



## Opinia

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 80/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r.

### o projekcie programu „Program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego HPV” gmina Gołuchów

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości wydaję pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego HPV” gmina Gołuchów, pod warunkiem uwzględnienia uwag.

#### Uzasadnienie

Program dotyczy ważnego problemu i obejmuje szczepienia przeciw HPV dziewczynek 14-16 letnich z terenu gminy oraz akcję edukacyjną.

Problem edukacji zdrowotnej wśród młodych dziewcząt został potraktowany pobieżnie i ma wyłącznie charakter informacyjny. Powinien on być bardzo istotną częścią programu i objąć także chłopców oraz rodziców/opiekunów. Bardzo pożądane jest uczestnictwo w nim pedagogów. Konieczne jest monitorowanie i ewaluacja nie tylko szczepień, ale też części edukacyjnej programu. Poza liczbą uczestników w ww. grupach, sprawozdanie powinno uwzględnić poprawę wiedzy w zakresie:

- czynników ryzyka zakażenia HPV,
- roli HPV w tworzeniu zaawansowanych nadzerek szyjki macicy, które są stanami przedrakowymi,
- czynników ryzyka raka szyjki macicy,
- kluczowej roli regularnych badań cytologicznych w profilaktyce raka szyjki macicy.

Oczekiwany przykładem skuteczności części edukacyjnej programu powinien być wzrost zgłaszalności kobiet z gminy Gołuchów do profilaktycznych badań cytologicznych.

W ogólnym koszcie programu nie wymieniono ile przeznaczono na kampanię informacyjną i podanie szczepionki.

Każda z dziewcząt powinna otrzymać pełny cykl trzech szczepień w ciągu 6 miesięcy.

Ponieważ przedstawiony projekt jest kontynuacją programu wcześniej finansowanego z budżetu gminy, oczekuje się sprawozdania z monitorowania i ewaluacji dotychczas zrealizowanych szczepień i edukacji.

#### Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego Gminy Kamieniec Żąbkowicki w zakresie profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), zakładający przeprowadzenie profilaktycznych szczepień przeciwko zakażeniom HPV u 14-16 letnich dziewcząt oraz edukację. Program ma być realizowany w 2014 roku, przewidywana jest kontynuacja. Planowane koszty całkowite programu w roku szkolnym wynoszą 48 960 zł. Środki na realizację programu w roku 2014 zostaną zaplanowane i zabezpieczone w budżecie gminy.



### **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 typem 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. 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 2012, 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 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 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 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 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.

### **Wnioski z oceny programu gminy Gołuchów:**

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 zmniejszenie liczby zachorowań na raka szyjki macicy poprzez wdrożenie opisanej profilaktyki pierwotnej polegającej na przeprowadzeniu edukacji zdrowotnej oraz szczepieniach ochronnych przeciwko wirusowi HPV w określonej populacji młodych mieszkanki gminy Gołuchów. Gmina przynależy do województwa wielkopolskiego. Autorzy projektu nie udzielają informacji o częstości występowania problemu zdrowotnego na terenie gminy, bądź powiatu pleszewskiego. Ze względu na fakt, że jest to już kolejna edycja programu szczepień, takie informacje mogą zostać umieszczone w projekcie celem lepszego zilustrowania problemu oraz uzasadnienia występowania potrzeby przeprowadzenia interwencji.

Populacja kwalifikująca się do włączenia do programu jest określona, są to dziewczęta urodzone w latach 1999 i 2000. Włączono jedną osobę urodzoną w roku 1998. Stąd też planowaną populacją są dziewczęta w wieku 14-15-16 lat. Celem nadrzędnym projektu jest zapewnienie 100% wyszczepialności, co jest zgodne z opiniami ekspertów. Wybór grupy wiekowej, która nie rozpoczęła jeszcze współżycia płciowego (grupa rekomendowana do szczepień rutynowych: 11-12 lat oraz 13-18 lat). Zgodnie z ChPL dopuszcza się szczepienie dziewcząt od 9 r.ż., a dolna granica wieku wybranej populacji nie pokrywa się z obecnymi rekomendacjami ekspertów, jednak zgodnie z opisem projektu, planowane są przyszłe szczepienia, tym samym w kolejnych latach młodsze dziewczęta zostaną objęte interwencją. Interwencja jest błędnie zdefiniowana w treści projektu, gdyż określono ją, jako „konsultacje dotyczące wyboru szczepionki” Dalszy komentarz do interwencji bazuje na opisie zawartym w sekcji dotyczącej kosztów realizacji projektu.

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].

Autorzy podali wyłącznie, że szczepionka zostanie podana w 3 dawkach. Populacja docelowa obejmuje dziewczęta w wieku 14 i 15 lat, co jest okresem przejściowym w przypadku, aktualnych schematów szczepienia zawartych w ChPL szczepionek. Ze względu na wysoką cenę szczepionki istotne jest dokładne oszacowanie populacji, co automatycznie pozwoli na zoptymalizowanie wydatków na realizację programu.

Opis planowanych działań nie uwzględnia konieczności utrzymania właściwych okresów między podaniami kolejnych dawek i tym samym nie jest wiadome, w jaki sposób dziewczęta poddawane szczepieniu będą miały zapewnione uczestnictwo w całym cyklu, co jest niezwykle istotne w celu zapewnienia pożądanej odporności. Na podstawie przedstawionych

dowodów można wnioskować, że wybór szczepionki oraz schemat jej stosowania wśród populacji objętej programem powinien zostać dokładnie uargumentowany.

Edukacja zdrowotna stanowi ważny element polityki zdrowia publicznego i jedno z zadań samorządów lokalnych możliwe do realizacji przy niewielkim nakładzie finansowym. Podstawę do działań edukacyjnych mających na celu zapobieganie nowotworom złośliwym w Polsce, w tym rakowi szyjki macicy, stanowi Europejski Kodeks Walki z Rakiem. Według autorów programu edukacja polega na pogadankach informacyjnych, których tematyka oraz charakter nie zostały opisane w treści projektu. Nie opisano także, do jakiej grupy docelowej skierowana jest informacja, czy jest ona skierowana wyłącznie do dziewczynek poddanych szczepieniu czy także do pozostałych uczniów. Nie wskazano także, kto będzie odpowiedzialny za udzielanie informacji. Ważne jest, aby zakres ich był merytorycznie poprawny. Zgodnie z zaleceniami, pożądane jest uwzględnienie w edukacji rówieśników, w tych chłopców, a także członków rodziny, co ma wpływ na podjęcie decyzji poddania się szczepieniu.

W większości krajów UE stwierdza się mały odsetek osób w populacji docelowej zaszczepionych przeciwko HPV. W publikacjach, jako główne przyczyny podaje się niedostateczną wiedzę na temat zakażeń i metod leczenia, względnie duży koszt szczepionki w krajach, w których szczepienie nie jest refundowane, przekonanie o małej skuteczności szczepionek oraz rzekome i faktyczne niepożądane odczyny poszczepienne. Ponieważ największa jest skuteczność szczepionki podanej przed rozpoczęciem aktywności seksualnej, większość programów szczepień adresowana jest do bardzo młodych grup wiekowych. Akceptacja szczepienia przez rodziców ma zatem istotne znaczenie w realizacji tych programów. W projekcie zaznaczono, że niezbędna będzie zgoda rodziców lub opiekunów na objęcie córek szczepieniem. Ponadto, program zakłada przeprowadzenie badania lekarskiego, jako kwalifikującego do wykonania szczepień.

Wskaźniki monitorowania programu podane przez wnioskodawców są ogólne, uwzględniać będą jedynie liczbę dziewcząt objętych szczepieniami oraz ocenę jakości udzielanych świadczeń. Nie wszystkie mierniki efektywności odpowiadają obranym celom. Nie przedstawiono przy pomocy, jakich narzędzi pomiar satysfakcji zostanie przeprowadzony. Autorzy deklarują zmniejszenie zapadalności na choroby wywołane HPV, zwiększenie świadomości ryzyka związanego z infekcją HPV, uświadomienie konieczności przeprowadzania okresowych badań cytologicznych, objęcie edukacją prozdrowotną chłopców, ograniczenie liczby zgonów mieszkanek gminy z powodu HPV i innych nowotworów zależnych od HPV – jednak żaden z podanych mierników efektywności nie wskazuje na możliwość zweryfikowania wymienionych celów. Ponadto, w sekcji dotyczącej skuteczności planowanych działań autorzy informują, że nie jest możliwe udowodnienie skuteczności działania szczepionek, ze względu na efekt czasowy. Brak również mierników dotyczących pogadank informacyjnych. Projekt nie uwzględnia ich oceny, oraz efektywności. W przypadku kampanii edukacyjnych pożądany jest pomiar co najmniej dwuetapowy, pozwalający na pomiar efektu czasowego interwencji edukacyjnej. Przedstawiony projekt jest już kolejnym programem zdrowotnym w zakresie szczepień ochronnych w gminie Gołuchów, dlatego też wartościowym uzupełnieniem jest przedstawienie danych historycznych pozwalających na zweryfikowanie skuteczności, oraz jakości udzielanych informacji. Brak informacji zwrotnej dotyczącej edukacji, uniemożliwia zidentyfikowanie zmiany postaw młodych ludzi wobec szczepienia, oraz istotnych aspektów życia seksualnego.

Autorzy planują kontynuację szczepień w latach późniejszych. Niemniej jednak efekty działań profilaktycznych w postaci szczepień nie będą zauważalne natychmiastowo oraz będą zależały od ilości osób objętych programem. Rzeczywisty wpływ szczepień na zmniejszenie

wskaźników zapadalności i śmiertelności znany będzie po długim czasie stosowania szczepionek przeciwko HPV (w ciągu 15-20 lat od rozpoczęcia szczepień).

Na podstawie przedstawionych dowodów można wnioskować, że monitoring i ewaluacja zostały przedstawione w sposób ogólny z całkowitym pominięciem zaplanowanej w interwencji edukacji zdrowotnej.

Projekt programu nie uwzględnia wybrania realizatora w drodze konkursu ofert. Kompetencje i warunki niezbędne do realizacji projektu programu nie zostały poprawnie ujęte. Powinny zawierać informacje dot. wymagań stawianych realizatorowi, które pozwolą na zapewnienie bezpieczeństwa działań oraz osiągnięcie obranych celów. Projekt przewiduje wysłanie zaproszeń do potencjalnych uczestniczek i ich rodziców, co jest zgodne z zaleceniami realizacji programów szczepionkowych i istotnie wpływa na poprawę wyszczepialności. Kryteria kwalifikacji nie są jednoznacznie określone w treści projektu, jednak na podstawie charakterystyki populacji oraz pozostałych elementów projektu, można je uznać za być.

Założona cena szczepionki wydaje się być zaniżona. Nie podano źródła wyceny szczepionki. Podany koszt jest możliwy w przypadku ustalenia promocyjnej ceny u dostawcy szczepionki, co może zostać określone w przetargu będącego jednym z etapów realizacji projektu.

W kosztorysie nie uwzględniono kosztów akcji informacyjnej oraz kosztu usługi składającej się na zaszczepienie.

Oszacowane przez analityka koszty mogą być niższe, jeśli przyjmujemy, że szczepieniami nie zostaną objęte wszystkie dziewczynki z populacji docelowej ze względu na brak zgody rodzica bądź nie zakwalifikowanie się do szczepienia w wyniku przeprowadzonego badania lekarskiego.

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 pierwotnej zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Celem programu jest zmniejszenie liczby zachorowań na raka szyjki macicy poprzez wdrożenie opisanej w projekcie profilaktyki.
- II. Dostępność działań programu dla beneficjentów została zapewniona poprzez zaplanowanie akcji informacyjno-edukacyjnej, jednak jej charakter oraz grupa docelowa nie zostały jednoznacznie opisane. Kryterium kwalifikacji do programu nie zostało jednoznacznie określone.
- III. Program wykorzystuje interwencje o udowodnionej skuteczności i zalecanych wytycznych, polegających na zmniejszeniu liczby zachorowań na raka szyjki macicy dzięki przeprowadzeniu edukacji zdrowotnej oraz szczepieniach ochronnych przeciwko wirusowi HPV w określonej populacji młodych mieszkanek gminy.
- IV. Podjęto próbę oszacowania kosztów programu. Koszt jednostkowy cyklu szczepienia wydaje się być zaniżony. Nie znane są kryteria wyceny jednej dawki. Zakup szczepionki odbędzie się w drodze przetargu, co może przyczynić się do ustalenia ceny promocyjnej. Budżet nie uwzględnia kosztów kampanii informacyjnej oraz kosztów związanych z podaniem szczepionki – personel, badanie lekarskie, obsługa programu, a także kampanii edukacyjnej. Całkowity koszt oszacowano na kwotę 48 960 złotych.
- V. W programie nie odniesiono się do monitorowania i ewaluacji planowanej edukacji zdrowotnej. Monitoring i ewaluacja planowanej akcji szczepień ochronnych nie została szczegółowo omówiona. Nie opisano narzędzi potrzebnych do przeprowadzenia oceny, mierniki efektywności nie odpowiadają założonym celom.

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-441-234/2013 „Program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego HPV” realizowany przez gminę Gołuchów, 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.