



**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)**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych szczepień przeciw brodawczakowi ludzkiemu szczepionkami Silgard® i Cervarix® w profilaktyce zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Uzasadnienie rekomendacji

Szczepionki przeciwko HPV są skuteczne w zapobieganiu infekcji HPV o odpowiednim do szczepionki serotypie, ale brak jest obecnie wiarygodnych danych na temat ich wpływu na zachorowalność i śmiertelność z powodu raka szyjki macicy. Program obowiązkowych szczepień przeciwko HPV musiałby obejmować bardzo dużą populację i wiązałyby się z olbrzymimi kosztami. Szczepienia nie eliminują ani nie zmniejszają potrzeby wykonywania regularnych cytologicznych badań profilaktycznych zgodnie z obecnie obowiązującymi zaleceniami. Dlatego obecnie dużo bardziej uzasadnione byłoby przeznaczenie środków na profilaktykę wtórną niż na szczepienia przeciwko HPV.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PZ-OP-400-4993-7/AP/09 z dnia 24 lutego 2009r.), na podstawie wniosku o finansowanie ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Zakażenie narządów płciowych wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* – HPV) jest jedną z najczęstszych chorób przenoszonych drogą płciową, stwierdza się je bowiem u 20-46% młodych kobiet aktywnych seksualnie. Znany jest przyczynowo-skutkowy związek zakażenia HPV z rozwojem nie tylko dysplazji, ale również raka szyjki macicy. Ponad 99% przypadków raka szyjki macicy jest powiązana z zakażeniem HPV. Uważa się, że za największą ilość zachorowań odpowiedzialny jest HPV typu 16 i 18 (70% zachorowań na raka szyjki macicy), oraz 6 i 11 (90% brodawek narządów płciowych).¹

Wg danych z 2006 roku, rak szyjki macicy jest czwartym co do częstości występowania (zachorowalność 11,3/100 000) i szóstą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych wśród

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



kobiet w Polsce. Wskaźnik 5-letnich przeżyć na raka szyjki macicy w Polsce u pacjentek w wieku 15-99 lat, zdiagnozowanych w latach 1999-2002, wyniósł nieco ponad 50%.²

Obecna standardowa terapia

Standardowym postępowaniem w zapobieganiu rakowi szyjki macicy (profilaktyka wtórna) są okresowe badania cytologiczne, w podejrzanych przypadkach uzupełnione kolposkopią z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. Postępowanie takie pozwala na wczesne diagnozowanie raka szyjki macicy, usunięcie go metodami małoinwazyjnymi oraz uzyskanie prawie 100% wyleczeń. W przypadku raków zaawansowanych, stosuje się metody chirurgiczne (oszczędzające oraz doszczętne) oraz radio i chemioterapię, a możliwość wyleczenia zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu.^{3,4}

Proponowana terapia

Cervarix® jest niezakaźną, rekombinowaną szczepionką sporządzoną z wysoce oczyszczonych cząstek wirusopodobnych (virus-like particles – VLP) głównego białka L1 kapsydu onkogennych typów 16 i 18 HPV. Ponieważ VLP nie zawierają wirusowego DNA, nie mogą zakażać komórek, replikować 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. Szczepionka ta jest przeznaczona do profilaktyki śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy wysokiego stopnia (CIN stopnia 2 i 3) oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z HPV typu 16 i 18. Zalecanym schematem szczepienia jest schemat 0, 1, 6 miesięcy. Konieczność podania dawki przypominającej nie została ustalona.⁵

Silgard® jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z VLP głównego białka L1 kapsydu HPV typu 6, 11, 16 i 18. Szczepionka ta jest stosowana w zapobieganiu wystąpienia zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), raka szyjki macicy oraz brodawek zewnętrznych narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16 i 18. Cykl szczepień składa się z 3 oddzielnych 0,5 ml dawek, podawanych zgodnie z następującym schematem: 0, 2, 6 miesięcy. Nie ustalono, czy istnieje potrzeba podania dawki uzupełniającej.⁶

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.⁶

Obie szczepionki dwuwalentna i czterowalentna są szczepionkami profilaktycznymi i obecnie nie stosuje się ich w celu zapobiegania progresji już istniejącego zakażenia HPV. Badanie na obecność HPV przed szczepieniem nie jest rekomendowane, ponieważ nie istnieją metody oceny wcześniejszej ekspozycji na HPV a dostępne testy wykrywają tylko aktualną infekcję. Rutynowe stosowanie szczepionki przeciwko HPV jest rekomendowane dla dziewczynek w wieku 11-12 lat.³

U wszystkich zaszczepionych kobiet musi być nadal prowadzony skrining cytologiczny. Szczepionki nie chronią przed wszystkimi typami HPV, które mogą być przyczyną raka szyjki macicy. Szczepienie przeciwko HPV nie jest obecnie zalecane u mężczyzn i chłopców.³

Szczepionki przeciwko HPV figurują w „Programie szczepień ochronnych na rok 2008” jako szczepienia zalecane, niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.⁷

Skuteczność proponowanej terapii

Analiza efektywności klinicznej, ze względu na charakter wniosku Ministerstwa Zdrowia, opierała się na przeglądzie doniesień wtórnych.⁸

W analizie *per protocol*, obie szczepionki wykazały się skutecznością w zakresie przeciwdziałania zmianom CIN2 i CIN3 wywołanym przez szczepy wirusa zawarte w szczepionkach, w populacjach pacjentek bez stwierdzenia wcześniejszego zakażenia HPV – skuteczność ta sięgała niemal 100%.

Jednakże w zmodyfikowanej analizie ITT skuteczność spadała nawet o 20-40% w okresie obserwacji do 5 lat.⁸

Szczepionki nie miały wpływu na przebieg istniejącego już wcześniej zakażenia odpowiednimi szczepami HPV.^{5,6,8}

Dodatkowo, udowodniono zdolność szczepionki dwuwalentnej do indukcji odporności krzyżowej na HPV 31 i 45.⁸

Brak jest na obecnym etapie danych na zmniejszenie śmiertelności z powodu raka szyjki macicy pod wpływem szczepień przeciwko HPV. Opinie o takim wpływie oparte są na rozumowaniu zakładającym, że zmniejszenie częstotliwości występowania stanów dysplastycznych szyjki macicy spowoduje zmniejszenie zachorowalności na raka szyjki macicy, a to przełoży się na spadek śmiertelności z powodu tego nowotworu.⁸

Wszystkie zalecenia podkreślają rolę przesiewowych badań cytologicznych jako najważniejszego elementu strategii zmniejszania śmiertelności z powodu raka szyjki macicy.^{3,8}

Problematyka innych nowotworów związanych z zakażeniem HPV – sromu, prącia, odbytu, niektórych raków głowy i szyi, była potraktowana w odnalezionych doniesieniach marginalnie.⁸

Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Ginekologicznej, szczepienia przeciwko HPV są potrzebne, ale obecnie priorytet powinny mieć inne technologie medyczne, przede wszystkim program cytologicznych badań przesiewowych.⁹

Bezpieczeństwo terapii

Stosowanie obu szczepionek wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, głównie w postaci odczynów w miejscu podania oraz niespecyficznym objawów ogólnych, jak gorączka, bóle głowy i mięśni.^{5,6}

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego leczenia i odpowiednią obserwację na wypadek wystąpienia rzadkich reakcji anafilaktycznych.^{5,6}

W obserwacjach 5-letnich, brak jest danych na różnice w profilu bezpieczeństwa obu szczepionek.^{5,6,8}

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Odnalezione analizy ekonomiczne wskazują na zróżnicowany poziom kosztowej efektywności stosowania szczepionek przeciwko HCV, silnie zależny od przyjętych założeń co do okresu działania szczepionki, potrzeby podawania dawek przypominających oraz organizacji szczepień w danym kraju. Wskaźniki ICER oscylują od ok. 17,5 tysiąca €/LYG (Irlandia) do ok. 65 tysięcy €/LYG (Austria).⁸

Szacunkowy koszt zaszczepienia całego rocznika 12-letnich dziewcząt w Polsce przekroczyłby niemal dwukrotnie koszt całego Programu Szczepień Ochronnych w 2008 roku.⁸

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, przede wszystkim olbrzymie koszty wprowadzenia obowiązkowych szczepień przeciwko HPV oraz brak danych na ich efektywność kliniczną w zakresie twardych punktów końcowych, Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie szczepionek Silgard® i Cervarix® ze środków publicznych.

Piśmiennictwo:

1. Majewski S. Sikorski M, Szczepienia przeciw HPV Profilaktyka raka szyjki macicy i innych zmian związanych z zakażeniami HPV, Lublin 2006
2. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku”, Centrum Onkologii, Instytut im M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2008
3. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepienia przeciwko zakażeniom HPV, Ginekol Pol. 2009, 80, 139:146
4. Stanowisko eksperckie Prof. dr hab. n med. Jana Kotarskiego, Prezesa Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cervarix
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Silgard
7. PROGRAM SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH NA ROK 2008. Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 września.2008 r. (Dz.Urz.MZ z dnia 1 października 2008 r., Nr 11, poz. 76)
8. Raport Wstępny przygotowany przez AOTM
9. Stanowisko eksperckie Prof. dr hab. n med. Jerzego Stelmachowa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Ginekologicznej