



Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych
nr 205/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r.
o projekcie programu „Program profilaktyki zakażeń wirusem
brodawczaka ludzkiego HPV na lata 2015–2018” gminy Włoszczowa

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości wydaję pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego HPV na lata 2015–2018” gminy Włoszczowa, pod warunkiem uwzględnienia kilku poniższych uwag.

Uzasadnienie

Program odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego. Realizator programu zakłada wieloletni czas realizacji.

Populacja uczestników, do których skierowany jest program została dobrana zgodnie z rekomendacjami klinicznymi. Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację. Podane mierniki efektywności wydają się być adekwatne do planowanych działań i celów.

Realizatorzy programu, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa, zostaną wyłonieni w drodze otwartego konkursu ofert. Program skierowany jest do populacji dziewcząt 13-letnich oraz pośrednio (akcja informacyjno-edukacyjna) do rodziców/opiekunów oraz chłopców.

Należy również uwzględnić niedawno zarejestrowany przez EMA schemat 2-dawkowego szczepienia.

W programie nie podano kosztu jednostkowego szczepionki. Oszacowano planowane koszty całkowite realizacji programu w poszczególnych latach. W budżecie autorzy powinni uwzględnić także koszt przeprowadzenia akcji informacyjno-edukacyjnej.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Gminy Włoszczowa z zakresu profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Celem głównym programu jest obniżenie zachorowalności i umieralności kobiet na raka szyjki macicy, wśród mieszkank Gminy Włoszczowa spowodowanych wirusem HPV oraz ukształtowanie właściwych nawyków higienicznych u dziewcząt objętych programem, tym samym zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom i zakażeniom wywołanym przez wirus. Program jest skierowany do populacji dziewcząt 13-letnich oraz pośrednio (akcja informacyjno-edukacyjna) do rodziców/opiekunów oraz chłopców. Program ma być realizowany między 2015 a 2018 rokiem. Koszty całkowite realizacji programu wynoszą ok. 60 000 zł w każdym roku trwania programu.



Problem zdrowotny

Oceniany program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego – profilaktyki 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 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. 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 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 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 skriningu 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 równolegle 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 Włoszczowa:

Program odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego, opierającego się na profilaktyce zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Celem głównym programu jest obniżenie zachorowalności i umieralności kobiet na raka szyjki macicy, wśród mieszkanek Gminy Włoszczowa spowodowanych wirusem HPV oraz ukształtowanie właściwych nawyków higienicznych u dziewcząt objętych programem, tym samym zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom i zakażeniom wywołanym przez wirus.

Populację docelową programu stanowią dziewczynki 13-letnie. 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.

Liczebność populacji dziewcząt została precyzyjnie określona w kolejnych latach kalendarzowych trwania programu. Łącznie planuje się objąć szczepieniami 204 dziewczynki.

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].

Planowana interwencja to przeprowadzenie akcji szczepień przeciwko HPV w populacji dziewczynek w wieku 13 lat. Nie wskazano rodzaju szczepionki oraz dokładnego schematu, zaznaczono jedynie, że zostaną podane 3 dawki szczepionki.

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że w chwili obecnej dla obu preparatów zarejestrowano niedawno także schemat dwudawkowy 0, 6 miesięcy – podanie, zgodnie z ChPL, szczepionki Cervarix u dziewcząt do ukończenia 14. r. ż. lub szczepionki Silgard u dziewcząt do ukończenia 13. r. ż. może być przeprowadzone za pomocą dwóch dawek. Jeżeli jednak drugą dawkę szczepionki podano przed upływem 5 (Cervarix) lub 6 (Silgard) miesięcy od pierwszej, konieczne jest podanie trzeciej dawki. Zatem Wnioskodawca dokonując wyboru szczepionki powinien mieć na uwadze ww. informacje.

Zaznaczono, że niezbędna będzie zgoda rodziców lub opiekunów na objęcie córek szczepieniem oraz, że każda dziewczynka ma zostać poddana badaniu lekarskiemu przed szczepieniem.

Zgodnie z poprzednimi Opiniami Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nie powinno się wskazywać typu szczepionki a priori. 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.
- Skuteczność szczepionki dwuwalentnej (przeciwko HPV 16 i 18) u kobiet seronegatywnych w wieku 15–25 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.

W dowodach naukowych i rekomendacjach (patrz Aneks [1]) 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. Jednym z celów programu jest popularyzowanie wśród młodzieży nawyku systematycznego wykonywania badań przesiewowych, w kierunku wczesnego wykrywania chorób nowotworowych. W przypadku dziewcząt systematycznego wykonywania od rozpoczęcia aktywności seksualnej badań cytologicznych, które pozwalają na wczesne wykrycie zmian w obrębie szyjki macicy, zanim nabiorą one charakteru nowotworowego.

Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację. Podane mierniki efektywności wydają się być adekwatne do planowanych działań i celów.

Program zakłada przeprowadzenie akcji informacyjno-edukacyjnej realizowanej w szkołach wśród dziewcząt objętych Programem oraz podczas spotkań z rodzicami. Przeprowadzone zostaną „lekcje higieniczne” dla objętych Programem uczniów. W czasie zajęć dziewczęta i chłopcy zostaną zapoznani z podstawowymi zasadami, których przestrzeganie pozwoli na zminimalizowanie ryzyka zakażenia wirusem HPV, wykształci nawyk systematycznego

wykonywania badań cytologicznych. W zajęciach edukacji zdrowotnej ma uczestniczyć około 839 uczniów. Za realizację akcji informacyjnej odpowiedzialny będzie wykonawca szczepień profilaktycznych, w tym lekarz ginekolog. Zgodnie z wnioskami z dowodów naukowych (patrz Aneks [1]) 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.

Nie podano kosztu jednostkowego szczepionki. Oszacowano planowane koszty całkowite realizacji programu w poszczególnych latach (59 908 zł w 2015 roku, 55 160 zł w 2016 roku, 62 400 zł w 2017 roku oraz 56 160 zł w 2018 roku). W budżecie autorzy powinni uwzględnić także koszt przeprowadzenia akcji informacyjno-edukacyjnej.

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 – Autorzy przewidują przeprowadzenie akcji informacyjno-edukacyjnej, co umożliwi dotarcie do grup potencjalnych odbiorców z informacją o założeniach i możliwościach realizacji programu.
- III. Skuteczność działań – w projekcie Programu odniesiono się do skuteczności planowanych działań.
- IV. Nie podano kosztu jednostkowego szczepionki. Oszacowano planowane koszty całkowite realizacji programu w poszczególnych latach (59 908 zł w 2015 roku, 55 160 zł w 2016 roku, 62 400 zł w 2017 roku oraz 56 160 zł w 2018 roku). W budżecie autorzy powinni uwzględnić także koszt przeprowadzenia akcji informacyjno-edukacyjnej.
- V. Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację. Podane mierniki wydają się być adekwatne do planowanych interwencji oraz celów programu.

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-441-129/2014 „Program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego HPV na lata 2015–2018” realizowany przez: Gminę Włoszczowa, Warszawa, sierpień 2014 oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Programy przeciwdziałania zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz rakowi szyjki macicy – wspólne podstawy oceny”, Warszawa, kwiecień 2014.