

**Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr 152/2019 z dnia 16 października 2019 r.
o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Zapobieganie
ciężkim zapaleniom płuc i powikłaniom pogrypowym u osób
z chorobami nowotworowymi”
realizowanego przez województwo wielkopolskie**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej „Zapobieganie ciężkim zapaleniom płuc i powikłaniom pogrypowym u osób z chorobami nowotworowymi” pod warunkiem uwzględnienia poniższych uwag.

Uzasadnienie

Przedstawiony projekt programu polityki zdrowotnej odnosi się do profilaktyki chorób płuc i powikłań pogrypowych u osób z chorobami nowotworowymi i dzięki swoim założeniom może stanowić wartość dodaną do obecnie funkcjonujących świadczeń gwarantowanych. Należy jednak dopracować niektóre elementy programu, aby jego realizacja była jak najwyższej jakości:

- Cele programowe i mierniki efektywności należy przekonstruować zgodnie z uwagami w dalszej części opinii.
- Zapisy projektu dotyczące populacji docelowej wymagają doprecyzowania, szczególnie w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji do programu.
- Interwencje zaplanowane w ramach projektu znajdują odzwierciedlenie w odnalezionych dowodach naukowych. Jednak mając na uwadze adresatów programu należy zaznaczyć, że pacjenci z obniżoną odpornością stanowią bardzo zróżnicowaną grupę ryzyka. Wytyczne dotyczące szczepień w przypadku pacjentów onkologicznych są jedynie wskazówkami, a decyzje w kwestii ich realizacji muszą być podejmowane przez specjalistów indywidualnie, w zależności od jednostkowej sytuacji. Ponadto, w zakresie planowanych interwencji należy uszczegółowić zapisy dotyczące działań szkoleniowych dla personelu medycznego i edukacji pacjentów i ich rodzin.
- Ewaluacja programu również wymaga doprecyzowania, szczególnie w zakresie zaproponowanych wskaźników, dotyczących oceny efektywności planowanych działań.
- Budżet należy zweryfikować pod kątem oszacowania składowych kosztów.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej z zakresu zapobiegania zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae* wśród osób z chorobami nowotworowymi. Całkowity budżet przeznaczony na realizację programu wynosi 3 337 496 zł, zaś okres realizacji programu wynosi ok. 3 lata (nie wskazano daty rozpoczęcia).

Opinia Prezesa Agencji została przygotowana w oparciu o ocenę technologii medycznej proponowanej w ramach programu polityki zdrowotnej zgodnie z kryteriami zawartymi w art. 31a ust. 1 i art. 48 ust. 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), wraz z oceną założeń projektu programu polityki zdrowotnej, które wspierają efektywność kliniczną i kosztową technologii medycznej planowanej w programie.

Ocena projektu programu polityki zdrowotnej

Znaczenie problemu zdrowotnego

Oceniany projekt programu odnosi się do problemu zdrowotnego jakim są zakażenia *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae* wśród osób z rozpoznaniem choroby nowotworowej (rak płuc, rak sutka, rak trzonu macicy, rak szyjki macicy, jelita grubego, rak odbytnicy, rak pęcherza moczowego, przewlekła białaczka limfocytowa). Nowotwory te zostały wybrane ze względu na istotność epidemiologiczną, kliniczną oraz społeczną, możliwość i efektywność leczenia radykalnego (5-letnie przeżycia) oraz dostępne dane dotyczące efektywności szczepień w tej grupie chorych onkologicznych.

Projekt programu wpisuje się w następujące priorytety zdrowotne: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu przewlekłych chorób układu oddechowego” oraz „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii”, należące do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).

W projekcie przedstawiono dane epidemiologiczne odnoszące się do zapadalności na grypę oraz inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP). Należy zaznaczyć, że brak jest dostępnych danych dotyczących chorób współistniejących, w tym nowotworów u osób z IChP lub z grypą.

Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH), w 2018 r., w Polsce odnotowano 5 239 293 przypadków zachorowań na grypę (w 2017 r. – 5 043 491 przypadków), a w woj. wielkopolskim 725 897 przypadków. W 2018 r., w Polsce zaszczepiło się 1 009 285 osób, w tym 550 017 w wieku powyżej 65 r.ż. (w 2017 r. – 490 066 osób zaszczepionych). W woj. wielkopolskim zaszczepiono 97 729 osób (w tym 50 103 osób w wieku powyżej 65 r.ż.)

Według danych NIZP-PZH, w Polsce, w 2018 r., zarejestrowano 1321 przypadków IChP (w 2017 r. 1191 przypadków IChP), co daje zapadalność ogólną 3,44/100 tys. mieszkańców (w 2017 r. 3,10/100 tys.). Najwyższą zapadalność odnotowano w woj. zachodniopomorskim (7,69/100 tys.), a najniższą w woj. lubelskim (1,46/100 tys.). W woj. wielkopolskim odnotowano w 2017 r. odnotowano 123 przypadki IChP, a zapadalność ogólna wynosiła ok. 3,53/100 tys. mieszkańców. Zgodnie z danymi NIZP-PZH w latach 2013-2017 rocznie szczepionych było ok. 6 265 osób w wieku >20 lat.

Cele i efekty programu

Głównym założeniem programu jest „zwiększenie świadomości z zakresu profilaktyki chorób zakaźnych oraz zwiększenie poziomu wyszczepialności przeciwko pneumokokom oraz grypie wśród osób z chorobami nowotworowymi”. Warto pamiętać, że cel główny powinien być wyraźnie zdefiniowany i precyzyjnie (w odniesieniu do planowanego czasu) wytyczony, a jego osiągnięcie powinno stanowić potwierdzenie skuteczności zaplanowanych działań. Powyższy cel jest złożony. Należy zaznaczyć, że w ramach celu głównego możliwe jest osiągnięcie efektu zdrowotnego w zakresie zwiększenia poziomu zaszczepienia w populacji osób włączanej do programu tj. z rakiem płuca, sutka, trzonu macicy, szyjki macicy, jelita grubego, odbytnicy, pęcherza moczowego, przewlekłą białaczką limfocytową.

W projekcie zdefiniowano także 3 cele szczegółowe:

- 1) „zwiększenie świadomości zdrowotnej wśród pacjentów onkologicznych oraz ich rodzin na temat chorób wywoływanych przez pneumokoki i grypę”,

- 2) „zwiększenie liczby osób z chorobami nowotworowymi objętymi programem bezpłatnych szczepień ochronnych przeciw pneumokokom i/lub grypie o 4 500 osób w ciągu 3 lat trwania programu”,
- 3) „zwiększenie kompetencji personelu medycznego poprzez szkolenia z zakresu szczepień”.

Warto doprecyzować, że zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia do programu jedynie pacjenci z nowotworami „płuca, sutka, trzonu macicy, szyjki macicy, jelita grubego, odbytnicy, pęcherza moczowego, przewlekłą białaczką limfocytową” będą mogli skorzystać z działań edukacyjnych. Pozostałe cele prawidłowo odnoszą się do zaplanowanych działań w ramach programu.

Warto pamiętać, aby cel programu był szczegółowy, mierzalny, osiągalny, istotny i terminowy, a tym samym zgodny z zasadą SMART. W przypadku niektórych celów nie określono planowanych wartości docelowych, które będzie można odnieść do wyników uzyskanych po zakończeniu realizacji programu.

W projekcie zaproponowano 7 mierników efektywności:

- 1) „ogólna liczba uczestników programu - około 4 500 pacjentów”,
- 2) „liczba osób, u których podniesiono zakres wiedzy (pacjenci onkologiczni) na temat chorób wywoływanych przez pneumokoki i grype - około 80 % pacjentów”,
- 3) „liczba osób (personel medyczny, lekarze) przeszkolonych z zakresu szczepień, ochronnych - około 68 osób (personel medyczny, lekarze)”,
- 4) „liczba osób z chorobami nowotworowymi zaszczepionych przeciw pneumokokom w ramach programu około 4 500 pacjentów”,
- 5) „liczba osób z chorobami nowotworowymi zaszczepionych przeciw grypie w ramach programu - około 4 258 pacjentów”,
- 6) „liczba osób, które w wyniku niespełnienia kryteriów kwalifikacji lub w wyniku przeciwwskazań zdrowotnych lub rezygnacji nie mogły zostać zaszczepione - około 10% pacjentów”,
- 7) „liczba rozdysponowanych broszur edukacyjno-informacyjnych wśród pacjentów i ich rodzin oraz w poradniach specjalistycznych - około 30 tys. sztuk materiałów informacyjno-edukacyjnych”.

Zgodnie z definicją mierniki efektywności powinny być istotnym odzwierciedleniem zdarzeń lub faktów występujących w danym programie, wyrażonych w odpowiednich jednostkach miary, adekwatnych do postawionych założeń.

Wskaźnik 1 został sformułowany nieprawidłowo, ponieważ powinien określać zmianę do jakiej dąży się w ramach realizacji programu. Miernik 7 nie stanowi wskaźnika efektywności, gdyż liczba rozdysponowanych ulotek nie przekłada się bezpośrednio na efektywność akcji edukacyjnej. Pozostałe mierniki prawidłowo odnoszą się do celów programu.

Podsumowując, założenia szczegółowe programu oraz wskaźniki efektywności wymagają doprecyzowania zgodnie z powyższymi uwagami.

Populacja docelowa

Populację docelową mają stanowić chorzy powyżej 18 r.ż. z rakiem płuca, sutka, trzonu macicy, szyjki macicy, jelita grubego, odbytnicy, pęcherza moczowego, przewlekłą białaczką limfocytową. Dane dotyczące nowo rozpoznanych przypadków ww. nowotworów zostały określone na 7 406 przypadków na podstawie danych Wielkopolskiego Biura Rejestracji Nowotworów. Ponadto w projekcie oszacowano, że pacjentów z wybranymi nowotworami przed rozpoczęciem terapii oraz w stadium zaawansowania choroby kwalifikującym do leczenia radykalnego (i paliatywnego), a nie terminalnego będzie 20%. Przy czym nie wskazano, na jakiej podstawie dokonano powyższego założenia, co wymaga doprecyzowania. Reasumując, liczebność adresatów programu w przypadku 20% poziomu zaszczepienia ma wynosić ok. 1500 osób rocznie (ok. 4500 os. w ciągu 3 lat realizacji

programu). Ponadto w projekcie zaplanowano szkolenia dla personelu medycznego, wskazując liczbę 68 osób.

W projekcie odniesiono się do kryteriów włączenia i wykluczenia z udziału w programie. Warunki włączenia do programu obejmują: wiek (powyżej 18 lat), nowe rozpoznanie nowotworu ze wskazanej grupy, brak rozpoczęcia leczenia radykalnego immunochemioterapią, brak szczepienia przeciwko pneumokokom i/lub grypie w danym sezonie epidemicznym, brak przeciwwskazań lekarskich do wykonania szczepienia, pisemna zgoda na udział w programie. Kryteria wykluczenia z programu stanowią: brak zgody pacjenta na udział w programie lub jej cofnięcie w trakcie programu, wcześniejsze rozpoczęcie chemioterapii przez pacjenta lub okres poniżej 2 tygodni do rozpoczęcia chemioterapii, zaszczepienie PCV-13 lub PPSV-23, zaszczepienie inaktywowanymi szczepionkami przeciwko grypie typu split lub sub-unit, przeciwwskazania do szczepienia p/ pneumokokom i/lub grypie. Warto zaznaczyć, że kryterium włączenia dotyczące braku rozpoczęcia leczenia radykalnego immunochemioterapią nie jest jednoznaczne z zapisami związanymi z kryterium wykluczenia gdzie odniesiono się ogólnie do pacjentów poddawanych chemioterapii. Należy podkreślić, że chemioterapia jest metodą leczenia, polegającą na niszczeniu komórek nowotworowych, drobnoustrojów, bakterii za pomocą środków chemicznych. Immunoterapia ma natomiast na celu indukcję odpowiedzi immunologicznej u chorego z rozwijającym się nowotworem, aby powstały komórki zdolne do rozpoznania komórek nowotworowych jako obcych, a następnie powodowały ich zniszczenie. Należy również podkreślić, że w przypadku wybranych nowotworów skuteczność leczenia zależy od wielu czynników demograficznych oraz klinicznych (wśród których wymienić należy przede wszystkim wiek, stan ogólnej sprawności, choroby współwystępujące, stopień zaawansowania czy typ histologiczny nowotworu). Natomiast w treści projektu brak jest rozgraniczenia na wyróżnione grupy rozpoznań – wszyscy chorzy potraktowani zostali jako jedna grupa pacjentów onkologicznych. Powyższa kwestia wymaga weryfikacji.

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami, pacjenci z chorobą nowotworową mogą być bezpiecznie szczepieni szczepionkami inaktywowanymi (błonica, tężec, krztusiec, pneumokoki, meningokoki, Haemophilus influenzae typu b, polio-IPV, grypa, wzw B, wzw A, kleszczowe zapalenie mózgu, HPV). Szczepienia te jednak nie powinny być wykonywane w trakcie chemioterapii wstępnej i konsolidacyjnej z powodu słabej odpowiedzi poszczepiennej (ACS 2017, IDSA 2013). Stosowanie „żywych” szczepionek jest bezwzględnie przeciwwskazane w trakcie chemioterapii – z powodu ryzyka wystąpienia choroby zakaźnej (ACS 2017, IDSA 2013). Mogą być one ponownie podawane po minimum 3-6 miesiącach od zakończenia leczenia, jednak na decyzję o wznowieniu szczepień ma wpływ stan odbudowy układu immunologicznego gospodarza (IDSA 2013). Ponadto, rekomendacje wskazują, że szczepienia przeciwko pneumokokom i grypie są zalecane we wczesnym stadium przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. chronic lymphocytic leukemia – CLL) (ESMO 2015, ASCO 2015, PTOK 2013).

Reasumując, populacja docelowa programu znajduje odzwierciedlenie w odnalezionych dowodach naukowych. Jednakże niektóre zapisy projektu dotyczące populacji docelowej wymagają doprecyzowania, szczególnie w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji do programu.

Interwencja

W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie działań edukacyjnych, szkoleń dla personelu medycznego oraz szczepień przeciwko pneumokokom i/lub grypie.

Zgodnie z treścią projektu szkolenia personelu medycznego mają dotyczyć przeprowadzania lekarskiego badania kwalifikacyjnego pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą nowotworową celem zaszczepienia przeciwko pneumokokom i/lub grypie. Zaznaczano, że odbiorcami szkoleń mają być chirurdzy onkolodzy, onkolodzy kliniczni itd. W programie pojawiają się również zapisy dotyczące hematologów. Kwestia wskazania adresatów ww. działań wymaga uszczegółowienia.

Warto zaznaczyć, że podnoszenie świadomości wśród pracowników szczebla AOS, pracujących m.in. na oddziałach onkologicznych jest zgodne z raportem „Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej” przygotowanym na potrzeby wydania rekomendacji Prezesa Agencji nr 1/2019 z dnia 18 września

2019 r. w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki grypy sezonowej w populacji osób w wieku 65 lat i więcej. Należy również podkreślić, że zaplanowane działania korespondują z zapisami Ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U. z 2018 r. poz. 151 z późn. zm.) w zakresie warunków przeprowadzania zalecanych szczepień ochronnych i kwalifikacji do zalecanych szczepień ochronnych.

Zaplanowano także edukację pacjentów i ich rodzin nt. chorób wywołanych przez pneumokokoki i grypę. W programie nie wskazano precyzyjnie, kto będzie odpowiedzialny za prowadzenie edukacji wśród pacjentów, natomiast można przypuszczać, że będzie to lekarz mający minimum 2-letnie doświadczenie w prowadzeniu pacjentów onkologicznych (tj. specjalista onkolog, immunolog, hematolog). Mając na uwadze zaplanowane testy wiedzy (pretest i posttest) należy wskazać, że nie będzie możliwości porównania wzrostu świadomości na temat szczepień p/ pneumokokom lub grypie ze względu na fakt, że pytania znacznie różnią się w obu testach. Zatem powyższa kwestia wymaga uzupełnienia.

Zaproponowane podejście pozostaje w zgodzie z wytycznymi ACS 2017, wg których informacji nt. szczepień powinien udzielić onkolog. Wykonanie jakiegokolwiek szczepienia, zarówno w przypadku pacjenta, jak i osób z jego najbliższego otoczenia powinno być skonsultowane z onkologiem. Również w przypadku osób z CLL niezwykle istotna jest kwestia edukacji pacjentów – powinna ona podkreślać potrzebę natychmiastowej oceny medycznej zakażeń ogólnoustrojowych oraz gorączek (ASCO 2015). Materiały edukacyjne będą również przekazywane rodzinom osób chorych onkologicznie w celu zwiększenia ich świadomości i zachęcenia do wykonania szczepień ochronnych najbliższych członków rodziny. Powyższe koresponduje z wytycznymi IDSA 2013, wg których rodzina powinna poddać się szczepieniom ochronnym szczególnie w przypadku gdy sam pacjent, z powodu intensywnej chemioterapii, nie może zostać zaszczepiony.

W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie szczepień przeciwko pneumokokom i/lub grypie wśród pacjentów ze wskazanej grupy z nowo rozpoznanymi nowotworami - podanie 13-walentnej szczepionki p/ pneumokokom i/lub inaktywowanej 3-walentnej szczepionki p/ grypie. Szczepienie będzie poprzedzone badaniem kwalifikacyjnym. Po przeprowadzonej kwalifikacji uczestnika programu zostaną przygotowane zaświadczenie o przeprowadzonym lekarskim badaniu kwalifikacyjnym, karta uodpornienia oraz książeczka szczepień. Podanie szczepionki będzie wykonywane przez pielęgniarkę lub położną.

Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLR 2016) wskazuje, że wykonanie szczepień przeciwko grypie powinno zostać każdorazowo poprzedzone wywiadem i badaniem lekarskim, mającym na celu ustalenie, czy u pacjenta istnieją przeciwwskazania do wykonania szczepienia oraz czy nie jest on w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych. Zgodnie z ww. wytycznymi, wywiad lekarski powinien uwzględniać informacje nt. aktualnego ogólnego stanu zdrowia pacjenta, a także historię choroby dotyczącą zachorowań ostrych i przewlekłych oraz stosowanych z tego powodu leków. W przypadku szczepień p/ pneumokokom eksperci kliniczni stwierdzają za zasadne ustalenie przeciwwskazań oraz przeprowadzenie oceny stanu klinicznego. Powyższe kwestie zostały uwzględnione w treści projektu.

Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO 2019) szczepienie przeciwko inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* jest zalecane m.in. wśród osób dorosłych z białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim.

Wg PSO 2019 szczepienie przeciwko grypie w związku z przesłankami klinicznymi zaleca się osobom: osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2013) wskazują, że w związku z występowaniem deficytów w zakresie komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej chorzy na CLL stanowią grupę szczególnie predestynowaną do szczepień ochronnych. Szczepienia przeciwko *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* są wskazane u wszystkich chorych w momencie rozpoznania.

Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi PCV-13 w przypadku pacjentów z CLL jest bezpieczna oraz wywołuje skuteczną odpowiedź immunologiczną u znacznej części pacjentów. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na szczepienie, podawanie PCV-13 jest zalecane jak najszybciej po rozpoznaniu CLL (Pasiarski 2014).

Nie jest jasne dlaczego w projekcie nie uwzględniono możliwości wykorzystania szczepionki 4-walentnej, które również są szczepionkami inaktywowanymi analogicznie jak 3-walentna szczepionka. Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego 3-walentnej szczepionki p/ grypie (Influvac) wskazano, że można podawać ją równocześnie z innymi szczepionkami. Zaznaczono przy tym, że jeśli pacjent stosuje leczenie immunosupresyjne, odpowiedź immunologiczna może być osłabiona.

W przypadku szczepień p/ grypie wytyczne BTS 2015, NACI 2019 oraz CDC 2019 rekomendują stosowanie szczepionki p/ grypie u osób należących do grup ryzyka.

Reasumując, interwencje zaplanowane w ramach projektu znajdują odzwierciedlenie w odnalezionych dowodach naukowych. Jednak mając na uwadze adresatów programu należy zaznaczyć, że pacjenci z obniżoną odpornością stanowią bardzo zróżnicowaną grupę ryzyka. Wytyczne dotyczące szczepień w przypadku pacjentów onkologicznych są natomiast jedynie wskazówkami – decyzje w kwestii ich realizacji muszą być podejmowane przez specjalistów indywidualnie, w zależności od jednostkowej sytuacji.

Monitorowanie i ewaluacja

Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania i ewaluacji.

Ocena zgłaszalności do programu ma zostać dokonana na podstawie m.in. sprawozdań kwartalnych. Analiza obejmować ma: „wskaźnik zgłaszalności pacjentów do programu”, „wskaźnik zgłaszalności lekarzy uczestniczących w szkoleniach”. Dodatkowo zostanie określona liczba osób, które: „przeszły procedurę kwalifikacji i zostały zaszczepione”, „nie spełniły kryteriów kwalifikacji do programu” oraz „dobrowolnie zrezygnowały z udziału w programie”. Należy pamiętać, aby w ramach oceny zgłaszalności monitorować przyczyny rezygnacji wraz ze wskazaniem powodów.

W ramach oceny jakości świadczeń zaplanowano m.in. analizę ankiet satysfakcji wypełnianych przez uczestników programu oraz analizę pisemnych uwag uczestników dot. realizacji programu, co należy uznać za zasadne. Przy czym do projektu nie załączono wzoru kwestionariusza, zatem nie była możliwa weryfikacja treści dokumentu.

W ramach ewaluacji programu zaplanowano określanie liczby przypadków wystąpienia inwazyjnych chorób pneumokokowych w populacji osób zaszczepionych/niezaszczepionych chorych onkologicznie. Dodatkowym miernikiem ma być liczba infekcji, hospitalizacji oraz przypadków leczenia antybiotykami w okresie między poszczególnymi wizytami. Należy zaznaczyć, że ewaluacja programu powinna opierać się na porównaniu stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu, a stanem po jego zakończeniu. Dopiero uzyskana zmiana w zakresie tych wartości i jej wielkość, stanowi o wadze uzyskanego efektu programu. W zakresie ewaluacji należy ustosunkować się do efektów zdrowotnych uzyskanych i utrzymujących się po zakończeniu programu polityki zdrowotnej, m. in. na podstawie wcześniej określonych mierników efektywności odpowiadających celom programu polityki zdrowotnej, które nie zostały uwzględnione w ewaluacji programu. (w zakresie edukacji personelu medycznego oraz osób szczepionych).

Podsumowując, element programu odnoszący się do monitorowania i ewaluacji programu wymaga korekty zgodnie z powyższymi uwagami.

Warunki realizacji

Projekt zawiera opis etapów i działań podejmowanych w ramach programu. Realizator programu zostanie wybrany na podstawie konkursu ofert, co jest zgodne z zapisami ustawowymi. W projekcie określono warunki, które musi spełniać realizator programu.

W ramach projektu zaplanowano także akcję informacyjną. Zakończenie udziału w programie zostało zdefiniowane jako zrealizowaniu schematu szczepienia przeciwko pneumokokom i/lub grypie. Pacjent na każdym etapie będzie mógł zrezygnować z udziału w programie. Warto dodatkowo zaznaczyć, że po zaszczepieniu pacjent będzie monitorowany przy każdej wizycie związanej z leczeniem onkologicznym pod kątem przebytych infekcji, zakażeń. Określana ma być również terminowość podawania chemioterapii oraz odnotowywanie ewentualnych odstępstw z powodu chociażby infekcji. Prowadzone również będzie monitorowanie czynne tj. ankieta telefoniczna/listowna skierowana do 10% uczestników programu. Nie wskazano precyzyjnie, czy w ramach monitorowania będzie prowadzony nadzór nad niepożądanymi odczynami poszczepiennymi (NOP). Natomiast zaznaczano, że w okresie do 4 tygodni od szczepienia zostanie określona ocena występowania NOP, które będą zgłaszane przez pacjenta.

Koszt całkowity programu określono na kwotę 3 337 496 zł. Wskazano koszty jednostkowe: dla świadczenia profilaktycznego ok. 483,00 zł/osobę, dla działań szkoleniowych dla personelu medycznego ok. 441,00 zł/osobę.

W budżecie wskazano również koszty działań informacyjno-promocyjnych oraz pozostałe koszty tj. zakup sprzętu, monitorowanie/ewaluacja, udział własny, jak również koszty pośrednie. Przy czym nie wskazano dokładnych wartości wszystkich składowych (np. kosztów publikacji artykułów oraz przygotowania strony internetowej czy też platformy edukacyjnej). Nie przedstawiono również kosztów z podziałem na poszczególne lata programu. Powyższe kwestie wymagają weryfikacji.

Program współfinansowany będzie ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego, budżetu państwa i środków własnych beneficjentów.

Wnioski z oceny technologii medycznej przeprowadzonej przez Agencję

Problem zdrowotny

Pneumokoki to szeroko rozpowszechnione w środowisku patogeny, które mogą wywołać Inwazyjną Chorobę Pneumokokową (IChP) w postaci zapalenia opon mózgowych, zapalenia płuc lub bakteriemii, albo nieinwazyjną, skutkując ostrym zapaleniem ucha środkowego albo zatok. Najwięcej inwazyjnych zachorowań występuje u dzieci do 5 r.ż. oraz u osób starszych.

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia około 1,6 mln osób umiera na zakażenia wywołane przez pneumokoki, z czego ok. 1 mln z powodu zapalenia płuc.

Grypa to ostra choroba wirusowa charakteryzująca się dużą zakaźnością. Zakażenie następuje drogą kropelkową. Okres inkubacji trwa ok. 3-7 dni. Objawy chorobowe występują nagle i do najczęstszych należą: gorączka, bóle mięśniowo-stawowe, bóle głowy, dreszcze, objawy ze strony układu oddechowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W grypie niebezpieczne są jej powikłania, do których należą m. in.: zapalenie oskrzeli i płuc zapalenie ucha środkowego oraz zapalenia mięśnia sercowego.

Zgodnie z szacunkami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), co roku na świecie choruje na grypę od 5% do 15% populacji, tj. od 0,36 mld do 1,08 mld, a umiera nawet ok. 0,5 mln osób.

Oceniany projekt programu odnosi się do problemu zdrowotnego jakim są zakażenia *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae* wśród osób z rozpoznaniem choroby nowotworowej (rak płuc, rak sutka, rak trzonu macicy, rak szyjki macicy, jelita grubego, rak odbytnicy, rak pęcherza moczowego, przewlekła białaczka limfocytowa). Nowotwory te zostały wybrane ze względu na istotność epidemiologiczną, kliniczną oraz społeczną, możliwość i efektywność leczenia radykalnego (5-letnie przeżycia) oraz dostępne dane dotyczące efektywności szczepień w tej grupie chorych onkologicznych. W projekcie przedstawiono drogę zakażenia obu wirusów oraz wskazano najczęstsze choroby inwazyjne wywołane przez te patogeny (zapalenie płuc, sepsa i zapalenie opon mózgowo-

rdzeniowych, grypa, powikłania pogrypowe). Wskazano także typy wirusa grypy. Zaznaczono przy tym, że grupą ryzyka są osoby z obniżoną odpornością tj. osoby ze zdiagnozowaną chorobą onkologiczną.

Brak jest danych epidemiologicznych dotyczących chorób współistniejących, w tym nowotworów u osób z inwazyjną chorobą pneumokokową lub też grypą.

Alternatywne świadczenia

Aktualnie brak jest świadczeń alternatywnych. Szczepienia przeciw pneumokokom/grypie znajdują się w grupie szczepień zalecanych, ale niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.

Należy zaznaczyć, że od 1 lipca 2018 r. czterowalentna szczepionka VaxigripTetra znajduje się na liście leków refundowanych zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. Urzędowa cena zbytu została określona na 35,83zł, natomiast wysokość limitu finansowania na 45,76 zł. Poziom odpłatności dla pacjenta wynosi 50%. Tym samym wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 22,88 zł.

Ocena technologii medycznej

W ramach wyszukiwania odnaleziono wytyczne, m.in.: ACS – American Cancer Society; ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices; CDC – Centers for Disease Control and Prevention; IDSA – Infectious Diseases Society of America; NACI – National Advisory Committee on Immunization; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; AGIHO – Die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie; BTS – British Thoracic Society.

Dot. grup wśród, których zaleca się szczepienia przeciwko pneumokokom/grypie:

PCV-13 jest rekomendowany wszystkim dzieciom od 2. do 59. miesiąca życia oraz dorosłym w wieku ≥ 65 lat jego stosowanie jest również rekomendowane w przypadku dzieci, młodzieży oraz osób dorosłych ze stanem zdrowia, który pociąga za sobą zwiększone ryzyko zachorowania na choroby zakaźne spowodowane przez *Streptococcus pneumoniae* (CDC 2017).

Obecnie istnieją wystarczające dowody, aby rekomendować stosowanie PCV-13 wśród następujących grup osób z obniżoną odpornością:

- chorujących na asplenię (anatomiczną lub czynnościową) (CDC 2017, NACI 2016, ACIP 2015);
- chorujących na niedokrwistość sierpowatokrwinkową lub inne hemoglobinopatie (NACI 2016, ACIP 2012);
- z wrodzonym niedoborem odporności (CDC 2017, NACI 2016, ACIP 2012);
- leczonych immunosupresyjnie (NACI 2016, NCCN 2013, ACIP 2012);
- chorujących na nowotwory złośliwe (NACI 2016, IDSA 2013, ACIP 2012);
- osób po przeszczepie narządów/komórek wysp trzustkowych/krwiotwórczych komórek macierzystych (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT) (NACI 2016, NCCN 2013, ACIP 2012);
- osób zakażonych HIV (CDC 2017, NACI 2016, ACIP 2015, ACIP 2012);
- osób z implantem ślimakowym (CDC 2017, ACIP 2015, ACIP 2012);
- osób z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego (CDC 2017, ACIP 2015, ACIP 2012);
- osób z przewlekłą niewydolnością nerek (CDC 2017, ACIP 2015, ACIP 2012);
- osób z zespołem nerczycowym (CDC 2017, ACIP 2015, ACIP 2012);
- osób z jatrogenną immunosupresją (CDC 2017, NACI 2016, ACIP 2015, ACIP 2012).

Szczepienia przeciwko pneumokokom i grypie są rekomendowane we wczesnym stadium przewlekłej białaczki limfocytowej (ESMO 2015, ASCO 2015).

W przypadku szczepień p/ grypie wytyczne BTS 2015, NACI 2019 oraz CDC 2019 rekomenduje stosowanie szczepionki p/ grypie u osób należących do grup ryzyka.

Dot. zalecanych preparatów:

Większość rekomendacji wskazuje, że dorośli z upośledzoną odpornością w przebiegu określonych chorób, którym zaleca się szczepienie przeciwko pneumokokom, powinni otrzymać PCV-13 (CDC 2017, NACI 2016, ACIP 2015, ACIP 2012).

Osoby z grup ryzyka powinny otrzymać jedną dawkę PCV-13, a 8 tygodni później jedną dawkę PPSV23 (NACI 2016, ACIP 2015).

Obecnie nie ma dowodów na to, że dawka wspomagająca PCV-13 zwiększa osiąganą korzyść (NACI 2016).

Zgodnie z AGIHO 2014 wśród dorosłych pacjentów hematologicznych oraz onkologicznych rekomendowane są zarówno szczepienia z wykorzystaniem PCV-13, jak i PPSV-23.

BTS (2015) wskazuje natomiast, że u wszystkich pacjentów w wieku >65 lat, bądź z ryzykiem wystąpienia IChP, przyjętych z pozaszpitalnym zapaleniem płuc, nieszczepionych wcześniej przeciwko pneumokokom, wykonane powinno zostać szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciwko pneumokokom, podczas rekonwalescencji zgodnie z wytycznymi Ministerstwa Zdrowia.

Również ACS (2017) wskazuje, że większość osób dorosłych z przewlekłymi problemami zdrowotnymi (m.in. nowotwory) otrzymuje Pneumovax® (PPSV-23).

Dot. szczepień pacjentów onkologicznych:

Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być bezpiecznie szczepieni szczepionkami inaktywowanymi (błonica, tężec, krztusiec, pneumokoki, meningokoki, Haemophilus influenzae typu b, polio-IPV, grypa, wzw B, wzw A, kleszczowe zapalenie mózgu, HPV). Szczepienia te jednak nie powinny być wykonywane w trakcie chemioterapii wstępnej i konsolidacyjnej z powodu słabej odpowiedzi poszczepiennej (ACS 2017, IDSA 2013).

Stosowanie „żywych” szczepionek jest bezwzględnie przeciwwskazane w trakcie chemioterapii – z powodu ryzyka wystąpienia choroby zakaźnej (ACS 2017, IDSA 2013). Mogą być one ponownie podawane po minimum 3-6 miesiącach od zakończenia leczenia, jednak na decyzję o wznowieniu szczepień ma wpływ stan odbudowy układu immunologicznego gospodarza (IDSA 2013).

Dot. profilaktyki oraz edukacji:

Bardzo istotnym czynnikiem profilaktyki osób z chorobą nowotworową jest ochrona przed narażeniem na zakażenia. Można to osiągnąć między innymi poprzez stosowanie szczepień ochronnych wśród osób z najbliższego otoczenia pacjentów – szczególnie wtedy, gdy sam pacjent, z powodu intensywnej chemioterapii, nie może zostać zaszczepiony (IDSA 2013).

Odpowiednich informacji nt. szczepień powinien udzielić onkolog; wykonanie jakiegokolwiek szczepienia, zarówno w przypadku pacjenta, jak i osób z jego najbliższego otoczenia powinno być skonsultowane z onkologiem (ACS 2017).

Aktywne monitorowanie oraz terapia pacjentów z CLL może zmniejszyć ryzyko poważnych infekcji oraz związanych z nimi powikłań. Niezwykle istotna jest kwestia edukacji pacjentów – powinna ona podkreślać potrzebę natychmiastowej oceny medycznej zakażeń ogólnoustrojowych oraz gorączek (temperatura: 38,5°C lub wyższa) (ASCO 2015).

Wnioski z oceny skuteczności i bezpieczeństwa:

Największa zapadalność na IChP była odnotowana w przypadku chorych na szpiczaka, w dalszej kolejności IChP najczęściej występowało u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, poddawanych hemodializie oraz z rakiem płuc. Ryzyko śmierci w ciągu 30 dni u pacjentów z chorobą współwystępującą było 3,4 (2,45 - 4,81) razy wyższe niż u pacjentów bez chorób

współwystępujących. Największe względne ryzyko zgonu obserwowano u pacjentów z guzami litymi (zwłaszcza rakiem płuca), a następnie pacjentów poddawanych hemodializie, z chorobami układu krążenia i nowotworem hematologicznym, szczególnie szpiczakiem. W wyniku przeprowadzonego badania stwierdzono, iż zapadalność oraz śmiertelność z powodu IChP różnią się znacząco pomiędzy danymi grupami wiekowymi oraz grupami ryzyka. Wiedza o specyficznych cechach epidemiologicznych jest istotna dla oceny zasad szczepień (Backhaus 2016).

Prosta interwencja uwzględniająca opracowanie rekomendacji, edukację oraz listy do pracowników medycznych miała związek z istotnym wzrostem częstości wykonywania szczepień p/pneumokokom wśród pacjentów onkologicznych (poddawanych chemioterapii). Należy jednak zaznaczyć, że efekt ten utrzymał się krócej niż dwa lata (od badania wstępnego). Sugeruje to potrzebę stałego podkreślania znaczenia szczepień w celu zapewnienia trwałej poprawy (Toleman 2016).

Szczepionka PCV-13 w przypadku pacjentów z CLL jest bezpieczna oraz wywołuje skuteczną odpowiedź immunologiczną u znacznej części pacjentów. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na szczepienie, podawanie PCV-13 jest zalecane jak najszybciej po rozpoznaniu CLL (Pasiarski 2014).

Zapadalność na IChP w przypadku dorosłych z niektórymi hematologicznymi oraz litymi nowotworami złośliwymi jest istotnie wyższa niż w przypadku ogólnej populacji osób dorosłych. Pacjenci ci powinni być poddawani rutynowym szczepieniom z wykorzystaniem polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom; szczepienia w przypadku tej populacji mogą być również rozszerzone o stosowanie szczepionki skoniugowanej (Wong 2010).

Oprócz potwierdzenia ustalonych wcześniej czynników ryzyka IChP (cukrzyca, przewlekła choroba serca, nerek, układu odpornościowego, asplenia, przewlekła choroba wątroby, sierpowatość lub celiakia, implant ślimakowy, HIV/AIDS i immunosupresja), przeprowadzone badanie określiło również 7 nowych czynników ryzyka (udar lub przemijające ataki niedokrwienne, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Parkinsona, nowotwory, stwardnienie rozsiane, demencja oraz osteoporoza). Pacjenci z przedstawionymi jednostkami chorobowymi również mają dwu- lub trzykrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc, dlatego też powinni być uważani za osoby z grup zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby (Vinogradova 2009).

Pacjenci z guzami litymi i niektórymi nowotworami hematologicznymi są w stanie uzyskać odpowiedź serologiczną na szczepionkę przeciw grypie, ale nie jest jasne, jak bardzo ta odpowiedź chroni pacjentów przed zakażeniem grypą lub jej powikłaniami. Zaznacza się, że klinicyści powinni wziąć pod uwagę korzyści ze szczepienia przeciwko grypie u chorych na raka poddawanych systematycznej chemioterapii, takich jak skrócenie czasu trwania i ciężkości choroby i znaczny spadek zachorowalności i śmiertelności związanej z grypą u tych pacjentów (Shehata 2014).

Podsumowanie opinii eksperckich:

Programy z zakresu profilaktyki zakażeń wirusem grypy powinny być prowadzone oraz finansowane przez JST zarówno z powodów zdrowotnych jak i ekonomicznych. Według cytowanego Raportu Ernst & Young dot. grypy, zdecydowanie bardziej opłacalne kosztowo były działania profilaktyczne, niż samo leczenie choroby i jej powikłań.

Programy z zakresu profilaktyki zakażeń wirusem grypy mogą prowadzić do zmniejszenia zachorowań na daną chorobę oraz liczby hospitalizacji i zgonów. Szczepienia p/grypie poprzez ich cykliczne, rutynowe wykonywanie u wysokiego odsetka populacji docelowej prowadzą do uzyskania tzw. odporności kokonowej.

Szczepienia ochronne na grypę powinny być realizowane u dzieci począwszy od 6 m.ż. do 18 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku wczesnoszkolnym tj. od 3 r.ż. do 7 r.ż. ze względów epidemiologicznych), jak również wśród kobiet w ciąży, osób starszych, pacjentów z grup podwyższonego ryzyka oraz w miarę możliwości poszerzane o pracowników służb publicznych (ze szczególnym uwzględnieniem pracowników ochrony zdrowia).

Szczepionki przeciwko grypie uważane są za ogólnie bezpieczne i skuteczne w grupach podwyższonego ryzyka, potwierdzone szeregiem badań obserwacyjnych i randomizowanych. W metaanalizie Beyer 2013 r., przeprowadzonej w oparciu o 40-letnie badania, wykazano dobrą

skuteczność kliniczną podejmowanych szczepień ochronnych. Skuteczność szczepionki u osób po 65 r.ż. oszacowuje się na 70-90%.

Obecnie stosowane szczepionki p/grypie są szczepionkami inaktywowanymi. Są one uznane za bezpieczne, a zgodnie z danymi WHO charakteryzują się najmniejszą liczbą wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych. Poważne problemy zdrowotne związane z ciężkimi odczynami alergicznymi są stosunkowo rzadkie.

Istotną rolę w programach polityki zdrowotnej dotyczących profilaktyki grypy odgrywa edukacja zdrowotna. Brak wiedzy nt. zapobiegania zachorowaniom oraz nieprawidłowa interpretacja informacji dot. szczepień przeciwko grypie może być ważną przyczyną nieuczestniczenia w programach szczepień ochronnych. Zintensyfikowane działania edukacyjne w celu poszerzenia wiedzy i świadomości społecznej nt. skuteczności i bezpieczeństwa szczepień p/grypie mogłyby przyczynić się do większego zainteresowania tego typu programami.

Kompleksowe podejście do zagadnień zakażeń w onkologii i leczeniu onkologicznym jest rzadkością w obecnym sposobie postępowania z pacjentami cierpiącymi na choroby nowotworowe. Projekt wpisuje się w trendy leczenia przeciwnowotworowego jakie obowiązują we współczesnym leczeniu onkologicznym (m.in. ASCO, CDC). Jego wdrożenie może znacząco obniżyć koszty leczenia – leczenie powikłań infekcyjnych jest bowiem jednym z najdroższych (KW w dziedzinie onkologii klinicznej).

Poprzez prezentowany w programie sposób profilaktyki, który może zapewnić ciągłość leczenia choroby podstawowej unika się ryzyka wytworzenia chemiooporności nowotworu, która częściej pojawia się przy nieregularnym stosowaniu chemioterapii będącej skutkiem zakażeń. Ponadto, program obejmuje edukację zarówno chorych, jak również ich rodzin, co dodatkowo może poprawić wyniki leczenia onkologicznego i jakość współpracy pomiędzy chorym a lekarzem, co jest niezbędne dla osiągnięcia dobrych wyników leczenia onkologicznego.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, opiniuję, jak na wstępie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.125.2019 „Zapobieganie ciężkim zapaleniom płuc i powikłaniom pogrypowym u osób z chorobami nowotworowymi” realizowany przez: Województwo Wielkopolskie, data ukończenia raportu: październik 2019; Aneksów do raportów szczegółowych: „Programy profilaktycznych szczepień ochronnych przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka – wspólne podstawy oceny” z lipca 2018 r., „Programy profilaktyki zakażeń pneumokokowych – wspólne podstawy oceny”, z marca 2014 r. oraz raportem szczegółowym nr OT.441.136.2017 oraz Opinii Rady Przejrzystości nr 328/2019 z dnia 14 października 2019 roku o projekcie programu „Zapobieganie ciężkim zapaleniom płuc i powikłaniom pogrypowym u osób z chorobami nowotworowymi” (woj. wielkopolskie).