

# ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego Cervarix® w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu

Autorzy:

[Redacted author information]

Wersja 1.0

Kraków, kwiecień 2021 r.



**Pracownia HTA** Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42  
31-261 Kraków

e-mail: [biuro@pracowniaHTA.pl](mailto:biuro@pracowniaHTA.pl)

[www.pracowniaHTA.pl](http://www.pracowniaHTA.pl)

**Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:**

[Redacted text block containing names and contributions of authors]

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.  
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

**Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:**

GSK Services Sp. z o.o.  
ul. Rzymowskiego 53  
02-697 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

## Spis treści

1.	Wstęp.....	7
1.1.	Cel analizy .....	7
1.2.	Zakres analizy.....	7
2.	Problem zdrowotny .....	9
2.1.	Populacja docelowa .....	9
2.2.	Definicja i rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10 .....	9
2.3.	Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	13
2.3.1.	Rak szyjki macicy.....	13
2.3.2.	Rak sromu i rak pochwy.....	15
2.3.3.	Rak odbytu.....	18
2.4.	Rak szyjki macicy.....	20
2.4.1.	Etiologia i stopnie zaawansowania oraz historia naturalna choroby.....	20
2.4.2.	Rozpoznawanie i objawy kliniczne.....	23
2.4.3.	Leczenie .....	24
2.5.	Rak sromu .....	25
2.5.1.	Etiologia i stopnie zaawansowania oraz historia naturalna choroby.....	25
2.5.2.	Rozpoznawanie i objawy kliniczne.....	26
2.5.3.	Leczenie .....	26
2.6.	Rak pochwy .....	27
2.6.1.	Etiologia i stopnie zaawansowania oraz historia naturalna choroby.....	27
2.6.2.	Rozpoznawanie i objawy kliniczne.....	27
2.6.3.	Leczenie .....	28
2.7.	Rak odbytu .....	29
2.7.1.	Etiologia i stopnie zaawansowania oraz historia naturalna choroby.....	29
2.7.2.	Rozpoznawanie i objawy kliniczne.....	30
2.7.3.	Leczenie .....	32
2.8.	Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) .....	32
2.9.	Profilaktyka zakażeń HPV.....	34
3.	Oceniana interwencja i możliwe komparatory .....	37
3.1.	Szczepionki przeciwko HPV - Cervarix®, Gardasil® oraz Gardasil9® .....	37
3.2.	Skrining cytologiczny - istniejąca praktyka.....	46
4.	Aktualne zalecenia postępowania w ocenianym wskazaniu oraz szczepienia przeciwko HPV w Polsce i na świecie .....	47
4.1.	Wyniki wyszukiwania .....	47
4.2.	Zalecenia oraz aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko HPV w Polsce .....	49
4.3.	Zalecenia oraz aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko HPV w innych krajach .....	55

5.	Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA	
	odnośnie do stosowania szczepionek przeciwko HPV .....	66
5.1.	Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT).....	67
5.2.	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) .....	71
5.3.	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).....	71
5.4.	Haute Autorite de Sante (HAS) .....	72
6.	Wstępna analiza kliniczna.....	74
7.	Definiowanie problemu decyzyjnego (zakres planowanych analiz HTA)	
	wraz z uzasadnieniem wyboru komparatorów .....	78
7.1.	Populacja.....	78
7.2.	Interwencja .....	79
7.3.	Komparatory i uzasadnienie ich wyboru.....	79
7.4.	Punkty końcowe.....	81
7.5.	Rodzaj włączanych badań oraz metodyka analiz .....	82
8.	Bibliografia.....	84
9.	Spis tabel .....	90
10.	Spis rysunków .....	91

## Wykaz skrótów i akronimów

ACIP	Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych ( <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> )
ACS	Amerykańskie Stowarzyszenie Walki z Rakiem ( <i>American Cancer Society</i> )
ACSt/NACI	<i>Advisory Committee Statement/National Advisory Committee on Immunization</i>
AE	Zdarzenie/zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Event(s)</i> )
AGDoH	<i>Australian Government Department of Health</i>
AIN	Neoplazja śród nabłonkowa odbytu ( <i>Anal intraepithelial neoplasia</i> )
AIS	Gruzołakorak przedinwazyjny ( <i>Adenocarcinoma in situ</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ( <i>Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i> )
APD	Analiza problemu decyzyjnego ( <i>Decision problem analysis</i> )
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
ATAGI	<i>Australian Technical Advisory Group on Immunisation</i>
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji (AOTMiT)
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>
AWMSG	Walijska agencja HTA ( <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> )
CADTH	Kanadyjska agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
CDC	Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorobom ( <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
CIN	Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy ( <i>Cervical intraepithelial neoplasia</i> )
CPS	Kanadyjskie Towarzystwo Pediatryczne ( <i>Canadian Paediatric Society</i> )
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób ( <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
EUROGIN	<i>European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
FIGO	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów ( <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> )
HAS	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorite de Sante</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego ( <i>Human papillomavirus</i> )
hrHPV	Wirus HPV o wysokim potencjale onkogennym ( <i>high risk HPV</i> )
HSIL	Śród nabłonkowe zmiany dysplastyczne dużego stopnia ( <i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICO	<i>Catalan Institute of Oncology</i>
IPVS	<i>International Papillomavirus Society</i>
ISSVD	<i>International Society for the Study of Vulvar Disease</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to treat analysis</i> )
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów ( <i>National Cancer Register</i> )
LSIL	Śród nabłonkowe zmiany dysplastyczne małego stopnia ( <i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> )
MPL	Monofosforyl lipidu A ( <i>Monophosphoryl Lipid A</i> )
MZ	Minister Zdrowia ( <i>Ministry of Health</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia ( <i>National Health Fund</i> )
NICE	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny ( <i>National Institute of Public Health - National Institute of Hygiene</i> )
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
PBAC	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )

<b>PHARMAC</b>	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
<b>PICO</b>	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol Analysis</i> )
<b>PPZ</b>	Program Polityki Zdrowotnej ( <i>Health Policy Program</i> )
<b>PSO</b>	Program Szczepień Ochronnych ( <i>Immunization Programme</i> )
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>PTG</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
<b>PTGO</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
<b>PTH</b>	Polskie Towarzystwo Higieniczne
<b>PTIDiK</b>	Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej
<b>PTP</b>	Polskie Towarzystwo Pediatriczne
<b>RB</b>	Korzyść względna ( <i>Relative Benefit</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Bezwzględna różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie działanie niepożądane ( <i>Serious Adverse Event</i> )
<b>SCC</b>	Rak płaskonabłonkowy sromu ( <i>Squamous cell carcinoma</i> )
<b>SIGN</b>	Szkocka baza wytycznych klinicznych ( <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>TNM</b>	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu – Guz pierwotny, Węzeł chłonny, Przerzut odległy ( <i>Tumor, Node, Metastasis</i> )
<b>UE</b>	Unia Europejska ( <i>The European Union</i> )
<b>UICC</b>	<i>Union for International Cancer Control</i>
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych ( <i>The Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products</i> )
<b>VAIN</b>	Neoplazja śródnabłonkowa pochwy ( <i>Vaginal intraepithelial neoplasia</i> )
<b>VIN</b>	Neoplazja śródnabłonkowa sromu ( <i>Vulvar intraepithelial neoplasia</i> )
<b>VLP</b>	Cząstki wirusopodobne ( <i>Virus-Like Particles</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>WZW A</b>	Wirus zapalenia wątroby typu A ( <i>Hepatitis A Virus</i> )

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie badanej interwencji – Cervarix®, stosowanej w określonej sytuacji klinicznej.

Cervarix®, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18], zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL może być stosowana w profilaktyce 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).

Celem pracy jest również określenie aktualnego sposobu postępowania w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu oraz raka szyjki macicy i raka odbytu w Polsce i na świecie.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację analizy wchodzącej w skład raportu HTA opracowanego w Polsce dla szczepionki Cervarix® w 2013 roku. Raport ten został oceniony przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2013 roku (zlecenie nr 124/2013) [1].

## 1.2. Zakres analizy

Analiza problemu decyzyjnego (APD) stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu HTA [2] i obejmuje m.in.:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. opis interwencji i możliwych komparatorów/technologii opcjonalnych – opcji stosowanych w ocenianym wskazaniu,
3. przedstawienie aktualnych, polskich i zagranicznych, wytycznych i zaleceń postępowania w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu oraz raka szyjki macicy i raka odbytu,
4. przegląd rekomendacji i decyzji finansowych wybranych instytucji i agencji HTA w odniesieniu do stosowania szczepionek przeciwko HPV,
5. analizę obecnej sytuacji odnośnie do szczepień przeciwko HPV w Polsce i na świecie,
6. wstępną analizę kliniczną,

7. wybór opcji, z którymi należy porównać ocenianą interwencję (Cervarix®) w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem tego wyboru (uwzględniając zalecenia odnośnie do wyboru komparatorów zawarte w wytycznych AOTMiT z 2016 r. [2] oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy [83], zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [92]),
8. proponowany kierunek i zakres oraz metodykę analiz wchodzących w skład raportu HTA (w tym zasady wyboru danych i informacji zawartych w raporcie HTA) dla ocenianej interwencji (Cervarix®).



## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla szczepionki Cervarix<sup>®</sup>, zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w ChPL tego produktu leczniczego, stanowią osoby od ukończenia 9 roku życia, u których szczepionka Cervarix<sup>®</sup> może być stosowana w profilaktyce 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 HPV.

Uwzględniając zapisy „Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030”, w której wskazano, że wprowadzenie w Polsce szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) będzie realizowane etapowo i od 2021 r. planuje się rozpocząć proces szczepień przeciwko HPV dziewcząt w wieku dojrzewania (rozpoczęcie procesu szczepień przeciwko HPV chłopców w wieku dojrzewania planowane jest od 2026 r.), populację docelową w niniejszej analizie stanowią dziewczęta w wieku dojrzewania, u których mogą wystąpić w przyszłości zmiany przednowotworowe narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) lub rak szyjki macicy i rak odbytu związane przyczynowo z określonymi onkogennymi typami HPV. Liczebność populacji docelowej zbliżona jest do wielkości kohorty dziewcząt obecnie w wieku dojrzewania w Polsce.

### 2.2. Definicja i rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10

**Rak szyjki macicy** (ang. *cervical cancer*) to pierwotny nowotwór złośliwy szyjki macicy. Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy, znacznie rzadziej występuje rak gruczołowy. Raka szyjki macicy (kod zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C53) poprzedza stan zwany śródnabłonkową (wewnątrz-nabłonkową) neoplazją szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN) [52].

**Rak sromu** (ang. *vulvar cancer*) to nowotwór złośliwy najczęściej pochodzenia nabłonkowego (w 90% przypadków to rak płaskonabłonkowy). Pierwotnego raka sromu (kod zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C51) poprzedza neoplazja śródnabłonkowa sromu (ang. *vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN) [52].

**Rak pochwy** (ang. *vaginal cancer*) to nowotwór złośliwy, który również najczęściej występuje w postaci raka płaskonabłonkowego. Raka pochwy (kod zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C52) poprzedza neoplazja śródnabłonkowa pochwy (ang. *vaginal intraepithelial neoplasia*, VAIN) [52].

**Rak odbytu** (ang. *anal cancer*) to natomiast nowotwór złośliwy wywodzący się z odbytu, także najczęściej typu raka płaskonabłonkowego (kod zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C21) [53].

W tabeli poniżej zestawiono kody rozpoznania zgodnie z klasyfikacją ICD-10 dla ocenianego w analizie problemu zdrowotnego. Należy wskazać, że wiele nowotworów *in situ* uważa się za będące w stadium zmian morfologicznych pomiędzy dysplazją i nowotworem inwazyjnym. Na przykład w przypadku neoplazji śródnabłonkowej szyjki macicy (CIN) wyróżnia się trzy stopnie, z których trzeci (CIN III) obejmuje zarówno nasiloną dysplazję, jak również raka *in situ*. Podobny system określania stopnia zmian morfologicznych stosuje się również w odniesieniu do innych narządów, takich jak srom oraz pochwa [43, 60] (Tabela 1).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 – zmiany przednowotworowe narządów płciowych (szyjki macicy, sromu, pochwy) i odbytu oraz rak szyjki macicy i rak odbytu [43, 60]

Kod ICD-10	Opis
<b>Odbyt</b>	
<b>C21</b>	<b>Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (<i>Malignant neoplasm of anus and anal canal</i>)</b>
C21.0	Odbyt, umiejscowienie nieokreślone ( <i>Anus, unspecified</i> )
C21.1	Kanał odbytu ( <i>Anal canal</i> )
C21.2	Strefa kloakogenna ( <i>Cloacogenic zone</i> )
C21.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie odbytnicy, odbytu i kanału odbytu ( <i>Overlapping lesion of rectum, anus and anal canal</i> )
<b>D01</b>	<b>Rak <i>in situ</i> innych i nieokreślonych części narządów układu pokarmowego (<i>Carcinoma in situ of other and unspecified digestive organs</i>)</b>
D01.3	Rak <i>in situ</i> odbytu i kanału odbytu ( <i>Carcinoma in situ of anus and anal canal</i> )
<b>Szyjka macicy</b>	
<b>C53</b>	<b>Nowotwór złośliwy szyjki macicy (<i>Malignant neoplasm of cervix uteri</i>)</b>
C53.0	Błona śluzowa kanału szyjki macicy ( <i>Endocervix</i> )
C53.1	Błona śluzowa zewnętrznej powierzchni szyjki macicy ( <i>Exocervix</i> )
C53.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie szyjki macicy ( <i>Overlapping lesion of cervix uteri</i> )
C53.9	Szyjka macicy, umiejscowienie nieokreślone ( <i>Cervix uteri, unspecified</i> )
<b>D06</b>	<b>Rak <i>in situ</i> szyjki macicy (<i>Carcinoma in situ of cervix uteri</i>)</b> Obejmuje: Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy [CIN] stopnia III z lub bez informacji o nasilonej dysplazji ( <i>Cervical intraepithelial neoplasia [CIN], grade III, with or without mention of severe dysplasia</i> )
D06.0	Błona śluzowa kanału szyjki macicy ( <i>Endocervix</i> )
D06.1	Błona śluzowa zewnętrznej powierzchni szyjki macicy ( <i>Exocervix</i> )
D06.7	Inna część szyjki macicy ( <i>Other parts of cervix</i> )
D06.9	Szyjka macicy, umiejscowienie nieokreślone ( <i>Cervix, unspecified</i> )
<b>N87</b>	<b>Dysplazja szyjki macicy (<i>Dysplasia of cervix uteri</i>)</b>
N87.0	Łagodna dysplazja szyjkowa ( <i>Mild cervical dysplasia</i> ) Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy [CIN] stopnia I ( <i>Cervical intraepithelial neoplasia [CIN], grade I Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)</i> )
N87.1	Umiarkowana dysplazja szyjki macicy ( <i>Moderate cervical dysplasia</i> ) Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy [CIN] stopnia II ( <i>Cervical intraepithelial neoplasia [CIN], grade II</i> )
N87.2	Ciężka dysplazja szyjki macicy, niesklasyfikowana gdzie indziej ( <i>Severe cervical dysplasia, not elsewhere classified</i> )
N87.9	Dysplazja szyjki macicy, nieokreślona ( <i>Dysplasia of cervix uteri, unspecified</i> )

Kod ICD-10	Opis
<b>Srom</b>	
<b>C51</b>	<b>Nowotwór złośliwy sromu (<i>Malignant neoplasm of vulva</i>)</b>
C51.0	Warga sromowa większa ( <i>Labium majus</i> )
C51.1	Warga sromowa mniejsza ( <i>Labium minus</i> )
C51.2	Łechtaczka ( <i>Clitoris</i> )
C51.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie sromu ( <i>Overlapping lesion of vulva</i> )
C51.9	Srom, umiejscowienie nieokreślone ( <i>Vulva, unspecified</i> )
<b>D07</b>	<b>Rak <i>in situ</i> innych i nieokreślonych narządów płciowych (<i>Carcinoma in situ of other and unspecified genital organs</i>)</b>
D07.1	Rak <i>in situ</i> sromu ( <i>Carcinoma in situ of vulva</i> ) Obejmuje: Śródnabłonkowa neoplazja sromu [VIN] stopnia III z lub bez informacji o nasilonej dysplazji ( <i>Vulvar intraepithelial neoplasia [VIN], grade III, with or without mention of severe dysplasia</i> )
<b>N90</b>	<b>Inne niezapalne choroby sromu i krocza (<i>Other noninflammatory disorders of vulva and perineum</i>)</b>
N90.0	Łagodna dysplazja sromu ( <i>Mild vulvar dysplasia</i> ) Śródnabłonkowa neoplazja sromu [VIN] stopnia I ( <i>Vulvar intraepithelial neoplasia [VIN], grade I</i> )
N90.1	Umiarkowana dysplazja sromu ( <i>Moderate vulvar dysplasia</i> ) Śródnabłonkowa neoplazja sromu [VIN] stopnia II ( <i>Vulvar intraepithelial neoplasia [VIN], grade II</i> )
N90.2	Ciężka dysplazja sromu, niesklasyfikowana gdzie indziej ( <i>Severe vulvar dysplasia, not elsewhere classified</i> )
N90.3	Dysplazja sromu, nieokreślona ( <i>Dysplasia of vulva, unspecified</i> )
<b>Pochwa</b>	
<b>C52</b>	<b>Nowotwór złośliwy pochwy (<i>Malignant neoplasm of vagina</i>)</b>
<b>D07</b>	<b>Rak <i>in situ</i> innych i nieokreślonych narządów płciowych (<i>Carcinoma in situ of other and unspecified genital organs</i>)</b>
D07.2	Rak <i>in situ</i> pochwy ( <i>Carcinoma in situ of vagina</i> ) Obejmuje: Śródnabłonkowa neoplazja pochwy [VAIN] stopnia III z lub bez informacji o nasilonej dysplazji ( <i>Vaginal intraepithelial neoplasia [VAIN], grade III, with or without mention of severe dysplasia</i> )
<b>N89</b>	<b>Inne niezapalne choroby pochwy (<i>Other noninflammatory disorders of vagina</i>)</b>
N89.0	Łagodna dysplazja pochwowa ( <i>Mild vaginal dysplasia</i> ) Śródnabłonkowa neoplazja pochwy [VAIN] stopnia I ( <i>Vaginal intraepithelial neoplasia [VAIN], grade I</i> )
N89.1	Umiarkowana dysplazja pochwowa ( <i>Moderate vaginal dysplasia</i> ) Śródnabłonkowa neoplazja pochwy [VAIN] stopnia II ( <i>Vaginal intraepithelial neoplasia [VAIN], grade II</i> )
N89.2	Ciężka dysplazja pochwowa, niesklasyfikowana gdzie indziej ( <i>Severe vaginal dysplasia, not elsewhere classified</i> )
N89.3	Dysplazja pochwy, nieokreślona ( <i>Dysplasia of vagina, unspecified</i> )
<b>Kłykciny kończyste / brodawki płciowe</b>	
<b>A63</b>	<b>Inne choroby przenoszone głównie drogą płciową, niesklasyfikowane gdzie indziej (<i>Other predominantly sexually transmitted diseases, not elsewhere classified</i>)</b>
A63.0	Kłykciny kończyste ( <i>Anogenital (venereal) warts</i> )

## 2.3. Epidemiologia i obciążenie chorobą

### 2.3.1. Rak szyjki macicy

Pod względem zachorowalności na raka szyjki macicy Polska zajmuje średnią pozycję wśród innych krajów na świecie. Współczynniki zachorowalności i umieralności na nowotwór złośliwy szyjki macicy w Polsce od lat 80. XX wieku obniżają się. Jednocześnie Polska należy do krajów o jednym z najniższych odsetków 5-letnich przeżyć względnych w raku szyjki macicy, co świadczy o stosunkowo niskim wskaźniku wyleczalności [52].

Na podstawie danych Centrum Onkologii (Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN) w 2017 roku w Polsce na nowotwór złośliwy szyjki macicy oraz raka *in situ* szyjki macicy zachorowały odpowiednio 2 502 oraz 752 kobiety (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił odpowiednio 7,7 oraz 3,2/100 000), co stanowiło blisko 4% zachorowań na wszystkie choroby nowotworowe u kobiet (w roku 2017 więcej przypadków zachorowań u kobiet obserwowano tylko w odniesieniu do nowotworów złośliwych sutka, oskrzela i płuca, skóry, jelita grubego, trzonu macicy, tarczycy oraz jajnika). Najwięcej zachorowań na nowotwór złośliwy szyjki macicy odnotowuje się u kobiet w wieku 55-69 lat (raka *in situ* szyjki macicy diagnozuje się natomiast najczęściej u kobiet w wieku 30-39 lat) [50].

W 2017 roku z powodu choroby nowotworowej szyjki macicy zmarło w Polsce 1 609 kobiet (współczynnik standaryzowany wynosił 4,2/100 000). Nowotwór złośliwy szyjki macicy jest ósmą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce (po nowotworze złośliwym oskrzela i płuca, sutka, jelita grubego, jajnika, trzustki, trzonu macicy oraz żołądka) (Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4) [50]. W Polsce w latach 1990-2016 obserwuje się spadek śmiertelności z powodu raka szyjki macicy. W populacji ogólnej kobiet wskaźnik śmiertelności w 1990 roku wynosił 7,7 na 100 tys. i zmniejszył się do 4,1 na 100 tys. w roku 2016. Spadek wskaźników śmiertelności obserwuje się we wszystkich grupach wiekowych [41]

Według statystyk i oszacowań *ICO/IARC Catalan Institute of Oncology/International Agency for Research on Cancer*, które prowadzi *HPV Information Centre on HPV and Cancer* (oszacowania na podstawie publikowanych przeglądów systematycznych i metaanaliz oraz oficjalnych raportów WHO, Banku Światowego, IARC Globocan 2012 oraz *Cancer Incidence in Five Continents*), w Polsce (dane dla 2018 r.) nowotwór złośliwy szyjki macicy jest diagnozowany każdego roku u 3 220 kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 9,4/100 000, natomiast surowy współczynnik zachorowalności wynosi 16,3/100 000), a liczba zgonów wynosi 1 947 rocznie (standaryzowany współczynnik dla zgonów wynosi 4,9/100 000). Szacuje się, że za 88,1% inwazyjnych raków szyjki macicy odpowiada zakażenie wirusem HPV typu 16 lub 18 [42].

(szczegółowe dane *ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer* dotyczące zachorowań na raka szyjki macicy wywołanych zakażeniem poszczególnymi typami wirusa HPV przedstawiono w Analizie Ekonomicznej stanowiącej element raportu HTA dla produktu leczniczego Cervarix®).

W badaniu przeprowadzonym w Polsce w latach 2003-2008, DNA HPV wykryto w 96,1% zmian śród nabłonkowych szyjki macicy dużego stopnia oraz w 91,2% inwazyjnego raka szyjki macicy. Najczęstszymi genotypami stwierdzanymi w HPV-pozytywnych tkankach CIN dużego stopnia były HPV-16 (62,8%), HPV-33 (7,8%), HPV-31 (6,6%), HPV-52 (3,7%), HPV-45 (2,6%) i HPV-58 (2,6%). W HPV-pozytywnych tkankach inwazyjnego raka szyjki macicy wśród najczęściej występujących genotypów wirusa stwierdzono natomiast HPV-16 (72,1%), HPV-18 (10,8%), HPV-33 (5,7%), HPV-45 (3,4%) i HPV-31 (1,7%). Uzyskane wyniki wskazują, iż w Polsce genotypy HPV-16 i HPV-18 są odpowiedzialne za ponad 80% zachorowań na raka szyjki macicy, którym można by zapobiec, stosując populacyjne szczepienia przeciwko HPV w populacji polskich nastolatek [43].

**Tabela 2. Zachorowania i zgony – nowotwór złośliwy szyjki macicy (kod ICD-10: C53) [50]**

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Liczba nowych przypadków	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)	Liczba zgonów	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)
1999	3565	17,9	13,3	1859	9,4	6,4
2000	3777	19,0	13,8	1987	10,0	6,8
2001	3604	18,1	13,2	1826	9,2	6,0
2002	3610	18,3	13,2	1855	9,4	6,2
2003	3439	17,5	12,3	1825	9,3	6,0
2004	3345	17,0	11,9	1819	9,2	5,9
2005	3263	16,6	11,5	1796	9,1	5,7
2006	3226	16,4	11,3	1824	9,3	5,6
2007	3431	17,4	11,8	1907	9,7	5,9
2008	3270	16,6	11,3	1745	8,9	5,3
2009	3102	15,7	10,5	1748	8,9	5,3
2010	3078	15,5	10,3	1735	8,7	5,1
2011	2968	14,9	9,8	1656	8,3	4,8
2012	2783	14,0	8,9	1669	8,4	4,8
2013	2909	14,6	9,3	1669	8,4	4,6
2014	2807	14,1	8,8	1628	8,2	4,5
2015	2723	13,7	8,5	1585	8,0	4,2
2016	2622	13,2	8,1	1570	7,9	4,1
2017	2502	12,6	7,7	1609	8,1	4,2

**Tabela 3. Zachorowania i zgony – rak *in situ* szyjki macicy (kod ICD-10: D06) [50]**

Rok	Zachorowania	Zgony
-----	--------------	-------

	Liczba nowych przypadków	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)	Liczba zgonów	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)
1999	183	0,9	0,8	2	0,0	0,0
2000	197	1,0	0,8	0	0,0	0,0
2001	300	1,5	1,2	0	0,0	0,0
2002	376	1,9	1,6	0	0,0	0,0
2003	405	2,1	1,7	0	0,0	0,0
2004	403	2,0	1,7	0	0,0	0,0
2005	485	2,5	2,0	0	0,0	0,0
2006	417	2,1	1,8	0	0,0	0,0
2007	626	3,2	2,6	0	0,0	0,0
2008	700	3,6	3,0	0	0,0	0,0
2009	838	4,2	3,5	0	0,0	0,0
2010	775	3,9	3,2	0	0,0	0,0
2011	773	3,9	3,2	0	0,0	0,0
2012	791	4,0	3,3	0	0,0	0,0
2013	755	3,8	3,1	3	0,0	0,0
2014	642	3,2	2,6	0	0,0	0,0
2015	722	3,6	3,0	0	0,0	0,0
2016	593	3,0	2,5	0	0,0	0,0
2017	752	3,8	3,2	0	0,0	0,0

Tabela 4. Liczba zachorowań w 2017 r. w grupach wiekowych – kody ICD-10: C53 oraz D06 [50]

Kod ICD-10	Wiek (w latach):																
	0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Razem
C53	0	0	7	30	102	139	178	208	231	335	394	354	204	140	100	80	2502
D06	0	2	28	113	176	150	91	67	35	25	24	20	8	6	4	3	752

### 2.3.2. Rak sromu i rak pochwy

Rak sromu występuje stosunkowo rzadko, natomiast rak pochwy bardzo rzadko [52].

Na podstawie danych Centrum Onkologii (Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN) w 2017 roku w Polsce na nowotwór złośliwy sromu oraz pochwy zachorowało odpowiednio 539 oraz 106 kobiet (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił odpowiednio 1,1 oraz 0,3/100 000). W okresie lat 1999-2017 obserwuje się wzrost liczby zachorowań na nowotwór złośliwy sromu, natomiast liczba zachorowań na nowotwór złośliwy pochwy utrzymuje się na względnie stałym poziomie. Rak sromu oraz rak pochwy występuje najczęściej u kobiet po 55. roku życia [50].

W 2017 roku z powodu choroby nowotworowej sromu i pochwy zmarło w Polsce odpowiednio 315 i 56 kobiet (współczynnik standaryzowany wynosił 0,6 i 0,1 /100 000). Rak *in situ* sromu i rak *in situ* pochwy diagnozowany jest w Polsce rzadko (brak danych w podziale na rozpoznania D07.1 - rak *in situ* sromu oraz D07.2 – rak *in situ* pochwy, natomiast w 2017 r. rozpoznanie D07 - rak *in situ* innych i nieokreślonych narządów płciowych postawiono w przypadku 97 kobiet) (Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8) [50].

Według statystyk i oszacowań *ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer* w Polsce surowy współczynnik zachorowalności na nowotwór złośliwy sromu oraz nowotwór złośliwy pochwy wynosi odpowiednio 2,1-2,8/100 000 oraz 0,2-0,5/100 000 [42].

**Tabela 5. Zachorowania i zgony – nowotwór złośliwy sromu (kod ICD-10: C51) [50]**

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Liczba nowych przypadków	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)	Liczba zgonów	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)
1999	378	1,9	1,1	212	1,1	0,5
2000	406	2,0	1,2	195	1,0	0,5
2001	420	2,1	1,2	207	1,0	0,5
2002	407	2,1	1,1	203	1,0	0,5
2003	408	2,1	1,1	213	1,1	0,5
2004	382	1,9	1,0	194	1,0	0,4
2005	406	2,1	1,0	169	0,9	0,4
2006	419	2,1	1,1	186	0,9	0,4
2007	439	2,2	1,1	280	1,4	0,6
2008	414	2,1	1,0	265	1,3	0,6
2009	436	2,2	1,0	232	1,2	0,5
2010	491	2,5	1,1	273	1,4	0,6
2011	463	2,3	1,1	270	1,4	0,5
2012	489	2,5	1,1	273	1,4	0,5
2013	490	2,5	1,1	303	1,5	0,6
2014	515	2,6	1,1	267	1,3	0,5
2015	581	2,9	1,3	315	1,6	0,6
2016	498	2,5	1,1	326	1,6	0,6
2017	539	2,7	1,1	315	1,6	0,6

**Tabela 6. Zachorowania i zgony – nowotwór złośliwy pochwy (kod ICD-10: C52) [50]**

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Liczba nowych przypadków	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)	Liczba zgonów	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)



Rok	Zachorowania			Zgony		
	Liczba nowych przypadków	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)	Liczba zgonów	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)
1999	85	0,4	0,2	67	0,3	0,2
2000	89	0,4	0,3	66	0,3	0,2
2001	102	0,5	0,3	73	0,4	0,2
2002	84	0,4	0,2	48	0,2	0,1
2003	111	0,6	0,3	61	0,3	0,2
2004	103	0,5	0,3	80	0,4	0,2
2005	95	0,5	0,3	92	0,5	0,2
2006	87	0,4	0,2	67	0,3	0,2
2007	95	0,5	0,3	81	0,4	0,2
2008	84	0,4	0,2	55	0,3	0,1
2009	85	0,4	0,2	53	0,3	0,1
2010	83	0,4	0,2	45	0,2	0,1
2011	101	0,5	0,3	44	0,2	0,1
2012	84	0,4	0,2	57	0,3	0,1
2013	136	0,7	0,3	63	0,3	0,1
2014	107	0,5	0,2	42	0,2	0,1
2015	104	0,5	0,2	65	0,3	0,1
2016	106	0,5	0,2	64	0,3	0,1
2017	106	0,5	0,3	56	0,3	0,1

Tabela 7. Zachorowania i zgony – rak *in situ* innych i nieokreślonych narządów płciowych (kod ICD-10: D07) [50]

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Liczba nowych przypadków	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)	Liczba zgonów	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)
1999	14	0,07	0,05	1	0,01	0,0
2000	19	0,1	0,1	-	-	-
2001	21	0,1	0,1	-	-	-
2002	27	0,1	0,1	-	-	-
2003	32	0,1	0,1	-	-	-
2004	39	0,2	0,1	-	-	-
2005	48	0,2	0,2	-	-	-
2006	38	0,2	0,1	-	-	-
2007	43	0,2	0,1	-	-	-
2008	40	0,2	0,1	-	-	-
2009	59	0,3	0,2	-	-	-
2010	50	0,2	0,2	-	-	-
2011	62	0,3	0,2	-	-	-

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Liczba nowych przypadków	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)	Liczba zgonów	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)
2012	64	0,3	0,2	-	-	-
2013	54	0,3	0,1	0	0,0	0,0
2014	56	0,3	0,2	-	-	-
2015	84	0,4	0,2	0	0,0	0,0
2016	79	0,4	0,2	0	0,0	0,0
2017	97	0,5	0,3	0	0,0	0,0

Tabela 8. Liczba zachorowań w 2017 r. w grupach wiekowych – kody ICD-10: C51, C52, D07 [50]

Kod ICD-10	Wiek (w latach):																
	0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Razem
C51	0	0	0	0	2	7	3	9	25	37	50	79	76	81	84	86	539
C52	2	0	0	1	0	1	3	4	4	9	13	28	12	12	9	8	106
D07	0	0	0	3	5	4	7	13	10	12	3	14	11	8	3	4	97

### 2.3.3. Rak odbytu

Rak kanału i brzegu odbytu występuje rzadko. Częściej chorują kobiety niż mężczyźni, a wiek zachorowania to zwykle 60-65 lat [53].

Na podstawie danych Centrum Onkologii (Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN) w roku 2017 w Polsce na nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu zachorowało 186 kobiet (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił 0,5/100 000), co stanowiło około 0,23% zachorowań na wszystkie choroby nowotworowe u kobiet [50].

W 2017 roku z powodu choroby nowotworowej odbytu i kanału odbytu zmarło w Polsce 125 kobiet (współczynnik standaryzowany wynosił 0,3/100 000). Rak *in situ* odbytu i kanału odbytu diagnozowany jest w Polsce bardzo rzadko (brak danych dla rozpoznania D01.3 - rak *in situ* odbytu i kanału odbytu, natomiast w 2017 r. rozpoznanie D01 - rak *in situ* innych i nieokreślonych części narządów układu pokarmowego postawiono w przypadku 64 kobiet) (Tabela 9, Tabela 10, Tabela 11) [50].

Według statystyk i oszacowań *ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer* w Polsce surowy współczynnik zachorowalności na nowotwór złośliwy odbytu u kobiet wynosi 06-1,1/100 000 [42].

Tabela 9. Zachorowania i zgony – nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (kod ICD-10: C21) u kobiet [50]

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Liczba nowych przypadków	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)	Liczba zgonów	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)
1999	374	1,9	1,1	357	1,8	0,9

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Liczba nowych przypadków	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)	Liczba zgonów	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)
2000	256	1,3	0,7	390	2,0	1,0
2001	210	1,1	0,6	380	1,9	1,0
2002	171	0,9	0,5	381	1,9	1,0
2003	176	0,9	0,5	380	1,9	0,9
2004	176	0,9	0,5	335	1,7	0,8
2005	158	0,8	0,4	303	1,5	0,7
2006	171	0,9	0,4	311	1,6	0,7
2007	197	1,0	0,5	267	1,4	0,6
2008	148	0,8	0,4	200	1,0	0,5
2009	164	0,8	0,4	161	0,8	0,4
2010	160	0,8	0,4	149	0,7	0,3
2011	141	0,7	0,4	126	0,6	0,3
2012	165	0,8	0,4	140	0,7	0,3
2013	183	0,9	0,5	125	0,6	0,3
2014	201	1,0	0,5	122	0,6	0,3
2015	228	1,2	0,6	134	0,7	0,3
2016	181	0,9	0,5	146	0,7	0,3
2017	186	0,9	0,5	125	0,6	0,3

Tabela 10. Zachorowania i zgony – raki in situ innych i nieokreślonych części narządów trawiennych (kod ICD-10: D01) u kobiet [50]

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Liczba nowych przypadków	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)	Liczba zgonów	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)
1999	2	0,01	0,01	-	-	-
2000	1	0,01	0,00			
2001	4	0,02	0,02	2	0,01	0,00
2002	6	0,03	0,02	1	0,01	0,00
2003	12	0,1	0,04	1	0,01	0,00
2004	12	0,1	0,04	-	-	-
2005	11	0,1	0,03	-	-	-
2006	12	0,1	0,05	-	-	-
2007	11	0,1	0,03	1	0,01	0,00
2008	16	0,1	0,04	-	-	-
2009	16	0,1	0,05	-	-	-
2010	15	0,1	0,04	-	-	-
2011	16	0,1	0,04	-	-	-
2012	22	0,1	0,1	-	-	-

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Liczba nowych przypadków	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)	Liczba zgonów	Współczynnik surowy (/100 tys.)	Współczynnik standaryzowany (/100 tys.)
2013	13	0,1	0,03	0	0,0	0,0
2014	17	0,1	0,1	-	-	-
2015	36	0,2	0,1	0	0,0	0,0
2016	58	0,3	0,2	1	0,01	0,00
2017	64	0,3	0,2	0	0,0	0,0

Tabela 11. Liczba zachorowań w 2017 r. w grupach wiekowych u kobiet – kody ICD-10: C21 oraz D01 [50]

Kod ICD-10	Wiek (w latach):																
	0-14	15-19	20-14	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Razem
C21	0	0	0	1	1	1	7	8	8	23	30	32	25	21	16	13	186
D01	0	0	0	0	2	1	3	2	4	7	10	15	1	8	5	6	64

## 2.4. Rak szyjki macicy

### 2.4.1. Etiologia i stopnie zaawansowania oraz historia naturalna choroby

W etiologii raka szyjki macicy najważniejszą rolę odgrywa zakażenie HPV (wirus ten jest wykrywany w niemal wszystkich przypadkach raka szyjki macicy). Częstość zakażeń HPV w krajach o wysokiej zachorowalności na raka szyjki macicy mieści się w granicach 10–20%, a w krajach o niskiej zachorowalności wynosi 5-10%. Głównym typem onkogennym wirusa HPV jest typ HPV-16 (53% przypadków raka i nabłonkowej neoplazji — CIN1-CIN3). Drugim pod względem częstości wirusem onkogennym jest typ 18 (15% przypadków) [52]. Tak jak wskazano wcześniej, zgodnie z najnowszymi danymi *ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer* w 2018 r. w Polsce szacuje się, że za około 88% inwazyjnych raków szyjki macicy odpowiada zakażenie wirusem HPV typu 16 lub 18 [42].

Wśród czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy wyróżnia się główne i prawdopodobne (Tabela 12) [52].

Tabela 12. Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy [52]

Czynniki główne	Czynniki prawdopodobne
-----------------	------------------------

Czynniki główne	Czynniki prawdopodobne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenie HPV</li> <li>• wczesne rozpoczęcie życia seksualnego</li> <li>• duża liczba partnerów seksualnych</li> <li>• duża liczba porodów</li> <li>• palenie tytoniu</li> <li>• niski status socjoekonomiczny</li> <li>• stwierdzona wcześniej patologia w badaniu cytologicznym</li> <li>• partnerzy podwyższonego ryzyka (niemonogamiczni, z infekcją HPV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wieloletnie stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych</li> <li>• niewłaściwa dieta (np. brak witaminy C)</li> <li>• zakażenie wirusem HIV</li> <li>• stany zapalne narządu płciowego przenoszone drogą płciową, inne niż HPV (np. chlamydia, rzeźisstek, wirus opryszczki HSV-2)</li> <li>• stany obniżonej odporności — zakażenie wirusem HIV, immunosupresja w związku z przeszczepieniem narządu</li> </ul>

Rak szyjki macicy rozwija się nawet przez kilkadziesiąt lat. Zmiany nowotworowe poprzedza stan przedrakowy – śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (*cervical intraepithelial neoplasia* - CIN). Wyróżnia się trzy stopnie zaawansowania zmiany przedrakowej:

- CIN1 – dysplazja małego stopnia (komórki dysplastyczne zlokalizowane w dolnej 1/3 warstwy nabłonka),
- CIN2 – dysplazja średniego stopnia (komórki dysplastyczne zlokalizowane w dolnych 2/3 warstwy nabłonka),
- CIN3 – dysplazja dużego stopnia (zajęta cała grubość nabłonka) (w najnowszej klasyfikacji CIN3 uważany jest za raka przedinwazyjnego – *carcinoma in situ*) (Tabela 13).

Chociaż obserwuje się samoistną regresję CIN (im wyższy stopień zaawansowania CIN, tym rzadziej występuje regresja), naturalną drogą ewolucji śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy jest przekształcenie się w raka przedinwazyjnego, a następnie raka inwazyjnego szyjki macicy (ryzyko progresji wzrasta wraz ze stopniem CIN).

Stopnie klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy określiła w 1994 roku Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*; FIGO).

Poniżej (Tabela 13) przedstawiono zrewidowaną przez FIGO w 2009 roku klasyfikację zaawansowania raka szyjki macicy [52].

**Tabela 13. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka szyjki macicy według FIGO z 2009 roku [52]**

Stopień	Charakterystyka
0	Rak przedinwazyjny ( <i>carcinoma in situ</i> )
I	Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy
IA	Rak mikroinwazyjny, rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo na podstawie materiału obejmującego całą zmianę nowotworową
IA1	Głębokość naciekania podścieliska $\leq 3$ mm od błony podstawnej i średnica zmiany $\leq 7$ mm

Stopień	Charakterystyka
IA2	Głębokość naciekania podścieliska $\leq 5$ mm od błony podstawnej i średnica zmiany $\leq 7$ mm
IB	Wszystkie przypadki zmian większych niż określone w stopniu IA2, widocznych klinicznie lub nie
IB1	Klinicznie widoczna zmiana $\leq 4$ cm
IB2	Klinicznie widoczna zmiana $>4$ cm
<b>II</b>	<b>Rak przechodzi poza szyjkę macicy bez dochodzenia do ścian miednicy, ale nacieka pochwą jedynie w górnych 2/3 długości</b>
IIA	Naciek przechodzi na sklepienie i/lub pochwę, ale nie przekracza 2/3 górnej części i nie nacieka przymacicz
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana $\leq 4$ cm
IIA2	Klinicznie widoczna zmiana $>4$ cm
IIB	Nacieki przymacicz niedochodzące do kości miednicy (bez lub z naciekiem pochwy)
<b>III</b>	<b>Rak dochodzi do ścian miednicy (w badaniu przez odbytnicę nie stwierdza się wolnej przestrzeni między naciekiem a kością miednicy), naciek pochwy obejmuje dolną 1/3 długości, wszystkie przypadki wodonercza lub nieczynnej nerki (bez względu na rozległość procesu nowotworowego, stwierdzonego w badaniu zestawionym) zalicza się również do stopnia III zaawansowania raka</b>
IIIA	Rak nacieka 1/3 dolną pochwy, w przymaciczach nie stwierdza się nacieków do kości
IIIB	Nacieki w przymaciczach do kości, obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
<b>IV</b>	<b>Przejście raka poza obszar miednicy mniejszej lub zajęcie śluzówki pęcherza moczowego bądź odbytnicy</b>
IVA	Naciekanie sąsiednich narządów
IVB	Przerzuty odległe

Tak jak wskazano powyżej, raka szyjki macicy poprzedza śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy. W procesie kancerogenezy raka szyjki macicy wyróżnia się kilka podstawowych etapów, począwszy od infekcji nabłonka szyjki macicy jednym (lub wieloma) typem onkogennym wirusa HPV, poprzez przetrwałe zakażenie wirusowe, do progresji do zmian przedrakowych, a następnie stanu inwazyjnego (inwazyjny rak szyjki macicy). Etapy te zostały potwierdzone w wielu pracach, a kolejne badania epidemiologiczne badają czynniki, które wpływają na każde z tych przejść [18, 64].

Większość łagodnych i umiarkowanych zmian dysplastycznych ulega regresji. Ryzyko progresji łagodnych zmian dysplastycznych do poważnych zmian dysplastycznych wynosi około 1% na rok, podczas gdy ryzyko progresji umiarkowanych zmian dysplastycznych do poważnych zmian dysplastycznych wynosi 16% w ciągu 2 lat i 25% w ciągu 5 lat [18]. Niektórzy badacze oceniają, iż o ile około 60% zmian CIN1 samoistnie ustąpi, o tyle 50% zmian CIN3 przekształci się w inwazyjnego raka szyjki macicy [56].

Ocenia się, iż okres czasu pomiędzy infekcją HPV a wystąpieniem zmiany śródnabłonkowej 3 stopnia (CIN3) może wynosić od 1 do 10 lat. CIN3 bardzo rzadko ulega regresji. Mediana wieku kobiet, u których wykryto CIN 3 stopnia wynosiła 27-30 lat, podczas gdy mediana wieku kobiet z inwazyjnym rakiem szyjki macicy jest znacznie wyższa (średnio co najmniej o 10 lat i więcej w porównaniu do kobiet z CIN3), co świadczy o stosunkowo długim średnim okresie utrzymywania się choroby na etapie zmian przednowotworowych.

Progresja CIN3 do inwazyjnego raka szyjki macicy może jednak postępować bardzo szybko, prowadząc czasami do zgonu nawet bardzo młodej kobiety. Ocenia się, iż czynnikiem odgrywającym największą rolę w progresji zmian CIN2-3 do postaci inwazyjnej raka szyjki macicy jest rosnący wiek kobiety, podczas gdy w przypadku progresji ze stanu przetrwałej infekcji wirusowej do CIN2-3 najistotniejszym czynnikiem jest typ wirusa HPV, a w przypadku pierwszych etapów procesu kancerogenezy raka szyjki macicy (brak choroby, infekcja HPV, przetrwała infekcja HPV) wymienia się wiele czynników, obok typu infekcji HPV, takich jak między innymi palenie papierosów i aktywne życie seksualne [64].

#### 2.4.2. Rozpoznawanie i objawy kliniczne

Dzięki wprowadzonym badaniom cytoonkologicznym w formie aktywnych programów skriningu (w Polsce Narodowy Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy) lub oportunistycznie wykonywanych badań u znacznej grupy pacjentek rozpoznaje się zmiany przednowotworowe (CIN2-3) lub wczesne (przedkliniczne) raki szyjki macicy i po stwierdzeniu nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego wykonuje się badanie kolposkopowe oraz pobiera wycinki. W przypadku postaci klinicznych w trakcie badania ginekologicznego stwierdza się zmianę w obrębie szyjki macicy, z której pobiera się bezpośrednio biopsję [52].

Po uzyskaniu potwierdzenia histopatologicznego raka szyjki macicy konieczne jest określenie klinicznego stopnia zaawansowania i zaplanowanie leczenia (przedstawione niżej zalecenia odnoszą się do raka płaskonabłonkowego i raka gruczołowego, stanowiących około 90% przypadków raka szyjki macicy).

W tym celu należy wykonać:

- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe), ze szczególnym uwzględnieniem badania dostępnych węzłów chłonnych;
- badanie ginekologiczne *per vaginam* i *per rectum*;
- badanie RTG klatki piersiowej;
- podstawowe badania krwi i moczu [52].

Uzupełniające badania dodatkowe obejmują USG przezpochwowe i USG jamy brzusznej. We wczesnych stopniach zaawansowania konieczne jest wykonanie konizacji chirurgicznej, co umożliwi potwierdzenie stopnia IA1. Zasadne jest również przeprowadzenie badania w krótkim znieczuleniu ogólnym (zwłaszcza u kobiet z otyłością i trudno poddających się badaniu ginekologicznemu) [52].

W wyższych stopniach zaawansowania w celu zaplanowania leczenia wskazane jest przeprowadzenie badań obrazowych (KT, MR, PET-KT) oraz wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) węzłów chłonnych i/lub przymacicz (wybrane przypadki). W przypadku podejrzenia nacieku na pęcherz moczowy i odbytnicę należy przeprowadzić cystoskopię, proktoskopię lub rektosigmoidoskopię i badanie mikroskopowe

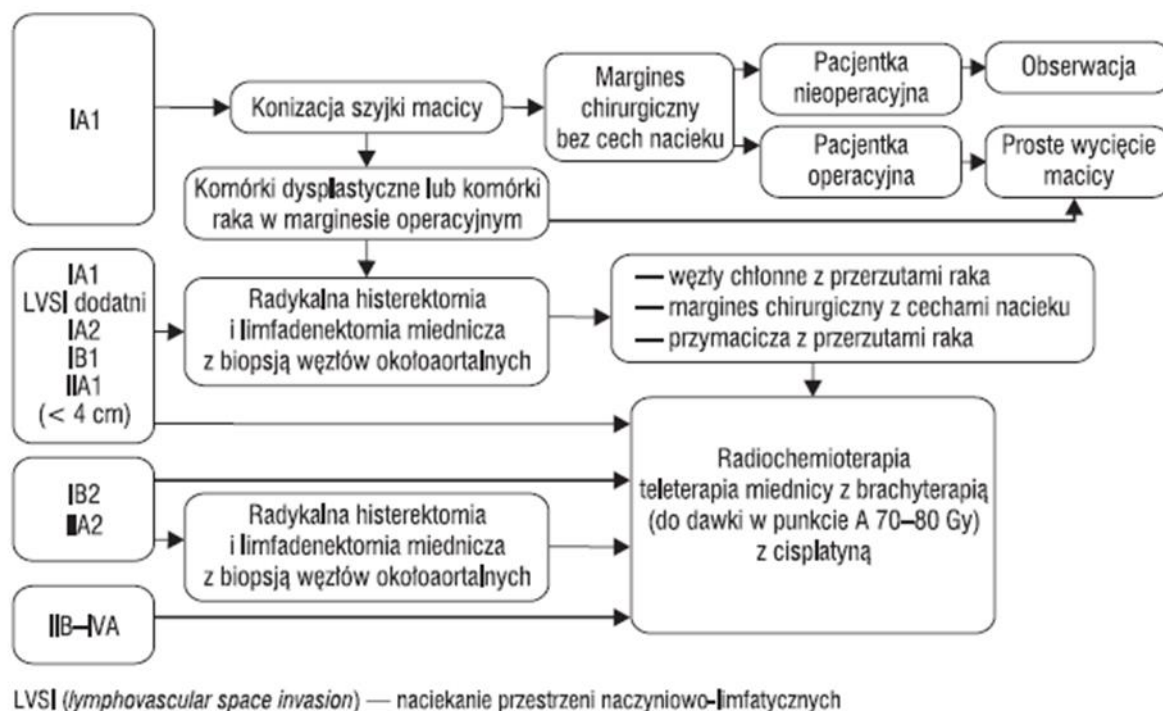
materiału pobranego z podejrzanych zmian w pęcherzu moczowym i odbytnicy. W wybranych przypadkach może być wykonywana laparoscopia [52].

### 2.4.3. Leczenie

W raku szyjki macicy stosuje się leczenie chirurgiczne, radioterapię, radiochemioterapię i chemioterapię. Plan leczenia powinien być ustalany w zespole wielodyscyplinarnym, z udziałem doświadczonego ginekologa lub ginekologa onkologa, radioterapeuty i onkologa klinicznego. Kluczowymi czynnikami warunkującymi wybór i sekwencję leczenia są zaawansowanie nowotworu i stan ogólny chorej. Podstawową metodą leczenia wczesnego raka szyjki macicy (stopień IA-IB1 i IIA1) jest chirurgia (wspólną cechą w tej grupie chorych jest wielkość zmiany nieprzekraczająca 4 cm i brak zajęcia przymacicz). U części chorych po leczeniu operacyjnym z czynnikami ryzyka nawrotu zaleca się pooperacyjną radiochemioterapię. We wczesnych postaciach (IA1-IB1) istotne znaczenie w planowaniu leczenia ma również wola pacjentki, aby zachować płodność. W przypadku chorych w stopniu IB2-IIA2 podstawową metodą leczenia jest radiochemioterapia, w określonych sytuacjach możliwe jest leczenie chirurgiczne. W leczeniu zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy (st. IIB-IVA) standardem jest radiochemioterapia. Chemioterapia ma zastosowanie w przypadku przerzutów odległych oraz wznów. Najskuteczniejszym lekiem w raku szyjki macicy jest cisplatyna, aczkolwiek uzyskanie obiektywnej odpowiedzi podczas monoterapii dotyczy niewielu chorych, a czas przeżycia wynosi zaledwie około 6-8 miesięcy. Skuteczność schematów 2-lekowych (cisplatyna w skojarzeniu z topotekaniem, paklitakselem, winorelbiną lub gemcytabiną) jest porównywalna, przy czym wyniki bezpośredniego porównania wymienionych połączeń wskazują na niewielką przewagę schematu z zastosowaniem paklitakselu. Jedynie w przypadku skojarzenia cisplatyny z topotekaniem wykazano znamienne lepsze wyniki w porównaniu z monoterapią cisplatyną. Przy wyborze rodzaju chemioterapii w pierwszej kolejności należy się kierować ryzykiem powikłań. Badania kontrolne po pierwotnym leczeniu należy przeprowadzać co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat obserwacji, następnie co 6 miesięcy do 5 lat obserwacji oraz co rok po upływie 5-letniego okresu. Badanie kontrolne powinno bezwzględnie obejmować badania podmiotowe i przedmiotowe, pełne badanie ginekologiczne oraz badanie cytologiczne [52] (Rysunek 1).



Rysunek 1. Algorytm postępowania przy leczeniu raka szyjki macicy bez próby zachowania płodności [52]



## 2.5. Rak sromu

### 2.5.1. Etiologia i stopnie zaawansowania oraz historia naturalna choroby

Stanem przednowotworowym raka sromu jest śródnabłonkowa neoplazja sromu (VIN, *vulvar intraepithelial neoplasia*). Według aktualnego podziału [zaproponowanego w 2004 r. przez *International Society for the Study of Vulvar Disease* (ISSVD)] VIN dzieli się wyłącznie na 2 typy: zwykły VIN (*usual type*, dawne VIN II i VIN III typu bazaloidalnego lub mieszanego) oraz zróżnicowany VIN (*differentiated type*, dawne VIN III typu zróżnicowanego), co uzasadnia biologia, morfologia i etiopatogeneza. W podziale nie uwzględnia się już pojęcia VIN I [52].

Wyróżnia się 2 główne grupy raka płaskonabłonkowego sromu (SCC, *squamous cell carcinoma*), różniące się zasadniczo pod względem etiologii, charakterystyki epidemiologicznej, patogenezy i obrazu morfologiczno-klinicznego:

- rak sromu związany z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego (SCC-HPV-*linked*) - występuje w 30% przypadków, u względnie młodych kobiet, jest poprzedzony infekcją dolnego odcinka narządu płciowego (głównie wirusami HPV-16, HPV-18), histologicznie ma postać bowenoidalną lub basaloidalną, powstaje w wyniku progresji VIN niezróżnicowanego (VIN *usual type*);
- rak sromu niezwiązany z infekcją HPV (SCC-*none HPV-linked*) - postać występująca w około 70% przypadków; rozwija się u starszych kobiet, głównie na podłożu VIN zróżnicowanego

(VIN *differentiated type*), z towarzyszącą hiperplazją płaskonabłonkową i/lub liszajem twardzinowym, wykazuje mutacje TP53 i/lub zwiększenie ekspresji białka p53 oraz ekspresję genu cytokiny TGF 2-*alfa*, histologicznie przybiera postać rogowaciejącego raka płaskonabłonkowego [52].

W klasyfikacji nowotworów sromu wyróżnia się zmiany pochodzenia nabłonkowego (w 90% rak płaskonabłonkowy) oraz nienabłonkowego (drugim najczęstszym nowotworem sromu są czerniaki – około 5-10% przypadków). W przypadku raka płaskonabłonkowego należy ocenić stopień zróżnicowania histologicznego (G1, G2, G3) oraz głębokość inwazji podścieliska, gdy najdłuższy wymiar zmiany pierwotnej nie przekracza 2 cm. Do oceny stopnia zaawansowania używa się klasyfikacji chirurgicznej FIGO w powiązaniu z systemem TNM opracowywanym przez *Union for International Cancer Control* (UICC) [52].

### 2.5.2. Rozpoznawanie i objawy kliniczne

Objawy kliniczne wszystkich typów histologicznych nowotworów sromu są podobne. U większości chorych w obrębie sromu stwierdza się zmianę jednoogniskową, zwykle w postaci zgrubienia lub wrzodu zlokalizowanego (najczęściej na wargach sromowych mniejszych i większych lub kroczu, rzadziej w obrębie łechtaczki lub wzgórka łonowego). Zazwyczaj towarzyszą jej dyskomfort, świąd i pieczenie utrzymujące się przez dłuższy czas. U 5% chorych zmiany są wielogniskowe, a w 10% przypadków zmiana jest zbyt duża, aby określić punkt wyjścia nowotworu. W około 20% przypadków występuje drugi synchroniczny nowotwór, którym najczęściej jest rak szyjki macicy [52].

W przypadku występowania dolegliwości lub stwierdzenia podejrzanych zmian na sromie w trakcie rutynowego badania ginekologicznego należy pobrać wycinek, co pozwala na ustalenie rozpoznania histopatologicznego. W przypadku małych zmian (do 2 cm) możliwe jest wycięcie całej zmiany w czasie biopsji wycinającej. Biopsja powinna zostać pobrana z obszaru, w którym stwierdza się makroskopowo najbardziej nieprawidłowe zmiany. Jeśli istnieje wiele takich obszarów, należy wykonać wielokrotne biopsje celem „mapowania” wszystkich nieprawidłowych miejsc na sromie. Przy poszukiwaniu optymalnego miejsca przeprowadzenia biopsji pomocna bywa wulwoskopia (z kwasem octowym). Po uzyskaniu rozpoznania histopatologicznego konieczna jest ocena zaawansowania nowotworu i możliwości chirurgicznego leczenia [52].

### 2.5.3. Leczenie

Z uwagi na niewielką częstość występowania oraz złożoność postępowania leczenie raka sromu powinno być prowadzone jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach [52].

Leczenie raka sromu może obejmować chirurgię, radioterapię lub chemioterapię oraz - w niektórych przypadkach - skojarzenie 2 lub wszystkich 3 metod. Wszystkie chore wymagają zaplanowania odpowiedniego leczenia pierwotnej lokalizacji choroby oraz ewentualnych przerzutów do węzłów

chłonnych. Leczenie chirurgiczne jest metodą z wyboru. Rodzaj chirurgicznego postępowania zależy od lokalizacji i stopnia zaawansowania nowotworu (wielkości zmiany oraz stanu węzłów chłonnych) oraz ogólnego stanu chorej. Radioterapię stosuje się najczęściej w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym, rzadziej jako metodę samodzielną; obecnie najczęściej radioterapię łączy się z chemioterapią w postaci radiochemioterapii. Chemioterapia wyłączna jest stosowana w postępowaniu paliatywnym [52].

W przypadku nawrotu w pierwszej kolejności należy rozważać metody leczenia miejscowego. Do metod leczenia ratującego można zaliczyć szerokie miejscowe wycięcie nawrotu (z uzupełniającym napromienianiem lub bez), radykalne usunięcie sromu z wytrzewieniem lub zastosowanie chemioradioterapii z leczeniem operacyjnym lub bez. W leczeniu chorych z nawrotami, które nie kwalifikują się do leczenia miejscowego, wykorzystywana jest chemioterapia (schematy z cisplatyną i fluorouracylem) [52].

## 2.6. Rak pochwy

### 2.6.1. Etiologia i stopnie zaawansowania oraz historia naturalna choroby

Do czynników związanych z występowaniem raka pochwy należą:

- choroby przenoszone drogą płciową w wywiadzie;
- przewlekłe stany zapalne i wypadanie narządów miednicy mniejszej;
- napromienianie w wywiadzie;
- przebyta histerektomia z powodu CIN i/lub raka szyjki macicy (aż 30% kobiet z rakiem pochwy podaje w wywiadzie raka szyjki macicy w ciągu ostatnich 5 lat);
- infekcja typem onkogennym HPV [52].

Najczęściej (85% przypadków) występuje rak płaskonabłonkowy o średnim zróżnicowaniu, rzadziej — gruczolakorak z odmianami (np. rak jasnokomórkowy). Bardzo rzadko w pochwie występują również czerniaki i mięsaki, nowotwory niezróżnicowane oraz (u dziewczynek) *endodermal sinus tumor* [52].

Raka pochwy poprzedza śródnabłonkowa neoplazja pochwy (ang. *vaginal intraepithelial neoplasia*, VAIN). Ocena stopnia zaawansowania raka pochwy opiera się na klasyfikacji opracowanej przez FIGO [52].

### 2.6.2. Rozpoznawanie i objawy kliniczne

Objawy raka pochwy są niecharakterystyczne, najczęściej podobne do objawów raka szyjki macicy, i obejmują:

- cuchnące ropne lub krwiste upływy;

- krwawienia po stosunkach płciowych;
- krwawienie pomenopauzalne;
- objawy dysuryczne związane z naciekaniem cewki moczowej;
- bolesne wypróżnienia;
- uczucie parcia na stolec [52].

Rozpoznanie raka pochwy ustala się, gdy guz stwierdzony w pochwie jest ograniczony wyłącznie do tej lokalizacji. Należy przeprowadzić dokładną diagnostykę w celu wykluczenia innego ogniska pierwotnego, gdyż około 80% nowotworów pochwy stanowią przerzuty [52].

W celu ustalenia rozpoznania należy wykonać: pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe); pełne badanie ginekologiczne (*per vaginam* i *per rectum*, badanie cytologiczne); kolposkopię w przypadku nieprawidłowej cytologii; pobranie wycinka ze zmiany oraz - w przypadkach lokalizacji w 1/3 górnej pochwy - z pochwowej części szyjki macicy w celu wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w szyjce macicy; diagnostyczne wyłyżeczkowanie jamy macicy (gruczolakorak) w celu wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w endometrium. W celu ustalenia stopnia zaawansowania, oprócz badania klinicznego, należy wykonać RTG klatki piersiowej, przezpochwowe badanie USG, cystoskopię i rektosigmoidoskopię [52].

### 2.6.3. Leczenie

Z uwagi na niewielką częstość występowania oraz złożoność postępowania leczenie raka pochwy powinno być prowadzone jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach. Z uwagi na rzadkie występowanie raka pochwy badania dotyczące leczenia są ograniczone głównie do retrospektywnych serii przypadków, które pochodzą zazwyczaj z jednej instytucji i zostały zebrane w czasie kilku lat obserwacji. Podstawową metodą leczenia raka pochwy jest radioterapia. Zastosowanie leczenia chirurgicznego (samodzielnie lub w skojarzeniu z napromienianiem) ogranicza się do wybranych przypadków (dolna lokalizacja zmiany, mała zmiana w sklepieniu pochwy). Chemioterapia (samodzielnie lub łącznie z radioterapią) jest stosowana w leczeniu paliatywnym raka pochwy, a także w chemiowrażliwych nowotworach nie nabłonkowych (np. mięsaki) [52].

W przypadku zmian przedinwazyjnych możliwe jest szerokie wycięcie miejscowe z przeszczepieniem lub bez, zniszczenie zmiany (chemiczne 5-procentowym fluorouracylem, laserem dwutlenkowo-węglowym, krioterapią — w wybranych przypadkach wystarcza usunięcie lub zniszczenie jedynie błony śluzowej). W przypadku choroby wielogniskowej możliwe jest częściowe lub całkowite usunięcie pochwy, ewentualnie brachyterapia — napromienianie śródpochwowe 60–70 Gy (z objęciem całej śluzówki). Rak pochwy najczęściej daje wznowy (nawroty miejscowe), które występują w ciągu pierwszych 2 lat od zakończenia leczenia. W przypadku wznów lub choroby przetrwałej należy rozważyć leczenie chirurgiczne (wytrzewienie miednicy), ale jego wyniki nie są zachęcające. Przerzuty występują dużo rzadziej

i mogą być wskazaniem do radioterapii lub chemioterapii. W paliatywnym leczeniu choroby uogólnionej lub nawrotu miejscowego, niekwalifikujących się do leczenia miejscowego, stosuje się schematy oparte na cisplatynie (analogiczne do wykorzystywanych w raku szyjki macicy), a u chorych wcześniej nienapromienianych opcją postępowania jest radiochemioterapia [52].

## 2.7. Rak odbytu

### 2.7.1. Etiologia i stopnie zaawansowania oraz historia naturalna choroby

Czynnikami ryzyka raka kanału i brzegu odbytu są infekcja wirusem HPV, wirusem HIV, nawyki seksualne (bierne stosunki analne), przebyty rak szyjki macicy i leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu organów. Uważa się, że największe znaczenie ma infekcja HPV, którą wykrywa się w 84% przypadków. Rak brzegu odbytu może powstać na podłożu kłykcin kończystych [53].

Najczęstszym typem nowotworu jest rak płaskonabłonkowy — wcześniej rozpoznawane odmiany raka płaskonabłonkowego (*carcinoma basaloïdes, transitionale, cloacogenes i keratodes*) określa się obecnie wspólną nazwą raka płaskonabłonkowego (*carcinoma planoepitheliale*), ponieważ ich wyróżnianie nie ma znaczenia klinicznego. Rak gruczolowy w kanale odbytu stanowi około 10% nowotworów. Znacznie rzadziej diagnozuje się czerniaka złośliwego. Guzy brzegu odbytu mogą oznaczać raki płaskonabłonkowe, raki podstawnokomórkowe, chorobę Pageta lub Bowena [53].

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację TNM stosowaną do oceny zaawansowania raka kanału odbytu.

**Tabela 14. Ocena zaawansowania raka kanału odbytu według TNM [53]**

Stopień	Charakterystyka
<b>Guz pierwotny</b>	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
T1	Guz ≤ 2 cm w największym wymiarze
T2	Guz > 2 cm, ale ≤ 5 cm
T3	Guz > 5 cm
T4	Guz, który niezależnie od swojej wielkości nacieka narządy sąsiednie, takie jak: pochwa, cewka moczowa, pęcherz moczowy; naciek przez ciągłość odbytnicy, zwieraczy odbytu, skóry okołoodbytniczej i tkanki podskórnej nie jest klasyfikowany jako T4
<b>Regionalne węzły chłonne</b>	
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych

Stopień	Charakterystyka		
N1	Przerzuty w okołodbytnicznych węzłach chłonnych		
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych biodrowych wewnętrznych i/lub pachwinowych po tej samej stronie		
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych okołodbytnicznych i pachwinowych i/lub obustronnie w węzłach chłonnych biodrowych wewnętrznych i/lub obustronnie w pachwinowych		
<b>Przerzuty odległe</b>			
M0	Brak przerzutów odległych		
M1	Przerzuty odległe		
<b>Grupowanie stopni</b>			
Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień II	T2-3	N0	M0
Stopień IIIA	T1-3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stopień IIIB	T4	N1	M0
	Każde T	N2-3	M0
Stopień IV	Każde T	Każde N	M1

### 2.7.2. Rozpoznawanie i objawy kliniczne

Nowotwory brzegu odbytu to guzy umiejscowione w skórze 5 cm wokół ujścia odbytu. Kanał odbytu jest strukturą długości 3–4 cm, łatwo dostępną w badaniu *per rectum*. Rozpoczyna się od ujścia odbytu i kończy jako wyczuwalna palcem górna granica zwieracza zewnętrznego odbytu i mięśnia dźwigacza odbytu, która stanowi jednocześnie początek odbytnicy. Rak kanału odbytu najczęściej jest wyczuwalny w górnej części kanału odbytu, co wiąże się z jego częstym powstawaniem z nabłonka przejściowego. Niekiedy, ze względu na brak barier anatomicznych, guz rozprzestrzenia się w kierunku odbytnicy, gdzie można wyczuć jego główną masę. Jeżeli stwierdza się raka płaskonabłonkowego, rozpoznaje się raka kanału odbytu, a nie odbytnicy. Raki płaskonabłonkowe odbytnicy występują bardzo rzadko i należy je rozpoznawać tylko wtedy, gdy guz nie łączy się z górnym brzegiem kanału odbytu [53].

Najczęściej występującym objawem są krwawienia z odbytu. W dalszej kolejności występują bóle i widoczny lub wyczuwalny guz w okolicy odbytu bądź pachwiny, a o dużym zaawansowaniu świadczą: ból w okolicy miednicy, objawy częściowej niedrożności, przetoka odbytniczno-pochwowa, zajęcie dołu kulszowo-odbytniczego i przetoki do skóry pośladka. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (pachwinowych i miednicy) występują u około 30% chorych. Synchroniczne przerzuty odległe stwierdza się bardzo rzadko. W pierwszym okresie choroby częste jest nieprawidłowe rozpoznanie żylaków, szczeliny lub ropnia odbytu, z czym się wiąże opóźnienie właściwego leczenia [53].

Podstawą oceny raka odbytu są szczegółowe badanie *per rectum* i anoskopia z pobraniem wycinka do badania histopatologicznego. U kobiet obowiązuje badanie *per vaginam* oraz badania dwuręczne, *per rectum* i *per vaginam*, w celu oceny przegrody odbytniczo-pochwowej. W badaniu *per rectum* powinno się ocenić nie tylko guz pierwotny, ale także węzły mezorektum. Należy starannie zbadać węzły pachwinowe chłonne — ich diagnostyka umożliwi precyzyjne zaplanowanie radioterapii. Weryfikacja histologiczna nie jest konieczna w przypadku ewidentnie powiększonych węzłów — w razie wątpliwości wykonuje się cienkoigłową biopsję aspiracyjną lub biopsję chirurgiczną. Należy przeprowadzić następujące badania dodatkowe:

- weryfikacja histopatologiczna guza brzegu lub kanału odbytu oraz węzłów pachwinowych podejrzanych o przerzuty;
- badanie rezonansu magnetycznego (MR) miednicy lub komputerowej tomografii (KT) miednicy z wlewką do odbytnicy i tamponem w pochwie;
- badanie radiologiczne klatki piersiowej;
- badanie USG lub KT jamy brzusznej;
- biochemia i morfologia krwi;
- przeciwciała anti-HIV;
- u kobiet badanie ginekologiczne z pobraniem materiału do badania cytologicznego z szyjki macicy — rak kanału lub brzegu odbytu może współistnieć z rakiem szyjki macicy [53].

W przypadku raka odbytu nawrót miejscowy lub w regionalnych węzłach chłonnych pojawia się zazwyczaj w czasie pierwszych 3 lat po leczeniu. Skuteczność miejscowa chemioradioterapii u chorych na raka kanału lub raka brzegu odbytu jest podobna i wynosi około 75%. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i duży stopień zaawansowania guza pierwotnego. Przerzuty odległe zdarzają się rzadko i występują u około 10–15% chorych. Ich pojawienie się stanowi wskazanie do paliatywnej chemioterapii, zazwyczaj fluorouracylem i cisplatyną. Brakuje dowodów na skuteczność metastazektomii. W przypadku histologicznego potwierdzenia wznowy choroby powinni być operowani w trybie pilnym. Najczęściej po chemioradioterapii niepowodzenie dotyczy guza pierwotnego. Konieczne jest wówczas wykonanie amputacji odbytnicy sposobem brzuszno-kroczywym. Ze względu na wcześniejsze napromienianie wysoką dawką, zabieg ten jest obarczony dużym (>50%) ryzykiem wystąpienia powikłań polegających na długotrwałym upośledzeniu gojenia się rany krocza. Z tego powodu zaleca się rekonstrukcję krocza, na przykład płatem skórno-mięśniowym z mięśnia prostego brzucha. Skuteczność ratującej amputacji brzuszno-kroczywej wynosi około 50%. Znacznie rzadziej nawrót raka może wystąpić w węzłach chłonnych pachwinowych. Należy wówczas rozważyć wykonanie radykalnej limfadenektomii pachwinowej. W niektórych przypadkach, gdy wcześniej zastosowana dawka napromieniania

nie przekraczała 40 Gy, jest możliwa pooperacyjna chemioradioterapia. Badania kontrolne po leczeniu chorych na raka kanału lub brzegu odbytu zaleca się co 2–3 miesiące w ciągu pierwszych 3 lat po leczeniu, następnie co 4 miesiące do 5 lat. W przypadku stwierdzonego resztkowego guza w pierwszym badaniu kontrolnym następnym badanie wyznacza się za 3–4 tygodnie. Często rak kanału lub brzegu odbytu zmniejsza się po napromienianiu dość wolno — wycinek jest pobierany tylko w przypadku klinicznej progresji guza [53].

### 2.7.3. Leczenie

Leczeniem z wyboru raka płaskonabłonkowego kanału odbytu jest jednoczasowa chemioradioterapia, nawet w zaawansowanych przypadkach. Wykonanie pierwotnej amputacji brzuszno-krzyżowej jest błędem; operację tę wykonuje się tylko w ramach terapii ratującej po niepowodzeniu chemioradioterapii. Schemat chemioterapii, polegający na podawaniu dwóch kursów fluorouracylu we wlewie ciągłym i mitomycyny, pozostał jak dotąd niezmieniony. Wykazano przewagę chemioradioterapii nad samą radioterapią jako leczenia o lepszej skuteczności miejscowej wydłużającego czas przeżycia wolnego od stomii, ale niewpływającego na przeżycie całkowite. Potwierdzono też wartość mitomycyny jako składnika chemioterapii [53].

Leczenie chorych na raka brzegu odbytu o niewielkim zaawansowaniu (do 4 cm bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych) polega na doszczętnym wycięciu chirurgicznym guza, podobnie jak u chorych na raka skóry o innej lokalizacji. Chorzy z dodatnim marginesem chirurgicznym wymagają poszerzenia wycięcia lub pooperacyjnej chemioradioterapii. U chorych z rakiem o większym zaawansowaniu, lub gdy wycięcie miejscowe miałyby spowodować upośledzenie funkcji zwieraczy, stosuje się chemioradioterapię, tak jak u chorych na raka kanału odbytu [53].

## 2.8. Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV)

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV, *Human Papilloma Virus*) należy do rodziny *Papillomaviridae* i charakteryzuje się wysokim powinowactwem do gatunku ludzkiego (jedynym rezerwuarem wirusa jest człowiek). Wirusy brodawczaka namnażają się w proliferujących keranocytach skóry i błon śluzowych, jednak pełny cykl replikacyjny zachodzi tylko w całkowicie zróżnicowanych komórkach zewnętrznej warstwy nabłonka [61]. Do chwili obecnej poznano ponad 150 typów wirusów HPV, a następnych 100 jest w trakcie badań oraz identyfikacji [22, 55]. Każdy rodzaj wirusa jest oznaczony numerem i wywołuje odrębne pod względem klinicznym zmiany chorobowe. Aktualny system klasyfikacji, oparty na podobieństwach w sekwencji genomu, odpowiada 3 kategoriom wirusów wyróżnionych na podstawie manifestacji klinicznych zakażenia: kategoria narządów płciowych i odbytu oraz błon śluzowych, kategoria zmian skórnych niedotycząca narządów płciowych oraz *epidermodysplasia verruciformis* [14, 16, 54].



Około 40 typów HPV jest związanych z infekcjami w obrębie dróg rodnych, a kilkanaście wykazuje związek z powstaniem przednowotworowych i nowotworowych zmian narządów płciowych i odbytu [40, 67]. Wśród wirusów HPV wyróżnia się 14 typów o wysokim potencjale onkogennym, tzw. *high risk* HPV (hrHPV) (HPV-16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68) oraz typy o niskim potencjale onkogennym (np. HPV-6, 11). Wirus typu HPV-16 jest najsilniej związany filogenetycznie z wirusem typu HPV-31 (a także HPV-33/35/52/58), natomiast wirus typu HPV-18 filogenetycznie związany jest najbardziej z wirusem typu HPV-45 [22, 40]. W populacji europejskiej szczególne znaczenie ma 8 typów (16, 18, 31, 33, 35, 45, 56 i 58) [4].

Rak szyjki macicy jest najczęściej spowodowany typami wirusa 16 i 18, które odpowiadają za ponad 70% wszystkich przypadków nowotworów w tej lokalizacji (odsetek ten jest różny w różnych krajach), a ponadto za większość śród nabłonkowych zmian przednowotworowych dużego stopnia szyjki macicy, sromu, pochwy, odbytu i prącia [40]. Nisko onkogenne HPV-6 i HPV-11 odpowiadają za ponad 90% przypadków brodawek narządów płciowych i okolicy odbytu. Brodawki narządów płciowych rozpoznaje się u 30 mln chorych na świecie rocznie, a w Polsce są one przyczyną ponad 30% przyjęć w poradniach chorób przenoszonych drogą płciową [40]. HPV-6 i HPV-11 mogą ponadto powodować zmiany brodawczakowate w jamie ustnej, gardle i krtani, jak i przyczyniać się do rozwoju raków głowy i szyi, w tym gardła, migdałków, krtani i górnego odcinka przełyku [88, 97].

Zakażenia HPV są jednymi z najczęściej występujących zakażeń narządów płciowych u kobiet i szacunkowo około 10% kobiet na całym świecie jest zakażonych w jakimkolwiek punkcie czasowym [17]. Do zakażeń HPV u kobiet dochodzi najczęściej w krótkim czasie po inicjacji seksualnej [40, 69]. U ponad 40% dziewcząt w wieku 15-19 lat dochodzi do zakażenia w ciągu 5-letniej obserwacji [65]. Ryzyko nowych zakażeń spada wraz z wiekiem do około 10% w ciągu 5 lat u kobiet po 45 roku życia [69]. Biorąc pod uwagę dane ogólnoswiatowe, u kobiet z prawidłowym wynikiem badania wymazu cytologicznego, najczęstszymi typami wirusa HPV pod względem występowania w nabłonku szyjki macicy są typy: 16, 18, 58, 52, 51, 31, 56, 33, 45, 53, 39, 35, 66 [17, 69]. W jednej z prac wykazano, iż w zależności od regionu oraz przyjętej metodyki badawczej, w zmianach cytologicznych/histopatologicznych niskiego stopnia (LSIL) obecność HPV stwierdza się w 29-100% (średnio 71%) przypadków [20]. W materiale cytologicznym/histologicznym zmian dużego stopnia (HSIL) oraz inwazyjnym raku szyjki macicy obecność DNA HPV stwierdza się odpowiednio w 78-88% (średnio 85%) i 86-94% (średnio 87%) przypadków [20, 87]. Wirusy HPV mają stosunkowo niską immunogenność. Chociaż zdecydowana większość zakażeń ustępuje samoistnie w ciągu roku do dwóch lat, to jedynie u 50-60% kobiet dochodzi do wytworzenia przeciwciał przeciwko HPV [56].

W dużym retrospektywnym badaniu przekrojowym obejmującym 10,6 tys. przypadków inwazyjnego raka szyjki macicy (14 249 kobiet z 38 krajów w Europie, Ameryce Północnej, centralnej Ameryce Południowej, Afryce, Azji oraz Oceanii) wykazano, iż 85% kobiet z inwazyjnym rakiem szyjki macicy było HPV DNA pozytywnych. Najczęściej występującymi typami wirusa HPV były typy HPV-16/18/31/33/35/45/52/58

(obejmowały łącznie 91% wszystkich przypadków inwazyjnego raka szyjki macicy). HPV typu 16 i 18 został wykryty u 71% kobiet z inwazyjnym rakiem szyjki macicy. Średnia wieku kobiet z inwazyjnym rakiem szyjki macicy związanym z HPV-16, 18 lub 45 w porównaniu ze średnią wieku kobiet z inwazyjnym rakiem szyjki macicy związanym z innymi typami HPV była niższa (odpowiednio 50,0; 48,2; 46,8 i 55,5 lat) [21].

W innym dużym badaniu klinicznym, obejmującym ponad 6 tys. kobiet z 17 krajów europejskich, oceniającym różnice w rozkładzie zakażenia różnymi typami HPV pomiędzy kobietami ze śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy dużego stopnia a kobietami z inwazyjnym rakiem szyjki macicy wykazano, iż 98,5% kobiet z CIN dużego stopnia i 91,8% kobiet z inwazyjnym rakiem szyjki macicy było HPV-pozytywnych. Najczęściej występującymi typami wirusa HPV u kobiet z CIN dużego stopnia były HPV-16/33/31 (59,9/10,5/9,0%), natomiast w grupie kobiet z inwazyjnym rakiem szyjki macicy HPV-16/18/45 (63,3/15,2/5,3%) (w przypadku raka płaskonabłonkowego były to typy HPV-16/18/33 (66,2/10,8/5,3%), a raka gruczołowego – HPV-16/18/45 (54,2/40,4/8,3%)). Rozpowszechnienie HPV-16/18/45 było 1,1/3,5/2,5 razy wyższe w grupie kobiet z inwazyjnym rakiem szyjki macicy w porównaniu z grupą kobiet z CIN dużego stopnia. Wykazano, iż w Europie infekcja HPV typem HPV-16 dominuje zarówno u kobiet z CIN dużego stopnia, jak również u kobiet z inwazyjnym rakiem szyjki macicy. Infekcja HPV-18/45 występuje natomiast częściej u kobiet z inwazyjnym rakiem szyjki macicy niż u kobiet z CIN dużego stopnia i jest związana z krótszym okresem czasu pomiędzy rozpoznaniem zmiany przedrakowej i raka inwazyjnego [90].

Obecnie nie ma na rynku leków antywirusowych przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego, dlatego nie ma możliwości leczenia przyczynowego skierowanego na eradykację wirusa HPV. Leczenie zmian chorobowych powodowanych przez HPV ogranicza się do leczenia objawowego i najczęściej polega na usunięciu tych zmian [56].

## 2.9. Profilaktyka zakażeń HPV

Najskuteczniejszą metodą unikania czynników ryzyka rozwoju raka szyjki macicy, sromu i pochwy oraz raka odbytu jest edukacja zdrowotna informująca o tych czynnikach i kształtująca zachowania prozdrowotne (tzw. aktywna postawa wobec zagrożenia chorobą). Infekcja wirusem HPV jest bardzo istotnym czynnikiem zachorowania na te nowotwory złośliwe. Jak opisano powyżej, głównym typem onkogennym HPV jest typ HPV-16. Drugim istotnym wirusem onkogennym jest typ HPV-18 [52].

Profilaktyka obejmuje:

- profilaktykę pierwotną — zapobieganie poprzez informowanie o czynnikach ryzyka zachorowania oraz szczepienia przeciwko onkogennym typom wirusa HPV,

- profilaktykę wtórną — wykrywanie stanów przednowotworowych i wczesnych postaci raka (w tym badania cytologiczne szyjki macicy),
- profilaktykę trzeciorzędową — prawidłowa diagnostyka i leczenie zmian przednowotworowych i raka [52].

W Polsce dostępne są obecnie trzy szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego:

- dwuwalentna HPV-16 i 18 (Cervarix®),
- czterowalentna HPV-6, 11, 16, 18 (Gardasil®) oraz
- dziewięciowalentna HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (Gardasil9®).

Wcześniej dostępna była również szczepionka Silgard® (szczepionka czterowalentna HPV-6, 11, 16, 18, tak jak szczepionka Gardasil®), która została jednak wycofana z rynku w krajach należących do Unii Europejskiej i nie posiada aktualnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Pozwolenie cofnięto w dniu 18 lutego 2019 roku. Wycofanie produktu leczniczego nastąpiło na wniosek Podmiotu Odpowiedzialnego, firmy Merck Sharp & Dohme Limited, która powiadomiła Komisję Europejską o swojej decyzji o trwałym zaprzestaniu wprowadzania produktu do obrotu ze względów handlowych [30].

Cervarix®, szczepionka dwuwalentna, jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9 roku życia przeznaczoną 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. Gardasil®, szczepionka czterowalentna, to szczepionka stosowana u osób w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia 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 oraz brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Szczepionka dziewięciowalentna (Gardasil9®) jest natomiast wskazana do czynnego uodparniania osób w wieku od 9 lat przeciw następującym chorobom wywoływanym przez wirusa HPV: zmiany przednowotworowe oraz rak szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytnicy, wywoływane przez szczepionkowe typy HPV oraz brodawki narządów płciowych (kłykcin kończystych) wywoływane przez określone typy wirusa HPV.

Szczepionki różnią się zastosowanym adiuwantem. W przypadku szczepionki Cervarix® zastosowano adiuwant AS04 zawierający 3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) (adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH)<sub>3</sub>)), natomiast w przypadku pozostałych szczepionek (Gardasil®, Gardasil9®) amorficzny hydroksyfosforanosiarcazan glinu [27, 28, 29] (rozdział 3.1). Ocenia się, iż rodzaj adiuwantu może mieć wpływ na efektywność szczepionki.

W szczepieniach populacyjnych zaleca się stosowanie szczepionki przeciwko HPV u osób przed rozpoczęciem życia płciowego. W zależności od kraju szczepienia podstawowe przeciwko HPV w ramach narodowych programów szczepień przeprowadza się u kobiet w wieku 9-18 lat. Także starsze kobiety mogą odnieść korzyści zdrowotne ze szczepienia przeciwko HPV [25].

Należy zaznaczyć, że kobiety poddane szczepieniom przeciwko HPV również powinny wykonywać systematyczne badania cytologiczne według wytycznych Populacyjnego Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy [52, 82].

Program profilaktyki raka szyjki macicy (cytologia) w Polsce skierowany jest do kobiet wieku 25–59 lat:

- które nie miały wykonanej cytologii w ciągu ostatnich trzech lat;
- obciążonych czynnikami ryzyka (zakażonych wirusem HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV - typem wysokiego ryzyka), które nie miały wykonanej cytologii w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Kobiety, które były leczone z powodu nowotworu złośliwego szyjki macicy, po zakończeniu kontroli onkologicznej (decyzję podejmuje lekarz prowadzący leczenie onkologiczne) ponownie zostają objęte skryningiem cytologicznym [66, 82].

### 3. Oceniana interwencja i możliwe komparatory

#### 3.1. Szczepionki przeciwko HPV - Cervarix<sup>®</sup>, Gardasil<sup>®</sup> oraz Gardasil9<sup>®</sup>

Szczepienia przeciwko HPV nadal są w Polsce jedynie zalecane i wymagają samodzielnego pokrycia kosztów pełnego cyklu szczepienia przez np. rodziców dziecka. Żadna ze szczepionek przeciwko zakażeniom HPV nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych (z wyjątkiem możliwości finansowania szczepień przeciwko HPV w ramach samorządowych programów polityki zdrowotnej) i nie ma innych metod profilaktycznych zapobiegających zakażeniom HPV.

Szczepienie przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) należy do szczepień zalecanych zgodnie z najnowszym Programem Szczepień Ochronnych na 2021 rok. Szczególnie zalecane jest osobom przed inicjacją seksualną. Należy podawać je (liczba dawek i schemat szczepienia oraz sposób podania) według wskazań producenta szczepionki [48].

W „Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030” jako jedno z zadań wskazano wprowadzenie w Polsce szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) dziewcząt i chłopców, realizowane w następujących etapach:

- w 2020 r. - przygotowanie rozwiązań legislacyjnych celem rozpoczęcia procesu szczepień przeciwko HPV,
- 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 dojrzewania [62].

Dodatkowo jeszcze w 2020 r. planowane było rozszerzenie pilotażu badań HPV-DNA na kolejne ośrodki, a do końca 2022 r. planowane jest wprowadzenie do „Programu profilaktyki raka szyjki macicy” testu HPV-DNA [62].

Szczepienia przeciwko HPV dla dziewcząt i chłopców zostały uwzględnione w jednym z obszarów Strategii ukierunkowanym na inwestycje w edukację dotyczące stylu życia. W Strategii powołano się na Europejski Kodeks Walki z Rakiem, w którym wymienia się szczepienia przeciwko HPV jako jedno z działań z zakresu profilaktyki pierwotnej nowotworów złośliwych mające na celu ograniczenie lub eliminację czynników ryzyka chorób nowotworowych, co powinno skutkować spadkiem zachorowalności na nowotwory. Wskazano także na wyniki przeprowadzonej przez AOTMiT analizy klinicznej (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 zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)), które wskazują, że prowadzenie szczepień przeciwko HPV jest skuteczne w redukcji ryzyka późniejszego występowania zmian przednowotworowych w postaci wewnątrz nabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) oraz redukcji zakażeń HPV w populacji ogólnej [62].

Wśród oczekiwanych rezultatów wskazano zaszczepienie do końca 2028 r. przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) [62].

Poniżej w tabelach zestawiono najważniejsze informacje dotyczące dopuszczonych do obrotu i stosowanych w Polsce szczepionek przeciwko HPV: ocenianej interwencji - Cervarix® oraz komparatorów – Gardasil® oraz Gardasil9®, wskazanych w obowiązującym Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [45].

**Tabela 15. Zestawienie dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko HPV [45]**

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna/kategoria dostępności	Wielkość opakowania	Podmiot odpowiedzialny/Wytwórca	Numer GTIN
<b>Cervarix</b>	Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)	Zawiesina do wstrzykiwań /Rp	1 fiol. 0,5 ml (1 dawka) 1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła 1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 2 igły 1 amp.-strzyk. 0,5 ml (1 dawka) 1 fiol. 1 ml (2 dawki) 10 fiol. 0,5 ml (1 dawka) 10 amp.-strzyk. 0,5 ml + 10 igieł 10 amp.-strzyk. 0,5 ml + 20 igieł 10 amp.-strzyk. 0,5 ml (1 dawka) 10 fiol. 1 ml (2 dawki) 100 fiol. 0,5 ml (1 dawka) 100 fiol. 1 ml (2 dawki)	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	05909990064700 05909990064748 05909990064755 05909990064786 05909990689941 05909990064724 05909990064762 05909990064779 05909990064793 05909990689958 05909990064731 05909990689965
<b>Gardasil</b>	Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana)	Zawiesina do wstrzykiwań. /Rp	1 amp.-strzyk. 0,5 ml 1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła 1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 2 igły 1 fiol. 0,5 ml 10 amp.-strzyk. 0,5 ml 10 amp.-strzyk. 0,5 ml + 10 igieł 10 amp.-strzyk. 0,5 ml + 20 igieł 10 fiol. 0,5 ml 20 amp.-strzyk. 0,5 ml 20 amp.-strzyk. 0,5 ml + 20 igieł 20 amp.-strzyk. 0,5 ml + 40 igieł 20 fiol. 0,5 ml	MSD Vaccins / Merck Sharp & Dohme B.	00191778016130
<b>Gardasil9</b>	Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58] (rekombinowana, adsorbowana), 9-walentna	Zawiesina do wstrzykiwań. /Rp	1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 2 igły 1 fiol. 0,5 ml 10 amp.-strzyk. 10 amp.-strzyk. 0,5 ml + 20 igieł	MSD Vaccins / Merck Sharp & Dohme B.	05901549324990 05901549324976 05901549324983

Tabela 16. Zestawienie charakterystyk produktów leczniczych (wybrane elementy ChPL): Cervarix®, Gardasil® oraz Gardasil9®

Cecha	Cervarix® [27]	Gardasil® [28]	Gardasil9® [29]
Nazwa produktu leczniczego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce</li> <li>• Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w fiolce</li> <li>• Cervarix zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym</li> </ul> <p>Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań</li> <li>• Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce</li> </ul> <p>Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gardasil 9 zawiesina do wstrzykiwań</li> <li>• Gardasil 9 zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce</li> </ul> <p>9-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (rekombinowana, adsorbowana)</p>
Skład jakościowy i ilościowy	<p>1 dawka (0,5 ml) zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Białko L1<sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 16 – 20 mikrogramów</li> <li>- Białko L1<sup>2,3,4</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 18 – 20 mikrogramów</li> </ul> <p><sup>1</sup>Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV=<i>Human Papillomavirus</i>)</p> <p><sup>2</sup>z adiuwantem AS04 zawierającym:</p> <p>3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL)<sup>3</sup> – 50 mikrogramów</p> <p><sup>3</sup>adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH)<sub>3</sub>) – ogółem 0,5 mg Al<sup>3+</sup></p> <p><sup>4</sup>białko L1 w postaci niezakaźnych cząstek wirusopodobnych (<i>virus-like particles</i> - VLP) uzyskiwane z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA przy użyciu bakulowirusowego systemu ekspresji, z zastosowaniem komórek Hi-5 Rix4446 pochodzących z <i>Trichoplusia ni</i>.</p>	<p>1 dawka (0,5 ml) zawiera około:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Białko L1<sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 6 – 20 mikrogramów</li> <li>Białko L1<sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 11 – 40 mikrogramów</li> <li>Białko L1<sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 16 – 40 mikrogramów</li> <li>Białko L1<sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 18 – 20 mikrogramów</li> </ul> <p><sup>1</sup>Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV=<i>Human Papillomavirus</i>)</p> <p><sup>2</sup>białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) technologią rekombinacji DNA</p> <p><sup>3</sup>adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,225 mikrogramów Al).</p>	<p>1 dawka (0,5 ml) zawiera około:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Białko L1<sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 6 – 30 mikrogramów</li> <li>Białko L1<sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 11 – 40 mikrogramów</li> <li>Białko L1<sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 16 – 60 mikrogramów</li> <li>Białko L1<sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 18 – 40 mikrogramów</li> <li>Białko L1<sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 31 – 20 mikrogramów</li> <li>Białko L1<sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 33 – 20 mikrogramów</li> <li>Białko L1<sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 45 – 20 mikrogramów</li> <li>Białko L1<sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 52 – 20 mikrogramów</li> <li>Białko L1<sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego<sup>1</sup> typu 58 – 20 mikrogramów</li> </ul> <p><sup>1</sup>Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human Papillomavirus</i>) = HPV.</p> <p><sup>2</sup>Białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) technologią rekombinacji DNA.</p> <p><sup>3</sup>Adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,5 miligrama Al).</p>

Cecha	Cervarix® [27]	Gardasil® [28]	Gardasil9® [29]
<b>Adiuwant</b>	Adiuwant AS04 zawierający 3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) (adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH) <sub>3</sub> ))	Amorficzny hydroksyfosforanosiarcczan glinu (0,225 miligramów Al)	Amorficzny hydroksyfosforanosiarcczan glinu (0,5 miligrama Al)
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Zawiesina do wstrzykiwań. Mętna, biała zawiesina.	Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań. Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Przed wstrząśnięciem Gardasil może wyglądać jako klarowny płyn z białym osadem. Po dokładnym wstrząśnięciu, jest on białym, mętnym płynem.	Zawiesina do wstrzykiwań. Klarowny płyn z białym osadem.
<b>Wskazania do stosowania</b>	Cervarix jest szczepionką stosowaną u osób od ukończenia 9. roku życia przeznaczoną 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).  Cervarix powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.	Gardasil jest szczepionką stosowaną u osób w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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);</li> <li>• brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.</li> </ul> Zastosowanie szczepionki Gardasil powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.	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"> <li>• zmiany przednowotworowe oraz rak szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytnicy, wywoływane przez szczepionkowe typy HPV</li> <li>• brodawki narządów płciowych (kłykcin kończystych) wywoływane przez określone typy wirusa HPV.</li> </ul> Zastosowanie szczepionki Gardasil 9 powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.
<b>Dawkowanie</b>	Schemat szczepień jest zależny od wieku osoby szczepionej.  Wiek w momencie podania pierwszej dawki: - 9 do 14 lat włącznie* (dwie dawki każda po 0,5 ml; druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki) - 15 lat i powyżej (trzy dawki każda po 0,5 ml w 0, 1 i 6 miesiącu**)  *Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem 5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki. ** Jeśli konieczna jest elastyczność schematu szczepienia, druga dawka może zostać podana w okresie 1 do 2,5 miesiąca po podaniu pierwszej dawki, a trzecia	<i>Osoby w wieku od 9 do 13 lat włącznie</i> Gardasil może zostać podany zgodnie z 2 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 6 miesiącu). Jeżeli druga dawka jest podana wcześniej niż po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki, należy zawsze podać trzecią dawkę. Gardasil może być podany również w innym schemacie – 3 dawkowym (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). 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.  <i>Osoby w wieku 14 lat i starsze</i> Gardasil należy podawać zgodnie z 3 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu).	<i>Pacjenci w wieku od 9 do 14 lat włącznie w chwili podania pierwszej dawki</i> Gardasil 9 można podawać według 2-dawkowego (0, 6-12 miesięcy) schematu. 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. Gardasil 9 można podawać według schematu 3-dawkowego (0, 2, 6 miesięcy). Drugą dawkę należy podać co najmniej miesiąc po pierwszej dawce, a trzecią dawkę należy podać co najmniej 3 miesiące po drugiej dawce. Wszystkie trzy dawki powinny być podane w ciągu 1 roku.  <i>Pacjenci w wieku 15 lat i starsi w chwili podania pierwszej dawki</i>



Cecha	Cervarix® [27]	Gardasil® [28]	Gardasil9® [29]
	<p>dawka w okresie od 5 do 12 miesięcy po podaniu pierwszej dawki.</p> <p>Konieczność podania dawki przypominającej nie została ustalona.</p> <p>Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Cervarix, ukończyli cykl szczepienia przy użyciu szczepionki Cervarix.</p> <p><i>Dzieci (w wieku &lt; 9 lat)</i></p> <p>Nie zaleca się stosowania szczepionki Cervarix u dzieci w wieku poniżej 9 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i immunogenności u pacjentów z tej grupy wiekowej.</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.</p> <p>Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.</p> <p>Należy stosować szczepionkę Gardasil zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p> <p><i>Dzieci</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Gardasil u dzieci w wieku poniżej 9 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Zaleca się, aby osoby, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki Gardasil, ukończyły cykl szczepień, stosując szczepionkę Gardasil.</p> <p>Nie ustalono, czy istnieje potrzeba podania dawki uzupełniającej.</p>	<p>Gardasil 9 należy podać według schematu 3-dawkowego (0, 2, 6 miesięcy).</p> <p>Drugą dawkę należy podać co najmniej miesiąc po pierwszej dawce, a trzecią dawkę należy podać co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki powinny być podane w ciągu 1 roku.</p> <p>Gardasil 9 należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p> <p>Zaleca się, aby pacjenci, którzy otrzymali pierwszą dawkę szczepionki Gardasil 9, ukończyli cykl szczepień, stosując szczepionkę Gardasil 9.</p> <p>Nie określono, czy istnieje potrzeba podania dawki przypominającej.</p> <p>Dla szczepionki Gardasil 9 nie przeprowadzono badań z wykorzystaniem schematu mieszanego (zamiennego stosowania) szczepionek przeciwko wirusowi HPV.</p> <p>Osoby wcześniej zaszczepione według schematu 3-dawkowego szczepionką czterowalentną przeciw wirusowi HPV typu 6, 11, 16 i 18 (Gardasil), zwaną dalej szczepionką qHPV, mogą otrzymać 3 dawki szczepionki Gardasil 9. Szczepionka qHPV była także znana w niektórych krajach pod nazwą Silgard.</p> <p><i>Dzieci i młodzież (dzieci w wieku &lt; 9 lat)</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Gardasil 9 u dzieci w wieku poniżej 9 lat. Dane nie są dostępne.</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p>Cervarix jest przeznaczony do wstrzykiwań domięśniowych w okolicę mięśnia naramiennego. Szczepionka Cervarix w żadnym wypadku nie może być podawana donaczyniowo ani śródskórnio. Brak danych dotyczących podawania szczepionki Cervarix podskórnio.</p> <p>W przypadku gdy szczepionka Cervarix ma być podana w tym samym czasie co inna szczepionka podawana we wstrzyknięciu, obie szczepionki należy podać w różne miejsca.</p>	<p>Szczepionkę należy podawać w formie zastrzyku domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda.</p> <p>Szczepionki Gardasil nie wolno wstrzykiwać do naczyń krwionośnych. Nie przeprowadzono badań dotyczących podania podskórnego ani śródskórnego. Te drogi podania nie są zalecane.</p>	<p>Szczepionkę należy podawać w formie wstrzyknięcia domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda.</p> <p>Szczepionki Gardasil 9 nie wolno podawać donaczyniowo, podskórnio lub śródskórnio. Nie należy mieszać szczepionki Gardasil 9 z jakąkolwiek inną szczepionką i roztworem w tej samej strzykawce.</p> <p>Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed podaniem.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>	<p>Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>	<p>Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>

Cecha	Cervarix® [27]	Gardasil® [28]	Gardasil9® [29]
		<p>Osoby, u których po podaniu dawki szczepionki Gardasil wystąpiły objawy wskazujące na nadwrażliwość, nie powinny otrzymać kolejnych dawek szczepionki Gardasil. Należy przełożyć termin podania szczepionki Gardasil u osób z ostrym przypadkiem choroby z wysoką gorączką. Jednakże obecność niewielkiego zakażenia, takiego jak łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych lub niewielka gorączka, nie jest przeciwwskazaniem do uodpornienia.</p>	<p>Osoby, u których po wcześniejszym podaniu szczepionki Gardasil 9 lub Gardasil/Silgard wystąpiła nadwrażliwość, nie powinny otrzymać szczepionki Gardasil 9.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego leczenia i odpowiedni nadzór medyczny na wypadek rzadko występujących reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki.</p> <p>Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.</p> <p>Podanie szczepionki Cervarix należy odroczyć u osób, u których występują ostre, ciężkie choroby przebiegające z gorączką. Jednak obecność łagodnej infekcji, takiej jak przeziębienie, nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia.</p> <p>Szczepionki tej w żadnym przypadku nie wolno podawać donaczyniowo ani śródskórnie. Nie są dostępne dane na temat podawania podskórnego szczepionki Cervarix.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, Cervarix należy podawać ostrożnie pacjentom z małopłytkowością lub z jakimikolwiek zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może</p>	<p>Podjęcie decyzję o zaszczepieniu określonej osoby, należy wziąć pod uwagę ryzyko jej wcześniejszego kontaktu z HPV oraz potencjalne korzyści z jej zaszczepienia.</p> <p>Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zawsze zapewnić dostęp do właściwego leczenia na wypadek wystąpienia rzadkiej reakcji anafilaktycznej spowodowanej podaniem szczepionki.</p> <p>Omdlenie (zemdlenie), związane czasem z upadkiem, może nastąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki, zwłaszcza w przypadku młodzieży, jako psychogenna reakcja na ukłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Dlatego osoby zaszczepione powinny pozostać pod obserwacją przez około 15 minut po podaniu szczepionki. Ważne jest, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia.</p> <p>Podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek szczepionki, zaszczepienie szczepionką Gardasil może nie być skuteczną ochroną u wszystkich zaszczepionych.</p> <p>Gardasil będzie chronił wyłącznie przed chorobami, które wywołwane są przez HPV typu 6, 11, 16 i 18 oraz w ograniczonym zakresie przed chorobami wywołwanymi przez pewne, pokrewne typy HPV. Z tego</p>	<p>Podjęcie decyzję o zaszczepieniu określonej osoby, należy wziąć pod uwagę ryzyko jej wcześniejszego kontaktu z wirusem HPV oraz potencjalne korzyści z zaszczepienia.</p> <p>Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zawsze zapewnić dostęp do właściwego leczenia oraz opiekę na wypadek wystąpienia rzadkiej reakcji anafilaktycznej spowodowanej podaniem szczepionki.</p> <p>Omdlenie, związane niekiedy z upadkiem, może nastąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem jakiegokolwiek szczepionki, zwłaszcza w przypadku młodzieży, jako psychogenna reakcja na ukłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Dlatego osoby zaszczepione powinny pozostać pod obserwacją przez około 15 minut po podaniu szczepionki. Ważne jest, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia.</p> <p>Należy przełożyć termin podania szczepionki u osób, u których występują ciężkie choroby przebiegające z wysoką gorączką. Jednakże obecność niewielkiego zakażenia, takiego jak łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych lub stan podgorączkowy, nie są przeciwwskazaniem do zaszczepienia.</p> <p>Podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek szczepionki,</p>

Cecha	Cervarix® [27]	Gardasil® [28]	Gardasil9® [29]
	<p>u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.</p> <p>Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszyscy szczepieni uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.</p> <p>Szczepionka Cervarix będzie chronić tylko przed chorobami wywołanymi przez HPV typu 16 i 18 i w pewnym stopniu przed chorobami wywołanymi przez inne określone onkogenne typy HPV. Z tego powodu należy nadal stosować odpowiednie środki ochrony przed chorobami przenoszonymi drogą płciową.</p> <p>Szczepionka ta jest stosowana tylko jako metoda profilaktyki i nie ma wpływu na aktywne infekcje wirusem HPV ani na rozwinięte już choroby. Nie wykazano, aby szczepionka ta wykazywała działanie lecznicze. Nie zaleca się zatem stosowania szczepionki w celu leczenia raka szyjki macicy lub śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (ang.: cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Nie zaleca się też stosowania szczepionki w celu zapobiegania rozwojowi innych istniejących zmian chorobowych o ustalonym związku z zakażeniem HPV lub występujących już infekcji spowodowanych zarówno przez objęte szczepionką jak i inne, nie zawarte w szczepionce typy HPV.</p> <p>Szczepienie nie zastępuje regularnych badań cytologicznych szyjki macicy. W związku z tym, iż żadna szczepionka nie jest w 100% skuteczna oraz z uwagi na fakt, że szczepionka Cervarix nie zapewni ochrony przed wszystkimi typami HPV lub działania przeciw istniejącym zakażeniom wirusem HPV, regularne badania cytologiczne szyjki macicy w dalszym ciągu mają zasadnicze znaczenie i należy je wykonywać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p> <p>Nie ustalono dokładnie czasu utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę. Konieczność i czas podania dawki (dawek) przypominającej nie zostały dotąd ustalone.</p>	<p>względnie należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciw chorobom przenoszonym drogą płciową.</p> <p>Gardasil przeznaczony jest wyłącznie do stosowania profilaktycznego i nie wpływa na aktywne zakażenia HPV ani na stwierdzone objawy kliniczne. Nie wykazano leczniczego działania szczepionki Gardasil. Dlatego też, szczepionka nie jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy, zmian dysplastycznych dużego stopnia szyjki macicy, sromu i pochwy czy brodawek narządów płciowych. Nie jest również przeznaczona do zapobiegania rozwojowi innych wykrytych zmian, związanych z wirusem HPV.</p> <p>Gardasil nie zapobiega wystąpieniu zmian wywoływanych przez typy HPV zawarte w szczepionce u osób, które w momencie zaszczepienia były zakażone wirusem HPV tego typu.</p> <p>W przypadku stosowania szczepionki Gardasil u dorosłych kobiet należy uwzględnić zmienność częstości występowania zakażeń danym typem HPV w różnych regionach geograficznych.</p> <p>Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Ponieważ żadna szczepionka nie jest w 100% skuteczna, a Gardasil nie zapewni ochrony przeciw każdemu typowi HPV ani przeciw istniejącym zakażeniom HPV, rutynowe badania przesiewowe szyjki macicy pozostają niezwykle ważne i powinny być prowadzone zgodnie z lokalnymi zaleceniami.</p> <p>Bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki oceniono u osób w wieku od 7 do 12 lat z potwierdzonym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). U osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną, albo w wyniku stosowania silnego leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, bądź z innych przyczyn, może nie być odpowiedzi na szczepienie.</p>	<p>zaszczepienie szczepionką Gardasil 9 może nie być skuteczną ochroną u wszystkich zaszczepionych.</p> <p>Szczepionka będzie chroniła wyłącznie przed chorobami, które wywołwane są przez typy wirusa HPV, przeciwko którym skierowana jest szczepionka. Z tego względu należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciw chorobom przenoszonym drogą płciową.</p> <p>Szczepionka jest przeznaczona wyłącznie do stosowania profilaktycznego i nie wpływa na aktywne zakażenia HPV, ani na stwierdzoną kliniczną postać choroby. Nie wykazano leczniczego działania szczepionki. Z tego względu szczepionka nie jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytnicy, zmian dysplastycznych dużego stopnia szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytnicy, czy brodawek narządów płciowych. Nie jest również przeznaczona do zapobiegania rozwojowi innych wykrytych zmian, związanych z wirusem HPV.</p> <p>Gardasil 9 nie zapobiega wystąpieniu zmian wywoływanych przez szczepionkowe typy HPV u osób, które w momencie zaszczepienia były zakażone wirusem HPV tego typu.</p> <p>Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Ponieważ żadna szczepionka nie jest skuteczna w 100%, a Gardasil 9 nie zapewni ochrony przed każdym typem HPV, ani przed istniejącymi w momencie zaszczepienia zakażeniami HPV, rutynowe badania przesiewowe szyjki macicy pozostają niezwykle ważne i powinny być prowadzone zgodnie z lokalnymi zaleceniami.</p> <p>Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionki Gardasil 9 u osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną. Bezpieczeństwo stosowania i immunogenność szczepionki qHPV oceniono u osób w wieku 7 do 12 lat ze stwierdzonym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).</p>

Cecha	Cervarix® [27]	Gardasil® [28]	Gardasil9® [29]
	<p>Z wyjątkiem przypadków zastosowania u osób z bezobjawowym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), dla których istnieją dane dotyczące immunogenności, nie są dostępne dane na temat stosowania szczepionki Cervarix u osób z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci otrzymujący leki immunosupresyjne. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszyscy zaszczepieni pacjenci z tej grupy uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.</p> <p>Nie ma aktualnie danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności, które pozwalałyby na wymienne zastosowanie szczepionki Cervarix i innych szczepionek przeciw HPV.</p>	<p>Szczepionkę należy stosować ostrożnie u osób z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po podaniu domięśniowym może u tych osób wystąpić krwawienie.</p> <p>Przeprowadzono długoterminowe badania kontrolne mające na celu określenie czasu trwania ochrony poszczepiennej.</p> <p>Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, immunogenności lub skuteczności przemawiających za możliwością zmiany szczepionki Gardasil podczas szczepienia na inne szczepionki przeciw HPV, które nie obejmują tych samych typów wirusa HPV. W związku z tym ważne jest przepisanie tej samej szczepionki dla całego schematu szczepienia.</p>	<p>U osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną w wyniku stosowania silnego leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) bądź z innych przyczyn, może nie wystąpić odpowiedź na szczepienie.</p> <p>Szczepionkę należy stosować ostrożnie u osób z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po podaniu domięśniowym może u tych osób wystąpić krwawienie.</p> <p>Obecnie prowadzone są długoterminowe badania kontrolne mające na celu określenie czasu trwania ochrony poszczepiennej.</p> <p>Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, immunogenności lub skuteczności potwierdzających możliwość zamiennego stosowania szczepionki Gardasil 9 z dwuwalentnymi lub czterowalentnymi szczepionkami przeciw HPV.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p><b>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</b></p> <p>W badaniach klinicznych, które objęły dziewczęta i kobiety w wieku od 10 do 72 lat (w tej grupie 79,2% było w 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.</p> <p>Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym po podaniu szczepionki był ból w miejscu wstrzyknięcia, który wystąpił po podaniu 78% wszystkich dawek.</p>	<p><b>Streszczenie profilu bezpieczeństwa</b></p> <p>W 7 badaniach klinicznych (6 kontrolowanych placebo) osobom badanym podawano Gardasil lub placebo w dniu włączenia do badania oraz około 2 i 6 miesięcy później. Niewielka liczba osób (0,2%) wycofała się z badania z powodu działań niepożądanych. Bezpieczeństwo oceniano albo wśród całej populacji, poddanej badaniom (6 badań), lub też u określonej wcześniej (jedno badanie) części populacji przy użyciu karty szczepień (ang. vaccination report card, VRC) w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki Gardasil lub placebo. Używając karty szczepień, monitorowano 10 088 osób (6995 osób płci żeńskiej w wieku 9 do 45 lat i 3 093 osób płci męskiej w wieku 9 do 26 lat w chwili włączenia do badania), które otrzymały szczepionkę Gardasil i 7995 osób (5692 kobiet i 2303 mężczyzn), które otrzymały placebo.</p> <p>Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały reakcje w miejscu podania (77,1% zaszczepionych w okresie 5 dni po podaniu dawki szczepionki) i ból głowy</p>	<p><b>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</b></p> <p>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 (ang. VRC, 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 5281 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 badaniu klinicznym, w którym wzięto udział 640 osób w wieku 27 do 45 lat oraz 570 osób w wieku 16 do 26 lat otrzymujących szczepionkę Gardasil 9, profil bezpieczeństwa stosowania szczepionki Gardasil 9 był porównywalny w dwóch grupach wiekowych.</p> <p>Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem szczepionki Gardasil 9 należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia</p>

Cecha	Cervarix® [27]	Gardasil® [28]	Gardasil9® [29]
	Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie utrzymywała się długo.	(16,6% zaszczepionych). Były one na ogół łagodne lub umiarkowane.	(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.
<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego kod ATC: J07BM02	Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciwwirusowa kod ATC: J07BM01	Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka kod ATC: J07BM03
<b>Mechanizm działania</b>	Cervarix jest niezakaźną, rekombinowaną szczepionką z adiuwantem, sporządzoną z wysoce oczyszczonych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles - 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.	Gardasil jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. virus-like particles; 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.	Gardasil 9 jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, 9-walentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. VLPs, virus-like particles) głównego białka L1 kapsydu tych samych czterech typów wirusa HPV (6, 11, 16, 18), które są zawarte w szczepionce qHPV, oraz pięciu dodatkowych typów wirusa HPV (31, 33, 45, 52, 58). Wykorzystano w niej ten sam adiuwant, co w szczepionce qHPV. 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.
<b>Właściwości farmakokinetyczne</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Belgia	MSD VACCINS 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francja	MSD VACCINS 162 avenue Jean Jaurès 69007 Lyon, Francja
<b>Data wydania pierwszego / ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (UE)</b>	20 września 2007 r. / 17 września 2012 r.	20 września 2006 r. / 27 lipca 2011 r.	10 czerwca 2015 r.

### 3.2. Skrining cytologiczny - istniejąca praktyka

Badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy polegają na wykonywaniu badań cytologicznych wymazów z ujścia zewnętrznego kanału i z tarczy szyjki macicy. Skrining cytologiczny, ze względu na niski koszt i wysoką skuteczność, jest najpopularniejszą metodą badań przesiewowych. W wyniku przeprowadzenia badania cytologicznego można wykryć zmiany przedrakowe i raka we wczesnym okresie zaawansowania choroby. W przypadku stwierdzenia zmian o charakterze dysplastycznym należy w celu weryfikacji wstępnego rozpoznania wykonać badanie kolposkopowe z celowanym pobraniem wycinków do badania histopatologicznego.

W Polsce od 2005 roku realizowany jest Populacyjny Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy. Program ten jest adresowany do kobiet w wieku 25-59 lat, które nie wykonały badania cytologicznego w ciągu ostatnich 3 lat. U kobiet obciążonych czynnikami ryzyka: zakażonych wirusem HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV - typem wysokiego ryzyka, badanie jest wykonywane co 12 miesięcy. Profilaktyczne badanie cytologiczne można wykonać w każdym gabinecie ginekologicznym, który udziela świadczeń w ramach umowy z NFZ. Do ginekologa nie jest wymagane skierowanie. Kobiety młodsze niż 25 lat i starsze niż 59 lat, mogą skorzystać natomiast z badania cytologicznego w ramach porady udzielonej przez lekarza specjalistę. Kobiety, które były leczone z powodu nowotworu złośliwego szyjki macicy, po zakończeniu kontroli onkologicznej (decyzję podejmuje lekarz prowadzący leczenie onkologiczne) ponownie zostają objęte skriningiem cytologicznym [66, 82].

Świadczenia zdrowotne na poszczególnych etapach realizacji programu obejmują:

- etap podstawowy - cytologia - pobranie materiału do przesiewowego badania cytologicznego; świadczenie to jest realizowane w poradni ginekologiczno-położniczej;
- etap diagnostyczny - polega na ocenie mikroskopowej materiału cytologicznego w pracowni cytologicznej wyłonionej w drodze konkursu ofert; po zbadaniu preparatu wynik jest przesyłany do poradni, która pobrała materiał do badania;
- etap pogłębionej diagnostyki - jeżeli wynik badania cytologicznego jest nieprawidłowy, lekarz stosuje odpowiednie leczenie lub kieruje pacjentkę na dalszą diagnostykę, którą jest badanie kolposkopowe, wykonywane w ramach Programu; w przypadku konieczności zweryfikowania obrazu kolposkopowego, pobierane są celowane wycinki do badania histopatologicznego i na tej podstawie podejmowane są decyzje dotyczące dalszego postępowania diagnostyczno-leczniczego: skierowanie do leczenia lub określenie terminu kolejnego badania cytologicznego.

Kobiety, u których rozpoznano raka szyjki macicy lub inne schorzenia wymagające leczenia specjalistycznego, zostają skierowane (poza programem) na dalszą diagnostykę lub leczenie do świadczeniodawców posiadających z NFZ umowy w odpowiednich rodzajach świadczeń [66].

## 4. Aktualne zalecenia postępowania w ocenianym wskazaniu oraz szczepienia przeciwko HPV w Polsce i na świecie

### 4.1. Wyniki wyszukiwania

W celu odnalezienia wytycznych i zaleceń postępowania dotyczących profilaktyki zakażeń HPV, a także oceny aktualnej sytuacji dotyczącej szczepień przeciwko HPV w Polsce i na świecie przeszukano następujące bazy informacji medycznej:

- bazę *Trip Database*,
- bazę *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*,

oraz strony internetowe instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT),

a także strony internetowe instytucji międzynarodowych lub zagranicznych (w tym towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia i wskazania klinicznego):

- WHO – *World Health Organization*,
- IPVS – *International Papillomavirus Society*,
- EUROGIN – *European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia*,
- CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*,
- ECDC - *European Centre for Disease Prevention and Control*,

oraz towarzystw i organizacji krajowych:

- PTG - Polskie Towarzystwo Ginekologiczne,
- PTGO - Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej,
- PTP - Polskie Towarzystwo Pediatryczne,
- Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy,
- PTIDiK - Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej,
- PTH - Polskie Towarzystwo Higieniczne,

jak również strony internetowe płatników za świadczenia zdrowotne w innych krajach. Wykorzystano także wyszukiwarkę Google.

Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania w najważniejszych źródłach informacji medycznej i sposób wyszukiwania oraz wyniki przeszukania baz przedstawiono w tabeli poniżej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24 października 2020 roku.

**Tabela 17. Wyszukiwanie wytycznych i zaleceń postępowania oraz programów szczepień przeciwko HPV**

Źródło informacji medycznej	Zapytanie / sposób wyszukiwania	Wynik	Data przeszukania
<i>Trip Database</i>	Cervarix OR Gardasil OR Silgard OR human papilloma virus OR human papillomavirus OR HPV (wynik wyszukiwania w zakładce <i>Guidelines</i> )	299	24.10.2020
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i>	Wyszukanie w zakładce <i>Guidelines</i>	0	24.10.2020
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Przeszukanie opinii o PPZ po tytułach	344	24.10.2020
	Cervarix Gardasil Silgard human papillomavirus human papilloma virus HPV	2 0 2 0 1 15	
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	Cervarix Gardasil Silgard human papillomavirus human papilloma virus HPV	0 0 0 5 2 7	24.10.2020
<i>World Health Organization (WHO)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej instytucji dla produktu leczniczego Cervarix® pod kątem oceny skuteczności i rekomendacji / zaleceń klinicznych	5	24.10.2020
<i>International Papillomavirus Society (IPVS)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji - <a href="http://ipvsoc.org/">http://ipvsoc.org/</a>	0	24.10.2020
<i>European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji - <a href="http://www.eurogin.com/index.html">http://www.eurogin.com/index.html</a>	0	24.10.2020
<i>Centers for Disease control and Prevention (CDC)</i>	Cervarix Gardasil Silgard human papillomavirus human papilloma virus HPV	30 56 0 630 117 437	24.10.2020
<i>European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji - <a href="http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx">http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx</a>	39	24.10.2020
Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG)	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – <a href="http://www.ptgin.pl/">http://www.ptgin.pl/</a>	13	24.10.2020
Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO)	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – <a href="http://ptgo.pl/">http://ptgo.pl/</a>	10	24.10.2020
Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTP)	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – <a href="http://ptp.edu.pl/">http://ptp.edu.pl/</a>	2	24.10.2020
Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – <a href="http://koalicjarsm.pl/">http://koalicjarsm.pl/</a>	1	24.10.2020
Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (PTIDiK)	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – <a href="https://ptidik.pl/">https://ptidik.pl/</a>	0	24.10.2020
Polskie Towarzystwo Higieniczne (PTH)	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – <a href="http://www.pth.pl/">http://www.pth.pl/</a>	0	24.10.2020



## 4.2. Zalecenia oraz aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko HPV w Polsce

Tak jak wskazano wcześniej, w Programie Szczepień Ochronnych na rok 2021 opublikowanym przez Głównego Inspektora Sanitarnego szczepienie przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka znajduje się na liście szczepień zalecanych – niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia. Szczepienie to jest zalecane szczególnie osobom przed inicjacją seksualną. Liczba dawek i schemat szczepienia przeciwko HPV powinien być zgodny ze wskazaniami producenta danej szczepionki [48]. Z powodu braku narodowego programu szczepień przeciwko HPV szczepionki przeciw HPV dostępne są w Polsce wyłącznie na rynku prywatnym jako pełnopłatne oraz poprzez programy polityki zdrowotnej realizowane przez jednostki samorządu terytorialnego i inne instytucje w obrębie społeczności lokalnych, samorządów i regionów [70].

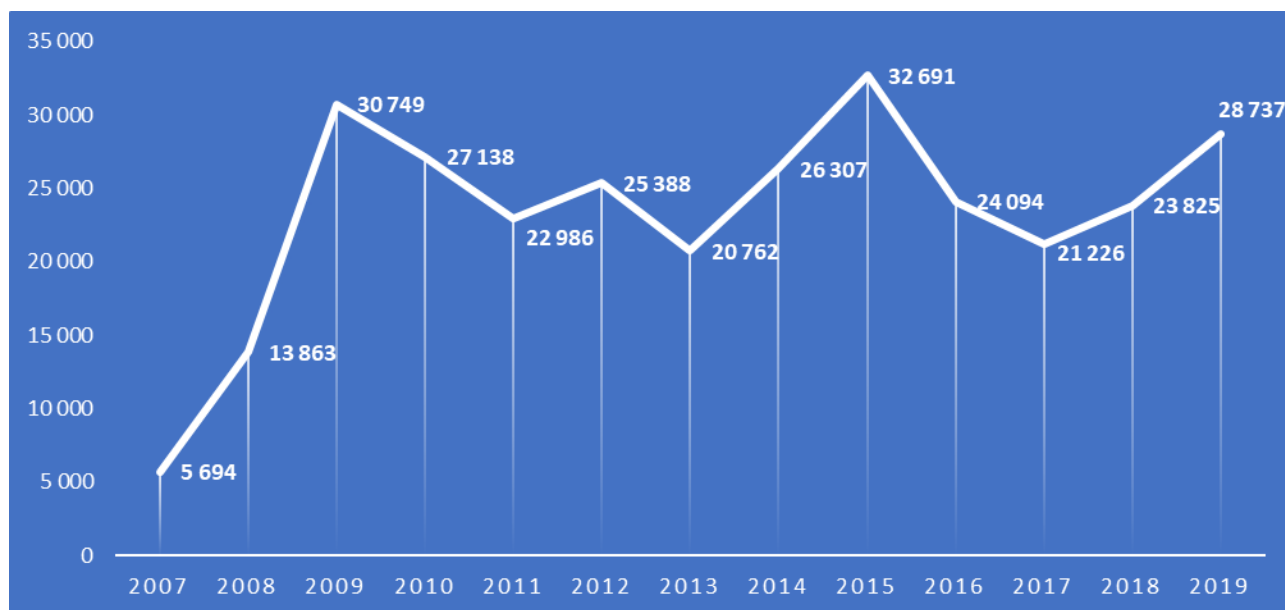
Pozytywne rekomendacje dotyczące tworzenia populacyjnego programu szczepień przeciwko HPV wydało kilka polskich towarzystw naukowych: Polskie Towarzystwo Ginekologiczne [49], Polskie Towarzystwo Pediatryczne [19] oraz Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV [57]. Istnieją niewielkie różnice w zakresie rekomendowanych przedziałów wiekowych dziewcząt, które powinny zostać poddane szczepieniom. Dwa pierwsze Towarzystwa zalecają wykonywanie szczepień podstawowych w grupie dziewcząt w wieku 11-12 lat, a szczepień wychwytyjących grupie dziewcząt w wieku 13-18 lat, natomiast Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV rekomenduje, aby szczepieniom podstawowym były poddawane dziewczęta w wieku 12-15 lat, natomiast szczepieniom wychwytyjącym młode kobiety w wieku 16-25/26 lat.

W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczących diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy, wskazuje się, że ocenę skuteczności szczepień będzie można poznać w długiej perspektywie czasowej, w której odpowiednio duża kohorta zaszczepionych nastolatek osiągnie wiek największej zachorowalności na te nowotwory. Jednak stosowanie szczepionek przeciwko HPV może obniżyć zapadalność, zarówno na raka płaskonabłonkowego, jak i gruczołowego [46]. Za najlepszą strategię w profilaktyce raka szyjki uważa się szczepienie młodych kobiet i kontynuowanie cytologicznych badań przesiewowych u zaszczepionych i niezaszczepionych osób [51].

Na podstawie danych NIZP-PZH dotyczących liczby osób zaszczepionych przeciw brodawczakowi ludzkiemu w latach 2007-2019 w Polsce ocenia się, iż wyszczepialność populacji w badanym okresie utrzymuje się na podobnym poziomie i wynosi około 25 tys. rocznie. W 2019 roku zaszczepionych zostało w Polsce 28 737 osób, z tego zdecydowana większość (63%) to osoby w wieku 10-14 lat (Rysunek 2, Rysunek 3) [68]. Uwzględniając liczbę urodzeń w Polsce kilkanaście lat temu oraz zakładając, że obecnie szczepi się wyłącznie dziewczęta, można oszacować, że poziom wyszczepialności wynosi mniej niż 15%.

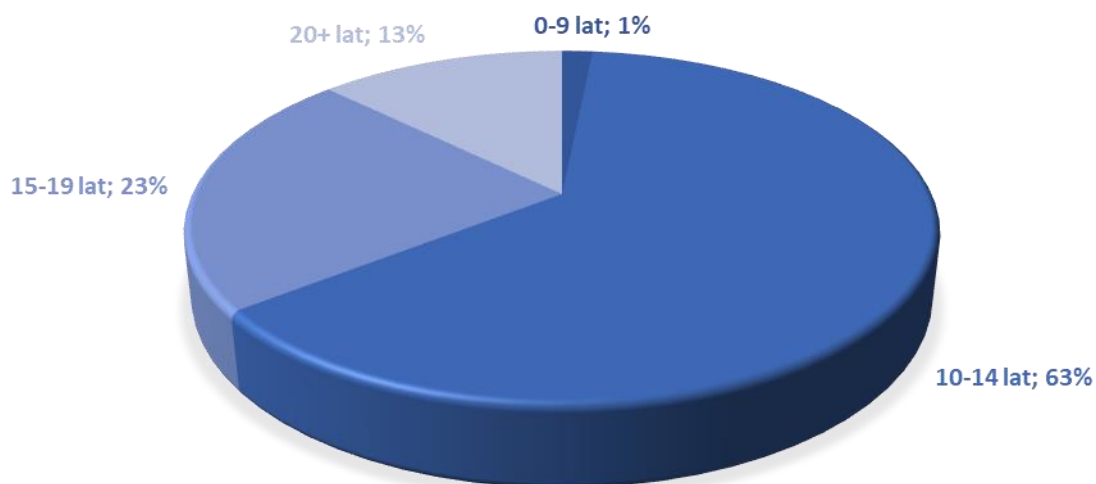
Szacuje się, że liczba osób objętych szczepieniem wzrośnie po objęciu finansowania ze środków publicznych szczepień dla wszystkich dziewcząt w wieku dojrzewania, a następnie również chłopców.

Rysunek 2. Liczba zaszczepionych przeciw HPV\* w Polsce w latach 2007-2019 (dane NIZP-PZH) [68]



\* - osoby, które w roku sprawozdawczym otrzymały dawkę szczepionki zamykającą cykl szczepienia pierwotnego, podstawowego lub stanowiącą którąś z kolejnych dawek przypominających

Rysunek 3. Liczba zaszczepionych przeciw HPV\* w poszczególnych grupach wiekowych w Polsce w 2019 r. (dane NIZP-PZH) [68]



\* - osoby, które w roku sprawozdawczym otrzymały dawkę szczepionki zamykającą cykl szczepienia pierwotnego, podstawowego lub stanowiącą którąś z kolejnych dawek przypominających

AOTMiT od 2010 roku wydaje opinie w sprawie samorządowych programów zdrowotnych/programów polityki zdrowotnej (poniżej zwane programami polityki zdrowotnej zgodnie z aktualnymi przepisami) nadesłanych przez jednostki samorządu terytorialnego, w tym programów polityki zdrowotnej ukierunkowanych na profilaktykę zakażeń HPV (nowelizacja Ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) nałożyła na jednostki samorządu terytorialnego realizujące i finansujące programy polityki zdrowotnej

obowiązek przekazania projektu programu do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w celu ich zaopiniowania). Celem publikowania opinii AOTMiT dotyczących samorządowych programów polityki zdrowotnej jest przekazanie dalszych wskazówek, jak poprawnie konstruować programy polityki zdrowotnej oraz informacji na temat dowodów naukowych w zakresie ocenianych problemów zdrowotnych.

W latach 2010-2019 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaopiniował 344 projekty programów polityki zdrowotnej, które ukierunkowane były na profilaktykę raka szyjki macicy poprzez wprowadzenie szczepień przeciwko HPV. Liczba samorządów rozważających i podejmujących decyzję o finansowaniu z własnego budżetu szczepień przeciw HPV była zatem stosunkowo duża. Zaopiniowane 344 projekty programów polityki zdrowotnej ukierunkowanych na szczepienia przeciwko HPV stanowią blisko 15% wszystkich projektów programów polityki zdrowotnej opiniowanych przez Prezesa AOTMiT w latach 2010-2019 (szczepienia ochronne są najczęstszą interwencją proponowaną w ramach programów polityki zdrowotnej opiniowanych przez AOTMiT, wśród nich do najczęstszych należą szczepienia przeciwko HPV, przeciwko pneumokokom oraz przeciwko grypie) [70].

Działania profilaktyczne przeciw nowotworom szyjki macicy, oparte na edukacji oraz szczepieniach przeciw HPV i realizowane w ramach PPZ, cieszyły się dużym zainteresowaniem samorządów terytorialnych, dlatego profilaktyka zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w formie szczepień przeprowadzanych w populacji pediatrycznej była jednym z pierwszych obszarów (po szczepieniach przeciwko grypie), dla których AOTMiT opracowała rekomendacje zawierające modelowe rozwiązania, które mogą być wdrażane w jednostkach samorządu terytorialnego [4]. Wydane przez AOTMiT rekomendacje zwalniają z konieczności nadsyłania do zaopiniowania programu polityki zdrowotnej przygotowanego zgodnie z ich treścią. Rekomendacja Prezesa AOTMiT dotycząca profilaktyki raka szyjki macicy została wydana w październiku 2019 roku (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 zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)) [4]. Z tego względu w 2020 r. nie zaopiniowano żadnego projektu PPZ w tym zakresie.

W przypadku większości projektów programów polityki zdrowotnej opiniowanych w latach 2010-2019 Prezes AOTMiT wydał pozytywną opinię o projekcie, jednak najczęściej były to opinie warunkowe, w których wskazywano konieczne do wprowadzenia uzupełnienia i modyfikacje, w tym zmianę nazwy programu (szczególnie w przypadku opinii wydawanych w pierwszych latach). W przypadku negatywnych opinii Prezesa AOTMiT nie negowano znaczenia działań profilaktycznych mających na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia m.in. raka szyjki macicy z uwzględnieniem szczepień ochronnych przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego, natomiast najczęstszą przyczyną wydania negatywnej opinii było nieprzedstawienie

przez realizatora szczegółowego budżetu programu albo niejasne zapisy lub braki w opisie poszczególnych części programu polityki zdrowotnej [70].

W opiniach Prezesa AOTMiT wskazywano, iż wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego może prowadzić m.in. do redukcji liczby przypadków raka szyjki macicy. Jednakże warto, aby programowi szczepień towarzyszyły badania oceny długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa, w celu optymalizacji sposobu realizacji programu. Osiągnięty efekt zdrowotny w populacji zależy jednak od wysokiego poziomu uczestnictwa w programie oraz od prowadzonego równoległe programu wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. Co także przemawia za koordynacją działań tych programów. Kolejnym istotnym elementem profilaktyki zakażeń HPV jest edukacja zdrowotna. Powinna się ona skupiać na metodach wczesnego wykrywania chorób oraz na sposobach ich zapobiegania. Duży nacisk warto położyć na intensyfikowanie edukacji na temat higieny życia płciowego wśród młodzieży, szczególnie, że jest to temat pomijany w innych obszarach edukacji. Przy wyborze szczepionki warto wziąć pod uwagę skalę problemu i wielkość populacji. Nie wskazywano konkretnej szczepionki spośród tych dostępnych na rynku farmaceutycznym jako preferowanej lub skuteczniejszej w zakresie profilaktyki zakażeń HPV. Szczepienia powinny być prowadzone w sposób skoordynowany wraz z edukacją zdrowotną i prawidłową diagnostyką cytologiczną. Szczepionki nie zapewniają 100% ochrony przed istniejącymi już infekcjami/zakażeniami. Zaleca się, aby kobiety kontynuowały regularne wykonywanie badań cytologicznych. Sugerowano również stałe monitorowanie stanu zdrowia pacjentów po zaszczepieniu w celu zapewnienia bezpieczeństwa [70].

W opiniach Prezesa AOTMiT dotyczących omawianych projektów programów polityki zdrowotnej (w tym w jednej z najnowszych opinii – Opinia nr 147/2019 z dnia 30 października 2019 r. o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w Gminie Miasto Ustka na lata 2020-2024”) wskazywano, że projekty te wpisują się w priorytet dotyczący „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” i „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii”, należące do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. z 2018 r., poz. 469) [70].

W Rekomendacji nr 2/2019 Prezesa AOTMiT z dnia 11 października 2019 r. [7] wskazano, iż większość aktualnych wytycznych (AGDoH 2018, ASCO 2017, WHO 2017, ACSt/NACI 2012 i 2016, ACIP 2016, ACS 2016, CDC 2015, Fundacja MSD 2015, AWMF 2014, CIC 2014, SIA/SIAMS/SIU 2013) zaleca wykonywanie rutynowych szczepień przeciwko HPV, zarówno wśród dziewcząt, jak i chłopców. Wśród zalecanych preparatów szczepionkowych wymienia się szczepionki 2-, 4- lub 9-walentne w populacji kobiet/dziewcząt oraz 4- i 9-walentne w populacji chłopców/mężczyzn. Większość wytycznych wskazuje na zasadność realizacji szczepień w schemacie 2-dawkowym w populacji pediatrycznej mieszczącej się w zakresie 9-14 r.ż. oraz wśród osób powyżej 15 r.ż., które pierwszą dawkę szczepienia otrzymały przed

ukończeniem 15 r.ż. Wśród osób powyżej 15 r.ż., które nie zostały wcześniej zaszczepione, zaleca się natomiast realizację 3-dawkowego schematu szczepień. Również w zakresie rutynowych szczepień (realizowanych cyklicznie w ramach szczepień obowiązkowych) zalecany wiek znajduje się w przedziale 9-14 lat. W wytycznych WHO z 2017 roku dziewczęta w wieku 9-14 lat wskazywane są jako pierwszorzędowa grupa docelowa dla szczepień. Drugorzędową grupę stanowią natomiast kobiety  $\geq 15$  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 raka szyjki macicy [94]. Ponadto w wytycznych wskazuje się inne populacje docelowe, dla których szczepienia są zalecane m.in.:

- osób z obniżoną odpornością (wynikającą m.in. z obecności zakażenia HIV, występowania nowotworu złośliwego, przebytych przeszczepów, bądź stosowania terapii immunosupresyjnej) w 3-dawkowym schemacie,
- mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami.

Nie zaleca się wykonywania szczepień przeciw HPV w populacji kobiet w ciąży [7].

W opinii Rady Przejrzystości nr 222/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku wskazano, że w świetle wytycznych WHO z 2017 r. obecnie dostępne dowody sugerują, że z perspektywy zdrowia publicznego preparaty 2-, 4- i 9-walentne charakteryzują się porównywalną immunogennością oraz skutecznością w prewencji raka szyjki macicy. Do najczęściej zalecanych przez ekspertów należy szczepionka 9-walentna, ze względu na największe spektrum działania [3].

AOTMiT podkreśla fakt, że szczepienia przeciwko HPV stanowią podstawową interwencję profilaktyczną, jednak ich stosowanie nie eliminuje potrzeby realizacji badań przesiewowych w późniejszych okresach życia. Wynika to z faktu, iż istniejące preparaty szczepionkowe nie zapewniają ochrony przed wszystkimi wysokoonkogennymi typami HPV. Rekomendacje zwracają także uwagę na konieczność osiągnięcia wysokiego poziomu wyszczepialności w populacjach docelowych – WHO wskazuje, że osiągnięcie wysokiego poziomu wyszczepialności wśród dziewcząt (>80%) wpływa na redukcję zakażeń HPV u chłopców [4].

Oprócz swoistych metod profilaktyki zakażeń HPV, jakimi są szczepienia ochronne, wymienia się również metody nieswoiste, w tym edukację dotyczącą zmniejszenia ryzyka zakażeń przenoszonych drogą płciową oraz możliwości rozwoju nowotworu złośliwego i ewentualnej potrzeby odpowiednich okresowych badań, a ponadto stosowanie metod izolacji kontaktowej (rękawiczki) i higieny rąk. Ryzyko zakażenia HPV można zmniejszyć, ograniczając liczbę partnerów seksualnych. Również używanie prezerwatyw redukuje ryzyko zakażenia, ale nie eliminuje go całkowicie. Niemniej jednak jedyną skuteczną formę profilaktyki pierwotnej zakażenia HPV stanowią szczepienia ochronne [3].

W raporcie AOTMiT przedstawiono opinie ekspertów klinicznych, do których z prośbą o wyrażenie opinii zwróciła się AOTMiT w trakcie prac nad Raportem w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów polityki zdrowotnej – profilaktyka zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w ramach programów polityki zdrowotnej. Łącznie opinię uzyskano od 7 ekspertów. Tylko jeden ekspert nie rekomenduje wprowadzenia programu rutynowych szczepień przeciwko HPV, pozostawiając decyzję dla samorządów lokalnych, tak jak się to odbywa w chwili obecnej [4].

Eksperci nieco różnią się między sobą w zakresie grup wiekowych dla realizacji szczepień przeciwko HPV, wskazując na zasadność realizacji szczepień w populacji pediatrycznej mieszczącej się w zakresie od 10 do nawet 18 lat. Trzech ekspertów wskazuje, że program powinien być realizowany przed rozpoczęciem inicjacji seksualnej, a tylko jeden ekspert wskazuje na możliwość rutynowych szczepień u osób starszych niż 15 lat. Czterech ekspertów sygnalizuje, że programem szczepień powinni zostać objęci również chłopcy [4].

Większość ekspertów rekomenduje zastosowane szczepionki 9-walentnej (4 ekspertów) jako tej dającej najszerszy zakres ochronny, dwóch ekspertów wskazuje na szczepionkę 4- lub 9-walentną, a jeden ekspert proponuje oprzeć wybór szczepionki na kryterium cenowym, gdyż większość (około 80%) zakażeń wirusami HPV jest związanych z typami 16 i 18, a dodatkowe 12% z typem 45 [4].

### 4.3. Zalecenia oraz aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko HPV w innych krajach

Wytyczne WHO z 2017 roku zalecają, aby wszystkie kraje wprowadziły szczepienia przeciwko HPV do narodowego programu szczepień. 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 [94].

Szczepienia przeciwko HPV powinny stanowić część skoordynowanych i kompleksowych strategii w zakresie zapobiegania rakowi szyjki macicy i innych chorób wywoływanych przez HPV. Strategie te powinny obejmować działania edukacyjne dotyczące redukcji zachowań zwiększających ryzyko zakażeń HPV, szkolenia dla pracowników systemu ochrony zdrowia, informowanie kobiet na temat badań przesiewowych, diagnostyki i leczenia zmian przedrakowych i raka, zwiększenie dostępu do świadczeń z zakresu badań przesiewowych, inwazyjnego leczenia raka oraz opieki paliatywnej. Wprowadzenie szczepień przeciwko HPV nie powinno wiązać się ze zmniejszeniem finansowania rozwoju i przeprowadzania programów badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy [94].

Jako pierwszorzędowną grupę docelową dla szczepień przeciwko HPV, w celu prewencji raka szyjki macicy, WHO rekomenduje populację dziewcząt w wieku od 9 do 14 lat, przed rozpoczęciem przez nie aktywności seksualnej. Strategie szczepień powinny skupiać się na osiągnięciu wysokiego poziomu wyszczepialności. Osiągnięcie wysokiego poziomu wyszczepialności wśród dziewcząt (>80%) wpływa na redukcję zakażeń HPV u chłopców. Szczepienia przeciwko HPV w populacjach drugorzędowych (np. u kobiet w wieku  $\geq 15$  r.ż. lub u mężczyzn) zaleca się tylko w sytuacjach, gdy ich realizacja jest wykonalna, przystępna cenowo, kosztowo-efektywna oraz nie wpływa na zakres finansowania szczepień w grupie pierwszorzędownej (dziewczęta 9-14 lat) oraz programów badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy [94].

Szczepienia ochronne skierowane do wielu grup wiekowych, tj. dziewcząt w wieku 9-18 lat w momencie wprowadzenia szczepienia przeciwko HPV, skutkowałyby uzyskaniem szybszego i większego efektu populacyjnego niż realizacja szczepień w pojedynczych grupach wiekowych, ze względu na szacowany wzrost ochrony bezpośredniej i odporności stadnej. Szczepienia zróżnicowanych grup wiekowych dziewcząt są kosztowo efektywne w przypadku grupy wiekowej 9-14 lat, w szczególności przy zastosowaniu schematu 2-dawkowego. Początkowe szczepienie wielu kohort dziewcząt w wieku 9-14 lat jest zalecane, gdy szczepienie wprowadzane jest po raz pierwszy. Istnieje mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania efektywności kosztowej w przypadku każdej dodatkowej grupy wiekowej dziewcząt i kobiet w wieku  $\geq 15$ -r.ż., gdyż immunizacja w tej grupie wymagałaby zastosowania 3-dawkowego schematu szczepień, jak i odsetek aktywnych seksualnie kobiet w populacjach starszych jest wyższy [94].

Wytyczne WHO z 2017 roku wskazują, że trzy dostępne szczepionki (Cervarix®, Gardasil®, Gardasil9®) charakteryzują się porównywalną immunogennością oraz skutecznością w prewencji raka szyjki macicy, który głównie związany jest z zakażeniem HPV-16 i HPV-18. Wybór preparatu szczepionkowego powinien być oparty na ocenie danych istotnych lokalnie, w tym dotyczących występowania powszechnych problemów zdrowia publicznego związanych z zakażeniem HPV (rak szyjki macicy, innych nowotworów złośliwych związanych z HPV lub brodawek płciowych) oraz populacji, w których stosowanie szczepień przeciwko HPV zostało zatwierdzone. Decydenci powinni również brać pod uwagę cechy poszczególnych produktów, w tym m.in. ich ceny [94].

Zgodnie z rekomendacjami WHO zalecanym schematem szczepienia w populacji osób w wieku 9-14 lat jest schemat 2-dawkowy z 6-miesięcznym interwałem czasowym pomiędzy dawkami wśród osób, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki przed ukończeniem 15 r.ż.. Osoby, które w czasie odpowiednim dla podania 2. dawki szczepionki znajdują się w wieku  $\geq 15$  lat, również powinny zostać zaszczepione w schemacie 2-dawkowym. Nie podano maksymalnego, zalecanego odstępu między dawkami szczepionki. Niemniej jednak, aby pełen cykl szczepień został ukończony bezzwłocznie, jeszcze przed rozpoczęciem aktywności seksualnej, sugeruje się, aby okres ten nie był dłuższy niż 12-15 miesięcy. Jeżeli przerwa między dawkami jest krótsza niż 5 miesięcy, co najmniej 6 miesięcy od podania pierwszej dawki należy podać trzecią dawkę szczepionki. Schemat 3-dawkowy (0, 1-2, 6 miesięcy) jest zalecany u osób, które rozpoczęły cykl szczepień w wieku  $\geq 15$  lat, w tym również u osób poniżej 15 r.ż. z obniżoną odpornością i/lub zakażonych HIV [94].

Krajowe wytyczne zalecające szczepienia przeciwko HPV zostały wydane przez narodowe/rządowe agencje doradcze w prawie wszystkich państwach Europy Zachodniej, jak również w Stanach Zjednoczonych, Australii i Kanadzie. Towarzystwa naukowe działające w danym kraju często powołują się na dokumenty wydane przez te agencje. Nie odnaleziono żadnych wytycznych lub zaleceń postępowania, w których nie rekomendowano szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego, różnice dotyczą najczęściej jedynie wieku dziewcząt, w niektórych wytycznych również chłopców, odpowiedniego do szczepienia.

W Europie programy narodowych/universalnych szczepień przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego dla dziewcząt/kobiet funkcjonują aktualnie w większości krajów. Najwcześniej (w 2006 r.) zostały one wprowadzone w Austrii, rok później wprowadzono je także w Belgii, Francji, Portugalii, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, Niemczech oraz we Włoszech (w niektórych regionach). W 2008 roku programy szczepień uruchomiono w Danii, Grecji, Irlandii, Luksemburgu, Norwegii, Rumunii, oraz Szwecji. W Holandii, Słowenii oraz na Łotwie programy szczepień rozpoczęły się w 2009 roku, a 2 lata później wprowadzono je także w Islandii. W 9 krajach (Austria, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Grecja, Lichtenstein, Luksemburg oraz Hiszpania) funkcjonują też programy szczepień wychytujących (*catch-up*) [15, 23, 24, 25, 26, 47].

Zgodnie z danymi ECDC w większości krajów prowadzących narodowe programy szczepień przeciw HPV szczepionki finansowane są w całości lub w części ze środków publicznych. W ramach programów często



wyodrębnia się młodszą grupę wiekową dziewcząt, w której rekomendowane są szczepienia podstawowe oraz starszą grupę wiekową, w której w przypadku braku wcześniejszych szczepień powinny być wykonane szczepienia wychwytyjące. Założenia poszczególnych narodowych programów szczepień różnią się w zakresie wieku pacjentów poddawanych szczepieniom podstawowym (w większości krajów z wyjątkiem Włoch od 9 lat do 14 lat) oraz wychwytyjącym. Górna granica wieku dla szczepień podstawowych wynosi najczęściej 12-14 lat, z wyjątkiem Litwy i Portugalii, gdzie szczepienia są realizowane odpowiednio w 11. i 10. roku życia. Programy dotyczą przede wszystkim populacji żeńskiej. Dodatkowo w Austrii, Belgii, Chorwacji, Czechach, Danii, Niemczech, Irlandii, Włoszech, Księżstwie Lichtenstein, Luksemburgu, Norwegii, Słowacji, Szwecji i Wielkiej Brytanii programy obejmują także chłopców. W większości krajów w programie szczepień ochronnych nie wskazuje się konkretnej szczepionki, która ma być podana w ramach szczepienia z wyjątkiem krajów takich jak Austria, Belgia, Estonia, Węgry, Lichtenstein oraz Portugalia, gdzie rekomendowana jest szczepionka 9-walentna, a także Islandia, gdzie rekomendowana jest szczepionka 2-walentna. Wszystkie wytyczne postępowania są zgodne w tym, że największą korzyść ze szczepień przeciwko HPV odnoszą dziewczęta zaszczepione przed inicjacją seksualną. Wraz ze wzrostem liczby partnerów seksualnych korzyść wynikająca ze szczepień może być mniejsza [23, 24, 25].

W tabeli poniżej (Tabela 18) szczegółowo przedstawiono rekomendowany schemat szczepień przeciwko HPV obowiązujący w poszczególnych krajach na podstawie danych *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) [24] (w przypadku Polski nie wskazano zalecanego schematu szczepienia przeciwko HPV, jednak, tak jak wskazano powyżej, zgodnie z obowiązującym programem szczepień ochronnych szczepienie przeciw HPV należy do szczepień zalecanych i niefinansowanych ze środków publicznych i powinno być podawane w schemacie zgodnym z zaleceniami producenta danej szczepionki – rozdział 4.2).

Występują duże różnice w odsetkach populacji docelowej zaszczepionej w ramach programów, zarówno pomiędzy poszczególnymi krajami, jak również w różnych regionach poszczególnych państw. Zgodnie z najbardziej aktualnym stanowiskiem ECDC w 2019 roku w Finlandii, na Węgrzech, Islandii, Malcie, Norwegii, Portugalii, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii odsetek ten wyniósł powyżej 70%, ale w niektórych krajach nadal utrzymuje się na poziomie poniżej 50% (Francja, Niemcy). W ostatnich latach w Danii i Irlandii obserwowano słabszą realizację programów szczepień przeciwko HPV i istotne zmniejszenie wyszczepialności. Do 2015 roku w krajach UE/EOG wszystkie należne dawki szczepionki przeciwko HPV otrzymało około 14 mln kobiet, a co najmniej jedną dawkę szczepionki 17 mln kobiet. Szacuje się, że w Polsce wyszczepialność nastolatek wobec HPV wynosi 7,5-10% [89].

Tabela 18. Zalecany schemat szczepienia przeciwko HPV w poszczególnych krajach europejskich (dane ECDC) [24]

Kraj	Wiek (lata)													
	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	26	30	49
Austria		(K/M) <sup>1</sup>			(K/M) <sup>2</sup>			(K/M)						
Belgia				(K/M) <sup>3</sup>										
Bułgaria				(K) <sup>4</sup>										
Chorwacja						(K/M) <sup>5</sup>								
Cypr				(K) <sup>6</sup>										
Czechy				(K/M) <sup>7</sup>						(K/M)				
Dania				(K/M) <sup>8</sup>	(K) <sup>9</sup>									
Estonia				(K) <sup>10</sup>										
Finlandia			(K) <sup>11</sup>											
Francja			(K) <sup>12</sup>				(K) <sup>13</sup>							
Niemcy	(K/M) <sup>14</sup>						(K) <sup>15</sup>							
Grecja			(K) <sup>16</sup>	(K)							(K)			
Węgry				(K) <sup>17</sup>										
Islandia				(K) <sup>18</sup>										
Irlandia				(K/M) <sup>19</sup>										
Włochy	(K/M) <sup>20</sup>													
Łotwa				(K) <sup>9</sup>										
Lichtenstein			(K/M) <sup>21</sup>				(K/M) <sup>22</sup>							
Litwa			(K) <sup>23</sup>											
Luksemburg	(K/M) <sup>24</sup>					(K/M) <sup>25</sup>								
Malta				(K) <sup>26</sup>										
Holandia				(K) <sup>27</sup>										
Norwegia				(K/M) <sup>28</sup>										
Polska			(K) <sup>29</sup>											
Portugalia		(K) <sup>30</sup>												
Rumunia			(K) <sup>31</sup>											
Słowacja				(K/M) <sup>32</sup>										
Słowenia			(K) <sup>33</sup>											
Hiszpania				(K) <sup>33</sup>	(K) <sup>34</sup>									
Szwecja		(K/M) <sup>35</sup>												
UK				(K/M) <sup>36</sup>										
	zalecenie ogólne													
	szczepienie wychwytyjące ( <i>catch-up</i> ) np. dla osób, które wcześniej nie otrzymały pełnego cyklu szczepienia													
	szczepienie niefinansowane ze środków publicznych													

- 1: Dziewczęta i chłopcy. 2 dawki w odstępie co najmniej 6 mies. Szczepionka 9-walentna rekomendowana.
- 2: Szczepienie wychwytyjące zalecane u kobiet i mężczyzn.
- 3: Dziewczęta i chłopcy. Szczepionka 9-walentna oferowana od jesieni 2019 r. Schemat 2-dawkowy (0 i 6 mies.)
- 4: Tylko kobiety. Szczepienie przeciwko HPV jest bezpłatne, ale nie jest obowiązkowe i nie jest uwzględnione w krajowym programie szczepień.
- 5: Rekomendowane u kobiet i mężczyzn.
- 6: Szczepienia tylko dla dziewcząt oferowane w szkołach i rządowych ośrodkach szczepień od roku szkolnego 2016/2017. Schemat dwudawkowy w 0 i 6 miesiącu.
- 7: Rekomendowane u kobiet i mężczyzn od września 2019 r. Szczepienie finansowane z ubezpieczenia zdrowotnego dla wszystkich 13- i 14-latków.
- 8: Rekomendowane u kobiet i mężczyzn od września 2019 r.
- 9: Tylko kobiety.
- 10: Szczepionka 9-walentna tylko dla dziewcząt; oferowana w szkołach. Schemat dwudawkowy w 0 i 6 miesiącu. Więcej informacji można znaleźć pod adresem <http://www.vaktsineeri.ee/hpv-inimese-papilloomiviruse.html>

- 11: Szczepienia tylko dla dziewcząt. Więcej informacji można znaleźć pod adresem: <https://www.thl.fi/roko/rokotusrekisteri/hpvraportit2016/>
- 12: Szczepienia tylko dla dziewcząt. Schemat dwudawkowy w 0 i 6 miesiącu.
- 13: Szczepienie wychwytyjące zalecane u dziewcząt. Schemat trzydawkowy 0, 1-2 i 6 miesiąc.
- 14: Szczepienie u kobiet i mężczyzn oferowane od 2018 r. Schemat dwudawkowy w 0 i 6 miesiącu (jeśli przerwa pomiędzy dawkami jest mniejsza niż 6 miesięcy, to podanie 3 dawki jest zalecenie)
- 15: Szczepienie wychwytyjące oferowane u dziewcząt w wieku 14-17 lat lub 15-17 lat w zależności od zastosowanej szczepionki. Schemat 3-dawkowy.
- 16: Tylko kobiety. Schemat 2- lub 3-dawkowy w zależności od wieku.
- 17: Szczepionka 9-walentna oferowana tylko dla dziewcząt; w szkole. Szczepienie zalecane, nieodpłatne.
- 18: Szczepionka 2-walentna oferowana tylko dla dziewcząt; w szkole. Schemat 2-dawkowy.
- 19: Dziewczeta i chłopcy. Szczepienia w szkołach (1 rok, 2 poziom edukacji) od września 2019 r. Schemat 2-dawkowy. Więcej informacji na stronie: <http://www.hse.ie/portal/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/immunisationguidelines.html>.
- 20: Dziewczeta i chłopcy od 2017 roku. Schemat 2- lub 3-dawkowy w zależności od wieku.
- 21: Dziewczeta i chłopcy. Szczepionka 9-walentna oferowana. Schemat 2-dawkowy.
- 22: Dziewczeta i chłopcy. Schemat 3-dawkowy (0, 2 i 6 miesiąc).
- 23: Tylko kobiety. Dwie dawki w odstępie 6. miesięcy.
- 24: Kobiety i mężczyźni. Dwie dawki w odstępie 6. miesięcy.
- 25: Schemat 3-dawkowy.
- 26: Tylko kobiety. Schemat dwudawkowy w 0 i 6 miesiącu.
- 27: Tylko kobiety. Schemat dwudawkowy w 0 i 6 miesiącu. Szczepienie chłopców rozpocznie się od 2021 r.
- 28: Dziewczeta i chłopcy; szczepienie w szkole od 2018 r.
- 29: Szczepienie rekomendowane tylko u dziewcząt.
- 30: Szczepionka 9-walentna oferowana tylko dla dziewcząt. Schemat 2-dawkowy (0 i 6 miesiąc).
- 31: Szczepienie rekomendowane tylko u dziewcząt. Schemat 3-dawkowy.
- 32: Dziewczeta i chłopcy.
- 33: Tylko dziewczeta. Schemat 2-dawkowy.
- 34: Wcześniej nieszczepione dziewczeta. Schemat 3-dawkowy od 15 roku życia.
- 35: Chłopcy i dziewczeta – program szczepienia oferowany w szkołach od sierpnia 2020 r.
- 36: Chłopcy i dziewczeta od września 2019 r. Schemat 2-dawkowy.

W tabeli poniżej (Tabela 19) przedstawiono podsumowanie rekomendacji w zakresie powszechnych szczepień przeciwko HPV wydanych przez uznane organizacje i instytucje na świecie. W niniejszej analizie przedstawiono rekomendacje głównie dla populacji w wieku 9-14 lat, pomijając szczegółowe zalecenia dla pozostałych, starszych grup wiekowych. Przyjęto takie podejście, uwzględniając zapisy „Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030”, w której wskazano, że wprowadzenie w Polsce szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) będzie realizowane etapowo i od 2021 r. planuje się rozpocząć proces szczepień przeciwko HPV dziewcząt w wieku dojrzewania, następnie od 2026 r. - chłopców (nie jest planowane wprowadzenie szczepień dla starszych grup wiekowych).

Powszechne szczepienia przeciwko HPV należy stosować u dzieci od 9 roku życia, przed rozpoczęciem inicjacji seksualnej. Odnalezione dokumenty nieco różnią się w rekomendacjach odnośnie wieku, w jakim należy przeprowadzać powszechne szczepienia przeciwko HPV, wskazując raczej na jak najwcześniejsze rozpoczęcie szczepień w dostępnym zakresie (9-14 rok życia). Większość wytycznych zaleca szczepienia u dziewcząt i chłopców, przy zastosowaniu schematu 2-dawkowego, przy czym druga dawka powinna zostać podana po co najmniej 6 miesiącach i nie później niż po 12 do 15 miesięcy od pierwszej dawki. Odnalezione dokumenty na ogół nie wskazują, którą z 3 dostępnych szczepionek należy zastosować (u chłopców nie zaleca się podawania szczepionki 2-walentnej). Wytyczne australijskie, nowozelandzkie i kanadyjskie (CPS 2018) rekomendują zastosowanie szczepionki 9-walentnej.

Tabela 19. Zagraniczne wytyczne i zalecenia w zakresie powszechnych szczepień przeciwko HPV

Kraj / Region	Organizacja i rok wydania	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendowana populacja	Rekomendowany schemat podania szczepienia	Rekomendowana szczepionka
USA	<i>American Cancer Society - ACS 2020</i> [86]	adaptacja rekomendacji ACIP 2019 przy użyciu modelu ASCO / fundusze operacyjne ACS (ACS otrzymało grant od firmy MSD)	9-12 lat (oferowanie szczepień powinno się rozpocząć w wieku 9-10 lat)	nie wskazano	nie wskazano
	<i>The American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG 2020</i> [99]	przegląd systematyczny, panel ekspercki / brak wpływu przemysłu farmaceutycznego	dziewczęta i chłopcy w wieku 11-12 lat. Szczepienia można rozpocząć od 9 r.ż.	schemat 2-dawkowy (0, 6-12 mies.), jeżeli schemat zostanie rozpoczęty przed 15 r.ż.	nie wskazano (tylko 9-walentna szczepionka jest dostępna obecnie)
	<i>American Cancer Society - ACS 2016</i> [85]	adaptacja rekomendacji ACIP przy użyciu narzędzia AGREE II; ocena dowodów, na których oparto zalecenia ACIP oraz przegląd nowych dowodów naukowych; panel ekspercki / fundusze ACS	dziewczęta i chłopcy w wieku 11-12 lat. Szczepienia można rozpocząć od 9 r.ż.	nie wskazano	szczepionka 2-, 4- i 9-walentna u dziewcząt szczepionka 4- i 9-walentna u chłopców
	<i>Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP 2019</i> [59]	przegląd systematyczny, panel ekspercki / brak danych	dziewczęta i chłopcy w wieku 11-12 lat. Szczepienia można rozpocząć od 9 r.ż.	schemat 2-dawkowy (0, 6-12), jeżeli schemat zostanie rozpoczęty przed 15 r.ż.	nie wskazano
	<i>Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP 2016</i> [58]	zgodnie z metodyką opisaną w Ahmed 2011, przegląd systematyczny / brak danych	dziewczęta i chłopcy w wieku 11-12 lat. Szczepienia można rozpocząć od 9 r.ż.	schemat 2-dawkowy (0, 6-12), jeżeli schemat zostanie rozpoczęty przed 15 r.ż.	nie wskazano
	<i>Centers for Disease Control and Prevention - CDC 2015</i> [98]	przegląd systematyczny, panel ekspercki / brak danych	dziewczęta i chłopcy w wieku 11-12 lat. Szczepienia można rozpocząć od 9 r.ż.	nie wskazano	szczepionka 2-, 4- i 9-walentna u dziewcząt szczepionka 4- i 9-walentna u chłopców
	<i>American Society of Clinical Oncology - ASCO 2017</i> [11]	przegląd systematyczny, panel ekspercki / brak danych	dziewczęta w wieku 9-14 lat (tak wcześnie jak to możliwe) (Typ rekomendacji: oparte na dowodach naukowych; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: mocne)	schemat 2-dawkowy (Typ rekomendacji: oparte na dowodach naukowych; Jakość dowodów: średnia; Siła rekomendacji: umiarkowane); interwał między dawkami (6 mies.: Typ rekomendacji: oparte na dowodach naukowych; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: mocne; 12-15 mies.: Typ rekomendacji: oparte na dowodach naukowych; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: słabe)	nie wskazano
	NCCN 2020 [100]	Wytyczne diagnostyczno-terapeutyczne; brak szczegółowych rekomendacji dotyczących szczepień przeciwko HPV			

Kraj / Region	Organizacja i rok wydania	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendowana populacja	Rekomendowany schemat podania szczepienia	Rekomendowana szczepionka
Europa	<i>International Agency for Research on Cancer - IARC 2015 [93]</i>	przegląd systematyczny, panel ekspercki / <i>European Union Public Health Programme</i>	dziewczeta w wieku 10-13 lat przed inicjacją seksualną (IA)	nie wskazano	nie wskazano
	ESMO 2017 [101]	Wytyczne diagnostyczno-terapeutyczne; brak szczegółowych rekomendacji dotyczących szczepień przeciwko HPV. Wskazano na możliwość zastosowania pierwotnej profilaktyki raka szyjki macicy przy pomocy wysoce skutecznych szczepionek przeciwko HPV (silna rekomendacja – II, A).			
Australia	<i>Australian Government Department of Health - AGDoH 2020 [12]</i>	przegląd literatury, panel ekspercki / AGDoH	dziewczeta i chłopcy w wieku 12-13 lat	schemat 2-dawkowy (0, 6-12) dla osób w wieku 9-14 lat	9-walentna
Kanada	<i>Advisory Committee Statement / National Advisory Committee on Immunization - ACSt/NACI 2016 [91]</i>	przegląd systematyczny / <i>Public Health Agency of Canada</i>	dziewczeta i chłopcy w wieku 9-14 lat	dziewczeta: schemat 2- lub 3-dawkowy w przypadku szczepionki 2- i 4-walentnej (Grade A), schemat 3-dawkowy w przypadku szczepionki 9-walentnej (Grade B) Chłopcy: schemat 2- lub 3-dawkowy w przypadku szczepionki 4-walentnej (Grade B), schemat 3-dawkowy w przypadku szczepionki 9-walentnej (Grade B)	szczepionka 2-, 4- (Grade A) i 9-walentna (Grade B) u dziewcząt  szczepionka 4- i 9-walentna u chłopców (Grade B)
	<i>Canadian Paediatric Society - CPS 2018 [84]</i>	brak danych	dziewczeta i chłopcy w wieku 9-13 lat	schemat 2-dawkowy z minimum 6-mies. interwałem pomiędzy dawkami	9-walentna
Niemcy	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF 2014 [31]</i>	przegląd systematyczny z syntezą dowodów naukowych oraz konsensus ekspertów / <i>The Paul Ehrlich Society for Chemotherapy</i>	dziewczeta i chłopcy od 9 r.ż. - tak szybko, jak jest to możliwe (konsensus)	nie wskazano	nie wskazano
Nowa Zelandia	<i>Ministry of Health 2020 [63]</i>	w oparciu o najlepsze dowody naukowe dostępne w dniu publikacji (dane publikowane i niepublikowane) / praca wykonana i opublikowana przez MZ Nowej Zelandii	dziewczeta i chłopcy w wieku 9-14 lat (zwykle szczepienie w wieku 11-12 lat)	schemat 2-dawkowy (0, 6-12) dla osób w wieku 9-14 lat	9-walentna

<sup>a</sup> - szczegóły dotyczące finansowania oraz metodyki opracowania dokumentu opisano w publikacji zamieszczonej na stronie:

[https://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](https://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf)

IA – I (*Consistent multiple randomised controlled trials (RCTs) of adequate sample size, or systematic reviews (SRs) of RCTs, taking into account heterogeneity*), A (*Intervention strongly recommended for all patients or targeted individuals*)

GRADE A - NACI concludes that there is **good** evidence to recommend immunization

GRADE B - NACI concludes that there is **fair** evidence to recommend immunization

Szczepienia przeciwko HPV, zgodnie z danymi WHO, wprowadzono do narodowych programów szczepień w 110 krajach na całym świecie (Andora, Antigua i Barbuda, Argentyna, Armenia, Australia, Austria, Bahamy, Barbados, Belgia, Belize, Bhutan, Boliwia, Botswana, Brazylia, Brunei Darussalam, Bułgaria, Kamerun, Kanada, Chile, Kolumbia, Wyspy Cooka, Kostaryka, Wybrzeże Kości Słoniowej, Chorwacja, Cypr, Czechy, Dania, Dominika, Dominikana, Ekwador, Salwador, Estonia, Etiopia, Fidzi, Finlandia, Francja,

Gambia, Gruzja, Niemcy, Grecja, Grenada, Gwatemala, Gujana, Honduras, Węgry, Islandia, Irlandia, Izrael, Włochy, Jamajka, Japonia, Kenia, Laotańska Republika Ludowo-Demokratyczna, Łotwa, Liberia, Libia, Litwa, Luksemburg, Malawi, Malezja, Malediwy, Malta, Wyspy Marshalla, Mauritius, Meksyk, Mikronezja, Monako, Birma, Holandia, Nowa Zelandia, Niue, Macedonia Północna, Norwegia, Palau, Panama, Paragwaj, Peru, Portugalia, Republika Korei, Rwanda, Saint Kitts i Nevis Saint Lucia, Saint Vincent i Grenadyny, San Marino, Senegal, Seszele, Singapur, Słowenia, Wyspy Salomona, RPA, Hiszpania, Sri Lanka, Surinam, Szwecja, Szwajcaria, Tajlandia, Trynidad i Tobago, Turkmenistan, Uganda, Zjednoczone Emiraty Arabskie, Wielka Brytania, Tanzania, Stany Zjednoczone, Urugwaj, Uzbekistan, Zambia, Zimbabwe, częściowo wprowadzono – Indonezja, Filipiny, Mołdawia) [96].

Poniżej (Tabela 20, Tabela 21) zestawiono dane WHO w odniesieniu do poziomu wyszczepialności populacji szczepionką przeciwko HPV w okresie lat 2010-2019 w krajach należących do regionu europejskiego WHO [95].

Tabela 20. Poziom wyszczepialności szczepionką przeciwko HPV w populacji docelowej, która otrzymała pierwszą dawkę szczepionki przeciw HPV oraz ostatnią dawkę szczepionki przeciw HPV w roku sprawozdawczym (dane WHO – region europejski) [95]

Kraj	Populacja docelowa, która otrzymała pierwszą dawkę szczepionki przeciw HPV w roku sprawozdawczym										Populacja docelowa, która otrzymała ostatnią dawkę szczepionki przeciw HPV w roku sprawozdawczym										
	rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Austria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Belgia	-	-	63%	65%†	67%†	69%†	71%	71%†	71%†	71%†	-	-	61%	63%†	64%†	66%†	67%	67%†	67%†	67%†	67%†
Bułgaria	-	-	-	25%	16%	7%	4%	5%	7%	7%†	-	-	-	22%	14%	4%	3%	3%	3%	5%	5%†
Chorwacja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cypr	-	-	-	-	-	-	57%	58%	59%	73%	-	-	-	-	-	-	-	-	57%	64%	64%†
Czechy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dania	-	66%	68%	91%	81%	73%	49%	59%	74%	79%	-	69%	74%	79%	68%	57%	16%	37%	54%	62%	62%
Estonia	-	-	-	-	-	-	-	-	51%	51%†	-	-	-	-	-	-	-	-	45%	45%†	45%†
Finlandia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	62%	60%
Francja	29%	29%	21%	20%	19%	21%	24%	26%	29%	29%†	25%	22%	17%	16%	13%	20%	21%	24%	24%†	24%†	24%†
Grecja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gruzja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11%
Hiszpania	-	-	-	-	-	-	-	85%	81%	84%	59%	64%	70%	74%	74%	82%	78%	82%	76%	79%	79%
Holandia	57%	62%	64%	65%	67%	66%	60%	53%	52%	63%	52%	56%	58%	59%	61%	61%	53%	46%	45%	53%	53%
Irlandia	84%	84%	93%	94%	95%	88%	55%	67%	74%	85%	82%	82%	89%	89%	89%	90%	75%	53%	62%	69%	69%
Islandia	-	92%	93%	88%	91%	88%	94%	90%	94%	94%†	-	-	92%	90%	89%	88%	91%	89%	85%	85%†	85%†
Izrael	-	-	-	-	-	-	-	56%	55%	55%†	-	-	-	-	-	-	-	-	51%	52%	52%†
Litwa	-	-	-	-	-	-	18%	35%	55%	64%	-	-	-	-	-	-	-	28%	65%	66%	66%
Luksemburg	19%	22%	23%	24%	25%	37%	37%†	37%†	37%†	37%†	16%	19%	20%	20%	10%	14%	14%†	14%†	14%†	14%†	14%†
Łotwa	53%	67%	62%	61%	50%	49%	42%	48%	52%	51%	-	66%	56%	59%	54%	46%	38%	39%	45%	54%	54%
Macedonia Pn.	47%	53%	42%	52%	40%	48%	44%	44%	45%	45%†	33%	48%	31%	34%	47%	31%	44%	38%	40%	40%†	40%†
Malta	-	-	-	66%	89%	88%	84%	86%	86%	86%	-	-	-	28%	87%	88%	83%	78%	80%	81%	81%
Mołdawia	-	-	-	-	-	-	-	-	54%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	43%	31%	31%
Niemcy	40%†	40%	41%	43%	45%	48%	48%†	48%†	48%†	48%†	27%†	27%	27%	29%	31%	31%	31%†	31%†	31%†	31%†	31%†
Norwegia	71%	77%	79%	84%	86%	88%	91%	93%†	94%	93%	57%	72%	73%	75%	80%	82%	84%	85%†	86%	91%	91%
Polska	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Kraj	Populacja docelowa, która otrzymała pierwszą dawkę szczepionki przeciw HPV w roku sprawozdawczym										Populacja docelowa, która otrzymała ostatnią dawkę szczepionki przeciw HPV w roku sprawozdawczym										
	rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Portugalia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	93%	93%†	88%	85%	87%	88%	87%	88%	85%†	83%†	80%	81%
San Marino	-	-	18%	15%	17%	9%	18%	38%	56%	48%	-	-	-	20%	15%	17%	15%	12%	14%	41%	50%
Słowenia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	49%	55%	55%	49%	46%	45%	44%	46%	50%	59%
Szwajcaria	26%	56%	56%	56%	59%	59%	59%	64%	64%	64%	20%	51%	51%	51%	56%	56%	56%	59%	59%	59%	59%
Szwecja	-	-	-	-	-	81%	80%	78%	82%	86%	-	-	-	-	-	-	-	73%	72%	75%	80%
UK	86%	89%	91%	90%	90%	88%†	86%	86%	85%	85%	78%	83%	87%	84%	85%	84%†	83%	82%	82%	82%	82%
Węgry	-	-	-	-	75%	72%	72%	71%	78%	86%	-	-	-	-	-	-	75%	72%	72%	71%	78%
Włochy	57%	69%	72%	70%	65%	67%	65%	63%	61%	61%†	45%	53%	56%	56%	50%	56%	53%	49%	40%	40%†	

† - oszacowanie ekstrapolowane z poprzednich lat lub oszacowanie oparte na interpolacji

Tabela 21. Poziom wyszczepialności szczepionką przeciwko HPV w populacji kończącej 15 lat w roku sprawozdawczym, która otrzymała w dowolnym okresie pomiędzy 9 a 14 rokiem życia co najmniej jedną dawkę szczepionki przeciw HPV oraz pełny zalecany harmonogram szczepień przeciw HPV (dane WHO – region europejski) [95]

Kraj	Populacja kończąca 15 lat w roku sprawozdawczym, która otrzymała w dowolnym okresie pomiędzy 9 a 14 rokiem życia co najmniej jedną dawkę szczepionki przeciw HPV										Populacja kończąca 15 lat w roku sprawozdawczym, która otrzymała w dowolnym okresie pomiędzy 9 a 14 rokiem życia pełny zalecany cykl szczepień przeciw HPV										
	rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Austria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Belgia	-	-	-	63%	65%†	67%†	69%†	71%	71%†	71%†	-	-	-	-	61%	63%†	64%†	66%†	67%	67%†	67%†
Bułgaria	-	-	-	-	-	-	26%	18%	12%	9%	-	-	-	-	-	-	-	22%	15%	8%	6%
Chorwacja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cypr	-	-	-	-	-	-	-	-	52%	56%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	54%	59%
Czechy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dania	-	-	-	-	92%	93%	95%	91%	86%	85%	-	-	-	-	-	79%	81%	83%	74%	73%	77%
Estonia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	48%
Finlandia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Francja	29%	29%	21%	20%	19%	21%	24%	26%	29%	29%†	25%	22%	17%	16%	13%	20%	21%	24%	24%†	24%†	
Grecja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gruzja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hiszpania	55%	58%	57%	58%	65%	68%	69%	70%	89%	85%	-	-	-	58%	63%	69%	74%	73%	82%	87%	80%



Kraj	Populacja kończąca 15 lat w roku sprawozdawczym, która otrzymała w dowolnym okresie pomiędzy 9 a 14 rokiem życia co najmniej jedną dawkę szczepionki przeciw HPV										Populacja kończąca 15 lat w roku sprawozdawczym, która otrzymała w dowolnym okresie pomiędzy 9 a 14 rokiem życia pełny zalecany cykl szczepień przeciw HPV									
	rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Holandia</b>	-	-	61%	65%	66%	69%	67%	61%	54%	51%	-	-	55%	58%	59%	62%	60%	63%	56%	51%
<b>Irlandia</b>	-	-	-	-	93%	94%	95%	93%	78%	66%	-	-	-	-	72%	91%	90%	94%	79%	60%
<b>Islandia</b>	-	-	-	83%	99%	93%	88%	91%	87%	94%	-	-	-	90%	95%	91%	89%	88%	90%	88%
<b>Izrael</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Litwa</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Luksemburg</b>	50%	58%	46%	45%	50%	53%	60%	60%†	60%†	60%†	44%	53%	41%	40%	45%	44%	43%	43%†	43%†	43%†
<b>Łotwa</b>	-	-	-	53%	67%	62%	63%	52%	50%	43%	-	-	-	-	66%	57%	61%	56%	47%	39%
<b>Macedonia Pn.</b>	-	-	-	48%	54%	32%	52%	41%	48%	44%	-	-	-	34%	49%	43%	35%	47%	31%	44%
<b>Malta</b>	-	-	-	-	-	70%	75%†	81%†	87%	83%	-	-	-	-	-	31%	49%†	68%†	86%	82%
<b>Mołdawia</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Niemcy</b>	40%†	40%	41%	43%	45%	48%	48%†	48%†	48%†	48%†	27%†	27%	27%	29%	31%	31%	31%†	31%†	31%†	31%†
<b>Norwegia</b>	-	-	-	70%	80%	79%	81%	84%	86%	88%	-	-	-	72%	73%	74%	79%	81%	82%	85%†
<b>Polska</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Portugalia</b>	91%	92%	93%	94%	94%	94%	93%	91%	91%	91%	90%	91%	91%	92%	91%	89%	91%	86%	88%	95%
<b>San Marino</b>	-	-	-	1%	0,5%	4%	15%	11%	27%	36%	-	-	-	0,6%	6%	14%	13%	7%	29%	32%
<b>Słowenia</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	44%	47%	52%	40%	44%	40%
<b>Szwajcaria</b>	26%	56%	56%	56%	59%	59%	59%	64%	64%	64%	20%	51%	51%	51%	56%	56%	56%	59%	59%	59%
<b>Szwecja</b>	-	-	-	-	-	82%	83%	82%	82%	81%	-	-	-	-	-	-	-	-	76%	75%
<b>UK</b>	-	-	86%	83%	87%	89%	88%	88%	86%†	84%	-	-	86%	76%	82%	86%	83%	83%	82%	81%
<b>Węgry</b>	-	-	-	-	-	-	-	75%	72%	72%	-	-	-	-	-	-	-	75%	72%	72%
<b>Włochy</b>	12%	41%	73%	73%	73%	77%	75%	73%	73%	73%†	10%	38%	68%	69%	69%	74%	70%	66%	67%	67%†

† - oszacowanie ekstrapolowane z poprzednich lat lub oszacowanie oparte na interpolacji

## 5. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie do stosowania szczepionek przeciwko HPV

W ramach niniejszej analizy poszukiwano rekomendacji oraz decyzji finansowych dotyczących stosowania szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (produktów leczniczych Cervarix® i Gardasil®/Gardasil9® - szczepionek obecnie dostępnych w Polsce, a także szczepionki Silgard®, obecnie niedostępnej na rynku, ale stosowanej w Polsce i oceniana przez AOTMiT w przeszłości), wydanych przez następujące instytucje i agencje HTA:

- AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Polska),
- SMC - *Scottish Medicines Consortium*; NHS Scotland (Szkocja),
- AWMSG - *All Wales Medicines Strategy Group* (Walia),
- CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Kanada),
- PTAC - *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (Nowa Zelandia),
- PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Australia),
- HAS - *Haute Autorite de Sante* (Francja).

W tabeli poniżej (Tabela 22) przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji i decyzji finansowych wskazanych instytucji i agencji HTA.

Spośród wybranych instytucji AOTMiT, PBAC i HAS wydały rekomendacje odnośnie do stosowania zarówno szczepionki Cervarix®, jak również szczepionki Gardasil®/Silgard® (wszystkie rekomendacje były pozytywne).

HAS i PBAC wydały również rekomendację dla szczepionki Gardasil9®. PHARMAC wydała decyzję tylko dla szczepionek Gardasil® i Gardasil9®.

Rekomendacje i decyzje tych instytucji zostały opisane szczegółowo w rozdziałach poniżej.

W przypadku pozostałych instytucji, w tym brytyjskiej, szkockiej i kanadyjskiej, nie odnaleziono odpowiednich decyzji finansowych, jednak szczepienia przeciwko HPV w tych krajach, tak jak i w wielu innych krajach, są rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego i stosowane w ramach narodowych programów szczepień ochronnych, finansowane całkowicie lub częściowo ze środków publicznych (rozdział 4.3).

**Tabela 22. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji oraz agencji HTA dotyczące szczepionek przeciwko HPV**

Agencja / instytucja	Cervarix®	Gardasil® / Silgard®	Gardasil 9®
AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Polska)	negatywna rekomendacja (3 VIII 2009 r.) [8] <b>pozytywna rekomendacja (19 VIII 2013 r.) [5]</b>	negatywna rekomendacja (3 VIII 2009 r.) [8] <b>pozytywna rekomendacja (9 XII 2013 r.) [6]</b>	brak rekomendacji
SMC - <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; NHS Scotland (Szkocja)	brak rekomendacji	brak rekomendacji	brak rekomendacji
AWMSG - <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (Walia)	brak rekomendacji	brak rekomendacji	brak rekomendacji
CADTH - <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (Kanada)	brak rekomendacji	brak rekomendacji	brak rekomendacji
PBAC - <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (Australia)	<b>pozytywna rekomendacja (listopad 2007 r.) [71, 73, 74]</b>	<b>pozytywna rekomendacja dla dziewcząt (listopad 2006 r.) i dla chłopców (listopad 2011 r.) [75-77]</b>	<b>pozytywna rekomendacja (lipiec 2017 r.) [72]</b>
PTAC - <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> oraz PHARMAC (Nowa Zelandia)	brak rekomendacji	<b>pozytywna decyzja (1 lipiec 2012 r.) [79]</b>	<b>pozytywna decyzja (28 lipiec 2016 r.) [80]</b>
HAS - <i>Haute Autorite de Sante</i> (Francja)	<b>pozytywna rekomendacja (5 marzec 2008 r.) [34]</b>	<b>pozytywna rekomendacja (18 kwiecień 2007 r.) [37]</b>	<b>pozytywna rekomendacja (13 wrzesień 2017 r.) [35]</b>

## 5.1. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT)

Ocena szczepionek Silgard® i Cervarix® przeprowadzona została po raz pierwszy przez AOTM w 2009 roku na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PZ-OP-400-4993-7/AP/09 z dnia 24 lutego 2009 r.), na podstawie wniosku o finansowanie ze środków publicznych. Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych 3 sierpnia 2009 r. wydała rekomendację (Stanowisko nr 51/15/2009), w której rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych szczepień przeciw brodawczakowi ludzkiemu szczepionkami Silgard® i Cervarix® w profilaktyce zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). W uzasadnieniu wskazano, iż szczepionki przeciwko HPV są skuteczne w zapobieganiu infekcji HPV o odpowiednim do szczepionki serotypie, ale brak jest wiarygodnych danych na temat ich wpływu na zachorowalność i śmiertelność z powodu raka szyjki macicy. Dodatkowo program obowiązkowych szczepień przeciwko HPV musiałby obejmować bardzo dużą populację i wiązałby się z olbrzymimi kosztami; szczepienia nie eliminują ani nie zmniejszają potrzeby wykonywania regularnych cytologicznych badań profilaktycznych zgodnie z obecnie obowiązującymi zaleceniami, dlatego oceniono, że dużo bardziej uzasadnione byłoby przeznaczenie środków na profilaktykę wtórną niż na szczepienia przeciwko HPV [8].

AOTM ponownie oceniła obie szczepionki w 2013 roku (Cervarix®: zlecenie 124/2013; znak pisma zlecającego, sygnatura i data wpłynięcia do AOTM: MZ-PLA-60-16979-4/KK/13; 2013-05-31 oraz Silgard®:

zlecenie nr 262/2013; znak pisma zlecającego, sygnatura i data wpłynięcia do AOTM: MZ-PLR-460-19526-2/MKR/13; 2013-09-26). Zarówno Rada Przejrzystości, jak również Prezes Agencji zarekomendowali objęcie refundacją obu produktów leczniczych, wskazując, że skuteczność stosowania szczepionek o odpowiednim serotypie w zapobieganiu zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) została dowiedziona w wielu badaniach klinicznych. Wskazano jednak, że zaproponowany koszt szczepionek jest za wysoki [5, 6, 9, 10].

Dodatkowo AOTMiT od 2010 roku wydawała opinie w sprawie samorządowych programów zdrowotnych / programów polityki zdrowotnej nadesłanych przez jednostki samorządu terytorialnego, w tym licznych programów ukierunkowanych na profilaktykę raka szyjki macicy.

W 2019 r. AOTMiT opublikowała raport dotyczący profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w ramach programów polityki zdrowotnej [4]. Prezes AOTMiT rekomenduje przeprowadzanie w ramach programów polityki zdrowotnej działań dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w formie szczepień przeprowadzanych w populacji pediatrycznej oraz edukacji zdrowotnej realizowanej w populacji pediatrycznej i populacji dorosłych. Wśród zalecanych preparatów szczepionkowych wymienia się szczepionki 2-, 4- lub 9-walentne w populacji kobiet/dziewcząt [7]. Opinia Rady Przejrzystości nr 222/2019 z 29 lipca 2019 r. również wskazuje na zasadność finansowania szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) w populacji pediatrycznej w ramach programów polityki zdrowotnej [3].

Szczepionka Gardasil9® nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT w ramach oceny wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego.

Zestawienie wydanych do tej pory rekomendacji Prezesa AOTMiT oraz stanowisk/opinii Rady Przejrzystości AOTMiT dotyczących stosowania szczepionek przeciwko HPV przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

**Tabela 23. Rekomendacje Prezesa AOTMiT/stanowiska i opinie Rady Przejrzystości AOTMiT dotyczące stosowania szczepionek przeciw zakażeniom wywołanym przez wirus brodawczaka ludzkiego**

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja/Stnowisko	Uzasadnienie
Rekomendacja nr 107/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cervarix (EAN 5909990064748, we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 14 lat	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cervarix (EAN 5909990064748, we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 14 lat, w ramach nowej grupy limitowej	<u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że skuteczność stosowania szczepionek o odpowiednim serotypie w zapobieganiu zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego(HPV)została dowiedziona w wielu badaniach klinicznych. Obecnie większość szczepień przeciwko HPV jest ponadto finansowana tylko z funduszy jednostek samorząd u terytorialnego, co sprawia, że dostęp do przedmiotowego świadczenia jest nierównomierny i ograniczony. Jednocześnie, uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce, Prezes Agencji, w ślad za Radą, uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający. Prezes przychyliła się do sugestii Rady, iż szczepionka powinna być dostępna za 50% odpłatnością.

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja/Stawisko	Uzasadnienie
<p><b>Stawisko Rady Przejrzystości nr 169/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny produktu leczniczego Cervarix</b> we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 14 lat.</p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cervarix</b> (EAN5909990064748 we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 14 lat, w ramach nowej grupy limitowej. Rada sugeruje 50% odpłatność ze strony pacjenta.</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczne zapobieganie zakażeniom HPV przez stosowanie szczepionek o odpowiednim serotypie zostało udowodnione w wielu badaniach klinicznych. W Polsce barierą upowszechniania szczepień należy upatrywać w wysokiej cenie produktu leczniczego. Obecnie większość szczepień przeciwko HPV finansowanych jest z funduszy samorządowych. Uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 171/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Silgard</b>, w szczepieniu dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, oraz zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcin kończystych), związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego</p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard</b> w szczepieniu dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, oraz zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcin kończystych), związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard (<i>human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18</i>) we wskazaniu szczepienia dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz rakowi szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym) związanym przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, w ramach wspólnej grupy limitowej dla szczepionek przeciwko HPV. Wnioskowana technologia powinna być dostępna za 50% odpłatnością, i wskazane jest by podmiot odpowiedzialny utrzymał proponowany instrument podziału ryzyka także dla tego poziomu odpłatności.</p>
<p><b>Stawisko Rady Przejrzystości nr 254/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie oceny produktu Silgard</b> (<i>Human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18</i>) we wskazaniu szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz rakowi szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym) związanym przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego</p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard</b> we wskazaniu szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz rakowi szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym) związanym przyczynowo z zakażeniem określonymi typami HPV, w ramach nowej, wspólnej grupy limitowej, do której należy być będą szczepionki przeciw HPV. Rada sugeruje 30% odpłatność ze strony pacjenta, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka dla tej odpłatności.</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczne zapobieganie zakażeniom HPV przez stosowanie szczepionek o odpowiednim serotypie wykazano w wielu badaniach klinicznych, ale odległych, kilkunastoletnich wyników pochodzących ze szczepienia tej właśnie dużej grupy dziewcząt jeszcze nie ma. W naszym kraju barierą hamującą upowszechnienie tego typu szczepień jest ich wysoka cena. Z tego względu większość szczepień przeciwko HPV finansowana jest z funduszy samorządowych lub prywatnych. Uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce koszt leku zaproponowany do refundacji jest zbyt wysoki.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 2/2019 z dnia 11 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b> w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego</p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> przeprowadzanie w ramach programów polityki zdrowotnej działań dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w formie szczepień przeprowadzanych w populacji pediatrycznej oraz edukacji zdrowotnej realizowanej w populacji pediatrycznej i populacji dorosłych</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stawisko Rady Przejrzystości, odnalezione dowody naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych, rekomenduje przeprowadzanie w ramach programów polityki zdrowotnej działań dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w formie szczepień przeprowadzanych w populacji pediatrycznej oraz edukacji zdrowotnej realizowanej w populacji pediatrycznej i populacji dorosłych. Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że</p>

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja/Stawisko	Uzasadnienie
(HPV)		<p>prorowadzenie szczepień przeciwko HPV w populacji pediatrycznej jest skuteczne w redukcji ryzyka późniejszego występowania zmian przed nowotworowych w postaci wewnątrz nabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) oraz redukcję zakażeń HPV w populacji ogólnej. Jednocześnie odnaleziono dowody naukowe wskazują, że szczepienia przeciw HPV charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Dodatkowo wyniki analizy klinicznej wskazują, że niezbędnym elementem, pozwalającym na osiągnięcie wysokiego poziomu zaszczepienia, jest prowadzenie działań edukacyjnych ukierunkowanych na podnoszenie świadomości zdrowotnej zarówno w populacji pediatrycznej, jak również wśród dorosłych z najbliższego otoczenia (rodziców/opiekunów prawnych/nauczycieli). Niemniej jednak, odnaleziono badania nie pozwalają (ze względu na krótki okres obserwacji od pojawienia się szczepionki) na ocenę długoterminowych (powyżej 15 lat) efektów prowadzenia szczepień, w tym w szczególności ich wpływu na redukcję zachorowalności na raka szyjki macicy. Brakuje również informacji dot. długookresowego bezpieczeństwa szczepień. Odnaleziono wytyczne kliniczne zgodnie rekomendują szczepienia w celu ochrony przed wirusem HPV. Zarówno wnioski oparte o analizę kliniczną jak i zalecenia towarzystw naukowych wskazują, że optymalnym wiekiem dzieci, które powinny być poddawane immunizacji jest okres między 9 a 14 r.ż. Ponadto wytyczne wskazują, że w pierwszej kolejności szczepieniami powinny być objęte dziewczynki.</p> <p><b>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.</b></p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 222/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku</b> w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji dla problemu zdrowotnego: zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w populacji pediatrycznej</p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie w ramach programów polityki zdrowotnej:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) w populacji pediatrycznej,</li> <li>2. działań informacyjno-edukacyjnych w zakresie profilaktyki infekcji HPV skierowanych do dzieci objętych szczepieniami oraz ich rodziców/opiekunów prawnych, pod warunkiem przygotowania PPZ z wykorzystaniem aktualnych rekomendacji, w oparciu o najlepsze praktyki i z zastosowaniem interwencji, których skuteczność znajduje potwierdzenie w badaniach naukowych.</li> </ol> <p>Modelowe rozwiązanie pn. „Program polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)” powinno zostać zmienione zgodnie z uwagami Rady.</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Do podstawowych elementów profilaktyki zakażeń HPV należą szczepienia ochronne. Polska jest jednym z państw Unii Europejskiej, w którym nie włączono szczepień przeciw HPV - jako obowiązkowych - do kalendarza szczepień ochronnych, a odpłatne szczepienia realizowane są w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.</p> <p>W 2017 r. zaszczepionych przeciwko HPV zostało zaledwie 19 961 osób w populacji do 19 lat (dane NIZP-PZH).</p> <p>Według wiarygodnych danych najskuteczniejszą formą profilaktyki pierwotnej zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego są szczepienia ochronne. Szczepionka przeciwko HPV skutecznie zmniejsza ryzyko rozwinięcia się zmian przednowotworowych w postaci wewnątrz nabłonkowej neoplazji szyjki macicy. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem przeciwko HPV.</p> <p>W świetle wytycznych WHO (2017) obecnie dostępne dowody sugerują, że <b>z perspektywy zdrowia publicznego preparaty 2-, 4-i 9-walentne charakteryzują się porównywalną immunogennością oraz skutecznością w prewencji raka szyjki macicy. Niemniej jednak do najczęściej zalecanych przez ekspertów należy szczepionka 9-walentna, ze względu na największe spektrum działania.</b></p> <p>Rekomendacje WHO przewidują, że w celu prewencji</p>

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja/Stawisko	Uzasadnienie
		<p>raka szyjki macicy pierwszorzędowną grupą docelową dla szczepień przeciwko HPV powinna być populacja dziewcząt przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. Strategie szczepień powinny skupiać się na osiągnięciu wysokiego poziomu wyszczepialności w tej populacji. Liczba dawek i schemat szczepienia powinien być zgodny ze wskazaniami producenta.</p> <p>Szczepienia przeciwko HPV stanowią podstawową interwencję profilaktyczną, jednak ich stosowanie nie eliminuje potrzeby realizacji badań przesiewowych w późniejszych okresach życia. Wynika to z faktu, iż istniejące preparaty szczepionkowe nie zapewniają ochrony przed wszystkimi wysokoonkogennymi typami HPV oraz mają ograniczony wpływ na rozwój chorób u kobiet powyżej wieku kwalifikującego do szczepień. Szczepienie nie zwalnia z wykonywania badań cytologicznych, które są udowodnioną metodą wczesnego wykrywania raka szyjki macicy.</p>

## 5.2. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)

*Pharmaceutical Management Agency*, nowozelandzka agencja gospodarki lekiem, na podstawie rekomendacji PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) wydała pozytywną decyzję refundacyjną odnośnie do stosowania szczepionki Gardasil® u dziewcząt w wieku od 12 do 19 lat. Decyzja Agencji weszła w życie z dniem 1 lipca 2012 roku. Rekomendowano, by szczepionka w całości była finansowana ze środków publicznych. 17 grudnia 2013 r. zmieniono zakres refundacji do dziewcząt w wieku do 18 roku życia [79]. W kolejnych latach zmieniano kryteria włączenia dotyczące populacji docelowej m.in. rekomendując szczepienie również dla mężczyzn oraz dla kobiet do 20 r.ż. [81], potem rozszerzając kolejny raz do grupy wiekowej do 26 r.ż. [80]. Od 1 stycznia 2017 roku szczepionkę Gardasil® zastąpiono szczepionką Gardasil9® [80].

## 5.3. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w listopadzie 2006 roku wydał pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania szczepionki Gardasil® w ramach australijskiego Narodowego Programu Szczepień w celu zapobiegania infekcjom HPV u dziewcząt (decyzja ta była poprzedzona rekomendacją negatywną). Włączenie szczepionki Gardasil® do programu szczepień było możliwe przede wszystkim dzięki zmniejszeniu ceny preparatu przedstawionej w ponownym wniosku producenta. W ramach Narodowego Programu Szczepień planowano prowadzenie szczepień podstawowych dla dziewcząt w wieku od 12-13 lat oraz serii szczepień wychwytyjących dla starszej grupy wiekowej (13-26 lat) [76].

W listopadzie 2007 roku pozytywną rekomendację PBAC uzyskała również druga ze szczepionek przeciwko HPV – Cervarix®. Szczepionka ta została wprowadzona do Narodowego Programu Szczepień w celu

profilaktyki raka szyjki macicy i zmian przednowotworowych szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV-16 i HPV-18 u dziewcząt w wieku 12-13 lat. Przewidziano także wdrożenie programu szczepień wychwytyjących dla grupy wiekowej 13-26 lat [73] (wcześniejszy wniosek producenta został rozpatrzony negatywnie (rekomendacja z lipca 2007 r.) ze względu na brak przekonujących dowodów na korzystny współczynnik koszt-efektywność w porównaniu ze szczepionką Gardasil® [74]). W listopadzie 2015 roku zmieniono rekomendowany schemat szczepień Cervarix® na schemat 2-dawkowy u kobiet w wieku 12-13 lat [71].

W listopadzie 2011 roku PBAC rekomendował rozszerzenie populacji podlegającej szczepieniu szczepionką Gardasil® o grupę chłopców w wieku 12-13 lat. Zaplanowano także wprowadzenie programu szczepień wychwytyjących dla mężczyzn [75] (wcześniejsza rekomendacja z marca 2011 r. dotycząca szczepień w populacji męskiej była negatywna z powodu nieakceptowalnie wysokich kosztów szczepień w tej grupie [77]).

Opinię dla szczepionki Gardasil9® wydano w lipcu 2017 roku, rekomendując jej stosowanie u osób w wieku 12-13 lat w schemacie 2-dawkowym. Szczepienie to ma z założenia zastąpić 3-dawkowy schemat szczepienia szczepionką Gardasil® [72].

#### 5.4. Haute Autorite de Sante (HAS)

*Haute Autorite de Sante* 18 kwietnia 2007 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie do wprowadzenia szczepionki Gardasil® na listę leków finansowanych ze środków publicznych oraz na listę leków dozwolonych do stosowania w szpitalach i innych jednostkach publicznej opieki zdrowotnej w populacji rekomendowanej przez *Technical Committee on Vaccinations and the French High Council for Public Health*. Proponowany poziom refundacji wynosił 65% [37].

5 marca 2008 r. *Haute Autorite de Sante* wydała pozytywną rekomendację również dla szczepionki Cervarix®. Szczegółowe warunki rekomendacji były takie jak w przypadku szczepionki Gardasil® [34].

W dniu 1 lutego 2012 r. Komisja Przejrzystości rozszerzyła refundację dla szczepionki Gardasil® o nowe wskazanie tj. zapobieganie zmianom przedrakowym pochwy [38]. W tym samym czasie Komisja Przejrzystości wydała opinię mówiącą, że w ramach strategii zapobiegania zachorowalności i śmiertelności związanej z zakażeniem HPV „nie ma już potrzeby określenia, która z dwóch dostępnych szczepionek jest preferowana” [33].

W dniu 20 marca 2013 r. Komisja Przejrzystości rekomendowała umieszczenie na liście leków refundowanych produktu Cervarix® i Gardasil® dla nowej wnioskowanej populacji dziewcząt i naniesienie zmian w aktualnym harmonogramie szczepień. Zaproponowano także refundację na poziomie 65% [32, 36].



W dniu 13 września 2017 r. wydano pozytywną rekomendację odnośnie do wprowadzenia szczepionki Gardasil9® na listę leków finansowanych ze środków publicznych oraz na listę leków dozwolonych do stosowania w szpitalach i innych jednostkach publicznej opieki zdrowotnej dla populacji i na warunkach zalecanych przez *Haut Conseil de la Santé Publique* w opinii z 10 lutego 2017 roku. Proponowany poziom refundacji wynosił także 65%, jak w przypadku pozostałych szczepionek przeciwko HPV [35]. W dniu 5 marca 2020 roku Komisja Przejrzystości utrzymała pozytywną rekomendację dla szczepionki Gardasil9®, proponując włączenie do populacji docelowej, oprócz dziewcząt i mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami, również chłopców. Proponowany poziom refundacji wynosił 100%. Komisja zalecała stosowanie szczepionki Gardasil9® u wszystkich dziewcząt i chłopców rozpoczynających szczepienie przeciwko HPV [39].

## 6. Wstępna analiza kliniczna

W raporcie AOTMiT z 2019 r. dotyczącym szczepień przeciwko HPV realizowanym w ramach PPZ wskazano, że odnalezione dowody naukowe jednoznacznie wskazują, że dla zaobserwowania bezpośredniego wpływu szczepienia przeciwko HPV na zachorowania na nowotwory – raka szyjki macicy wymagany jest wyraźnie dłuższy okres obserwacji ze względu na długi czas rozwoju choroby. Szczepionka przeciwko HPV skutecznie zmniejsza ryzyko rozwinięcia się zmian przednowotworowych w postaci wewnątrz nabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN). Zapewniana przez szczepionkę ochrona ma wyższą efektywność w grupie osób, które wcześniej nie były zainfekowane HPV. Szczepienie zarówno dziewcząt jak i chłopców wpływa pozytywnie na redukcję zakażeń HPV w populacji ogólnej. Czynnikiem mającym istotny wpływ na efekt jest brak wcześniejszej infekcji HPV opisywany też jako „brak inicjacji seksualnej”. Szczepienia przeciwko HPV charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa, przy nieznacznie wyższym ryzyku wystąpienia NOP w porównaniu do grupy kontrolnej. Wśród najczęstszych NOP wymienia się opuchliznę w miejscu wstrzyknięcia szczepionki, bóle stawów w zakresie zmian ogólnoustrojowych, ból, rumień i obrzęk oraz gorączkę. Większość zdarzeń niepożądanych w miejscu wkłucia było łagodnych lub umiarkowanych w intensywności i ustępowało w ciągu tygodnia [4].

Planowana w ramach niniejszego raportu HTA analiza kliniczna oceniająca efektywność kliniczną szczepionek przeciwko HPV stanowić będzie aktualizację analizy klinicznej przeprowadzonej dla szczepionki Cervarix®, która oceniona była przez AOTMiT w 2013 roku (poniżej przedstawiono podsumowanie wyników tej analizy zaprezentowane w Rekomendacji nr 107/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa AOTMiT).

W analizie klinicznej istotną statystycznie przewagę preparatu Cervarix® nad preparatem Silgard® wykazano dla następujących punktów końcowych (wyniki porównania bezpośredniego):

- seropozytywność względem HPV-16 po 24 miesiącach (RD=0,01 [0,001;0,03], NNT=82,2 [32,41; 1 111,11]),
- seropozytywność względem HPV-18 po 24 miesiącach (RB=1,23 [1,18; 1,31], RD=0,19 [0,15; 0,23], NNT=5,30 [4,26; 6,71]),
- odpowiedź limfocytów T CD4+ względem HPV-16 i HPV-18 (odpowiednio RB=1,52 [1,11; 2,37], RD=0,31 [0,08; 0,54], NNT=3,24 [1,85; 12,34] dla HPV-16 oraz RB=1,86 [1,17; 3,26], RD=0,34 [0,09; 0,56], NNT=2,92 [1,79; 11,20] dla HPV-18),
- pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 w wydzielinie szyjkowo-pochwowej (odpowiednio RB=1,39 [1,04; 1,95], RD=0,22 [0,02; 0,40], NNT=4,55 [2,48; 44,87] dla HPV-16 oraz RB=1,74 [1,17; 2,71], RD=0,29 [0,08; 0,48], NNT=3,41 [2,09; 11,77] dla HPV-18),
- odpowiedź limfocytów pamięci B względem HPV-18 (RB=1,44 [1,02; 2,14], RD=0,23 [0,01; 0,44], NNT=4,28 [2,28; 83,51]),
- seropozytywność względem HPV-45 (RB=4,92 [1,28; 19,56], RD=0,12 [0,02; 0,23], NNT= 8,28 [4,32; 40,09]),

- odpowiedź limfocytów T względem HPV-31 i HPV-45 (odpowiednio RB=2,00 [1,35; 3,22]), RD=0,43 [0,20; 0,63], NNT= 2,31 [1,60; 5,04] dla HPV-31 oraz RB=1,67 [1,01; 2,88], RD=0,25 [0,003; 0,47], NNT= 4,00 [2,14; 325,84] dla HPV-45) [5].

Nieistotną statystycznie różnicę pomiędzy preparatem Cervarix® a preparatem Silgard® stwierdzono dla następujących punktów końcowych: seropozytywność względem HPV-16 i HPV-18 (wył. po 7 miesiącach), odpowiedź limfocytów pamięci B względem HPV-16, odpowiedź limfocytów B względem HPV-31 i HPV-45. Nie wykazano przewagi preparatu Cervarix nad preparatem Silgard dla seropozytywności względem HPV-31 [5].

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano dodatkowo, że zastosowanie leku Cervarix® w porównaniu do leku Silgard® wiązało się z istotnym statystycznie:

- zmniejszeniem ryzyka wystąpienia CIN1+ (RR=0,70 [0,56; 0,89]) oraz CIN2+ (RR=0,61 [0,42; 0,91]) w populacji ITT-naive dla zdarzeń związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa,
- zmniejszeniem ryzyka wystąpienia CIN2+ w populacji ITT dla zdarzeń związanych z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa (RR=0,81 [0,67; 0,98]),
- zmniejszeniem ryzyka wystąpienia CIN2+ w populacji ITT-naive dla zdarzeń związanych z zakażeniem HPV-31/33/45/52/58 (RR=0,47 [0,24; 0,93]).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Cervarix® a szczepionką Silgard® w przypadku pozostałych punktów końcowych analizowanych w porównaniu pośrednim (punkty końcowe w odniesieniu do prewencji zdarzeń związanych z zakażeniem HPV-16/18, CIN1+ (ITT), AIS (ITT-naive) oraz AIS (ITT) dla zakażeń bez względu na typ wirusa, CIN 2+ (ITT-naive) dla zakażeń HPV-31/33/45/52/58 oraz dla zakażeń związanych z HPV-31/33/35/52/58) [5].

Wykazano istotną statystycznie różnicę w zmniejszeniu ryzyka po zastosowaniu szczepionki Cervarix® nad grupą kontrolną (brak szczepienia przeciwko HPV) dla następujących punktów końcowych:

- śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (CIN1+, CIN2+, CIN3+) związana z zakażeniem HPV-16 i/lub HPV-18 dla populacji:
  - *ITT-naive* - wyniki na podstawie jednego badania (CIN1+: RR=0,04 [0,01; 0,08], NNT=40,08 [33,83; 47,73]; CIN2+: RR=0,01 [0,002; 0,06], NNT=56,79 [46,54; 69,46]; CIN3+: RR=0,02 [0,002; 0,18]), NNT=201,94 [134,90; 281,21];
  - ITT - CIN 1+ (3 badania): RR=0,35 [0,29; 0,43], NNT=43,10 [36,30; 53,02]; CIN2+ (3 badania): RR=0,38 [0,30; 0,48], NNT=64,51 [52,15; 84,55], CIN3+ (1 badanie): RR=0,54 [0,39; 0,76]), NNT=202,88 [129,52; 442,87];
  - PP - CIN2+ (2 badania): RR=0,06 [0,02; 0,13]), NNT=82,90 [68,32; 105,41], CIN3+ (1 badanie): RR=0,08 [0,02; 0,32]), NNT=331,90 [215,56; 553,40];
- śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla populacji:
  - *ITT-naive* (1 badanie) - CIN1+: RR=0,50 [0,42; 0,60], NNT= 31,62 [25,18;42,15] oraz CIN2+: RR=0,35 [0,27;0,47], NNT=49,05 [38,49; 66,26]; jak również CIN3+: RR=0,07 [0,02; 0,21], NNT=132,94 [96,95; 188,04].

- ITT - CIN1+ (2 badania): RR=0,72 [0,65; 0,79]), NNT=38,93 [29,92; 55,72], CIN3+ (1 badanie): RR=0,51 [0,24; 1,11], NNT=59,12 [44,40; 88,40];
- śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa (HPV -16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68) dla populacji:
  - ITT - CIN1+ (2 badania): RR=0,38 [0,22; 0,66], NNT=34,12 [22,03; 75,67]; CIN2+ (2 badania): RR=0,33 [0,14; 0,77]), NNT=65,93 [38,18; 241,37];
  - PP - CIN1+ (1 badanie): RR=0,35 [0,14; 0,84], NNT=39,43 [20,28; 211,91]; CIN2+ (2 badania): RR=0,37 [0,27; 0,51], NNT=88,10 [67,95; 125,22];
- śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż typ HPV-16/18 dla populacji:
  - *ITT-naive* – CIN3+ (1 badanie): RR=0,18 [0,06; 0,56], NNT=389,26 [222,32; 925,93];
  - ITT - CIN3+ (1 badanie): RR=0,55 [0,36; 0,82], NNT=300,84 [176,77; 900,09];
  - PP - CIN2+ (1 badanie): RR=0,46 [0,33; 0,64], NNT=132,96 [92,89; 224,92];
- nieinwazyjny (in situ) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji ITT-naive – (1 badanie, RR=0,08 [0,01; 0,78], NNT=908,27 [416,84; 2 512,56]) oraz populacji PP – (1 badanie, RR=0,09 [0,01; 0,93], NNT=1 459,85 [558,35; 3 355,70]);
- nieinwazyjny (in situ) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV bez względu na typ wirusa dla populacji ITT-naive (1 badanie, RR=0,07 [0,01; 0,67], NNT=778,82 [345,66; 1 344,09]) oraz populacji ITT (1 badanie, RR=0,23 [0,07; 0,76], NNT=871,08 [445,24; 3 533,57]);
- infekcje wirusowe związane z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji PP (2 badania, RR=0,10 [0,03; 0,34], NNT=7,83 [4,39; 36,26]) oraz ITT (2 badania, RR=0,15 [0,09; 0,24], NNT=8,78 [7,26; 11,10]),
- infekcje wirusowe związane z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa HPV dla populacji PP (2 badania, RR=0,76 [0,65; 0,89], NNT=11,07 [7,07; 25,57]);
- przetrwałe 6-miesięczne i 12-miesięczne infekcje wirusowe związane z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji:
  - *ITT-naive* (1 badanie): 6-mies.: RR=0,07 [0,05; 0,09], NNT=11,10 [10,16; 12,18], 12 mies.: RR=0,08 [0,05; 0,12], NNT=18,18 [16,15; 20,56],
  - ITT (4 badania): 6-mies.: RR=0,39 [0,29; 0,53], NNT=14,65 [12,11; 18,53], 12 mies.: RR=0,45 [0,34; 0,58], NNT=27,09 [20,06; 41,68],
  - PP(3 badania): 6-mies.: RR=0,05 [0,03; 0,10], NNT=18,76 [16,33; 22,02], 12 mies.: RR=0,08 [0,04; 0,15], NNT=31,87 [26,53; 39,91],
- przetrwałe 6-miesięczne i 12-miesięczne infekcje wirusowe związane z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa HPV dla populacji:
  - ITT (2 badania) – jedynie dla parametrów bezwzględnych 6-mies.: RD=-0,04 [-0,06;-0,01], NNT=26,02 [16,00; 69,60], 12 mies.: RD=-0,03 [-0,05;-0,01], NNT=33,46 [21,71; 72,85],
  - PP (4 badania) - 6-mies.: RR=0,78 [0,73; 0,82], NNT=22,23 [18,15; 28,70], 12 mies.: RR=0,76 [0,70; 0,83], NNT=40,58 [30,92; 59,01],
- przetrwałe 6-miesięczne infekcje wirusowe związane z zakażeniem innymi niż HPV-16/18/31/33/45 typami wirusa [5].

Wykazano także istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Cervarix® w porównaniu z grupą kontrolną (brak szczepienia przeciwko HPV) w odniesieniu do odsetka osób seropozytywnych względem HPV-16 (7 badań, RR=12,42 [8,13; 18,98], NNT=1,08 [1,05; 1,12]) i HPV-18 (7 badań, RR=15,57 [8,53; 28,44], NNT=1,07 [1,00; 1,16]) w okresie obserwacji od 7 do 18 miesiąca [5].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Cervarix a grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka następujących punktów końcowych:

- śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (CIN1+) związana z zakażeniem HPV-16/18, dla populacji PP (wyniki na podstawie jednego badania),
- śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (CIN2+) związana z zakażeniem innym typem wirusa HPV niż typ HPV-16/18 dla populacji ITT,
- nieinwazyjny (in situ) gruczolakorak szyjki macicy związany z zakażeniem HPV-16/18 dla populacji ITT,
- infekcje wirusowe związane z zakażeniem jakimkolwiek onkogennym typem wirusa HPV dla populacji ITT,
- 6-miesięczne i 12-miesięczne przetrwałe infekcje wirusowe związane z zakażeniem innym typem onkogennym wirusa niż HPV-16/18/31/33/45 dla populacji PP oraz ITT,
- przetrwałe 12-miesięczne infekcje wirusowe związane z zakażeniem HPV-31/33/45 [5].

## **7. Definiowanie problemu decyzyjnego (zakres planowanych analiz HTA) wraz z uzasadnieniem wyboru komparatorów**

### **7.1. Populacja**

Populacja uwzględniona w analizach HTA będzie węższa od populacji, w której oceniana technologia może być stosowana, uwzględniając zapisy „Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030”, w której wskazano, że wprowadzenie w Polsce szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) będzie realizowane od 2021 r. u dziewcząt w wieku dojrzewania.

Populację docelową będą stanowić kobiety w wieku od 9 r.ż. do 25 r.ż. niezależnie od narażenia na zakażenie HPV, status serologiczny lub obecność DNA HPV przed szczepieniem.

W ramach analizy klinicznej, jeśli tylko będzie to możliwe, zostaną przedstawione również wyniki w podgrupach ze względu na:

- wiek (dziewczęta do 15 r.ż.),
- status serologiczny oraz status DNA (seropozytywność / seronegatywność, DNA pozytywność / DNA negatywność na wybrane typy HPV: 16 i 18).

W analizie nie będą uwzględnione prace dotyczące oceny efektywności klinicznej szczepionek przeciwko HPV u chłopców i mężczyzn.

Do analizy nie będą włączane również badania kliniczne przeprowadzone w szczególnych grupach tj. osoby z niedoborem odporności immunologicznej, np. zakażone wirusem HIV ani badania oceniające efektywność szczepionek przeciwko HPV w leczeniu raka szyjki macicy lub śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy.

Na podstawie wyników odnalezionego przeglądu systematycznego Banura 2011 ocenia się, iż w grupie kobiet zakażonych wirusem HIV ryzyko aktywnej infekcji HPV jest wyższe niż w grupie kobiet niezakażonych wirusem HIV. U kobiet zakażonych wirusem HIV częściej obserwuje się także śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (CIN) i inwazyjnego raka szyjki macicy. Dodatkowo leczenie antyretrowirusowe u kobiet zakażonych wirusem HIV wpływa na regresję CIN [13]. Na podstawie ChPL Cervarix® i Gardasil® ocenia się, iż, podobnie jak w przypadku wszystkich innych szczepionek, może się zdarzyć, że nie wszystkie, zaszczepione szczepionką przeciwko HPV, pacjentki z obniżoną odpornością uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną. Stwierdzono również, że szczepionki przeciwko HPV nie mają wpływu na aktywne infekcje wirusem HPV ani na rozwinięte już zmiany nowotworowe lub przednowotworowe szyjki macicy [27, 28].

Przyjmuje się, że po objęciu refundacją szczepienie przeciwko HPV będzie dostępne dla jednej kohorty/rocznika dziewcząt w wieku dojrzewania. Z tego względu w ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na system ochrony zdrowia zostanie ustalony najbardziej optymalny wiek szczepienia dziewcząt i analizy te zostaną przeprowadzone dla jednej kohorty z uwzględnieniem zmiany założeń co do wieku szczepionych dziewcząt w wieku dojrzewania w ramach analizy wrażliwości.

## 7.2. Interwencja

Ocenianą interwencją w analizach wchodzących w skład raportu HTA będzie szczepionka przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego Cervarix®.

Do analizy zostaną włączone badania kliniczne, w których stosowano szczepionkę Cervarix® zgodnie z zalecanym schematem dawkowania opisanym w ChPL Cervarix® dla danej grupy wiekowej, uwzględniając wprowadzone zmiany w tym zakresie na przestrzeni lat [27].

## 7.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

Zdecydowano, że w ramach analiz HTA szczepionka Cervarix® zostanie porównana względem następujących interwencji:

- placebo niezawierające aktywnej substancji lub zawierające wyłącznie adiuwant szczepionki przeciwko HPV bez białka L1 HPV albo szczepionkę inną niż przeciwko HPV np. szczepionkę przeciwko WZW A,
- szczepionka Gardasil® (w analizie zostaną uwzględnione również wyniki badań klinicznych dla szczepionki Silgard® - inna nazwa handlowa, obecnie niedostępny na rynku),
- szczepionka Gardasil9®.

### Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, z technologiami: najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą. Wybrane komparatory mają odpowiadać warunkom polskim [2].

Dodatkowo zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w ramach analizy należy porównać ocenianą interwencję z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (technologia

opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku) [83].

W obecnej chwili żadna z dostępnych na rynku szczepionek przeciwko HPV nie jest finansowana ze środków publicznych powszechnie w Polsce (z wyj. lokalnych programów polityki zdrowotnej), dlatego brak refundowanej technologii opcjonalnej, z którą można byłoby porównać szczepionkę Cervarix®.

Obecną praktyką w profilaktyce zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy w Polsce jest skrining cytologiczny. Wprowadzenie do programu profilaktyki prewencji pierwotnej opartej o masowe szczepienia przeciwko HPV nie stanowi podstawy do zmiany zasad prowadzenia przesiewu cytologicznego raka szyjki macicy i nie powinno zniechęcać kobiet już zaszczepionych do korzystania z badań cytologicznych. Szczepienia przeciwko HPV, jeśli zostaną wprowadzone do programu profilaktyki, będą funkcjonować zatem równolegle do skriningu cytologicznego i nie powinny go zastąpić, a tylko uzupełniać, dlatego skrining cytologiczny nie stanowi komparatora dla szczepień przeciwko HPV.

Brak szczepienia przeciwko HPV jest obecnie tzw. istniejącą praktyką (sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię) i będzie stanowić komparator dla szczepionki Cervarix® w analizach HTA.

Jedyną aktywną technologią opcjonalną, czyli procedurą medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, dla szczepionki Cervarix® jest natomiast szczepionka Gardasil® lub szczepionka Gardasil9®, dlatego w ramach analiz porównane zostanie również szczepienie z zastosowaniem Cervarix® względem szczepienia z zastosowaniem innych dostępnych szczepionek przeciwko HPV - Gardasil® lub Gardasil9®.

W ramach wcześniej przeprowadzonej analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badania kliniczne opublikowane w postaci pełnych tekstów porównujące szczepionkę Cervarix® ze szczepionką Gardasil®, dlatego analiza zostanie oparta na badaniach bezpośrednio porównujących obie szczepionki. Dla punktów końcowych, które nie będą oceniane w badaniach bezpośrednio porównujących obie szczepionki, jeśli tylko będzie to możliwe, zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie poprzez wspólną grupę referencyjną.

Na podstawie wstępnej analizy klinicznej nie odnaleziono natomiast badań klinicznych bezpośrednio porównujących Cervarix® z Gardasil9®, dlatego zdecydowano, że, jeśli takie badania nie zostaną odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie obu produktów leczniczych.



## 7.4. Punkty końcowe

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV uwzględnione zostaną następujące punkty końcowe:

1. skuteczność (profilaktyka zmian przednowotworowych oraz raka szyjki macicy):
  - śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej małego stopnia (CIN1+),
  - śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej średniego stopnia (CIN2+),
  - śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy co najmniej dużego stopnia (CIN3+),
  - przedinwazyjny (*in situ*) rak szyjki macicy,
  - inwazyjny rak szyjki macicy;
2. skuteczność (profilaktyka zmian przednowotworowych oraz raka sromu, pochwy i odbytu):
  - zmiany przedrakowe sromu, pochwy i odbytu (VIN, VaIN, AIN)
  - rak sromu, pochwy i odbytu,
  - infekcje i przetrwałe infekcje związane z zakażeniem HPV;
3. bezpieczeństwo:
  - zgon,
  - utrata z badania z powodu działań lub zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich działań lub zdarzeń niepożądanych,
  - ciężkie działania lub zdarzenia niepożądane,
  - działania lub zdarzenia niepożądane ogółem,
  - niespodziewane działania lub zdarzenia niepożądane ogółem,
  - istotne medycznie zdarzenia lub działania niepożądane,
  - poszczególne zdarzenia/działania niepożądane (spodziewane miejscowe i systemowe zdarzenia raportowane spontanicznie),
  - nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe oraz choroby autoimmunologiczne,
  - wpływ szczepienia na przebieg ciąży u kobiet zaszczepionych, w tym na występowanie wad wrodzonych u niemowląt.

W analizie klinicznej przeprowadzonej na podstawie randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio szczepionkę Cervarix® ze szczepionką Gardasil® uwzględnione zostaną również następujące punkty końcowe dotyczące immunogenności:

- seropozytywność względem HPV-16 i HPV-18,

- poziom przeciwciał przeciwko HPV-16 i HPV-18 w surowicy,
- protekcja krzyżowa – typy HPV-31, HPV-45 i inne (seropozytywność i poziom przeciwciał w surowicy).

Odpowiedź immunologiczna zostanie również oceniona dla bezpośredniego porównania szczepionek albo porównania różnych schematów podania danej szczepionki, jeśli zostaną w analizie klinicznej przeprowadzone takie porównania (odpowiedź immunologiczna nie będzie oceniana dla porównań szczepienia przeciwko HPV względem braku szczepienia przeciwko HPV/placebo).

## 7.5. Rodzaj włączanych badań oraz metodyka analiz

Wszystkie analizy zostaną opracowane zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2] oraz wymogami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [83].

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® względem braku szczepienia przeciwko HPV, a także względem szczepionki Gardasil® i Gardasil9®. W analizie uwzględnione zostaną zarówno prace bezpośrednio porównujące szczepionkę Cervarix® z innymi szczepionkami przeciwko HPV, jak również badania kliniczne oceniające szczepionkę Cervarix® względem braku szczepienia oraz oceniające inne szczepionki przeciwko HPV względem komparatora umożliwiającego przeprowadzenie porównania pośredniego ze szczepionką Cervarix®. Uwzględniając zmianę zalecanego schematu szczepienia z zastosowaniem szczepionki Cervarix® w grupie dziewcząt do 14 roku życia (zmiana ze schematu 3-dawkowego na schemat 2-dawkowy), w analizie klinicznej przeprowadzone zostanie również porównanie bezpośrednie obu schematów dawkowania.

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona na podstawie wyników badań klinicznych oraz opracowań wtórnych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu literatury, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych opracowanymi przez The Cochrane Collaboration. Zostaną przeszukane m.in. bazy MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Library oraz inne źródła informacji wymieniane w Wytycznych HTA AOTMiT.

Na podstawie wstępnej analizy klinicznej ocenia się, że porównanie bezpośrednio szczepionki Cervarix® i szczepionki Gardasil® jest możliwe, jednak prawdopodobnie tylko dla wybranych punktów końcowych. Brak najprawdopodobniej badań klinicznych bezpośrednio porównujących szczepionkę Cervarix® ze szczepionką Gardasil9®. Dlatego, jeśli będzie to możliwe, zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie tych interwencji poprzez wspólną grupę referencyjną.

Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki Cervarix® zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności, a także zostanie poszerzona zgodnie z zaleceniami Wytycznych AOTMiT i wymogami Rozporządzenia MZ.

Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet, podobnie jak analiza kliniczna zostaną przeprowadzone zgodnie ze schematem PICO określonym we wcześniejszych podrozdziałach.

Celem analizy ekonomicznej będzie porównanie kosztów i efektów zdrowotnych szczepionki Cervarix® z kosztami i efektami zdrowotnymi szczepionki Gardasil® i Gardasil9® oraz kosztami i efektami zdrowotnymi braku szczepienia przeciwko HPV (naturalny przebieg choroby). W analizie ekonomicznej wykorzystany zostanie model wykonany dla innych krajów, ale dostosowany do polskiej praktyki. W ramach prac nad analizą w modelu uwzględnione zostaną polskie dane epidemiologiczne oraz dotyczące zużycia zasobów i kosztów. Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia, w tym analizy wpływu na budżet będzie oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepień przeciwko HPV z zastosowaniem szczepionki Cervarix®. Analiza będzie przeprowadzona, tak jak analiza ekonomiczna, z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców). Liczebność populacji zostanie określona na podstawie polskich danych demograficznych i epidemiologicznych. W ramach analizy porównane zostaną wydatki ponoszone aktualnie na profilaktykę następstw zakażeń HPV w populacji docelowej z prognozowanymi wydatkami po podjęciu decyzji o finansowaniu szczepionki Cervarix® ze środków publicznych.

## 8. Bibliografia

1. AOTMiT. Cervarix - Zlecenie 124/2013 - <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-124-2013> [dostęp: 25.07.2020]
2. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016; [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) [dostęp: 25.07.2020]
3. AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 222/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków ich realizacji dla problemu zdrowotnego: zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w populacji pediatrycznej - [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/Opinie/u\\_29\\_285\\_190729\\_o\\_222\\_szczepienia\\_hpv\\_48aa.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/Opinie/u_29_285_190729_o_222_szczepienia_hpv_48aa.pdf) [dostęp: 23.10.2020]
4. AOTMiT. Profilaktyka zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w ramach programów polityki zdrowotnej, Warszawa, czerwiec 2019 - [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.10.29\\_raport\\_zalec\\_tehn\\_art\\_48aa\\_profilaktyka\\_hpv.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.10.29_raport_zalec_tehn_art_48aa_profilaktyka_hpv.pdf) [dostęp: 10.12.2020]
5. AOTMiT. Rekomendacja nr 107/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa AOTM w sprawie w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cervarix 20 µg/20 µg- zawiesina do wstrzykiwań, domięśniowa ampułkostrzykawka (ze szkła), 0,5 ml- 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990064748, we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 14 lat - [http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2013/124/REK/RP\\_107\\_2013\\_Cervarix.pdf](http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2013/124/REK/RP_107_2013_Cervarix.pdf) [dostęp: 27.10.2020]
6. AOTMiT. Rekomendacja nr 171/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu Silgard, human papillomavirus vaccine, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 ampułkostrzykawka 0,5ml+2igły, w szczepieniu dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, oraz zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcin kończystych), związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego - [http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2013/262/REK/RP\\_171\\_2013\\_Silgard.pdf](http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2013/262/REK/RP_171_2013_Silgard.pdf) [dostęp: 27.10.2020]
7. AOTMiT. 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 zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/REK/rptz\\_2\\_hpv\\_2019.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/REK/rptz_2_hpv_2019.pdf) [dostęp: 23.10.2020]
8. AOTMiT. Stanowisko nr 51/15/2009 z dnia 3 sierpnia 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych szczepień przeciw brodawczakowi ludzkiemu szczepionkami Silgard® i Cervarix® w profilaktyce zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) - [http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko\\_RK\\_51\\_15\\_2009\\_szepionki\\_HPV.pdf](http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_51_15_2009_szepionki_HPV.pdf) [dostęp: 27.10.2020]
9. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 169/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny produktu leczniczego Cervarix we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 14lat. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/124/SRP/U\\_24\\_404\\_130819\\_stanowisko\\_169\\_Cervarix\\_HPV.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/124/SRP/U_24_404_130819_stanowisko_169_Cervarix_HPV.pdf) [dostęp: 27.10.2020]

10. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 254/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie oceny produktu Silgard (Human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18) we wskazaniu szczepienie dziewczynki w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz rakowi szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcinkońcowym) związanym przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/262/SRP/U\\_38\\_579\\_131209\\_stanowisko\\_254\\_silgard\\_HPV.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/262/SRP/U_38_579_131209_stanowisko_254_silgard_HPV.pdf) [dostęp: 27.10.2020]
11. Arrossi S, Temin S, Garland S, Eckert LO, Bhatla N, Castellsagué X, Alkaff SE, Felder T, Hammouda D, Konno R, Lopes G, Mugisha E, Murillo R, Scarinci IC, Stanley M, Tsu V, Wheeler CM, Adewole IF, de Sanjosé S. Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline. *J Glob Oncol.* 2017 Mar 17;3(5):611-634.
12. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Australian Immunisation Handbook, Australian Government Department of Health, Canberra, 2018, [immunisationhandbook.health.gov.au](http://immunisationhandbook.health.gov.au). [dostęp: 20.10.2020]
13. Banura C, Mirembe FM, Katahoire AR, Namujju PB, Mbonye AK, Wabwire FM. Epidemiology of HPV genotypes in Uganda and the role of the current preventive vaccines: A systematic review. *Infect Agent Cancer.* 2011 Jul 12;6(1):11.
14. Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med* 1997; 102 (5A): 9-15.
15. Bonanni P, Levi M, Latham NB, et al. An overview on the implementation of HPV vaccination in Europe. *Hum Vaccin* 2011;7 Suppl:128-35.
16. Bonnez W. Human papillomavirus vaccine—recent results and future developments. *Current Opinion in Pharmacology* 2007,7: 470-77.
17. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008;26 Suppl 10:K1-16.
18. Burd EM. Human Papillomavirus and cervical cancer. *Clinical Microbiology Reviews* 2003; 16 (1):1-17.
19. Chybicka A et al.; Zalecenia grupy ekspertów dotyczące pierwotnej profilaktyki raka szyjki macicy u dziewcząt i młodych kobiet. *Pediatrics Polska* 2010; 85 (4): 360-370
20. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/26-34.
21. De Sanjose, Quint WG, Alemany L et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (11):1048-56.
22. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
23. Dorleans F, Giambi C, Dematte L, et al. on behalf of the VENICE 2 project gatekeepers group. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. *Eurosurveill.* 2010;15(47):19730.
24. ECDC. Vaccine Schedule - Recommended immunisations for human papillomavirus infection <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> [dostęp: 20.10.2020]
25. ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012.  
[http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905\\_GUI\\_HPV\\_vaccine\\_update.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI_HPV_vaccine_update.pdf) [dostęp 20.10.2020]
26. European Cervical Cancer Association. HPV Vaccination Across Europe. 2009 - <http://studiorum.org.mk/doc/ECCA%20-%20HPV%20Vaccination%20across%20Europe%20-%20April%202009.pdf> [dostęp: 20.10.2020]
27. European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego Cervarix® - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix> [dostęp: 14.12.2020]
28. European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego Gardasil® - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil> [dostęp: 14.12.2020]
29. European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego Gardasil9® - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9> [dostęp: 14.12.2020]
30. European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego Silgard® - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/silgard> [dostęp: 14.12.2020]

31. Gross G, Becker N, Brockmeyer NH, et al. 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. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(3):233-241.
32. Haute Autorite de Sante. CERVARIX suspension for injection, Human Papillomavirus vaccine . Transparency Committee Opinion 20 March 2013 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/cervarix\\_ct\\_12755.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/cervarix_ct_12755.pdf) [dostęp: 27.10.2020]
33. Haute Autorite de Sante. Cervarix. Transparency Committee Opinion 1 February 2012 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/cervarix\\_ct\\_6893.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/cervarix_ct_6893.pdf) [dostęp: 27.10.2020]
34. Haute Autorite de Sante. Cervarix®. Transparency Committee Opinion 5 March 2008 - [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/cervarix\\_ct\\_5090.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/cervarix_ct_5090.pdf) [dostęp: 27.10.2020]
35. Haute Autorite de Sante. GARDASIL 9, suspension injectable en seringue préremplie. Commission de la Transparence Avis 13 septembre 2017. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15867\\_GARDASIL\\_9\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15867.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15867_GARDASIL_9_PIC_INS_Avis3_CT15867.pdf) [dostęp: 27.10.2020]
36. Haute Autorite de Sante. GARDASIL suspension for injection. Transparency Committee Opinion 20 March 2013 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/gardasil\\_ct\\_12747.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/gardasil_ct_12747.pdf) [dostęp: 27.10.2020]
37. Haute Autorite de Sante. Gardasil®. Transparency Committee Opinion 18 April 2007 - [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/gardasil\\_ct\\_4029.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/gardasil_ct_4029.pdf) [dostęp: 27.10.2020]
38. Haute Autorite de Sante. Gardasil®. Transparency Committee Opinion 1 February 2012 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/gardasil\\_ct\\_10759.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/gardasil_ct_10759.pdf) [dostęp: 27.10.2020]
39. Haute Autorite de Sante. Vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé GARDASIL 9, suspension injectable en seringue préremplie GARDASIL 9, suspension injectable Commission de la Transparence Avis 19 février 2020 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17461\\_GARDASIL9\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT17461&17456.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17461_GARDASIL9_PIC_REEV_AvisDef_CT17461&17456.pdf) [dostęp: 27.10.2020]
40. Hirnle L. Zakażenia wirusami HPV – problem medyczny i społeczny. *Gin Prakt* 2009; 4: 8-12.
41. Wojtyła C, Ciebiera M, Kowalczyk D, Panek G. Cervical Cancer Mortality in East-Central European Countries. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 4639.
42. HPV Information Centre. Statistics - <https://hpcentre.net/datastatistics.php> [dostęp: 16.10.2020]
43. Nowakowski A, de Souza SC, Jach R, Rosillon D, Książek A, Holl K. HPV-type distribution and reproducibility of histological diagnosis in cervical neoplasia in Poland. *Pathol Oncol Res.* 2015;21(3):703-711.
44. ICD-10 version:2019 - WHO - <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/> [dostęp: 3.10.2020]
45. Informacja Prezesa Urzędu z dnia 9 lipca 2020 r. w sprawie Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych – <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-9-lipca-2020-r-w-sprawie-urz%C4%99dowego-wykazu-produkt%C3%B3w-leczniczych> [dostęp: 15.09.2020]
46. Jach R, Sznurkowski JJ, Bidziński M, Misiek M, Knapp P, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy. *Curr Gynecol Oncol* 2017, 15 (1), p. 24–33.
47. Kaulova A, Tsui J, Irwin K, Van Damme ., Biellik R, Aguado MT. Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high-income countries, June 2006–January 2008. *Vaccine* 2008; 26 (51): 6529-41.
48. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 26 października 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 - [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2020/90/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/90/akt.pdf) [dostęp: 1.12.2020]
49. Kotarski J et al.; Uzupełnione stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV) (stan wiedzy na dzień 19 września 2009 r.); *Ginekol Pol* 2009, 80, 870-876
50. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii - <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 22.11.2020]
51. Krajowy rejestr nowotworów. Szyjka macicy. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-szyjki-macicy/#d> [dostęp: 23.10.2020]
52. Krzakowski M (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok (<http://onkologia.zalecenia.med.pl/>); Kornafel J., Mądry R. (red.) Nowotwory kobiecego układu płciowego -

- [http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia\\_PTOK\\_tom1\\_06\\_Nowotwory\\_kobiecego\\_ukladu\\_plciowego\\_20130301.pdf](http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf) [dostęp: 14.08.2020]
53. Krzakowski M (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok (<http://onkologia.zalacenia.med.pl/>); Potemski P., Polkowski W. (red.) Nowotwory układu pokarmowego - [http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia\\_PTOK\\_tom1\\_04\\_Nowotwory\\_ukladu\\_pokarmowego\\_20151202.pdf](http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf) [dostęp: 14.08.2020]
  54. Lowy DR, Schiller JT; Prophylactic human papillomavirus vaccines; *J Clin Invest.* 2006; 116(5):1167-73.
  55. Lowy DR, Solomon D, Hildesheim A, et al. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer. *Cancer* 2008; 113 (Suppl 7): 1980.
  56. Macioch T, Niewada M, Wierzba W et al. Zapobieganie chorobom zależnym od zakażenia HPV – aspekty kliniczne i ekonomiczne stosowania szczepień profilaktycznych. *Curr Gynecol. Oncol.* 2010, 8(2); 69-81.
  57. Majewski S., Sikorski M. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Zakażeń HPV (PTPZ-HPV) dotyczące stosowania profilaktycznych szczepionek przeciw HPV. *Przew Lek* 2008; 1: 222-227
  58. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Dec 16;65(49):1405-1408
  59. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Aug 16;68(32):698-702.
  60. Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 Tom I. Wydanie 2008. Rewizja dziesiąta. WHO. CSIOZ - <http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> [dostęp: 14.08.2020]
  61. Mikołajczyk K, Żaba R. Zakażenia HPV jako problem kliniczny. *Przew Lek* 2005; 5: 38-47.
  62. Ministerstwo Zdrowia. Program wieloletni pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030 - <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna> [dostęp: 20.07.2020]
  63. Ministry of Health. 2020. Immunisation Handbook. Wellington: Ministry of Health. <https://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2020> [dostęp: 20.10.2020]
  64. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/42-S3/51.
  65. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; 102(5):325-39.
  66. Narodowy Fundusz Zdrowia - <https://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/programy-profilaktyczne/> [dostęp: 20.11.2020]
  67. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on human papillomavirus vaccine. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep* 2007;33:ACS-2.
  68. NIZP-PZH. Szczepienia ochronne w Polsce - [http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#05](http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#05) [dostęp: 2.02.2021]
  69. Nowakowski AM, Kotarski J. Czynniki ryzyka raka szyjki macicy i możliwości pierwotnej profilaktyki. I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. *Przeegl Epidemiol* 2011;65:81-88.
  70. Opinie Prezesa AOTMiT dotyczące projektów programów polityki zdrowotnej - <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/repozytorium-ppz-2/opinie-o-projektach-programow-zdrowotnych-realizowanych-przez-jst> [dostęp: 13.12.2020]
  71. PBAC. Human Papillomavirus (HPV) types 16 18 vaccine injection, 0.5ml, Cervarix® - November 2015 – <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/hpv-types-16and18-vaccine-cervarix-psd-11-2015> [dostęp: 29.10.2020]
  72. PBAC. Human papillomavirus 9-valent vaccine: Injection 0.5 mL, pre-filled Syringe Gardasil® 9 - October 2017 - <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/hpv-psd-july-2017> [dostęp: 29.10.2020]
  73. PBAC. Public Summary Document Human Papillomavirus (Types 16 and 18) recombinant, AS04 adjuvanted vaccine, injection, 0.5 ml vial and pre-filled syringe, Cervarix®. November 2007 -

- <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/pbac-psd-human-papillomavirus-nov07> [dostęp: 29.10.2020]
74. PBAC. Public Summary Document Human papillomavirus (Types 16 and 18) recombinant, AS04 adjuvanted vaccine, injection, 0.5 ml vial and pre-filled syringe, Cervarix®. July 2007 - <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-07/pbac-psd-human-papillomavirus-july07> [dostęp: 29.10.2020]
  75. PBAC. Public Summary Document Quadrivalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine, solution for injection, 0.5 mL, solution for injection pre-filled syringe single dose, Gardasil® November 2011 - <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/pbac-psd-quadrivalent-nov11> [dostęp: 29.10.2020]
  76. PBAC. Public Summary Document Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine, injection, 0.5 mL, Gardasil®. November 2006 - <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-11/pbac-psd-gardasil-nov06> [dostęp: 29.10.2020]
  77. PBAC. Public Summary Document Quadrivalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine, suspension for injection, 0.5 mL, suspension for injection pre-filled syringe single dose, Gardasil® March 2011 - <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/pbac-psd-quadrivalent-march11> [dostęp: 29.10.2020]
  78. Pharmac. Changes to funded vaccines in the National Immunisation Schedule. 30.07.2019 - <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/changes-to-funded-vaccines-in-the-national-immunisation-schedule/> [dostęp: 28.10.2020]
  79. Pharmac. Changes to the National Immunisation Schedule; 17.12.2013 - <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/changes-to-the-national-immunisation-schedule/> [dostęp: 28.10.2020]
  80. Pharmac. Changes to the National Immunisation Schedule; 28.07.2016 - <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/changes-to-the-national-immunisation-schedule-3/> [dostęp: 28.10.2020]
  81. Pharmac. Supply of various vaccines. 15.02.2016 - <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/supply-of-various-vaccines/> [dostęp: 28.10.2020]
  82. Program profilaktyki raka szyjki macicy - <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-cytologia> [dostęp: 20.11.2020]
  83. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
  84. Salvadori MI. Human papillomavirus vaccine for children and adolescents. *Paediatr Child Health*. 2018 Jul;23(4):262-265.
  85. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, Loomer L, Lam KE, Fisher-Borne M, Smith RA, Fontham ET; American Cancer Society Guideline Development Group. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J Clin*. 2016 Sep;66(5):375-85.
  86. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, Smith RA, Fontham ETH; American Cancer Society Guideline Development Group. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):274-280.
  87. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121(3):621-32.
  88. Syrjänen S. Human papillomaviruses in head and neck carcinomas. *N Engl J Med* 2007; 356: 1993.
  89. Ściubisz M. Szczepienia przeciwko HPV w krajach Unii Europejskiej (na podstawie: European Centre for Disease Prevention and Control: Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9.valent HPV vaccine introduction, 2020. Stockholm, ECDC, 2020) –



- <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/przegladowe/241652,szczepienia-przeciwno-hpv-w-krajach-unii-europejskiej> [dostęp: 20.10.2020]
90. Tjalma WA, Fiander A, Reich O et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer* 2013; 132(4):854-67.
  91. Tunis MC, Deeks SL; National Advisory Committee on Immunization (NACI). Summary of the National Advisory Committee on Immunization's updated recommendations on human papillomavirus (HPV) vaccines: Nine-valent human papillomavirus (HPV) of minimum intervals between doses in the HPV immunization schedule. *Can Commun Dis Rep.* 2016 Jul 7;42(7):149-151.
  92. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
  93. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Franceschi S, Patnick J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res* 2015;1:22–31.
  94. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Weekly Epidemiological Record*, 92(19), 241-268.
  95. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. Monitoring and Surveillance of HPV Vaccination Programmes - <https://www.who.int/immunization/hpv/monitor/en/> [dostęp: 20.10.2020]
  96. WHO. Vaccine in National Immunization Programme Update, October 2020 - [www.who.int/entity/immunization/monitoring\\_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx?ua=1\\_](http://www.who.int/entity/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx?ua=1_) [dostęp: 30.11.2020]
  97. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope* 2004; 114 (Suppl 104): 123.
  98. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015 Jun 5;64(RR-03):1–137.
  99. Human papillomavirus vaccination. ACOG Committee Opinion No. 809. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2020;136:e15–21.
  100. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 1.2021 – October 2020. [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf)
  101. Marth C, Landoni F, Mahner S et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): iv72–iv83. <https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/cervical-cancer>

## 9. Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja ICD-10 – zmiany przednowotworowe narządów płciowych (szyjki macicy, sromu, pochwy) i odbytu oraz rak szyjki macicy i rak odbytu [43, 60].....	11
Tabela 2.	Zachorowania i zgony – nowotwór złośliwy szyjki macicy (kod ICD-10: C53) [50] .....	14
Tabela 3.	Zachorowania i zgony – rak in situ szyjki macicy (kod ICD-10: D06) [50].....	14
Tabela 4.	Liczba zachorowań w 2017 r. w grupach wiekowych – kody ICD-10: C53 oraz D06 [50].....	15
Tabela 5.	Zachorowania i zgony – nowotwór złośliwy sromu (kod ICD-10: C51) [50].....	16
Tabela 6.	Zachorowania i zgony – nowotwór złośliwy pochwy (kod ICD-10: C52) [50].....	16
Tabela 7.	Zachorowania i zgony – rak in situ innych i nieokreślonych narządów płciowych (kod ICD-10: D07) [50]...	17
Tabela 8.	Liczba zachorowań w 2017 r. w grupach wiekowych – kody ICD-10: C51, C52, D07 [50] .....	18
Tabela 9.	Zachorowania i zgony – nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (kod ICD-10: C21) u kobiet [50].....	18
Tabela 10.	Zachorowania i zgony – raki in situ innych i nieokreślonych części narządów trawiennych (kod ICD-10: D01) u kobiet [50] .....	19
Tabela 11.	Liczba zachorowań w 2017 r. w grupach wiekowych u kobiet – kody ICD-10: C21 oraz D01 [50] .....	20
Tabela 12.	Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy [52] .....	20
Tabela 13.	Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka szyjki macicy według FIGO z 2009 roku [52].....	21
Tabela 14.	Ocena zaawansowania raka kanału odbytu według TNM [53].....	29
Tabela 15.	Zestawienie dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko HPV [45] .....	38
Tabela 16.	Zestawienie charakterystyk produktów leczniczych (wybrane elementy ChPL): Cervarix®, Gardasil® oraz Gardasil9® .....	39
Tabela 17.	Wyszukiwanie wytycznych i zaleceń postępowania oraz programów szczepień przeciwko HPV.....	48
Tabela 18.	Zalecany schemat szczepienia przeciwko HPV w poszczególnych krajach europejskich (dane ECDC) [24] .....	58
Tabela 19.	Zagraniczne wytyczne i zalecenia w zakresie powszechnych szczepień przeciwko HPV .....	60
Tabela 20.	Poziom wyszczepialności szczepionką przeciwko HPV w populacji docelowej, która otrzymała pierwszą dawkę szczepionki przeciw HPV oraz ostatnią dawkę szczepionki przeciw HPV w roku sprawozdawczym (dane WHO – region europejski) [95].....	63
Tabela 21.	Poziom wyszczepialności szczepionką przeciwko HPV w populacji kończącej 15 lat w roku sprawozdawczym, która otrzymała w dowolnym okresie pomiędzy 9 a 14 rokiem życia co najmniej jedną dawkę szczepionki przeciw HPV oraz pełny zalecany harmonogram szczepień przeciw HPV (dane WHO – region europejski) [95] .....	64
Tabela 22.	Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji oraz agencji HTA dotyczące szczepionek przeciwko HPV .....	67
Tabela 23.	Rekomendacje Prezesa AOTMiT/stanowiska i opinie Rady Przejrzystości AOTMiT dotyczące stosowania szczepionek przeciw zakażeniom wywołanym przez wirus brodawczaka ludzkiego .....	68

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1.	Algorytm postępowania przy leczeniu raka szyjki macicy bez próby zachowania płodności [52] .....	25
Rysunek 2.	Liczba zaszczepionych przeciw HPV* w Polsce w latach 2007-2019 (dane NIZP-PZH) [68] .....	50
Rysunek 3.	Liczba zaszczepionych przeciw HPV* w poszczególnych grupach wiekowych w Polsce w 2019 r. (dane NIZP-PZH) [68] .....	50



# PRACOWNIA HTA

**Pracownia HTA**

ul. Rusznikarska 12/42, 31-261 Kraków

tel.: +48 508 086 987

NIP: 945-214-67-35, REGON: 1212 92 227

[www.pracowniaHTA.pl](http://www.pracowniaHTA.pl)



**PRACOWNIA HTA**