowany.
dr hab. n. med. Grzegorz Panek – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej dla woj. mazowieckiego [Zal 3]	<p><u>Ewaluacja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> % wyszczepialności populacji docelowej.

10. Analiza raportów końcowych z realizacji PPZ

Agencja do dnia 03.04.2024 roku, zgodnie z art. 48a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146) otrzymała 88 oświadczeń w zakresie zgodności PPZ z rekomendacją z dn. 11 października 2019 w sprawie „zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)”. Zgodnie z trybem określonym w ustawie, Agencja otrzymała także 136 raportów końcowych do tych programów. Najwięcej PPZ z zakresu profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) zrealizowano w województwie lubuskim (19%) oraz wielkopolskim (18%).

Zgodnie z otrzymanymi raportami końcowymi z realizacji PPZ z zakresu profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), programy te opierały się w głównej mierze na realizacji szczepień ochronnych w populacji nastoletnich dziewcząt (85%) oraz działaniach informacyjno-edukacyjnych. Pozostałe 15% programów zakładało prowadzenie szczepień również w populacji nastoletnich chłopców. Spośród wszystkich zrealizowanych PPZ w omawianym zakresie, 86% z nich (116 PPZ) było realizowanych przez samorządy miejskie i gminne. Z kolei PPZ obejmujące swoim zasięgiem obszar powiatu stanowiły 13% (17 PPZ) zrealizowanych programów. W przypadku pozostałych 2% (3 PPZ), były to programy wojewódzkie (w 2 przypadkach nacelowane na szczepienie dziewcząt w placówkach opiekuńczych).

Rzeczywiste okresy realizacji programów polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) były skrajnie zróżnicowane. Samorządy realizowały programy zarówno przez okres kilku miesięcy, jak i przez kilka kolejnych lat. Najczęściej, PPZ zakładające szczepienie poszczególnych roczników dzieci, zaczynały się w drugiej połowie roku (zgodne z przebiegiem roku szkolnego), aby prowadzona edukacja oraz zastosowane schematy podawania szczepionek obejmowały populacje poszczególnych klas szkolnych. 39% analizowanych raportów końcowych wskazywało na realizację PPZ z omawianego zakresu przez okres do 1 roku. Programy prowadzone w okresie 2 lat stanowiły 21%, a pozostałe PPZ realizowano w kilkuletnich edycjach trwających 3 lata i więcej.

W większości raportów końcowych kluczowym wskaźnikiem świadczącym o skuteczności programów szczepiennych była wyszczepialność populacji docelowej zaplanowanej w programie. Wartości omawianego wskaźnika wahały się na przestrzeni wszystkich zrealizowanych PPZ, głównie z uwagi na liczebność uwzględnionej populacji oraz rozmiarów danego JST. Średnia wyszczepialność uzyskiwana w raportach końcowych zrealizowanych programów zawierających dane umożliwiające wyliczenie tego parametru (112 raportów), oscylowała w okolicach 55% zaszczepienia zakładanej początkowo populacji docelowej programów.

W raportach końcowych JST mogą także zaznaczyć ewentualne problemy, jakie wystąpiły w trakcie realizacji PPZ. W przypadku większości raportów końcowych dotyczących programów wdrożonych przed 2019 rokiem, nie stwierdzono żadnych istotnych problemów z ich realizacją. Jedyne odnotowane problemy związane były ze szkodliwą aktywnością ruchów antyszczepionkowych, które poprzez swoje działania zniechęcały populację docelową do udziału w programach. W raportach końcowych z realizacji programów od 2019 roku, JST wskazywały natomiast szereg problemów. Kluczowymi przeszkodami na drodze realizacji zaplanowanych działań profilaktycznych były ograniczona dostępność szczepionek, a tym samym trudności w pozyskaniu realizatora. W 2019 roku szczepionki Silgard/Gardasil oraz Gardasil 9, których użycie w programie zaplanowano w ramach PPZ, były niedostępne na polskim rynku, z uwagi na zgłaszane przez producenta opóźnienia w produkcji preparatów. W związku z powyższym wiele programów samorządowych zostało zawieszonych w okresie 2019-2020 roku, co wpłynęło na obniżenie uzyskanego poziomu wyszczepialności w populacji docelowej. Problemy wskazywane w raportach końcowych z realizacji PPZ po 2019 r. dotyczyły natomiast głównie sytuacji epidemicznej związanej z pandemią COVID-19. Kluczowymi przeszkodami w realizacji zaplanowanych działań były ograniczenia związane z obowiązkiem zachowywania dystansu społecznego, co wpłynęło na istotne utrudnienia w realizacji działań edukacyjnych i samego procesu immunizacji.

W związku z wprowadzeniem od czerwca 2023 r. ogólnopolskiego programu szczepień p/HPV, w ramach którego dziewczęta i chłopcy w wieku 12 i 13 lat mogą otrzymać bezpłatne szczepienie preparatem 2vHPV lub 9vHPV, część JST podjęła decyzję o zakończeniu realizacji PPZ, wskazując na brak celowości wydatkowania funduszy publicznych na świadczenia oferowane w programie centralnym.

11. Podsumowanie wniosków z poprzedniej wersji raportu OT.423.2.2019

Informacje przedstawione poniżej stanowią podsumowanie z odnalezionych i opisanych w 2019 roku rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów, przeglądów systematycznych, weryfikacji założeń zgromadzonych PPZ oraz opinii Prezesa wydanych do przedmiotowych PPZ

Problem zdrowotny

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

Zgodnie z raportem ICO/IARC (2019 r.), zakażenia HPV (typami 16 oraz 18) odpowiedzialne są za występowanie ok. 70% wszystkich przypadków RSzM na świecie. Rocznie diagnozowanych jest około 527 624 nowych przypadków RSzM, który stanowi czwarty co do częstości nowotwór złośliwy wśród kobiet na świecie oraz drugi najczęstszy nowotwór złośliwy wśród kobiet w wieku między 15 a 44 r.ż. (biorąc pod uwagę współczynnik zachorowalności standaryzowany względem wieku na 100 tys. osób).

Jednym z elementów profilaktyki zakażeń HPV są szczepienia ochronne, zarejestrowane od 2006 r. Zgodnie z raportem australijskiego *National Centre for Immunisation, Research and Surveillance* (NCIRS 2018), w 2016 r. 78,6% kobiet i 72,9% mężczyzn w wieku 15 lat (objętych Narodowym Programem Szczepień) ukończyło pełen cykl szczepień przeciwko HPV (3 dawki), co stanowiło wzrost w stosunku do roku 2015, kiedy zaszczepionych zostało 77,8% kobiet i 67,1% mężczyzn.

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

Podsumowanie postępowania i stanu finansowania ze środków publicznych w 2019 roku

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

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

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

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

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych z 2019 roku

- Cel główny PPZ dot. szczepień p/HPV wg większości ekspertów powinien być rozpatrywany w perspektywie długofalowej. Do najczęściej wskazywanych należało „zmniejszenie liczby zachorowań/częstości występowania RSzM, stanów przedrakowych oraz zakażeń spowodowanych HPV” [KK w dz. ginekologii onkologicznej; KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. mazowieckie); KK w dz. położnictwa i ginekologii; KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. dolnośląskie); Kierownik ZEIPN COI; KK w dz. dermatologii i wenerologii; KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. śląskie), 2018]. KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. śląskie) dodaje również „zwiększenie świadomości społecznej w zakresie czynników ryzyka zachorowań na RSzM, profilaktyki i diagnostyki” oraz „zwiększenie wiedzy personelu medycznego nt. zakażeń HPV i ich związku z RSzM”.
- Eksperci byli zgodni, co do priorytetowego objęcia szczepieniami ochronnymi p/HPV młodych dziewcząt przed inicjacją seksualną. Jednak zdania, co do dokładnego wieku populacji docelowej były zróżnicowane. Najczęściej wskazywaną grupą wiekową była populacja w wieku 11-15 lat (rozpiętość od 9 do 26 r.ż.). Szczepieniem p/HPV powinni być objęci również chłopcy, głównie od 9 do 15 r.ż. [KK w dz. ginekologii

onkologicznej; KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. mazowieckie); Kierownik ZEiPN COI; KK w dz. dermatologii i wenerologii; KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. śląskie), 2018].

- Każdy z ekspertów klinicznych potwierdził, że szczepienia p/HPV są interwencją zalecaną i powinny być wykonywane zgodnie z ChPL. KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. śląskie) dodaje, że powinny być poprzedzone konsultacją lekarską, ustaleniem ewentualnych przeciwwskazań do szczepienia (przez lek. rodzinnego/ginekologa-położnika) i późniejszym monitorowaniem zdrowia zaszczepionych pacjentów. Do najczęściej zalecanych przez ekspertów produktów należała szczepionka dziewięciowalentna – *Gardasil 9*® ze względu na największe spektrum działania.
- Wśród interwencji, które mogą towarzyszyć szczepieniom ochronnym eksperci wymieniali:
 - kampanie informacyjno-edukacyjne dot. problematyki HPV skierowane do rodziców/opiekunów prawnych dziewcząt i chłopców objętych szczepieniami oraz młodzieży; podkreślające potrzebę wykonywania również badań cytologicznych w życiu dorosłym [KK w dz. ginekologii onkologicznej, KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. dolnośląskie), 2018],
 - spotkania z lek. ginekologiem/położną/edukatorem medycznym nt. prewencji zakażeń HPV skierowane do rodziców/opiekunów/młodzieży [KK w dz. ginekologii onkologicznej; KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. śląskie), 2018], ewentualna propozycja badania ginekologicznego celem stwierdzenia/wykluczenia obecności zmian chorobowych okolic narządów płciowych (KK w dz. dermatologii i wenerologii, 2018),
 - informacje o innych programach profilaktycznych skierowanych do populacji matek (np. programach badań przesiewowych w kierunku RSzM; Kierownik ZEiPN COI, 2018),
 - poradnictwo dot. zasad bezpiecznego współżycia i antykoncepcji (KK w dz. położnictwa i ginekologii, 2018),
 - szeroko zakrojoną edukację społeczną dot. RSzM i profilaktyki zdrowotnej poprzez materiały edukacyjne, broszury, programy informacyjne radio/TV, propagowanie diagnostyki cytologicznej [KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. śląskie), 2018].
- Okres realizacji programu szczepień ochronnych powinien być wieloletni i systematyczny, obejmujący całe roczniki urodzeniowe dziewcząt i chłopców. Jeden z ekspertów podkreśla, że pierwszy etap nie powinien być krótszy niż 10 lat (KK w dz. ginekologii onkologicznej, 2018).
- Koszty realizacji programu szczepień powinny być rzetelnie oszacowane, obejmując:
 - Koszty organizacyjne: kampanii informacyjnej, projektu i przygotowania materiałów akcydensowych, strony internetowej/zakładki dedykowanej programowi, raportowania/monitorowania działań oraz ewaluacji programu, koszty administracyjno-biurowe etc.,
 - Koszty realizacji programu: działania edukacyjne, badanie kwalifikujące do szczepienia, zakup szczepionek, podanie szczepienia, ewentualnie porada kontrolna po szczepieniu, monitorowanie stanu zdrowia w kierunku ewentualnych odczynów poszczepiennych.
- KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. mazowieckie) zaznacza, że wpływ szczepień p/HPV na znaczącą redukcję zachorowań (70-90%) na HPV-zależne stany przedrakowe (CIN-, H-SIL, VIN, VaIN) został udokumentowany. Zgodnie z kalkulacjami matematycznymi przy takim spadku zachorowań na stany przedrakowe szyjki macicy, zapadalność na inwazyjną postać może obniżyć się nawet o 90%. Podkreśla jednak, że nie znalazło to jeszcze potwierdzenia w danych epidemiologicznych ze względu na niewielki odsetek zaszczepionych i fakt, że programy powszechnych szczepień p/HPV trwają mniej niż 10 lat.
- KK w dz. ginekologii onkologicznej sugeruje, że zmniejszenie zachorowalności na nowotwory głowy i szyi, odbytu i narządów płciowych zaobserwowano we wszystkich populacyjnych programach szczepień p/HPV.
- KK w dz. położnictwa i ginekologii podkreśla, iż obecnie głównym, obserwowanym efektem jest zmniejszenie częstości występowania CIN u osób szczepionych.
- KW w dz. ginekologii onkologicznej (woj. dolnośląskie) zaznacza, że najskuteczniejszym sposobem prewencji w rozwoju stanów przedrakowych i RSzM jest stosowanie szczepień p/HPV wysokoonkogennym (wyniki badania VIVIANE).
- Kierownik ZEiPN COI dodaje, że dowody naukowe uzasadniają tezę o zmniejszeniu ryzyka występowania RSzM u kobiet oraz ryzyka raka jamy ustnej i gardła, raka odbytu, raka sromu, pochwy i prącia u osób zaszczepionych p/HPV zostały przedstawione w przeglądzie systematycznym *Cochrane'a* (Arbyn 2018).

Podsumowanie odnalezionych i opisanych w 2019 roku rekomendacji/wytycznych

Dot. zalecanych grup wiekowych dla szczepień przeciwko HPV:

- Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, szczepienia przeciwko HPV można realizować począwszy od 9 r.ż. (AGDoH 2018, ASCO 2017, WHO 2017, ACSt/NACI 2016, ACIP 2016, ACS 2016, AWMF 2014).
- Większość wytycznych wskazuje na zasadność realizacji szczepień w schemacie 2-dawkowym w populacji osób w wieku 9-14 lat oraz wśród osób powyżej 15 r.ż., które pierwszą dawkę szczepienia otrzymały przed ukończeniem 15 r.ż. Natomiast wśród osób powyżej 15 r.ż., które nie zostały wcześniej zaszczepione, zaleca się realizację 3-dawkowego schematu szczepień (AGDoH 2018, ASCO 2017, WHO 2017, ACSt/NACI 2016, ACIP 2016).
- Inne rekomendacje wydało ACS (2016), które wskazało na zasadność realizacji szczepień w populacji między 9 a 12 r.ż., a także wśród kobiet w wieku 13-26 lat oraz mężczyzn w wieku 13-21 lat, którzy nie zostali wcześniej zaszczepieni, lub którzy nie ukończyli 3-dawkowego schematu szczepień. Niemieckie AWMF (2014) zaleca natomiast realizację szczepień wśród osób powyżej 9 r.ż., tak szybko, jak jest to możliwe.
- Wśród zalecanych preparatów szczepionkowych w ww. populacjach wymienia się szczepionki 2-, 4- lub 9-walentne w populacji kobiet/dziewcząt oraz 4- i 9-walentne w populacji chłopców/mężczyzn (WHO 2017, ACSt/NACI 2016, ACS 2016). W najnowszych rekomendacjach AGDoH (2018) zaleca się szczepienia przeciwko HPV wśród osób w wieku 9-18 lat przy użyciu preparatu 9-walentnego.

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

- W większości rekomendacji zaleca się rutynowe szczepienia przeciwko HPV w populacjach zarówno chłopców i dziewcząt (AGDoH 2018, ACIP 2016, ACS 2016, AWMF 2014, SIA/SIAMS/SIU 2013).
- Wytyczne różnią się jednak między sobą w zakresie grup wiekowych dla realizacji ww. szczepień, wskazując na:
 - dzieci między 12 a 13 r.ż. (AGDoH 2018),
 - dzieci między 11 a 12 r.ż. (ACIP 2016, ACS 2016),
 - dzieci powyżej 9 r.ż. (AWMF 2014).
- Niektóre z towarzystw, wskazując na względy ekonomiczne, zalecają realizację rutynowych szczepień przeciwko HPV jedynie w populacji dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat (ASCO 2017, WHO 2017). Szczepienia wśród chłopców w ww. wytycznych dopuszcza się w zależności od posiadanych zasobów lub poziomu wyszczepialności w populacji dziewcząt. Należy mieć jednak na uwadze, że wytyczne te odnoszą się wyłącznie do zasadności realizacji rutynowych szczepień w kontekście prewencji RSzM.
- W rekomendacjach amerykańskich zaleca się, aby decydenci z zakresu zdrowia publicznego, Ministerstwo Zdrowia oraz podmioty udzielające świadczeń w ramach POZ, rutynowo szczepiły dziewczęta tak wcześnie jak jest to możliwe, począwszy od 9 do 14 r.ż., przy czym górna granica wieku zależna jest od polityki lokalnej i posiadanych zasobów. Natomiast w odniesieniu do chłopców zaleca się realizację szczepień jedynie w przypadku, gdy poziom wyszczepialności w populacji docelowej dziewcząt jest niski (<50%) (ASCO 2017).
- W wytycznych World Health Organization dziewczęta w wieku 9-14 lat wskazywane są jako pierwszorzędowa grupa docelowa dla szczepień. Drugorzędową grupę stanowią natomiast kobiety ≥ 15 r.ż. oraz mężczyźni, wśród których szczepienia zaleca się tylko w sytuacjach, gdy ich realizacja jest wykonalna, przystępna cenowo, kosztowo-efektywna oraz nie wpływa na zakres finansowania szczepień w grupie pierwszorzędowej oraz programów badań przesiewowych w kierunku RSzM.
- W rekomendacjach australijskich nie zaleca się realizacji rutynowych szczepień przeciwko HPV w populacji osób dorosłych (≥ 19 r.ż.). Wskazano jednak, że szczepienia niektórych dorosłych mogą przynieść pewne korzyści, a przy podejmowaniu decyzji o zasadności zaszczepienia osoby dorosłej należy brać pod uwagę: prawdopodobieństwo wcześniejszej ekspozycji na zakażenie HPV oraz ryzyko ekspozycji na zakażenie w przyszłości.

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

- Szczepienia p/HPV są również rekomendowane wśród:

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

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

- WHO w swoich rekomendacjach wskazuje, że szczepienia przeciwko HPV powinny stanowić część skoordynowanych i kompleksowych strategii w zakresie profilaktyki RSzM i innych nowotworów złośliwych wywoływanych przez HPV. Tego typu strategie, oprócz szczepień, powinny obejmować również działania edukacyjne dotyczące redukcji zachowań zwiększających ryzyko HPV, szkolenia personelu medycznego, działania informacyjne skierowane do kobiet nt. dostępnych form wsparcia oraz zwiększanie dostępu do świadczeń z zakresu badań przesiewowych, leczenia oraz opieki paliatywnej (WHO 2017).
- ASCO dodaje, że wskazane jest promowanie/rozpowszechnianie wiedzy/danych na temat związku pomiędzy zakażeniem HPV a rozwojem nowotworów złośliwych oraz bezpieczeństwie i skuteczności dostępnych szczepionek w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV i rozwojowi zmian przednowotworowych (Bailey 2016).
- Szczepienia przeciwko HPV stanowią podstawową interwencję profilaktyczną, jednak ich stosowanie nie eliminuje potrzeby realizacji badań przesiewowych w późniejszych okresach życia. Wynika to z faktu, iż istniejące preparaty szczepionkowe nie zapewniają ochrony przed wszystkimi wysokoonkogenicznymi typami HPV oraz mają ograniczony wpływ na rozwój chorób u kobiet powyżej wieku kwalifikującego do szczepień (AGDoH 2018, WHO 2017, AWMF 2014, ACSt/NACI 2012).
- Obecnie dostępne dowody sugerują, że z perspektywy zdrowia publicznego, preparaty 2vHPV, 4vHPV oraz 9vHPV charakteryzują się porównywalną immunogennością oraz skutecznością w prewencji RSzM (WHO 2017).
- W rekomendacjach zwrócono również uwagę na istotność osiągnięcia wysokiego poziomu wyszczepialności w populacjach docelowych (ASCO 2017, WHO 2017, ACSt/NACI 2016, Fundacja MSD 2015, CIC 2014, SIA/SIAMS/SIU 2013). WHO wskazuje, że osiągnięcie wysokiego poziomu wyszczepialności wśród dziewcząt (>80%) wpływa na redukcję zakażeń HPV u chłopców.

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

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

Wśród celów szczegółowych zaproponowano natomiast:

- zwiększenie ogólnej świadomości ryzyka związanego z HPV i znajomość możliwości podejmowania działań profilaktycznych,
- zwiększenie częstości wykonywania cytologii w populacji docelowej lub w zidentyfikowanych grupach ryzyka,
- zwiększenie wyszczepialności w obrębie grupy docelowej (Fundacja MSD 2015).
- Jako istotny element strategii w zakresie profilaktyki zakażeń HPV wskazuje się działania informacyjne/edukacyjne ukierunkowane na podnoszenie świadomości społeczeństwa nt. m.in. prewencji chorób związanych z zakażeniem HPV (WHO 2017, Bailey 2016, Fundacja MSD 2015, SIA/SIAMS/SIU 2013).

Dot. rekomendacji refundacyjnych:

- Zaleca się, aby wszystkie kraje wprowadziły szczepienia p/HPV do narodowego programu szczepień (WHO 2017).
- W krajach wprowadzających szczepienia należy stosować podejścia, które: (1) zakładają kompatybilność z istniejącą infrastrukturą w zakresie dystrybucji szczepionek i przepustowością łańcucha chłodniczego, (2) są przystępne cenowo, kosztowo-efektywne oraz trwałe, (3) pozwalają na osiągnięcie możliwie najwyższego poziomu wyszczepialności (WHO 2017).

Podsumowanie odnalezionych i opisanych w 2019 roku dowodów naukowych skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Edukacja zdrowotna powinna być kierowana do kilku grup, z których każda pełni inną rolę. Zgodnie z dowodami naukowymi szczepione powinny być osoby bez wcześniejszej infekcji HPV, co jest przekładane na osoby przed inicjacją seksualną, czyli przede wszystkim dzieci uczęszczające do szkoły podstawowej. Wykazano, że szkolne programy szczepionkowe mają pozytywny wpływ na wzrost wyszczepialności, gdyż zarówno nastolatki jak i ich rodzice mają ograniczoną świadomość i wiedzę w zakresie zakażeń HPV oraz

szczepień (Loke 2017, Walling 2016, Coles 2014). Przy obecnych rozwiązaniach nie otrzymują wystarczających informacji na temat problematyki zakażeń HPV oraz profilaktyki pierwotnej. Sytuacja ta wpływa na podejmowanie świadomych wyborów jak szczepienie przeciwko HPV i może mieć istotne znaczenie w przyszłości przy wykrywaniu raka szyjki macicy (Hendry 2013). Jednym z zalecanych działań jest umożliwienie dostępu do wiarygodnych źródeł informacji (Kessels 2012). Z badań RCT Pot 2017 i PCT Dempsey 2018 wynika, że utworzenie strony internetowej nie ma pozytywnego wpływu na wyszczepialność. Jedną ze skutecznych form jest prezentowanie w czasie wizyty lekarskiej na tablecie krótkiego filmu informacyjnego, w którym przedstawione są treści zachęcające do szczepienia przeciw HPV (OR [95%CI] = 3,07 [1,47;6,42] p=0,003) (RCT Dixon 2019).

Na akceptację szczepień ma wpływ otoczenie rozumiane jako stanowisko innych rodziców i nauczycieli (Chan 2012). Jednym z głównych problemów jest społeczna stygmatyzacja kobiet, które podjęły decyzję o zaszczepieniu się (Young 2010). Nie wykazano różnic w zakresie chęci poddania się szczepieniom w zależności od dochodu gospodarstwa domowego lub wykształcenia opiekunów prawnych (Fisher 2013).

Edukacja zdrowotna powinna obejmować takie tematy, które są istotne z punktu widzenia podniesienia wyszczepialności. Główne obawy rodziców dotyczą działań niepożądanych szczepienia i bezpieczeństwa szczepionki (Radistic 2017, Chan 2012). Drugim z tematów, który ma istotny wpływ na wyszczepialność jest przeświadczenie środowiska o wpływie szczepienia na zwiększenie rozwiązłości seksualnej (Chan 2012). Dowody naukowe nie tylko nie potwierdzają przytoczonej opinii, lecz wręcz przedstawiają przeciwnie dane (Kasting 2016, Madhivanan 2016): osoby, które podjęły decyzję o zaszczepieniu się przeciwko HPV mają mniejszą liczbę partnerów seksualnych, przechodzą inicjację seksualną w późniejszym wieku, angażują się w mniejszą liczbę ryzykownych zachowań seksualnych oraz z połowę mniejszym prawdopodobieństwem podejmują stosunki płciowe bez użycia prezerwatywy (OR [95%CI] = 0,5 [0,4; 0,6]). Dodatkowo odnotowuje się niższą liczbę nieplanowanych ciąży i wykonywanych aborcji. Jednocześnie w grupie osób niezaszczepionych przeciwko HPV stwierdzono ponad dwukrotnie wyższe wskaźniki występowania chłamydii (OR [95%CI] = 2,3 [1,06; 5,00]). Przytoczone badania wskazują, że obecnie przeciwko HPV szczepią się osoby, które są świadome swojego zdrowia seksualnego. Wskazuje na to obserwacja dokonana w RCT Zimet 2018, w której po podjęciu świadomej decyzji na temat przyjęcia pierwszej dawki szczepionki przeciwko HPV około 80% osób zgłasza się na kolejne szczepienie w cyklu.

Na samą decyzję o zaszczepieniu wpływają także informacje i zachęty ze strony personelu medycznego (RCT Zimet 2018, RCT Dempsey 2018). Akceptacja szczepień przeciw HPV wśród rodziców i ich dzieci wzrasta znacząco, gdy szczepionka jest rekomendowana przez lekarza (Chan 2012). W badaniu RCT Dempsey 2018 lekarze zadeklarowali, że najbardziej przydatne były dla nich zdobyte w czasie warsztatów praktyczne umiejętności prowadzenia rozmów z pacjentami nabytych oraz dostęp do kart z faktami na temat HPV.

Działaniem podnoszącym poziom wyszczepialności wszystkimi wymaganymi dla ukończenia cyklu dawkami, lecz w umiarkowanym stopniu powiązaniem z edukacją, jest przypomnienie o nadchodzącym terminie szczepienia (Kang 2018). W pracy Francis 2017 przedstawiono wyższość stosowania różnorodnych technologii komunikacyjnych (m.in. wiadomości tekstowe, rozmowy telefoniczne) nad kontrolą w postaci braku działania z ukończeniem cyklu szczepienia jako punkt końcowy. Przypomnienie w formie SMS o nadchodzącym terminie szczepienia potwierdziło różnicę z p=0,16 między interwencją i jej brakiem na korzyść wysłania wiadomości (RCT Tull 2018).

Strategie powinny skupiać się na redukcji ryzyka stygmatyzacji kobiet w związku z przeprowadzonym szczepieniem oraz podkreślać znaczenie wsparcia ze strony partnerów oraz rodziny w podejmowaniu decyzji o poddaniu się szczepieniu (Young 2010).

Dot. bezpieczeństwa szczepień p/HPV

- Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem p/HPV (Arbyn 2018).
- Nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) w trakcie ciąży – w tym zakresie potrzebne są dalsze badania (Arbyn 2018). Brak jest wystarczających danych co do ryzyka poronienia i urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi w wyniku zaszczepienia p/HPV.
- Wyniki metaanalizy Costa 2017 wskazują, że 9-walentna szczepionka p/HPV jest równie bezpieczna w populacji kobiet, co szczepionka 4-walentna. Autorzy zaznaczają jednak, że przełożenie uzyskanych w ramach metaanalizy wyników na inne populacje, np. mężczyzn jest niemożliwe, ze względu na niewielką liczbę włączonych badań przeprowadzanych wyłącznie w populacji kobiet.

- Szczepienia p/HPV (zarówno szczepionką 2-walentną i 4-walentną) charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa (Setiawan 2016, Coelho 2015, Sangar 2015, Rey-Ares 2012, Lu 2011), przy nieznacznie wyższym ryzyku wystąpienia NOP w porównaniu do grupy kontrolnej (Setiawan 2016, Coelho 2015, Sangar 2015). Wśród najczęstszych NOP wymieniano opuchliznę w miejscu wstrzyknięcia szczepionki, bóle stawów w zakresie zmian ogólnoustrojowych (Setiawan 2016), ból, rumień i obrzęk oraz gorączkę (działanie ogólnoustrojowe; Coelho 2015, ból głowy - Sangar 2015).
- Z kolei, metaanaliza Ogawa 2017 wskazuje, że szczepienia p/HPV charakteryzują się znacząco wyższym ryzykiem wystąpienia NOP w miejscu wkłucia w porównaniu z placebo lub innymi szczepieniami (p/WZW A i B), ale też, że nie ma różnicy w zakresie występowania spodziewanych, miejscowych NOP między szczepionkami 2- i 4-walentnymi. Większość NOP, ustępowała po pewnym czasie.
- W przeglądzie systematycznym RCT oraz metaanalizie Couto 2014 oceniano potencjalny wpływ zdrowotny szczepień uzupełniających p/HPV w populacji dziewcząt w wieku 16 lat lub starszych. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich NOP w populacji szczepionej w porównaniu z niezaszczepioną (skumulowane RR[95%CI] = 0,99 [0,91; 1,08]).
- W przeglądzie Medeiros 2009, w grupie osób przyjmujących Cervarix® (szczepionkę 2-walentną) obserwowano więcej NOP ogółem, niż w grupie placebo (OR [95%CI] = 1,35 [1,05; 1,73]). W przypadku szczepionki *Silgard®/Gardasil®* nie obserwowano istotnej różnicy odnośnie zdarzeń niepożądanych między grupami (OR [95%CI] = 1,16 [0,94; 1,43]).
- Szczepionki p/HPV znacząco stymulowały poziom przeciwciał specyficznych wobec HPV-16 (RR [95%CI] = 8,60 [6,95; 10,64]) oraz wobec HPV-18 (RR [95%CI] = 8,13 [5,96; 11,11]) w połączonych populacjach, zarówno zakażonych jak i niezakażonych HPV w momencie rozpoczęcia badania (Setiawan 2016).
- Wyniki przeglądu Coelho 2015 sugerują, że wysoka immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki 4-walentnej p/HPV określają korzystny stosunek korzyści do ryzyka, a szczepienia stanowią właściwą strategię w zapobieganiu zakażeniom HPV czy RSzM.
- W badaniu RCT Huh 2017 w grupie wszystkich osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę 9vHPV lub 4vHPV, zgłoszono 417 poważnych zdarzeń niepożądanych na 14 149 osób. Siedmiu uczestników (0,049%) doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych, które zostały uznane przez badaczy za powiązane ze szczepieniem (4 w grupie 9vHPV oraz 3 w grupie 4vHPV).
- W badaniu RCT Mikamo 2019 częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych mających związek ze szczepieniem była podobna w grupie badanej i grupie kontrolnej (placebo). Zdarzeń niepożądanych doświadczyło ogólnie 63,9% (n = 354) w grupie badanej i 59,9% (n = 335) w grupie kontrolnej. Zdarzeń niepożądanych mających miejsce w ciągu 15 dni od szczepienia doświadczyło 60,8% (n = 337) w grupie badanej i 56,5% (n = 308) w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane zlokalizowane w miejscu szczepienia zostały zgłoszone u 59,6% (n = 330) w grupie badanej i u 55,1% (n = 308) w grupie kontrolnej. Najczęściej zgłaszane były ból w miejscu wkłucia, rumień i obrzęk (p<0,05 dla każdego). Większość zdarzeń niepożądanych w miejscu wkłucia było łagodnych lub umiarkowanych w intensywności i ulegało rozwiązaniu w ciągu tygodnia. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone u 14,4% grupy badanej i 15,4% grupy kontrolnej, z czego za powiązane ze szczepieniem zostało uznane 3,4% w grupie badanej i 5,0% w grupie kontrolnej. Najczęściej zgłaszanymi ogólnoustrojowymi zdarzeniami niepożadanymi były gorączka (1,4% grupa badana; 1,6% grupa kontrolna) oraz ból głowy (0,4% grupa badana; 1,3% grupa kontrolna). Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożadanego w ciągu 15 dni od szczepienia. Jeden z pacjentów zmarł po 440 dniach z przyczyn uznanych za niezwiązane ze szczepieniem (samobójstwo).

Podsumowanie odnalezionych i opisanych w 2019 roku dowodów naukowych efektywności kosztowej

- W państwach o wysokim dochodzie (jak Kanada, Austria) szczepienie p/HPV 9-walentną szczepionką było efektywne kosztowo, jeśli dodatkowy koszt 9-walentnej szczepionki w porównaniu do 4-walentnej był mniejszy niż 23-47\$. Podczas gdy, dla państw o niskim/średnim dochodzie (np. Kenia, Uganda), dodatkowy koszt 9-walentnej szczepionki nie mógł przekroczyć 8,4-9,8\$ (Ng 2018).
- Szczepienie p/HPV chłopców szczepionką 9-walentną jest nieopłacalne, gdy wyszczepialność dziewcząt w ww. zakresie przekracza 75% (Ng 2018).
- Wyniki przeglądu Suijkerbuijk 2016 wskazują, że uwzględnienie populacji niezależnie od płci w ramach szczepień p/HPV, a tym samym zwrócenie uwagi na wszystkie możliwe choroby powodowane HPV (a nie jedynie RSzM) może znacząco wpłynąć na zmniejszenie wartości inkrementalnego współczynnika efektywności kosztowej (ICER = 95 444 € za QALY przy włączeniu wszystkich chorób związanych z zakażeniem HPV vs 180 823 € za QALY tylko dla RSzM). ICER może znaleźć się poniżej

akceptowalnych progów opłacalności interwencji, a tym samym decydenci mogą rozważyć poszerzenie grupy docelowej szczepień o populację chłopców.

- W wielu badaniach stwierdzono efektywność kosztową włączenia chłopców do powszechnych programów szczepień p/HPV. Koszt za QALY wahał się wtedy od 10 033€ (przy 65% wyszczepialności) do 81 700\$ (przy 75% wyszczepialności). Odnaleziono również badania, gdzie ww. efektywność nie została potwierdzona. Na ich podstawie sugeruje się jednak, że rozszerzenie programów szczepień p/HPV o populację chłopców może być opłacalne w przyszłości, o ile zostanie zredukowany koszt dostępnych szczepionek a pokrycie szczepieniami populacji dziewcząt nie wzrośnie (Sinisgalli 2015).
- Wyniki przeglądu Sinisgalli 2015 wskazują, że zmniejszenie schematu dawkowania szczepionek p/HPV do dwóch dawek oraz obniżka ceny jednej dawki szczepionki może przyczynić się do efektywności kosztowej szczepień zarówno w populacji nastoletnich chłopców, jak i dziewcząt.
- Programy szczepień p/HPV dla nastoletnich dziewcząt są efektywne kosztowo, ale tylko w porównaniu ze skryningiem w kierunku RSzM (Seto 2012). W kilku badaniach wykazano, że włączenie chłopców do programu szczepień p/HPV skierowanego wyłącznie do nastoletnich dziewcząt nie było efektywne kosztowo i generalnie przekraczało tradycyjny próg opłacalności wynoszący 50 000\$ za QALY (US). Natomiast programy uwzględniające populację mężczyzn obciążoną wysokim ryzykiem zakażenia HPV, jak np. MSM, mogą stanowić potencjalny cel do rutynowych szczepień p/HPV, jednak niezbędne są dalsze badania w ww. zakresie przed wprowadzeniem tego typu zmian w zakresie polityki zdrowotnej.
- Szczepionki p/HPV mogą obniżyć częstość występowania RSzM co najmniej o ok. połowę w stosunku do obecnej zapadalności (Jeurissen 2009). Interwencja ta może być opłacalna, jeśli zostanie utrzymana wysoka skuteczność szczepionki wraz z nabyciem długotrwałej odporności oraz obniżeniem kosztu dawki szczepionki p/HPV. Wartości ICER w zależności od badania wahały się od 2 964\$ do 188 000\$ za QALY w przypadku szczepień nastoletnich dziewcząt wraz z uwzględnieniem skryningu w kierunku RSzM. Rozszerzenie programów szczepień p/HPV o populację chłopców okazało się nieopłacalne.

Warunki realizacji programów polityki zdrowotnej z 2019 roku

- W PSO sygnalizuje się, że liczba dawek i schemat szczepienia powinien być zgodny ze wskazaniami producenta stosowanej szczepionki.
- Jak wskazują eksperci kliniczni, szczepienia p/HPV powinny być poprzedzone kwalifikującym badaniem lekarskim i wykonane przez wykwalifikowany personel medyczny.
- Kierownik ZEiPN COI podkreśla, że szczepienie powinno być wykonywane u lek. pediatry/lek. rodzinnego.
- KK w dz. położnictwa i ginekologii dodaje, że oprócz porady kwalifikacyjnej, należy zapewnić poradę kontrolną po wykonaniu szczepienia oraz monitorować stan zdrowia po szczepieniu (w kierunku NOP).
- Szczepienie powinno być poprzedzone zgodą rodziców, którzy zostaną poinformowani o celu szczepienia i złożą deklarację na piśmie o dobrowolnym przystąpieniu danego dziecka do programu (KK w dz. ginekologii onkologicznej, 2018).
- Sposób udzielania świadczeń w ramach PPZ powinien być jasno przedstawiony określając zakres usług oraz ich częstotliwość. Kryteria wyboru szczepionki powinny być precyzyjnie określone (Fundacja MSD 2015).
- Powinno się uwzględnić element edukacyjny charakteryzujący dany problem zdrowotny i podkreślający potrzeby wykonywania badań cytologicznych przez zaszczepione dziewczęta w życiu dorosłym (np. zorganizowane spotkania z lek. ginekologiem, położną/ edukatorem medycznym, poradnictwo, akcje uświadamiające skalę problemu jakim są zakażenia HPV). Wytyczne Fundacji MSD sugerują by działania edukacyjne były prowadzone przez profesjonalistów w danej dziedzinie i żeby były dostosowane do adresata (np. jego wieku i posiadanej już wiedzy).

Monitorowanie oraz ewaluacja programów polityki zdrowotnej w danym problemie zdrowotnym z 2019 roku

- Wśród mierników efektywności programu eksperci kliniczni wskazują przede wszystkim: współczynniki zachorowalności na jednostki chorobowe uwzględnione w programie obserwowane w perspektywie długoterminowej, liczbę/odsetek zaszczepionych w każdym roczniku urodzeniowym w danej jst, liczbę/odsetek osób poddanych edukacji zdrowotnej oraz poziom ich wiedzy; redukcję kosztów terapeutycznych rozpoznanego RSzM. Oszacowane wskaźniki powinny zostać uwzględnione w ewaluacji programu. Eksperci są zgodni, co do konsekwentnego i ciągłego monitorowania działań w programie.

- W rekomendacjach, szczególny nacisk kładzie się również na kwestię monitorowania i ewaluacji działań z zakresu profilaktyki zakażeń HPV. Wśród kwestii, jakie powinny zostać poddane ocenie wymienia się:
 - poziom wyszczepialności w populacji docelowej (Fundacja MSD 2015, ACSt/NACI 2016),
 - stopień zadowolenia społeczności lokalnej związanego z realizacją PPZ (Fundacja MSD 2015),
 - częstość występowania zakażeń poszczególnymi typami HPV wśród aktywnych seksualnie młodych kobiet na przestrzeni 5-10 lat po zakończeniu realizacji programu (WHO 2017),
 - dane z rejestrów nowotworów złośliwych w zakresie zachorowalności m.in. na RSzM (WHO 2017, ACSt/NACI 2016),
 - występowanie niepożądanych odczynów poszczeniennych (NOP) (WHO 2017, ACSt/NACI 2016),
 - charakterystyka populacji wysokiego ryzyka (ACSt/NACI 2016),
 - postawy i zachowania w populacji (np. postrzeganie podatności na chorobę, postawy wobec szczepień, zachowania seksualne, udział w badaniach przesiewowych) (ACSt/NACI 2016).

12. Piśmiennictwo

<Sporządzić zestawienie wykorzystanego piśmiennictwa wg poniższego wzoru tabeli. W „Piśmiennictwie” należy uwzględnić publikacje z badań, rekomendacje, książki i inne publikacje oraz doniesienia konferencyjne (wszystkie źródła wykorzystane w opracowaniu Raportu). Układ alfabetyczny (wg skrótów). W przypadku rekomendacji tych samych organizacji i z tego samego roku, mających inną treść, skróty w tabeli należy formułować w następujący sposób: AAP 2014, AAP 2014A, AAP 2014B.>

Źródła rekomendacji	
AAFP 2021	American Academy of Family Physicians. (2021). Human Papillomavirus: Screening, Testing, and Prevention. Am Fam Physician. Aug 1;104(2):152-159
ACIP 2019	Advisory Committee on Immunization Practices (2019). Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Am. J. Transplantation. 9(11): 3202-3206
ACOG 2020	American College of Obstetricians and Gynecologists (2020). Human papillomavirus vaccination: ACOG Committee Opinion No. 809. Obstet Gynecol. 136(2): 15-21
ACS 2020	American Cancer Society (2020). Human Papillomavirus Vaccination 2020 Guideline Update: American Cancer Society Guideline Adaptation. CA Cancer J. Clin. 66(5): 375-385
ACS/NACI 2017	Advisory Committee Statement and National Advisory Committee on Immunization (2017). Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine 2-dose immunization schedule and the use of HPV vaccines in immunocompromised populations. Pozyskano z: https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/updated-recommendations-human-papillomavirus-immunization-schedule-immunocompromised-populations/updated-recommendations-human-papillomavirus-immunization-schedule-immunocompromised-populationsv3-eng.pdf , dostęp z 22.01.2024
AGDoH 2023	Australian Government Department of Health and Age Care (2023). Australian Immunisation Handbook. Pozyskano z: https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/human-papillomavirus-hpv , dostęp z 22.01.2024
ASCO 2016	American Society of Clinical Oncology (2016). American Society of Clinical Oncology Statement: Human Papillomavirus Vaccination for Cancer Prevention. J. Clin. Oncol. May 20;34(15):1803-12
ASCO 2017	American Society of Clinical Oncology (2017). Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline. J. Glob. Oncol. 17(3): 611-634
AWMF 2021	Gross G. E., Werner R. N., Avila Valle G. L. et al. (2021). German evidence and consensus-based (S3) guideline: Vaccination recommendations for the prevention of HPV-associated lesions. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 19(3): 479-494
CDC 2021	Centre for Disease Prevention and Control (2021). HPV Vaccination Recommendations. Pozyskano z: https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html , dostęp z: 22.01.2024
CIC 2014	Canadian Immunization Committee (2014). Summary of Canadian Immunization Committee (CIC) Recommendations for Human Papillomavirus Immunization Programs. Pozyskano z: https://immunize.ca/resources/summary-canadian-immunization-committee-cic-recommendations-human-papillomavirus , dostęp z 22.01.2024
ECDC 2020	European Centre for Disease Prevention and Control (2020). Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction. Pozyskano z: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf , dostęp z 22.01.2024
ECO 2020	European Cancer Organisation (2020). Viral Protection: Achieving the Possible. A Four Step Plan for Eliminating HPV Cancers in Europe. Pozyskano z: https://www.europecancer.org/resources/159:viral-protection-achieving-the-possible-a-four-step-plan-for-eliminating-hpv-cancers-in-europe , dostęp z 22.01.2024
ESGO/EFC 2019	Joura E. A., Kyrgiou M., Bosch F. X. et al. (2019). Human papillomavirus vaccination: The ESGO–EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy. Eur. J. Cancer. 116: 21-26
G-BA 2018	der Gemeinsame Bundesausschuss (2018). HPV-Impfung ist zukünftig für alle Kinder zwischen 9 und 14 Jahren Kassenleistung. Pozyskano z: https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/765/ , dostęp z 22.01.2024
HAS 2017	Haute Autorite de Sante (2017). Brief summary of the transparency commiettee opinion: Gardasil 9. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/gardasil9_summary_ct15867.pdf , dostęp z 22.01.2024

HAS 2019	Haute Autorite de Sante (2019). Papillomavirus Vaccination in Boys. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/overview_of_vaccination_guidelines_papillomavirus_vaccination_in_boys.pdf , dostęp z 22.01.2024
HAS 2020	Haute Autorite de Sante (2020). Transparency committee opinion 19 February 2020 Gardasil. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/gardasil9_summary_ct1746117456.pdf , dostęp z 22.01.2024
HCN 2022	Health Council of the Netherland (2022). Change to HPV vaccine doses. Pozyskano z: https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2022/08/30/change-to-hpv-vaccine-doses , dostęp z 22.01.2024
HCN 2019	Health Council of the Netherland (2019). Vaccination against HPV. Pozyskano z: https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/06/19/vaccination-against-hpv , dostęp z 24.01.2024
HIQA 2018	Health Information and Quality Authority (2018). Health technology assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys. Pozyskano z: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2018-12/HTA-for-HPV-Vaccination-boys.pdf , dostęp z 22.01.2024
JCVI 2023	Joint Committee on Vaccination and Immunisation (2023). HPV vaccination guidance for healthcare practitioners. Pozyskano z: https://www.gov.uk/government/publications/hpv-universal-vaccination-guidance-for-health-professionals/hpv-vaccination-guidance-for-healthcare-practitioners , dostęp z 24.01.2024
NCI 2021	National Cancer Institute (2021). Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. Pozyskano z: https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet , dostęp z 23.01.2024
NCIRS 2018	National Center for Immunization Research & Surveillance (2018). Human Papillomavirus (Hpv) Vaccines For Australians: Information For Immunisation Providers. Pozyskano z: https://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2018-12/HPV%20Factsheet_2018%20Aug%20Update_final%20for%20web.pdf , dostęp z 22.01.2024
PHAC 2017	Public Health Agency of Canada (2017). Human papillomavirus (HPV) vaccines: Canadian Immunization Guide. Pozyskano z: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html#a5 , dostęp z 24.01.2024
PTGP/PTP PTMR/PTGO/ PTW/ PTKiPSM 2022	Nowakowski A., Jach R., Szenbor L. et al. (2022). Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Wakcynologii oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy w zakresie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego w Polsce. Pozyskano z: https://www.termedia.pl/Rekomendacje-Polskiego-Towarzystwa-Ginekologow-i-Poloznikow-Polskiego-Towarzystwa-Pediatrycznego-Polskiego-Towarzystwa-Medycyny-Rodzinnej-Polskiego-Towarzystwa-Ginekologii-Onkologicznej-Polskiego-Towa,98,47500,1,0.html , dostęp z 22.01.2024
PTKiPSM 2023	Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (2023). Aktualizacja Stanowiska PTKiPSM dotyczącego szczepień przeciwko wirusom brodawczaka ludzkiego – 2023. Pozyskano z: https://kolposkopia.info/rekomendacje/aktualizacja-stanowiska-polskiego-towarzystwa-kolposkopii-i-patofizjologii-szyjki-macicy-ptkipsm-dotyczacego-szczepien-przeciwko-wirusom-brodawczaka-ludzkiego-podsumowanie-styczen-2023/ , dostęp z 22.01.2024
RANZCOG 2019	Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists (2022). Guidelines for HPV vaccine. Pozyskano z: https://ranzco.org.au/wp-content/uploads/2022/05/Guidelines-for-HPV-VaccineC-Gyn-18Review-March-2019.pdf , dostęp z 22.01.2024
RCPI/NIAC 2023	Royal College of Physicians of Ireland/National Immunization Advisory Committee (2023). National Immunization Advisory Committee Immunisation Guidelines: chapter 10 Human papillomavirus. Pozyskano z: https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO_4a962f3d-d504-4c3c-aae9-968c04de60f5/ , dostęp
WHO 2022	World Health Organization (2022). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). Pozyskano z: https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672 , dostęp z 22.01.2024
ZSO 2020	Zespół do Spraw Szczepień Ochronnych (2020). Rekomendacje Zespołu ds. Szczepień Ochronnych dla Ministerstwa Zdrowia dotyczące wprowadzenia powszechnego programu szczepień przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) dla dziewcząt i chłopców

Źródła dowodów wtórnych	
Abdullahi 2020	Abdullahi L. H., Kagina B. M., Ndze V. N. et al. (2020). Improving vaccination uptake among adolescents. <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> 1(1): CD011895
Akumbom 2022	Akumbom A.M., Lee J.J., Reynolds N.R. et al. (2022). Cost and effectiveness of HPV vaccine delivery strategies: A systematic review. <i>Prev. Med. Rep.</i> 26: 101734
Ampofo 2022	Ampofo A. G., Boyes A. W., Khumalo P. G. et al. (2022). Improving knowledge, attitudes, and uptake of cervical cancer prevention among female students: A systematic review and meta-analysis of school-based health education. <i>Gynecol. Oncol.</i> 164(3): 675-690
Arbyn 2018	Arbyn M., Xu L., Simoens C. et al. (2018). Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> (5)
Bergman 2019	Bergman H., Buckley B.S., Villanueva G. et al. (2019). Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> 2019(11): CD013479
Boender 2022	Boender T.S., Bartmeyer B., Coole L. et al. (2022). Risk of Guillain–Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020. <i>Euro. Surveill.</i> 27(4): 2001619
Chandeying 2023	Chandeying N., Thongseiratch T. (2023). Systematic review and meta-analysis comparing educational and reminder digital interventions for promoting HPV vaccination uptake. <i>NPJ Digit. Med.</i> 6(1): 162
Costa 2017	Costa A. P. F., Cobucci R. N. O., da Silva J.M. et al. (2017). Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. <i>J. Immunol. Res.</i> 2017: 3736201
Drolet 2019	Drolet M., Bénard É., Pérez N. et al. (2019). Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. <i>Lancet.</i> 394(10197): 497-509
García-Perdomo 2019	García-Perdomo H. A., Osorio J. C., Fernandez A. et al. (2019) The effectiveness of vaccination to prevent the papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. <i>Epidemiol. Infect.</i> 147: e156
Huang 2022	Huang R., Gan R., Zhang D. et al. (2022). The comparative safety of human papillomavirus vaccines: A Bayesian network meta-analysis. <i>J. Med. Virol.</i> 94(2): 729-736
Kim 2023	Kim J., Choe Y.J., Park J. et al. (2023). Comparative Effects of Bivalent, Quadrivalent, and Nonavalent Human Papillomavirus Vaccines in The Prevention of Genotype-Specific Infection: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Infect. Chemother.</i>
Kurosawa 2022	Kurosawa M.; Sekine M.; Yamaguchi M. et al. (2022). Long-Term Effects of Human Papillomavirus Vaccination in Clinical Trials and Real-World Data: A Systematic Review. <i>Vaccine.</i> 10: 256
Lin 2023	Lin R., Jin H., Fu X. (2023). Comparative efficacy of human papillomavirus vaccines: systematic review and network meta-analysis. <i>Expert. Rev. Vaccines.</i> 22(1): 1168-1178
Linertova 2021	Linertova R., Guirado-Fuentes C., Medina J.M. et al. (2021). Cost-effectiveness of extending the HPV vaccination to boys: a systematic review. <i>Epidemiol. Community. Health.</i> 75: 910-916
Mahumud 2020	Mahumud R., Alam K., Keramat S.A. et al. (2020). Cost-effectiveness evaluations of the 9-Valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Evidence from a systematic review. <i>PLoS One.</i> 15(6): e0233499
Mavundza 2021	Mavundza E. J., Iwu-Jaja C. J., Wiyeh A. B. et al. (2021). A systematic review of interventions to improve HPV vaccination coverage. <i>Vaccines (Basel).</i> 9(7): 687
Meggiolaro 2018	Meggiolaro A., Migliara G., La Torre G. (2018). Association between Human Papilloma Virus (HPV) vaccination and risk of Multiple Sclerosis: A systematic review. <i>Hum. Vaccin. Immunother.</i> 1-9
Nielsen 2022	Nielsen K.J., Jakobse K.K., Jensen J.S. et al. (2022). The Effect of Prophylactic HPV Vaccines on Oral and Oropharyngeal HPV Infection-A Systematic Review. <i>Viruses.</i> 13(7): 1339
Ogawa 2017	Ogawa Y., Takei H., Ogawa R. et al. (2017). Safety of human papillomavirus vaccines in healthy young women: a meta-analysis of 24 controlled studies. <i>J. Pharm. Health Care Sci.</i> 3:18
Oh 2021	Oh N. L., Biddell C. B., Rhodes B. E. et al. (2021). Provider communication and HPV vaccine uptake: A meta-analysis and systematic review. <i>Prev. Med.</i> 148: 106554
Parsons 2017	Parsons J., Gold M (2017). Serious adverse events associated with HPV vaccination. Adelaide Health Technology Assessment, University of Adelaide
Rani 2022	Rani U., Darabaner E., Seserman M. et al. (2022). Public Education Interventions and Uptake of Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review. <i>J. Public. Health. Manag. Pract.</i> 28(1): E307-E315

Rodriguez 2019	Rodriguez A. M., Do T. Q. N., Goodman M. et al. (2019). Human papillomavirus vaccine interventions in the US: a systematic review and meta-analysis. <i>Am. J. Prev. Med.</i> 56(4): 591-602
Rosillon 2020	Rosillon D., Willame C., Tavares Da Silva F. et al. (2020). Meta-analysis of the risk of autoimmune thyroiditis, Guillain-Barré syndrome, and inflammatory bowel disease following vaccination with AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine. <i>Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.</i> 29(9): 1159-1167
Sabena 2021	Sabeena S., Ravishankar N. (2021). Postvaccination prevalence of vaccine-Human Papillomavirus (vHPV) genotypes among the target population: A systematic review and meta-analysis. <i>J. Med. Virol.</i> 93(8): 4659-4667
Tran 2022	Tran P.T., Riaz M., Chen Z. et al. (2022). An Umbrella Review of the Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccines. <i>Clin. Drug. Investig.</i> 42(5): 377-390
Wang 2023	Wang Y., Fekadu G., You J.H. (2023). Cost-Effectiveness Analyses of Digital Health Technology for Improving the Uptake of Vaccination Programs: Systematic Review. <i>J. Med. Internet. Res.</i> 25: e45493
Zhang 2021	Zhang J., Qin Z., Lou C. et al. (2021). The efficacy of vaccination to prevent human papilloma viruses infection at anal and oral: a systematic review and meta-analysis. <i>Public Health.</i> 196: 165-171
Źródła dowodów pierwotnych	
Carlander 2017	Carlander A.L.F.; Larsen C.G.; Jensen D.H.; et al. (2017). Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014. <i>Eur. J. Cancer.</i> 70: 75-82
Cassidy 2014	Cassidy B.; Braxter B.; Charron-Prochownik D. et al. (2014). A quality improvement initiative to increase HPV vaccine rates using an educational and reminder strategy with parents of preteen girls. <i>J. Pediatr. Heal. Care.</i> 28(2):155-164
Castillo 2019	Castillo A., Osorio J.C., Fernandez A. et al. (2019). Effect of vaccination against oral HPV-16 infection in high school students in the city of Cali, Colombia. <i>Papillomavirus Res.</i> 7: 112-117
Cates 2014	Cates J. R., Diehl S. J., Crandell J. L. et al. (2014). Intervention effects from a social marketing campaign to promote HPV vaccination in preteen boys. <i>Vaccine.</i> 32(33): 4171-4178
Daley 2014	Daley M.F.; Kempe A.; Pyrzanowski J. et al. (2014). School-located vaccination of adolescents with insurance billing: cost, reimbursement, and vaccination outcomes. <i>J. Adolesc. Heal.</i> 54(3): 282-288
Dempsey 2019	Dempsey A. F., Maertens J., Sevick C. et al. (2019). A randomized, controlled, pragmatic trial of an iPad-based, tailored messaging intervention to increase human papillomavirus vaccination among Latinos. <i>Hum. Vaccin. Immunother.</i> 15(7-8):1577-1584
Donahue 2019	Donahue J.G., Kieke B.A., Lewis E.M. et al. (2019). Near real-time surveillance to assess the safety of the 9-valent Human Papillomavirus Vaccine. <i>Pediatrics.</i> 144(6): e20191808
Fiks 2013	Fiks A.G.; Grundmeier R.W.; Mayne S. et al. (2013). Effectiveness of decision support for families, clinicians, or both on HPV vaccine receipt. <i>Pediatrics.</i> 131(6): 1114-1124
Gilkey 2016	Gilkey M. B., Calo W. A., Moss J. L. et al. (2016). Provider communication and HPV vaccination: the impact of recommendation quality. <i>Vaccine.</i> 34(9): 1187-1192
Gold 2013	Gold R., Naleway A., Riedlinger K. (2013). Factors predicting completion of the human papillomavirus vaccine series. <i>J. Adolesc. Health.</i> 52(4): 427-432
Hofstetter 2017	Hofstetter A. M., Barrett A., Camargo S. et al. (2017). Text message reminders for vaccination of adolescents with chronic medical conditions: a randomized clinical trial. <i>Vaccine.</i> 35(35): 4554-4560
Henrikson 2018	Henrikson N. B., Zhu W., Baba L. et al. (2018). Outreach and reminders to improve human papillomavirus vaccination in an integrated primary care system. <i>Clin. Pediatr.</i> 57(13): 1523-1531
Joura 2015	Joura E.A., Giuliano A.R., Iverson O.E. (2015). A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. <i>N. Engl. J. Med.</i> 372: 711-23
Joseph 2016	Joseph N. P., Bernstein J., Pelton S. et al. (2016). Brief client-centered motivational and behavioral intervention to promote HPV vaccination in a hard-to-reach population: a pilot randomized controlled trial. <i>Clin. Pediatr.</i> 55(9): 851-859
Lehtinen 2020	Lehtinen M., Apter D., Eriksson T. et al. (2020). Effectiveness of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in reducing oropharyngeal HPV infections in young females-Results from a community-randomized trial. <i>Int. J. Cancer.</i> 147(1): 170-174
Mantzari 2015	Mantzari E., Vogt F., Marteau T. M. (2015). Financial incentives for increasing uptake of HPV vaccinations: a randomized controlled trial. <i>Health Psychol.</i> 34(2): 160-171

Mayne 2014	Mayne S.L., Durivage N.E., Feemster K.A. et al. (2014). Effect of decision support on missed opportunities for human papillomavirus vaccination. <i>Am. J. Prev. Med.</i> 47(6): 734-744.
Naud 2014	Naud P.S.; Roteli-Martins C.M.; De Carvalho N.S. et al. (2014). Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. <i>Hum. Vaccines. Immunother.</i> 10(8): 2147-2162
Parra-Medina 2015	Parra-Medina D.; Morales-Campos D.Y.; Mojica C. et al. (2015). Promotora outreach, education and navigation support for HPV vaccination to Hispanic women with unvaccinated daughters. <i>J. Cancer. Educ.</i> 30(2): 353-359
Patel 2012	Patel D.A.; Zochowski M.; Peterman S. et al. (2012). Human papillomavirus vaccine intent and uptake among female college students. <i>J. Am. Coll. Heal.</i> 60(2): 151-161
Perkins 2015	Perkins R. B., Zisblatt L., Legler A. et al. (2015). Effectiveness of a provider-focused intervention to improve HPV vaccination rates in boys and girls. <i>Vaccine.</i> 33(9): 1223-1229
Porras 2020	Porras C.; Tsang S.H.; Herrero R. et al. (2020). Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: Long-term follow-up results from the Costa Rica vaccine trial. <i>Lancet Oncol.</i> 21(12): 1643-1652
Reiter 2018	Reiter P. L., Katz M. L., Bauermeister J. A. et al. (2018). Increasing human papillomavirus vaccination among young gay and bisexual men: a randomized pilot trial of the outsmart HPV intervention. <i>LGBT Health.</i> 5(5): 325-329
Rickert 2015	Rickert V. I., Auslander B. A., Cox D. S. et al. (2015). School-based HPV immunization of young adolescents: effects of two brief health interventions. <i>Hum. Vaccin. Immunother.</i> 11(2): 315-321
Rosenthal 2011	Rosenthal S. L., Weiss T. W., Zimet G. D. et al. (2011). Predictors of HPV vaccine uptake among women aged 19-26: importance of a physician's recommendation. <i>Vaccine.</i> 29(5): 890-895
Ruiz-Sternberg 2018	Ruiz-Sternberg Á.; Moreira E.D.; Restrepo J.A. et al. (2018). Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. <i>Papillomavirus.</i> 5, 63-74
Skufca 2018	Skufca J., Ollgren J., Artama M. et al. (2018). The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination: A nationwide registerbased cohort study in Finland. <i>Vaccine.</i> 36(39): 5926-33
Staras 2015	Staras S. A., Vadapampil S. T., Livingston M. D. et al. (2015). Increasing human papillomavirus vaccine initiation among publicly insured Florida adolescents. <i>J. Adolesc. Health.</i> 56(5): S40-S46
Szilagyi 2011	Szilagyi P.G.; Humiston S.G.; Gallivan S. et al. (2011). Effectiveness of a citywide patient immunization navigator program on improving adolescent immunizations and preventive care visit rates. <i>Arch. Pediatr. Adolesc. Med.</i> 165(6): 547-553
Szilagyi 2015	Szilagyi P. G., Serwint J. R., Humiston S. G. et al. (2015). Effect of provider prompts on adolescent immunization rates: a randomized trial. <i>Acad. Pediatr.</i> 15(2): 149-157
Tiro 2015	Tiro J.A.; Sanders J.M.; Pruitt S.L. (2015). Promoting HPV vaccination in safety-net clinics: a randomized trial. <i>Pediatrics.</i> 136(5): 850-859
Tull 2019	Tull F., Borg K., Knott C. et al. (2019). Short message service reminders to parents for increasing adolescent human papillomavirus vaccination rates in a secondary school vaccine program: a randomized control trial. <i>J. Adolesc. Health.</i> 65(1): 116-123
Underwood 2019	Underwood N. L., Gargano L. M., Sales J. et al. (2019). Evaluation of educational interventions to enhance adolescent specific vaccination coverage. <i>J. Sch. Health.</i> 89(8): 603-611
Van Damme 2015	Van Damme P.; Olsson S.E.; Block S. et al. (2015). Immunogenicity and safety of a 9-Valent HPV vaccine. <i>Pediatrics.</i> 136: e28-e39
Watson-Jones 2012	Watson-Jones D., Baisley K., Ponsiano R. et al. (2012). Human papillomavirus vaccination in Tanzanian schoolgirls: cluster-randomized trial comparing 2 vaccine-delivery strategies. <i>J. Infect. Dis.</i> 206(5): 678-686
Wilson 2016	Wilson A. R., Hashibe M., Bodson J. et al. (2016). Factors related to HPV vaccine uptake and 3-dose completion among women in a low vaccination region of the USA: an observational study. <i>BMC women's health.</i> 16: 1-9
Winer 2016	Winer R.L.; Gonzales A.A.; Noonan C.J. et al. (2016). A cluster randomized trial to evaluate a mother-daughter dyadic educational intervention for increasing HPV vaccination coverage in American Indian girls. <i>J. Community. Health.</i> 41(2): 274-281
Zimet 2018	Zimet G., Dixon B. E., Xiao S. et al. (2018). Simple and elaborated clinician reminder prompts for human papillomavirus vaccination: a randomized clinical trial. <i>Acad. Pediatr.</i> 18(2): S66-S71

Problem zdrowotny/epidemiologia	
Bebyn 2022	Bebyn M. G., Śledzińska P., Wojtysiak J. et al. (2022). HPV RNA and DNA testing in Polish women screened for cervical cancer - A single oncological center study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 268: 129-134
Bruni 2023	Bruni L., Albero G., Serrano B. et al. (2023). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Poland. Pozyskano z: https://hpcvcentre.net/statistics/reports/POL.pdf , dostęp z 23.01.2024
CCS 202	Canadian Cancer Society (2024). Survival statistics for cervical cancer. Pozyskano z: https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/cervical/prognosis-and-survival/survival-statistics , dostęp z 23.01.2024
Cichon 2020	Cichon P. (2020). Wirus HPV główną przyczyną raka szyjki macicy. Pozyskano z: https://www.onkonet.pl/dp_hpv_rak_szyjkimacicy.php , dostęp z 23.01.2024
FIGO 2009	International Federation of Gynecology and Obstetrics (2009). Global Guidance For Cervical Cancer Prevention and Control. Pozyskano z: https://screening.iarc.fr/doc/FIGO-Global-Guidance-for-Cervical-Cancer-Prevention-and-Control_1.pdf , dostęp z 23.01.2024
GUS 2024	Główny Urząd Statystyczny (2024). Piramida wieku ludności Polski od 1970 roku (wraz z prognozą). Pozyskano z: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-piramida/ , dostęp z 23.01.2024
IHME 2024	Institute for Health Metrics and Evaluation (2024). GBD Results Tool: Cervical Cancer. Pozyskano z: https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/ , dostęp z 23.01.2024
Jach 2017	Jach R., Sznurkowski J. J., Bidziński M. et al. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy. Pozyskano z: https://ptgo.pl/wp-content/uploads/2022/01/024-033_CGO_1_2017_Jach_Zalecenia-szyjka.pdf , dostęp z 23.01.2024
Kędzia 2010	Kędzia W., Józefiak A., Pruski D. et al. (2010). Genotypowanie wirusów brodawczaka ludzkiego u kobiet z CIN1. Ginekol. Pol. 81: 664-667
KRN 2021	Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P. et al. (2021). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Pozyskano z: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2019.pdf , dostęp z 23.02.2024
KRN 2023a	Krajowy Rejestr Nowotworów (2023). Nowotwór szyjki macicy. Pozyskano z: https://onkologia.org.pl/pl/nnowotwor-szyjki-macicy-czym-jest , dostęp z 23.01.2024
KRN 2023b	Didkowska J., Wojciechowska U., Barańska K. et al. (2023). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Pozyskano z: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nnowotwory_2020.pdf , dostęp z 23.02.2024
Leszczyszyn-Pynka 2023	Leszczyszyn-Pynka M. (2023). Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego. Interna Szczeklika – Podręcznik mały. Medycyna praktyczna. Pozyskano z: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.36. , dostęp z 23.01.2024
Meites 2021	Meites E., Gee J., Unger E. et al. (2021). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 14th Edition „The Pink Book”. Chapter 11: Human Papillomavirus. Pozyskano z: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html , dostęp z 23.01.2024
MPZ 2021	Ministerstwo Zdrowia (2021). Mapa potrzeb zdrowotnych na okres od 1 stycznia 2022 r. do 31 grudnia 2026 r. Pozyskano z: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/69/akt.pdf , dostęp z 23.02.2024
MZ 2023	Ministerstwo Zdrowia (2023). Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Pozyskano z: https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/ambulatoryjna-opieka-specjalistyczna/ , dostęp z 23.01.2024
NIZP PZH-PIB 2023	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy (2023). Szczepienia ochronne w Polsce w 2022 r. Pozyskano z: https://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Sz_2022.pdf , dostęp z 22.01.2024
Nowakowski 2015	Nowakowski A., de Souza S. C., Jach R. et al. (2015). HPV-type distribution and reproducibility of histological diagnosis in cervical neoplasia in Poland. Pathol. Oncol. Res. 21(3): 703-11
Nowakowski 2023	Nowakowski A. (2023). Cervical cancer — a preventable (?) disease in Poland. Ginekol. Pol. 94(12): 947-949
Olejniczak 2015	Olejniczak T., Rabięga-Gmyrek D., Niepsuj-Biniaś J. et al. (2015). Ocena genotypów wirusów brodawczaka ludzkiego u kobiet z nieprawidłową cytologią. Ginekol. Pol. 86: 541-546
Petca 2020	Petca A., Borislavski A., Zvanca M. E. et al. (2020). Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). Exp. Ther. Med. 20(6): 186

Przybylski 2022a	Przybylski M., Pruski D., Millert-Kalinska S. et al. (2022). Genotyping of human papillomavirus DNA in Wielkopolska region. <i>Ginekol. Pol.</i> 93(7): 546-551
Przybylski 2022b	Przybylski M., Millert-Kalinska S., Zmaczynski A. et al. (2022). Human papillomavirus genotyping in high-grade squamous intraepithelial lesion. <i>Ginekol. Pol.</i> 1: 18-23
Saleh 2018	Saleh M., Virarkar M., Javadi S. et al. (2018) Cervical Cancer: 2018 Revised International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System and the Role of Imaging. <i>AJR.</i> 314: 1-14
Smolarz 2019	Smolarz B., Samulak D., Szyłło K. et al. (2019). Cobas 4800 HPV detection in cervical samples of Polish women. <i>Contemp. Oncol. (Pozn).</i> 23(2): 92-95
WHO 2019	World Health Organization (2019). ICD-10 Version: 2019. Pozyskano z: https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C53 , dostęp z 23.01.2024
WHO 2023	World Health Organization (2023). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th ed.). Pozyskano z: https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2fid%2fentity%2f1256072522 , dostęp z 23.01.2024
WHO 2024	World Health Organization (2024). Human Papillomavirus (HPV) vaccination coverage. Pozyskano z: https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/hpv.html?ANTIGEN=HPV_FEM&YEAR=&CODE= , dostęp z 23.01.2024
Pozostałe	
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (2019). Rekomendacja nr 2/2019 z dnia 11 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Pozyskano z: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/REK/rptz_2_hpv_2019.pdf , dostęp z 23.01.2024
ChPL Cervarix	European Medicines Agency (2023). Charakterystyka produktu leczniczego Cervarix. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix , dostęp z 23.01.2024
ChPL Gardasil	European Medicines Agency (2022). Charakterystyka produktu leczniczego Gardasil. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil , dostęp z 23.01.2024
ChPL Gardasil 9	European Medicines Agency (2023). Charakterystyka produktu leczniczego Gardasil 9. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9 , dostęp z 23.01.2024
MZ 2023a	Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia (2023). Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. (Dz. Urz. MZ z 2023, poz. 112). Pozyskano z: https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2023/112/ , dostęp z 23.01.2024
MZ 2023b	Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia (2023). Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2023 r. w sprawie wykazu zalecanych szczepień ochronnych, dla których zakup szczepionek został objęty finansowaniem (Dz. Urz. MZ 2023, poz. 16). Pozyskano z: https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2023/16/ , dostęp z 23.01.2024
MZ 2024	Ministerstwo Zdrowia (2024). Szczepienia przeciw HPV. Dla świadczeniodawców. Zalecenia Ministra Zdrowia dotyczące realizacji szczepień przeciw ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) w ramach powszechnego programu szczepień z 25 stycznia 2024 r. Pozyskano z: https://www.gov.pl/web/zdrowie/dla-swiadczeniodawcow , dostęp z 06.03.2024
Nowakowski 2023	Nowakowski A. (2023). Cervical cancer — a preventable (?) disease in Poland. <i>Ginekol. Pol.</i> 94(12): 947-949
NSO 2020	Rada Ministrów (2020). Uchwała nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030 (M.P. 2020, poz. 189). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WMP20200000189 , dostęp z 23.01.2024
NSO 2023	Ministerstwo Zdrowia (2023). Narodowa Strategia Onkologiczna. Pozyskano z: https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna-nso , dostęp z 23.01.2024 r.
PSO 2014	Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia (2023). Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 27 października 2023 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2024. Pozyskano z: https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2023/100/ , dostęp z 22.01.2024
RPL 2024	Rejestry e-zdrowia (2024). Rejestr Produktów Leczniczych. Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego. Pozyskano z: https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public , dostęp z 23.01.2024

Termedia 2023	Termedia (2023). Zaszczepiono ponad 138 tys. dzieci przeciw HPV. Pozyskano z: https://www.termedia.pl/ginekologia/Zaszczepiono-ponad-138-tys-dzieci-przeciw-HPV,54002.html , dostęp z 23.01.2024
Piśmiennictwo z poprzedniej wersji raportu OT.423.2.2019 - źródła rekomendacji	
ACIP 2016	Meites E., Kempe A., Markowitz L. E. (2016). Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. <i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i> , 65(49): 1405-1408
ACS 2016	Saslow D., Andrews K. S., Manassaram-Baptiste D. et al. American Cancer Society Guideline Development Group. (2016). Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. <i>CA Cancer J. Clin.</i> 66(5): 375-385
ACSt/NACI 2012	Dawar M., Harris M. T., McNeil, S. (2012). Update on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). <i>Can. Commun. Dis. Rep.</i> 38(ACS-1): 1-62
ACSt/NACI 2016	An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) (2016). Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine and clarification of minimum intervals between doses in the HPV immunization schedule. Pozyskano z: https://publications.gc.ca/collections/collection_2016/aspc-phac/HP40-157-2016-eng.pdf , dostęp z 10.04.2019
AGDoH 2018	Australian Technical Advisory Group on Immunization (2018). Australian Immunisation Handbook, Australian Government Department of Health. Pozyskano z: https://immunisationhandbook.health.gov.au/ , dostęp z 10.04.2019
ASCO 2017	Arrossi S., Temin S., Garland S. et al. (2017). Primary prevention of cervical cancer: American Society of Clinical Oncology resource-stratified guideline. <i>J. Glob. Oncol.</i> 3(5): 611-634
AWMF 2014	Gross G., Becker N., Brockmeyer N. H. et al. (2014). Vaccination against HPV-Associated Neoplasias: Recommendations from the Current S3 Guideline of the HPV Management Forum of the Paul-Ehrlich Society—AWMF Guidelines, Registry No. 082-002 (short version), valid until Dec. 31st, 2018. <i>Geburtshilfe Frauenheilkd</i> 74(3): 233-241
ICO/IARC 2019	Bruni L., Albero G., Serrano B., et al. (2019). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 January 2019. Pozyskano z: https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf , dostęp z 09.04.2019
MSD 2015	Fundacja MSD (2015). Profilaktyka HPV w Polsce. Wytyczne dla organizacji programów profilaktycznych przez jednostki samorządu terytorialnego. Wydanie trzecie poprawione. Pozyskano z: http://www.fzk.org.pl/publikacje.html , dostęp z 10.04.2019
NCIRS 2018	National Centre for Immunisation, Research and Surveillance (2018). Annual Immunisation Coverage Report 2017. Pozyskano z: http://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2018-12/2017%20Coverage%20Report_FINAL_2.pdf , dostęp z 09.04.2019
SIA/SIAMS/SIU 2013	Lenzi A., Mirone V., Gentile V. et al. (2013). Rome consensus conference-statement; human papilloma virus diseases in males. <i>BMC Public Health.</i> 13(1): 117
WHO 2017A	mondiale de la Santé, O., & World Health Organization. (2017). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. <i>Wkly Epidemiol. Rec.</i> 92(19): 241-268
Piśmiennictwo z poprzedniej wersji raportu OT.423.2.2019 - źródła publikacji naukowych	
Arbyn 2018	Arbyn M., Xu L., Simoens C. et al. (2018). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> 5(5): CD009069
Bailey 2016	Bailey H. H., Chuang L. T., DuPont N. C. et al. (2016). American Society of Clinical Oncology statement: human papillomavirus vaccination for cancer prevention. <i>J. Clin. Oncol.</i> 34(15): 1803-1812
Brisson 2016	Brisson M., Bénéard É., Drolet M. et al. (2016). Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. <i>Lancet Public Health.</i> 1(1): e8-e17
Chan 2012	Chan Z. C., Chan T. S., Ng K. K. et al. (2012). A systematic review of literature about women's knowledge and attitudes toward human papillomavirus (HPV) vaccination. <i>Public Health Nurs.</i> 29(6): 481-489
Coelho 2015	Coelho P. L. S., Caletini G. L. D. S., Alvo F. S. et al. (2015). Safety of human papillomavirus 6, 11, 16 and 18 (recombinant): systematic review and meta-analysis. <i>Rev. Paul. Pediatr.</i> 33(4): 474-482
Coles 2014	Coles V. A., Patel A. S., Allen F. L. et al. (2014). The association of human papillomavirus vaccination with sexual behaviours and human papillomavirus knowledge: a systematic review. <i>Int. J. STD AIDS.</i> 26(11): 777-788

Costa 2017	Costa A. P. F., Cobucci R. N. O., da Silva J. M. et al. (2017). Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. <i>J. Immunol. Res.</i> 2017:3736201
Couto 2014	Couto E., Sæterdal I., Juvet L. K. et al. (2014). HPV catch-up vaccination of young women: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Public Health.</i> 14(1): 867
Deleré 2014	Deleré Y., Wichmann O., Klug S. J. et al. (2014). The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. <i>Dtsch. Arztebl. Int.</i> 111(35-36): 584-591
Dempsey 2018	Dempsey A. F., Pyrznowski J., Lockhart S. et al. (2018). Effect of a health care professional communication training intervention on adolescent human papillomavirus vaccination: a cluster randomized clinical trial. <i>JAMA Pediatr.</i> 172(5): e180016-e180016
Di Mario 2015	Di Mario S., Basevi V., Lopalco P. L. et al. (2015). Are the two human papillomavirus vaccines really similar? A systematic review of available evidence: efficacy of the two vaccines against HPV. <i>J. Immunol. Res.</i> 2015: 435141
Dixon 2019	Dixon B. E., Zimet G. D., Xiao S. et al. (2019). An educational intervention to improve HPV vaccination: a cluster randomized trial. <i>Pediatrics.</i> 143(1): e20181457
Drolet 2015	Drolet M., Bénard É., Boily M. C. et al. (2015). Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Infect. Dis.</i> 15(5): 565-580
Fisher 2013	Fisher H., Trotter C. L., Audrey S. et al. (2013). Inequalities in the uptake of human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis. <i>Int. J. Epidemiol.</i> 42(3): 896-908
Francis 2017	Francis D. B., Cates J. R., Wagner K. P. G. et al. (2017). Communication technologies to improve HPV vaccination initiation and completion: A systematic review. <i>Patient Educ. Couns.</i> 100(7): 1280-1286
Fu 2014	Fu L. Y., Bonhomme L. A., Cooper S. C. et al. (2014). Educational interventions to increase HPV vaccination acceptance: a systematic review. <i>Vaccine.</i> 32(17): 1901-1920
Garland 2016	Garland S. M., Kjaer S. K., Muñoz N. et al. (2016). Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. <i>Clin. Infect. Dis.</i> 63(4): 519-527
Harder 2018	Harder T., Wichmann O., Klug S. J. et al. (2018). Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. <i>BMC Med.</i> 16(1): 110
Hendry 2013	Hendry M., Lewis R., Clements A. et al. (2013). "HPV? Never heard of it!": A systematic review of girls' and parents' information needs, views and preferences about human papillomavirus vaccination. <i>Vaccine.</i> 31(45): 5152-5167
Huh 2017	Huh W. K., Joura E. A., Giuliano A. R. 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. <i>Lancet.</i> 390(10108): 2143-2159
Jeurissen 2009	Jeurissen S., Makar A. (2009). Epidemiological and economic impact of human papillomavirus vaccines. <i>Int. J. Gynecol. Cancer.</i> 19(4): 761-771
Kang 2018	Kang H. S., De Gagne J. C., Son Y. D. et al. (2018). Completeness of human papilloma virus vaccination: A systematic review. <i>J. Pediatr. Nurs.</i> 39: 7-14
Kasting 2016	Kasting M. L., Shapiro G. K., Rosberger Z. et al. (2016). Tempest in a teapot: A systematic review of HPV vaccination and risk compensation research. <i>Hum. Vaccin. Immunother.</i> 12(6): 1435-1450
Loke 2017	Loke A. Y., Kwan M. L., Wong Y. T. et al. (2017). The uptake of human papillomavirus vaccination and its associated factors among adolescents: A systematic review. <i>J. Prim. Care Community Health.</i> 8(4): 349-362
Lu 2011	Lu B., Kumar A., Castellsagué X. et al. (2011). Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. <i>BMC Infect. Dis.</i> 11(1): 13
Madhivanan 2016	Madhivanan P., Pierre-Victor D., Mukherjee S. et al. (2016). Human papillomavirus vaccination and sexual disinhibition in females: a systematic review. <i>Am. J. Prev. Med.</i> 51(3): 373-383
Malagón 2012	Malagón T., Drolet M., Boily M. C. et al. (2012). Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Infect. Dis.</i> 12(10): 781-789
Medeiros 2009	Medeiros L. R., Rosa D. D., da Rosa M. I. et al. (2009). Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. <i>Int. J. Gynecol. Cancer.</i> 19(7): 1166-1176

Mikamo 2019	Mikamo H., Yamagishi Y., Murata S. et al. (2019). Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. <i>Vaccine</i> . 37(12): 1651-1658
Miltz 2014	Miltz A., Price H., Shahmanesh M. et al. (2014). Systematic review and meta-analysis of L1-VLP-based human papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. <i>PLoS One</i> . 9(3): e90348
Ng 2018	Ng S. S., Hutubessy R., Chaiyakunapruk N. (2018). Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. <i>Vaccine</i> . 36(19): 2529-2544
Ogawa 2017	Ogawa Y., Takei H., Ogawa R. et al. (2017). Safety of human papillomavirus vaccines in healthy young women: a meta-analysis of 24 controlled studies. <i>J. Pharm. Health Care Sci</i> . 3(1): 18
Radistic 2017	Radistic G., Chapman J., Flight I. et al. (2017). Factors associated with parents' attitudes to the HPV vaccination of their adolescent sons: a systematic review. <i>Prev. Med</i> . 95: 26-37
Rey-Ares 2012	Rey-Ares L., Ciapponi A., Pichon-Riviere A. (2012). Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: systematic review and meta-analysis. <i>Arch. Argent. Pediatr</i> . 110(6): 483-489
Setiawan 2016	Setiawan D., Luttjeboer J., Pouwels K. B. et al. (2017). Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV) vaccination in Asian populations from six countries: a meta-analysis. <i>Jpn. J. Clin. Oncol</i> . 47(3): 265-276
Seto 2012	Seto K., Marra F., Raymakers A. et al. (2012). The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines. <i>Drugs</i> . 72(5): 715-743
Sinisgalli 2015	Sinisgalli E., Bellini I., Indiani L. et al. (2015). HPV vaccination for boys? A systematic review of economic studies. <i>Epidemiol. Prev</i> . 39(4): 51-58
Suijkerbuijk 2016	Suijkerbuijk A. W., Donken R., Lugnér A. K. et al. (2016). The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases. <i>Expert Rev. Vaccines</i> . 16(4): 361-375
Tejada 2017	Tejada R. A., Vargas K. G., Benites-Zapata V. et al. (2017). Human papillomavirus vaccine efficacy in the prevention of anogenital warts: systematic review and meta-analysis. <i>Salud Publica Mex</i> . 59: 84-94
Tull 2018	Tull F., Borg K., Knott C. et al. (2019). Short Message Service Reminders to Parents for Increasing Adolescent Human Papillomavirus Vaccination Rates in a Secondary School Vaccine Program: A Randomized Control Trial. <i>J. Adolesc. Health</i> . 65(1): 116-123
Walling 2016	Walling E. B., Benzoni N., Dornfeld J. et al. (2016). Interventions to improve HPV vaccine uptake: a systematic review. <i>Pediatrics</i> . 138(1): e20153863
Wei 2018	Wei L., Xie X., Liu J. et al. (2018). Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up. <i>Vaccine</i> . 37(27): 3617-3624
Young 2010	Young A. (2010). HPV vaccine acceptance among women in the Asian Pacific: a systematic review of the literature. <i>Asian Pac. J. Cancer Prev</i> . 11(3): 641-649
Zimet 2018	Zimet G., Dixon B. E., Xiao S. et al. (2018). Simple and elaborated clinician reminder prompts for human papillomavirus vaccination: a randomized clinical trial. <i>Acad. Pediatr</i> . 18(2S): S66-S71

13. Załączniki

<Dla większej przejrzystości dokumentu należy zamieścić: opinie ekspertów, strategie wyszukiwania, schemat graficzny zgodny z zaleceniami QUOROM, tabelę włączonych oraz wykluczonych publikacji (z podaniem przyczyn wykluczenia)>.

- Zal 1 Raport nr OT.423.2.2019 w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach PPZ oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) – czerwiec 2019
- Zal 2 Opinia eksperta – dr hab. n. med. Andrzej Nowakowski, Kierownik Centralnego Ośrodka Koordynującego Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy
- Zal 3 Opinia eksperta – dr hab. n. med. Grzegorz Panek – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej dla woj. mazowieckiego
- Zal 4 Strategia wyszukiwania – baza Medline (PubMed), data wyszukiwania: 29.01.2024 r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
#37	Search: #32 AND #35 Filters: from 2019 - 2024	358
#36	Search: #32 AND #35	633
#35	Search: #33 OR #34	414 153
#34	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))	285 085
#33	Search: (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]))))))	254 710
#32	Search: #8 AND #20 AND #31	20 904
#31	Search: #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	13 111 383
#30	Search: Hesit*[Title/Abstract]	14 440
#29	Search: Particip*[Title/Abstract]	1 734 329
#28	Search: Accept*[Title/Abstract]	577 348
#27	Search: Willing*[Title/Abstract]	60 792
#26	Search: Improv*[Title/Abstract]	3 472 058
#25	Search: Increas*[Title/Abstract]	6 992 969
#24	Search: Uptake[Title/Abstract]	435 031
#23	Search: effectiv*[Title/Abstract]	2 646 121
#22	Search: effic*[Title/Abstract]	2 405 271
#21	Search: Vaccine Efficacy[MeSH Terms]	865
#20	Search: #12 OR #19	5 610 815
#19	Search: #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	2 647 069
#18	Search: Workshop*[Title/Abstract]	49 152
#17	Search: program*[Title/Abstract]	1 129 382
#16	Search: Training[Title/Abstract]	579 399
#15	Search: Literacy[Title/Abstract]	33 013
#14	Search: Educat*[Title/Abstract]	817 909
#13	Search: Education[MeSH Terms]	958 744
#12	Search: #9 OR #10 OR #11	3 115 571
#11	Search: immun*[Title/Abstract]	2 905 574

#10	Search: vaccin*[Title/Abstract]	434 025
#9	Search: Papillomavirus Vaccines[MeSH Terms]	10 456
#8	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	79 850
#7	Search: Papillomavirus*[Title/Abstract]	49 470
#6	Search: wart virus[Title/Abstract]	127
#5	Search: HPV[Title/Abstract]	53 504
#4	Search: Human Papilloma Virus*[Title/Abstract]	8 179
#3	Search: Papillomaviridae[MeSH Terms]	38 968
#2	Search: Papillomavirus Infection[Title/Abstract]	4 198
#1	Search: papillomavirus infections[MeSH Terms]	43 675

Zal 5 Strategia wyszukiwania – baza Embase (Ovid), data wyszukiwania: 29.01.2024 r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
1	exp papillomavirus infections/	38 353
2	Papillomavirus Infection.ab,kw,ti.	4 820
3	exp Papillomaviridae/	61 868
4	"Human Papilloma Virus*".ab,kw,ti.	11 784
5	HPV.ab,kw,ti.	73 134
6	wart virus.ab,kw,ti.	110
7	"Papillomavirus*".ab,kw,ti.	57 019
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	110 836
9	exp Papillomavirus Vaccines/	2 925
10	"vaccin*".ab,kw,ti.	485 954
11	"immun*".ab,kw,ti.	3 727 020
12	9 or 10 or 11	3 951 963
13	exp Education/	1 651 946
14	"Educat*".ab,kw,ti.	1 018 507
15	Literacy.ab,kw,ti.	37 466
16	Training.ab,kw,ti.	735 945
17	"program*".ab,kw,ti.	1 435 246
18	"Workshop*".ab,kw,ti.	66 342
19	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	3 520 145
20	12 or 19	7 238 831
21	exp Vaccine Efficacy/	406 620
22	"effic*".ab,kw,ti.	3 067 326
23	"effectiv*".ab,kw,ti.	3 362 908
24	Uptake.ab,kw,ti.	519 035
25	"Increas*".ab,kw,ti.	8 943 164

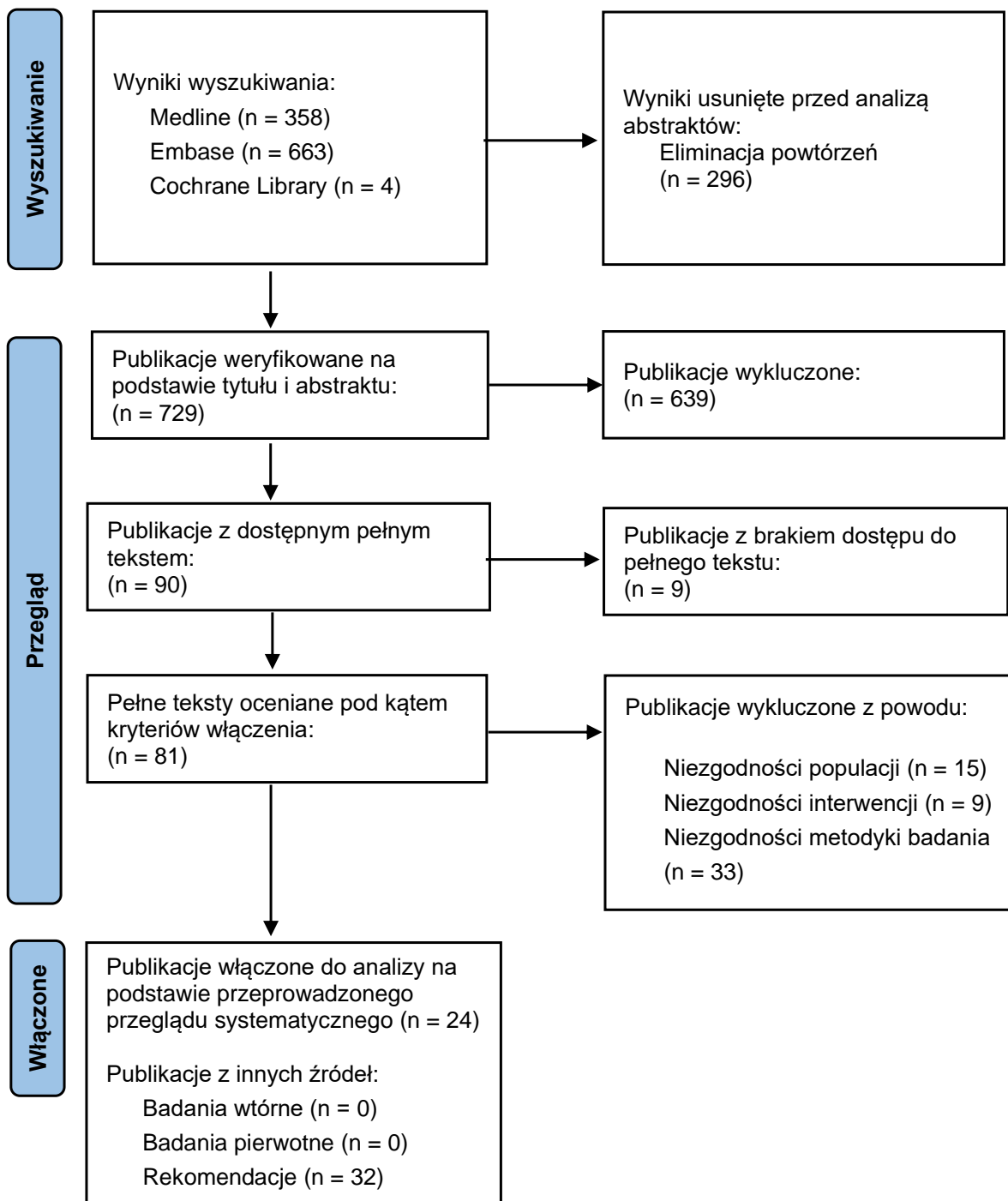
26	"Improv*" .ab,kw,ti.	4 675 157
27	"Willing*" .ab,kw,ti.	83 580
28	"Accept*" .ab,kw,ti.	746 592
29	"Particip*" .ab,kw,ti.	2 251 343
30	"Hesit*" .ab,kw,ti.	17 259
31	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	16 787 154
32	8 and 20 and 31	33 652
33	limit 32 to ((consensus development or meta analysis or "systematic review") and yr="2019 -Current")	663

Zal 6 Strategia wyszukiwania – baza Cochrane Library, data wyszukiwania: 29.01.2024 r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Papillomavirus Infections] explode all trees	1 903
#2	(Papillomavirus Infection):ti,ab,kw	1 200
#3	MeSH descriptor: [Papillomaviridae] explode all trees	954
#4	(Human Papilloma Virus*):ti,ab,kw	451
#5	(HPV):ti,ab,kw	3 783
#6	(wart virus):ti,ab,kw	954
#7	(Papillomavirus*):ti,ab,kw	3 019
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4 884
#9	MeSH descriptor: [Papillomavirus Vaccines] explode all trees	566
#10	(vaccin*):ti,ab,kw	32 178
#11	(immun*):ti,ab,kw	151 766
#12	#9 OR #10 OR #11	159 894
#13	(Education):ti,ab,kw	91 806
#14	(Educat*):ti,ab,kw	110 522
#15	(Literacy):ti,ab,kw	6 041
#16	(Training):ti,ab,kw	126 297
#17	(program*):ti,ab,kw	162 820
#18	(Workshop*):ti,ab,kw	5 464
#19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	303 496
#20	#12 OR #19	448 129
#21	MeSH descriptor: [Vaccine Efficacy] explode all trees	50
#22	(effic*):ti,ab,kw	478 858
#23	(effectiv*):ti,ab,kw	426 677
#24	(Uptake):ti,ab,kw	22 153
#25	(Increas*):ti,ab,kw	487 688
#26	(Improv*):ti,ab,kw	510 261
#27	(Willing*):ti,ab,kw	35 981

#28	(Accept*):ti,ab,kw	78 022
#29	(Particip*):ti,ab,kw	419 792
#30	(Hesit*):ti,ab,kw	799
#31	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	1 355 409
#32	#8 AND #20 AND #31 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Jan 2024, in Cochrane Reviews	4

Zal 7 Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji



Zal 8 Wykaz publikacji włączonych do analizy na podstawie abstraktów oraz wynik analizy tych publikacji na podstawie pełnego tekstu (kolumna „Status na podstawie pełnego tekstu”) ze strategii wyszukiwania. Publikacje włączone na podstawie pełnego tekstu zostały pogrubione

Lp.	Autorzy, Tytuł, Czasopismo	Status na podstawie pełnego tekstu	Powód wykluczenia (P, I, S)
1	Abdullahi L. H., Kagina B. M., Ndze V. N. et al. (2020). Improving vaccination uptake among adolescents. Cochrane Database Syst. Rev. 1(1): CD011895	Wł.	
2	Acampora A., Grossi A., Barbara A. et al. (2020). Increasing HPV vaccination uptake among adolescents: A systematic review. Int. J. Environ. Res. Public Health. 17(21): 7997	Wykl.	S
3	Akumbom A.M., Lee J.J., Reynolds N.R. et al. (2022). Cost and effectiveness of HPV vaccine delivery strategies: A systematic review. Prev. Med. Rep. 26: 101734	Wł.	
4	Ampofo A. G., Boyes A. W., Khumalo P. G. et al. (2022). Improving knowledge, attitudes, and uptake of cervical cancer prevention among female students: A systematic review and meta-analysis of school-based health education. Gynecol. Oncol. 164(3): 675-690	Wł.	
5	Asare M., Popelsky B., Akowuah E. et al. (2021). Internal and external validity of social media and mobile technology-driven HPV vaccination interventions: systematic review using the reach, effectiveness, adoption, implementation, maintenance (RE-AIM) framework. Vaccines. 9(3): 197	Wykl.	S
6	Barnard M., Cole A. C., Ward L. et al. (2019). Interventions to increase uptake of the human papillomavirus vaccine in unvaccinated college students: A systematic literature review. Prev. Med. Rep. 14: 100884	Wykl.	S
7	Bennett C., Edwards D., Sherman S. M. et al. (2022). Which interventions improve HPV vaccination uptake and intention in children, adolescents and young adults? An umbrella review. Sex. Transm. Infect. 98(8): 599-607	Wykl.	S
8	Bergman H., Buckley B.S., Villanueva G. et al. (2019). Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Database Syst. Rev. 2019(11): CD013479	Wł.	
9	Boender T.S., Bartmeyer B., Coole L. et al. (2022). Risk of Guillain-Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020. Euro. Surveill. 27(4): 2001619	Wł.	
10	Cai S., Tan X., Miao K. et al. (2022). Effectiveness and Safety of Therapeutic Vaccines for Precancerous Cervical Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Oncol. 12: 918331	Wykl.	I
11	Chandeying N., Thongseiratch T. (2023). Systematic review and meta-analysis comparing educational and reminder digital interventions for promoting HPV vaccination uptake. NPJ Digit. Med. 6(1): 162	Wł.	
12	Choi J., Tamí-Maury I., Cuccaro P. et al. (2023). Digital health interventions to improve adolescent HPV vaccination: a systematic review. Vaccines. 11(2): 249	Wykl.	S
13	Collins-Fairclough A., Donken R., Nosyk B. et al. (2021). Non-inferior antibody levels for HPV16/18 after extended two-dose schedules compared with a six-month interval: findings of a systematic review and meta-analysis. Hum. Vaccin. Immunother. 17(10): 3554-3561	Wykl.	S
14	Constable C., Ferguson K., Nicholson J. et al. (2022). Clinician communication strategies associated with increased uptake of the human papillomavirus (HPV) vaccine: a systematic review. CA Cancer J. Clin. 72(6): 561-569	Wykl.	S

Lp.	Autorzy, Tytuł, Czasopismo	Status na podstawie pełnego tekstu	Powód wykluczenia (P, I, S)
15	Di Donato V., Caruso G., Bogani G. et al. (2022). HPV vaccination after primary treatment of HPV-related disease across different organ sites: a multidisciplinary comprehensive review and meta-analysis. <i>Vaccines</i> . 10(2): 239	Wykl.	P, I
16	Di Donato V., Caruso G., Petrillo M. et al. (2021). Adjuvant HPV vaccination to prevent recurrent cervical dysplasia after surgical treatment: a meta-analysis. <i>Vaccines</i> . 9(5): 410	Wykl.	P, I
17	Donken R., Hoes J., Knol M. J. et al. (2020). Measuring vaccine effectiveness against persistent HPV infections: a comparison of different statistical approaches. <i>BMC Infect. Dis.</i> 20(1): 1-11	Wykl.	S
18	Dousti R., Allahqoli L., Kocaturk A. A. et al. (2023). Can human papillomavirus vaccination during pregnancy result in miscarriage and stillbirth? A meta-analysis and systematic review. <i>Eur. J. Midwifery</i> . 7:9	Wykl.	P
19	Drolet M., Bénard É., Pérez N. et al. (2019). Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. <i>Lancet</i>. 394(10197): 497-509	Wi.	
20	Ellingson M. K., Sheikha H., Nyhan K. et al. (2023). Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at vaccination: a systematic review. <i>Hum. Vaccin. Immunother.</i> 19(2): 2239085	Wykl.	S
21	Eriksen D. O., Jensen P. T., Schroll J. B. et al. (2022). Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: A systematic review and meta-analysis. <i>Acta Obstet. Gynecol. Scand.</i> 101(6): 597-607	Wykl.	P
22	Escoffery C., Petagna C., Agnone C. et al. (2023). A systematic review of interventions to promote HPV vaccination globally. <i>BMC Public Health</i> . 23(1): 1262	Wykl.	S
23	Flood T., Wilson I. M., Prue G. et al. (2020). Impact of school-based educational interventions in middle adolescent populations (15-17yrs) on human papillomavirus (HPV) vaccination uptake and perceptions/knowledge of HPV and its associated cancers: A systematic review. <i>Prev. Med.</i> 139: 106168	Wykl.	S
24	García-Perdomo H. A., Osorio J. C., Fernandez A. et al. (2019) The effectiveness of vaccination to prevent the papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. <i>Epidemiol. Infect.</i> 147: e156	Wi.	
25	Genovese C., La Fauci V., Trimarchi G. et al. (2019). HPV vaccine and neurological diseases: Systematic Review and Meta-Analysis of the literature. <i>Acta Med. Mediterranea</i> . 35: 2203	Wykl.	S
26	Gidengil C., Goetz M. B., Newberry S. et al. (2021). Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i> . 39(28): 3696-3716	Wykl.	S
27	Gobbo E. L., Hanson C., Abunnaja K. S. et al. (2023). Do peer-based education interventions effectively improve vaccination acceptance? a systematic review. <i>BMC Public Health</i> . 23(1): 1354	Wykl.	S
28	Guo J., Guo S., Dong S. (2023). Efficacy, immunogenicity and safety of HPV vaccination in Chinese population: A meta-analysis. <i>Front. Public Health</i> . 11: 1128717	Wykl.	P
29	Huang R., Gan R., Zhang D. et al. (2022). The comparative safety of human papillomavirus vaccines: A Bayesian network meta-analysis. <i>J. Med. Virol.</i> 94(2): 729-736	Wi.	

Lp.	Autorzy, Tytuł, Czasopismo	Status na podstawie pełnego tekstu	Powód wykluczenia (P, I, S)
30	Husein-EIAhmed H. (2020). Could the human papillomavirus vaccine prevent recurrence of ano-genital warts?: a systematic review and meta-analysis. Int. J. STD AIDS. 31(7): 606-612	Wykl.	I
31	Ilozumba O., Schmidt P., Ket J. C. et al. (2021). Can mHealth interventions contribute to increased HPV vaccination uptake? A systematic review. Prev. Med. Rep. 21: 101289	Wykl.	S
32	Jiang H. Y., Shi Y. D., Zhang X. et al. (2019). Human papillomavirus vaccination and the risk of autoimmune disorders: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 37(23): 3031-3039	Wykl.	S
33	Jørgensen L., Gøtzsche P. C., Jefferson T. (2020). Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports. Syst. Rev. 9(1): 43	Wykl.	I, S
34	Kechagias K. S., Kalliala I., Bowden S. J. et al. (2022). Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: Systematic review and meta-analysis. BMJ. 378: e070135	Wykl.	P, I
35	Kemin L., Mengpei Z., Jing Z. et al. (2023). Different dose series of human papillomavirus vaccine in young females: a pair-wise meta-analysis and network meta-analysis from randomized controlled trials. Front. Public Health. 11: 1152057	Wykl.	S
36	Khalil A. I., Zhang L., Muwonge R. et al. (2023). Efficacy and safety of therapeutic HPV vaccines to treat CIN 2/CIN 3 lesions: a systematic review and meta-analysis of phase II/III clinical trials. BMJ Open 13(10): e069616	Wykl.	I
37	Khuwaja S. S., Peck J. L. (2022). Increasing HPV Vaccination Rates Using Text Reminders: An Integrative Review of the Literature. J. Pediatr. Health Care. 36(4): 310-320	Wykl.	S
38	Kim J., Choe Y.J., Park J. et al. (2023). Comparative Effects of Bivalent, Quadrivalent, and Nonavalent Human Papillomavirus Vaccines in The Prevention of Genotype-Specific Infection: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Infect. Chemother.	Wł.	
39	Kostas D., Karampli E., Athanasakis K. (2019). Vaccination against HPV virus: a systematic review of economic evaluation studies for developed countries. Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. 19(2): 147-158	Wykl.	S
40	Kuroswa M., Sekinei M., Yamaguchi M. et al. (2022). Long-Term Effects of Human Papillomavirus Vaccination in Clinical Trials and Real-World Data: A Systematic Review. Vaccine. 10: 256	Wł.	
41	Leung S. O. A., Akinwunmi B., Elias K. M. et al. (2019). Educating healthcare providers to increase Human Papillomavirus (HPV) vaccination rates: A Qualitative Systematic Review. Vaccine X. 3: 100037	Wykl.	S
42	Levy M. S., Finch L., Lindsay K. A. et al. (2022). Human Papillomavirus Knowledge, Vaccine Uptake, and Educational Interventions in Health Professions Students: A Systematic Review. Obstet. Gynecol. 139(1): 91S-915	Wykl.	P
43	Lichter K., Krause D., Xu J., et al. (2020). Adjuvant human papillomavirus vaccine to reduce recurrent cervical dysplasia in unvaccinated women: a systematic review and meta-analysis. Obstet. Gynecol. 135(5): 1070-1083	Wykl.	P, I
44	Lin R., Jin H., Fu X. (2023). Comparative efficacy of human papillomavirus vaccines: systematic review and network meta-analysis. Expert. Rev. Vaccines. 22(1): 1168-1178	Wł.	

Lp.	Autorzy, Tytuł, Czasopismo	Status na podstawie pełnego tekstu	Powód wykluczenia (P, I, S)
45	Linertova R., Guirado-Fuentes C., Medina J.M. et al. (2021). Cost-effectiveness of extending the HPV vaccination to boys: a systematic review. Epidemiol. Community. Health. 75: 910-916	Wł.	
46	Macilwraith P., Malsem E., Dushyanthen S. (2023). The effectiveness of HPV vaccination on the incidence of oropharyngeal cancers in men: a review. Infect. Agent. Cancer. 18(1): 24	Wykl.	S
47	Mahumud R., Alam K., Keramat S.A. et al. (2020). Cost-effectiveness evaluations of the 9-Valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Evidence from a systematic review. PLoS One. 15(6): e0233499	Wł.	
48	Mavundza E. J., Iwu-Jaja C. J., Wiyeh A. B. et al. (2021). A systematic review of interventions to improve HPV vaccination coverage. Vaccines (Basel). 9(7): 687	Wł.	
49	Niccolai L. M., Johnson N. P., Torres A. et al. (2023). Messaging of different disease outcomes for human papillomavirus vaccination: a systematic review. J. Adolesc. Health. 72(3): 334-343	Wykl.	S
50	Nielsen K.J., Jakobse K.K., Jensen J.S. et al. (2022). The Effect of Prophylactic HPV Vaccines on Oral and Oropharyngeal HPV Infection-A Systematic Review. Viruses. 13(7): 1339	Wł.	
51	Oh N. L., Biddell C. B., Rhodes B. E. et al. (2021). Provider communication and HPV vaccine uptake: A meta-analysis and systematic review. Prev. Med. 148: 106554	Wł.	
52	Ortiz R. R., Smith A., Coyne-Beasley T. (2019). A systematic literature review to examine the potential for social media to impact HPV vaccine uptake and awareness, knowledge, and attitudes about HPV and HPV vaccination. Hum. Vaccin. Immunother. 15(7-8): 1465-1475	Wykl.	S
53	Ou L., Chen A. C. C., Amresh A. (2023). The Effectiveness of mHealth Interventions Targeting Parents and Youth in Human Papillomavirus Vaccination: Systematic Review. JMIR Pediat. Parent. 6(1): e47334	Wykl.	S
54	Ou L., Youngstedt S. D. (2022). The role of vaccination interventions to promote HPV vaccine uptake rates in a college-aged population: a systematic review. J. Cancer Educ. 37(2): 244-250	Wykl.	I, S
55	Ozawa S., Yemeke T. T., Mitgang E. et al. (2021). Systematic review of the costs for vaccinators to reach vaccination sites: Incremental costs of reaching hard-to-reach populations. Vaccine. 39(33): 4598-4610	Wykl.	P, S
56	Petráš M., Dvořák V., Lomozová D. et al. (2023). Timing of HPV vaccination as adjuvant treatment of CIN2+ recurrence in women undergoing surgical excision: a meta-analysis and meta-regression. Sex. Transm. Infect. 0: 1-10	Wykl.	P, I
57	Rani U., Darabaner E., Seserman M. et al. (2022). Public Education Interventions and Uptake of Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review. J. Public. Health. Manag. Pract. 28(1): E307-E315	Wł.	
58	Ren X., Hao Y., Wu B. et al. (2022). Efficacy of prophylactic human papillomavirus vaccines on cervical cancer among the Asian population: A meta-analysis. Front. Microbiol. 13: 1052324	Wykl.	P
59	Rodriguez A. M., Do T. Q. N., Goodman M. et al. (2019). Human papillomavirus vaccine interventions in the US: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Prev. Med. 56(4): 591-602	Wł.	
60	Rosado C., Fernandes Â. R., Rodrigues A. G. et al. (2023). Impact of Human Papillomavirus Vaccination on Male Disease: A Systematic Review. Vaccines (Basel). 11(6): 1083	Wykl.	S

Lp.	Autorzy, Tytuł, Czasopismo	Status na podstawie pełnego tekstu	Powód wykluczenia (P, I, S)
61	Rosenberg T., Philipsen B. B., Mehlum C. S. et al. (2019). Therapeutic use of the human papillomavirus vaccine on recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review and meta-analysis. <i>J. Infect. Dis.</i> 219(7): 1016-1025	Wykl.	S
62	Rosillon D., Willame C., Tavares Da Silva F. et al. (2020). Meta-analysis of the risk of autoimmune thyroiditis, Guillain-Barré syndrome, and inflammatory bowel disease following vaccination with AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine. <i>Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.</i> 29(9): 1159-1167	Wi.	
63	Sabeena S., Ravishankar N. (2021). Postvaccination prevalence of vaccine-Human Papillomavirus (vHPV) genotypes among the target population: A systematic review and meta-analysis. <i>J. Med. Virol.</i> 93(8): 4659-4667	Wi.	
64	Sackey M. E., Markey K., Grealish A. (2022). Healthcare professional's promotional strategies in improving Human papillomavirus (HPV) vaccination uptake in adolescents: A systematic review. <i>Vaccine.</i> 40(19): 2656-2666	Wykl.	S
65	Secor A. M., Driver M., Kharono B. et al. (2020). Immunogenicity of alternative dosing schedules for HPV vaccines among adolescent girls and young women: a systematic review and meta-analysis. <i>Vaccines (Basel).</i> 8(4): 618	Wykl.	S
66	Setiawan D., Nurulita N. A., Khoirunnisa S. M. et al. (2024). The clinical effectiveness of one-dose vaccination with an HPV vaccine: A meta-analysis of 902,368 vaccinated women. <i>PLoS One.</i> 19(1): e0290808	Wykl.	S
67	Tan J., Xiong Y. Q., He Q. et al. (2019). Peri-conceptional or pregnancy exposure of HPV vaccination and the risk of spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Pregnancy Childbirth.</i> 19(1): 1-10	Wykl.	P
68	Torella M., Marrapodi M. M., Ronsini C. et al. (2023). Risk of Premature Ovarian Insufficiency after Human Papilloma Virus Vaccination: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence. <i>Vaccines (Basel).</i> 11(1): 140	Wykl.	I
69	Tran P.T., Riaz M., Chen Z. et al. (2022). An Umbrella Review of the Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccines. <i>Clin. Drug. Investig.</i> 42(5): 377-390	Wi.	
70	Tsentemeidou A., Fyrmpas G., Stavrakas M. et al. (2021). Human papillomavirus vaccine to end oropharyngeal cancer. A systematic review and meta-analysis. <i>Sex. Transm. Dis.</i> 48(9): 700-707	Wykl.	I
71	Ventura C., Luís Â., Soares C. P. et al. (2022). The Effectiveness of Therapeutic Vaccines for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 3: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Vaccines (Basel).</i> 10(9): 1560	Wykl.	P, I
72	Villa A., Patton L. L., Giuliano A. R. et al. (2020). Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews. <i>J. Am. Dent. Assoc.</i> 151(4): 245-254	Wykl.	S
73	Wang A., Liu C., Wang Y. et al. (2020). Pregnancy outcomes after human papillomavirus vaccination in periconceptional period or during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. <i>Hum. Vaccin. Immunother.</i> 16(3): 581-589	Wykl.	P
74	Wang F., Wang D., Wang Y. et al. (2022). Population-based incidence of Guillain-Barré syndrome during mass immunization with viral vaccines: a pooled analysis. <i>Front. Immunol.</i> 13: 782198	Wykl.	I, S
75	Wang Y., Fekadu G., You J.H. (2023). Cost-Effectiveness Analyses of Digital Health Technology for Improving the Uptake of Vaccination Programs: Systematic Review. <i>J. Med. Internet. Res.</i> 25: e45493	Wi.	
76	Whitworth H. S., Gallagher K. E., Howard N. et al. (2020). Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to	Wykl.	S

Lp.	Autorzy, Tytuł, Czasopismo	Status na podstawie pełnego tekstu	Powód wykluczenia (P, I, S)
	no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence from clinical trials. <i>Vaccine</i> . 38(6): 1302-1314		
77	Xu L., Selk A., Garland S. M. et al. (2019). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent vulval and vaginal cancer and their precursors. <i>Expert Rev. Vaccines</i> . 18(11): 1157-1166	Wykl.	I, S
78	Yakely A. E., Avni-Singer L., Oliveira C. R. et al. (2019). Human papillomavirus vaccination and anogenital warts: a systematic review of impact and effectiveness in the United States. <i>Sex. Transm. Dis.</i> 46(4): 213-220	Wykl.	S
79	Yan X., Li H., Song B. et al. (2023). Association of periconceptional or pregnancy exposure of HPV vaccination and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. <i>Front. Pharmacol.</i> 14: 1181919	Wykl.	P
80	Yih W. K., Kulldorff M., Dashevsky I. et al. (2021). A broad safety assessment of the 9-valent human papillomavirus vaccine. <i>Am. J. Epidemiol.</i> 190(7): 1253-1259	Wykl.	S
81	Zhang J., Qin Z., Lou C. et al. (2021). The efficacy of vaccination to prevent human papilloma viruses infection at anal and oral: a systematic review and meta-analysis. <i>Public Health</i>. 196: 165-171	Wł.	

P – populacja; I – interwencja; S – metodyka