



**Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr 72/2015 z dnia 30 marca 2015 r.
o projekcie programu „Program profilaktyki zakażeń HPV w gminie
Kamieniec Żąbkowicki”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki zakażeń HPV w gminie Kamieniec Żąbkowicki”, pod warunkiem uwzględnienia proponowanych w uzasadnieniu zmian.

Uzasadnienie

Program zawiera interwencje (szczepienia przeciwko HPV, edukacja), które są rekomendowane w wytycznych klinicznych, a także przez ekspertów klinicznych w przewidzianej populacji. Szczepienia te znajdują się w Polsce w wykazie szczepień zalecanych, lecz niefinansowanych. Autorzy projektu wspominają o szczepionce 4-walentnej, ale 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, ale ostatnio 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- 4 r.ż. włącznie – Cervarix®. Zasadne więc jest tylko dwukrotne podanie szczepionki, a przeznaczenie zaoszczędzonych środków na akcję informacyjną i edukacyjną, z uwzględnieniem chłopców, gdyż planowany budżet uwzględnia jedynie koszty szczepionek.

Projekt zakłada prowadzenie akcji edukacyjnej zarówno dziewcząt jak i ich opiekunów. Autorzy projektu nie podają jednak zakresu prowadzonej akcji edukacyjnej, ile godzin zostanie na nią poświęconych, czy będzie się odbywać w miejscu i godzinach dogodnych dla beneficjentów. Nie uwzględniono edukacji chłopców podobnej grupy wiekowej i nie przewidziano akcji edukacyjnej i informacyjnej w budżecie programu. 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, że szczepienia nie zapewniają pełnej ochrony przed rakiem szyjki macicy. W tym celu konieczne jest wykonywanie regularnych badań cytologicznych.

W projekcie nie przedstawiono informacji związanych z: kryteriami wyboru realizatora, oczekiwanych efektów realizacji programu, a także mierników jego efektywności (poza liczbą



dziewcząt objętych szczepieniami). Nie podano też informacji o wskazaniu osoby odpowiedzialnej za monitorowanie i o ocenie jakości świadczeń w programie oraz prowadzonej dokumentacji medycznej. Obecnie stosuje się następujące wskaźniki monitorowania:

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, których szczepionka nie obejmuje),
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. rejestrowanie działań niepożądanych szczepionki.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej planowany do realizacji przez gminę Kamieniec Ząbkowicki w zakresie profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), zakładający przeprowadzenie edukacji dziewcząt oraz ich opiekunów, a także przeprowadzenie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom HPV wśród dziewcząt urodzonych w roku 2003 (12-13 lat). Program ma być realizowany od grudnia 2015 roku do lipca 2016 roku. Planowane koszty całkowite programu ujęte w budżecie jst zostały określone na kwotę 27 900 zł.

Ocena projektu programu polityki zdrowotnej gminy Kamieniec Ząbkowicki:

Znaczenie problemu zdrowotnego

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. 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

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 projekcie nie wskazano konkretnego preparatu, przy użyciu którego będą realizowane szczepienia, autorzy projektu wspominają o szczepionce 4-walentnej. 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.

Projekt zakłada prowadzenie akcji edukacyjnej zarówno dziewcząt jak i ich opiekunów. Edukacja zdrowotna stanowi obecnie niezwykle istotny element polityki zdrowia publicznego i jedno z zadań samorządów lokalnych możliwe do realizacji przy niewielkim nakładzie finansowym. Niemniej jednak autorzy projektu nie podają jaki będzie dokładny zakres prowadzonej akcji edukacyjnej, ile godzin zostanie na nią poświęconych, czy będzie się odbywać w miejscu i godzinach dogodnych dla beneficjentów, ponadto akcja edukacyjna nie została uwzględniona w budżecie programu. Dodatkowo nie jest jasne czy akcją edukacyjną będą objęci chłopcy – autorzy projektu wskazują na objęcie akcją edukacyjną młodzieży. 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 skriningiem 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, podkreślono również dobrowolność udziału w szczepieniach.

Monitoring i ewaluacja

projekcie nie przedstawiono oczekiwanych efektów realizacji programu, a także mierników efektywności, niemniej jednak za jeden z mierników efektywności można uznać: liczbę dziewcząt objętych szczepieniami. W odniesieniu do monitorowania i ewaluacji programu, przedstawiono jedynie wskaźniki służące ocenie zgłaszalności do programu, brak natomiast oceny jakości świadczeń w programie. W projekcie brakuje wskazania osoby odpowiedzialnej za monitorowanie, a także informacji o prowadzonej dokumentacji medycznej.

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).

Warunki realizacji

W projekcie programu polityki zdrowotnej przedstawiono informacje dotyczące budżetu na realizację programu, niemniej jednak informacje dotyczą realizacji programu w latach 2014/2015, zaś program ma być realizowany w latach 2015/16. Biorąc pod uwagę ceny rynkowe produktów szczepionkowych dostępnych na terytorium Polski, można stwierdzić, że realizator uwzględnia niższe ceny szczepionek. W budżecie nie przewidziano środków na kampanię informacyjną, na akcję edukacyjną, nie uwzględniono również kosztów związanych z wykonywaniem szczepień. Budżet uwzględnia jedynie koszty szczepionek. 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.

W projekcie nie przedstawiono informacji związanych z kryteriami wyboru realizatora.

Chociaż projekt programu opisany jest jako jednoroczny, autorzy piszą o kontynuacji programu w kolejnych latach.

Wnioski z oceny przedmiotowej technologii medycznej przeprowadzonej przez Agencję

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-441-43/2015, „Program profilaktyki zakażeń HPV w gminie Kamieniec Żąbkowicki” realizowany przez: Gminę Kamieniec Żąbkowicki, 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.