



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Rada Przejrzystości

**Protokół nr 11/2014
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 28 marca 2014 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Grzegorz Błażewicz
2. Lucjusz Jakubowski
3. Andrzej Kokoszka
4. Agata Maciejczyk
5. Michał Myśliwiec
6. Zbigniew Szawarski
7. Piotr Szymański
8. Janusz Szyndler
9. Andrzej Wysocki

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady.
4. Przygotowanie stanowisk w sprawie usunięcia świadczeń obejmującego podawanie:
 - 1) sirolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C96.9 (nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone),
 - 2) lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku),realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C71 (nowotwór złośliwy mózgu), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C47.5 (nowotwory nerwów obwodowych miednicy), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie cetuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C02.0 (nowotwór



powierzchni grzbietowej języka), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

8. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16 (nowotwór złośliwy żołądka) i C17.8 (zmiana przekraczająca granice jelita cienkiego), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C64 (nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
10. Przygotowanie opinii w sprawie projektów programów zdrowotnych jednostek samorządu terytorialnego:
 - 1) „Program szczepień ochronnych przeciw grypie dla osób z grupy szczególnego ryzyka w ramach MPPZ na rok 2014”
 - 2) „Szczepienia ochronne przeciwko grypie dla mieszkańców Częstochowy z grup szczególnego ryzyka na lata 2014-2018”
 - 3) „Szczepienia profilaktyczne przeciwko grypie osób powyżej 60 roku życia”
 - 4) „Szczepienia ochronne przeciw grypie”
 - 5) „Program zdrowotny w zakresie profilaktyki - szczepienie profilaktyczne osób po 65 roku życia przeciwko grypie - miasto i gmina Bierutów”
 - 6) „Program profilaktyczny w zakresie szczepień przeciwko grypie osób starszych - gmina Kamieniec Żąbkowski”.
11. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze określone w piśmie MZ-PLA-460-13099-212/BRB/14, zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum i nadroparinum calcicum we wskazaniu: poronienia nawykowe.
12. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkt leczniczy określony w piśmie MZ-PLA-460-20625-1/DJ/14 tj. Thromboreductin (anagrelidum) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa z towarzyszącą nadpłytkowością oporną na inne leczenie (kod ICD-10: D45).
13. Losowanie składu Zespołu na posiedzenia Rady w dniach 7 i 22 kwietnia 2014 r.
14. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:00 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Michał Myśliwiec.

Ad.2. Rada przyjęła jednomyślnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Michała Myśliwicę.

Ad.3. Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów.

Na skutek zgłoszonego konfliktu, jeden z członków Rady został jednomyślnie wyłączony z głosowania i udziału w pracach nad tematem objętym pkt 9 porządku obrad.

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych poinformował zebranych o odwołaniu przez Ministra Zdrowia Pani Barbary Wójcik-Klikiewicz ze składu Rady.

Ad.4.1. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-10/2014 „Sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.9”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

Sformułowanie uchwały oraz głosowanie w tej sprawie przełożono na później po przeprowadzeniu telekonferencji z ekspertem.

2. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-13/2014 „Lenalidomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 (Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem w dziedzinie hematologii w zakresie tematów objętych 4 pkt porządku obrad.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej stanowiskami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) Sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.9 - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Lenalidomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw.

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-11/2014 „Bewacyzumab w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-12/2014 „Rytuksymab w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C47.5”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-9/2014 „Cetuksymab w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C02.0”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-431-01-2014 „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C16; C17.8”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.9. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-431-2/2014 „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Kapecytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C64 (nowotwory złośliwe nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.10.1. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM-OT-441-199/2013 „Program szczepień ochronnych przeciw grypie dla osób z grupy szczególnego ryzyka w ramach Miejskiego Programu Promocji Zdrowia na rok 2014”.

Następnie projekt opinii przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

2. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM-OT-441-224/2013 „Szczepienia ochronne przeciwko grypie dla mieszkańców Częstochowy z grup szczególnego ryzyka na lata 2014-2018”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

3. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM-OT-441-20/2014 „Szczepienia profilaktyczne przeciwko grypie osób powyżej 60 roku życia”.

Następnie projekt opinii przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

4. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM-OT-441-37/2014 „Szczepienia ochronne przeciw grypie”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM-OT-441-42/2014 „Program zdrowotny w zakresie profilaktyki – szczepienie profilaktyczne osób po 65 roku życia, przeciwko grypie”.

Następnie projekt opinii przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z Raportu nr: AOTM-OT-441-45/2014 „Program profilaktyczny w zakresie szczepień przeciw grypie osób starszych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Na skutek dalszej dyskusji prowadzący posiedzenie Michał Myśliwiec zarządził reasumpcję głosowania w sprawie wydanych opinii na temat szczepień przeciw grypie.

Rada jednomyślnie postanowiła zamieścić w opiniach dodatkową uwagę o treści:

„Rada zwraca uwagę, że pomimo jednoznacznych stanowisk WHO oraz części ekspertów, dowody na korzyści wynikające ze szczepienia na grype, zarówno w ogólnej populacji osób dorosłych jak i osób po

65 roku życia nie są w pełni przekonujące (np. analizy Demicheli i wsp. Cochrane 2014; Jefferson i wsp. Cochrane 2010) i wymagają dalszych badań”.

Ad.11. Projekt opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leków wymienionych w załączniku do pisma Ministra Zdrowia nr MZ-PLA-460-13099-212/BRB/14 z dnia 13.03.2014 r., we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, przedstawił członek Rady, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

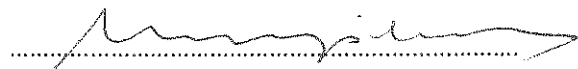
Ad.12. Projekt opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL – produkt leczniczy określony w piśmie MZ-PLA-460-20625-1/DJ/14 tj. Thromboreductin (anagrelidum) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa z towarzyszącą nadpłytkowością oporną na inne leczenie (kod ICD-10: D45, przedstawił członek Rady.

~~W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.~~

Ad.13. Przeprowadzono losowanie składu Zespołów na posiedzenia Rady w dniach 7 i 22 kwietnia 2014 r.

Ad.14. Prowadzący posiedzenie Michał Myśliwiec zakończył posiedzenie Rady o godzinie 13:26.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:



Michał Myśliwiec

Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 103/2014 z dnia 28 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C96.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C96.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono informacji, odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.9 (nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone).

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C96.9: nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Problem zdrowotny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny podania sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.9 - nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone. Kod ICD-10 C96 opisuje następującą grupę rozpoznań:

C96 - Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

C96.0 Choroba Letterera-Siwego

C96.1 Histiocytoza złośliwa

C96.2 Guzy złośliwe z komórek tłuszcznych

C96.3 Prawdziwy chłoniak histiocytarny

C96.7 Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

C96.9 Nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono jednoznacznie określonych wskazań opisanych kodem C96.9.



Opis wnioskowanej technologii medycznej

Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem takiego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.

Produkt leczniczy Rapamune (sirolimus) jest wskazany w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu Rapamune, w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres od 2 do 3 miesięcy. Rapamune można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji.

Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla sirolimusu: siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytrabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, idarubicyna, ifosfamid, kladrybina, merkaptopuryna, metotreksat, tioguanina, winkrystyna, winorelbina.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono dowodów dotyczących oceny skuteczności ani oceny bezpieczeństwa sirolimusu w przedmiotowym rozpoznaniu.

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego produktu leczniczego Rapamune wynika, że do bardzo często występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku można zaliczyć: zakażenia układu moczowego, trombocytopenię, niedokrwistość, hipokaliemię, hipofosfatemię, hipercholesterolemię, hiperglikemię, hipertrójglicydemię, ból głowy, torbiele limfatyczne, nadciśnienie, ból brzucha, biegunkę, zaparcie, nudności, trądzik, bóle stawów, obrzęki obwodowe, gorączkę, ból, zwiększoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną sirolimusu w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W związku z brakiem danych o skuteczności klinicznej sirolimusu, a co z tym idzie braku możliwości oszacowania dawkowania leku oraz długości trwania terapii, odstąpiono od oszacowania rocznych kosztów leczenia pacjentów. Przedstawiono wyłącznie dane dotyczące kosztów refundacji sirolimusu we wnioskowanym wskazaniu w latach 2012-2013, na podstawie danych dostarczonych przez NFZ i aktualnego obwieszczenia MZ. Sirolimus w przedmiotowym wskazaniu finansowany był do tej pory wyłącznie u jednego pacjenta w 2013 roku (brak danych o refundacji w 2012 roku). Wartość jednej udzielonej zgody na leczenie jednego pacjenta sirolimusem we wskazaniu C96.9 wynosiła 3182,81 zł; wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód to ████████, a więc wyliczana wartość jednej jednostki substancji czynnej ze zgód to ████████.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do stosowania sirolimusu we wnioskowanym rozpoznaniu.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu: Sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.9, AOTM-RK-431-10/2014, marzec, 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną sirolimus

Zakres wyłączenia jawności: dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich ważonych cen za mg produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej dla leków przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną sirolimus

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: przedsiębiorcy posiadający aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną sirolimus



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 104/2014 z dnia 28 marca 2014 r.
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10
D47.1. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach
świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Nie znaleziono przekonujących dowodów naukowych dokumentujących skuteczność działania lenalidomidu we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu D47.1. Warto podkreślić, że do chwili obecnej dąży się w międzynarodowej systematyce ICD-10 do sprecyzowania grupy wskazań przypisanych powyższemu kodowi. W odnalezionych publikacjach grupy pacjentów leczonych lenalidomidem są niejednorodne, także ze wskazaniami wykraczającymi formalnie poza kod D47.1. Leczenie jest prowadzone z reguły w terapii skojarzonej z prednizonem, a skuteczność takiej terapii nie jest wysoka wiążąc się jednocześnie ze znaczącymi i częstymi efektami niepożądanymi. Warto jest podkreślić, że w roku 2013 do płatnika publicznego wpłynął tylko 1 wniosek o refundację terapii lenalidomidem we wskazaniach objętych kodem D47.1. Nie otrzymano żadnych opinii ekspertów w tej sprawie, co jest wyrazem dodatkowego zdystansowania się do wnioskowanej technologii ze strony środowiska specjalistów. Stanowi to o praktycznej weryfikacji klinicznej zasadności stosowania tej technologii wobec dostępności akceptowanych komparatorów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie leku lenalidomid w rozpoznaniu określonym kodem D47.1 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

W korespondencji z dnia 10 stycznia 2014 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: D47.1. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.



Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach.

Problem zdrowotny

Nowotwory mieloproliferacyjne są klonalnymi rozrostami komórki macierzystej szpiku charakteryzującymi się proliferacją jednej lub kilku linii komórek – granulocytów, erytrocytów, megakariocytów lub mastocytów. Częstość występowania zespołów nieproliferacyjnych szacuje się na około 6-9/100 tys. Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne początkowo mają łagodny przebieg – zachowana hematopoeza, nadprodukcja określonej linii komórkowej, większa lub mniejsza tendencja do metaplastji szpikowej w śledzionie – po okresie kilku bądź kilkunastu lat dochodzi do nieefektywnej hematopoezy i pojawienia się form blastycznych w szpiku oraz we krwi obwodowej, co z reguły jest równoznaczne z transformacją do ostrej białaczki szpikowej. U podłoża większości chorób mieloproliferacyjnych leżą przyczyny molekularne, mianowicie powstanie genu fuzyjnego BCR-ABL lub FIP1L1-PDGFR, a także mutacja genu KIT lub JAK-2. Wyżej wymienione mutacje genowe powodują nadprodukcję białek o właściwościach kinaz tyrozynowych, odpowiedzialnych za proliferację określonych linii komórkowych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.

Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowym wskazaniu w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe: busulfanum, dacarbazinum, etoposidum, hydroxycarbamidum, interferon alfa, interferonum alfa-2a, interferonum alfa-2b.

Hydroksymocznik (hydroxycarbamidum) jest zarejestrowany w terapii przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu systematycznego baz danych, zidentyfikowano 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do raportu, spośród których: publikacja Tefferi 2006 przedstawiała wyniki dwóch badań II fazy dotyczących stosowania lenalidomidu w terapii mielofibrozy z towarzyszącą metaplastją szpiku, publikacja Quintas-Cardama 2009 przedstawia wyniki otwartego badania II fazy dotyczącego stosowania lenalidomidu w połączeniu z prednizonem w terapii mielofibrozy, a publikacja Holle 2010 raportuje wyniki badania retrospektywnego odnoszącego się do pacjentów leczonych talidomidem lub lenalidomidem w dwóch szpitalach w Nijmegen (Holandia).

Tefferi 2006

W publikacji Tefferi 2006, analizowano dane pochodzące z dwóch klinik (Mayo Clinic i M.D. Anderson Cancer Center).

Do badania w klinice Mayo Clinic zakwalifikowano 27 pacjentów, z pośród których 25 (93%) było wcześniej leczonych (w tym 8 (30%) talidomidem). Poziom hemoglobiny u wszystkich pacjentów wynosił co najmniej 100 g/l, w tym u 21 pacjentów którzy byli zależni od transfuzji. Nieprawidłowości

cytogenetyczne (JAK2 V617F) wykryto u 13 (48%) pacjentów. Wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie lenalidomidem w dawce 10 mg/dzień.

Mediana okresu obserwacji po zakończeniu terapii wyniosła 19 miesięcy (zakres 6-20 miesięcy). W sumie, 10/27 (37%) pacjentów odpowiedziało na leczenie w odniesieniu do anemii lub splenomegalii. Spośród nich, u 4 pacjentów z tej grupy zaobserwowano normalizację poziomu hemoglobiny, a dwóch pacjentów stało się niezależnymi od transfuzji. Pozostałych 4 pacjentów wykazało nieznaczną odpowiedź w redukcji splenomegalii, bez poprawy w poziomie hemoglobiny, która utrzymywała się od 1 do 3 miesięcy. Remisja u dwóch pacjentów z nieznaczną anemią, utrzymywała się przez co najmniej 6 miesięcy.

Spośród pacjentów biorących udział w badaniu, 8 zmarło - wszyscy po zaprzestaniu terapii, a większość zgonów wiązała się z progresją choroby. Dwóch pacjentów zmarło w wyniku rozwoju ostrej białaczki, około 14 i 60 tygodni po zakończeniu udziału w badaniu; 4 pacjentów zmarło w wyniku progresji choroby nie związanej z transformacją do białaczki, odpowiednio około 3, 4, 24 i 36 tygodnia po zakończeniu udziału w badaniu. Jeden pacjent zmarł z powodu zastoinowej niewydolności krążenia i niewydolności nerek po około 3 tygodniach od zaprzestania przyjmowania leku. U jednego pacjenta przyczyną zgonu była sepsa i niewydolność nerek - zgon nastąpił po 24 tygodniach od zaprzestania terapii.

W badaniu przeprowadzonym w M.D. Anderson Cancer Center wzięło udział 41 pacjentów, spośród których 36 (88%) było wcześniej leczonych, a 13 (32%) pacjentów było poddanych terapii talidomidem. Do badania włączono pacjentów z poziomem hemoglobiny wyższym, niż 100 g/l, o ile zaobserwowano u nich objawy splenomegalii lub trombocytopenii. Jednocześnie, poziom hemoglobiny niższy <100 g/l stwierdzono u 19 pacjentów (46%) spośród 41 pacjentów włączonych do badania, w tym 13 (32%), którzy byli zależni od transfuzji krwi w momencie kwalifikacji do badania. Kryteria włączenia obejmowały również liczbę płytek krwi wynoszącą co najmniej $30 \times 10^9/l$. Nieprawidłowości cytogenetyczne stwierdzono u 17 (42%) pacjentów. Mutację JAK2 V617F stwierdzono u 18 (51%) pacjentów spośród 35 przebadanych.

Mediana okresu obserwacji po zakończeniu terapii wyniosła 5 miesięcy (zakres 1-14 miesięcy). W sumie, do momentu zebrania danych, 21 (51%) pacjentów było dalej poddanych terapii. U 10 (24%) pacjentów zaobserwowano odpowiedź na leczenie w odniesieniu do: anemii (n = 2), splenomegalii (n = 6) lub obu (n = 2). U 4 (21%) spośród 19 pacjentów z wyjściowym poziomem hemoglobiny niższym niż 100 g/l (w tym 1 zależny od transfuzji) stwierdzono znaczną odpowiedź, potwierdzoną normalizacją poziomu hemoglobiny. Spośród nich, 3 pacjentów było negatywnych dla mutacji JAK2 V617F. U całej czwórki pacjentów, mielofibroza z towarzyszącą metaplastją szpiku rozwinęła się de novo, bez historii czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Powiększenie śledziony oceniane palpacyjnie stwierdzono u 2 z 4 pacjentów przed rozpoczęciem terapii. W wyniku leczenia, u jednego pacjenta śledziona przestała być wyczuwalna, a u drugiego pacjenta w wyniku leczenia uległa zmniejszeniu z 10 do 2 centymetrów.

Tylko u 1 z 4 pacjentów u których zaobserwowano znaczącą poprawę, stwierdzono nieprawidłowości cytogenetyczne w momencie kwalifikacji do badania (trisomia 9), na którą nie mało wpływu leczenie. Spośród 4 pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryterium anemii, 3 pozostało w remisji przez okres od 6 do 36 tygodni aktywnego leczenia. U jednego pacjenta nastąpił nawrót choroby.

Spośród 8 pacjentów u których zaobserwowano odpowiedź śledziony, 6 nie kwalifikowało się do odpowiedzi anemii z uwagi na wyjściowy poziom hemoglobiny przekraczający 100 g/l lub brak towarzyszącej odpowiedzi w anemii. Spośród tych 6 pacjentów, u 2 nastąpił nawrót choroby w trakcie terapii. Odpowiedź płytek obserwowano u 6 z 12 pacjentów z trombocytopenią, z medianą wzrostu liczby płytek równą $60 \times 10^9/l$ w stosunku do wartości wyjściowych. Spośród pacjentów z mutacją JAK2 V617F, 4/6 pacjentów odpowiedziało na leczenie.

Quintas-Cardama 2009

Prospektywne, jednośrodkowe badanie otwarte II fazy, oceniające skuteczność lenalidomidu i prednizonu w terapii pierwotnej mielofibrozy. Wyjściową dawkę lenalidomidu ustalono na 10 mg/dzień w przypadku liczby płytek niższej niż $100 \times 10^9/l$, w pozostałych przypadkach dawka początkowa wyniosła 5 mg/dzień.

Terapię stosowano w cyklach 28 dniowych, w ramach których lenalidomid podawano przez 21 dni oraz stosowano 7 dniową przerwę. Terapię lenalidomidem prowadzono przez co najmniej 6 miesięcy, chyba że wystąpiła znacząca toksyczność.

Prednizon podawano w dawce 30 mg/dzień w pierwszym cyklu, 15 mg/dzień podczas drugiego cyklu i 15 mg co drugi dzień podczas trzeciego cyklu. W dalszych cyklach nie podawano prednizonu. Dawkowanie lenalidomidu mogło być modyfikowane – dawkę redukowano w przypadku działań niepożądanych, bądź zwiększano u pacjentów z chorobą proliferacyjną, której nie udało się kontrolować po wstępnym cyklu leczenia.

W badaniu uczestniczyło 40 pacjentów (23 mężczyzn). Mediana czasu obserwacji wyniosła 22 miesiące (zakres, 6 – 27 miesięcy). Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 12 (30%) pacjentów. W sumie, odpowiedź na leczenie w 4 i 12 miesiącu badania wyniosła odpowiednio 23% i 30%. Odpowiedź na leczenia zaobserwowano zarówno dla pacjentów, którzy byli wcześniej poddani terapii (n = 7), jak i u pacjentów nie leczonych (n = 5). Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 12 tygodni (zakres, 2 – 32 tygodni). Żaden z pacjentów uzyskał pełnej odpowiedzi ocenianej kryteriami IWG, które definiują pełną odpowiedź, jako całkowite ustąpienie zwłóknienia szpiku kostnego. Jednakże, trzech pacjentów (7,5%; wszyscy negatywni dla JAK2 V617F), spełnili kryteria dla pełnej odpowiedzi z wyłączeniem histologicznej remisji zwłóknienia szpiku kostnego i zostali zakwalifikowani jako pacjenci z częściową remisją, która utrzymała się przez medianę czasu wynoszącą 18 miesięcy (zakres, 6 do 21 miesięcy). Jeden pacjent u którego stwierdzono częściową remisję, uzyskał ją pomimo wcześniejszego niepowodzenia terapii talidomidem w skojarzeniu z prednizonem. Dodatkowo, 9 pacjentów (22,5%; ośmiu JAK2 V617F pozytywnych, jeden JAK2 V617F negatywny) uzyskało poprawę kliniczną, która utrzymała się przez medianę czas 18 miesięcy (zakres, 3,5 do >24 miesięcy). Znaczącą odpowiedź ocenianą zmianą poziomu hemoglobiny uzyskano u 7 spośród 23 pacjentów u których poziom hemoglobiny przed rozpoczęciem badania był niższy niż 10 g/dl lub którzy byli zależni od transfuzji (30%, trzech z częściową remisją i 4 z poprawą kliniczną). Odpowiedź na leczenie stwierdzono również u 10 z 24 pacjentów (42%; 2 z częściową remisją, 8 z poprawą kliniczną) z splenomegalią wyczuwalną w badaniu palpacyjnym co najmniej 5 cm poniżej lewego brzegu żebrowego. Odpowiedź na leczenie obserwowano zarówno u pacjentów z (8 z odpowiedzią kliniczną) i bez (3 z częściową remisją, 1 z poprawą kliniczną) mutacji JAK2 V617F. Żaden z pacjentów u których przed rozpoczęciem terapii stwierdzono neutropenię (n = 2) lub trombocytopenię (n = 6) nie osiągnęło poprawy klinicznej. Dwóch pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, utraciło odpowiedź po 6 i 9 miesiącach badania. Na chwilę prezentacji wyników, 10 pacjentów pozostało przy terapii lenalidomidem, a żaden z pacjentów nie zmarł.

Holle 2010

Badanie retrospektywne w oparciu o dane pacjentów leczonych talidomidem lub lenalidomidem w dwóch szpitalach w Nijmegen (Holandia). Pierwszy pacjent został poddany terapii w lutym 2004, a ostatnia ocena kontrolna miała miejsce w lutym 2009 roku. U pacjentów zakwalifikowanych do tej analizy zdiagnozowano przewlekłą idiopatyczną mielofibrozę, zarówno pierwotną, jak i wtórną do czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.

Wskazaniem do terapii była mielofibroza i cytopenia, a w wielu przypadkach anemia. Wstępnie 14/15 pacjentów było poddanych terapii talidomidem, jednak z uwagi na toksyczność lub brak odpowiedzi na leczenie, 6/14 pacjentom zmieniono terapię na lenalidomid, a jeden pacjent rozpoczął terapię od przyjmowania lenalidomidu.

Znaczącą odpowiedź zdefiniowano jako normalizację parametrów krwi, a dla pacjentów zależnych od transfuzji, dodatkowo uniezależnienie od przetoczeń krwi. W przypadku wzrostu liczby krwinek we krwi lub spadku wielkości śledziona przy braku normalizacji, odpowiedź definiowano jako ograniczoną.

Siedmiu pacjentów przyjmowało lenalidomid, spośród których 6/7 było wcześniej poddanych terapii talidomidem. Początkowa dawka lenalidomidu wyniosła 10 mg/dzień u 5 pacjentów; 15 mg u jednego pacjenta i 25 mg u pozostałego pacjenta. U jednego pacjenta przyjmującego lenalidomid w dawce 10 mg, terapia musiała zostać przerwana po 3 tygodniach z powodu pancytopenii, a u drugiego, po 3 miesiącach z powodu biegunki, mimo że obniżono dawkowanie.

U 2/7 pacjentów przerwano terapię lenalidomidem z powodu efektów niepożądanych. U 4/7 pacjentów terapia okazała się skuteczna (znacząca odpowiedź na leczenie), z czego u jednego pacjenta dopiero po włączeniu do terapii prednizonu.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstsze działania niepożądane 3. i 4. stopnia związane ze stosowaniem lenalidomidu obejmowały neutropenię, zmęczenie, trombocytopenię, świąd, anemię, duszności oraz wysypkę. Spośród pacjentów analizowanych w ramach włączonych do badań, efekty niepożądane odpowiadały za przerwanie terapii u 13/82 pacjentów. Zanotowano 8 zgonów, jednak żaden z nich nie był związany ze terapią lenalidomidem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analiza wykazała, iż zastosowanie lenalidomidu będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden dzień chemioterapii średnio o █████ PLN (44,03 PLN – █████ PLN) zarówno z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania produktu leczniczego: lenalidomid w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Przygotowano także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ.

Wartość refundacji dla produktu leczniczego (Revlimid) lenalidomid w wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 wyniosła w roku 2013 ponad 55 tys. PLN.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania lenalidomidu w porównaniu z dotychczas stosowanym schematem leczenia opartym o hydroksykarbamid, finansowanie lenalidomidu ze środków publicznych będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rządu 55,5 tys. PLN (13,8 tys. PLN – █████ PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania lenalidomidu w terapii przewlekłej choroby układu wytwórczego szpiku. Dwie spośród nich, rekomendują stosowanie lenalidomidu w terapii anemii w przebiegu pierwotnej mielofibrozy w przypadku obecności delecji del(5)(q31). Jedne wytyczne rekomendują stosowanie lenalidomidu w pierwszej linii leczenia splenomegalii w przebiegu mielofibrozy w przypadku stwierdzenia anemii z liczbą płytek krwi $>100 \times 10^9/l$.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Lenalidomid, w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 (Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku), AOTM-RK-431-13/2014, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 105/2014 z dnia 28 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10
C71 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach
świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C71 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Brak jest przekonujących dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność bewacyzumabu w omawianym wskazaniu. Ponadto istnieją badania RCT dotyczące subpopulacji z glejakiem, w których nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w medianie czasu przeżycia, w porównaniu z placebo.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C71, nowotwory złośliwe mózgu.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zwyczajowo przyjęto podział nowotworów OUN na nowotwory wewnątrzczaszkowe (90% nowotworów OUN) oraz nowotwory zlokalizowane w kanale kręgowym. Guzy mózgu należą do guzów wewnątrzczaszkowych. Pierwotne guzy mózgu stanowią niejednorodną grupę nowotworów.

Ponad 40% pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych to glejaki, które stanowią jednocześnie 70–80% pierwotnych nowotworów złośliwych OUN. W miarę upowszechnienia obrazowej diagnostyki coraz częściej rozpoznaje się oponiaki, które w niektórych krajach są najczęstszym nowotworem pierwotnym OUN (ok. 30%). Nowotwory pochodzenia neuroepitelialnego występują nieznacznie częściej u mężczyzn, a oponiaki są około 2-krotnie częściej rozpoznawane u kobiet. Zapadalność na złośliwe glejaki i oponiaki wzrasta z wiekiem. Rdzeniaki płodowe i inne prymitywne nowotwory neuroektodermalne (PNET, primitive neuroectodermal tumours), gwiaździaki włosowatokomórkowe oraz wyściółczaki występują głównie u dzieci i młodzieży. Przerzuty innych nowotworów stwierdza się ponad 2-krotnie częściej niż nowotwory pierwotne OUN.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Bewacyzumab (Avastin) neutralizuje aktywność czynnika wzrostu naczyń śródbłonna (VEGF), przez co zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie i hamuje jego wzrost.



Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla bewacyzumabu: Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Thiotepa, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną bewacyzumabu w populacji zgodnej z wnioskowaną. Do przeglądu włączono badanie II fazy, Moller 2012, oceniające skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z irinotekaniem w populacji pacjentów z nowotworami mózgu.

Odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa) została osiągnięta u 25% pacjentów z diagnozą glioblastoma, u 59% pacjentów uzyskano stabilizację choroby. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 5,2 miesiąca. W grupie pacjentów z diagnozą glioma III stopnia złośliwości wg kryteriów WHO odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 21% pacjentów a stabilizację choroby u 45% pacjentów. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 3,7 miesiąca. Nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów z glioma II stopnia złośliwości wg kryteriów WHO.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono wysokiej jakości dowody (2 badania randomizowane) oceniające skuteczność stosowania bewacyzumabu w subpopulacji pacjentów z glejakiem, stanowiących populację węższą od populacji wnioskowanej.

Do przeglądu systematycznego analizy klinicznej włączono dwa badania RCT (AVAglio i RTOG) oraz przegląd systematyczny Weller 2013, które oceniały skuteczność bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z glioblastoma. Wyników badań randomizowanych nie poddano syntezie ilościowej ze względu na różnice w kryteriach włączenia populacji do każdego z badań oraz różnice w schemacie leczenia.

W badaniu AVAglio uzyskano istotną statystycznie różnicę wyniku w medianie czasu wolnego od progresji na korzyść bewacyzumabu. Nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy wyników w odniesieniu do drugiego pierwszorzędowego punktu końcowego jakim była mediana przeżycia całkowitego. W badaniu RTOG nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy dla żadnego z pierwszorzędowych punktów końcowych (PFS, OS).

Wyniki wskazujące na różnice w czasie do progresji i oceniany za pomocą korelacji z odpowiedzią radiologiczną, czyli ocena wpływu leczenia na chorobę nowotworową dokonana w oparciu o pomiary wielkości guza wykonane w obrazowaniu radiologicznym, mają poważne ograniczenia metodologiczne:

- guzy złośliwe naciekają sąsiednie struktury mózgu, często mają nieregularny kształt i zatarte granice, ponadto często towarzyszy im obrzęk mózgu. Sprawia to, że niekiedy trudno jest dokładnie zmierzyć wielkość guza nawet przy stosowaniu środków kontrastowych.
- stosowanie kortykosteroidów, toczący się proces zapalny, drgawki, niedokrwienie, a także zabieg chirurgiczny czy radioterapia może prowadzić do zmniejszenia szczelności naczyń krwionośnych guza, a w konsekwencji wynacznienia stosowanego w obrazowaniu kontrastu i uzyskania niezgodnego z rzeczywistym rozmiaru guza. Ponadto, na pobór i dystrybucję kontrastu w organizmie może mieć wpływ stosowanie różnych technik radiologicznych, co również może zaważać na ocenie wymiarów zmiany nowotworowej.
- nie jest jasne, czy we wszystkich włączonych do analizy badaniach uwzględniano zjawisko pseudoprogresji, czyli obserwowanego po zastosowaniu niektórych interwencji wzrostu wzmocnienia po zastosowaniu kontrastu (w tym obrzęk z lub bez towarzyszących objawów neurologicznych). Pseudoprogresję wykazuje do 30% pacjentów z nowo zdiagnozowanymi glejakami złośliwymi po zakończeniu terapii temozolomidem. Może ona także wystąpić po zastosowaniu biodegradowalnych polimerów zawierających środki chemioterapeutyczne, immunoterapii, terapii genowej, radioterapii, a także zabiegu chirurgicznego. W przypadku tych dwóch ostatnich interwencji donosi się, że pseudoprogresja może występować do 12 tygodni po

ich zakończeniu. Nie są poznane dokładne jej przyczyny, być może wynika ona z toczącego się procesu zapalnego wokół uszkodzonej leczeniem tkanki (wzrost ukrwienia, zmniejszona szczelność naczyń krwionośnych). Brak jest na dzień dzisiejszy oznaczeń jednoznacznie odróżniających pseudoprogresję od rzeczywistej progresji. W takiej sytuacji progresja może być wiarygodnie stwierdzana jedynie w przypadku zaobserwowania nowej zmiany nowotworowej w innej lokalizacji niż guz pierwotny, potwierdzenia w badaniach histopatologicznych lub powiększenia ocenianego guza w kolejnych badaniach obrazowych.

Zauważyć należy, że stwierdzenie fałszywej progresji może prowadzić do przedwczesnego zakończenia skutecznej terapii adjuwantowej osób cierpiących na guzy mózgu. Z kolei włączanie do badań klinicznych pacjentów z pseudoprogresją może prowadzić do uzyskania fałszywych wyników, w tym wysokiego odsetka odpowiedzi objektywnych i PFS. W ocenianych w niniejszej analizie badaniach w kilku przypadkach oprócz bewacyzumabu stosowano równocześnie inne interwencje, m.in. temozolomid, irinotekan czy radioterapię. W niektórych badaniach kryteria włączenia dopuszczały rekrutację pacjentów w okresie czasu krótszym niż 12 tygodni po zabiegu chirurgicznym czy radioterapii.

- leczenie antyangiogenne może wiązać się ze zjawiskiem odwrotnym do pseudoprogresji, a mianowicie – pseudoregresją. W obrazowaniu z zastosowaniem kontrastu widoczne są niekiedy oznaki regresji, co wynika z normalizacji unaczynienia guza/działania antyangiogennej zastosowanej terapii, a nie jej właściwości przeciwnowotworowych (rozumianych jako zmniejszenie masy guza). Leczenie antyangiogenne może zatem bardziej wpływać na zmiany nowotworowe wzmocnione po podaniu kontrastu (szczególnie w krótkim czasie – do kilku dni – po podaniu leku) niż na zmiany nie ulegające wzmocnieniu. Te drugie mogą zwiększać się w czasie terapii i jest to widoczne w obrazowaniu przy użyciu FLAIR lub T2.
- uwzględniając obecnie znany mechanizm działania bewacyzumabu nie jest jasne, czy w obrazowaniu radiologicznym z zastosowaniem kontrastu zaobserwowane zmiany w wielkości guza są wynikiem antyangiogennej działalności tej substancji czy stabilizującym wpływem na barierę krew-mózg, prowadzącym do zmniejszenia obrzęku mózgu. Możliwe jest, że bewacyzumab poprzez zmniejszenie przepuszczalności naczyń ma wpływ na poprawę funkcjonowania bariery krew-mózg bez bezpośredniego efektu przeciwnowotworowego

W związku z ograniczeniami analizy klinicznej dotyczącymi trudności oznaczania wielkości guzów mózgowych metodami obrazowymi oraz brakiem korelacji w przedstawionych badaniach pomiędzy czasem wolnym od progresji oraz przeżyciem całkowitym pacjentów zdecydowano, iż wykazanie istotnej statystycznie różnicy wyników jedynie w przypadku punktu końcowego, jakim jest czas wolny od progresji (zależnym od metod obrazowych), przy braku potwierdzenia tegoż wyniku wynikiem przeżycia całkowitego, nie może stanowić o wyższej skuteczności bewacyzumabu w porównaniu z placebo.

Do najcięższych działań niepożądanych należały: perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, tętnicza zakrzepica zatorowa.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną bewacyzumabu w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania bewacyzumabu dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Korzyści zdrowotne dla populacji pacjentów z nowotworami złośliwymi mózgu przedstawiono na podstawie badania Moller 2012, które obejmowało populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem. Mediana przeżycia całkowitego zależnie od ocenianej subpopulacji wahała się od 4,1 do 7,9 miesięcy a sześciomiesięczny czas wolny od progresji uzyskało 25-30% pacjentów.

W ramach analizy kosztów zestawiono oszacowane koszty leków przypadające na 1 cykl chemioterapii (6 tygodni) dla możliwych schematów podawania bewacyzumabu oraz koszty stosowania temozolomidu, który stanowi terapię rekomendowaną we wnioskowanym wskazaniu. Koszty temozolomidu oszacowano na ok 8 tys. PLN, a koszty bewacyzumabu wahały się od ok 17 tys. PLN do ponad 25 tys. PLN

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono wysokiej jakości dowody (2 badania randomizowane) oceniające skuteczność stosowania bewacyzumabu w subpopulacji pacjentów z glejakiem, stanowiących populację węższą od populacji wnioskowanej. W związku z powyższym zdecydowano się przygotować analizę minimalizacji kosztów dla subpopulacji pacjentów z glioblastoma.

W żadnym ze scenariuszy i wariantów analizy minimalizacji kosztów chemioterapia glioblastoma w oparciu o schematy leczenia z udziałem bewacyzumabu nie wykazała przewagi opłacalności nad aktualnie refundowaną i rekomendowaną terapią temozolomidem. Analiza główna wykazała iż zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z temozolomidem będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden cykl chemioterapii średnio o 17 010,00 PLN (8 505,00 PLN – 43 715,70 PLN) zarówno z perspektywy wspólnej płatników jak i z perspektywy płatnika publicznego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Przygotowano także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania bewacyzumabu w ramach chemioterapii opartej o schemat bewacyzumab + temozolomid w porównaniu z dotychczas stosowanym schematem leczenia opartym o temozolomid, finansowanie bewacyzumabu ze środków publicznych będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 68 tys. PLN (8,5 tys. PLN – 3,6 mld PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych, w tym jedne polskie, dotyczących chemioterapii nowotworów złośliwych mózgu. Oprócz rekomendacji polskich, które zostały wydane w 2013 roku, wszystkie pochodzą z roku 2011 lub wcześniejszych lat, a zatem nie obejmują wielu opublikowanych po tym okresie badań klinicznych. Bewacyzumab rekomendowany jest w dalszych liniach leczenia, głównie jako metoda eksperymentalna o nieudowodnionej skuteczności.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Bewacyzumab, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71 Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-RK-431-11/2014, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 106/2014 z dnia 28 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C47.5
realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia
chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C47.5 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych, nie odnaleziono informacji odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C47.5 (nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego, nerwy obwodowe miednicy).

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C47.5 (nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego, nerwy obwodowe miednicy) finansowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Problem zdrowotny

Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (układ nerwowy zarządzający organami wewnętrznymi oraz przemianą materii) stanowią różnorodną grupę chorób nowotworowych powstających z komórek tworzących nerwy i zwoje nerwowe (skupiska komórek nerwowych), a także osłonki nerwów obwodowych. Ze względu na wielokierunkowe możliwości przekształcania się płodowych komórek struktur nerwowych nowotwory te odznaczają się złożonym obrazem mikroskopowym. Poszczególne struktury obwodowego i autonomicznego układu nerwowego stanowią punkt wyjścia następujących nowotworów:

- nerwy i osłonki nerwów obwodowych – złośliwy nowotwór wywodzący się z osłonek nerwów obwodowych (ze skrótu angielskiej nazwy zwyczajowo określany MPNST),
- zwoje nerwowe współczulne i przywspółczulne (nerwy współczulne w dużym uproszczeniu odpowiedzialne są za przygotowanie organizmu do walki lub ucieczki, a przywspółczulne za odpoczynek organizmu oraz poprawę trawienia):
- zlokalizowane w rdzeniu nadnerczy – guz chromochłonny,



- położone poza nadnerczami – nerwiak przyzwojowy, inaczej przyzwojak,
- zwoje nerwowe współczulne – nerwiak zarodkowy współczulny,
- zwoje i włókna układu nerwowego autonomicznego przewodu pokarmowego i jamy brzusznej – guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego (ze skrótu angielskiej nazwy zwyczajowo określane GIST).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla rytuksymabu: cisplatyna, cyklofosamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, idarubicyna, ifosfamid, irinotekan, izotreonina, karboplatyna, tiotepa, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Na drodze przeglądu systematycznego nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności rytuksymabu w leczeniu nowotworów złośliwych nerwów obwodowych zlokalizowanych w obrębie miednicy.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wielogniskową.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność kliniczną rytuksymabu w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowym wskazaniem rytuksymab stosowany jest sporadycznie, prawdopodobnie wyłącznie w dalszych liniach leczenia.

W związku z brakiem danych o skuteczności klinicznej rytuksymabu, a co z tym idzie braku możliwości oszacowania dawkowania leku oraz długości trwania terapii odstąpiono od oszacowania rocznych kosztów leczenia pacjentów. Przedstawiono wyłącznie dane dotyczące kosztów refundacji rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu w latach 2012-2013, na podstawie danych dostarczonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Rytuksymab w przedmiotowym wskazaniu finansowany był do tej pory wyłącznie u jednego pacjenta w 2013 roku (brak danych o refundacji w 2012 roku) w wysokości 4 233,89 PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono jakiegokolwiek rekomendacji odnoszącej się do stosowania rytuksymabu w nowotworach nerwów obwodowych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Rytuksymab, W rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C47.5 Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-RK-431-12/2014, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 107/2014 z dnia 28 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie cetuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C02.0. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie cetuksymabu w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy grzbietowej części języka, zakwalifikowanego do kodu ICD-10 C02.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej - do czasu rozszerzenia programu „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie”, o wymienione powyżej wskazanie.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego cetuksymab, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.

Uzasadnienie

Skuteczność cetuksymabu w połączeniu z radioterapią w leczeniu zaawansowanych miejscowo postaci raka głowy i szyi (do których zalicza się także nowotwór złośliwy grzbietowej części języka) udowodniono w randomizowanych badaniach klinicznych.

Stosowanie cetuksymabu w powyższych wskazaniach, w szczególności u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny, rekomendowane jest przez liczne towarzystwa naukowe (NCCN, PUO, PTOK, ESMO, FESEO, CCO, SIGN).

NICE wskazuje na stosowanie cetuksymabu w połączeniu z radioterapią jako opcję terapeutyczną dla pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, jeśli uzyskają oni co najmniej 90 punktów w skali Karnofsky’ego, u których chemioterapia oparta na pochodnych platyny jest przeciwwskazana.

Polscy eksperci opowiadają się za stosowaniem i finansowaniem ze środków publicznych cetuksymabu u chorych z nowotworami głowy i szyi obciążonych wywiadem chorób wątroby, nerek czy niedosłuchem, dla których stosowanie cisplatyny może okazać się zbyt toksyczne.



Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego cetuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C02.0 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Powyższy kod ICD-10 odpowiada rozpoznaniu: nowotwór złośliwy powierzchni grzbietowej języka.

Problem zdrowotny

Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu: C02.0 należy do grupy nowotworów głowy i szyi. Ta grupa nowotworów wiąże się z podobnymi problemami diagnostycznymi i terapeutycznymi. Nowotworom narządów głowy i szyi często towarzyszą poważne dolegliwości utrudniające podstawowe czynności życiowe (oddychanie, odżywianie i mowę), a niekiedy mogą upośledzać wzrok, słuch, węch, smak i inne funkcje układu nerwowego.

Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych, w tym 7,3% wśród mężczyzn i 1% wśród kobiet. Do głównych czynników ryzyka płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi zalicza się palenie papierosów ponieważ ekspozycja na zawarte w dymie tytoniowym karcynogeny przyczynia się do rozwoju zarówno stanów przedrakowych jak i raków. Do innych czynników zalicza się nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, zła higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych (np. źle dopasowane protezy stomatologiczne). W powstawaniu niektórych raków narządów głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać wirusy. Wirus Epsteina–Barr wydaje się odgrywać rolę w etiopatogenezie raka nosogardła, natomiast wirus HPV w brodawczakowatej postaci raka płaskonabłonkowego.

Nowotwory głowy i szyi rozwijają się na podłożu stanów przedrakowych. Stany przedrakowe objawiają się jako zmiany w obrębie błony śluzowej o charakterze białawych nalotów, białawo-szarych plam, rogowacenia lub nadmiernego rogowacenia. W zmianach przedrakowych dochodzi do zaburzenia dojrzewania komórek nabłonka, czyli dysplazji. Do typowych zmian przedrakowych w jamie ustnej należą leukoplakia, erytroplakia i lichen planus. Nowotworom nabłonkowym narządów głowy i szyi często towarzyszą zaburzenia molekularne między innymi nadekspresja i mutacje receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, epidermal growth factor receptor).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi EGFR. Cetuksymab hamuje proliferację oraz powoduje apoptozę komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR. Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie wszystkich czynności receptora wymienionych powyżej. Wiązanie endogennych ligandów EGFR powoduje internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Dodatkowo cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR. badaniach in vitro cetuksymab hamuje ekspresję czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i powoduje zmniejszenie unaczynienia i przerzutowania nowotworu.

Alternatywne technologie medyczne

Do podstawowych alternatyw w leczeniu nowotworów głowy i szyi ogółem należą chirurgia, radioterapia i chemioradioterapia z wykorzystaniem innych leków niż cetuksymab. Chirurgia i radioterapia są skuteczne we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania nowotworu (I i II, tzn. T1–2, N0) i w tej grupie często stosuje się je jako metody samodzielne. W nowotworach bardziej zaawansowanych, z wyjątkiem raka głośni, wyniki leczenia z udziałem radioterapii i/lub chirurgii są znacznie gorsze. Radioterapia jest podstawową metodą leczenia miejscowo zaawansowanych postaci nowotworów płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi. Może być stosowana jako jedyna

forma terapii we wczesnych stopniach zaawansowania wybranych lokalizacji raka, takich jak krtień i wszystkie części gardła. W wybranych przypadkach możliwe jest stosowanie radioterapii śródtkankowej (brachyterapii). Chirurgię jako wyłączną metodę stosuje się w rakach o niskim stopniu zaawansowania (T1N0), rzadziej T2N0 zlokalizowanych w jamie ustnej, wardze dolnej oraz, alternatywnie z radioterapią, w krtani. Chirurgia pozostaje metodą pierwotnego leczenia z wyboru w przypadku raków gruczołów ślinowych, zatok obocznych nosa (niezależnie od stopnia zaawansowania), a także zaawansowanych nowotworów jamy ustnej. Leczenie operacyjne jest również celowe u części chorych na zaawansowane raki ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani (jeśli nie ma możliwości zachowawczego leczenia oszczędzającego narząd). W niektórych lokalizacjach nowotworu (np. większość raków jamy ustnej, praktycznie wszystkie przypadki raka zatok obocznych), pomimo wczesnego zaawansowania, chirurgię powinno się jednak uzupełnić radioterapią. Chemioradioterapia jest postępowaniem z wyboru w III i IV stopniu zaawansowania nowotworów głowy i szyi, w przypadkach niekwalifikujących się do resekcji. Można ją również stosować jako metodę leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła. Chemioradioterapię stosuje się jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego przy istnieniu niekorzystnych patomorfologicznych czynników rokowniczych. Do chemioradioterapii można wykorzystać protokoły z cisplatyną, 5-fluorouracylem, docetakselem, paklitakselem. W praktyce klinicznej podczas leczenia zaawansowanych nowotworów głowy i szyi stosuje się radioterapię, chemioterapię z wykorzystaniem cisplatyny, radioterapię w połączeniu z cisplatyną z następową terapią cisplatyną i 5-fluorouracylem lub karbaplatyną i 5-fluorouracylem. Dodatkowo w nawracających, nieresekcyjnych lub przerzutowych zmianach można stosować karboplatynę z cetuksymabem, gemcitabinę z winorelbiną (w nowotworach nosogardła) lub kapekitabine lub winorelbinę. W leczeniu wykorzystuje się także kombinacje 5-fluorouracylu z hydroksymocznikiem, cisplatyny z paklitakselem, karboplatyny paklitakselem. W terapii indukcyjnej przed radioterapią lub w chemioterapii sekwencyjnej stosuje się kombinacje docetakselu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, paklitaksel z cisplatyną i wlewami z 5-fluorouracylu. Rutynowo radioterapia jest kojarzona z podawaniem cisplatyny. To właśnie chemioradioterapia z wykorzystaniem innych leków niż cetuksymab jest najbardziej adekwatną alternatywną metodą leczenia dla cetuksymabu ze względu na podobną populację chorych z chorobą w podobnym stopniu zaawansowania.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Cetuksymab znajduje wykorzystanie w leczeniu zaawansowanych miejscowo, przerzutowych i nawrotowych postaci raka płaskonabłonkowego głowy i szyi zazwyczaj w połączeniu z radioterapią lub jak części bardziej złożonego leczenia chemioradioterapeutycznego z wykorzystaniem innych leków. W badaniu Vermorkena, do którego włączani byli pacjenci z nawrotem lub przerzutową postacią raka płaskonabłonkowego głowy i szyi wykazano, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny istotnie poprawia medianę przeżycia oraz wydłuża okres wolny od progresji choroby. W randomizowanym badaniu fazy III przeprowadzonym przez Bonnara i wsp. wykazano, że cetuksymab w połączeniu z radioterapią przedłużał życie i wydłużał okres miejscowej kontroli u pacjentów z zaawansowaną postacią raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (stadium III lub IV). W przypadku pacjentów o dobrych rokowaniach, ze względu na stadium nowotworu, stan sprawności w skali Karnofsky (KPS) i wiek, korzyści z dodania cetuksymabu do radioterapii były wyraźniejsze. W kolejnym badaniu uwzględnionym w przeglądzie Schmitz i wsp. nie obserwowano różnic pomiędzy pacjentami z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi w stadium III/IV którzy otrzymywali radioterapię oraz cisplatynę z lub bez cetuksymabu. Analizowano między innymi długość przeżycia bez progresji choroby i całkowite przeżycie. Burtness i wsp. wykazali, że choć dodanie cetuksymabu do cisplatyny wiązało się z wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi w stadium nieuleczalnym to nie obserwowano różnic względem długości przeżycia bez progresji choroby i całkowitego przeżycia.

Przegląd Vermorkena i wsp. stanowi analizę 3 prospektywnych badań fazy II z cetuksymabem u pacjentów z nawrotem lub postacią przerzutową raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, u których wystąpiła progresja choroby na chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Dane te zostały porównane z retrospektywną analizą różnych schematów leczenia w podobnej grupie chorych. Odsetek odpowiedzi na leczenie wahał się od 10 do 13%, odsetek pacjentów u których uzyskano

kontrolę nad chorobą wyniósł 46-56%, mediana przeżycia wahała się od 5,2 do 6,1 miesiąca w schematach zawierających cetuksymab.

Według charakterystyki produktu leczniczego do najczęstszych działań niepożądanych cetuksymabu należą hipomagnezemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, reakcje skórne, łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego; zapalenie błon śluzowych, odwodnienie, w szczególności wtórne po biegunce lub zapaleniu błony śluzowej, hipokalcemia, jadłowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała, ból głowy, ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zmęczenie, zapalenie spojówek, biegunka, nudności, wymioty. Powikłania oczne i śródmiąższowa choroba płuc występują niezbyt często a bardzo poważne działania niepożądane takie jak martwica toksyczno-rozptywna naskórka, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych czy śmierć z zatrucia występują rzadko lub bardzo rzadko. W innych badaniach raportowano takie działania niepożądane jak zapalenie błony śluzowej, dysfagia, wysypka trądzikowa, zapalenie skóry, pigmentację popromienną, suche złuszczenie naskórka, martwica skóry twarzy, spadek masy ciała, suchość w ustach i bolesne przełykanie. Opierając się na literaturze do najczęstszych działań niepożądanych można zaliczyć reakcje skórne, zapalenie skóry, wysypka trądzikowa, zapalenie błon śluzowych i/lub jamy ustnej, dysfagia, suchość jamy ustnej i reakcje na wstrzyknięcie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Chemioterapia nowotworów złośliwych powierzchni grzbietowej języka w oparciu o schematy leczenia z udziałem cetuksymabu nie wykazała przewagi opłacalności nad aktualnie refundowaną i rekomendowaną terapią cisplatyną. Analiza główna wykazała, iż zastosowanie cetuksymabu będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden cykl chemioterapii średnio o ok. [REDAKTOWANE] zarówno z perspektywy wspólnej płatników, jak i z perspektywy płatnika publicznego.

Stosunek kosztów do efektywności dla odpowiedzi na leczenie schematem cisplatyna + cetuksymab w porównaniu z cisplatyną podaną w monoterapii wyniósł [REDAKTOWANE].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wariancie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania cetuksymabu w ramach chemioterapii w porównaniu z dotychczas stosowanymi schematami leczenia opartymi o radioterapię lub chemioterapię (cisplatyna/karboplatyną), finansowanie cetuksymabu ze środków publicznych będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Cetuksymab w połączeniu z radioterapią jest rekomendowany w leczeniu bardziej zaawansowanych miejscowo postaci raka głowy i szyi przede wszystkim u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia z użyciem pochodnych platyny przez NCCN, Polską Unię Onkologii, ESMO, FESEO, CCO i SIGN. W wytycznych NCCN cetuksymab znajduje się również w schematach chemioterapii wraz z cisplatyną lub karboplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu nawracających, nieresekcyjnych lub przerzutowych nowotworów głowy i szyi innymi niż z obszaru części nosowej gardła.

W stanowisku z 2011 roku, kanadyjskie Ontario Ministry of Health and Long-term Care zaleca finansowanie cetuksymabu jako leku dodanego do radioterapii w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym raku płaskonabłonkowym głowy i szyi w wieku powyżej 70 lat w dobrym stanie ogólnym. Dodanie cetuksymabu do radioterapii w tej grupie może przynieść korzyści kliniczne w porównaniu do leczenia samą radioterapią.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Cetuksymab, w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C02.0, AOTM-RK-431-9/2014, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 108/2014 z dnia 28 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C16; C17.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego sorafenib, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.

Uzasadnienie

Dostępne dane naukowe umiarkowanej jakości wskazują na przydatność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzystw naukowych wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10 stycznia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 (data wpływu do AOTM: 10 stycznia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Problem zdrowotny przedstawiony we wniosku MZ dotyczy pacjentów z nowotworami złośliwymi żołądka (ICD-10: C16) oraz nowotworami złośliwymi jelita cienkiego (ICD-10: C17.8). Na podstawie otrzymanej opinii eksperckiej zdecydowano się zawęzić problem zdrowotny do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors).

GIST są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA, nadekspresja tych receptorów jest wysoce specyficzna dla GIST. Nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT jest możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi



(CD117) w preparatach histopatologicznych guza, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i kwalifikacji do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych. Z danych Rejestru Klinicznego GIST wynika, że nowotwory te stały się w ciągu ostatnich 2-4 lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego. Nowotwory typu GIST występują u ludzi w każdym wieku, ale większość chorych (75%) w chwili rozpoznania ma ponad 50 lat (śr. wiek 55-65 lat). Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne i obejmują bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej. Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo. Najskuteczniejszą metodą leczenia GIST w stadium początkowym jest radykalne leczenie operacyjne z zamiarem wyleczenia. U chorych na GIST o granicznej operacyjności zaleca się podjęcie próby leczenia neoadiuwantowego z wykorzystaniem imatynibu. U pacjentów z GIST w stadium nieresekcyjnym stosowany jest imatynib (I linia leczenia) oraz sunitynib (II linia leczenia). W przypadku progresji choroby po leczeniu imatynibem oraz sunitynibem zaleca się objęcie chorego badaniami klinicznymi z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych lub leczenie alternatywnymi lekami (m.in. inhibitorami HSP90, mTOR, IGFR-1, lub HDAC). W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć interwencję zabiegową (termoablacja falami o częstotliwości radiowej, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej). W rzadkich przypadkach przerzutów w kośćcu należy rozważyć paliatywną radioterapię.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Sorafenib (Nexavar) należy do grupy leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinazy białkowej (kod ATC: L01XE05). Nexavar jest zarejestrowany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego oraz chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza *in vitro*, hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β).

Produkt leczniczy sorafenib (Nexavar) w ocenianym wskazaniu nie znajduje się na wykazie leków refundowanych, obecnie jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Ponadto, sorafenib (Nexafar) finansowany jest w ramach programów lekowych – „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

Alternatywne technologie medyczne

Sorafenib w nowotworach typu GIST jest stosowany w przypadku niepowodzenia terapii z wykorzystaniem imatynibu oraz sunitynibu, finansowanych w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Zdaniem eksperta klinicznego brak jest alternatywnych, standardowych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem, a z wnioskowaną terapią można porównać jedynie najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. best supportive care).

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi alternatywnie do sorafenibu w tej populacji pacjentów mogą być stosowane inne inhibitory kinaz tyrozynowych (nilotynib, dasatynib, regorafenib) oraz inhibitory HSP90, inhibitory mTOR, inhibitory IGFR-1, inhibitory HDAC, jak również BSC.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST. Analiza została przygotowana w oparciu o systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono 1 badanie pierwotne prospektywne II fazy, jednoramienne, dotyczące zaawansowanych GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem (Park 2012).

W badaniu Park 2012, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. współczynnika kontroli choroby (DCR=CR+PR+SD), w 24 tygodniu obserwacji odsetek pacjentów wyniósł 36% (95% CI 19–52%). W medianie czasu obserwacji badania (11,0 mies.; 9,3–15,8) odsetek ten wyniósł 65%. Nie odnotowano przy tym żadnej kompletnej odpowiedzi, 13% odpowiedzi było częściowych a 52% pacjentów uzyskało stabilizację choroby. Mediana PFS wyniosła 4,9 mies., mediana OS zaś 9,7 mies.

Większość występujących zdarzeń niepożądanych stanowiły AE 1. i 2. stopnia, zazwyczaj odwracalne. Nie obserwowano zgonów związanych z toksycznością. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia ciężkości, należały: zespół ręka-stopa; wysypka, ból jamy brzusznej, biegunka. W przypadku zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia najczęściej występowały: zespół ręka-stopa i anemia. W przypadku 10 pacjentów, działania niepożądane skutkowały czasowym odstawieniem leku lub redukcją dawki. Najczęstszym powodem takiego postępowania był zespół ręka-stopa, wysypka, nadciśnienie i biegunka.

W ramach wyszukiwania dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania sorafenibu, w serwisie internetowym FDA, odnaleziono 7 notatek o zmianach w zapisach ChPL.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nexavar, najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych były: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze /przełom nadciśnieniowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, wysypka, łysienie, zespół dłoniowo-podeszwowy (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA).

Działania niepożądane, opisywane po wprowadzeniu do obrotu, które występowały bardzo często ($\geq 1/10$) to: limfopenia, hipofosfatemia, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz krwotok mózgowy), nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, wysypka, łysienie, zespół dłoniowo-podeszwowy, rumień, świąd, zmęczenie, ból (w tym jamy, ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy.

W ChPL znajdują się również ostrzeżenia co do stosowania sorafenibu z wieloma lekami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych, które dotyczyłyby stosowania sorafenibu w GIST.

Na podstawie wyników analizy klinicznej obejmującej jednoramienne badanie II fazy, przedstawiono koszty i konsekwencje terapii sorafenibem. Koszty świadczenia przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i pacjenta, ze względu na brak dopłaty pacjenta do leków stosowanych w chemioterapii niestandardowej. Efekty terapii przedstawiono zgodnie z danymi z publikacji badania, z okresu obserwacji tego badania. Koszty przedstawiono w ujęciu miesięcznym, rocznym oraz okresie stanowiącym medianę trwania leczenia w badaniu Park 2012. Uwzględnione koszty objęły jedynie koszty leków. Koszty podania zostały pominięte ze względu na doustne podanie sorafenibu. Z uwagi na ograniczenia czasowe pominięto także koszty monitorowania, leczenia działań niepożądanych, co stanowi dodatkowe ograniczenie analizy.

Z zestawienia kosztów terapii sorafenibem wynika, iż mogą się one różnić niemal dwukrotnie w zależności od przyjętego kosztu za mg substancji czynnej: zgodnie z wysokością limitu finansowania w aktualnym Obwieszczeniu MZ lub z rzeczywistymi kosztami refundacji, uwzględniającymi instrumenty podziału ryzyka. Koszt miesięcznej terapii sorafenibem waha się więc od 9,7 tys. do 17,6 tys. PLN, rocznej: od 117,9 tys. do 214,3 tys. PLN, a w okresie równym medianie czasu trwania w badaniu Park 2012, tj. 5,7 mies.: od 55,2 tys. do 100,4 tys. PLN.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną, sorafenib, stosowaną w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Przyjmując koszty terapii sorafenibem oszacowane na podstawie wysokości limitu z aktualnego Obwieszczenia MZ dotyczącego wykazów leków refundowanych i czas trwania terapii za badaniem Park 2012, tj. 5,7 mies., roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie 20 pacjentów mogą wynieść: 2 mln PLN, w przypadku 30 pacjentów: 3 mln PLN, a w przypadku 50 pacjentów: 5 mln PLN.

Przyjmując koszty terapii sorafenibem oszacowane na podstawie danych NFZ o wielkości i kosztach refundacji sorafenibu w okresie 01-11.2013 r., roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie 20 pacjentów mogą wynieść: 1,1 mln PLN, w przypadku 30 pacjentów: 1,7 mln PLN, a w przypadku 50 pacjentów: 2,8 mln PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych odnoszących się bezpośrednio do stosowania sorafenibu (Nexavar) w ocenianym wskazaniu. Miejsce sorafenibu w terapii nowotworów typu GIST zostało opisane w ogólnych rekomendacjach klinicznych dla ocenianych wskazań (PUO, ESMO, NCCN). W terapii nowotworów typu GIST sorafenib jest rekomendowany do stosowania w ramach badań klinicznych po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania sorafenibu w leczeniu GIST.

Nie odnaleziono informacji świadczących o finansowaniu ze środków publicznych sorafenibu w GIST w innych krajach.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C16; C17.8 Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, AOTM- DS-431-01-2014, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 109/2014 z dnia 28 marca 2014 r.
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:
C64. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach
świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C64 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Nie znaleziono przekonujących dowodów naukowych dokumentujących skuteczność działania kapecytabiny we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C64. Kapecytabina rzadko jest stosowana w monoterapii i najczęściej w kolejnych liniach leczenia. Badania dotyczące leczenia w monoterapii dotyczyły chorych o niskim indeksie prognostycznym i przy braku odpowiednich grup kontrolnych. Uzyskiwano obiecujące wyniki leczenia kapecytabiną w terapiach skojarzonych, zwłaszcza z gemcytabiną, ale jest to postępowanie znacznie bardziej kosztochłonne w porównaniu z innymi schematami terapeutycznymi z wykorzystaniem komparatorów dla kapecytabiny. Warto jest podkreślić, że w roku 2013 do płatnika publicznego wpłynęły tylko 2 wnioski o refundację terapii kapecytabiną we wskazaniach objętych kodem C64 (w roku 2012 nie było żadnego takiego wniosku). Refundacja rozpatrywanej technologii we wskazaniu C64 nie znajduje również uzasadnienia w opinii eksperta. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania kapecytabiny w leczeniu raka nerki. Nie odnaleziono również dokumentów świadczących o refundacji kapecytabiny w leczeniu raka nerki w innych krajach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C64 9 - nowotwory złośliwe nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)



Według klasyfikacji ICD-10, kod C64 obejmuje: nowotwory złośliwe nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej. W wyniku przeglądu systematycznego literatury odnaleziono publikacje dotyczące stosowania kapecytabiny tylko w zaawansowanym raku nerki, w związku z czym skupiono się na zawężonej populacji.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. (PUO 2013)

RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40. r.ż., a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi ok. 60 lat. Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób/rok) na nowotwory złośliwe nerki (ICD-10: C64) w 2011 r. w Polsce wyniósł 9,8 dla mężczyzn i 5,1 dla kobiet. Odnotowano 4515 nowe zachorowania (2702 u mężczyzn i 1813 u kobiet) i 2534 zgonów (odpowiednio, 1546 i 988) spowodowanych RCC. Standaryzowany współczynnik umieralności miał wartość, odpowiednio, 5,2 i 2,2 (KRN 2011).

Etiologia jest nieznana. Rolę odgrywają zarówno zaburzenia genetyczne, jak i czynniki nabyte.

Klasyfikacja WHO wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80–90% przypadków), typ brodawkowaty (10–15% przypadków), typ chromofobny (4–5% przypadków). Typ brodawkowaty obejmuje dodatkowo 2 podtypy — podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2. Rzadsze (< 1%) typy RCC obejmują raka z kanalików zbiorczych i raka rdzeniastego. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym rodzajom RCC.

Klasyczne objawy guza nerki (triada Virchowa): guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz, współwystępują obecnie tylko u <5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanym.

Objawy podmiotowe obejmują: krwimocz – zwykle występuje okresowo i nie towarzyszy mu ból, mogą być obecne cylindryczne skrzepy, objawy ogólne – zmniejszenie masy ciała i osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami. Do objawów przedmiotowych zalicza się: guz w jamie brzusznej, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych spowodowane przez przerzuty, obrzęk kończyn dolnych i żyłki powrózka nasiennego (zwykle po lewej stronie) wskutek masywnego zajęcia węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz (rzadziej) bezpośredniego naciekania naczyń żylnych, wyniszczenie (w zaawansowanej chorobie), nadciśnienie tętnicze (związane z wydzielaniem reniny przez komórki rakowe).

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na RCC. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji. Leczenie systemowe RCC można podejmować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych.

W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995 - 1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001 - 2002 wyniósł: I - 80,9%; II - 73,7%; III - 53,3%; IV - 8,2%.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyrydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.

Oryginalny produkt leczniczy zawierający kapecytabinę – Xeloda, został zarejestrowany w procedurze centralnej w 2001 roku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa),
- leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami
- leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny,
- w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1) wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny.
- w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

Produkty lecznicze zawierające kapecytabinę znajdują się na wykazach leków refundowanych, w katalogu chemioterapii, jednak przypisane im kody ICD-10 nie obejmują kodu C64. Chemioterapia kapecytabiną jest finansowana ze środków publicznych w zakresie takich wskazań, jak: nowotwór złośliwy żołądka, nowotwór złośliwy jelita grubego, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, nowotwór złośliwy odbytnicy, nowotwór złośliwy sutka.

Kapecytabina w raku nerki jest finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, w 2012 r. nie wpłynął wniosek na realizację przedmiotowego świadczenia, zaś w 2013 r., na 2 wnioski zrealizowano 2 świadczenia na łączną kwotę 9 171,39 PLN.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, leczenie przerzutowego RCC zależy od czynników prognostycznych oraz linii leczenia RCC. Do podstawowych interwencji należą: immunoterapia (IL-2, IFN- α) oraz terapia celowana (TKI, inhibitory kinazy serynowo-treoninowej, bewacizumab – przeciwciało monoklonalne). Chemioterapia (tylko skojarzona) ma niewielkie znaczenie; jedynie dwie rekomendacje (NCCN i PUO) wspominają o możliwości zastosowania doksorubicyny w skojarzeniu z gemcytabiną lub kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną, w przypadku mRCC z różnicowaniem mięsakowatym (leczeniei kolejnej linii, 3 kategorii).

W ramach katalogu chemioterapii, ze środków publicznych są w Polsce refundowane: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum – C64.9 Nephroblastoma (guz Wilmsa), interferon alfa, interferonum alfa-2a, interferonum alfa-2b, temozolomidum, thiotepum, topotecanum i.v., vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum. Ponadto w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki” refundowane są: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus.

Zgodnie z opinią eksperta: „Chemioterapia nie ma zastosowania u większości chorych z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego. Wyjątek stanowią chorzy z rozpoznaniem raka kanalików zbiorczych i raka z różnicowaniem mięsakowatym, u których chemioterapia w stadium zaawansowanym może być rozważana (najczęściej – doksorubicyna i gemcytabina)”.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury.

Odnaleziono 1 systematyczne opracowanie wtórne (*Buti 2013*), którego celem była ocena efektywności klinicznej chemioterapii, w tym kapecytabiny u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Do przeglądu włączono 46 badań klinicznych, głównie II fazy, obejmujących różne schematy chemioterapii stosowane w I, II lub III linii u pacjentów w przerzutowym stadium choroby. 16 badań dotyczyło kapecytabiny, w tym stosowanej w monoterapii, w skojarzeniu z gemcytabiną, immunoterapią lub terapią celowaną. Autorzy przeglądu wnioskujeją, iż chemioterapia

może wykazywać obiecującą aktywność przeciwnowotworową w niektórych przypadkach przerzutowego RCC, zwłaszcza w RCC mięsakowatym lub wysoko progresywnej choroby oraz po niepowodzeniu terapii celowanych i immunoterapii. Interesujące wyniki uzyskano dla leczenia skojarzonego doksorubicyna + gemcytabina lub gemcytabina + kapecytabina.

Jako uzupełnienie przeglądu *Buti 2013* do analizy klinicznej włączono dodatkowo 6 badań pierwotnych: *Marur 2008*, *Zheng 2012* (polichemioterapia), *Amato 2008*, *Oevermann 2000*, *Recchia 2000* (chemioimmunoterapia) oraz *Chung 2011* (skojarzenie z terapią celowaną).

Skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii kapecytabiną w leczeniu przerzutowego raka nerki oceniano w 3 badaniach II fazy, które charakteryzowały się brakiem referencyjnej grupy kontrolnej i małą liczebnością próby. Dwa badania (*Petroli 2007* i *Wenzel 2003*) dotyczyły pacjentów z rakiem jasnokomórkowym, którzy otrzymali terapię kapecytabiną w II lub III linii leczenia. W badaniu *Wenzel 2003* mediana TTP i OS dla monoterapii kapecytabiną w II i III linii leczenia wyniosły odpowiednio 6,5 i 11,5 miesięcy oraz 5 i 14,5 miesięcy. Kliniczną korzyść z leczenia (PR, MR lub SD) odniosło 83,4% pacjentów, w tym: 91,7% w II linii oraz 66,7% w III linii. W badaniu *Petroli 2007* wyniki leczenia były gorsze: u jednego pacjenta nastąpiła odpowiedź na leczenie (4,8%), u 42,8% zaobserwowano stabilizację choroby, mediana TTP oraz OS wyniosły odpowiednio 3,6 i 7,2 miesięcy, jednak większość włączonych do badania pacjentów odznaczała się wieloma ogniskami przerzutowymi i niskim indeksem prognostycznym. Badanie *Tsimafeyeu 2012* dotyczyło pacjentów z niejasnokomórkowym RCC, u których monoterapię kapecytabiną zastosowano w II lub III linii leczenia. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 26% pacjentów (CR-4%, PR 22%), mediana przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 10,1 i 18,3 miesięcy. We wszystkich badaniach kapecytabina była dobrze tolerowana, u żadnego pacjenta nie wystąpiła toksyczność IV stopnia, a toksyczność III stopnia przekroczyła częstość 10% tylko w jednym badaniu.

Wśród badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z innym chemioterapeutycznym, włączono do analizy 4 badania dotyczące kapecytabiny z gemcytabiną (*Van Veldhuizen 2009*, *Tannir 2008*, *Stadler 2006*, *Waters 2004*) oraz 2 badania odnoszące się do terapii skojarzonej: z docetaxelem (*Marur 2008*) oraz oksaliplatyną (*Zheng 2010*). Skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną, w 3 badaniach, wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi w zakresie od 8,4% po 11%, a nawet 15,8% w grupie otrzymującej wyższe dawki leków. Mediana PFS wyniosła od 4,6 do 7,6 mies (chemioterapia wysokodawkowa), przeżycie całkowite sięgało 14,2 (chemioterapia wysokodawkowa) do 17,9 mies. Profil bezpieczeństwa obejmował działania niepożądane zarówno 3 jak i 4 stopnia, głównie w postaci neutropenii. W badaniu *Van Veldhuizen 2009* pacjentom podano niższą dawkę kapecytabiny i gemcytabiny, co zaowocowało mniejszą częstością działań niepożądanych, zwłaszcza najcięższych, nie wpływając jednocześnie na skuteczność: odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 10% pacjentów, mediana PFS oraz OS wynosiły 5 i 23 miesiące.

W wyniku zastosowania kapecytabiny w skojarzeniu z docetaxelem, w badaniu *Marur 2008*, nie obserwowano odpowiedzi na leczenie, ale stabilizację choroby osiągnęło 40% pacjentów, z czego większość przedłużających się stabilizacji dotyczyła pacjentów z niejasnokomórkowym mRCC. Mediana TTP oraz OS wynosiła 1,8 i 11,1 miesięcy. 1-letni OS wyniósł 50% (90% CI: 0,33-0,66), 2-letni – 16% (90% CI: 0,04-0,28). Leczenie było dobrze tolerowane. Toksyczność 3. stopnia zaobserwowano u 40% pacjentów, a toksyczność 4. stopnia tylko u 4% (anemia u 1 pacjenta).

Schemat kapecytabina + oksaliplatyna, w I linii leczenia mRCC, w badaniu *Zheng 2010*, wiązał się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u 38,1% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 7,5 mca.

W żadnym z ww. badań typ mięsakowaty nie stanowił większej części populacji, ani nie był przedmiotem oddzielnej subanalizy. Tylko w jednym badaniu (*Marur 2008*) wskazano, iż wśród 3 pacjentów z typem mięsakowatym RCC, u 2 nastąpiła stabilizacja choroby.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia kapecytabiny z immunoterapią włączono 9 badań II fazy bez komparatora oraz jedno randomizowane badanie kliniczne: *Walter 2012*, *Sunela 2010*, *Segota 2007*, *Amato 2006 (pilotażowe)*, *Atzpodien 2006 (RCT)*, *Padrik 2004*, oraz: *Amato 2008*, *Oevermann 2000*, *Recchia 2007*. W badaniach *Atzpodien 2006*, *Oevermann 2000* oraz *Recchia 2007* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z IFN- α , IL-2 oraz kwasem 13-cis-retinowym. W pozostałych badaniach oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α , w badaniu *Wenzel 2003* analizowano również skojarzenie z IFN- γ + IL-2.

Do wieloramiennego badania RCT *Atzpodien 2006* włączono 379 pacjentów (ramię A: IFN- α + IL-2 + kwasem 13-cis-retinowy, B: A + inhalowana IL-2, C: A + 5-FU, D: A + kapecytabina). Skuteczność oraz bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z immunoterapią oceniano w ramieniu D obejmującym 120 pacjentów. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 4 i 16 miesięcy. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 32 pacjentów (26%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w OS, PFS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy ramieniem A i B oraz ramionami C i D. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia należało złe samopoczucie (28%) oraz utrata łaknienia (26%).

W badaniu *Oevermann 2000* odpowiedź na leczenie uzyskano dla 34% pacjentów (CR 7%, PR 27%). Stabilizacja choroby wystąpiła u 40%, progresja u 27%. Toksyczność 2 i 3 stopnia związaną ze stosowaniem kapecytabiny zaobserwowano odpowiednio u 5 oraz 2 pacjentów i ograniczyła się do zmęczenia, nudności/wymiotów, biegunki, zapalenia jamy ustnej, zapalenia skóry i zespołu ręka-stopa.

W badaniu *Recchia 2007* uzyskano większą odpowiedź na leczenie – 54% (CR 24%, PR 30%). Stabilizacja choroby wystąpiła u 34%, progresja u 12%. Mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 14,7 i 27,9 miesięcy. Leczenie było dobrze tolerowane, neutropenia i trombocytopenia 3 i 4 stopnia wystąpiła odpowiednio u 5% i 7% pacjentów.

W badaniu *Walter 2012* oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α , etorikoksybem oraz pioglitazonem, w II i III linii leczenia. Włączono 45 pacjentów. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 7,2 i 26,9 miesięcy. Odpowiedź na leczenie uzyskało 36% pacjentów, w tym u 9% była to odpowiedź kompletna. U 40% pacjentów uzyskano stabilizację choroby, u 24% nastąpiła progresja. Do zaobserwowanych AE 4. stopnia należały: zespół ręka-stopa (36%), biegunka (9%) i zapalenie płuc (4%).

Do badania *Sunela 2010* włączono 26 pacjentów z RCC, w badaniu oceniano skojarzenie kapecytabiny z pegylovanym IFN- α w I linii leczenia. Mediana PFS oraz OS wyniosły 7,5 i 17 miesięcy. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 27% pacjentów, u 4% (n=1) wystąpiła odpowiedź kompletna. 42% pacjentów uzyskało stabilizację choroby, u 15% nastąpiła progresja. U 46% pacjentów zaobserwowano występowanie toksyczności 3-4 stopnia, do najczęściej występujących należały: zmęczenie (23%), biegunka (15%) oraz nudności i wymioty (12%).

Badanie *Segota 2007* obejmowało 32 pacjentów z przerzutowym RCC, u których zastosowano w I linii leczenia skojarzenie kapecytabiny z IFN- α . Mediana PFS i OS wyniosły 4,3 i 29,2 miesięcy. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 12% pacjentów, u 3% (n=1) wystąpiła odpowiedź kompletna. 38% pacjentów uzyskało stabilizację choroby, u 28% nastąpiła progresja. Toksyczność 3-4 stopnia odnotowano u 23 pacjentów. Do najczęściej występującej toksyczności 3. stopnia należał zespół ręka-stopa (34%). Toksyczność 4. stopnia zaobserwowano u 1 pacjenta – nudności/wymioty.

W badaniu pilotażowym *Amato 2006* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo skojarzenia kapecytabiny z IFN- α oraz talidomidem w II/III linii leczenia. Progresję choroby zaobserwowano u 52% pacjentów. U 20% pacjentów uzyskano odpowiedź częściową (PR), stabilizacja choroby (SD) wystąpiła u 24%. Do najczęściej występujących toksyczności 3/4 stopnia należały: zespół ręka stopa, neuropatia, zmęczenie, niedokrwistość i zakrzepica żył głębokich.

W badaniu *Amato 2008* również oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α oraz talidomidem, w I/II/III/IV linii leczenia przerzutowego RCC (gł. jasnokomórkowego). Mediana TTP i OS wyniosły 3,8 oraz 16+ miesięcy. Odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 30% pacjentów (CR 7%, PR 23%). Progresja choroby wystąpiła u 33%. Leczenie było dobrze tolerowane, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie (30%), parestezje (17%) i zespół ręka-stopa (13%). Leukopenię 3/4 stopnia odnotowano u 83%.

Do badania *Padrik 2004* włączono 25 pacjentów z przerzutowym RCC, u których w I linii leczenia zastosowano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α . Mediana TTP i OS wyniosły odpowiednio 126 oraz 248 dni. Odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 24% pacjentów, zaś u 36% stabilizację choroby. Toksyczność 3-4 stopnia odnotowano u 12 pacjentów, obejmowała: zmęczenie (33,3%), nudności (12,5%), zespół ręka-stopa (12,5%), brak łaknienia (8,3%), wymioty, niedokrwistość i neutropenię (wszystkie 4,2%).

W badaniu *Wenzel 2003* oprócz kapecytabiny w monoterapii oceniano również leczenie skojarzone z INF- α , a także z INF- γ + IL-2. Mediana TTP i OS wyniosły odpowiednio 4 i 8 miesięcy dla skojarzenia z INF- γ + IL-2 oraz 4+ i 6+ miesięcy dla skojarzenia z INF- α . Kapecytabina była dobrze tolerowana, nie zaobserwowano żadnej toksyczności 4. stopnia. Toksyczność 3. i 2. stopnia była generalnie niska i kontrolowana po dostosowaniu odpowiedniej dawki. W badaniu na podstawie porównania pośredniego wykazano podobną odpowiedź na leczenie oraz częstość i nasilenie objawów toksyczności u pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub terapii skojarzonej z immunoterapią.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia kapecytabiny z terapią celowaną włączono 4 badania: *Jonasch 2010, Bellmunt 2010, Stadler 2008, Chung 2011*.

Retrospektywne badanie *Jonasch 2010* dotyczyło analizy skuteczności kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną i bewacizumabem w I/II linii leczenia. Do badania włączono 28 pacjentów z przerzutowym RCC. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 5,9 i 10,4 miesięcy. W publikacji nie podano danych nt. profilu bezpieczeństwa terapii, autorzy stwierdzają jednak, że skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bewacizumabem wykazuje akceptowalne bezpieczeństwo u pacjentów z pośrednim i złym rokowaniem w przerzutowym RCC.

W badaniu *Chung 2011* także oceniano skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bewacizumabem. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 24% pacjentów (brak odpowiedzi całkowitej, PR 24%). Mediana PFS i OS wyniosły 5,3 i 9,8 miesięcy. Schemat był dobrze tolerowany. Toksyczność hematologiczna, zmęczenie i wysypka występowały najczęściej. Poważne zdarzenia niepożądane obejmowały drgawki (3%), sepsę (3%), perforację jelit (3%) oraz zator płucny/zakrzepicę żył głębokich (10%). Według autorów badania skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bewacizumabem jest dość dobrze tolerowane i posiada umiarkowaną aktywność w leczeniu pacjentów z przerzutowym RCC, zwłaszcza u pacjentów ze złym rokowaniem, u których stosowano TKI.

W badaniu *Bellmunt 2010* oceniano skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i sorafenibem. Mediana PFS i OS wyniosły 11,1 i 25,8 miesięcy. Większość zdarzeń niepożądanych było 1 i 2 stopnia. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia obejmowały zmęczenie lub osłabienie (22%), zespół ręka-stopa (28%), zapalenie błony śluzowej (8%), biegunkę (5%), zakażenie (5%) oraz reakcję alergiczną, nadciśnienie i wysypkę (wszystkie 2%). Hematologiczną toksyczność 3. stopnia odnotowano u 9 pacjentów. Jeden zgon z powodu zatorowości płucnej odnotowano jako duszność 5. stopnia prawdopodobnie związaną z badanym lekiem.

W badaniu *Stadler 2008* ocenianą interwencją było skojarzenie kapecytabiny z 20-merem oligonukleotydu fosforotianianu komplementarnego z komponentem R2 reduktazy rybonukleotydu – GTI-2040. W publikacji opisano wyniki dla I i II fazy badania. Odpowiedzi na leczenie nie odnotowano u żadnego z pacjentów włączonych do badania II fazy. Mediana TTP i OS wyniosły 3,1 i 12,1 miesięcy. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla pacjentów włączonych do I i II fazy badania. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3. stopnia należały: limfopenia (18%), trombocytopenia (15%), zmęczenie/osłabienie (15%). Toksyczność 4. stopnia obejmowała m.in.: sepsę (9%), duszność/niedotlenienie (3%), migotanie/trzepotanie przedsionków (3%), zakrzepicę (3%). We wnioskach końcowych badania autorzy stwierdzili, że dalsze badania dotyczące skojarzenia GTI-2040 i kapecytabiny w przerzutowym RCC w analizowanej dawce i schemacie nie jest wskazane. Niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań mających na celu określenie powodu niskiej aktywności badanej interwencji.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xeloda, do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (ADR) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoxyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach URPL, EMA i FDA, odnaleziono dodatkowo 2 informacje o bezpieczeństwie stosowania kapecytabiny dotyczące przeciwwskazania stosowania kapecytabiny u chorych z ciężką niewydolnością nerek oraz ostrożnego stosowania u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek, a także konieczności zmodyfikowania dawki doustnych leków

przeciwwzkrzepowych z grupy pochodnych kumaryny, jeśli są stosowane jednocześnie z kapecytabiną, ponieważ zaobserwowano u tych pacjentów istotne klinicznie wydłużenie czasu protrombinowego oraz INR.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii.

Na podstawie rekomendacji klinicznych oraz opinii eksperckich, które wymieniały kapecytabinę tylko w kontekście chemioterapii skojarzonej z gemcytabiną, obok skojarzenia gemcytabiny z doksorubicyną, w ściśle określonych przypadkach raka nerki, tj. typie mięsakowatym, analizę ekonomiczną ograniczono tylko do tego schematu stosowania kapecytabiny.

Z uwagi na brak badania RCT, w którym porównywano schemat kapecytabina + gemcytabina ze schematem gemcytabina + doksorubicyna lub z jakimkolwiek innym komparatorem, odstąpiono od wykonania analizy efektywności kosztów i szacowania współczynnika ICER. Na podstawie wyników analizy klinicznej obejmującej jednoramienne badania II fazy, dokonano analizy kosztów konsekwencji. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich medycznych różniących, tj. koszty leków oraz koszty podania.

Na podstawie odnalezionych badań II fazy można stwierdzić, iż chemioterapia skojarzona z zastosowaniem kapecytabiny z gemcytabiną u chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym o różnej histologii, po niepowodzeniu immunoterapii, wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u 8,4% do 15,8% pacjentów. Uzyskiwane przez pacjentów mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio: 4,6 do 7,6 mies. oraz 14,2 do 23 mies. Ciężkie działania niepożądane dotyczyły głównie zaburzeń hematologicznych, które wyraźnie można zredukować zmniejszając dawki leków.

Na podstawie 2 badań II fazy oraz badania retrospektywnego, oceniającego zastosowanie schematu gemcytabina + doksorubicyna w terapii pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym o nietypowej histologii (21-100% typu mięsakowatego), można stwierdzić, że od 3,4% do 37% pacjentów uzyskuje odpowiedź na leczenie. Mediana PFS i OS w badaniach wyniosła odpowiednio: 3,5-3,7 mca oraz 4,8-8,8 mca. Leczenie było dobrze tolerowane: nie obserwowano toksyczności IV stopnia, a toksyczność III stopnia, głównie hematologiczna i związana z przewodem pokarmowym nie przekraczała 14%.

Z porównania rocznych kosztów terapii skojarzonej z zastosowaniem kapecytabiny z gemcytabiną oraz gemcytabiny z doksorubicyną wynika, iż pierwszy ze schematów jest ponad dwukrotnie droższy (21 tys. vs 10 tys.).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych odstąpiono od wykonania analizy.

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż rocznie wydaje się zaledwie kilka zgód na leczenie kapecytabiną pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. W 2013 roku wydano 2 takie zgody (obydwie dotyczyły rozpoczęcia terapii) na łączną kwotę 9 171,39 PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną uwzględniającą ocenianą technologię. W rekomendacji NCCN 2014 chemioterapia - skojarzenie gemcytabiny i kapecytabiny jest określone jako leczenie 3. kategorii w RCC z różnicowaniem mięsakowatym.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania kapecytabiny w leczeniu raka nerki. Nie odnaleziono dokumentów świadczących o refundacji kapecytabiny w leczeniu raka nerki w innych krajach.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu: Kapecytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C64 (nowotwory złośliwe nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej), AOTM-DS-431-2/2014, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 55/2014 z dnia 28 marca 2014 r.

o projekcie programu „Program szczepień ochronnych przeciw grypie dla osób z grupy szczególnego ryzyka w ramach Miejskiego Programu Promocji Zdrowia na rok 2014” Miasta Legionowo

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu „Program szczepień ochronnych przeciw grypie dla osób z grupy szczególnego ryzyka w ramach Miejskiego Programu Promocji Zdrowia na rok 2014” Miasta Legionowo.

Uzasadnienie

Pomimo iż, przedmiotowy Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest grypa oraz związane z nią powikłania – jego cele nie zostały przedstawione poprawnie. W szczególności nie zdefiniowano celu głównego, nie opisano oczekiwanych efektów oraz mierników efektywności odpowiadających celom programu (zaplanowana ewaluacja daje możliwość jedynie częściowej oceny jakości świadczeń wśród beneficjentów, nie jest jednak wystarczająca dla oceny efektywności programu).

Biorąc pod uwagę cele wyszczepialności wskazane zarówno przez WHO w roku 2003 r. oraz Radę Unii Europejskiej w 2009 r., w populacji Miasta Legionowo zaszczepionych w programie zdrowotnym powinno być ok. 8.800 osób powyżej 60 roku życia, czyli 8.000 osób więcej niż zakłada program.

Dodatkowo należy zauważyć, iż Autorzy projektu nie uwzględnili kosztów związanych z kampanią informacyjną programu zdrowotnego, która wedle informacji oprócz plakatów informacyjnych, zawierać ma treści przedstawione w mediach oraz na stronie internetowej Urzędu Miasta Legionowo.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest „Program szczepień ochronnych przeciw grypie dla osób z grupy szczególnego ryzyka w ramach Miejskiego Programu Promocji Zdrowia na rok 2014” realizowanego przez Miasto Legionowo. Program adresowany jest do mieszkańców Gminy Legionowo w wieku powyżej 60 roku życia. Wnioskodawca zaplanował na realizację programu 20.000 zł. Oszacowano koszt jednostkowy na poziomie ok. 25 zł.

Problem zdrowotny

Wśród chorób zakaźnych grypa jest schorzeniem związanym z największą liczbą zachorowań. Zachorowalność największa jest wśród osób młodych natomiast zgonów z powodu grypy występują głównie w populacji osób >60 roku życia (ponad 80% zgonów z powodu grypy w niektórych sezonach). Zmniejszenie zapadalności na choroby zakaźne, którym można zapobiegać przez



szczepienia należy do priorytetów Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015 oraz jest zgodne z dwoma priorytetami zdrowotnymi.

Alternatywne świadczenia

Brak świadczeń alternatywnych. Szczepienia przeciw grypie znajdują się w grupie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Aktualny stan rekomendacji praktyki klinicznej w odniesieniu do rozpatrywanych populacji przedstawia się następująco:

Osoby w podeszłym wieku Wytyczne organizacji światowych (WHO), ogólnieuropejskich (ECDPC), poszczególnych krajów UE oraz państw Ameryki Północnej w większości rekomendują coroczne szczepienia przeciwko grypie osób w podeszłym wieku, natomiast różnią się co do dolnej granicy wieku wyznaczającej korzyść z powszechnych szczepień w tej grupie. W większości krajów europejskich i w Kanadzie szczepienia rekomendowane są osobom w wieku ≥ 65 lat, natomiast w USA coroczne rutynowe szczepienia zaleca się już od 50 roku życia. ECDPC podkreśla, że państwa UE stosują zróżnicowane kryteria wiekowe, a przyjmowana wartość graniczna pozostaje w zasadzie kwestią umowną. ECDPC uważa korzyści z prowadzenia szczepień osób w podeszłym wieku za naukowo dowiedzione, nie podano jednak informacji umożliwiających weryfikację metodologii doboru źródeł (sposób wyszukiwania, selekcji i syntezy danych źródłowych nie został opisany).

W polskim Programie Szczepień Ochronnych szczepienia zaleca się osobom powyżej 55 roku życia (ze wskazań klinicznych i indywidualnych), a Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce zaleca objęcie szczepieniami osób w wieku 50-64 r.ż. ze wskazań medycznych i społecznych oraz powyżej 65 r.ż. ze wskazań medycznych.

W wytycznych ACIP CDC dokładnie raportowano źródła dotyczące efektywności klinicznej szczepionek, jednak informacje zawarte w metodyce nie pozwalają z całą pewnością stwierdzić, czy podstawę zaleceń stanowił systematyczny przegląd dowodów naukowych. W części z odnalezionych dokumentów stosowano klasyfikacje jakości dowodów naukowych, w tym – w wytycznych ICSI przy zaleceniu dotyczącym szczepienia dorosłych od 50 r.ż. nie podano siły dowodów stanowiących podstawę zalecenia, a w wytycznych MQIC siłę dowodów określono jako B (badania z grupą kontrolną bez randomizacji). Organizacje państw Ameryki Północnej (ICSI, ACIP CDC, Canadian Task Force on Preventive Health) rekomendują szczepienie przeciwko grypie sezonowej wszystkim osobom dorosłym, które wyrażą taką wolę, a wspomniane zalecenie oparte jest na dowodach naukowych z poziomu A (RCT) – jednak osoby w starszym wieku stanowią szczególną subpopulację osób dorosłych i dane naukowe odnoszące się do ogólnej populacji dorosłych nie mogą być uogólniane na tę subpopulację.

Dzieci i dorośli chorzy przewlekle.

Rekomendacje międzynarodowe odnoszą się pozytywnie w stosunku do szczepienia przeciwko grypie osób z chorobami przewlekłymi. WHO jako wskazania do szczepienia wymienia przewlekle choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), niewydolność nerek, choroby układu krążenia, moczowego i oddechowego. ECDPC wymienia choroby metaboliczne, układu krążenia, oddechowego oraz nerek i wątroby, przy czym skuteczność szczepień w populacji chorych przewlekle ocenia jako wykazaną „w pewnym stopniu”. Wg ECDPC kraje UE są w zasadzie zgodne co do zasadności szczepień osób chorych przewlekle (jakkolwiek występują pomiędzy nimi różnice w zakresie kryteriów włączenia do tej populacji, tj. jako wskazania do szczepień wymieniane są różne choroby przewlekle). W wytycznych dla USA jako grupy docelowe wymieniono chorych (1) ICSI: cierpiących na choroby przewlekle serca, płuc, cukrzycę, chorobę nerek, hemoglobinopatie i astmę; (2) ACIP CDC: przewlekle choroby układu oddechowego, w tym astma, układu krążenia, z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego, przewlekle choroby nerek, wątroby, układu nerwowego i nerwowo-mięśniowe, układu krwiotwórczego i metaboliczne. AHA i ACC rekomendują szczepienia przeciw grypie szczepionką inaktywowaną osobom z chorobą wieńcową i innymi zmianami miażdżycowymi (w tym po incydentach mózgowo-naczyniowych) jako jeden z rodzajów prewencji wtórnej. W wytycznych AAP szczegółowo

wymieniono schorzenia stanowiące wskazania do szczepienia przeciwko grypie przewlekłe chorych dzieci ≥ 6 mies. życia.

Analizując zalecenia poszczególnych instytucji należy zauważyć, że niektóre wytyczne włączają osoby w stanach upośledzonej odporności do kategorii „chorych przewlekłe”, a inne, w tym polski Program Szczepień Ochronnych, klasyfikują tę grupę odrębnie. Podobna niejasność występuje w przypadku chorych ze schorzeniami mogącymi prowadzić do upośledzenia funkcji oddechowych powodującego utrudnienia w usuwaniu wydzieliny z dróg oddechowych lub zwiększającego ryzyko zachłyśnięcia (np. zaburzenia poznawcze, urazy rdzenia kręgowego, schorzenia padaczkowe i inne) – w niektórych wytycznych grupa ta jest rozpatrywana w kategorii osób przewlekłe chorych.

W polskim Programie Szczepień Ochronnych jako wskazania medyczne wymienia się astmę, cukrzycę, niewydolność układu krążenia, oddychania i nerek; Polskie Kolegium Lekarzy zaleca objęcie szczepieniami osoby z przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego i układu krążenia. Zalecenie szczepienia wszystkich chorych z cukrzycą zgodne jest również ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Dzieci między 6 a 24 miesiącem życia.

Zidentyfikowane zalecenia nie są zgodne w odniesieniu do rutynowych szczepień dzieci zdrowych. WHO zaleca szczepienie przeciwko grypie sezonowej dzieci w wieku 6-23 miesięcy, w zależności od warunków lokalnych (sytuacji epidemiologicznej i możliwości danego kraju), jednocześnie jednak określa skuteczność szczepień w grupie < 2 r. ż. jako niską. ECDPC nie zalicza dzieci do dwóch najważniejszych grup ryzyka powikłań grypy, natomiast stwierdza, że istnieją pewne dane uzasadniające szczepienia dzieci (najczęściej wyodrębniane grupy wiekowe to < 2 lub < 5 lat), niemniej jednak dane europejskie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepień dzieci są ograniczone; ponadto poszczególne kraje europejskie nie są zgodne w zaleceniach w odniesieniu do prowadzenia szczepień w tej populacji. Powszechne szczepienia zdrowych dzieci nie są zalecane m.in. we Francji i Belgii. Z kolei wytyczne amerykańskie, w tym American Academy of Pediatrics (AAP), zgodnie rekomendują rutynowe coroczne szczepienia przeciwko grypie wszystkich dzieci w wieku od 6 mies. do 18 r. ż., a kanadyjska agencja zdrowia publicznego – szczepienie zdrowych dzieci w wieku 6 – 23 mies. życia.

Wytyczne polskie są bliskie zaleceniom amerykańskim. Polski Program Szczepień Ochronnych uwzględnia wśród szczepień zalecanych zaszczepienie przeciwko grypie dzieci zdrowych w wieku od 6 miesiąca do 18 roku życia, ze wskazań epidemiologicznych. Z kolei Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce rekomenduje szczepienie dzieci od 6 do 23 miesiąca życia ze wskazań medycznych (oraz dzieci starszych – uczęszczających do szkół, przedszkoli – ze względów epidemiologicznych).

Opinie ekspertów.

Eksperci kliniczni poproszeni o opinię w sprawie programów jednostek samorządowych przewidujących szczepienie przeciwko grypie sezonowej uznali szczepienie w grupach ryzyka, w szczególności osób w podeszłym wieku i z licznymi chorobami przewlekłymi, za zasadne. Żaden z ekspertów nie odniósł się w sposób bezpośredni do zasadności szczepień w grupie dzieci w wieku od 6 do 24 m.ż.; nie otrzymano opinii eksperta klinicznego w dziedzinie pediatrii.

Skuteczność szczepień oraz koszty zależne są od takich czynników jak: dopasowanie antygenowe szczepionki do krążącego wirusa, inwazyjność wirusa, stan epidemiologiczny oraz stopień wyszczepialności. Rzeczywista skuteczność szczepień, przede wszystkim w zapobieganiu hospitalizacjom i zgonom, pozostaje niepewna.

Często występujące działania niepożądane to bóle głowy, potliwość, ból mięśni/stawów, gorączka, złe samopoczucie, dreszcze, uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu podania (obrzęk, ból, wybroczyny, stwardnienie). W wytycznych praktyki klinicznej szczepienia szczepionkami inaktywowanymi określa się jako bezpieczne.

Aspekty organizacyjne.

Efektywne programy szczepień przeciwko grypie powinny uwzględniać m.in. precyzyjny plan identyfikacji i wzywania osób kwalifikujących się do udziału w programie oraz elementy informacyjne (m.in. powinno się informować o niezakaźności wirusów zawartych w szczepionce inaktywowanej

oraz o możliwości wystąpienia niepożądanych objawów ze strony układu oddechowego nie mających związku ze szczepieniem).

Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia: Szacując konsekwencje grypy, należy uwzględnić zarówno ich wymiar medyczny, jak i ekonomiczny. Koszty bezpośrednie leczenia grypy stanowią tylko niewielką część łącznych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z zachorowaniami na grypę oraz ich powikłaniami i wynoszą w sezonie bez epidemii ok. 43,5 mln PLN. Bardzo ważną kategorię kosztów stanowią tzw. koszty pośrednie. W przeprowadzonym badaniu oszacowano, że w sezonach bez epidemii koszty pośrednie związane z grypą wynoszą w Polsce ok. 836 mln PLN rocznie. W przypadku wystąpienia epidemii mogą być kilkakrotnie wyższe i stanowią jeszcze poważniejszą stratę dla gospodarki. Ponieważ grypa wywoływana jest przez wirusy, jej leczenie odbywa się głównie objawowo. Profilaktyka zdrowotna pod postacią prowadzonych szczepień ochronnych jest zatem głównym narzędziem pozwalającym na minimalizację negatywnych skutków wywołanych przez chorobę. Wyniki symulacji wskazują, że skuteczność szczepień na poziomie całej populacji istotnie zależy od zasięgu programu szczepień. Wraz z rosnącym odsetkiem zaszczepionej populacji liczba zachorowań początkowo spada niemal liniowo. Jednak przy dalszym zwiększaniu wyszczepialności liczba zachorowań maleje coraz szybciej. Kumulują się bowiem efekty związane ze spowolnioną transmisją wirusa i rosnącym udziałem kontaktów osób zakażonych z osobami zaszczepionymi. Po przekroczeniu pewnego poziomu wyszczepialności efekty szczepienia kolejnych osób są już coraz mniejsze, co wiąże się z osiągnięciem tzw. progu odporności populacyjnej (ang. herd immunity), która osłabia transmisję epidemii. Przy założeniu jednostkowego kosztu szczepienia na poziomie ok. 25-35 PLN (im większy zasięg szczepienia, tym jednostkowy koszt mniejszy) oraz przeciętnej skuteczności szczepień zgodnej z wnioskami z przeglądu badań, z punktu widzenia ekonomicznego, szczepienia przeciw grypie okazują się korzystne dla niemal każdego poziomu wyszczepialności. Wyniki przeprowadzonej symulacji wskazują, że w sezonie epidemicznym z typową liczbą zachorowań na grypę największe korzyści netto dla gospodarki osiągnane są dla wyszczepialności na poziomie około 45%, kiedy to sięgają niemal 500 mln PLN.

Wnioski z oceny projektu programu zdrowotnego Miasta Legionowo

Przedmiotowy Program dotyczy dokładnie określonego problemu zdrowotnego. Zakres programu jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych oraz Narodowym Programem Zdrowia na lata 2007-2015 – cel strategiczny: zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom.

Projekt programu nie został w pełni przygotowany zgodnie z szablonem zaproponowanym przez Agencję. Cele programu wnioskodawcy nie zostały przedstawione poprawnie. Nie wyróżniono celu głównego, nie opisano oczekiwanych efektów, mierników efektywności odpowiadającym celom programu, brak jest argumentów przemawiających za tym, że wykorzystanie dostępnych zasobów jest optymalne.

Wydział Zdrowia Publicznego i Spraw Społecznych Urzędu Miasta Legionowo zaplanował przeprowadzenie monitoringu oraz ewaluacji opiniowanego programu zdrowotnego. Narzędziami pomiarowymi, które zostaną wykorzystane w tym celu, będą: wizytacje oraz badania ankietowe dotyczące zadowolenia z uczestnictwa świadczeniobiorców w programie. Dodatkowo Autorzy programu zamierzają uwzględnić uzyskane wyniki badań podczas prac nad kolejnym projektem Miejskiego Programu Promocji Zdrowia na rok 2015. Tak zaplanowana ewaluacja daje możliwość częściowej oceny jakości świadczeń wśród beneficjentów, nie jest jednak wystarczająca dla oceny efektywności programu. Brak jest bowiem konkretnych informacji co do sposobu porównania stanu końcowego ze stanem wyjściowym świadczeniobiorców, a co za tym idzie weryfikacji trwałości osiągniętych efektów. Dodatkowo ocena zgłaszalności, zdaje się odnosić wyłącznie do ok. 800 osób >60 roku życia, podczas gdy wg danych GUS za 2012 rok, Miasto Legionowo zamieszkiwało 11 735 osób >60 roku życia. Wobec powyższego wskaźnik efektywności szczepień w miejscowości Legionowo może być rozpatrywany wyłącznie dla częściowego odsetka populacji docelowej programu.

W roku 2003 WHO wzywała państwa członkowskie, prowadzące zdrowotną politykę prewencyjną do działań profilaktycznych mających na celu podwyższenie liczby szczepień przeciw grypie. Cele wyszczepialności postawione przez WHO w roku 2003, zakładały 50% podwyższenie liczby szczepień

wśród osób z tzw. grupy ryzyka, oraz osób starszych do roku 2006, oraz co najmniej 75% do roku 2010. Podobne zalecenia wprowadzone zostały w 2009 roku przez Radę Unii Europejskiej. Wobec powyższych zaleceń w populacji Miasta Legionowo zaszczepionych w programie zdrowotnym powinno być ok. 8.800 osób powyżej 60 roku życia, czyli 8.000 osób więcej niż zakłada program.

Wnioskodawca podkreśla, iż uczestnictwo w programie będzie uwarunkowane od kolejności zgłoszeń mieszkańców, ze względu na ograniczone środki finansowe, które przekładają się na liczbę szczepień.

Dobór populacji docelowej jest jak najbardziej zgodny z poprzednimi opiniami Prezesa AOTM, w których zaznacza się, żeby szczepieniem zostały objęte w pierwszej kolejności osoby z najwyższych grup ryzyka. W PSO na rok 2014 szczepienia przeciwko grypie znajdują się w grupie szczepień zalecanych – niefinansowanych ze środków Ministra Zdrowia. Zalecenia dotyczą m.in. osób przewlekle chorych, a także, w przypadku kryterium wiekowego, osób >55 roku życia.

Wytyczne organizacji światowych (WHO), ogólnoeuropejskich (ECDPC), poszczególnych krajów UE oraz państw Ameryki Północnej w większości rekomendują coroczne szczepienia przeciwko grypie osób w podeszłym wieku, natomiast różni się co do dolnej granicy wieku wyznaczającej korzyść z powszechnych szczepień w tej grupie. W większości krajów europejskich i w Kanadzie szczepienia rekomendowane są osobom w wieku ≥ 65 lat, natomiast w USA coroczne rutynowe szczepienia zaleca się już od 50 roku życia. ECDPC podkreśla, że państwa UE stosują zróżnicowane kryteria wiekowe, a przyjmowana wartość graniczna pozostaje w zasadzie kwestią umowną.

Termin realizacji programu określony na stronie tytułowej dotyczy okresu: „wrzesień – grudzień 2014”. Termin ten jest niezgodny z terminem zawartym w dalszych częściach opisujących program zdrowotny.

Zgodnie z wytycznymi Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce szczepionka przeciw grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy. Jednak u osób należących do grup zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych, a więc u tych, u których istnieją medyczne wskazania do uodpornienia przeciw grypie, szczepionkę należy podawać w okresie od września do połowy listopada. Wobec powyższego, żaden z przytoczonych przez wnioskodawcę terminów nie odpowiada ściśle zaleceniom Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce.

Wnioskodawca zaplanował na realizację programu 20.000 zł. W podanym kosztorysie odniesiono się do ceny jednostkowej szczepienia, która wg oszacowań będzie wynosić ok. 25 zł. Autorzy projektu zaznaczyli, iż kwalifikacja do szczepienia odbędzie się u lekarza POZ, co jednocześnie ograniczy dodatkowe koszty badania lekarskiego. Należy zauważyć, iż przedstawiona kwota jednostkowa szczepienia 25 zł, dla populacji 800 pacjentów daje sumę równą 20.000 zł, a więc całkowity budżet programu. Porównując powyższe dane do zalecanego poziomu wszechpialności 75% populacji docelowej osób Miasta Legionowo powyżej 60 roku życia, budżet całkowity ceny jednostkowej szczepienia powinien wynosić 220.000 zł, czyli 200.000 zł więcej.

Podana kwota jest niewystarczająca i nie pokrywa wszystkich elementów programu zwłaszcza, iż „realizator wyłoniony w ramach ogłaszanego przez Gminę Legionowo konkursu ofert na wybór realizatorów programów zdrowotnych zobowiązany jest zapewnić zasoby kadrowe, rzeczowe i lokalowe niezbędne do realizacji powierzonego zadania”.

Dodatkowo należy zauważyć, iż Autorzy projektu nie uwzględnili kosztów związanych z kampanią informacyjną programu zdrowotnego, która wedle informacji oprócz plakatów informacyjnych, zawierać ma treści przedstawione w mediach oraz na stronie internetowej Urzędu Miasta Legionowo.

Odnosząc projekt opiniowanego programu do ogólnych kryteriów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego (sformułowanych American Public Health Association) można stwierdzić, że:

I. Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest grypa oraz związane z nią powikłania.

II. Dostępność działań programów dla beneficjentów – ze względu na ograniczone środki finansowe, które przekładają się na liczbę szczepień, uczestnictwo w programie będzie uwarunkowane od kolejności zgłoszeń mieszkańców. Informacje o bezpłatnym programie przekazane zostaną

mieszkańcom miasta za pośrednictwem plakatów umieszczonych w podmiotach leczniczych, siedzibach organizacji pozarządowych, na stronie Urzędu Miasta Legionowo oraz w mediach.

III. Skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie osób w podeszłym wieku, wg wytycznych praktyki klinicznej, uważana jest za dowiedzioną, a korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem związanym z podawaniem szczepionki. Zarówno skuteczność, jak i efektywność kosztowa szczepień w danym roku zależna jest od wielu czynników, takich jak dopasowanie antygenowe szczepionki do krążącego wirusa, inwazyjność wirusa, stan epidemiologiczny oraz odsetek zaszczepionych osób w populacji.

IV. W projekcie przedstawiono koszty całkowite budżetu oraz szacunkowe koszty jednostkowe.

V. W projekcie określone zostały częściowo elementy ewaluacji programu - przeprowadzone zostaną badania ankietowe wśród beneficjentów, będą miały na celu ocenę ich zadowolenia z uczestnictwa, jak i monitorowanie zgłaszalności w programie. Wydział Zdrowia Publicznego i Spraw Społecznych Urzędu Miasta Legionowo planuje również ewaluację programu, przy kolejnych pracach nad projektem w roku 2015. W projekcie nie określono sposobu oceny efektywności programu. Brak konkretnych informacji co do sposobu porównania stanu końcowego ze stanem wyjściowym świadczeniobiorców, a co za tym idzie weryfikacji trwałości osiągniętych efektów.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada zwraca uwagę, że pomimo jednoznacznych stanowisk WHO oraz części ekspertów, dowody na korzyści wynikające ze szczepienia na grypę, zarówno w ogólnej populacji osób dorosłych jak i osób po 65 roku życia nie są w pełni przekonujące (np. analizy Demicheli i wsp. Cochrane 2014; Jefferson i wsp. Cochrane 2010) i wymagają dalszych badań.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem „Program szczepień ochronnych przeciw grypie dla osób z grupy szczególnego ryzyka” realizowany przez Miasto Legionowo, AOTM-OT-441-199/2013, Warszawa, luty 2014 i aneksu: „Programy profilaktycznych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, luty 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości
nr 56/2014 z dnia 28 marca 2014 r.

o projekcie programu „Szczepienia ochronne przeciwko grypie dla mieszkańców Częstochowy z grup szczególnego ryzyka na lata 2014-2018”

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię o projekcie programu „Szczepienia ochronne przeciwko grypie dla mieszkańców Częstochowy z grup szczególnego ryzyka na lata 2014-2018”.

Uzasadnienie

Program odnosi się do bardzo dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest grypa oraz związane z nią powikłania – ponadto, uwzględnia charakterystykę i potrzeby grupy docelowej. Projekt zawiera/określa niemal wszystkie elementy dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego, w tym cel główny oraz cele szczegółowe, populację, zasady monitorowania i ewaluacji. W projekcie przedstawiono ponadto budżet całkowity oraz szacunkowe koszty jednostkowe.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego „Szczepienia ochronne przeciwko grypie dla mieszkańców Częstochowy z grup szczególnego ryzyka na lata 2014-2018” realizowany przez Miasto Częstochowa. Program adresowany jest do mieszkańców Częstochowy w wieku powyżej 65 roku życia (2600 osób), dzieci do lat 18, chorych na schorzenia przewlekłe i nowotworowe, dzieci uczęszczające do przedszkoli częstochowskich (500 osób) Wnioskodawca zaplanował na realizację programu 150.000 zł. Oszacowano koszt jednostkowy na poziomie ok. 40 zł.

Problem zdrowotny

Wśród chorób zakaźnych grypa jest schorzeniem związanym z największą liczbą zachorowań. Zachorowalność największa jest wśród osób młodych natomiast zgonów z powodu grypy występują głównie w populacji osób >60 roku życia (ponad 80% zgonów z powodu grypy w niektórych sezonach). Zmniejszenie zapadalności na choroby zakaźne, którym można zapobiegać przez szczepienia należy do priorytetów Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015 oraz jest zgodne z dwoma priorytetami zdrowotnymi.

Alternatywne świadczenia

Brak świadczeń alternatywnych. Szczepienia przeciw grypie znajdują się w grupie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Aktualny stan rekomendacji praktyki klinicznej w odniesieniu do rozpatrywanych populacji przedstawia się następująco:



Osoby w podeszłym wieku Wytyczne organizacji światowych (WHO), ogólnoeuropejskich (ECDPC), poszczególnych krajów UE oraz państw Ameryki Północnej w większości rekomendują coroczne szczepienia przeciwko grypie osób w podeszłym wieku, natomiast różnią się co do dolnej granicy wieku wyznaczającej korzyść z powszechnych szczepień w tej grupie. W większości krajów europejskich i w Kanadzie szczepienia rekomendowane są osobom w wieku ≥ 65 lat, natomiast w USA coroczne rutynowe szczepienia zaleca się już od 50 roku życia. ECDPC podkreśla, że państwa UE stosują zróżnicowane kryteria wiekowe, a przyjmowana wartość graniczna pozostaje w zasadzie kwestią umowną. ECDPC uważa korzyści z prowadzenia szczepień osób w podeszłym wieku za naukowo dowiedzione, nie podano jednak informacji umożliwiających weryfikację metodologii doboru źródeł (sposób wyszukiwania, selekcji i syntezy danych źródłowych nie został opisany).

W polskim Programie Szczepień Ochronnych szczepienia zaleca się osobom powyżej 55 roku życia (ze wskazań klinicznych i indywidualnych), a Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce zaleca objęcie szczepieniami osób w wieku 50-64 r.ż. ze wskazań medycznych i społecznych oraz powyżej 65 r.ż. ze wskazań medycznych.

W wytycznych ACIP CDC dokładnie raportowano źródła dotyczące efektywności klinicznej szczepionek, jednak informacje zawarte w metodyce nie pozwalają z całą pewnością stwierdzić, czy podstawę zaleceń stanowił systematyczny przegląd dowodów naukowych. W części z odnalezionych dokumentów stosowano klasyfikacje jakości dowodów naukowych, w tym – w wytycznych ICSI przy zaleceniu dotyczącym szczepienia dorosłych od 50 r.ż. nie podano siły dowodów stanowiących podstawę zalecenia, a w wytycznych MQIC siłę dowodów określono jako B (badania z grupą kontrolną bez randomizacji). Organizacje państw Ameryki Północnej (ICSI, ACIP CDC, Canadian Task Force on Preventive Health) rekomendują szczepienie przeciwko grypie sezonowej wszystkim osobom dorosłym, które wyrażą taką wolę, a wspomniane zalecenie oparte jest na dowodach naukowych z poziomu A (RCT) – jednak osoby w starszym wieku stanowią szczególną subpopulację osób dorosłych i dane naukowe odnoszące się do ogólnej populacji dorosłych nie mogą być uogólniane na tę subpopulację.

Dzieci i dorośli chorzy przewlekle Rekomendacje międzynarodowe i krajów zagranicznych odnoszą się pozytywnie w stosunku do szczepienia przeciwko grypie osób z chorobami przewlekłymi. WHO jako wskazania do szczepienia wymienia przewlekle choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), niewydolność nerek, choroby układu krążenia, moczowego i oddechowego. ECDPC wymienia choroby metaboliczne, układu krążenia, oddechowego oraz nerek i wątroby, przy czym skuteczność szczepień w populacji chorych przewlekle ocenia jako wykazaną „w pewnym stopniu”. Wg ECDPC kraje UE są w zasadzie zgodne co do zasadności szczepień osób chorych przewlekle (jakkolwiek występują pomiędzy nimi różnice w zakresie kryteriów włączenia do tej populacji, tj. jako wskazania do szczepień wymieniane są różne choroby przewlekle). W wytycznych dla USA jako grupy docelowe wymieniono chorych (1) ICSI: cierpiących na choroby przewlekle serca, płuc, cukrzycę, chorobę nerek, hemoglobinopatie i astmę; (2) ACIP CDC: przewlekle choroby układu oddechowego, w tym astma, układu krążenia, z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego, przewlekle choroby nerek, wątroby, układu nerwowego i nerwowo-mięśniowe, układu krwiotwórczego i metaboliczne. AHA i ACC rekomendują szczepienia przeciw grypie szczepionką inaktywowaną osobom z chorobą wieńcową i innymi zmianami miażdżycowymi (w tym po incydentach mózgowo-naczyniowych) jako jeden z rodzajów prewencji wtórnej. W wytycznych AAP szczegółowo wymieniono schorzenia stanowiące wskazania do szczepienia przeciwko grypie przewlekle chorych dzieci ≥ 6 mies. życia.

Analizując zalecenia poszczególnych instytucji należy zauważyć, że niektóre wytyczne włączają osoby w stanach upośledzonej odporności do kategorii „chorych przewlekle”, a inne, w tym polski Program Szczepień Ochronnych, klasyfikują tę grupę odrębnie. Podobna niejasność występuje w przypadku chorych ze schorzeniami mogącymi prowadzić do upośledzenia funkcji oddechowych powodującego utrudnienia w usuwaniu wydzieliny z dróg oddechowych lub zwiększającego ryzyko zachłyśnięcia (np. zaburzenia poznawcze, urazy rdzenia kręgowego, schorzenia padaczkowe i inne) – w niektórych wytycznych grupa ta jest rozpatrywana w kategorii osób przewlekle chorych.

W polskim Programie Szczepień Ochronnych jako wskazania medyczne wymienia się astmę, cukrzycę, niewydolność układu krążenia, oddychania i nerek; Polskie Kolegium Lekarzy zaleca objęcie szczepieniami osoby z przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego i układu krążenia. Zalecenie

szczeplenia wszystkich chorych z cukrzycą zgodne jest również ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Dzieci między 6 a 24 miesiącem życia Zidentyfikowane zalecenia nie są zgodne w odniesieniu do rutynowych szczieplień dzieci zdrowych. WHO zaleca szczenie przeciwko grypie sezonowej dzieci w wieku 6-23 miesięcy, w zależności od warunków lokalnych (sytuacji epidemiologicznej i możliwości danego kraju), jednocześnie jednak określa skuteczność szczieplień w grupie <2 r. ż. jako niską. ECDPC nie zalicza dzieci do dwóch najważniejszych grup ryzyka powikłań grypy, natomiast stwierdza, że istnieją pewne dane uzasadniające szczenie dzieci (najczęściej wyodrębniane grupy wiekowe to <2 lub <5 lat), niemniej jednak dane europejskie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczieplień dzieci są ograniczone; ponadto poszczególne kraje europejskie nie są zgodne w zaleceniach w odniesieniu do prowadzenia szczieplień w tej populacji. Powszechne szczenie zdrowych dzieci nie są zalecane m.in. we Francji i Belgii. Z kolei wytyczne amerykańskie, w tym American Academy of Pediatrics (AAP), zgodnie rekomendują rutynowe coroczne szczenie przeciwko grypie wszystkich dzieci w wieku od 6 mies. do 18 r. ż., a kanadyjska agencja zdrowia publicznego – szczenie zdrowych dzieci w wieku 6 – 23 mies. życia.

Wytyczne polskie są bliskie zaleceniom amerykańskim. Polski Program Szczieplień Ochronnych uwzględnia wśród szczieplień zalecanych zaszczepienie przeciwko grypie dzieci zdrowych w wieku od 6 miesiąca do 18 roku życia, ze wskazań epidemiologicznych. Z kolei Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce rekomenduje szczenie dzieci od 6 do 23 miesiąca życia ze wskazań medycznych (oraz dzieci starszych – uczęszczających do szkół, przedszkoli – ze względów epidemiologicznych).

Opinie ekspertów Eksperti kliniczni poproszeni o opinię w sprawie programów jednostek samorządowych przewidujących szczenie przeciwko grypie sezonowej uznali szczenie w grupach ryzyka, w szczególności osób w podeszłym wieku i z licznymi chorobami przewlekłymi, za zasadne. Żaden z ekspertów nie odniósł się w sposób bezpośredni do zasadności szczieplień w grupie dzieci w wieku od 6 do 24 m.ż.; nie otrzymano opinii eksperta klinicznego w dziedzinie pediatrii.

Skuteczność szczieplień oraz koszty zależne są od takich czynników jak: dopasowanie antygenowe szczieplonki do krążącego wirusa, inwazyjność wirusa, stan epidemiologiczny oraz stopień wyszczepialności. Rzeczywista skuteczność szczieplień, przede wszystkim w zapobieganiu hospitalizacjom i zgonom, pozostaje niepewna.

Często występujące działania niepożądane to bóle głowy, potliwość, ból mięśni/stawów, gorączka, złe samopoczucie, dreszcze, uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu podania (obrzęk, ból, wybroczyny, stwardnienie). W wytycznych praktyki klinicznej szczenia szczieplonkami inaktywowanymi określa się jako bezpieczne.

Aspekty organizacyjne Efektywne programy szczieplień przeciwko grypie powinny uwzględniać m.in. precyzyjny plan identyfikacji i wzywania osób kwalifikujących się do udziału w programie oraz elementy informacyjne (m.in. powinno się informować o niezakaźności wirusów zawartych w szczieplonce inaktywowanej oraz o możliwości wystąpienia niepożądanych objawów ze strony układu oddechowego nie mających związku ze szczeniem).

Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia: Szacując konsekwencje grypy, należy uwzględnić zarówno ich wymiar medyczny, jak i ekonomiczny. Koszty bezpośrednie leczenia grypy stanowią tylko niewielką część łącznych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z zachorowaniami na grypę oraz ich powikłaniami i wynoszą w sezonie bez epidemii ok. 43,5 mln PLN. Bardzo ważną kategorię kosztów stanowią tzw. koszty pośrednie. W przeprowadzonym badaniu oszacowano, że w sezonach bez epidemii koszty pośrednie związane z grypą wynoszą w Polsce ok. 836 mln PLN rocznie. W przypadku wystąpienia epidemii mogą być kilkakrotnie wyższe i stanowią jeszcze poważniejszą stratę dla gospodarki. Ponieważ grypa wywoływana jest przez wirusy, jej leczenie odbywa się głównie objawowo. Profilaktyka zdrowotna pod postacią prowadzonych szczieplień ochronnych jest zatem głównym narzędziem pozwalającym na minimalizację negatywnych skutków wywołanych przez chorobę. Wyniki symulacji wskazują, że skuteczność szczieplień na poziomie całej populacji istotnie zależy od zasięgu programu szczieplień. Wraz z rosnącym odsetkiem zaszczepionej populacji liczba zachorowań początkowo spada niemal liniowo. Jednak przy dalszym zwiększaniu wyszczepialności liczba zachorowań maleje coraz szybciej. Kumulują się bowiem efekty związane ze spowolnioną transmisją wirusa i rosnącym udziałem kontaktów osób zakażonych z osobami zaszczepionymi. Po

przekroczeniu pewnego poziomu wyszczepialności efekty szczepienia kolejnych osób są już coraz mniejsze, co wiąże się z osiągnięciem tzw. progu odporności populacyjnej (ang. herd immunity), która osłabia transmisję epidemii. Przy założeniu jednostkowego kosztu szczepienia na poziomie ok. 25-35 PLN (im większy zasięg szczepienia, tym jednostkowy koszt mniejszy) oraz przeciętnej skuteczności szczepień zgodnej z wnioskami z przeglądu badań, z punktu widzenia ekonomicznego, szczepienia przeciw grypie okazują się korzystne dla niemal każdego poziomu wyszczepialności. Wyniki przeprowadzonej symulacji wskazują, że w sezonie epidemicznym z typową liczbą zachorowań na grypę największe korzyści netto dla gospodarki osiągane są dla wyszczepialności na poziomie około 45%, kiedy to sięgają niemal 500 mln PLN.

Wnioski z oceny projektu programu zdrowotnego Miasta Częstochowa

Przedmiotowy Program dotyczy dokładnie określonego problemu zdrowotnego. Zakres programu jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych oraz Narodowym Programem Zdrowia na lata 2007-2015 – cel strategiczny: zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom.

Projekt programu został przygotowany zgodnie z szablonem zaproponowanym przez Agencję i zawiera niemal wszystkie wymagane elementy programu.

W okresie od 8–15 marca 2014 r. zarejestrowano w Polsce ogółem:

- 116.170 zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę;
- Średnia dzienna zapadalność wynosiła 37,7 na 100 tys. ludności;
- Odnotowano 6 zgonów z powodu grypy.

Wg danych GUS za 2013 rok, województwo śląskie zamieszkiwało 4615.870 osób. W tym samym roku miasto Częstochowa zamieszkiwało 39.533 osób >65 roku życia oraz 37.693 osób < 18 rż. Autorzy projektu podkreślają, iż 5% tej populacji to dzieci chore na schorzenia przewlekłe i nowotworowe, które podlegają bezpośredniej kwalifikacji do udziału w programie. Grupa ta liczy ok. 2 000 osób.

Beneficjentami programu będą mieszkańcy miasta Częstochowa z grup szczególnego ryzyka tj. osób w wieku powyżej 65 lat (2 600 osób), dzieci do lat 18, chore na schorzenia przewlekłe i nowotworowe, dzieci uczęszczające do przedszkoli częstochowskich (ok. 500 osób). W większości krajów europejskich i w Kanadzie szczepienia rekomendowane są osobom w wieku ≥ 65 lat, natomiast w USA coroczne rutynowe szczepienia zaleca się już od 50 roku życia. W polskim Programie Szczepień Ochronnych szczepienia zaleca się osobom powyżej 55 roku życia (epidemiologicznych), a Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce zaleca objęcie szczepieniami osób w wieku 50-64 rż.

Ze wskazań medycznych i społecznych oraz powyżej 65 rż. ze wskazań medycznych. Według zaleceń WHO następujące grupy ludzi mogą zostać objęte sezonowymi szczepieniami przeciwko grypie, w następującej kolejności:

mieszkańcy zakładów opiekuńczych dla ludzi starszych i niepełnosprawnych, osoby starsze nie mieszkające w domach opieki społecznej chore na przewlekłe choroby metaboliczne (w tym m.in. cukrzycę, niewydolność nerek, choroby układu sercowo- naczyniowego, moczowego, oddechowego) lub z obniżoną odpornością (w tym m.in. osoby chorujące na AIDS lub osoby po przeszczepie organu), wszystkie dzieci po 6 mż. z wyżej wymienionymi wskazaniem, inne grupy zdefiniowane w oparciu o specyficzne dla danego kraju dane i możliwości, takie jak osoby pozostające w kontakcie z grupami wysokiego ryzyka, kobiety ciężarne, pracownicy służby zdrowia oraz osoby pełniące kluczowe funkcje w społeczeństwie tak samo, jak dzieci w wieku 6-23 mż.

Dobór populacji docelowej jest jak najbardziej zgodny z poprzednimi opiniami Prezesa AOTM, w których zaznacza się, żeby szczepieniem zostały objęte w pierwszej kolejności osoby z grup ryzyka. W PSO szczepienia przeciwko grypie znajdują się w grupie szczepień zalecanych – niefinansowanych ze środków Ministra Zdrowia. Zalecenia dotyczą m.in. osób przewlekłe chorych, a także, w przypadku kryterium wiekowego, osób >55 roku życia.

Zgodnie z wytycznymi Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce szczepionka przeciw grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy. Jednak u osób należących do grup zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych, a więc u tych, u których istnieją medyczne wskazania do uodpornienia

przeciw grypie, szczepionkę należy podawać w okresie od września do połowy listopada. Podobnie u dzieci do 9 roku życia, u których konieczne jest podanie dwóch dawek, szczepienie powinno być rozpoczęte na początku września. W sytuacjach szczególnych podanie szczepionki w późniejszym okresie, nawet po stwierdzeniu wzrostu zachorowań na grypę w populacji, jest także zalecane.

Wobec powyższego, termin przytoczony przez Autorów programu odpowiada ściśle zaleceniom Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce.

Wg PSO na 2014 rok dawkowanie i schemat szczepienia zależne jest od wskazań producenta. Szczepienie ważne jest rok ze względu na coroczną aktualizację składu szczepionki przez Światową Organizację Zdrowia (WHO).

Odstęp między podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje nie powinien być krótszy niż 4 tygodnie (tzn. jeśli nie podano ich podczas jednej wizyty), o ile producent nie zaleci inaczej.

Odstęp między różnymi szczepionkami niezawierającymi żywych drobnoustrojów lub między taką szczepionką a preparatem zawierającym żywe drobnoustroje jest dowolny, ewentualnie z zachowaniem niezbędnego odstępu w celu uniknięcia nałożenia się potencjalnego niepożądanego odczynu poszczepiennego na kolejne szczepienie.

Wg Autora projektu, bezpieczeństwo planowanych interwencji przedstawione zostanie na podstawie „karty charakterystyki”. Można zatem przypuszczać, iż będzie to Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), która w sposób poprawny przedstawia profil bezpieczeństwa.

Projekt „Szczepienia ochronne przeciwko grypie dla mieszkańców Częstochowy z grup szczególnego ryzyka na lata 2014-2018” wpłynął do Agencji dn. 07.11.2013 r. Program przygotowany został zatem zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na rok 2013. W obecnym Programie Szczepień Ochronnych na rok 2014, doprecyzowano niektóre zapisy, które były niejednoznaczne i w 2013 budziły wiele kontrowersji, a także powrócono do tych, których w wyniku błędu – zabrakło w PSO 2013 (np. szczepienie przeciwko grypie zdrowych dzieci i młodzieży ze wskazań epidemiologicznych).

W opisie programu nie zostały zawarte następujące informacje:

- Szczegóły dotyczące działań edukacyjnych.
- Oczekiwane efekty.

Wnioskodawca zaplanował na realizację programu 150 000 zł. W podanym kosztorysie odniesiono się do ceny jednostkowej szczepienia osoby dorosłej oraz dziecka. W zależności od dawki kwota wynosić będzie 40 bądź 80 zł.

Budżet zawiera koszt kwalifikującego badania lekarskiego, podanie szczepionki, oraz koszty związane z akcją promocyjno-edukacyjną (ok. 6 000 zł). W 2014 roku planuje się zaszczepienie 2 600 osób dorosłych powyżej 65 rż., oraz dzieci chore na choroby przewlekłe ok. 500 osób. Program zaplanowany został na 4 lata (2014-2018), natomiast kosztorys i budżet całościowy 150 000 zł uwzględnia roczny okres realizacji programu. Autor programu podkreśla jednak, iż środki na realizację programu w latach następnych będą ustalane z końcem każdego roku kalendarzowego.

Odnosząc projekt opiniowanego programu do ogólnych kryteriów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego (sformułowanych American Public Health Association) można stwierdzić, że:

I. Program odnosi się do bardzo dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest grypa oraz związane z nią powikłania.

II. Program zdrowotny uwzględnia charakterystykę i potrzeby grupy docelowej. Populację docelową dla realizacji programu stanowi grupa, której z powodu wskazań medycznych zaleca się przeprowadzenie sezonowych szczepień przeciwko grypie.

III. Skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie osób w podeszłym wieku, wg wytycznych praktyki klinicznej, uważana jest za dowiedzioną, a korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem związanym z podawaniem szczepionki. Zarówno skuteczność, jak i efektywność kosztowa szczepień w danym roku zależna jest od wielu czynników, takich jak dopasowanie antygenowe szczepionki do krążącego wirusa, inwazyjność wirusa, stan epidemiologiczny oraz odsetek zaszczepionych osób w populacji.

IV. W projekcie przedstawiono koszty całkowite budżetu oraz szacunkowe koszty jednostkowe.

V. Monitorowanie przebiegu programu prowadzone będzie poprzez ocenę zgłaszalności do programu, która będzie monitorowana w trakcie programu oraz po zakończeniu programu na podstawie list uczestnictwa, ocenę jakości świadczeń, poprzez możliwość zgłaszania pisemnych uwag uczestników w zakresie jakości uzyskanych świadczeń, które będą również koordynowane przez osobę wyznaczoną przez organizatora oraz ocenę efektywności dokonanej na podstawie frekwencji osób uczestniczących w programie.

Dodatkowo Autor projektu podkreśla, iż w każdym roku programu monitorowana będzie zachorowalność na grypę oraz zachorowania grypopodobne.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada zwraca uwagę, że pomimo jednoznacznych stanowisk WHO oraz części ekspertów, dowody na korzyści wynikające ze szczepienia na grypę, zarówno w ogólnej populacji osób dorosłych jak i osób po 65 roku życia nie są w pełni przekonujące (np. analizy Demicheli i wsp. Cochrane 2014; Jefferson i wsp. Cochrane 2010) i wymagają dalszych badań.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem „Szczepienia ochronne przeciwko grypie dla mieszkańców Częstochowy z grup szczególnego ryzyka na lata 2014-2018” realizowany przez Miasto Częstochowa, AOTM-OT-441-224/2013, Warszawa, marzec 2014 i aneksu: „Programy profilaktycznych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, luty 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 57/2014 z dnia 28 marca 2014 r.

o projekcie programu „Szczepienia profilaktyczne przeciwko grypie osób powyżej 60 roku życia” Gmina Józefów

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię o projekcie programu „Szczepienia profilaktyczne przeciwko grypie osób powyżej 60 roku życia” Gmina Józefów.

Uzasadnienie

Program odnosi się do bardzo dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest grypa oraz związane z nią powikłania – ponadto, uwzględnia charakterystykę i potrzeby grupy docelowej. Projekt zawiera większość elementów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego, w tym cel główny oraz cele szczegółowe, populację, zasady monitorowania i ewaluacji. W projekcie przedstawiono ponadto budżet całkowity oraz szacunkowe koszty jednostkowe.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego „Szczepienia profilaktyczne przeciwko grypie osób powyżej 60 roku życia” realizowanego przez Gminę Józefów. Program adresowany jest do 3 300 mieszkańców Gminy Józefowo w wieku powyżej 60 roku życia. Wnioskodawca zaplanował na realizację programu 15 000 zł. Oszacowano koszt jednostkowy na poziomie ok. 30 zł.

Problem zdrowotny

Wśród chorób zakaźnych grypa jest schorzeniem związanym z największą liczbą zachorowań. Zachorowalność największa jest wśród osób młodych natomiast zgonów z powodu grypy występują głównie w populacji osób >60 roku życia (ponad 80% zgonów z powodu grypy w niektórych sezonach). Zmniejszenie zapadalności na choroby zakaźne, którym można zapobiegać przez szczepienia należy do priorytetów Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015 oraz jest zgodne z dwoma priorytetami zdrowotnymi.

Alternatywne świadczenia

Brak świadczeń alternatywnych. Szczepienia przeciw grypie znajdują się w grupie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Aktualny stan rekomendacji praktyki klinicznej w odniesieniu do rozpatrywanych populacji przedstawia się następująco:

Osoby w podeszłym wieku Wytyczne organizacji światowych (WHO), ogólnie-europejskich (ECDPC), poszczególnych krajów UE oraz państw Ameryki Północnej w większości rekomendują coroczne szczepienia przeciwko grypie osób w podeszłym wieku, natomiast różnią się co do dolnej granicy wieku wyznaczającej korzyść z powszechnych szczepień w tej grupie. W większości krajów europejskich i w Kanadzie szczepienia rekomendowane są osobom w wieku ≥ 65 lat, natomiast w USA



coroczne rutynowe szczepienia zaleca się już od 50 roku życia. ECDPC podkreśla, że państwa UE stosują zróżnicowane kryteria wiekowe, a przyjmowana wartość graniczna pozostaje w zasadzie kwestią umowną. ECDPC uważa korzyści z prowadzenia szczepień osób w podeszłym wieku za naukowo dowiedzione, nie podano jednak informacji umożliwiających weryfikację metodologii doboru źródeł (sposób wyszukiwania, selekcji i syntezy danych źródłowych nie został opisany).

W polskim Programie Szczepień Ochronnych szczepienia zaleca się osobom powyżej 55 roku życia (ze wskazań klinicznych i indywidualnych), a Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce zaleca objęcie szczepieniami osób w wieku 50-64 r.ż. ze wskazań medycznych i społecznych oraz powyżej 65 r.ż. ze wskazań medycznych.

W wytycznych ACIP CDC dokładnie raportowano źródła dotyczące efektywności klinicznej szczepionek, jednak informacje zawarte w metodyce nie pozwalają z całą pewnością stwierdzić, czy podstawę zaleceń stanowił systematyczny przegląd dowodów naukowych. W części z odnalezionych dokumentów stosowano klasyfikacje jakości dowodów naukowych, w tym – w wytycznych ICSI przy zaleceniu dotyczącym szczepienia dorosłych od 50 r.ż. nie podano siły dowodów stanowiących podstawę zalecenia, a w wytycznych MQIC siłę dowodów określono jako B (badania z grupą kontrolną bez randomizacji). Organizacje państw Ameryki Północnej (ICSI, ACIP CDC, Canadian Task Force on Preventive Health) rekomendują szczepienie przeciwko grypie sezonowej wszystkim osób dorosłych, które wyrażą taką wolę, a wspomniane zalecenie oparte jest na dowodach naukowych z poziomu A (RCT) – jednak osoby w starszym wieku stanowią szczególną subpopulację osób dorosłych i dane naukowe odnoszące się do ogólnej populacji dorosłych nie mogą być uogólniane na tę subpopulację.

Dzieci i dorośli chorzy przewlekłe Rekomendacje międzynarodowe i krajów zagranicznych odnoszą się pozytywnie w stosunku do szczepienia przeciwko grypie osób z chorobami przewlekłymi. WHO jako wskazania do szczepienia wymienia przewlekłe choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), niewydolność nerek, choroby układu krążenia, moczowego i oddechowego. ECDPC wymienia choroby metaboliczne, układu krążenia, oddechowego oraz nerek i wątroby, przy czym skuteczność szczepień w populacji chorych przewlekłe ocenia jako wykazaną „w pewnym stopniu”. Wg ECDPC kraje UE są w zasadzie zgodne co do zasadności szczepień osób chorych przewlekłe (jakkolwiek występują pomiędzy nimi różnice w zakresie kryteriów włączenia do tej populacji, tj. jako wskazania do szczepień wymieniane są różne choroby przewlekłe). W wytycznych dla USA jako grupy docelowe wymieniono chorych (1) ICSI: cierpiących na choroby przewlekłe serca, płuc, cukrzycę, chorobę nerek, hemoglobinopatie i astmę; (2) ACIP CDC: przewlekłe choroby układu oddechowego, w tym astma, układu krążenia, z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego, przewlekłe choroby nerek, wątroby, układu nerwowego i nerwowo-mięśniowe, układu krwiotwórczego i metaboliczne. AHA i ACC rekomendują szczepienia przeciw grypie szczepionką inaktywowaną osobom z chorobą wieńcową i innymi zmianami miażdżycowymi (w tym po incydentach mózgowo-naczyniowych) jako jeden z rodzajów prewencji wtórnej. W wytycznych AAP szczegółowo wymieniono schorzenia stanowiące wskazania do szczepienia przeciwko grypie przewlekłe chorych dzieci ≥ 6 mies. życia.

Analizując zalecenia poszczególnych instytucji należy zauważyć, że niektóre wytyczne włączają osoby w stanach upośledzonej odporności do kategorii „chorych przewlekłe”, a inne, w tym polski Program Szczepień Ochronnych, klasyfikują tę grupę odrębnie. Podobna niejasność występuje w przypadku chorych ze schorzeniami mogącymi prowadzić do upośledzenia funkcji oddechowych powodującego utrudnienia w usuwaniu wydzieliny z dróg oddechowych lub zwiększającego ryzyko zachłyśnięcia (np. zaburzenia poznawcze, urazy rdzenia kręgowego, schorzenia padaczkowe i inne) – w niektórych wytycznych grupa ta jest rozpatrywana w kategorii osób przewlekłe chorych.

W polskim Programie Szczepień Ochronnych jako wskazania medyczne wymienia się astmę, cukrzycę, niewydolność układu krążenia, oddychania i nerek; Polskie Kolegium Lekarzy zaleca objęcie szczepieniami osoby z przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego i układu krążenia. Zalecenie szczepienia wszystkich chorych z cukrzycą zgodne jest również ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Dzieci między 6 a 24 miesiącem życia Zidentyfikowane zalecenia nie są zgodne w odniesieniu do rutynowych szczepień dzieci zdrowych. WHO zaleca szczepienie przeciwko grypie sezonowej dzieci w wieku 6-23 miesięcy, w zależności od warunków lokalnych (sytuacji epidemiologicznej i możliwości

danego kraju), jednocześnie jednak określa skuteczność szczepień w grupie <2 r. ż. jako niską. ECDPC nie zalicza dzieci do dwóch najważniejszych grup ryzyka powikłań grypy, natomiast stwierdza, że istnieją pewne dane uzasadniające szczepienia dzieci (najczęściej wyodrębniane grupy wiekowe to <2 lub <5 lat), niemniej jednak dane europejskie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepień dzieci są ograniczone; ponadto poszczególne kraje europejskie nie są zgodne w zaleceniach w odniesieniu do prowadzenia szczepień w tej populacji. Powszechne szczepienia zdrowych dzieci nie są zalecane m.in. we Francji i Belgii. Z kolei wytyczne amerykańskie, w tym American Academy of Pediatrics (AAP), zgodnie rekomendują rutynowe coroczne szczepienia przeciwko grypie wszystkich dzieci w wieku od 6 mies. do 18 r. ż., a kanadyjska agencja zdrowia publicznego – szczepienie zdrowych dzieci w wieku 6 – 23 mies. życia.

Wytyczne polskie są bliskie zaleceniom amerykańskim. Polski Program Szczepień Ochronnych uwzględnia wśród szczepień zalecanych zaszczepienie przeciwko grypie dzieci zdrowych w wieku od 6 miesiąca do 18 roku życia, ze wskazań epidemiologicznych. Z kolei Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce rekomenduje szczepienie dzieci od 6 do 23 miesiąca życia ze wskazań medycznych (oraz dzieci starszych – uczęszczających do szkół, przedszkoli – ze względów epidemiologicznych).

Opinie ekspertów Eksperti kliniczni poproszeni o opinię w sprawie programów jednostek samorządowych przewidujących szczepienie przeciwko grypie sezonowej uznali szczepienie w grupach ryzyka, w szczególności osób w podeszłym wieku i z licznymi chorobami przewlekłymi, za zasadne. Żaden z ekspertów nie odniósł się w sposób bezpośredni do zasadności szczepień w grupie dzieci w wieku od 6 do 24 m.ż.; nie otrzymano opinii eksperta klinicznego w dziedzinie pediatrii.

Skuteczność szczepień oraz koszty zależne są od takich czynników jak: dopasowanie antygenowe szczepionki do krążącego wirusa, inwazyjność wirusa, stan epidemiologiczny oraz stopień wyszczepialności. Rzeczywista skuteczność szczepień, przede wszystkim w zapobieganiu hospitalizacjom i zgonom, pozostaje niepewna.

Często występujące działania niepożądane to bóle głowy, potliwość, ból mięśni/stawów, gorączka, złe samopoczucie, dreszcze, uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu podania (obrzęk, ból, wybroczyny, stwardnienie). W wytycznych praktyki klinicznej szczepienia szczepionkami inaktywowanymi określa się jako bezpieczne.

Aspekty organizacyjne Efektywne programy szczepień przeciwko grypie powinny uwzględniać m.in. precyzyjny plan identyfikacji i wzywania osób kwalifikujących się do udziału w programie oraz elementy informacyjne (m.in. powinno się informować o niezakaźności wirusów zawartych w szczepionce inaktywowanej oraz o możliwości wystąpienia niepożądanych objawów ze strony układu oddechowego nie mających związku ze szczepieniem).

Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia: Szacując konsekwencje grypy, należy uwzględnić zarówno ich wymiar medyczny, jak i ekonomiczny. Koszty bezpośrednie leczenia grypy stanowią tylko niewielką część łącznych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z zachorowaniami na grypę oraz ich powikłaniami i wynoszą w sezonie bez epidemii ok. 43,5 mln PLN. Bardzo ważną kategorię kosztów stanowią tzw. koszty pośrednie. W przeprowadzonym badaniu oszacowano, że w sezonach bez epidemii koszty pośrednie związane z grypą wynoszą w Polsce ok. 836 mln PLN rocznie. W przypadku wystąpienia epidemii mogą być kilkakrotnie wyższe i stanowią jeszcze poważniejszą stratę dla gospodarki. Ponieważ grypa wywoływana jest przez wirusy, jej leczenie odbywa się głównie objawowo. Profilaktyka zdrowotna pod postacią prowadzonych szczepień ochronnych jest zatem głównym narzędziem pozwalającym na minimalizację negatywnych skutków wywołanych przez chorobę. Wyniki symulacji wskazują, że skuteczność szczepień na poziomie całej populacji istotnie zależy od zasięgu programu szczepień. Wraz z rosnącym odsetkiem zaszczepionej populacji liczba zachorowań początkowo spada niemal liniowo. Jednak przy dalszym zwiększaniu wyszczepialności liczba zachorowań maleje coraz szybciej. Kumulują się bowiem efekty związane ze spowolnioną transmisją wirusa i rosnącym udziałem kontaktów osób zakażonych z osobami zaszczepionymi. Po przekroczeniu pewnego poziomu wyszczepialności efekty szczepienia kolejnych osób są już coraz mniejsze, co wiąże się z osiągnięciem tzw. progu odporności populacyjnej (ang. herd immunity), która osłabia transmisję epidemii. Przy założeniu jednostkowego kosztu szczepienia na poziomie ok. 25-35 PLN (im większy zasięg szczepienia, tym jednostkowy koszt mniejszy) oraz przeciętnej skuteczności szczepień zgodnej z wnioskami z przeglądu badań, z punktu widzenia ekonomicznego, szczepienia

przeciw grypie okazują się korzystne dla niemal każdego poziomu wyszczepialności. Wyniki przeprowadzonej symulacji wskazują, że w sezonie epidemicznym z typową liczbą zachorowań na grypę największe korzyści netto dla gospodarki osiągane są dla wyszczepialności na poziomie około 45%, kiedy to sięgają niemal 500 mln PLN.

Wnioski z oceny projektu programu zdrowotnego Gminę Józefów

Przedmiotowy Program dotyczy dokładnie określonego problemu zdrowotnego. Zakres programu jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych oraz Narodowym Programem Zdrowia na lata 2007-2015 – cel strategiczny: zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom.

Projekt programu został przygotowany zgodnie z szablonem zaproponowanym przez Agencję i zawiera większość wymaganych elementów.

W okresie od 8–15 marca 2014 r. zarejestrowano w Polsce ogółem:

- 116.170 zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę;
- Średnia dzienna zapadalność wynosiła 37,7 na 100 tys. ludności;
- Odnotowano 6 zgonów z powodu grypy.

Wg danych GUS za 2012 rok Gminę Józefów zamieszkiwało 19.947 osób z czego ok. 4.044 to osoby powyżej 60 roku życia.

Beneficjentami programu będą mieszkańcy Gminy Józefów 3 300 osób w wieku powyżej 60 lat. W większości krajów europejskich i w Kanadzie szczepienia rekomendowane są osobom w wieku ≥ 65 lat, natomiast w USA coroczne rutynowe szczepienia zaleca się już od 50 roku życia. W polskim Programie Szczepień Ochronnych szczepienia zaleca się osobom powyżej 55 roku życia (epidemiologicznych), a Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce zaleca objęcie szczepieniami osób w wieku 50-64 rż. Ze wskazań medycznych i społecznych oraz powyżej 65 rż. ze wskazań medycznych. Według zaleceń WHO następujące grupy ludzi mogą zostać objęte sezonowymi szczepieniami przeciwko grypie, w następującej kolejności: mieszkańcy zakładów opiekuńczych dla ludzi starszych i niepełnosprawnych, osoby starsze nie mieszkające w domach opieki społecznej chore na przewlekłe choroby metaboliczne (w tym m.in. cukrzycę, niewydolność nerek, choroby układu sercowo-naczyniowego, moczowego, oddechowego) lub z obniżoną odpornością (w tym m.in. osoby chorujące na AIDS lub osoby po przeszczepie organu), wszystkie dzieci po 6 mż. z wyżej wymienionymi wskazaniami, inne grupy zdefiniowane w oparciu o specyficzne dla danego kraju dane i możliwości, takie jak osoby pozostające w kontakcie z grupami wysokiego ryzyka, kobiety ciężarne, pracownicy służby zdrowia oraz osoby pełniące kluczowe funkcje w społeczeństwie tak samo, jak dzieci w wieku 6-23 mż.

Dobór populacji docelowej jest jak najbardziej zgodny z poprzednimi opiniami Prezesa AOTM, w których zaznacza się, żeby szczepieniem zostały objęte w pierwszej kolejności osoby z grup ryzyka. W PSO szczepienia przeciwko grypie znajdują się w grupie szczepień zalecanych – niefinansowanych ze środków Ministra Zdrowia. Zalecenia dotyczą m.in. osób przewlekle chorych, a także, w przypadku kryterium wiekowego, osób >55 roku życia.

Przeprowadzenie szczepień zaplanowano na okres wrzesień–grudzień 2014 r. Zgodnie z wytycznymi Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce szczepionka przeciw grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy.

Jednak u osób należących do grup zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych, a więc u tych, u których istnieją medyczne wskazania do uodpornienia przeciw grypie, szczepionkę należy podawać w okresie od września do połowy listopada. Podobnie u dzieci do 9 roku życia, u których konieczne jest podanie dwóch dawek, szczepienie powinno być rozpoczęte na początku września. W sytuacjach szczególnych podanie szczepionki w późniejszym okresie, nawet po stwierdzeniu wzrostu zachorowań na grypę w populacji, jest także zalecane.

Jednym z celów szczegółowych programu, jest „znacząca redukcja wizyt ambulatoryjnych”. Wnioskodawca nie określa jednoznacznie czy redukcja ta ma dotyczyć wszystkich wizyt czy tych, które spowodowane są grypą.

W opisie programu nie zostały zawarte następujące informacje:

- Nie określono kosztów związanych z kampanią informacyjną.
- Argumenty przemawiające za tym, że wykorzystanie dostępnych zasobów jest optymalne.

Wnioskodawca zaplanował na realizację programu 15 000 zł. W podanym kosztorysie odniesiono się do ceny jednostkowej szczepienia, która wg oszacowań będzie wynosić ok. 30 zł.

Autorzy projektu planują zaszczyć populację ok. 3.300 osób powyżej 60 roku życia z tzw. grupy podwyższonego ryzyka. Wobec powyższych danych, koszt szczepienia dla populacji docelowej mieszkańców Gminy wynosić powinien około 99 000 zł. Kwota 15 000 zł wystarczy na zaszczepienie ok. 15% populacji osób po 60 rż. Wg zaleceń WHO dotyczących celów wyszczepialności, gmina Józefów powinna zaszczepić 75% populacji czyli ok. 2 475 osób. Tak przedstawione koszty, są okazją aby rozważyć ewentualne podniesienie wieku beneficjentów programu powyżej 65 lat, bądź objąć szczepieniem populację z grup ryzyka np. ze schorzeniami przewlekłymi i nowotworowymi.

Jak podkreśla Wnioskodawca koszt całkowity został wyliczony na podstawie zeszłorocznej akcji.

Nie odniesiono się do kosztów związanych z kampanią informacyjną.

Odnosząc projekt opiniowanego programu do ogólnych kryteriów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego (sformułowanych American Public Health Association) można stwierdzić, że:

I. Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest grypa oraz związane z nią powikłania.

II. Program zdrowotny uwzględnia charakterystykę i potrzeby grupy docelowej. Populację docelową dla realizacji programu stanowi grupa, której z powodu wskazań medycznych zaleca się przeprowadzenie sezonowych szczepień przeciwko grypie.

III. Skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie osób w podeszłym wieku, wg wytycznych praktyki klinicznej, uważana jest za dowiedzioną, a korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem związanym z podawaniem szczepionki. Zarówno skuteczność, jak i efektywność kosztowa szczepień w danym roku zależna jest od wielu czynników, takich jak dopasowanie antygenowe szczepionki do krążącego wirusa, inwazyjność wirusa, stan epidemiologiczny oraz odsetek zaszczepionych osób w populacji.

IV. W projekcie przedstawiono koszty całkowite budżetu oraz szacunkowe koszty jednostkowe.

V. Monitorowanie przebiegu programu prowadzone będzie poprzez zbieranie danych dostarczonych przez realizatora zadań poprzez przedstawienie comiesięcznych sprawozdań (pozwoli to na ewentualną eliminację oraz korektę zagrożeń i trudności związanych z wykonaniem programu).

Dodatkowe uwagi Rady

Rada zwraca uwagę, że pomimo jednoznacznych stanowisk WHO oraz części ekspertów, dowody na korzyści wynikające ze szczepienia na grypę, zarówno w ogólnej populacji osób dorosłych jak i osób po 65 roku życia nie są w pełni przekonujące (np. analizy Demicheli i wsp. Cochrane 2014; Jefferson i wsp. Cochrane 2010) i wymagają dalszych badań.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem „Szczepienia profilaktyczne przeciwko grypie osób powyżej 60 roku życia” realizowany przez Gminę Józefów, AOTM-OT-441-20/2013, Warszawa, marzec 2014 i aneksu: „Programy profilaktycznych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, luty 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości
nr 58/2014 z dnia 28 marca 2014 r.
o projekcie programu „Szczepienia ochronne przeciw grypie”
Gmina Sulmierzyce

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię o projekcie programu „Szczepienia ochronne przeciw grypie” Gmina Sulmierzyce.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości zapoznała się z projektem programu zdrowotnego i stwierdza, że opiniowany program został przygotowany zgodnie z zalecanym przez AOTM Schematem Programu Zdrowotnego.

- 1. Program prawidłowo definiuje ważny problem zdrowotny, wskazuje cel główny, przedstawia zasady organizacji programu, zawiera określony budżet oraz proponuje metodę monitorowania i ewaluacji programu.*
- 2. Pewne punkty programu zasługują na dalsze wyjaśnienia lub uzupełnienia. Są to przede wszystkim: (a) brak danych dotyczących wielkości populacji docelowej, (b) brak wyliczenia kosztów jednostkowych realizacji programu, (c) brak jednoznacznej metody monitorowania i ewaluacji jakości programu.*

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego „Szczepienia ochronne przeciw grypie” realizowany przez Gminę Sulmierzyce. Program adresowany jest do mieszkańców Gminy Sulmierzyce. Wnioskodawca zaplanował na realizację programu 64.000 zł.

Problem zdrowotny

Wśród chorób zakaźnych grypa jest schorzeniem związanym z największą liczbą zachorowań. Zachorowalność największa jest wśród osób młodych natomiast zgony z powodu grypy występują głównie w populacji osób >60 roku życia (ponad 80% zgonów z powodu grypy w niektórych sezonach). Zmniejszenie zapadalności na choroby zakaźne, którym można zapobiegać przez szczepienia należy do priorytetów Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015 oraz jest zgodne z dwoma priorytetami zdrowotnymi.

Alternatywne świadczenia

Brak świadczeń alternatywnych. Szczepienia przeciw grypie znajdują się w grupie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Aktualny stan rekomendacji praktyki klinicznej w odniesieniu do rozpatrywanych populacji przedstawia się następująco:



Osoby w podeszłym wieku Wytyczne organizacji światowych (WHO), ogólnoeuropejskich (ECDPC), poszczególnych krajów UE oraz państw Ameryki Północnej w większości rekomendują coroczne szczepienia przeciwko grypie osób w podeszłym wieku, natomiast różnią się co do dolnej granicy wieku wyznaczającej korzyść z powszechnych szczepień w tej grupie. W większości krajów europejskich i w Kanadzie szczepienia rekomendowane są osobom w wieku ≥ 65 lat, natomiast w USA coroczne rutynowe szczepienia zaleca się już od 50 roku życia. ECDPC podkreśla, że państwa UE stosują zróżnicowane kryteria wiekowe, a przyjmowana wartość graniczna pozostaje w zasadzie kwestią umowną. ECDPC uważa korzyści z prowadzenia szczepień osób w podeszłym wieku za naukowo dowiedzione, nie podano jednak informacji umożliwiających weryfikację metodologii doboru źródeł (sposób wyszukiwania, selekcji i syntezy danych źródłowych nie został opisany).

W polskim Programie Szczepień Ochronnych szczepienia zaleca się osobom powyżej 55 roku życia (ze wskazań klinicznych i indywidualnych), a Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce zaleca objęcie szczepieniami osób w wieku 50-64 r.ż. ze wskazań medycznych i społecznych oraz powyżej 65 r.ż. ze wskazań medycznych.

W wytycznych ACIP CDC dokładnie raportowano źródła dotyczące efektywności klinicznej szczepionek, jednak informacje zawarte w metodyce nie pozwalają z całą pewnością stwierdzić, czy podstawę zaleceń stanowił systematyczny przegląd dowodów naukowych. W części z odnalezionych dokumentów stosowano klasyfikacje jakości dowodów naukowych, w tym – w wytycznych ICSI przy zaleceniu dotyczącym szczepienia dorosłych od 50 r.ż. nie podano siły dowodów stanowiących podstawę zalecenia, a w wytycznych MQIC siłę dowodów określono jako B (badania z grupą kontrolną bez randomizacji). Organizacje państw Ameryki Północnej (ICSI, ACIP CDC, Canadian Task Force on Preventive Health) rekomendują szczepienie przeciwko grypie sezonowej wszystkim osobom dorosłym, które wyrażą taką wolę, a wspomniane zalecenie oparte jest na dowodach naukowych z poziomu A (RCT) – jednak osoby w starszym wieku stanowią szczególną subpopulację osób dorosłych i dane naukowe odnoszące się do ogólnej populacji dorosłych nie mogą być uogólniane na tę subpopulację.

Dzieci i dorośli chorzy przewlekle Rekomendacje międzynarodowe i krajów zagranicznych odnoszą się pozytywnie w stosunku do szczepienia przeciwko grypie osób z chorobami przewlekłymi. WHO jako wskazania do szczepienia wymienia przewlekle choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), niewydolność nerek, choroby układu krążenia, moczowego i oddechowego. ECDPC wymienia choroby metaboliczne, układu krążenia, oddechowego oraz nerek i wątroby, przy czym skuteczność szczepień w populacji chorych przewlekle ocenia jako wykazaną „w pewnym stopniu”. Wg ECDPC kraje UE są w zasadzie zgodne co do zasadności szczepień osób chorych przewlekle (jakkolwiek występują pomiędzy nimi różnice w zakresie kryteriów włączenia do tej populacji, tj. jako wskazania do szczepień wymieniane są różne choroby przewlekle). W wytycznych dla USA jako grupy docelowe wymieniono chorych (1) ICSI: cierpiących na choroby przewlekle serca, płuc, cukrzycę, chorobę nerek, hemoglobinopatie i astmę; (2) ACIP CDC: przewlekle choroby układu oddechowego, w tym astma, układu krążenia, z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego, przewlekle choroby nerek, wątroby, układu nerwowego i nerwowo-mięśniowe, układu krwiotwórczego i metaboliczne. AHA i ACC rekomendują szczepienia przeciw grypie szczepionką inaktywowaną osobom z chorobą wieńcową i innymi zmianami miażdżycowymi (w tym po incydentach mózgowo-naczyniowych) jako jeden z rodzajów prewencji wtórnej. W wytycznych AAP szczegółowo wymieniono schorzenia stanowiące wskazania do szczepienia przeciwko grypie przewlekle chorych dzieci ≥ 6 mies. życia.

Analizując zalecenia poszczególnych instytucji należy zauważyć, że niektóre wytyczne włączają osoby w stanach upośledzonej odporności do kategorii „chorych przewlekle”, a inne, w tym polski Program Szczepień Ochronnych, klasyfikują tę grupę odrębnie. Podobna niejasność występuje w przypadku chorych ze schorzeniami mogącymi prowadzić do upośledzenia funkcji oddechowych powodującego utrudnienia w usuwaniu wydzieliny z dróg oddechowych lub zwiększającego ryzyko zachłyśnięcia (np. zaburzenia poznawcze, urazy rdzenia kręgowego, schorzenia padaczkowe i inne) – w niektórych wytycznych grupa ta jest rozpatrywana w kategorii osób przewlekle chorych.

W polskim Programie Szczepień Ochronnych jako wskazania medyczne wymienia się astmę, cukrzycę, niewydolność układu krążenia, oddychania i nerek; Polskie Kolegium Lekarzy zaleca objęcie szczepieniami osoby z przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego i układu krążenia. Zalecenie

szczeplenia wszystkich chorych z cukrzycą zgodne jest również ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Dzieci między 6 a 24 miesiącem życia Zidentyfikowane zalecenia nie są zgodne w odniesieniu do rutynowych szczepień dzieci zdrowych. WHO zaleca szczepienie przeciwko grypie sezonowej dzieci w wieku 6-23 miesięcy, w zależności od warunków lokalnych (sytuacji epidemiologicznej i możliwości danego kraju), jednocześnie jednak określa skuteczność szczepień w grupie <2 r. ż. jako niską. ECDPC nie zalicza dzieci do dwóch najważniejszych grup ryzyka powikłań grypy, natomiast stwierdza, że istnieją pewne dane uzasadniające szczepienia dzieci (najczęściej wyodrębniane grupy wiekowe to <2 lub <5 lat), niemniej jednak dane europejskie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepień dzieci są ograniczone; ponadto poszczególne kraje europejskie nie są zgodne w zaleceniach w odniesieniu do prowadzenia szczepień w tej populacji. Powszechne szczepienia zdrowych dzieci nie są zalecane m.in. we Francji i Belgii. Z kolei wytyczne amerykańskie, w tym American Academy of Pediatrics (AAP), zgodnie rekomendują rutynowe coroczne szczepienia przeciwko grypie wszystkich dzieci w wieku od 6 mies. do 18 r. ż., a kanadyjska agencja zdrowia publicznego – szczepienie zdrowych dzieci w wieku 6 – 23 mies. życia.

Wytyczne polskie są bliskie zaleceniom amerykańskim. Polski Program Szczepień Ochronnych uwzględnia wśród szczepień zalecanych zaszczepienie przeciwko grypie dzieci zdrowych w wieku od 6 miesiąca do 18 roku życia, ze wskazań epidemiologicznych. Z kolei Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce rekomenduje szczepienie dzieci od 6 do 23 miesiąca życia ze wskazań medycznych (oraz dzieci starszych – uczęszczających do szkół, przedszkoli – ze względów epidemiologicznych).

Opinie ekspertów Eksperci kliniczni poproszeni o opinię w sprawie programów jednostek samorządowych przewidujących szczepienie przeciwko grypie sezonowej uznali szczepienie w grupach ryzyka, w szczególności osób w podeszłym wieku i z licznymi chorobami przewlekłymi, za zasadne. Żaden z ekspertów nie odniósł się w sposób bezpośredni do zasadności szczepień w grupie dzieci w wieku od 6 do 24 m.ż.; nie otrzymano opinii eksperta klinicznego w dziedzinie pediatrii.

Skuteczność szczepień oraz koszty zależne są od takich czynników jak: dopasowanie antygenowe szczepionki do krążącego wirusa, inwazyjność wirusa, stan epidemiologiczny oraz stopień wyszczepialności. Rzeczywista skuteczność szczepień, przede wszystkim w zapobieganiu hospitalizacjom i zgonom, pozostaje niepewna.

Często występujące działania niepożądane to bóle głowy, potliwość, ból mięśni/stawów, gorączka, złe samopoczucie, dreszcze, uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu podania (obrzęk, ból, wybroczyny, stwardnienie). W wytycznych praktyki klinicznej szczepienia szczepionkami inaktywowanymi określa się jako bezpieczne.

Aspekty organizacyjne Efektywne programy szczepień przeciwko grypie powinny uwzględniać m.in. precyzyjny plan identyfikacji i wzywania osób kwalifikujących się do udziału w programie oraz elementy informacyjne (m.in. powinno się informować o niezakaźności wirusów zawartych w szczepionce inaktywowanej oraz o możliwości wystąpienia niepożądanych objawów ze strony układu oddechowego nie mających związku ze szczepieniem).

Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia: Szacując konsekwencje grypy, należy uwzględnić zarówno ich wymiar medyczny, jak i ekonomiczny. Koszty bezpośrednie leczenia grypy stanowią tylko niewielką część łącznych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z zachorowaniami na grypę oraz ich powikłaniami i wynoszą w sezonie bez epidemii ok. 43,5 mln PLN. Bardzo ważną kategorię kosztów stanowią tzw. koszty pośrednie. W przeprowadzonym badaniu oszacowano, że w sezonach bez epidemii koszty pośrednie związane z grypą wynoszą w Polsce ok. 836 mln PLN rocznie. W przypadku wystąpienia epidemii mogą być kilkakrotnie wyższe i stanowią jeszcze poważniejszą stratę dla gospodarki. Ponieważ grypa wywoływana jest przez wirusy, jej leczenie odbywa się głównie objawowo. Profilaktyka zdrowotna pod postacią prowadzonych szczepień ochronnych jest zatem głównym narzędziem pozwalającym na minimalizację negatywnych skutków wywołanych przez chorobę. Wyniki symulacji wskazują, że skuteczność szczepień na poziomie całej populacji istotnie zależy od zasięgu programu szczepień. Wraz z rosnącym odsetkiem zaszczepionej populacji liczba zachorowań początkowo spada niemal liniowo. Jednak przy dalszym zwiększaniu wyszczepialności liczba zachorowań maleje coraz szybciej. Kumulują się bowiem efekty związane ze spowolnioną transmisją wirusa i rosnącym udziałem kontaktów osób zakażonych z osobami zaszczepionymi. Po

przekroczeniu pewnego poziomu wyszczepialności efekty szczepienia kolejnych osób są już coraz mniejsze, co wiąże się z osiągnięciem tzw. progu odporności populacyjnej (ang. herd immunity), która osłabia transmisję epidemii. Przy założeniu jednostkowego kosztu szczepienia na poziomie ok. 25-35 PLN (im większy zasięg szczepienia, tym jednostkowy koszt mniejszy) oraz przeciętnej skuteczności szczepień zgodnej z wnioskami z przeglądu badań, z punktu widzenia ekonomicznego, szczepienia przeciw grypie okazują się korzystne dla niemal każdego poziomu wyszczepialności. Wyniki przeprowadzonej symulacji wskazują, że w sezonie epidemicznym z typową liczbą zachorowań na grypę największe korzyści netto dla gospodarki osiągane są dla wyszczepialności na poziomie około 45%, kiedy to sięgają niemal 500 mln PLN.

Wnioski z oceny projektu programu zdrowotnego Gminy Sulmierzyce

Przedmiotowy Program dotyczy dobrze określonego problemu zdrowotnego. Zakres programu jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych oraz Narodowym Programem Zdrowia na lata 2007-2015 – cel strategiczny: zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom.

W okresie od 8–15 marca 2014 r. zarejestrowano w Polsce ogółem:

- 116.170 zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę;
- Średnia dzienna zapadalność wynosiła 37,7 na 100 tys. ludności;
- Odnotowano 6 zgonów z powodu grypy.

Program skierowany jest do osób zamieszkałych na terenie gminy Sulmierzyce. Autorzy projektu nie podali jednak danych dotyczących populacji gminy.

Wg danych GUS za 2012 rok gminę Sulmierzyce zamieszkiwało 4 565 osób.

Projekt programu nie został w pełni przygotowany zgodnie z szablonem zaproponowanym przez Agencję. Nie podano informacji o kosztach jednostkowych programu (przypadających na jednego uczestnika), nie podano liczby ludności gminy Sulmierzyce, nie określono dokładnie populacji docelowej programu.

Projekt w sposób konkretny opisuje wymagane kwalifikacje personelu medycznego, brak jest jednak informacji odnośnie sposobu wyboru realizatora programu.

Beneficjentami projektu będą mieszkańcy gminy Sulmierzyce. Wnioskodawca zaplanował przeprowadzenie ewaluacji opiniowanego programu zdrowotnego. Narzędziami pomiarowymi, które zostaną wykorzystane w tym celu będą: sprawozdanie z realizacji programu, z opisem przebiegu programu, wnioskami oraz opracowania statystyczne zawierające liczbę osób przebadanych ogółem w programie, oraz liczbę osób zaszczepionych (w obu przypadkach z podziałem na płeć). Podsumowanie programu tj. rozliczenie, złożenie sprawozdania z realizacji przeprowadzone zostanie w terminie od 1 do 31 grudnia 2014 r.

Monitoring i ewaluacja nie odnosi się do oceny jakości świadczeń w programie.

W roku 2003 WHO wezwała państwa członkowskie, prowadzące zdrowotną politykę prewencyjną do działań profilaktycznych mających na celu podwyższenie liczby szczepień przeciw grypie. Cele wyszczepialności postawione przez WHO w roku 2003, zakładały 50% podwyższenie liczby szczepień wśród osób z tzw. grupy ryzyka, oraz osób starszych do roku 2006, oraz co najmniej 75% do roku 2010. Podobne zalecenia wprowadzone zostały w 2009 roku przez Radę Unii Europejskiej. Wobec powyższych zaleceń w populacji gminy Sulmierzyce zaszczepionych w programie zdrowotnym powinno być ok. 3 424 osoby. Biorąc pod uwagę te dane można w przybliżeniu określić koszt jednostkowy na kwotę ok. 19 zł (przy 75% wyszczepialności), co może okazać się niewystarczające.

W PSO na rok 2014 szczepienia przeciwko grypie znajdują się w grupie szczepień zalecanych – niefinansowanych ze środków Ministra Zdrowia. Zalecenia ze wskazań klinicznych i indywidualnych dotyczą m.in.: przewlekłe chorych dzieci (powyżej 6. miesiąca życia) i dorosłych, szczególnie z niewydolnością układu oddechowego, chorujących na astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, z niewydolnością układu krążenia, chorych na chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytych zawałach serca) niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe; osób w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentów po przeszczepie narządów lub tkanek); dzieci z grup ryzyka

od 6. miesiąca życia do 18. roku życia, szczególnie zakażonym wirusem HIV, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych; kobiet w ciąży lub planujących ciążę. Natomiast ze wskazań epidemiologicznych - wszystkim osobom od 6. miesiąca życia do stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, m.in.: zdrowym dzieciom w wieku od 6. miesiąca życia do 18. roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od 6. do 60. miesiąca życia); osobom w wieku powyżej 55 lat.

Zgodnie z wytycznymi Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce szczepionka przeciw grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy. Jednak u osób należących do grup zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych, a więc u tych, u których istnieją medyczne wskazania do uodpornienia przeciw grypie, szczepionkę należy podawać w okresie od września do połowy listopada. Podobnie u dzieci do 9 roku życia, u których konieczne jest podanie dwóch dawek, szczepienie powinno być rozpoczęte na początku września. W sytuacjach szczególnych podanie szczepionki w późniejszym okresie, nawet po stwierdzeniu wzrostu zachorowań na grypę w populacji, jest także zalecane.

Wobec powyższego, termin przytoczony przez Autorów programu odpowiada ściśle zaleceniom Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce.

Autorzy programu przewidują kampanię informacyjną w terminie od 1 lipca 2014 r. do 31 sierpnia 2014 r. Brak jest jednak danych opisujących tryb zapraszania adresatów do programu, oraz sposobów informowania o programie wśród mieszkańców gminy.

Wnioskodawca podkreśla, iż uczestnictwo w programie jest dobrowolne.

Nie przedstawiono informacji o ważnych elementach składających się na koszt całkowity programu, takich jak: koszt jednostkowy szczepionki, kwalifikacji do szczepienia, oraz opłat związanych z zasobami rzeczowymi, kadrowymi i lokalowymi jak i kosztów kampanii informacyjnej.

Dodatkowo należy przypomnieć, iż liczba mieszkańców gminy wynosi 4 565 osób, wg zaleceń WHO dotyczących celów wyszczepialności, gmina Sulmierzyce powinna zaszczepić 75% populacji czyli ok. 3 424 osoby. Biorąc pod uwagę te dane można w przybliżeniu określić koszt jednostkowy na kwotę ok. 19 zł (przy 75% wyszczepialności), co może okazać się niewystarczające.

Należy jednak zauważyć, iż Autorzy projektu zaznaczyli, że w przypadku gdy kwota 64.000 zł, która przeznaczona jest na program zdrowotny okaże się niewystarczająca, Gmina zwiększy ilość środków finansowych potrzebnych do realizacji projektu. Wobec tego można jedynie przypuszczać, iż kwota przeznaczona na program zdrowotny Gminy Sulmierzyce, pokryje koszty całkowite projektu szczepienia.

Odnosząc projekt opiniowanego programu do ogólnych kryteriów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego (sformułowanych American Public Health Association) można stwierdzić, że:

I. Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest grypa oraz związane z nią powikłania.

II. Dostępność działań programów dla beneficjentów – udział w programie jest dobrowolny. Wnioskodawca projektu podkreśla, że w przypadku gdy kwota przeznaczona na realizację programu okaże się niewystarczająca, gmina zwiększy ilość środków finansowych potrzebnych na realizację niniejszego programu, tak aby objąć szczepieniem przeciw grypie wszystkie zgłoszone osoby.

III. Skuteczność szczepień przeciwko grypie w przypadku grup osób w podeszłym wieku, wg wytycznych praktyki klinicznej, uważana jest za dowiedzioną, a korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem związanym z podawaniem szczepionki. Zarówno skuteczność, jak i efektywność kosztowa szczepień w danym roku zależna jest od wielu czynników, takich jak dopasowanie antygenowe szczepionki do krążącego wirusa, inwazyjność wirusa, stan epidemiologiczny oraz odsetek zaszczepionych osób w populacji.

IV. W projekcie przedstawiono koszty całkowite budżetu bez szacunkowych kosztów jednostkowych . (przypadających na jednego uczestnika programu).

V. Monitorowanie przebiegu programu prowadzone będzie poprzez sprawozdanie Realizatora programu. Brak jest jednak informacji, czy oprócz oceny zgłaszalności jaką zamierza przeprowadzić

wnioskodawca, przeprowadzona będzie również ocena jakości świadczeń. Brak konkretnych informacji co do sposobu porównania stanu końcowego ze stanem wyjściowym świadczeniobiorców, a co za tym idzie weryfikacji trwałości osiągniętych efektów.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada zwraca uwagę, że pomimo jednoznacznych stanowisk WHO oraz części ekspertów, dowody na korzyści wynikające ze szczepienia na grypę, zarówno w ogólnej populacji osób dorosłych jak i osób po 65 roku życia nie są w pełni przekonujące (np. analizy Demicheli i wsp. Cochrane 2014; Jefferson i wsp. Cochrane 2010) i wymagają dalszych badań.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem „Szczepienia ochronne przeciw grypie” realizowany przez Gminę Sulmierzyce, AOTM-OT-441-37/2013, Warszawa, marzec 2014 i aneksu: „Programy profilaktycznych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, luty 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 59/2014 z dnia 28 marca 2014 r.

o projekcie programu „Program zdrowotny w zakresie profilaktyki –
szczepienie profilaktyczne osób po 65 roku życia, przeciwko grypie”
Miasta Bierutów

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu „Program zdrowotny w zakresie profilaktyki – szczepienie profilaktyczne osób po 65 roku życia, przeciwko grypie” miasta Bierutów.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości zapoznała się z projektem programu zdrowotnego „Program zdrowotny w zakresie profilaktyki – szczepienie profilaktyczne osób po 65 roku życia, przeciwko grypie” miasta Bierutów i stwierdza, że opiniowany program nie jest w pełni zgodny z zalecanym przez AOTM Schematem Programu Zdrowotnego.

- 1. Program prawidłowo definiuje ważny problem zdrowotny, wskazuje na cel główny, i przedstawia określony budżet.*
- 2. Program zawiera jednak liczne braki, niedokładności i uchybienia. Najważniejsze z nich to:*
 - a. Brak celów szczegółowych programu;*
 - b. Brak ściśle zdefiniowanych mierników oceny jakości i efektywności programu;*
 - c. Nie wiadomo, w jaki sposób dokona się wyboru realizatora programu;*
 - d. Nie wiadomo, w jaki sposób wykonawca programu skłoni osoby w podeszłym wieku do skorzystania ze szczepień profilaktycznych;*
 - e. Przedstawiono ogólny budżet programu bez wyliczenia kosztów jednostkowych*

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego „Program zdrowotny w zakresie profilaktyki – Szczepienie profilaktyczne osób po 65 roku życia, przeciwko grypie” realizowany przez Miasto Bierutów. Program adresowany jest do 1 408 mieszkańców Gminy Bierutów > 65 roku życia. Wnioskodawca zaplanował na realizację programu 24.000 zł.

Problem zdrowotny

Wśród chorób zakaźnych grypa jest schorzeniem związanym z największą liczbą zachorowań. Zachorowalność największa jest wśród osób młodych natomiast zgonów z powodu grypy występują głównie w populacji osób >60 roku życia (ponad 80% zgonów z powodu grypy w niektórych sezonach). Zmniejszenie zapadalności na choroby zakaźne, którym można zapobiegać przez



szczepienia należy do priorytetów Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015 oraz jest zgodne z dwoma priorytetami zdrowotnymi.

Alternatywne świadczenia

Brak świadczeń alternatywnych. Szczepienia przeciw grypie znajdują się w grupie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia i budżecie NFZ.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Aktualny stan rekomendacji praktyki klinicznej w odniesieniu do rozpatrywanych populacji przedstawia się następująco:

Osoby w podeszłym wieku Wytyczne organizacji światowych (WHO), ogólnoeuropejskich (ECDPC), poszczególnych krajów UE oraz państw Ameryki Północnej w większości rekomendują coroczne szczepienia przeciwko grypie osób w podeszłym wieku, natomiast różnią się co do dolnej granicy wieku wyznaczającej korzyść z powszechnych szczepień w tej grupie. W większości krajów europejskich i w Kanadzie szczepienia rekomendowane są osobom w wieku ≥ 65 lat, natomiast w USA coroczne rutynowe szczepienia zaleca się już od 50 roku życia. ECDPC podkreśla, że państwa UE stosują zróżnicowane kryteria wiekowe, a przyjmowana wartość graniczna pozostaje w zasadzie kwestią umowną. ECDPC uważa korzyści z prowadzenia szczepień osób w podeszłym wieku za naukowo dowiedzione, nie podano jednak informacji umożliwiających weryfikację metodologii doboru źródeł (sposób wyszukiwania, selekcji i syntezy danych źródłowych nie został opisany).

W polskim Programie Szczepień Ochronnych szczepienia zaleca się osobom powyżej 55 roku życia (ze wskazań klinicznych i indywidualnych), a Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce zaleca objęcie szczepieniami osób w wieku 50-64 r.ż. ze wskazań medycznych i społecznych oraz powyżej 65 r.ż. ze wskazań medycznych.

W wytycznych ACIP CDC dokładnie raportowano źródła dotyczące efektywności klinicznej szczepionek, jednak informacje zawarte w metodyce nie pozwalają z całą pewnością stwierdzić, czy podstawę zaleceń stanowił systematyczny przegląd dowodów naukowych. W części z odnalezionych dokumentów stosowano klasyfikacje jakości dowodów naukowych, w tym – w wytycznych ICSI przy zaleceniu dotyczącym szczepienia dorosłych od 50 r.ż. nie podano siły dowodów stanowiących podstawę zalecenia, a w wytycznych MQIC siłę dowodów określono jako B (badania z grupą kontrolną bez randomizacji). Organizacje państw Ameryki Północnej (ICSI, ACIP CDC, Canadian Task Force on Preventive Health) rekomendują szczepienie przeciwko grypie sezonowej wszystkich osób dorosłych, które wyrażą taką wolę, a wspomniane zalecenie oparte jest na dowodach naukowych z poziomu A (RCT) – jednak osoby w starszym wieku stanowią szczególną subpopulację osób dorosłych i dane naukowe odnoszące się do ogólnej populacji dorosłych nie mogą być uogólniane na tę subpopulację.

Dzieci i dorośli chorzy przewlekle Rekomendacje międzynarodowe i krajów zagranicznych odnoszą się pozytywnie w stosunku do szczepienia przeciwko grypie osób z chorobami przewlekłymi. WHO jako wskazania do szczepienia wymienia przewlekle choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), niewydolność nerek, choroby układu krążenia, moczowego i oddechowego. ECDPC wymienia choroby metaboliczne, układu krążenia, oddechowego oraz nerek i wątroby, przy czym skuteczność szczepień w populacji chorych przewlekle ocenia jako wykazaną „w pewnym stopniu”. Wg ECDPC kraje UE są w zasadzie zgodne co do zasadności szczepień osób chorych przewlekle (jakkolwiek występują pomiędzy nimi różnice w zakresie kryteriów włączenia do tej populacji, tj. jako wskazania do szczepień wymieniane są różne choroby przewlekłe). W wytycznych dla USA jako grupy docelowe wymieniono chorych (1) ICSI: cierpiących na choroby przewlekłe serca, płuc, cukrzycę, chorobę nerek, hemoglobinopatie i astmę; (2) ACIP CDC: przewlekle choroby układu oddechowego, w tym astma, układu krążenia, z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego, przewlekle choroby nerek, wątroby, układu nerwowego i nerwowo-mięśniowe, układu krwiotwórczego i metaboliczne. AHA i ACC rekomendują szczepienia przeciw grypie szczepionką inaktywowaną osobom z chorobą wieńcową i innymi zmianami miażdżycowymi (w tym po incydentach mózgowo-naczyniowych) jako jeden z rodzajów

prewencji wtórnej. W wytycznych AAP szczegółowo wymieniono schorzenia stanowiące wskazania do szczepienia przeciwko grypie przewlekłe chorych dzieci ≥ 6 mies. życia.

Analizując zalecenia poszczególnych instytucji należy zauważyć, że niektóre wytyczne włączają osoby w stanach upośledzonej odporności do kategorii „chorych przewlekłe”, a inne, w tym polski Program Szczepień Ochronnych, klasyfikują tę grupę odrębnie. Podobna niejasność występuje w przypadku chorych ze schorzeniami mogącymi prowadzić do upośledzenia funkcji oddechowych powodującego utrudnienia w usuwaniu wydzieliny z dróg oddechowych lub zwiększającego ryzyko zachłyśnięcia (np. zaburzenia poznawcze, urazy rdzenia kręgowego, schorzenia padaczkowe i inne) – w niektórych wytycznych grupa ta jest rozpatrywana w kategorii osób przewlekłe chorych.

W polskim Programie Szczepień Ochronnych jako wskazania medyczne wymienia się astmę, cukrzycę, niewydolność układu krążenia, oddychania i nerek; Polskie Kolegium Lekarzy zaleca objęcie szczepieniami osoby z przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego i układu krążenia. Zalecenie szczepienia wszystkich chorych z cukrzycą zgodne jest również ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Dzieci między 6 a 24 miesiącem życia zidentyfikowane zalecenia nie są zgodne w odniesieniu do rutynowych szczepień dzieci zdrowych. WHO zaleca szczepienie przeciwko grypie sezonowej dzieci w wieku 6-23 miesięcy, w zależności od warunków lokalnych (sytuacji epidemiologicznej i możliwości danego kraju), jednocześnie jednak określa skuteczność szczepień w grupie < 2 r. ż. jako niską. ECDPC nie zalicza dzieci do dwóch najważniejszych grup ryzyka powikłań grypy, natomiast stwierdza, że istnieją pewne dane uzasadniające szczepienia dzieci (najczęściej wyodrębniane grupy wiekowe to < 2 lub < 5 lat), niemniej jednak dane europejskie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepień dzieci są ograniczone; ponadto poszczególne kraje europejskie nie są zgodne w zaleceniach w odniesieniu do prowadzenia szczepień w tej populacji. Powszechne szczepienia zdrowych dzieci nie są zalecane m.in. we Francji i Belgii. Z kolei wytyczne amerykańskie, w tym American Academy of Pediatrics (AAP), zgodnie rekomendują rutynowe coroczne szczepienia przeciwko grypie wszystkich dzieci w wieku od 6 mies. do 18 r. ż., a kanadyjska agencja zdrowia publicznego – szczepienie zdrowych dzieci w wieku 6 – 23 mies. życia.

Wytyczne polskie są bliskie zaleceniom amerykańskim. Polski Program Szczepień Ochronnych uwzględnia wśród szczepień zalecanych zaszczepienie przeciwko grypie dzieci zdrowych w wieku od 6 miesiąca do 18 roku życia, ze wskazań epidemiologicznych. Z kolei Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce rekomenduje szczepienie dzieci od 6 do 23 miesiąca życia ze wskazań medycznych (oraz dzieci starszych – uczęszczających do szkół, przedszkoli – ze względów epidemiologicznych).

Opinie ekspertów Ekspertki kliniczni poproszeni o opinię w sprawie programów jednostek samorządowych przewidujących szczepienie przeciwko grypie sezonowej uznali szczepienie w grupach ryzyka, w szczególności osób w podeszłym wieku i z licznymi chorobami przewlekłymi, za zasadne. Żaden z ekspertów nie odniósł się w sposób bezpośredni do zasadności szczepień w grupie dzieci w wieku od 6 do 24 m.ż.; nie otrzymano opinii eksperta klinicznego w dziedzinie pediatrii.

Skuteczność szczepień oraz koszty zależne są od takich czynników jak: dopasowanie antygenowe szczepionki do krążącego wirusa, inwazyjność wirusa, stan epidemiologiczny oraz stopień wyszczepialności. Rzeczywista skuteczności szczepień, przede wszystkim w zapobieganiu hospitalizacjom i zgonom, pozostaje niepewna.

Często występujące działania niepożądane to bóle głowy, potliwość, ból mięśni/stawów, gorączka, złe samopoczucie, dreszcze, uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu podania (obrzęk, ból, wybroczyny, stwardnienie). W wytycznych praktyki klinicznej szczepienia szczepionkami inaktywowanymi określa się jako bezpieczne.

Aspekty organizacyjne Efektywne programy szczepień przeciwko grypie powinny uwzględniać m.in. precyzyjny plan identyfikacji i wzywania osób kwalifikujących się do udziału w programie oraz elementy informacyjne (m.in. powinno się informować o niezakaźności wirusów zawartych w szczepionce inaktywowanej oraz o możliwości wystąpienia niepożądanych objawów ze strony układu oddechowego nie mających związku ze szczepieniem).

Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia: Szacując konsekwencje grypy, należy uwzględnić zarówno ich wymiar medyczny, jak i ekonomiczny. Koszty bezpośrednie leczenia grypy stanowią tylko

niewielką część łącznych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z zachorowaniami na grypę oraz ich powikłaniami i wynoszą w sezonie bez epidemii ok. 43,5 mln PLN. Bardzo ważną kategorię kosztów stanowią tzw. koszty pośrednie. W przeprowadzonym badaniu oszacowano, że w sezonach bez epidemii koszty pośrednie związane z grypą wynoszą w Polsce ok. 836 mln PLN rocznie. W przypadku wystąpienia epidemii mogą być kilkakrotnie wyższe i stanowią jeszcze poważniejszą stratę dla gospodarki. Ponieważ grypa wywoływana jest przez wirusy, jej leczenie odbywa się głównie objawowo. Profilaktyka zdrowotna pod postacią prowadzonych szczepień ochronnych jest zatem głównym narzędziem pozwalającym na minimalizację negatywnych skutków wywołanych przez chorobę. Wyniki symulacji wskazują, że skuteczność szczepień na poziomie całej populacji istotnie zależy od zasięgu programu szczepień. Wraz z rosnącym odsetkiem zaszczepionej populacji liczba zachorowań początkowo spada niemal liniowo. Jednak przy dalszym zwiększaniu wyszczepialności liczba zachorowań maleje coraz szybciej. Kumulują się bowiem efekty związane ze spowolnioną transmisją wirusa i rosnącym udziałem kontaktów osób zakażonych z osobami zaszczepionymi. Po przekroczeniu pewnego poziomu wyszczepialności efekty szczepienia kolejnych osób są już coraz mniejsze, co wiąże się z osiągnięciem tzw. progu odporności populacyjnej (ang. herd immunity), która osłabia transmisję epidemii. Przy założeniu jednostkowego kosztu szczepienia na poziomie ok. 25-35 PLN (im większy zasięg szczepienia, tym jednostkowy koszt mniejszy) oraz przeciętnej skuteczności szczepień zgodnej z wnioskami z przeglądu badań, z punktu widzenia ekonomicznego, szczepienia przeciw grypie okazują się korzystne dla niemal każdego poziomu wyszczepialności. Wyniki przeprowadzonej symulacji wskazują, że w sezonie epidemicznym z typową liczbą zachorowań na grypę największe korzyści netto dla gospodarki osiągane są dla wyszczepialności na poziomie około 45%, kiedy to sięgają niemal 500 mln PLN.

Wnioski z oceny projektu programu zdrowotnego Miasta Bierutów

Przedmiotowy Program dotyczy dokładnie określonego problemu zdrowotnego. Zakres programu jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych oraz Narodowym Programem Zdrowia na lata 2007-2015 – cel strategiczny: zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom.

W okresie od 8–15 marca 2014 r. zarejestrowano w Polsce ogółem:

- 116.170 zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę;
- Średnia dzienna zapadalność wynosiła 37,7 na 100 tys. ludności;
- Odnotowano 6 zgonów z powodu grypy.

Dane GUS za 2012 rok dotyczące Gminy Bierutów przedstawione są za pomocą podziałów na grupy wiekowe (10 lat). Wobec powyższego możliwe jest zaprezentowanie liczby populacji w przedziale wiekowym 60-69 oraz 70 i więcej lat. Zatem, populacja Gminy Bierutów wg danych GUS na rok 2012 wynosi 987 osób.

Projekt programu nie został w pełni przygotowany zgodnie z szablonem zaproponowanym przez Agencję. Cele programu wnioskodawcy nie zostały przedstawione poprawnie. Nie wyróżniono celów szczegółowych, nie opisano mierników efektywności odpowiadającym celom programu, brak jest argumentów przemawiających za tym, że wykorzystanie dostępnych zasobów jest optymalne.

Beneficjentami programu będą mieszkańcy miasta Bierutów w wieku powyżej 65 lat. W większości krajów europejskich i w Kanadzie szczepienia rekomendowane są osobom w wieku ≥ 65 lat, natomiast w USA coroczne rutynowe szczepienia zaleca się już od 50 roku życia. W polskim Programie Szczepień Ochronnych na rok 2014, szczepienia zaleca się osobom powyżej 55 roku życia (ze wskazań epidemiologicznych), a Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce zaleca objęcie szczepieniami osób w wieku 50-64 r.ż. ze wskazań medycznych i społecznych oraz powyżej 65 r.ż. ze wskazań medycznych. Według zaleceń WHO następujące grupy ludzi mogą zostać objęte sezonowymi szczepieniami przeciwko grypie, w następującej kolejności: mieszkańcy zakładów opiekuńczych dla ludzi starszych i niepełnosprawnych, osoby starsze nie mieszkające w domach opieki społecznej chore na przewlekłe choroby metaboliczne (w tym: cukrzycę, niewydolność nerek, choroby układu sercowo-naczyniowego, moczowego, oddechowego) lub z obniżoną odpornością (w tym osoby chorujące na AIDS lub osoby po przeszczepie organu), wszystkie dzieci po 6 m.ż z wyżej wymienionymi wskazaniem, inne grupy zdefiniowane na podstawie specyficznych dla danego kraju

danych i możliwości, osoby pozostające w kontakcie z grupami wysokiego ryzyka: kobiety ciężarne, pracownicy służby zdrowia, dzieci w wieku 6-23 mż. oraz osoby pełniące kluczowe funkcje w społeczeństwie.

Przeprowadzenie szczepień zaplanowano na okres wrzesień–grudzień 2014, natomiast zgodnie z Wytycznymi Kolegium Lekarzy Rodzinnych u osób, u których istnieją medyczne wskazania (m.in. osoby ≥ 65 lat) do uodpornienia przeciwko grypie szczepionkę należy podawać od września do połowy listopada.

W opisie programu nie zostały zawarte następujące informacje:

- Sposób wyboru realizatora programu.
- Monitorowanie i ewaluacja programu.
- Tryb zapraszania adresatów do programu.

Nie przedstawiono informacji o ważnych elementach składających się na koszt całkowity programu, takich jak: koszt jednostkowy szczepionki, kwalifikacji do szczepienia, oraz opłat związanych z zasobami rzeczowymi, kadrowymi i lokalowymi jak i kosztów kampanii informacyjnej.

Przedstawiony koszt całkowity programu „Szczepienie profilaktyczne osób po 65 roku życia, przeciwko grypie” na rok 2014 wynosi 24 000 zł. Wnioskodawca planuje zaszczepić 1 408 osób powyżej 65 roku życia. Wobec powyższego, można w przybliżeniu określić koszt jednostkowy na kwotę ok. 22 zł (przy 75% wyszczepialności), co może okazać się niewystarczające.

Odnosząc projekt opiniowanego programu do ogólnych kryteriów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego (sformułowanych American Public Health Association) można stwierdzić, że:

I. Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest grypa oraz związane z nią powikłania.

II. Dostępność działań programów dla beneficjentów –wnioskodawca zakłada, iż każda osoba, która ukończyła 65 rok życia, i zgłosi się do siedziby Realizatora programu zostanie zaszczepiona (po uprzedniej kwalifikacji do szczepienia). Populację docelową na realizację programu stanowi grupa, której z powodu wskazań medycznych zaleca się przeprowadzenie sezonowych szczepień przeciwko grypie. Brak danych w jaki sposób wnioskodawca zamierza przekazać informacje o programie mieszkańcom gminy Bierutów, wpływa negatywnie na dostępność działań programu.

III. Skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie osób w podeszłym wieku, wg wytycznych praktyki klinicznej, uważana jest za dowiedzioną, a korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem związanym z podawaniem szczepionki. Zarówno skuteczność, jak i efektywność kosztowa szczepień w danym roku zależna jest od wielu czynników, takich jak dopasowanie antygenowe szczepionki do krążącego wirusa, inwazyjność wirusa, stan epidemiologiczny oraz odsetek zaszczepionych osób w populacji.

IV. W projekcie przedstawiono wyłącznie koszty całkowite budżetu, bez szacunkowych kosztów jednostkowych (przypadających na jednego uczestnika programu).

V. Monitorowanie przebiegu programu prowadzone będzie poprzez sprawozdanie Realizatora programu. Brak jest jednak informacji, czy oprócz oceny zgłaszalności jaką zamierza przeprowadzić wnioskodawca, przeprowadzona będzie również ocena jakości świadczeń oraz efektywność programu. Brak konkretnych informacji co do sposobu porównania stanu końcowego ze stanem wyjściowym świadczeniobiorców, a co za tym idzie weryfikacji trwałości osiągniętych efektów.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada zwraca uwagę, że pomimo jednoznacznych stanowisk WHO oraz części ekspertów, dowody na korzyści wynikające ze szczepienia na grypę, zarówno w ogólnej populacji osób dorosłych jak i osób po 65 roku życia nie są w pełni przekonujące (np. analizy Demicheli i wsp. Cochrane 2014; Jefferson i wsp. Cochrane 2010) i wymagają dalszych badań.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem „Program zdrowotny w zakresie profilaktyki – szczepienie profilaktyczne osób po 65 roku życia, przeciwko grypie” realizowany przez Miasto Bierutów, AOTM-OT-441-42/2013, Warszawa, marzec 2014 i aneksu: „Programy profilaktycznych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, luty 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 60/2014 z dnia 28 marca 2014 r.

o projekcie programu „Program profilaktyczny w zakresie szczepień przeciw grypie osób starszych” Gmina Kamieniec Ząbkowicki

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu „Program profilaktyczny w zakresie szczepień przeciw grypie osób starszych” Gmina Kamieniec Ząbkowicki.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości zapoznała się z projektem programu zdrowotnego „Program profilaktyczny w zakresie szczepień przeciw grypie osób starszych” i stwierdza, że opiniowany program nie jest w pełni zgodny z zalecanym przez AOTM Schematem Programu Zdrowotnego.

- 1. Program prawidłowo definiuje ważny problem zdrowotny i przedstawia określony budżet.*
- 2. Program zawiera jednak liczne braki, niedokładności i uchybienia. Najważniejsze z nich to:*
 - a. Brak celu głównego i celów szczegółowych programu;*
 - b. Brak ściśle zdefiniowanych mierników efektywności programu;*
 - c. Nie wiadomo, w jaki sposób dokona się wyboru realizatora programu;*
 - d. Nie wiadomo, w jaki sposób wykonawca programu wybierze populację osób, do których zostaną wysłane zaproszenia do udziału w programie;*
 - e. Nie określono jednoznacznie czasu realizacji programu.*
 - f. Brak wyraźnie określonych kryteriów oceny jakości i efektywności programu*

Przedmiot wniosku

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego „Program profilaktyczny w zakresie szczepień przeciw grypie osób starszych” realizowany przez Gminę Kamieniec Ząbkowicki. Program adresowany jest do mieszkańców Gminy Kamieniec Ząbkowicki w wieku powyżej 65 roku życia. Wnioskodawca zaplanował na realizację programu 19500 zł. Oszacowano koszt jednostkowy na poziomie ok. 30 zł.

Problem zdrowotny

Wśród chorób zakaźnych grypa jest schorzeniem związanym z największą liczbą zachorowań. Zachorowalność największa jest wśród osób młodych natomiast zgonów z powodu grypy występują głównie w populacji osób >60 roku życia (ponad 80% zgonów z powodu grypy w niektórych sezonach). Zmniejszenie zapadalności na choroby zakaźne, którym można zapobiegać przez



szczepienia należy do priorytetów Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015 oraz jest zgodne z dwoma priorytetami zdrowotnymi.

Alternatywne świadczenia

Brak świadczeń alternatywnych. Szczepienia przeciw grypie znajdują się w grupie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia i budżecie NFZ.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Aktualny stan rekomendacji praktyki klinicznej w odniesieniu do rozpatrywanych populacji przedstawia się następująco:

Osoby w podeszłym wieku Wytyczne organizacji światowych (WHO), ogólnoeuropejskich (ECDPC), poszczególnych krajów UE oraz państw Ameryki Północnej w większości rekomendują coroczne szczepienia przeciwko grypie osób w podeszłym wieku, natomiast różnią się co do dolnej granicy wieku wyznaczającej korzyść z powszechnych szczepień w tej grupie. W większości krajów europejskich i w Kanadzie szczepienia rekomendowane są osobom w wieku ≥ 65 lat, natomiast w USA coroczne rutynowe szczepienia zaleca się już od 50 roku życia. ECDPC podkreśla, że państwa UE stosują zróżnicowane kryteria wiekowe, a przyjmowana wartość graniczna pozostaje w zasadzie kwestią umowną. ECDPC uważa korzyści z prowadzenia szczepień osób w podeszłym wieku za naukowo dowiedzione, nie podano jednak informacji umożliwiających weryfikację metodologii doboru źródeł (sposób wyszukiwania, selekcji i syntezy danych źródłowych nie został opisany).

W polskim Programie Szczepień Ochronnych szczepienia zaleca się osobom powyżej 55 roku życia (ze wskazań klinicznych i indywidualnych), a Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce zaleca objęcie szczepieniami osób w wieku 50-64 r.ż. ze wskazań medycznych i społecznych oraz powyżej 65 r.ż. ze wskazań medycznych.

W wytycznych ACIP CDC dokładnie raportowano źródła dotyczące efektywności klinicznej szczepionek, jednak informacje zawarte w metodyce nie pozwalają z całą pewnością stwierdzić, czy podstawę zaleceń stanowił systematyczny przegląd dowodów naukowych. W części z odnalezionych dokumentów stosowano klasyfikacje jakości dowodów naukowych, w tym – w wytycznych ICSI przy zaleceniu dotyczącym szczepienia dorosłych od 50 r.ż. nie podano siły dowodów stanowiących podstawę zalecenia, a w wytycznych MQIC siłę dowodów określono jako B (badania z grupą kontrolną bez randomizacji). Organizacje państw Ameryki Północnej (ICSI, ACIP CDC, Canadian Task Force on Preventive Health) rekomendują szczepienie przeciwko grypie sezonowej wszystkich osób dorosłych, które wyrażą taką wolę, a wspomniane zalecenie oparte jest na dowodach naukowych z poziomu A (RCT) – jednak osoby w starszym wieku stanowią szczególną subpopulację osób dorosłych i dane naukowe odnoszące się do ogólnej populacji dorosłych nie mogą być uogólniane na tę subpopulację.

Dzieci i dorośli chorzy przewlekle Rekomendacje międzynarodowe i krajów zagranicznych odnoszą się pozytywnie w stosunku do szczepienia przeciwko grypie osób z chorobami przewlekłymi. WHO jako wskazania do szczepienia wymienia przewlekle choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), niewydolność nerek, choroby układu krążenia, moczowego i oddechowego. ECDPC wymienia choroby metaboliczne, układu krążenia, oddechowego oraz nerek i wątroby, przy czym skuteczność szczepień w populacji chorych przewlekle ocenia jako wykazaną „w pewnym stopniu”. Wg ECDPC kraje UE są w zasadzie zgodne co do zasadności szczepień osób chorych przewlekle (jakkolwiek występują pomiędzy nimi różnice w zakresie kryteriów włączenia do tej populacji, tj. jako wskazania do szczepień wymieniane są różne choroby przewlekłe). W wytycznych dla USA jako grupy docelowe wymieniono chorych (1) ICSI: cierpiących na choroby przewlekłe serca, płuc, cukrzycę, chorobę nerek, hemoglobinopatie i astmę; (2) ACIP CDC: przewlekle choroby układu oddechowego, w tym astma, układu krążenia, z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego, przewlekle choroby nerek, wątroby, układu nerwowego i nerwowo-mięśniowe, układu krwiotwórczego i metaboliczne. AHA i ACC rekomendują szczepienia przeciw grypie szczepionką inaktywowaną osobom z chorobą wieńcową i innymi zmianami miażdżycowymi (w tym po incydentach mózgowo-naczyniowych) jako jeden z rodzajów

prewencji wtórnej. W wytycznych AAP szczegółowo wymieniono schorzenia stanowiące wskazania do szczepienia przeciwko grypie przewlekłe chorych dzieci ≥ 6 mies. życia.

Analizując zalecenia poszczególnych instytucji należy zauważyć, że niektóre wytyczne włączają osoby w stanach upośledzonej odporności do kategorii „chorych przewlekłe”, a inne, w tym polski Program Szczepień Ochronnych, klasyfikują tę grupę odrębnie. Podobna niejasność występuje w przypadku chorych ze schorzeniami mogącymi prowadzić do upośledzenia funkcji oddechowych powodującego utrudnienia w usuwaniu wydzieliny z dróg oddechowych lub zwiększającego ryzyko zachłyśnięcia (np. zaburzenia poznawcze, urazy rdzenia kręgowego, schorzenia padaczkowe i inne) – w niektórych wytycznych grupa ta jest rozpatrywana w kategorii osób przewlekłe chorych.

W polskim Programie Szczepień Ochronnych jako wskazania medyczne wymienia się astmę, cukrzycę, niewydolność układu krążenia, oddychania i nerek; Polskie Kolegium Lekarzy zaleca objęcie szczepieniami osoby z przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego i układu krążenia. Zalecenie szczepienia wszystkich chorych z cukrzycą zgodne jest również ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Dzieci między 6 a 24 miesiącem życia zidentyfikowane zalecenia nie są zgodne w odniesieniu do rutynowych szczepień dzieci zdrowych. WHO zaleca szczepienie przeciwko grypie sezonowej dzieci w wieku 6-23 miesięcy, w zależności od warunków lokalnych (sytuacji epidemiologicznej i możliwości danego kraju), jednocześnie jednak określa skuteczność szczepień w grupie < 2 r. ż. jako niską. ECDPC nie zalicza dzieci do dwóch najważniejszych grup ryzyka powikłań grypy, natomiast stwierdza, że istnieją pewne dane uzasadniające szczepienia dzieci (najczęściej wyodrębniane grupy wiekowe to < 2 lub < 5 lat), niemniej jednak dane europejskie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepień dzieci są ograniczone; ponadto poszczególne kraje europejskie nie są zgodne w zaleceniach w odniesieniu do prowadzenia szczepień w tej populacji. Powszechne szczepienia zdrowych dzieci nie są zalecane m.in. we Francji i Belgii. Z kolei wytyczne amerykańskie, w tym American Academy of Pediatrics (AAP), zgodnie rekomendują rutynowe coroczne szczepienia przeciwko grypie wszystkich dzieci w wieku od 6 mies. do 18 r. ż., a kanadyjska agencja zdrowia publicznego – szczepienie zdrowych dzieci w wieku 6 – 23 mies. życia.

Wytyczne polskie są bliskie zaleceniom amerykańskim. Polski Program Szczepień Ochronnych uwzględnia wśród szczepień zalecanych zaszczepienie przeciwko grypie dzieci zdrowych w wieku od 6 miesiąca do 18 roku życia, ze wskazań epidemiologicznych. Z kolei Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce rekomenduje szczepienie dzieci od 6 do 23 miesiąca życia ze wskazań medycznych (oraz dzieci starszych – uczęszczających do szkół, przedszkoli – ze względów epidemiologicznych).

Opinie ekspertów Ekspertki kliniczni poproszeni o opinię w sprawie programów jednostek samorządowych przewidujących szczepienie przeciwko grypie sezonowej uznali szczepienie w grupach ryzyka, w szczególności osób w podeszłym wieku i z licznymi chorobami przewlekłymi, za zasadne. Żaden z ekspertów nie odniósł się w sposób bezpośredni do zasadności szczepień w grupie dzieci w wieku od 6 do 24 m.ż.; nie otrzymano opinii eksperta klinicznego w dziedzinie pediatrii.

Skuteczność szczepień oraz koszty zależne są od takich czynników jak: dopasowanie antygenowe szczepionki do krążącego wirusa, inwazyjność wirusa, stan epidemiologiczny oraz stopień wyszczepialności. Rzeczywista skuteczności szczepień, przede wszystkim w zapobieganiu hospitalizacjom i zgonom, pozostaje niepewna.

Często występujące działania niepożądane to bóle głowy, potliwość, ból mięśni/stawów, gorączka, złe samopoczucie, dreszcze, uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu podania (obrzęk, ból, wybroczyny, stwardnienie). W wytycznych praktyki klinicznej szczepienia szczepionkami inaktywowanymi określa się jako bezpieczne.

Aspekty organizacyjne Efektywne programy szczepień przeciwko grypie powinny uwzględniać m.in. precyzyjny plan identyfikacji i wzywania osób kwalifikujących się do udziału w programie oraz elementy informacyjne (m.in. powinno się informować o niezakaźności wirusów zawartych w szczepionce inaktywowanej oraz o możliwości wystąpienia niepożądanych objawów ze strony układu oddechowego nie mających związku ze szczepieniem).

Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia: Szacując konsekwencje grypy, należy uwzględnić zarówno ich wymiar medyczny, jak i ekonomiczny. Koszty bezpośrednie leczenia grypy stanowią tylko

niewielką część łącznych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z zachorowaniami na grypę oraz ich powikłaniami i wynoszą w sezonie bez epidemii ok. 43,5 mln PLN. Bardzo ważną kategorię kosztów stanowią tzw. koszty pośrednie. W przeprowadzonym badaniu oszacowano, że w sezonach bez epidemii koszty pośrednie związane z grypą wynoszą w Polsce ok. 836 mln PLN rocznie. W przypadku wystąpienia epidemii mogą być kilkakrotnie wyższe i stanowią jeszcze poważniejszą stratę dla gospodarki. Ponieważ grypa wywoływana jest przez wirusy, jej leczenie odbywa się głównie objawowo. Profilaktyka zdrowotna pod postacią prowadzonych szczepień ochronnych jest zatem głównym narzędziem pozwalającym na minimalizację negatywnych skutków wywołanych przez chorobę. Wyniki symulacji wskazują, że skuteczność szczepień na poziomie całej populacji istotnie zależy od zasięgu programu szczepień. Wraz z rosnącym odsetkiem zaszczepionej populacji liczba zachorowań początkowo spada niemal liniowo. Jednak przy dalszym zwiększaniu wyszczepialności liczba zachorowań maleje coraz szybciej. Kumulują się bowiem efekty związane ze spowolnioną transmisją wirusa i rosnącym udziałem kontaktów osób zakażonych z osobami zaszczepionymi. Po przekroczeniu pewnego poziomu wyszczepialności efekty szczepienia kolejnych osób są już coraz mniejsze, co wiąże się z osiągnięciem tzw. progu odporności populacyjnej (ang. herd immunity), która osłabia transmisję epidemii. Przy założeniu jednostkowego kosztu szczepienia na poziomie ok. 25-35 PLN (im większy zasięg szczepienia, tym jednostkowy koszt mniejszy) oraz przeciętnej skuteczności szczepień zgodnej z wnioskami z przeglądu badań, z punktu widzenia ekonomicznego, szczepienia przeciw grypie okazują się korzystne dla niemal każdego poziomu wyszczepialności. Wyniki przeprowadzonej symulacji wskazują, że w sezonie epidemicznym z typową liczbą zachorowań na grypę największe korzyści netto dla gospodarki osiągane są dla wyszczepialności na poziomie około 45%, kiedy to sięgają niemal 500 mln PLN.

Wnioski z oceny projektu programu zdrowotnego Gminy Kamieniec Żąbkowicki

Przedmiotowy Program dotyczy dobrze określonego problemu zdrowotnego. Zakres programu jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych oraz Narodowym Programem Zdrowia na lata 2007-2015 – cel strategiczny: zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom.

W okresie od 8–15 marca 2014 r. zarejestrowano w Polsce ogółem:

- 116.170 zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę;
- Średnia dzienna zapadalność wynosiła 37,7 na 100 tys. ludności;
- Odnotowano 6 zgonów z powodu grypy.

Wnioskodawca zamierza zaszczepić 650 osób, nie określił jednak konkretnej liczby populacji po 65 roku życia, w Gminie Kamieniec Żąbkowicki.

Dane GUS za 2012 rok dotyczące Gminy Kamieniec Żąbkowicki przedstawione są za pomocą podziałów na grupy wiekowe (10 lat). Wobec powyższego możliwe jest zaprezentowanie liczby populacji w przedziale wiekowym 60-69 oraz 70 i więcej lat. Zatem, populacja Gminy Kamieniec Żąbkowicki wg danych GUS na rok 2012 wynosi 1 687 osób.

Projekt programu nie został w pełni przygotowany zgodnie z szablonem zaproponowanym przez Agencję. Cele programu wnioskodawcy nie zostały przedstawione poprawnie. Nie wyróżniono celu głównego, nie opisano oczekiwanych efektów. Brak jest argumentów przemawiających za tym, że wykorzystanie dostępnych zasobów jest optymalne.

Jednym z celów szczegółowych wymienionym przez Autorów Programu jest: „podniesienie poziomu wiedzy na temat szczepień przeciwko grypie”, przy czym zauważyć należy, iż zawarte w Programie informacje nie odnoszą się do omawianego celu. Brak jest bowiem konkretnych działań, takich jak kampania informacyjna, która dostarczyłaby wiedzy na tematy szczepień przeciw grypie i związanych z nią powikłań, podnosząc tym samym alfabetyzm zdrowotny wśród osób >65 rż.

Wnioskodawca planuje monitorowanie projektu poprzez ocenę zgłaszalności do programu oraz liczbę wykonanych szczepień.

Brak informacji odnośnie oceny jakości świadczeń oraz efektywności programu. Brak konkretnych informacji co do sposobu porównania stanu końcowego ze stanem wyjściowym świadczeniobiorców, a co za tym idzie weryfikacji trwałości osiągniętych efektów.

Wysyłanie zaproszeń na szczepienie przeciw grypie zapewnia bezsprzecznie lepszy kontakt bezpośredni z populacją docelową aniżeli np. plakaty informacyjne, co może także przełożyć się na wyższą zgłaszalność do programu. Niemniej jednak, nieznanym jest sposób wyboru populacji 650 osób >65 roku życia do, której zostaną wysłane zaproszenia na szczepienie przeciw grypie, ani związane z tym koszty.

Dobór populacji docelowej jest jak najbardziej zgodny z poprzednimi opiniami Prezesa AOTM, w których zaznacza się, żeby szczepieniem zostały objęte w pierwszej kolejności osoby z najwyższych grup ryzyka. W PSO na 2014 szczepienia przeciwko grypie znajdują się w grupie szczepień zalecanych – niefinansowanych ze środków Ministra Zdrowia. Zalecenia dotyczą m.in. osób przewlekle chorych, a także, w przypadku kryterium wiekowego, osób >55 roku życia.

Wytyczne organizacji światowych (WHO), ogólnoeuropejskich (ECDPC), poszczególnych krajów UE oraz państw Ameryki Północnej w większości rekomendują coroczne szczepienia przeciwko grypie osób w podeszłym wieku, natomiast różnią się co do dolnej granicy wieku wyznaczającej korzyść z powszechnych szczepień w tej grupie.

W większości krajów europejskich i w Kanadzie szczepienia rekomendowane są osobom w wieku ≥ 65 lat, natomiast w USA coroczne rutynowe szczepienia zaleca się już od 50 roku życia. ECDPC podkreśla, że państwa UE stosują zróżnicowane kryteria wiekowe, a przyjmowana wartość graniczna pozostaje w zasadzie kwestią umowną.

Czas trwania programu nie został w pełni dokładnie określony. Wg Autorów termin realizacji projektu będzie obowiązywał od dnia podpisania umowy do 15 grudnia 2014 roku. Zgodnie z wytycznymi Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce szczepionka przeciw grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy. Jednak u

osób należących do grup zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych, a więc u tych, u których istnieją medyczne wskazania do uodpornienia przeciw grypie, szczepionkę należy podawać w okresie od września do połowy listopada. Wobec powyższego, termin nie odpowiada zaleceniom Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce.

Przedstawiony koszt całkowity przeznaczony na „Program profilaktyczny w zakresie szczepień przeciw grypie osób starszych” na rok 2014 wynosi ok. 19 500 zł, zaś koszt jednostkowy 30 zł. Budżet ten jest wystarczający dla pokrycia usług zdrowotnych częściowej populacji powyżej 65 roku życia, a mianowicie dla 650 osób. W przypadku większej zgłaszalności do programu należałoby się zastanowić, czy nie lepiej byłoby zawęzić populacji do osób z grupy ryzyka.

Odnosząc projekt opiniowanego programu do ogólnych kryteriów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego (sformułowanych American Public Health Association) można stwierdzić, że:

I. Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jakim jest grypa oraz związane z nią powikłania.

II. Dostępność działań programów dla beneficjentów – ze względu na ograniczone środki finansowe, które przekładają się na liczbę szczepień, uczestnictwo w programie będzie uwarunkowane od kolejności zgłoszeń mieszkańców. Informacje o bezpłatnym programie przekazane zostaną mieszkańcom miasta za pośrednictwem plakatów umieszczonych w podmiotach leczniczych, siedzibach organizacji pozarządowych, na stronie Urzędu Miasta Legionowo oraz w mediach.

III. Skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie osób w podeszłym wieku, wg wytycznych praktyki klinicznej, uważana jest za dowiedzioną, a korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem związanym z podawaniem szczepionki. Zarówno skuteczność, jak i efektywność kosztowa szczepień w danym roku zależna jest od wielu czynników, takich jak dopasowanie antygenowe szczepionki do krążącego wirusa, inwazyjność wirusa, stan epidemiologiczny oraz odsetek zaszczepionych osób w populacji.

IV. W projekcie przedstawiono koszty całkowite budżetu oraz szacunkowe koszty jednostkowe (przypadające na jednego uczestnika programu).

V. W projekcie określone zostały częściowo elementy ewaluacji programu. Brak jest jednak informacji, czy oprócz oceny zgłaszalności jaką zamierza przeprowadzić wnioskodawca,

przeprowadzona będzie również ocena jakości świadczeń oraz efektywność programu. Brak konkretnych informacji co do sposobu porównania stanu końcowego ze stanem wyjściowym świadczeniobiorców, a co za tym idzie weryfikacji trwałości osiągniętych efektów.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada zwraca uwagę, że pomimo jednoznacznych stanowisk WHO oraz części ekspertów, dowody na korzyści wynikające ze szczepienia na grypę, zarówno w ogólnej populacji osób dorosłych jak i osób po 65 roku życia nie są w pełni przekonujące (np. analizy Demicheli i wsp. Cochrane 2014; Jefferson i wsp. Cochrane 2010) i wymagają dalszych badań.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem „Program profilaktyczny w zakresie szczepień przeciw grypie osób starszych” realizowany przez Gminę Kamieniec Ząbkowicki, AOTM-OT-441-45/2014, Warszawa, marzec 2014 i aneksu: „Programy profilaktycznych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, luty 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 61/2014 z dnia 28 marca 2014 r.

w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparyna sodowa, enoksaparyna sodowa oraz nadroparyna wapniowa w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparyna sodowa, enoksaparyna sodowa oraz nadroparyna wapniowa w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego zdefiniowanych jako „poronienia nawykowe.”

Uzasadnienie

Terminem poronienia nawykowe określa się powtarzające się straty ciąży o bardzo zróżnicowanej etiopatogenezie. Brak jest dowodów naukowych potwierdzających skuteczność stosowania heparyn drobnocząsteczkowych w tak określonej populacji chorych. Randomizowane badanie kliniczne u chorych z nawracającymi poronieniami o niewyjaśnionej przyczynie nie potwierdziło skuteczności heparyny drobnocząsteczkowej. Także wyniki przeglądów systematycznych i meta-analiz są zróżnicowane i nie potwierdzają jednoznacznie skuteczności tej grupy leków u chorych bez rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego. Słabej i umiarkowanej jakości dowody naukowe wskazują na prawdopodobną skuteczność heparyn niefrakcjonowanych u pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym i poronieniami nawrotowymi, skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych w tym wskazaniu nie została jednoznacznie udowodniona.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo znak: MZ-PLA-460-13099-212/BRB/14 z 13.03.2014 r. , dotyczyło przygotowania, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164 poz. 1027, z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008



roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparyna sodowa, enoksaparyna sodowa oraz nadroparyna wapniowa we wskazaniach zgodnych z poniższą tabelą.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego, zawartość opakowania, kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania pozarejestrycyjne, których dotyczy niniejsza opinia
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776412	poronienia nawykowe
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776511	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml, 10 amp.a 1 ml, 5909990776610	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/4 ml, 10 amp.a 4 ml, 5909990776719	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990949410	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990949519	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml, 5 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990949618	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml, 5909990949717	
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml, 5 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990958818	
Enoxaparinum natrium	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990048328	poronienia nawykowe
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990048427	
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990774821	
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990774920	
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990775026	
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990891429	
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990891528	
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990075621	poronienia nawykowe
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990075720	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990075829	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990716821	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990716920	
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990836932	
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990837038	
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990837137	

Dodatkowe uwagi Rady

U pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych może być refundowane we wskazaniu pozarejestrycyjnym „zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe.” U pacjentek z trombofiliami wrodzonymi stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych może być refundowane we wskazaniu „niedobór białka C lub niedobór białka S” (brak jest możliwości refundacji dla chorych z innymi postaciami wrodzonych trombofilii). Słabej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych u pacjentek poddawanych zapłodnieniu in vitro, jednak wyniki badań wymagają potwierdzenia na większych grupach chorych. Słabej jakości dowody naukowe sugerują skuteczność heparyn w chorobach zakrzepowych o innej etiologii niż wyżej wymienione, ale wymaga to dalszych badań.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 62/2014 z dnia 28 marca 2014 r.

w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego
Thromboreductin (anagrelid) w zakresie wskazań do stosowania lub
dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię w sprawie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Thromboreductin (anagrelid) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Badania naukowe średniej jakości wskazują na skuteczność leku w obniżaniu liczby płytek u pacjentów z czerwienicą lub nadpłytkowościami innego typu. Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych, według których anagrelid jest wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym u pacjentów z trombocytozą w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych. Według British Committee for Standards in Hematology w 2010 r Anagrelid z kwasem acetylosalicylowym jest zalecany jako druga linia terapii u pacjentów z nadpłytkowością samoistną (poziom rekomendacji Ib , ocena A). European Leukemia Net z 2011 r wskazuje na mniejsze ryzyko transformacji choroby w ostrą białaczkę szpikową po leczeniu Anagrelidem, w porównaniu ze stosowanym w I linii leczenia hydroksymocznikiem.

Opinia eksperta Rady Przejrzystości jest zgodna z powyższymi rekomendacjami. Aktualne rekomendacje HAS i SMC zalecają refundację preparatu anagrelid u pacjentów wysokiego ryzyka z nadpłytkowością samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PLA-460-20625-1/DJ/14 z 14.03.2014 r., dotyczyło przygotowania, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164 poz. 1027, z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008



roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) dla produktu leczniczego Thromboreductin zawierającego substancję czynną anagrelid we wskazaniach zgodnych z poniższą tabelą.

Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
Anagrelidum	Thromboreductin, kaps., 0,5 mg, 100 kaps., 5909990670154	Czerwieńca prawdziwa z towarzyszącą nadpłytkowością oporną na inne leczenie (kod ICD-10: D45)

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy