

**Opinia**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**nr 118/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r.**  
**o projekcie programu „Program profilaktyki zakażeń wirusem**  
**brodawczaka ludzkiego HPV w Gminie Wieluń”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję projekt programu zdrowotnego „Program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego HPV w Gminie Wieluń” pod warunkiem wskazania szczegółowego budżetu.

**Uzasadnienie**

Projekt programu odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jednak nie zawiera szczegółowego budżetu. W projekcie brakuje oszacowania kosztów jednostkowych szczepionki, akcji informacyjno- edukacyjnej, kosztu przeprowadzenia badań lekarskich. Wskazanie przez autorów programu, że Gmina Wieluń pokryje koszty związane z realizacją programu, w tym kampanii edukacyjno-informacyjnej jest niewystarczające.

W projekcie programu nie odniesiono się do skuteczności planowanych działań.

Pozytywnie należy odnieść się do pozostałych elementów zaprojektowanego programu.

**Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Gminy Wieluń z zakresu profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Celem głównym projektu jest wyeliminowanie zakażeń wirusem HPV wywołujących raka szyjki macicy poprzez objęcie szczepieniem dziewcząt w wieku 13 lat. Program jest skierowany do populacji dziewczynek i chłopców w wieku 11–14 lat (edukacja zdrowotna), dziewczynek w wieku 12–13 lat, uczennic VI klasy szkoły podstawowe (objęcie szczepieniami) oraz pośrednio do rodziców/opiekunów (akcja informacyjno-edukacyjna).

W 5-letnim okresie realizacji programu szczepieniami planuje się objąć 657 dziewczynek. Koszty całkowite realizacji programu wynoszą 40 000 zł rocznie.

**Problem zdrowotny**

Oceniany program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego jakim jest profilaktyka zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego. W etiologii raka szyjki macicy najważniejszą rolę odgrywa zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Obok zakażenia HPV, do czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy należą m.in. wczesne rozpoczęcie życia płciowego (przed 18 rokiem życia), duża liczba partnerów seksualnych, partnerzy „wysokiego ryzyka”, zakażenie HIV lub inne choroby upośledzające system immunologiczny, palenie tytoniu, niski status ekonomiczny oraz liczne ciążę i porody. W ciągu całego życia ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn było, jest lub będzie zakażonych HPV. Połowę osób zakażonych stanowią kobiety i mężczyźni w wieku 15–25 lat. Około 70% przypadków raka szyjki macicy jest związanych z zakażeniem

HPV typem 16 i 18. Najczęściej zakażenie HPV przebiega bezobjawowo i ulega samowyleczeniu. U kobiet do 25 roku życia większość infekcji ulega regresji w ciągu 12–18 miesięcy. Utrzymywanie się zakażenia powyżej 24 miesięcy jest związane z zakażeniem wirusami wysokoonkogennymi. Liczba nowych zakażeń maleje wraz z wiekiem, ale ryzyko przejścia zakażenia w formę przetrwałą wzrasta wraz z wiekiem osoby zakażonej. Obecny stan wiedzy nie pozwala na zidentyfikowanie wszystkich czynników, które wpływają na przetrwanie infekcji oraz jej progresji do raka szyjki macicy.

### **Alternatywne świadczenia**

W Polsce realizowany jest Populacyjny Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, oparty na cytologicznych badaniach przesiewowych. Wspomniany Program realizowany jest w oparciu o Ustawę z dnia 1 lipca 2005 roku o ustanowieniu programu wieloletniego „Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych” (Dz. U. 05.143.1200) a także o Uchwałę Nr 24/2011 Rady Ministrów z dnia 1 marca 2011 r. w sprawie harmonogramu zadań wykonywanych w ramach programu wieloletniego „Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych” w roku 2011 oraz kierunków realizacji zadań tego programu na lata 2012 i 2013.

Programem profilaktyki objęte zostały Polki między 25 a 59 rokiem życia, które w ciągu 3 ostatnich lat nie miały wykonanego wymazu cytologicznego w ramach ubezpieczenia w Narodowym Funduszu Zdrowia. Zgodnie z programem Szczepień Ochronnych na rok 2014, szczepienia przeciwko HPV znajdują się na wykazie szczepień zalecanych – niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.

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

#### **Wnioski z oceny problemu zdrowotnego**

Przeciwdziałanie chorobom nowotworowym, w tym nowotworom szyjki macicy, mieści się w obszarze działań celu 8 przyjętego w 1998 r. przez WHO strategii „Zdrowie dla Wszystkich w XXI Wieku”, dotyczącego redukcji chorób niezakaźnych. Zgodnie z powyższym do roku 2020 powinna zostać maksymalnie ograniczona chorobowość, niepełnosprawność i przedwczesna umieralność z powodu ważniejszych chorób przewlekłych.

Edukacja zdrowotna jest niezbędnym elementem działań profilaktycznych. Obniżenie wieku inicjacji seksualnej i liberalizacja kontaktów erotycznych stwarzają potrzebę intensyfikowania edukacji na temat higieny życia płciowego wśród młodzieży, szczególnie że jest to obszar pomijany najczęściej w edukacji rodzicielskiej. Z punktu widzenia profilaktyki raka szyjki macicy niezbędne są oddziaływania mające na celu wzrost świadomości dotyczącej czynników ryzyka i odpowiedzialności młodych ludzi za swoje zdrowie i życie.

Wszystkie odnalezione zalecenia kliniczne rekomendują szczepienia młodych dziewcząt przeciw HPV jako przeciwdziałanie zmianom przednowotworowym oraz nowotworom szyjki macicy (obie szczepionki), a także raka pochwy oraz sromu, jak również kłykcin kończystych (szczepionka czterowalentna).

Nieliczne z zaleceń dopuszczają stosowanie szczepionki czterowalentnej u chłopców w celu zmniejszenia u nich ryzyka wystąpienia kłykcin kończystych.

Wszystkie rekomendacje podkreślają, że najbardziej optymalnym rozwiązaniem byłoby szczepienie przed ekspozycją na wirusa HPV przez kontakt seksualny, kiedy to szczepienie jest najbardziej skuteczne.

Wiele krajów włączyło szczepienia młodych dziewcząt przeciw HPV do narodowych programów szczepień. Wiek dziewcząt objętych szczepień różni się pomiędzy państwami.

W Polsce szczepienia przeciwko wirusowi HPV zostały wpisane przez Głównego Inspektora Sanitarnego do Programu Szczepień Ochronnych w części II „Szczepienia zalecane –

niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia”. W Australii, Nowej Zelandii i Kanadzie szczepienie przeciwko HPV znajduje się w narodowych programach szczepionkowych. Rekomendowane jest zarówno szczepienie dziewcząt jak i chłopców.

Randomizowane badania kliniczne wykazały, że obie szczepionki są wysoce skuteczne w zapobieganiu zmianom przedrakowym w populacji kobiet nie zakażonych wirusem HPV (populacja odpowiadająca definicji populacji PPE w badaniach klinicznych), przy znacznie niższej skuteczności u kobiet już zakażonych (populacja odpowiadająca populacji ITT w badaniach). Okres obserwacji badań (do 5 lat) jest zbyt krótki by zaobserwować rzeczywisty wpływ zapadalność i śmiertelność z powodu raka szyjki macicy.

Profilaktyka z wykorzystaniem szczepionek HPV jest uznana za bezpieczną i dobrze tolerowaną w zapobieganiu konsekwencji przetrwałej infekcji HPV (typu szczepionkowego) w grupie młodych kobiet. Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo wymagają dalszych badań.

W analizie porównującej skuteczność szczepionek przeciwko HPV opisano dwa badania nad szczepionką czterowalentną (FUTURE I i II) oraz trzy badania analizujące skuteczność szczepionki dwuwalentnej (PATRICIA, HPV007, HPV-023). Na podstawie analizy wykazano, że skuteczność ochrony krzyżowej przeciwko infekcji HPV i występowania zmian związanych z HPV 31, 33, 45 była wyższa w przypadku szczepionki dwuwalentnej. Badania nad szczepionkami dwuwalentnymi charakteryzowały się dużą heterogenicznością, co może mieć wpływ na oszacowanie efektu.

Badania wykorzystujące modelowanie matematyczne pomocne w projekcji długotrwałych/odległych korzyści, wykazały, że zastosowanie szczepionek HPV w populacji 12-letnich dziewczynek mogłoby zredukować zachorowalność na zakażenie HPV o ok. 13%, CIN-1 o 21–24% i CIN2/3 o ok. 43–58% (w przypadku modeli statycznych Markowa). Przy pomocy modeli dynamicznych uzyskano redukcję zakażeniach HPV o 95% i redukcję przypadków raka szyjki macicy o 62–93% przy wprowadzeniu szczepień wyłącznie u kobiet.

Liczne analizy efektywności kosztowej, mimo zróżnicowania w metodologii oraz wybranych parametrów wejściowych sugerują, że wprowadzenie populacyjnych szczepień młodych dziewcząt przeciwko HPV jest potencjalnie efektywne kosztowo, pod warunkiem kontynuowania obecnych praktyk skринingu. Szereg analiz ekonomicznych wskazało, że ważnym elementem wpływającym na efektywność kosztową jest koszt samej szczepionki, w związku z czym udział budżetu publicznego jest jednym z kluczowych elementów.

Edukacja dotycząca profilaktyki raka szyjki macicy musi podkreślać znaczenie cytologicznych badań przesiewowych jako nadal najważniejszej metody wczesnego wykrywania zmian przedrakowych. Badania wskazują na silny wpływ pracowników ochrony zdrowia jako autorytetu, który pomaga w podjęciu decyzji o szczepieniu. Ponadto, ważne jest prawidłowe przygotowanie merytoryczne pracowników biorących udział w przedmiotowym programie, ze względu na fakt, że nadal zakres wiedzy na temat konsekwencji zakażenia HPV jest bardzo ograniczony i ma istotny wpływ na podjęcie decyzji o szczepieniu. Nie ma jednego modelu edukacyjnego o udowodnionej skuteczności. Interwencje edukacyjne muszą być dostosowane do charakterystyki odbiorców. Wskazane jest, aby w zajęciach dydaktycznych oprócz dziewcząt i ich rodziców, uczestniczyli także chłopcy.

Ponieważ niepewność dotycząca czasu trwania odporności jaką gwarantują szczepienia, jak również rzeczywistego efektu na zapobieganie zmian przedrakowych, może znacząco wpływać na dowody efektywności kosztowej niezbędny jest skrupulatny monitoring skuteczności i bezpieczeństwa programu.

Wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego może prowadzić do redukcji liczby przypadków raka szyjki macicy. Należy zwrócić uwagę, że programowi szczepień powinny towarzyszyć badania ich długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa, w celu optymalizacji sposobu realizacji programu.

Wysoki poziom uczestnictwa w programie jest szczególnie istotny w przypadku szczepień. Program taki powinien być prowadzony równoległe do programu wczesnego wykrywania raka szyjki macicy, w celu zoptymalizowania efektów.

Ponieważ szczepionki nie zapewniają ochrony przed wszystkimi onkogennymi typami wirusa HPV, konieczne jest informowanie zaszczepionych o tym, że szczepienia te nie zapewniają 100% ochrony przed rakiem szyjki macicy. Uczestnictwo w programie skriningowym opartym o cytologię od 21–25 r. ż. lub w 3 lata od rozpoczęcia życia płciowego, pozostaje absolutnie konieczne. Przesiewowe badania cytologiczne powinny odbywać się regularnie co 3 lata.

#### **Wnioski z oceny projektu programu Gminy Wieluń:**

Program odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego, zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Celem głównym przedmiotowego programu jest wyeliminowanie zakażeń wirusem HPV wywołujących raka szyjki macicy poprzez objęcie szczepieniem dziewcząt w wieku 13 lat. Realizacja programu ma przyczynić się do zmniejszenia zachorowalności kobiet na raka szyjki macicy i obniżenia wskaźnika umieralności do poziomu osiągniętego w przodujących w tym zakresie krajach Unii Europejskiej.

Planowana interwencja to przeprowadzenie szczepień przeciwko HPV w populacji dziewczynek w wieku 13 lat. Liczebność populacji dziewcząt została precyzyjnie określona w kolejnych latach kalendarzowych trwania programu. Łącznie w okresie 5 lat szczepieniami ma zostać objęte 657 dziewcząt.

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi zalecane jest szczepienie dziewcząt, które nie miały jeszcze kontaktu z wirusem. Wiek dziewcząt, u których zalecane są szczepienia jest zróżnicowany w zależności od rekomendacji i waha się w granicach 11–15 lat. Zatem populacja programu została dobrana prawidłowo.

W projekcie programu podano, że zaproszenia do udziału w programie mają zostać przekazane dziewczętom we współpracy z dyrekcją szkół. Zasadne byłoby wręczenie zaproszeń rodzicom/opiekunom prawnym beneficjentek, np. podczas spotkania z rodzicami połączonego z rozdaniem materiałów edukacyjnych. Wydaje się, że to głównie od decyzji rodzica/opiekuna zależeć będzie udział dziewczynki w programie.

Zaznaczono, że niezbędną będzie zgoda rodziców lub opiekunów na objęcie córek szczepieniem oraz, że przed przystąpieniem do szczepienia dziewczynki zostaną poddane badaniu lekarskiemu.

W projekcie nie wskazano rodzaju szczepionki. Zgodnie z poprzednimi Opiniami Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nie powinno się wskazywać typu szczepionki a priori. Schemat szczepień ma obejmować 3 dawki w odstępach 0–1–6 lub 0–2–6 miesięcy.

Do obrotu na terenie Polski dopuszczone są dwie szczepionki (obie zarejestrowane przez EMA w procedurze centralnej): czterowalentna szczepionka Silgard [przeciw HPV typu 6, 11, 16, 18] oraz dwuwalentna szczepionka Cervarix [przeciw HPV typu 16 i 18].

W chwili obecnej podanie, zgodnie z ChPL, szczepionki Cervarix w grupie wiekowej do 14 lat, może być przeprowadzone za pomocą dwóch dawek, a szczepionką Silgard 3 dawek.

Zgodnie z opiniami ekspertów :

- Skuteczność szczepionki czterowalentnej w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV 6, 11, 16 i 18 u kobiet seronegatywnych przed rozpoczęciem cyklu szczepień w wieku 15 do 26 lat, wynosi 100% w ciągu 5 lat obserwacji.
- Badania wykazały, że szczepionka czterowalentna jest wysoce skuteczna w zapobieganiu zmianom CIN1 i CIN2, AIS, przewlekłej infekcji HPV, VIN1-3, VaIN 1–3, a także zmianom niezłośliwym wywołanym przez nieonkogenne typy 6 i 11.
- Skuteczność szczepionki dwuwalentnej (przeciwko HPV 16 i 18) u kobiet seronegatywnych w wieku 15–25 lat wynosi 100% w ciągu 5 lat obserwacji.

W dowodach naukowych i rekomendacjach podkreśla się, że szczepienie nie jest alternatywą dla skriningu cytologicznego i nie uzasadnia zmniejszenia nakładów na programy skriningowe – szczepienia przeciwko HPV zawsze powinny być elementem szerszej, skoordynowanej strategii populacyjnej, koniecznie obejmującej również skrining cytologiczny i społeczne kampanie edukacyjne. Niezbędne jest uświadomienie kobietom, że szczepionki nie chronią przed wszystkimi typami onkogennych HPV i konieczna jest kontynuacja kontroli cytologicznej. Autorzy podali, że jednym z celów szczegółowych programu jest zachęcenie mieszanek Gminy Wieluń do udziału w programie przesiewowych badań cytologicznych.

Projekt programu zakłada przeprowadzenie akcji informacyjno-edukacyjnej skierowanej do rodziców lub opiekunów prawnych, szczepionych dziewczynek oraz chłopców przy współpracy m.in. z lokalnymi mediami (materiały edukacyjne w postaci broszur i ulotek, gadżety promujące projekt, audycje radiowe, ogłoszenia prasowe). Działania te mają służyć uświadomieniu lokalnej społeczności istnienia przedmiotowego programu i podkreśleniu znaczenia cytologicznych badań przesiewowych jako najważniejszej metody wczesnego wykrywania zmian przedrakowych. Zgodnie z wnioskami z dowodów naukowych w ramach edukacji zdrowotnej powinny zostać przekazane rzetelne i zgodne z aktualnym stanem wiedzy naukowej informacje o czynnikach ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy oraz zakażeniach wirusem HPV.

Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację programu. Zgłaszalność do programu zostanie oceniona na podstawie listy osób, które zakończyły cykl szczepień. Ponadto każdy uczestnik programu będzie poinformowany o możliwości zgłaszania uwag pisemnych do organizatorów programu w zakresie jakości uzyskanych świadczeń. Do oceny efektywności programu posłużą dane statystyczne dotyczące zachorowalności na raka szyjki macicy w populacji kobiet zamieszkałych na terenie Gminy Wieluń. Należy dodać, że efektywność programu jest procesem długofalowym i jej ocena będzie możliwa po kilku latach (np. poprzez porównanie trendów zachorowalności, śmiertelności).

Nie przedstawiono szczegółowego budżetu. W projekcie brakuje oszacowania kosztów jednostkowych szczepionki, akcji informacyjno-edukacyjnej, kosztu przeprowadzenia badań lekarskich. Zaznaczono jedynie, że Gmina Wieluń pokryje koszty związane z realizacją programu w tym kampanii edukacyjno-informacyjnej. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 40 000 zł rocznie.

Odnosząc projekt opiniowanego programu do ogólnych kryteriów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego (sformułowanych przez American Public Health Association ) można stwierdzić, że:

- I. Program odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego, opierającego się na profilaktyce zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Opisany problem zdrowotny jest obecny w populacji docelowej.

- II. Dostępność działań Programu dla beneficjentów – projekt zakłada przeprowadzenie akcji informacyjnej, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności świadczeń przewidzianych w programie.
- III. Skuteczność działań – w projekcie Programu nie odniesiono się do skuteczności planowanych działań.
- IV. Nie przedstawiono szczegółowego budżetu. W projekcie brakuje oszacowania kosztów jednostkowych szczepionki, akcji informacyjno-edukacyjnej, kosztu przeprowadzenia badań lekarskich. Zaznaczono jedynie, że Gmina Wieluń pokryje koszty związane z realizacją programu w tym kampanii edukacyjno-informacyjnej. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 40 000 zł rocznie.
- V. Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację programu. Zgłaszalność do programu zostanie oceniona na podstawie listy osób, które zakończyły cykl szczepień. Ponadto każdy uczestnik programu będzie poinformowany o możliwości zgłaszania uwag pisemnych do organizatorów programu w zakresie jakości uzyskanych świadczeń. Do oceny efektywności programu posłużą dane statystyczne dotyczące zachorowalności na raka szyjki macicy w populacji kobiet zamieszkałych na terenie Gminy Wieluń.

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

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2011 r., Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM-OT-441-81/2014 „Program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego HPV w Gminie Wieluń” realizowany przez: Gminę Wieluń, Warszawa, czerwiec 2014 oraz aneksu do raportów szczegółowych „Programy przeciwdziałania zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz rakowi szyjki macicy – wspólne podstawy oceny” Warszawa, kwiecień 2014.