

**Opinia**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**nr 126/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r.**  
**o projekcie programu „Program zdrowotny w zakresie profilaktyki**  
**zakażeń wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6,11,16,18”**  
**miasta Bierutów**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję projekt programu zdrowotnego „Program zdrowotny w zakresie profilaktyki zakażeń wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6,11,16,18” miasta Bierutów, pod warunkiem uwzględnienia wymienionych poniżej zastrzeżeń.

**Uzasadnienie**

Projekt odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego opierającego się na profilaktyce zakażeń HPV. Jest zaplanowany, jako kontynuacja programu z roku 2013 i uczestnikami są również chłopcy, co ma istotny, pozytywny aspekt epidemiologiczny i społeczny. Program posiada jednak braki, które powinny być usunięte przed jego realizacją:

- brak kosztów jednostkowych, brak podziału kosztów na przeprowadzenie akcji informacyjno-edukacyjnej oraz szczepień ochronnych,
- brak informacji dotyczącej kwalifikacji do szczepień na podstawie badań lekarskich,
- brak możliwości wyboru realizatora programu w procedurze otwartego konkursu ofert,
- monitoring i ewaluacja powinny zostać ponownie opisane z uwzględnieniem oceny zgłaszalności, jakości świadczeń i efektywności programu.

**Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego miasta Bierutowa w zakresie profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), zakładający przeprowadzenie profilaktycznych szczepień przeciwko zakażeniom HPV wśród dziewcząt w wieku 14 lat oraz edukację zdrowotną tychże dziewcząt wraz z ich rodzicami/opiekunami i pozostałą młodzieżą szkolną. Program ma być realizowany w roku 2014 i stanowi kontynuację działań podjętych w 2013 r. Planowane koszty całkowite programu ujęte w budżecie miasta w bieżącym roku zostały określone na 26 000 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 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.

Miasto Bierutów położone jest w województwie dolnośląskim, w powiecie oleśnickim i jest siedzibą gminy miejsko-wiejskiej Bierutów. Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów województwo dolnośląskie zajmowało dotychczas czwarte miejsce pod względem liczby zachorowań oraz szóste miejsce pod względem liczby zgonów w Polsce. W roku 2011 szczyt zachorowań przypadał na wiek 55-59 lat.

### **Alternatywne świadczenia**

W Polsce realizowany jest **Populacyjny Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy**, oparty o skryning 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 (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”.

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.

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 skryningu będą kontynuowane.

Edukacja dotycząca profilaktyki raka szyjki macicy musi też podkreślać znaczenie cytologicznych badań przesiewowych jako nadal najważniejszej metody wczesnego wykrywania zmian przedrakowych.

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 skryningowym 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.

Kluczowe wnioski wynikające z aktualizacji aneksu (styczeń, 2014) dot. zasadności prowadzenia badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w oparciu o test podwójny:

**Test HR HPV** (ang. *High Risk HPV*) służy do wykrywania obecności DNA lub mRNA wysokoonkogennych wirusów brodawczaka ludzkiego. Testy HPV charakteryzuje wysoka

czułość, ale niewystarczająca swoistość. Połączenie tego badania z cytologią jest w pełni uzasadnione w skryningu. Nie zaleca się stosowania wyłącznie oceny HPV, jako metody skryningowej.

Udowodniono, że praktycznie wszystkie przypadki raka szyjki macicy są skutkiem przewlekłego zakażenia wysoce onkogennymi typami HPV (*High Risk HPV* - HR HPV). Dlatego w badaniach przesiewowych i w postępowaniu ze zmianami w obrębie szyjki macicy wykorzystuje się testy na obecność tych wirusów.

#### Wnioski z rekomendacji i wytycznych:

- Niedoskonałością molekularnych testów DNA HPV jest ich niska swoistość w grupie kobiet poniżej 30 roku życia. W większości przypadków mamy tutaj do czynienia z zakażeniem przejściowym, które samoistnie zanika nie prowadząc do rozwoju patologii szyjki macicy. Dlatego w tej grupie wiekowej nie rekomenduje się testu DNA HPV jako testu skryningowego.
- Zaleca się, aby test DNA HR HPV przeznaczony do badań skryningowych kobiet  $\geq 30$  r. ż. był walidowany klinicznie i posiadał potwierdzoną czułość i swoistość kliniczna w wykrywaniu zmian  $\geq \text{CIN } 2$  ze skutecznością  $\geq 90$  proc. Czułość kliniczna potwierdza, że test wykrywa analizowane typy HPV na klinicznie istotnych poziomach zakaźności.
- Zaleca się stosowanie testów HPV posiadających certyfikat EU uprawniający do stosowania klinicznego. Certyfikowane testy DNA HPV wykrywają obecność DNA znanych wysokoonkogennych typów wirusa brodawczaka. Certyfikowany test mRNA wykrywa proces transkrypcji pięciu wysokoonkogennych wirusów (typy: 16, 18, 31, 33 i 45).
- Laboratorium musi spełniać standardy jakości podane w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych. W szczególności opracowuje, wdraża i stosuje procedury przyjmowania, rejestrowania i laboratoryjnego oznakowywania materiału do badań oraz udostępnia je zleceniodawcom, którzy potwierdzają zapoznanie się z tymi procedurami. Laboratorium musi prowadzić wewnętrzną kontrolę jakości badań i uczestniczyć w zewnętrznej kontroli jakości zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia. Dla zapewnienia wymaganej jakości wykonywanych badań jest zobowiązane do wykonania minimum 100 badań DNA HPV rocznie.
- Aktualnie na świecie nie zaleca się stosowania diagnostyki DNA HPV HR jako samodzielnego narzędzia diagnostycznego skryningu. Ze względu na wysoką czułość identyfikacji zmian CIN 2+, czyli rzeczywistych stanów przedrakowych, szacowaną na ponad 90% walidowane klinicznie testy molekularne identyfikujące DNA HPV HR są rekomendowane jako element pierwotnego skryningu w powiązaniu z cytodiagnostyką. Skryning cytologiczny powinien być rozpoczynany między 21 (np. USA), a 25 rokiem życia (np. Polska) i obejmować populację do 65 roku życia.
- Aktualnie, podobnie jak dla całej populacji również dla kobiet między 21 a 29 rokiem życia nie zaleca się stosowania testów DNA HR HPV jako samodzielnego narzędzia badań przesiewowych. Analogiczna opinia dotyczy oparcia skryningu o test połączony, czyli cytodiagnostyka wraz z testem DNA HPV HR.
- Aktualnie podobnie jak dla całej populacji również dla kobiet między 30 a 65 rokiem życia nie zaleca się stosowania testów DNA HR HPV jako samodzielnego narzędzia badań przesiewowych. Natomiast dla tej populacji rekomenduje się i zaleca oparcie skryningu o test połączony, czyli wymaz cytologiczny wraz z testem na DNA HR HPV, wykonywane co 5 lat. Poprawną formą jest również postępowanie dotychczasowe, czyli wymaz cytologiczny co 3 lata i aplikacja testów DNA HPV HR w sytuacji kobiet z rozpoznaniem ASC-US.

- USPSTF zaleca wykonywanie badań przesiewowych za pomocą testu podwójnego (badania cytologiczne w połączeniu z testem HPV) co 5 lat lub badania cytologicznego co 3 lata, w grupie kobiet w wieku 30-65 lat.
- ACS, ASCCP, ASCP zalecają wykonywanie testu podwójnego (cytologia + test HPV) co 5 lat (preferowane) lub samego badania cytologicznego co 3 lata w populacji kobiet 30-66 letnich.

#### Podsumowanie wniosków z dowodów naukowych:

- Test na obecność HPV może być stosowany jako podstawowe badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy u kobiet po 30. roku życia z uzupełniającym badaniem cytologicznym wykonywanym tylko u kobiet HPV-dodatnich.
- U kobiet z prawidłowym lub granicznym wynikiem rozmazu cytologicznego, u których stwierdzono HPV (dotyczy ok. 6% badanych kobiet) bezpiecznym postępowaniem jest wykonanie kontrolnego badania cytologicznego i testu na obecność HPV po 12 miesiącach. Postępowanie takie może zwiększyć wykrywalność zmian typu CIN 2+ bez konieczności kierowania pacjentek na badanie kolposkopowe.
- Testy molekularne HPV wydają się być dobrą alternatywą dla badania cytologicznego, która może przyczynić się do zwiększenia liczby wykrywanych zmian dużego stopnia w populacyjnych programach przesiewowych.
- Wyniki dużego badania z randomizacją POBASCAM potwierdzają zasadność przeprowadzania badań przesiewowych w oparciu o test podwójny (HPV DNA i badanie cytologiczne) w populacji kobiet powyżej 29 roku życia.

#### **Wnioski z oceny projektu programu zdrowotnego miasta Bierutowa:**

Celem głównym programu jest zmniejszenie liczby zachorowań na raka szyjki macicy, a także sromu, pochwy oraz na brodawki płciowe, poprzez wdrożenie opisanej profilaktyki pierwotnej polegającej na przeprowadzeniu edukacji zdrowotnej wśród młodzieży w wieku szkolnym oraz ich rodziców/opiekunów, a także na szczepieniach ochronnych przeciwko wirusowi HPV w określonej populacji młodych dziewcząt w mieście Bierutów.

Populacja planowana do włączenia do programu szczepień ochronnych została określona na 49 dziewcząt, uczennic klas pierwszych szkół gimnazjalnych, urodzonych w roku 2000. Do udziału w edukacji zdrowotnej zaproszona zostanie także pozostała młodzież szkolna oraz rodzice/opiekunowie dziewcząt. Szacunkowo określono udział ok. 200 osób w tej części programu. Ujęcie w programie populacji zarówno dziewcząt, chłopców jak i rodziców 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.

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. Grupa rekomendowana (a więc dziewczęta w wieku 14 lat) pokrywa się z grupą wyznaczoną przez autorów programu.

Realizator programu zostanie wybrany w drodze konkursu ofert, ogłoszony przez burmistrza gminy Bierutów. Autorzy programu określili schemat planowanych szczepień (3 dawki w cyklu 0, 2, 6 miesięcy), zaplanowali uzyskać zgodę opiekunów/rodziców na wykonanie zabiegu, a także zaznaczyli, że udział w szczepieniach będzie dobrowolny. Należy jednak pamiętać, że warunkiem przeprowadzenia szczepień jest również kwalifikacja do nich

uczestników na podstawie badań lekarskich. Schemat planowanych przez autorów szczepień zgadza się z zaleceniami producentów w przypadku zastosowania szczepionki czterowalentnej. Należy jednak pamiętać, że dotychczas zalecany schemat szczepień przy stosowaniu szczepionki dwuwalentnej wynosił 0, 1, 6 miesięcy. Niemniej jednak, w lutym 2014 r. EMA zarejestrowała również dwudawkowy schemat podawania tej szczepionki u osób w wieku od 9-14 lat.

Autorzy zaplanowali przeprowadzenie kampanii informacyjno-edukacyjnej, która polegać będzie na prelekcjach ekspertów, rozprowadzeniu materiałów poglądowych przedstawiających dane z zakresu epidemiologii chorób nowotworowych oraz informowaniu o źródłach wiedzy na dany temat.

Realizacja programu będzie monitorowana przez jego współrealizatorów (gminę oraz gimnazjum), a jej przedmiotem będzie ocena akcji informacyjno-edukacyjnej oraz zgłaszalności dziewcząt do poszczególnych serii szczepień. Autorzy nie opracowali jednak narzędzi oraz wskaźników monitorowania. Nie zostały przedstawione mierniki efektywności odpowiadające celom programu. W ocenie zgłaszalności do programu autorzy odnieśli się wyłącznie do szczepionych dziewcząt, pomijając zagadnienie edukacji zdrowotnej pozostałej populacji. Nie odniesiono się również do oceny jakości świadczeń w programie.

Informacja z realizacji programu ma zostać przedłożona Radzie Miejskiej po jego zakończeniu. Program stanowi kontynuację działań realizowanych w roku 2013.

Planowany koszt całkowity realizacji programu został określony na 26 000 zł. Nie podano kosztów jednostkowych, a także nie przedstawiono podziału kosztów na przeprowadzenie akcji informacyjno-edukacyjnej oraz szczepień ochronnych.

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 m.in. na raka szyjki macicy oraz zwiększenie poziomu wiedzy wybranych mieszkańców miasta Bierutowa.
- II. Dostępność działań programu dla beneficjentów została zapewniona poprzez zaplanowanie akcji informacyjno-edukacyjnej, skierowanej do dziewcząt w wieku 14 lat oraz ich rodziców/opiekunów, jak również pozostałej młodzieży szkolnej.
- III. Program wykorzystuje interwencje o udowodnionej skuteczności i zalecanych wytycznych, polegających na zmniejszeniu liczby zachorowań na raka szyjki macicy poprzez przeprowadzenie edukacji zdrowotnej oraz szczepień ochronnych przeciwko wirusowi HPV w określonej populacji mieszkańców miasta Bierutowa.
- IV. Podjęto próbę oszacowania kosztów programu. Planowany koszt całkowity realizacji programu w roku 2014 to 26 000 zł.
- V. W programie nie odniesiono się do monitorowania i ewaluacji programu w sposób właściwy.

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-441-43/2014 „Program zdrowotny w zakresie profilaktyki zakażeń wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6,11,16,18” realizowany przez: Miasto Bierutów, Warszawa, maj 2014 oraz aneksu do raportów szczegółowych „Programy przeciwdziałania zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz rakowi szyjki macicy – wspólne podstawy oceny” Warszawa, kwiecień 2014.