



## **Opinia**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 251/2014 z dnia 27 października 2014 r. o projekcie programu „Program zdrowotny profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w Małopolsce”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję pierwszy, drugi i trzeci wariant projektu programu zdrowotnego „Program zdrowotny profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w Małopolsce”, lecz negatywnie opiniuję wariant czwarty.

#### **Uzasadnienie**

Wieloletni, przedstawiony w czterech wariantach program odnosi się do ważnego, dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego.

W wariantach 1, 2 i 3 zapewniono dostępność działań dla wszystkich potencjalnych beneficjentów szczepień. Wariant 4 programu przewidujący współpłacenie wyklucza dziewczęta z uboższych rodzin i tym samym nie zapewnia zalecanej przez ekspertów powszechności szczepień.

Zaplanowano akcję i informacyjno-edukacyjną skierowaną do dziewcząt, chłopców i ich opiekunów, w której należy podkreślić konieczność późniejszego uczestnictwa w programie badań cytologicznych, mimo przebytych szczepień.

Wskazano całkowity koszt każdego z wariantów programu, koszt jednostkowy szczepienia i koszt przeprowadzenia kampanii edukacyjno-informacyjnej.

W projekcie przewidziano monitorowanie.

#### **Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego województwa małopolskiego w zakresie profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), zakładający przeprowadzenie profilaktycznych szczepień przeciwko zakażeniom wirusem HPV wśród dziewcząt w wieku szkolnym (grupy wiekowe: 13 lat lub 9-18 lat). Program ma być realizowany w latach 2014-2020. Maksymalne planowane koszty całkowite programu ujęte w budżecie województwa oszacowane zostały na 7 730 000 zł.

#### **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



*16*

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 onkogenego 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.

Zgodnie z ostatnimi danymi udostępnionymi przez Krajowy Rejestr Nowotworów, najwyższy współczynnik zachorowalności na raka szyjki macicy był jak dotąd odnotowywany w województwie pomorskim (19,27). Województwo małopolskie klasyfikowało się jak dotąd na 6 miejscu spośród wszystkich województw, ze współczynnikiem zachorowalności równym 13,88. W roku 2011 szczyt zachorowań przypadał na wiek 55-59 lat. W ww. województwie w 2011 r. na raka szyjki macicy zachorowały łącznie 264 kobiety, a zmarło 125 kobiet.

#### **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.

#### **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 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.

#### **Wnioski z oceny projektu programu województwa małopolskiego:**

Realizacja poszczególnych interwencji, jak również wybór docelowej populacji, został opisany przez autorów programu w formie 4 wariantów działań. Ponieważ planowany program jest programem wieloletnim, wybór działań (a więc wariantu) będzie uzależniony od możliwości finansowych omawianej jednostki samorządu terytorialnego.

W zależności od wyboru przez realizatora programu jednego z czterech wariantów działań, autorzy planują zaprosić do uczestnictwa w programie każdego roku 17 000 dziewcząt w wieku 13 lat uczęszczających do szkół gimnazjalnych lub 500 dziewcząt w wieku od 9-18 lat uczęszczających do szkół gimnazjalnych/ponadgimnazjalnych, przebywających w ośrodkach opiekuńczo-wychowawczych lub rodzinnych domach dziecka, na terenie województwa. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów programu, a także danymi udostępnionymi przez Urząd Wojewódzki, autorzy zaplanowani zaprosić do uczestnictwa w programie całą możliwą do włączenia populację.

W opiniach ekspertów wskazano na warunki wpływające na maksymalizację efektywności programów szczepień przeciwko zakażeniom HPV. Są to: masowość szczepień oraz wybór grupy wiekowej, która nie rozpoczęła jeszcze współżycia płciowego. Rekomendowane

Mez

szczępienia można rozpocząć już od 9 r.ż. Grupa rekomendowana pokrywa się zatem z grupami wiekowymi dziewcząt, wyznaczonymi przez autorów programu.

Autorzy planują zaszczepić dziewczęta przy użyciu szczepionki czterowalentnej lub dwuwalentnej. Jej wybór będzie zależał od wybranego w drodze konkursu ofert realizatora tej części zadania. Schemat szczepień będzie zgodny z zaleceniami producentów szczepionek, określonymi w charakterystyce produktu leczniczego. Dziewczęta będą kwalifikowane do szczepień na podstawie badań lekarskich, wymagane będzie również uzyskanie zgody rodziców/opiekunów prawnych dziewcząt na ich wykonanie.

Zaplanowana w programie kampania informacyjno-edukacyjna stanowi obecnie niezwykle istotny element polityki zdrowia publicznego i jedno z zadań samorządów lokalnych możliwe do realizacji przy niewielkim nakładzie finansowym. Autorzy zaplanowali zaprosić do uczestnictwa w edukacji zdrowotnej zarówno populację dziewcząt, jak również chłopców, ich rodziców/opiekunów prawnych oraz pedagogów szkolnych. Ujęcie w programie wspomnianych populacji 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.

Za przeprowadzenie akcji informacyjno-edukacyjnej odpowiedzialne będą określone jednostki samorządu terytorialnego, natomiast realizator szczepień zostanie wybrany w drodze ogłoszonego otwartego konkursu ofert, co gwarantuje wykonanie zadania w sposób efektywny i oszczędny. Autorzy programu określili także warunki niezbędne do realizacji ww. interwencji.

Monitorowaniu i ewaluacji w programie podlegać będą zarówno zgłaszalność uczestników do udziału w programie, jak również ocena jakości świadczeń udzielanych w programie i ocena efektywności programu. Określone zostały również podstawowe mierniki efektywności. Dane ewaluacyjne będą dodatkowo pozyskiwane od Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia. Autorzy przewidzieli również powołanie koordynatora do przeprowadzania tego etapu badań. Autorzy nie przedstawili natomiast wzorów materiałów potrzebnych do wykonania tego etapu działań, w związku z czym ich weryfikacja nie była możliwa.

Autorzy programu określili zarówno koszty całkowite, jak również jednostkowe, w zależności od realizowanego przez nich wariantu działań. W budżecie uwzględniono również koszty potrzebne na przeprowadzenie akcji informacyjno-edukacyjnej. Maksymalny koszt realizacji programu może zostać określony na 7 730 000 zł. Niemniej jednak, autorzy programu w oszacowywaniu kosztów uwzględniali raz stosowanie schematu 2-dawkowego szczepienia, a innym razem 3-dawkowego. Postępowanie to nie zostało przez nich szczegółowo wyjaśnione. Warto zatem podkreślić, iż w ostatnim czasie Komisja Europejska dopuściła stosowanie szczepionek przeciw zakażeniom HPV w schemacie 2-dawkowym (0,5 ml w 0 i 6 miesiącu), jednak dotyczy to dziewcząt wyłącznie w wieku od 9 do 13 lat włącznie, nie obejmując tym samym grupy dziewcząt między 14 a 18 r.ż., o czym autorzy programu powinni pamiętać. W jednym z wariantów założono również współfinansowanie szczepień przez rodziców/opiekunów dziewcząt, co może stać się przyczyną nierównego dostępu do oferowanych w ramach programu świadczeń zdrowotnych, wśród rodzin o niskim statusie społeczno-ekonomicznym.

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. Celem programu jest zmniejszenie liczby zachorowań na raka szyjki macicy wśród wybranych mieszkank województwa małopolskiego.
- II. Dostępność działań programu dla beneficjentów została zapewniona, poprzez zaplanowanie przeprowadzenia akcji informacyjno-edukacyjnej w projekcie programu skierowanej zarówno do dziewcząt, jak również chłopców oraz ich rodziców/opiekunów prawnych.
- III. Program wykorzystuje interwencje o udowodnionej skuteczności i zalecanych wytycznych, polegających na zmniejszeniu liczby zachorowań na raka szyjki macicy poprzez przeprowadzenie szczepień ochronnych przeciwko wirusowi HPV w określonej populacji mieszkank województwa małopolskiego.
- IV. Podjęto próbę oszacowania kosztów programu. Maksymalny koszt całkowity realizacji programu został oszacowany na 7 730 000. Określony został także koszt jednostkowy szczepienia oraz koszt przeprowadzenia kampanii edukacyjno-informacyjnej.
- V. W programie odniesiono się do monitorowania i ewaluacji programu. Monitorowaniu i ewaluacji w programie podlegać będą zarówno zgłaszalność uczestników, jakość oferowanych świadczeń oraz efektywność programu.

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

PREZES

  
dr n. med. Wojciech J. Matuszewicz

#### 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-441-196/2014 „Program zdrowotny profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w Małopolsce” realizowany przez: Województwo Małopolskie, Warszawa, październik 2014 oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Programy przeciwdziałania zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz rakowi szyjki macicy – wspólne podstawy oceny”, Warszawa, kwiecień 2014.