



**Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr 73/2015 z dnia 30 marca 2015 r.
o projekcie programu „Program szczepień ochronnych
przeciwko zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)
w mieście Krakowie”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej „Program szczepień ochronnych przeciwko zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w mieście Krakowie”, pod warunkiem uwzględnienia proponowanych w uzasadnieniu zmian.

Uzasadnienie

Projekt przygotowany zgodnie z wymogami AOTMiT i obejmuje populację zgodną z wytycznymi. Nie jest jednak jasne, czy budżet całkowity został przeznaczony na 1 rok, czy na więcej.

Zgodnie z prawem, wybór preparatu powinien być dokonany w drodze konkursu ofert.

Komisja Europejska dopuściła ostatnio stosowanie obu dostępnych na terenie Polski szczepionek w schemacie 2-dawkowym u dziewcząt w wieku od 9 do 13 r.ż. włącznie – Silgard®, i od 9-14 r.ż. włącznie – Cervarix®. W związku z tym zasadne jest zredukowanie z trzech na dwie dawki szczepionki i ewentualne przeznaczenie zaoszczędzonych środków na prowadzenie akcji informacyjnej o programie oraz innych działań.

Nie przedstawiono informacji dotyczących prowadzenia akcji edukacyjnej zarówno dziewcząt jak i ich opiekunów. Pojawia się jedynie wzmianka, iż wybrany realizator programu będzie zobowiązany do przedstawienia harmonogramu edukacji zdrowotnej i szczepień, że jednym z celów jest pokazanie korzyści wynikających z nawyku systematycznego wykonywania badań profilaktycznych w kierunku wczesnego wykrywania chorób nowotworowych, a także iż oczekiwanymi efektami są zwiększenie świadomości zdrowotnej młodzieży żeńskiej i rodziców na temat ryzykownych zachowań seksualnych i chorób przenoszonych drogą płciową oraz zwiększenie poziomu wiedzy wśród uczniów i rodziców z zakresie profilaktycznych badań okresowych. Środku na realizację edukacji zdrowotnej zostały uwzględnione w budżecie programu, niemniej jednak brakuje informacji dotyczących treści edukacji zdrowotnej, jej czasu trwania, informacji przez kogo będzie prowadzona, a także czy będzie prowadzona w sposób łatwo dostępny dla beneficjentów programu. Eksperti kliniczni zalecają objęcie edukacją także chłopców. Z odnalezionych rekomendacji klinicznych i pozostałych dowodów naukowych wynika, iż programy edukacyjne powinny upowszechniać wiedzę na temat zakażeń HPV, czynników ryzyka raka szyjki macicy, dodatkowo powinny propagować bezpieczne zachowania seksualne i odpowiedzialność wynikającą z podjęcia życia seksualnego. Ponieważ szczepionki nie zapewniają ochrony przed wszystkimi



onkogennymi typami wirusa HPV, konieczne jest informowanie zaszczepionych o tym, że szczepienia nie zapewniają 100% ochrony przed rakiem szyjki macicy. Regularne wykonywanie badań cytologicznych pozostaje bezwzględnie koniecznością.

Brakuje w projekcie informacji dotyczącej oceny jakości świadczeń w programie. Nie przedstawiono też kryteriów wyboru realizatora programu.

Obecnie stosuje się następujące wskaźniki monitorowania programów tego typu:

1. związek pomiędzy szczepieniami ochronnymi a uczestnictwem w skryningu w kierunku raka szyjki macicy,
2. rozpowszechnienie zakażeń HPV w populacji (zarówno typy przeciwko którym istnieje szczepionka, jak i te przeciwko którym szczepionki brak),
3. wyszczepialność w danej populacji,
4. uczestnictwo w skryningu raka szyjki macicy zaszczepionych kobiet,
5. oznaczenie typów wirusa w zmianach przednowotworowych,
6. zachorowanie na raka szyjki macicy,
7. poszczepienne działania niepożądane.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej planowany do realizacji przez miasto Kraków w zakresie profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), zakładający przeprowadzenie edukacji zdrowotnej, a także przeprowadzenie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom HPV wśród dziewcząt 14-letnich. Program ma być realizowany w latach 2015-2018 roku. Planowane koszty całkowite programu ujęte w budżecie jst zostały określone na kwotę 658 000 zł.

Ocena projektu programu polityki zdrowotnej miasta Kraków:

Znaczenie problemu zdrowotnego

Projekt programu polityki zdrowotnej został przygotowany zgodnie ze schematem zaproponowanym przez AOTMiT i zawiera wszystkie elementy niezbędne do jego oceny.

Program zawiera interwencje (szczepienia przeciwko HPV, edukacja), które są rekomendowane w wytycznych klinicznych, a także przez ekspertów klinicznych. Należy podkreślić, iż szczepienia przeciwko HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych, niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra do spraw zdrowia, zawartym w Programie Szczepień Ochronnych na rok 2015.

Chociaż w nie projekcie wskazano konkretnego preparatu, przy użyciu którego będą realizowane szczepienia, warto zauważyć, że dotychczasowe dowody naukowe wskazują na zbliżoną skuteczność zarówno 2- jak i 4-walentnej szczepionki, w związku z czym zaleca się dokonanie wyboru preparatu w drodze konkursu ofert.

Autorzy programu planują prowadzenie szczepień w schemacie 3-dawkowym. Należy jednak mieć na uwadze, iż w ostatnim czasie Komisja Europejska dopuściła stosowanie obu dostępnych na terenie Polski szczepionek w schemacie 2-dawkowym u dziewcząt w wieku od 9 do 13 r.ż. włącznie – Silgard®, i od 9-14 r.ż. włącznie – Cervarix®. W związku z czym, zasadnym wydaje się zredukowanie dawkowania produktu leczniczego w projekcie

programu - z trzech na dwie dawki szczepionki i ewentualne przeznaczenie zaoszczędzonych środków na prowadzenie innych działań.

Populacji docelowa

W projekcie dokonano wyboru odpowiedniej populacji, która pokrywa się z rekomendowaną grupą wiekową. Ponadto można przypuszczać, iż programem zostanie objęta cała populacja dziewcząt, kwalifikująca się do udziału w nim (w 2015 roku). Mimo to, w coraz większej liczbie wytycznych rekomenduje się szczepienia chłopców, a dodatkowo w niektórych regionach Włoch, szczepieniami są objęci mężczyźni do 26 roku życia (w ramach doszczepiania, tzw. catch-up). W świetle powyższych danych można rozważyć poszerzenie populacji docelowej o grupę chłopców.

Interwencja

W przedmiotowym projekcie programu polityki zdrowotnej nie przedstawiono informacji dotyczących prowadzenia akcji edukacyjnej zarówno dziewcząt jak i ich opiekunów. Pojawia się jedynie wzmianka, iż wybrany realizator programu będzie zobowiązany do przedstawienia harmonogramu edukacji zdrowotnej i szczepień, że jednym z celów jest pokazanie korzyści wynikających z nawyku systematycznego wykonywania badań profilaktycznych w kierunku wczesnego wykrywania chorób nowotworowych, a także iż oczekiwanymi efektami są zwiększenie świadomości zdrowotnej młodzieży żeńskiej i rodziców na temat ryzykownych zachowań seksualnych i chorób przenoszonych drogą płciową oraz zwiększenie poziomu wiedzy wśród uczniów i rodziców z zakresie profilaktycznych badań okresowych. Środku na realizację edukacji zdrowotnej zostały uwzględnione w budżecie programu, niemniej jednak brakuje informacji dotyczących treści edukacji zdrowotnej, jej czasu trwania, informacji przez kogo będzie prowadzona, a także czy będzie prowadzona w sposób łatwo dostępny dla beneficjentów programu. Edukacja zdrowotna stanowi obecnie niezwykle istotny element polityki zdrowia publicznego i jedno z zadań samorządów lokalnych możliwe do realizacji przy niewielkim nakładzie finansowym. Ujęcie w programach edukacyjnych chłopców jest rekomendowane przez ekspertów klinicznych, według których obniżenie wieku inicjacji seksualnej i liberalizacja kontaktów erotycznych stwarzają potrzebę intensyfikowania edukacji na temat higieny życia płciowego wśród młodzieży. Z odnalezionych rekomendacji klinicznych i pozostałych dowodów naukowych wynika, iż programy edukacyjne powinny upowszechniać wiedzę na temat zakażeń HPV, czynników ryzyka raka szyjki macicy, dodatkowo powinny propagować bezpieczne zachowania seksualne i odpowiedzialność wynikającą z podjęcia życia seksualnego. Należy również podkreślić, iż Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy rekomenduje również edukację matek dziewcząt objętych programem i objęcie ich skринingiem cytologicznym. 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. Regularne wykonywanie badań cytologicznych pozostaje bezwzględnie koniecznością. Stąd też edukacja zdrowotna wydaje się być istotnym punktem w tego rodzaju programach zdrowotnych.

W projekcie uwzględniono konieczność wyrażenia zgody na udział dziewcząt w szczepieniach, odniesiono się również do dobrowolności udziału w szczepieniach.

Monitoring i ewaluacja

W projekcie przedstawiono oczekiwane efekty realizacji programu odpowiadające zakładanym celom. W projekcie przewidziano również monitorowanie i ewaluację programu, przedstawiono mierniki efektywności, które częściowo stanowią również mierniki służące monitorowaniu i ewaluacji programu. Brakuje w projekcie informacji dotyczącej oceny jakości świadczeń w programie.

Canadian Immunization Committee (rekomendacje z 2007 roku) zwraca uwagę na uwzględnienie w ewaluacji takich czynników jak:

- poziom wyszczepialności (monitorowane w ramach programu),
- chorobowość i zapadalność na raka szyjki macicy i choroby związane z HPV,
- skuteczność i długość odporności jaki zapewniają szczepienia,
- psychologiczne oddziaływanie szczepionek.

Ponadto, z przeglądu programów szczepień ochronnych przeciwko HPV prowadzonych w innych krajach wynika, iż obecnie stosuje się następujące wskaźniki monitorowania:

- związek pomiędzy szczepieniami ochronnymi a uczestnictwem w skryningu w kierunku raka szyjki macicy,
- rozpowszechnienie zakażeń HPV w populacji (zarówno typy przeciwko którym istnieje szczepionka, jak i te przeciwko którym szczepionki brak),
- wyszczepialność w danej populacji,
- uczestnictwo w skryningu raka szyjki macicy zaszczepionych kobiet,
- oznaczenie typów wirusa w zmianach przednowotworowych,
- zachorowanie na raka szyjki macicy.

Warto zauważyć, że wskaźniki podlegające monitorowaniu w ramach realizacji programów w innych krajach są zbieżne z punktami końcowymi ocenianymi w badaniach klinicznych (za wyjątkiem poziomu przeciwciał i seropozytywności, które to z kolei są rekomendowane jako wskaźniki ewaluacyjne przez Canadian Immunization Committee).

Oprócz wymienionych wyżej wskaźników, istotne są również wskaźniki związane z poszczepiennymi działaniami niepożądanymi. W wielu krajach europejskich, gdzie prowadzone są programy z zakresu szczepień ochronnych przeciwko HPV, istnieją systemy bezpieczeństwa szczepień, definiowane jako miejsca, do których można zgłaszać działania niepożądane, które następują w przypadku szczepień.

Należy podkreślić, iż prawidłowe prowadzenie monitorowania programu jest niezwykle istotne w przypadku realizacji działań z zakresu szczepień ochronnych, zwłaszcza iż długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo szczepień przeciwko zakażeniom wirusem HPV nie zostały jak dotąd jednoznacznie określone i wymagają dalszych badań.

W projekcie nie przedstawiono kryteriów wyboru realizatora programu.

Warunki realizacji

W projekcie nie określono jednoznacznie czy planowane koszty całkowite stanowią pokrycie jednorocznej realizacji programu, czy też wieloletniej. Przy założeniu, że budżet całkowity

jest zaplanowany tylko na realizację programu w roku 2015, a programem zostanie objęte 2800 osób, koszt jednostkowy wynosi 235 zł. Biorąc pod uwagę koszty dawki jednej szczepionki podane przez autorów programu, kwota nie jest wystarczająca na przeprowadzenie badania lekarskiego, edukacji oraz na podanie 3 dawek szczepionki. W budżecie nie uwzględniono kosztów prowadzenia akcji informacyjnej o programie. Warto zauważyć, iż ewentualnie prowadzenie szczepień w zaakceptowanym przez EMA 2-dawkowym schemacie szczepień, mogłoby obniżyć koszty prowadzenia programu i pozwolić na przesunięcie środków na realizację innych zadań.

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. Około 70% przypadków raka szyjki macicy jest związanych z zakażeniem HPV typu 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. Około 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. niskim i wysokim ryzykiem zagrożenia.

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 NFZ. Zgodnie z aktualnym programem Szczepień Ochronnych, szczepienia przeciwko wirusowi HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych – niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.

Z kolei bezpłatne badania cytologiczne świadczą zakłady opieki zdrowotnej w całej Polsce, które podpisały z NFZ umowę na realizację Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy. Począwszy od marca 2007 roku NFZ rozpoczął wysyłkę imiennych zaproszeń na badania cytologiczne. Kobiety znajdujące się w grupie objętej programem profilaktyki mogą też zgłosić się na badanie same, bez skierowania.

Ocena technologii medycznej

Przeciwdziałanie chorobom nowotworowym, w tym nowotworom szyjki macicy, mieści się w obszarze działań celu 8 przyjętego w 1998 r. przez strategię WHO „Zdrowie dla Wszystkich w XXI wieku”, dotyczącej 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 rekomendacje 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 niezakażonych 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 na zapadalność i śmiertelność z powodu raka szyjki macicy.

Profilaktyka z wykorzystaniem szczepionek HPV, jest uznana za bezpieczną, dobrze tolerowaną w zapobieganiu konsekwencjom przetrwałych 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 CIN-2/3 o ok. 43-58% (w przypadku modeli statycznych 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 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.

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

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu: AOTMiT-OT-441-62/2015, „Program szczepień ochronnych przeciwko zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w mieście Krakowie” realizowany przez: Miasto Kraków, Warszawa, marzec 2015 oraz Aneksu do raportów szczegółowych: „Programy przeciwdziałania zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz rakowi szyjki macicy – wspólne podstawy oceny”, Warszawa, marzec 2015.