



## Opinia

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 76/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r.

### o projekcie programu „Program zdrowotny w zakresie profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego HPV typu 6, 11, 16, 18” gmina Zielona Góra

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości wydaję pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Program zdrowotny w zakresie profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego HPV typu 6, 11, 16, 18” gminy Zielona Góra, pod warunkiem uwzględnienia uwag.

#### Uzasadnienie

Program dotyczy istotnego problemu zdrowotnego i społecznego jakim są zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego szczególnie w aspekcie profilaktyki nowotworów szyjki macicy. Program został przygotowany poprawnie, gmina rozważa kontynuację w następnych latach. Prawidłowo definiuje problem zdrowotny, do programu została zakwalifikowana odpowiednia grupa wiekowa dziewczynek, realizator zakłada „wyszczepialność” całej populacji zakwalifikowanej do szczepień. Przygotowano budżet całkowity a koszty jednostkowe zostaną ustalone po wyborze realizatora.

Uzupełnienia wymaga jednoznaczne skierowanie akcji edukacyjnej również do chłopców, określenie „młodzież” wydaje się zbyt enigmatyczne. A także określenie mierników efektywności programu w tym skuteczności edukacji zdrowotnej oraz uwzględnienie w opisie problemu zdrowotnego całości problemu zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego, brak także trybu zapraszania do programu.

#### Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego gminy Zielona Góra w zakresie zapobiegania zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego poprzez realizację szczepień ochronnych przeciwko HPV 6,11, 16 i 18 oraz edukację zdrowotną. Program adresowany jest do populacji dziewcząt urodzonych w 2001 r. (tj. 100 osób) oraz pośrednio ich rodziców/opiekunów prawnych. Wnioskodawca zaplanował na realizację programu 45 000 zł w roku 2014. Koszt zakupu szczepionki ma być określony po wyborze Realizatora.

#### Problem zdrowotny

Oceniany program odnosi się do konkretnego, dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego – profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, human papilloma virus) odgrywa najważniejszą rolę w etiologii raka szyjki macicy. Obok zakażenia HPV, do czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy należą m. in. rozpoczęcie życia płciowego przed 18 rokiem życia, duża liczba partnerów seksualnych, partnerzy „wysokiego ryzyka”, zakażenie HIV lub inne upośledzające system immunologiczny, palenie tytoniu, niski status ekonomiczny oraz liczne ciążę i porody.



Okolo 70% przypadków raka szyjki macicy jest związanych z zakażeniem HPV typem 16 i 18. Zakażenie HPV jest najczęściej przemijające, jednak zakażenie przetrwałe typem dużego ryzyka onkogennego wiąże się ściśle z rozwojem zmian CIN, VIN, VaIN, a także raka sromu, prącia i odbytu. Okolo 90% kłykcin narządów płciowych jest wywoływanych przez typ 6 lub 11 HPV. W ocenie szans wyleczenia istnieją czynniki rokownicze szczególnie użyteczne w identyfikowaniu i wyodrębnianiu chorych z tzw. niskimi wysokim ryzykiem zagrożenia. Do takich parametrów należy między innymi stopień klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy. Ostatnie raporty epidemiologiczne jednoznacznie stwierdzają, iż zachorowalność na raka szyjki macicy in situ (czyli w stanie przedinwazyjnym, 0 stopnia) w województwie dolnośląskim była dotychczas najwyższa w Polsce, a pierwsze rozpoznania dotyczą młodych kobiet w wieku 20 lat.

### **Alternatywne świadczenia**

W Polsce realizowany jest Populacyjny Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, oparty o skrining cytologiczny. Populacyjny 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) oraz 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 wirusowi 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 1998r. przez WHO strategii „Zdrowie dla Wszystkich w XXI Wieku”, dotyczącego redukcji chorób niezakaźnych, zgodnie z którym 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 rekomendacja podkreślają, że najbardziej optymalnym byłoby szczepienie jeszcze przed ekspozycją na wirusa HPV przez kontakt seksualny, kiedy to szczepienie byłoby najbardziej skuteczne.

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

Badania kliniczne z randomizacją 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, 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: 2 badania nad szczepionką czterowalentną (FUTURE I i II) oraz 3 badania analizujące skuteczność szczepionki dwuwalentnej (PATRICIA, HPV007, HPV-023) wskazano, 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 charakteryzowała jednak duża heterogeniczność, 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 statyczne Markowa); czy redukcję w zakażeniach HPV o 95% i redukcję przypadków raka szyjki macicy o 62-93% przy wprowadzeniu szczepień wyłącznie kobiet - w przypadku modeli dynamicznych.

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, jeśli obecne praktyki skryningu będą kontynuowane. Szereg analiz ekonomicznych wskazuje, że ważnym elementem wpływającym na efektywność kosztową jest koszt szczepionki, dlatego udział budżetu publicznego jest jednym z kluczowych elementów.

Edukacja dotycząca profilaktyki raka szyjki macicy musi też 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 dostarczenie merytorycznie poprawnej wiedzy, 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. Brakuje nadal jednego modelu edukacyjnego o udowodnionej skuteczności. Interwencje edukacyjne muszą być dostosowane do charakterystyki odbiorców. Wskazany jest, aby w zajęciach dydaktycznych prócz 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 skrupulatny monitoring skuteczności i bezpieczeństwa programu jest niezbędny.

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

Wysoki poziom uczestnictwa w programie jest w przypadku szczepień szczególnie istotny. Program taki powinien być jednakże 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 zdrowotnego gminy Zielona Góra:**

Program odnosi się do istotnego i precyzyjnie opisanego problemu zdrowotnego jakim są zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Został dobrany w sposób prawidłowy, tak aby można było mu zapobiegać oraz go modyfikować. Opis problemu zdrowotnego nie zawiera jednak referencji, dzięki którym analityk mógłby zweryfikować jego dokładną treść. Ogólna sytuacja epidemiologiczna raka szyjki macicy została poprawnie przedstawiona. Wnioskodawca nie ustosunkowuje się do innych chorób spowodowanych zakażeniem HPV. W danych liczbowych dotyczących epidemiologii raka szyjki macicy w Polsce przytoczonych przez Wnioskodawcę nie wskazano roku i źródła pochodzenia. Tymczasem w przypadku lokalnej sytuacji epidemiologicznej RSM odniesiono się jedynie do zgłaszalności udziału w programie badań przesiewowych w woj. lubuskim. Brakujące informacje zostały uzupełnione przez analityka. Cel główny programu dotyczy zmniejszenia liczby zachorowań na raka szyjki macicy, sromu, pochwy i brodawek płciowych poprzez wdrożenie edukacji zdrowotnej oraz szczepień ochronnych przeciwko wirusowi HPV w określonej populacji dziewczynek urodzonych w 2001 r. z gminy Zielona Góra. Sformułowano również 4 cele szczegółowe, które ściśle pokrywają się z oczekiwanymi efektami programu. Nie określono natomiast mierników efektywności.

Populacja docelowa programu stanowi dziewczęta urodzone w 2001 r., tj. 100 osób spełniających podstawowe kryteria włączenia do programu. Pośrednimi adresatami są rodzice dziewczynek włączonych do uczestnictwa w szczepieniach oraz młodzież uczestnicząca w działaniach edukacji zdrowotnej. Wnioskodawca wśród pośrednich odbiorców przewiduje ok. 300 osób. Wnioskodawca chce zapewnić 100% wyszczepialność całej populacji zakwalifikowanych dziewczynek, co jest również zgodne z opiniami eksperckimi dotyczącymi masowości szczepień oraz wyborem odpowiedniej grupy wiekowej, która nie rozpoczęła jeszcze współżycia seksualnego oraz nie została narażona na kontakt z HPV. Wiek dziewcząt, u których zalecane są szczepienie jest zróżnicowany w zależności od rekomendacji i waha się w granicach 11-12 lat oraz 13-18, jeżeli nie zostały zaszczepione wcześniej (tzw. catch-up) wg Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Pediatrycznego, jak i Koalicji na Rzecz Walki z RSM (2012 r.). W projekcie programu wspomniano o specjalnym zaproszeniu do udziału w programie, jednak nie określono dokładnie jaką formę miałby stanowić tryb zgłaszania do programu.

Wnioskodawca chce zaszczepić populację docelową programu szczepionką czterowalentną w schemacie trzech dawek, od daty podania 0, 2 i 6 miesięcy. W Polsce dopuszczona do obrotu jest tylko jedna szczepionka p/HPV 6, 11, 16 i 18, mianowicie Silgard (Merck Sharp

& Dohme). Zgodnie z ChPL jest stosowana od 9 roku życia w zapobieganiu wystąpieniu zmian przed nowotworowych narządów płciowych oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z onkogennymi typami HPV, jak i brodawek narządów płciowych związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa.

W projekcie programu zaznaczono również istotną rolę edukacji zdrowotnej dziewczynek, jak i ich rodziców poprzez przeprowadzenie dużej kampanii informacyjno-edukacyjnej na zasadzie prelekcji, rozpowszechniania materiałów informacyjnych. Wnioskodawca nie uwzględnił w ww. interwencji płci męskiej. Dlatego zasadnym byłoby ich włączenie do programu z punktu widzenia przyszłych efektów działań profilaktycznych, gdyż jest to potencjalna grupa przyszłych nosicieli HPV, ale i narażonych na ryzyko wystąpienia raka prącia czy odbytu. Dodatkowy udział rodziców w celu nabycia świadomości zagrożenia HPV może wpłynąć znacząco na wyrażenie zgody do zaszczepienia dziecka, ale i udział w badaniach przesiewowych wśród kobiet. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Zakażeń HPV, rzetelna edukacja społeczna w zakresie profilaktyki raka szyjki macicy oraz innych zmian wywołanych przez HPV jest aktualnie niezbędna. Powinna zawierać takie treści jak to, że istotnymi elementami zapobiegania zakażeniom HPV pozostają względnie późna inicjacja seksualna oraz monogamiczne związki seksualne oraz to, że kobiety poddane szczepieniom nie mogą zrezygnować z badań przesiewowych (np. cytologii, kolposkopii). Ponadto zwraca się uwagę na konieczność prowadzenia programu szczepień ochronnych równoległe wraz z programem skryningowym w celu uzyskania większej efektywności działań prewencyjnych w przyszłości. Dlatego też według wielu rekomendacji w Polsce i na świecie uznaje się edukację zdrowotną w kierunku RSM jako integralną część każdego wprowadzanego programu.

W ramach realizacji planowanych interwencji Wnioskodawca określa sposób wyboru Realizatora programu, mianowicie na podstawie otwartego konkursu ofert. Jest to procedura według której każdemu przysługuje prawo ubiegania się o realizację zadań finansowanych ze środków publicznych, gwarantuje wykonanie zadania w sposób efektywny i oszczędny. W ramach bezpieczeństwa planowanej interwencji przewidziano badanie lekarskie przed wykonaniem szczepienia oraz uzyskanie zgody na wykonanie szczepienia wśród rodziców/opiekunów dziewczynek. Wzór danego oświadczenia nie został przedstawiony celem weryfikacji formy i treści.

Monitorowanie realizacji programu ma się odbywać w sposób ciągły na podstawie współpracy Wnioskodawcy oraz szkół podstawowych. W zakresie ewaluacji skupiono się na ocenie akcji edukacyjno-informacyjnej oraz ocenie zgłaszalności do programu. Nie wspomniano nic o ocenie jakości świadczeń oraz samej efektywności programu. Informacje zdobyte na podstawie realizacji programu zdrowotnego mają zostać przedstawione Radzie Gminy. Co prawda ocena skuteczności programu będzie możliwa po kilkunastu lub nawet kilkudziesięciu latach, gdyż okres od podania szczepionki do osiągnięcia maksymalnych, korzystnych efektów w postaci obniżenia zapadalności wynosi nawet 15-20 lat (czasami 30-40 lat). Jednak Wnioskodawca mógł określić mierniki efektywności programu, jakie mogą posłużyć w przyszłości. Biorąc pod uwagę cel główny, zasadnym było określenie liczby zachorowań oraz zgonów z powodu raka szyjki macicy, czy też wystąpienia innych chorób związanych z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego. Monitorowanie i ewaluacja zostały przedstawione w bardzo okrojonej formie.

Jest to program jednoroczny, natomiast rozpoczęcie jego realizacji przeznaczono na marzec 2014 r.. Dokładny termin rozpoczęcia schematu szczepień ochronnych w przypadku wirusa HPV jest niezmiernie ważny. Zaleca się rozważenie kontynuacji programu w latach kolejnych w oparciu o wnioski pochodzące z prawidłowo przeprowadzonej ewaluacji i monitoringu programu.

Wnioskodawca informuje, że na cały okres realizacji programu zostaną przeznaczone środki finansowe w kwocie 45 tys. zł. W projekcie programu nie zamieszczono zestawienia kosztów jednostkowych, Wnioskodawca określi je po wyborze Realizatora programu, w celu wybrania najkorzystniejszej oferty.

Biorąc pod uwagę brak argumentacji dotyczącej optymalnego wykorzystania zasobów, analityk przedstawia przykładowe zestawienie kosztów realizacji programu przy odnalezionych cenach detalicznych szczepionki czterowalentnej dla 100 dziewczynek:

Nazwa szczepionki	Producent	Koszt 1 dawki [zł]	Koszt 3 dawek [zł]	Przewidywane koszty całkowite zakupu szczepionek* [zł]
<b>Silgard</b> (Merck Sharp & Dohme)	Doz.pl	367,19	1101,57	110 157,00
	mp.pl	402,94	1208,82	120 882,00

\* koszt całkowity przy 100 zaszczepionych osobach

Z kolei skupiając się na dostępnych środkach finansowych, nie wliczając w to kosztów akcji edukacyjnej czy też badania lekarskiego i podania szczepionki, wszczepialność wyglądałaby następująco:

Nazwa szczepionki	Producent	Koszt 1 dawki [zł]	Koszt 3 dawek [zł]	Wyszczepialność populacji docelowej [%]
<b>Silgard</b> (Merck Sharp & Dohme)	Doz.pl	367,19	1101,57	ok. 41
	mp.pl	402,94	1208,82	ok. 37

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

- I. Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego typu 6, 11, 16 i 18.
- II. Dostępność działań programów dla beneficjentów – kampania informacyjno-edukacyjna w postaci prelekcji oraz udostępnianych materiałów informacyjnych, nie wspomniano nic o trybie zapraszania do udziału w programie.
- III. Skuteczność działań – jak wynika z odnalezionych wytycznych i opinii eksperckich najskuteczniejszą metodą profilaktyki pierwotnej zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego są szczepienia ochronne oraz edukacja zdrowotna w ww. zakresie. Dodatkowo istotnym jest powiązanie działań profilaktyki pierwotnej z wtórną (skryning cytologiczny) w celu zwiększenia skuteczności zapobiegania nowotworom szyjki macicy.
- IV. W projekcie przedstawiono środki finansowe do realizacji programu w kwocie 45 000 zł na rok 2014. Nie oszacowano kosztów jednostkowych programu. Na rok 2014 zaplanowano zaszczepienie 100 osób z populacji docelowej.
- V. Monitorowanie programu zostało ograniczone do minimum. W projekcie programu nie wspomniano nic o ocenie jego efektywności oraz jakości świadczeń.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, wydaję opinię 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-441-206/2013 „Program zdrowotny w zakresie profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego HPV typu 6, 11, 16, 18” realizowany przez gminę Zielona Góra, Warszawa, kwiecień 2014 i aneksu: „Programy przeciwdziałania zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz rakowi szyjki macicy – wspólne podstawy oceny” , Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, kwiecień 2014.