



**Opinia**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**nr 116/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r.**  
**o projekcie programu „Program profilaktyki zakażeń wirusem**  
**brodawczaka ludzkiego (HPV) w Gminie Brwinów na lata 2014–**  
**2018”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję projekt programu zdrowotnego „Program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w Gminie Brwinów na lata 2014–2018” realizowany przez gminę Brwinów.

**Uzasadnienie**

Program odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, tj. zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Opisany problem zdrowotny jest obecny w populacji docelowej. Autorzy zaplanowali przeprowadzenie akcji informacyjno-edukacyjnej, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności świadczeń przewidzianych w programie. W projekcie odniesiono się również do skuteczności planowanych działań oraz przedstawiono szczegółowy budżet. Podano koszt jednostkowy szczepionki oraz planowane całkowite koszty realizacji, w tym koszty akcji informacyjno-edukacyjnej.

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

**Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Gminy Brwinów z zakresu profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Celem głównym programu jest zmniejszenie liczby zachorowań i umieralności na raka szyjki macicy u kobiet poprzez wykonanie szczepień ochronnych przeciwko wirusowi HPV oraz przeprowadzenie kampanii informacyjno-edukacyjnej w szkołach wśród populacji dziewcząt w wieku gimnazjalnym, zamieszkałych na terenie gminy.

Program skierowany jest do populacji dziewczynek w wieku 14–15 lat, zamieszkałych i zameldowanych w gminie Brwinów oraz pośrednio do ich rodziców/opiekunów, którzy zostaną objęci kampanią informacyjno-edukacyjną. Program ma być realizowany między 2014 a 2018 rokiem. Przedstawiono szczegółowy budżet. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 428 250 zł, z czego 15 000 zł zostanie przeznaczony na akcję informacyjno-edukacyjną.

**Problem zdrowotny**

Oceniany program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego jakim jest profilaktyka 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 choroby 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. Wspomniany 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) a także 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 powyższym 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 rozwiązaniem byłoby szczepienie przed ekspozycją na wirusa HPV przez kontakt seksualny, kiedy to szczepienie jest najbardziej skuteczne.

Wiele krajów włączyło szczepienia młodych dziewcząt przeciw HPV do narodowych programów szczepień. Wiek dziewcząt objętych szczepień różni się pomiędzy 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.

Randomizowane badania kliniczne 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 i 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 opisano dwa badania nad szczepionką czterowalentną (FUTURE I i II) oraz trzy badania analizujące skuteczność szczepionki dwuwalentnej (PATRICIA, HPV007, HPV-023). Na podstawie analizy wykazano, 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 charakteryzowały się dużą heterogenicznością, 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). Przy pomocy modeli dynamicznych uzyskano redukcję zakażeniach HPV o 95% i redukcję przypadków raka szyjki macicy o 62–93% przy wprowadzeniu szczepień wyłącznie u kobiet.

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, pod warunkiem kontynuowania obecnych praktyk skryningu. Szereg analiz ekonomicznych wskazało, że ważnym elementem wpływającym na efektywność kosztową jest koszt samej szczepionki, w związku z czym udział budżetu publicznego jest jednym z kluczowych elementów.

Edukacja dotycząca profilaktyki raka szyjki macicy musi 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 prawidłowe przygotowanie merytoryczne pracowników biorących udział w przedmiotowym programie, 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. Nie ma jednego modelu edukacyjnego o udowodnionej skuteczności. Interwencje edukacyjne muszą

być dostosowane do charakterystyki odbiorców. Wskazane jest, aby w zajęciach dydaktycznych oprócz 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 niezbędny jest skrupulatny monitoring skuteczności i bezpieczeństwa programu.

Wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego może prowadzić do redukcji liczby przypadków raka szyjki macicy. Należy zwrócić uwagę, że programowi szczepień powinny towarzyszyć badania ich długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa, w celu optymalizacji sposobu realizacji programu.

Wysoki poziom uczestnictwa w programie jest szczególnie istotny w przypadku szczepień. Program taki powinien być 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 Gminy Brwinów:**

Program odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego, zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Celem głównym przedmiotowego programu jest zmniejszenie liczby zachorowań i umieralności na raka szyjki macicy u kobiet poprzez wykonanie szczepień ochronnych przeciwko wirusowi HPV oraz przeprowadzenie kampanii informacyjno-edukacyjnej w szkołach wśród populacji dziewcząt w wieku gimnazjalnym, zamieszkałych na terenie gminy.

Planowana interwencja to przeprowadzenie szczepień w populacji dziewczynek w wieku 14–15 lat, zamieszkałych i zameldowanych w gminie Brwinów. Liczebność populacji dziewcząt została precyzyjnie określona w kolejnych latach kalendarzowych trwania programu. W latach 2014–2018 zakwalifikowanych do programu zostało 551 dziewcząt.

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.

Zaznaczono, że niezbędna będzie zgoda rodziców lub opiekunów na objęcie córek szczepieniem oraz, że dziewczynki zostaną zaszczepione przy braku przeciwwskazań lekarskich.

W projekcie nie wskazano rodzaju szczepionki. Zgodnie z poprzednimi Opiniami Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nie powinno się wskazywać typu szczepionki a priori. Podano planowany schemat szczepień.

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].

W chwili obecnej podanie, zgodnie z ChPL, szczepionki Cervarix w grupie wiekowej do 14 lat, może być przeprowadzone za pomocą dwóch dawek, a szczepionką Silgard 3 dawek.

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.
- 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.
- Skuteczność szczepionki dwuwalentnej (przeciwko HPV 16 i 18) u kobiet seronegatywnych w wieku 15–25 lat wynosi 100% w ciągu 5 lat obserwacji.

W dowodach naukowych i rekomendacjach 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. Autorzy jako jeden z celów wskazali podniesienie poziomu świadomości społecznej, związanej z systematycznym wykonywaniem badań profilaktycznych w kierunku wczesnego wykrywania chorób nowotworowych.

Program zakłada przeprowadzenie kampanii informacyjno-edukacyjnej wśród dziewcząt objętych Programem oraz ich rodziców/opiekunów. Nie podano czy edukacja zdrowotna obejmie także chłopców. Zgodnie z wnioskami z dowodów naukowych 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.

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

Przedstawiono szczegółowy budżet. Podano koszt jednostkowy szczepionki w wysokości 250 zł oraz planowane całkowite koszty realizacji programu wynoszące 428 250 zł, z czego 15 000 zł zostanie przeznaczony na akcję informacyjno-edukacyjną.

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 – projekt zakłada przeprowadzenie akcji informacyjnej, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności świadczeń przewidzianych w programie.
- III. Skuteczność działań – w projekcie Programu odniesiono się do skuteczności planowanych działań.
- IV. Przedstawiono szczegółowy budżet. Podano koszt jednostkowy szczepionki – 250 zł oraz planowane całkowite koszty realizacji programu wynoszące 428 250 zł, w tym 15 000 zł na akcję informacyjno-edukacyjną.
- V. Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację. Podane mierniki efektywności wydają się być adekwatne do planowanych działań i celów.

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-441-68/2014 „Program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w Gminie Brwinów na lata 2014–2018” realizowany przez: Gminę Brwinów, Warszawa, czerwiec 2014 oraz aneksu do raportów szczegółowych „Programy przeciwdziałania zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz rakowi szyjki macicy – wspólne podstawy oceny” Warszawa, kwiecień 2014.