



**Opinia Prezesa  
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
nr 116/2019 z dnia 22 sierpnia 2019 r.  
o projekcie programu polityki zdrowotnej pn.  
„Program profilaktyki szczepień przeciwko wirusowi HPV  
stanowiącego przyczynę raka szyjki macicy w gminie  
Nakło nad Notecią”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki szczepień przeciwko wirusowi HPV stanowiącego przyczynę raka szyjki macicy w gminie Nakło nad Notecią” pod warunkiem uwzględnienia poniższych uwag.

**Uzasadnienie**

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

- Cele programowe nie mają przypisanych planowanych wartości, które można byłoby odnieść do wyników uzyskanych po zakończeniu programu. Wskazane mierniki efektywności nie spełniają swojej funkcji i nie umożliwiają oceny skutków podejmowanych działań, zatem konieczne jest ich przeformułowanie.
- Nie wskazano jasnego i przejrzystego kryterium kwalifikacji do udziału w programie w sytuacji, gdy środki finansowe nie pozwolą na objęcie nim całej docelowej populacji.
- Proponowane interwencje są zgodne z wytycznymi, a skojarzenie szczepień z edukacją w tym zakresie jest uzasadnioną i zachowującą spójność interwencją. Program nie zawiera jednak informacji co do tego, w jaki sposób używane mają być jednocześnie szczepionki 4- i 9-walentne. Projekt programu nie zawiera dokładnych informacji dotyczących akcji edukacyjnej, co należy doprecyzować.
- Projekt wymaga uzupełnienia w zakresie monitorowania i ewaluacji w oparciu o uwagi przedstawione w dalszej części opinii.
- W ramach budżetu należy uwzględnić koszt kwalifikacji do szczepień, działań edukacyjnych, akcji informacyjnej, a także przeprowadzenia monitorowania i ewaluacji.

**Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej dotyczący profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w gminie Nakło nad Notecią. Budżet zaplanowany na realizację programu wynosi 1 076 000 zł. Okres realizacji programu to lata 2019-2023.

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



## Ocena projektu programu polityki zdrowotnej

### Znaczenie problemu zdrowotnego

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

W projekcie przedstawiono opis problemu zdrowotnego, zawarto czynniki ryzyka rozwoju raka szyjki macicy (RSzM) oraz model jego powstawania. Wymieniono typy „wysokiego ryzyka” wirusa HPV. Odniesiono się do drogi szerzenia wirusa oraz podkreślono znaczenie profilaktyki. Projekt zawiera również opis danych epidemiologicznych w zakresie liczby zachorowań i zgonów z powodu RSzM na świecie w Polsce. W projekcie programu nie odniesiono się do Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ).

Zgodnie z MPZ w zakresie onkologii dla woj. kujawsko-pomorskiego, standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności na raka szyjki macicy w latach 2010-2012 w omawianym województwie wynosił ok. 19,84/100 tys. kobiet, z kolei dla całego kraju ok. 21,1/100 tys. kobiet.

Zgodnie z danymi NIZP-PZH, w 2017 roku w Polsce zaszczepiono 21 226 osób (z czego aż 19 961 osób poniżej 20 r.ż.). Z kolei w województwie kujawsko-pomorskim w 2017 roku wykonano 933 szczepień, z czego 896 u osób poniżej 20 r.ż. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2015), w latach 2005-2015, RSzM był w Polsce siódmym, co do częstości nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet (po raku sutka, oskrzela i płuca, skóry, trzonu macicy, jelita grubego i jajnika). RSzM odpowiadał w badanym okresie za 4,3% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet ogółem.

### Cele i efekty programu

Głównym celem programu jest: „poprawa profilaktyki pierwotnej w zakresie szczepień ochronnych, w celu obniżenia liczby osób zakażonych wirusem HPV, który może wywoływać raka szyjki macicy, raka sromu, raka pochwy, raka odbytu i brodawki narządów płciowych”. Cel ten w okresie realizacji programu jest niemożliwy do osiągnięcia. Potencjalne efekty zdrowotne programu widoczne będą wiele lat po jego zakończeniu. W przypadku programów polityki zdrowotnej o krótkim okresie realizacji, w których interwencją stanowi wykonywanie szczepień, warto projektować cele programowe w taki sposób, by dążyć do wysokiego poziomu zaszczepienia populacji docelowej w danym czasie. Cel główny powinien być wyraźnie zdefiniowany i precyzyjnie wytyczony w odniesieniu do zaplanowanego czasu, a jego osiągnięcie stanowić powinno potwierdzenie skuteczności zaplanowanych działań.

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

W projekcie programu przedstawiono 6 celów szczegółowych w postaci:

- (1) „zwiększenia poziomu wiedzy społeczeństwa lokalnego na temat ryzykownych zachorowań oraz chorób przenoszonych drogą płciową”,
- (2) „podniesienia i sprawdzenia poziomu wiedzy na temat profilaktyki raka szyjki macicy i innych chorób, które może wywoływać zakażenie wirusem HPV wśród młodych dziewcząt, chłopców i ich rodziców, w poszczególnych rocznikach”,
- (3) „upowszechniania nawyku wykonywania badań profilaktycznych, w celu wczesnego wykrycia chorób nowotworowych”,

(4) „zwiększenia dostępności do profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy i innych chorób, związanych z zakażeniem wirusem HPV”,

(5) „edukacji, w celu poprawy działań w ramach profilaktyki wtórnej poprzez zwiększenie uczestnictwa matek dziewcząt z danego rocznika objętego programem szczepień przeciwko HPV w badaniach przesiewowych, realizowanych w ramach Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy” oraz

(6) „podsumowania świadomości wiedzy po zakończeniu programu, w poszczególnych rocznikach”.

Żaden z celów szczegółowych nie odnosi się do efektu zdrowotnego. Cele 3 oraz 4 sformułowane zostały w formie uniemożliwiającej ich pomiar. Cele szczegółowe 3, 5 i 6 zostały niepoprawnie sformułowane w postaci działań. Cele szczegółowe 1, 2, 5 i 6 poruszają ten sam temat – wzrost poziomu wiedzy. 4 cel szczegółowy został sformułowany zbyt ogólnie.

Dobrze sformułowany cel powinien być: sprecyzowany, mierzalny, osiągalny, istotny i zaplanowany w czasie. W związku z powyższym, cele szczegółowe wskazane w projekcie nie są w pełni zgodne z ww. koncepcją. Zgodnie z instrukcją, w trakcie definiowania celów niezbędne jest określenie konkretnych wartości, które będzie można zmierzyć po zakończeniu programu. W przytoczonych celach brakuje tego elementu. Ww. cele szczegółowe, po części zgodne są z celami zaproponowanymi w wytycznych Fundacji MSD („zwiększenie ogólnej świadomości ryzyka związanego z HPV i znajomość możliwości podejmowania działań profilaktycznych”, „zwiększenie częstości wykonywania cytologii w populacji docelowej lub w zidentyfikowanych grupach ryzyka”, „zwiększenie wyszczepialności w obrębie grupy docelowej”) (Fundacja MSD 2015).

W projekcie programu zaproponowano 9 mierników efektywności:

(1) „liczbę dziewcząt i chłopców danego rocznika (w wieku 13 lat) oraz spełniające kryterium uczestnictwa w programie w danym roku kalendarzowym”,

(2) „liczbę odbiorców edukacji zdrowotnej: dziewcząt, chłopców, rodziców/opiekunów prawnych, prowadzenie ewidencji dla każdego rocznika”,

(3) „liczby zaszczepionych dzieci w programie (dziewcząt, które otrzymały 1. dawkę szczepionki; dziewcząt, które otrzymały 2. dawkę szczepionki; chłopców, którzy otrzymali 1. dawkę szczepionki; chłopców, którzy otrzymali 2. dawkę szczepionki)”,

(4) „liczbę dziewcząt i chłopców, których nie zaszczepiono z powodu przeciwwskazań zdrowotnych”,

(5) „wzrost wiedzy i świadomości w zakresie chorób HPV zależnych, wywołanych przez wirus HPV, profilaktyki pierwotnej i wtórnej raka szyjki macicy i innych chorób, które może wywołać zakażenie wirusem HPV (zakłada się 10% wzrostu świadomości w tym zakresie)”,

(6) „w perspektywie wieloletniej sprawdzenie ilości chorób HPV zależnych na terenie powiatu nakielskiego”,

(7) „liczba odbiorców edukacji zdrowotnej: dziewcząt, chłopców, rodziców/opiekunów prawnych – ankieta”,

(8) „liczba kobiet, które zgłosiły się na badania profilaktyczne - po programie - 3 lata - ankiety”,

(9) „liczba zachorowań na raka szyjki macicy wśród zaszczepionych dziewczynek w długim horyzoncie czasowym – ankiety”.

Wskaźniki 1, 2, 3, 7 i 8 nie spełniają funkcji mierników efektywności, jednakże mogą one zostać wykorzystane w ocenie zgłaszalności do programu. Miernik pierwszy informuje jedynie o liczebności populacji docelowej, na co program nie ma wpływu. Ponadto podane w mierniku 6 i 9 dane, dotyczące zachorowalności na choroby HPV zależne oraz raka szyjki macicy dla populacji objętej szczepieniami w ramach ocenianego programu, dostępne będą dopiero za kilkadziesiąt lat, więc utrudnione może być pozyskanie takich informacji.

Przy formułowaniu mierników należy pamiętać, aby pozwoliły one na ocenę efektów programu, zaś wartości wskaźników były określane przed i po realizacji programu, ponieważ dopiero zmiana

w zakresie tych wartości stanowi o wadze uzyskanego efektu programu. Tworzenie mierników powinno zaczynać się od określenia stanu istniejącego, opisanie spodziewanego efektu po wdrożeniu interwencji oraz wskazania sposobu pomiaru zmiany. Następnie miernik powinien zostać dopasowany do odpowiedniego celu.

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

#### Populacja docelowa

Populację docelową akcji szczepień w danym roku kalendarzowym stanowią dziewczynki oraz chłopcy w wieku 13 lat zameldowani na stałe w gminie Nakło nad Notecią. Akcja informacyjno-edukacyjna oprócz dzieci z populacji docelowej skierowana będzie do ich rodziców/opiekunów prawnych.

Wg danych przedstawionych w projekcie wynika, że uprawnionych do korzystania z programu będzie ok. 942 dziewcząt (w 2019 r. - ok. 179, w 2020 r. - ok. 165, w 2021 r. - ok. 200, w 2022 r. - ok. 191, w 2023r. - ok. 207) oraz 981 chłopców (2019 r. - ok. 187, w 2020 r. - ok. 190, w 2021 r. - ok. 190, w 2022r. - ok. 224, w 2023r. - ok. 190). Przedstawiona liczba mieszkańców gminy Nakło nad Notecią jest zbieżna z danymi GUS. Projekt programu zawiera następującą informację: „zakłada się objęciem szczepieniami 70% populacji dziewcząt i chłopców 13-letnich”.

Jako kryteria kwalifikacji do udziału w programie, oprócz odpowiedniego wieku i zameldowania na stałe w gminie Nakło nad Notecią wskazano pisemną zgodę rodziców lub opiekunów prawnych oraz brak przeciwwskazań lekarskich do zaszczepienia. Projekt nie wskazuje jednak jasnego i przejrzystego kryterium kwalifikacji do udziału w programie, gwarantującego równy dostęp do szczepień w sytuacji, gdy środki finansowe nie pozwolą na objęcie nim całej docelowej populacji (np. kolejność zgłoszeń). Projekt programu nie zawiera wykazu przeciwwskazań zdrowotnych uniemożliwiających przyjęcie szczepienia. Wybór powyższej populacji docelowej koresponduje z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przedmiotowym zakresie.

#### Interwencja

W ramach programu przeprowadzona ma zostać akcja informacyjno-edukacyjna oraz szczepienie przeciwko HPV.

Szczegóły akcji informacyjnej zostały wskazane w treści projektu. Niemniej jednak, nie zawarto w niej planu ani treści dotyczących akcji edukacyjnej, co należy doprecyzować.

W treści projektu podano informację, że „program zakłada zastosowanie 4-walentnej i 9-walentnej szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego, w schemacie 2-dawkowym”. Program nie zawiera jednak jasnej informacji w jaki sposób w programie używane mają być jednocześnie szczepionki 4- i 9-walentne lub który wariant szczepionki zostanie wybrany i na jakich zasadach. Na stronie tytułowej wskazano przy tym, że program profilaktyki odnosi się do dziewięciu typów wirusa HPV. Kwestię tę należy doprecyzować.

Obecnie do obrotu na terenie Polski dopuszczone są trzy rodzaje szczepionek: 2-walentna szczepionka Cervarix® (przeciwko zakażeniom HPV typami 16 i 18), 4-walentna szczepionka Gardasil® (przeciwko zakażeniom HPV typami: 6, 11, 16, 18) oraz 9-walentna szczepionka Gardasil 9® (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Istotne jest, aby po wyborze preparatu odpowiednio dostosować schemat dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Podanie każdej dawki szczepionki poprzedzone ma zostać badaniem lekarskim. Konsultacje lekarskie poprzedzające szczepienia przeciwko HPV zostały wskazane przez jednego z ekspertów klinicznych jako zasadne.

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

### Monitorowanie i ewaluacja

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

W ramach monitorowania programu zaplanowano analizę: liczby dziewcząt i chłopców uczestniczących w programie, liczby uczestników objętych szczepieniami, którzy otrzymali 1 dawkę, 2 dawkę oraz pełen cykl szczepień, liczby spotkań edukacyjnych oraz opinii odbiorców programu na podstawie ankiety. Część z przedstawionych mierników odnosi się do oceny zgłaszalności do programu.

Ocena jakości świadczeń ma odbywać się na podstawie analizy zgłaszanych uwag pisemnych do organizatora. Ponadto wnioskodawca zakłada wyznaczenie osoby odpowiedzialnej za stały monitoring jakości świadczeń w programie. Warto zauważyć, że projekt programu nie zawiera informacji na temat kwalifikacji wyżej wymienionej osoby.

Ewaluacja opisana w projekcie programu zakłada analizę następujących wskaźników:

- (1) „ilości osób uczestniczących w spotkaniach w każdym roku kalendarzowym na podstawie sprawozdania przedłożonego przez realizatora”;
- (2) „ilości poprawnych odpowiedzi na temat zakażeń wirusem HPV udzielonych w każdym roku programu - analiza w oparciu o anonimowe ankiety wypełniane przed i po spotkaniu edukacyjnym, podsumowanie poprawnych odpowiedzi w każdym roku na podstawie sprawozdania przedłożonego na koniec programu”;
- (3) „ilości otrzymanych zgód rodziców/opiekunów prawnych”;
- (4) „ilości dziewczynek i chłopców, którzy przyjęli pełen cykl szczepień - analiza w oparciu o dane z każdego roku”;
- (5) „ilość wydrukowanych ulotek i materiałów edukacyjnych”;
- (6) „liczba wykonanych cytologii wśród uczestniczek programu - po 3 latach od zakończenia edukacji”.

Wskaźniki 1, 3 i 5 nie umożliwiają oceny efektywności programu. Wskaźniki 1, 3 i 4 mogą posłużyć do oceny zgłaszalności do programu. Istotnym elementem oceny efektywności programu będzie odniesienie się do poziomu zaszczepienia populacji docelowej oraz do zwiększenia poziomu wiedzy w zakresie, który obejmuje akcja edukacyjna, co częściowo będzie możliwe na podstawie oceny wskaźników 2 oraz 4. W odniesieniu do wskaźnika 6, w projekcie programu nie określono w jaki sposób 3 lata po zakończeniu edukacji nastąpi ocena, a tym bardziej porównanie do poprzedniego okresu, liczby wykonanych cytologii wśród uczestniczek programu. Nie doprecyzowano również o czy miernik ten odnosi się do matek/opiekunek dzieci szczepionych, czy samych szczepionych dziewcząt.

Zgodnie z rekomendacjami, ocena efektywności powinna zostać oparta o odsetek zaszczepionych pacjentów, odsetek osób, które wezmą udział w działaniach edukacyjnych, analizę wzrostu wiedzy grupy docelowej działań edukacyjnych, ocenę m.in. częstości występowania zakażeń poszczególnymi typami HPV wśród aktywnych seksualnie młodych kobiet na przestrzeni 5-10 lat po zakończeniu realizacji programu, analizę danych z rejestrów nowotworów złośliwych w zakresie zachorowalności m.in. na RSzM oraz ocenę występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych czy wyniki oceny jakości świadczeń. Niemniej jednak określenie związku szczepień z występowaniem w późniejszym czasie chorób przez jednostki samorządu terytorialnego może okazać się trudne do realizacji. Istotne jest natomiast, aby w ramach realizacji programów w tym zakresie zbierane były szczegółowe dane dotyczące osób szczepionych, aby w późniejszym czasie mogły one zostać wykorzystane do takich analiz (niekoniecznie wykonywanych w ramach jst).

### Warunki realizacji

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

Program zakłada przeprowadzenie kampanii informacyjnej.

Całkowity koszt realizacji trzyletniego programu oszacowano na 1 076 000 zł:

- w roku 2019 - ok. 205 tys. zł,
- w roku 2020 - ok. 199 tys. zł,
- w roku 2021 - ok. 218 tys. zł,
- w roku 2022 - ok. 232 tys. zł,
- w roku 2023 - ok. 222 tys. zł.

Planowany koszt jednostkowy został określony na poziomie 800 zł, jednak bez wskazania na sposób wyliczenia tej kwoty. W planie budżetu nie wyszczególniono poszczególnych kosztów: szczepionki, kwalifikacji do szczepień, działań edukacyjnych i informacyjnych oraz monitoringu i ewaluacji, co należy uzupełnić

Program sfinansowany ma zostać z budżetu gminy Nakło nad Notecią.

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

#### Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

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

### Alternatywne świadczenia

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

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

### Ocena technologii medycznej

Dowody naukowe

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

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

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

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

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

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

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

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

Wraz z zastosowaniem dodatkowych interwencji przypominających o szczepieniach p/HPV w populacji zaszczepionej pierwszą dawką szczepionki (edukacja/przypomnienia) w porównaniu do standardowej opieki, rósł wskaźnik ukończenia pełnego schematu szczepień (Kang 2018). Istotną rolę w utrzymaniu

ww. schematu pełnią rodzice/opiekunowie prawni potencjalnych uczestników. Podobnie w przeglądzie Francis 2017 stwierdzono, że rozpoczęcie i ukończenie cyklu szczepień p/HPV raportowano częściej w grupach, w których stosowano interwencje oparte o technologie komunikacyjne w porównaniu z grupami kontrolnymi.

#### *Bezpieczeństwo*

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

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

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

#### *Efektywność kosztowa*

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

#### *Rekomendacje:*

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

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

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



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

Szczepienia przeciwko HPV stanowią podstawową interwencję profilaktyczną, jednak ich stosowanie nie eliminuje potrzeby realizacji badań przesiewowych w późniejszych okresach życia. Wynika to z faktu, iż istniejące preparaty szczepionkowe nie zapewniają ochrony przed wszystkimi wysokoonkogennymi typami HPV oraz mają ograniczony wpływ na rozwój chorób u kobiet powyżej wieku kwalifikującego do szczepień (AGDoH 2018, WHO 2017, AWMF 2014, ACSt/NACI 2012).

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

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

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.95.2019 „Program profilaktyki szczepień przeciwko wirusowi HPV stanowiącego przyczynę raka szyjki macicy w gminie Nakło nad Notecią” realizowany przez: gminę Nakło nad Notecią, data ukończenia raportu: lipiec 2019 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) – wspólne podstawy oceny” z grudnia 2018 r. oraz Opinii Rady Przejrzystości nr 245/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku o projekcie programu „Program profilaktyki szczepień przeciwko wirusowi HPV stanowiącego przyczynę raka szyjki macicy w gminie Nakło nad Notecią”.