



## Opinia

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

nr 64/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.

### **o projekcie programu „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów złośliwych dolnego odcinka przewodu pokarmowego w województwie wielkopolskim w latach 2014-2020”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości wydaję warunkowo - pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów złośliwych dolnego odcinka przewodu pokarmowego w województwie wielkopolskim w latach 2014-2020”, pod warunkiem niepowielania świadczeń finansowanych w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych.

#### **Uzasadnienie**

Program odnosi się do istotnego problemu zdrowotnego, jakim są nowotwory jelita grubego. Został właściwie zaplanowany merytorycznie oraz spełnia kryteria dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego. Zakłada przeprowadzenie kampanii informacyjnej a planowane działania są zgodne z zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych. Posiada szczegółowy kosztorys, zakłada także monitorowanie i ewaluację programu. Jest programem wieloletnim, adresowanym do istotnie liczbowo populacji województwa wielkopolskiego. Moim zdaniem, należałoby upewnić się, że przesyłka pocztowa z wynikiem badania dotarła do adresata.

#### **Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Województwa Wielkopolskiego z zakresu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka jelita grubego. Celem głównym programu jest doprowadzenie do wczesnej wykrywalności nowotworów dolnego odcinka przewodu pokarmowego, a w konsekwencji obniżenie umieralności na nowotwory złośliwe jelita grubego i odbytnicy. Program jest skierowany do osób wieku 50–74 lat, zameldowanych na terenie województwa wielkopolskiego, u których nie rozpoznano wcześniej nowotworu złośliwego jelita grubego i odbytnicy, którzy nie byli leczeni w tym zakresie. Autorzy zakładają w pierwszych dwóch latach zapewnienie możliwości badania 30 tys. mieszkańców, po 15 tys. w każdym roku. Program ma być realizowany w latach 2014–2020. Przedstawiono szczegółowy kosztorys. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 7 190 000 zł.

#### **Problem zdrowotny**

Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały dotychczas poznane. Niewątpliwie duże znaczenie mają predyspozycje genetyczne. Współwystępowanie niektórych chorób może znacznie zwiększać ryzyko pojawienia się raka. Czynniki środowiskowe związane głównie z nawykami dietetycznymi mogą również mieć znaczenie w patogenezie raka jelita grubego (zwiększenie ryzyka – dieta bogata w krwiste mięso



i tłuszcze zwierzęce, uboga w naturalne witaminy i wapń, oparta o produkty wysoko przetworzone). Do znanych czynników ryzyka (poza predyspozycjami rodzinnymi) zaliczamy:

– polipy gruczołowe jelita grubego;

Większość raków jelita grubego powstaje ze zmian o charakterze gruczolaków, których wspólną i podstawową cechą jest dysplazja nabłonka. Zalecane jest usuwanie wszystkich polipów (o ile możliwe) stwierdzanych endoskopowo.

– choroby zapalne jelita grubego;

W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ryzyko zachorowania na raka może być większe nawet 20-krotnie. Dotyczy to jednak chorych z długoletnim przebiegiem choroby (ponad 7-10 lat). Choroba Leśniowskiego-Crohna wiąże się z mniejszym ryzykiem niż wrzodziejące zapalenie jelita grubego rozwoju raka (choć większym niż w populacji ogólnej).

– czynniki środowiskowe (dietetyczne);

Częstsze występowanie raka jelita grubego obserwuje się u pozostających na diecie z przewagą tłuszczów zwierzęcych i jednocześnie ubogiej w błonnik oraz wapń. Brak aktywności fizycznej, powtarzające się zaparcia i ekspozycja na dym tytoniowy są innymi czynnikami środowiskowymi.

### **Alternatywne świadczenia**

Obecnie obowiązująca Uchwała Rady Ministrów nr 75/2013 z dnia 16 kwietnia 2013 r. w sprawie harmonogramu zadań wykonywanych w ramach wieloletniego „Narodowego programu zwalczania chorób nowotworowych” w roku 2013 oraz kierunków realizacji tego programu na lata 2014 i 2015 wskazuje na konkretne działania, które mają być realizowane m.in. w ramach walki z rakiem jelita grubego. W ramach powyższego programu, w latach 2014–2015 założono kontynuację działań we wszystkich kierunkach wymienionych w ustawie o ustanowieniu programu wieloletniego „Narodowego programu zwalczania chorób nowotworowych”.

W ramach programu badań przesiewowych dla wczesnego wykrywania raka jelita grubego zaleca się wykonanie badań osób w wieku 50–65 lat, niezależnie od wywiadu rodzinnego, osób w wieku 40–65 lat, które mają krewnego pierwszego stopnia, u którego rozpoznano raka jelita grubego, osób w wieku 25–65 lat z rodziny HNPCC (rodzinnego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością).

W ramach zadania wykonuje się kolonoskopię oraz usuwa polipy poniżej 10 mm. Ośrodki kolonoskopowe współpracują z lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej. Ponadto w ramach programu realizowana jest kontrola jakości badań kolonoskopowych, prowadzona jest wysyłka zaproszeń do populacji oraz szkolenia dla kolonoskopistów i histopatologów, a także koordynacja i monitorowanie programu.

### **Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję**

#### **Wnioski z oceny problemu zdrowotnego:**

Według „Narodowego programu zwalczania chorób nowotworowych”, w ramach programu badań przesiewowych dla wczesnego wykrywania raka jelita grubego zaleca się badania osób w wieku 50–65 lat, niezależnie od wywiadu rodzinnego, osób w wieku 40–65 lat, które mają krewnego pierwszego stopnia, u którego rozpoznano raka jelita grubego, osób w wieku 25–65 lat z rodzinnym HNPCC (rodzinny raka jelita grubego niezwiązany z polipowatością). W ramach zadania wykonuje się badania kolonoskopowe oraz usuwa polipy o średnicy poniżej 10mm.

Według zaleceń Światowej Organizacji Gastroenterologii metody badań przesiewowych, które powinny być wzięte pod uwagę to: kolonoskopia, krew utajona w kale (FOBT), oraz wlew doodbytniczy cieniujący z barytu.

Unia Europejska rekomenduje badanie FOBT dla mężczyzn i kobiet w wieku od 50 do 74 lat. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenteroskopii podają, że kolonoskopia jest preferowaną metodą badania przesiewowego pod kątem raka jelita grubego u pacjentów z przeciętnym ryzykiem. Alternatywnymi metodami są: co roczne badanie krwi utajonej w kale (FOBT), sigmoidfiberoskopia (flexible, sigmoidoscopy) co 5 lat wraz z FOBT oraz sama sigmoidfiberoskopia, co 5 lat. Pojedyncze badanie FOBT ma niską czułość w badaniu przesiewowym w kierunku raka jelita grubego i nie powinno być stosowane jako metoda 1 linii.

Rekomendacje Nowej Zelandii proponują kolonoskopię co 5 lat od wieku 50 lat (lub 10 lat wcześniej niż najwcześniej zdiagnozowany rak jelita grubego u krewnego) osobom z przeciętnym poziomem ryzyka raka jelita grubego na podstawie wywiadu rodzinnego.

W większości literatury, która dokonuje przeglądu randomizowanych oraz nierandomizowanych badań autorzy wnioskują, że jakkolwiek skринing w kierunku raka jelita grubego redukuje ryzyko zgonu z powodu tej choroby. Meta-analiza wykonana przez Cochrane Collaboration<sup>1</sup> pokazuje, że skринing w kierunku raka jelita grubego z zastosowaniem badania FOBT powoduje 16 % redukcję względnej śmiertelności z powodu tej choroby (RR 0,84, CI 0,77–0,93) w porównaniu do braku skринingu.

Na podstawie odnalezionych raportów HTA można wnioskować, że większość krajów zaleca zastosowanie badania kału co rok lub 2 lat jako badania pierwszej linii (najczęściej jest to badanie FOBT, czasami badanie FIT – raport kanadyjski). Jedynie raporty amerykańskie zalecają kolonoskopię jako metodę pierwszej linii w badaniu przesiewowym w kierunku raka jelita grubego.

Żadne wytyczne, ani rekomendacje nie zalecają wykonania badania CEA –antygenu rakowopłodowego, jako badania przesiewowego w kierunku raka jelita grubego z uwagi na niski poziom czułości i specyficzności (zwłaszcza we wczesnych stadiach). U 10–15% chorych na raka jelita grubego stężenie CEA nie przekracza normy.

Czułość oraz swoistość kolonoskopii jest trudna do oszacowania, gdyż zazwyczaj występuje ona jako złoty standard co oznacza, że nie ma zewnętrznego testu, z którym można by ją porównać. Przegląd literatury dotyczącej komplikacji po kolonoskopii donosi o ryzyku perforacji na poziomie 0,216% dla kolonoskopii z polipektomią oraz 0,107% bez polipektomii. Prawdopodobieństwo zgonu u osób z perforacją jelita wynosiło 5,195%<sup>22</sup>.

Ryzyko badania FOBT to niska czułość, która prowadzi do dużej ilości fałszywie negatywnych rezultatów. Jednak większość przypadków zidentyfikowanych przez test FOBT to fałszywie dodatnie, co prowadzi do niepotrzebnych dalszych badań, w większości kolonoskopii.

Badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego są szeroko akceptowane i prowadzone w krajach UE. Programy badań przesiewowych są obecnie prowadzone w 19 z 27 krajów członkowskich.

Według analizy irlandzkiej z 2009 roku program skринingowy oparty na badaniu gFOBT co 2 lata okazał się najmniej efektywny. Natomiast program skринingowy oparty na badaniu FIT co 2 lata dla osób w wieku 55 do 74 lat okazał się najbardziej optymalną opcją badania przesiewowego. Porównując skринing w różnych grupach wiekowych do braku skринingu, najbardziej koszt-efektywne były: FIT co 2 lata w wieku 55 do 74 lat, FIT co 2 lata w wieku 55 do 64 lat, oraz pojedyncze badanie FS w wieku 60 lat. Wszystkie inne opcje zostały zdominowane przez 3 powyższe. Badanie FIT co 2 lata w wieku 55 do 74 lat generowało największą korzyść zdrowotną z wymienionych powyżej 3 opcji. ICER wyniósł tu €3,221 per QALY w porównaniu do badania FIT co 2 lata w wieku 55 do 64 lat.

Według analizy belgijskiej z 2006 roku dostępne analizy ekonomiczne pokazują, że co roczne lub wykonywane co 2 lata badanie gFOBT, po których wykonywana jest kolonoskopia dla

uczestników, którzy zostali zdiagnozowani pozytywnie, jest interwencją kosztowo-efektywną. Wartość ICER waha się pomiędzy €2 000 a €30 000 za zyskany rok życia. ICER jest tu bardzo wrażliwy na częstość wykonywania skryningu (testy wykonywane co 2 lata mają niższy ICER niż te wykonywane, co roku), czułość oraz swoistość oraz koszty testu ( FOBT oraz kolonoskopii) Te analizy ekonomiczne pokazują również że wybór optymalnej populacji docelowej (zakres wiekowy), poziom uczestnictwa oraz ilość wykonanych kolonoskopii po pozytywnym badaniu FOBT mają duży wpływ na wartość ICER.

### **Wnioski z oceny programu Województwa Wielkopolskiego:**

Przedmiotowy program odnosi się do ważnego problemu zdrowotnego jakim jest wczesne wykrywanie i zapobieganie nowotworom. Celem głównym programu jest doprowadzenie do wczesnej wykrywalności nowotworów dolnego odcinka przewodu pokarmowego, a w konsekwencji obniżenie umieralności na nowotwory złośliwe jelita grubego i odbytnicy. Planowane interwencje obejmują: organizację spotkań informacyjno-edukacyjnych w gminach województwa wielkopolskiego oraz rozdanie „kałówek”, umożliwiających przygotowanie i dostarczenie w podanym terminie próbek kału do badań na obecność krwi utajonej. Podczas rejestracji przed odbiorem materiału biologicznego zostanie zebrany wstępny wywiad genetyczny dotyczący występowania wśród spokrewnionych członków rodziny zachorowań na nowotwory jelita grubego oraz inne postaci nowotworów złośliwych. Wyniki badania na obecność krwi utajonej w kale wraz z zaproszeniem na pogłębioną konsultację genetyczną osób z przypuszczalnie obciążonym wywiadem, zostaną przesłane do uczestników badania na podany podczas rejestracji adres. Przy pozytywnym wyniku badania test zostanie powtórzony. Osoby z potwierdzonym wynikiem pozytywnym zostaną skierowane na konsultację lekarską, kwalifikującą do etapu pogłębionych badań diagnostycznych (kolonoskopia).

Projekt programu zakłada zapewnienie możliwości badania 30 tysiącom mieszkańców w pierwszych dwóch latach, po 15 tys. w każdym roku. Jednak populacja Wielkopolski w przedziale wieku 50–75 lat obejmuje 931 974 osób, co stanowi około 11% populacji kwalifikującej się do udziału w programie (w całym okresie trwania programu).

Projekt zakłada finansowanie powtórnego badania na krew utajoną w kale, w przypadku wyniku pozytywnego oraz kolonoskopii (jeżeli drugi wynik się potwierdzi). W tym miejscu należy wspomnieć, że w ramach programu badań przesiewowych dla wczesnego wykrywania raka jelita grubego zaleca się wykonanie badań osób w wieku 50–65 lat, niezależnie od wywiadu rodzinnego, osób w wieku 40–65 lat, które mają krewnego pierwszego stopnia, u którego rozpoznano raka jelita grubego, osób w wieku 25–65 lat z rodziny HNPCC (rodzinnego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością).

Można rozważyć czy wysyłanie wyników badania pocztą nie spowoduje, że część chorych, którzy powinni się zgłosić na powtórne badanie zrezygnuje. Należałoby zatem rozważyć możliwość, osobistego odbioru wyniku w siedzibie realizatora, np. u osoby, która odpowiednio wyjaśni wszystkie wątpliwości i pokieruje chorym. Wobec możliwości wysłania wyniku badania pocztą konieczne byłoby uzyskanie pisemnej zgody pacjenta (wypełnienie przez niego stosownego oświadczenia).

Odnosząc planowane interwencje do wniosków z rekomendacji i wytycznych można stwierdzić, że:

- Według zaleceń ACS badania przesiewowe powinno się rozpocząć od 50. r. ż. (u kobiet i mężczyzn), a jednym z rekomendowanych schematów jest wykonywanie badania FOBT lub FIT<sup>2</sup> co rok. W przypadku stwierdzenia krwi utajonej w kale zawsze należy wykonać

pełną kolonoskopię. Autorzy zakładają przeprowadzenie badania kolonoskopowego w przypadku potwierdzenia pozytywnego wyniku na krew utajoną w kale.

- Według zaleceń Światowej Organizacji Gastroenterologii metody badań przesiewowych, które powinny być wzięte pod uwagę to: kolonoskopia, krew utajona w kale (FOBT), oraz wlew doodbytniczy cieniujący z barytu. Unia Europejska rekomenduje badanie FOBT dla mężczyzn i kobiet w wieku od 50 do 74 lat. Zatem prawidłowo dobrano populację.
- Ryzyko badania FOBT to niska czułość, która prowadzi do dużej ilości fałszywie negatywnych rezultatów. Jednak większość przypadków zidentyfikowanych przez test FOBT to fałszywie dodatnie, co prowadzi do niepotrzebnych dalszych badań, w większości kolonoskopii.
- W większości literatury, która dokonuje przeglądu randomizowanych oraz nierandomizowanych badań autorzy wnioskuje, że jakkolwiek skринing w kierunku raka jelita grubego redukuje ryzyko zgonu z powodu tej choroby. Meta-analiza wykonana przez Cochrane Collaboration<sup>3</sup> pokazuje, że skринing w kierunku raka jelita grubego z zastosowaniem badania FOBT powoduje 16 % redukcję względnej śmiertelności z powodu tej choroby (RR 0,84, [0,77–0,93]), w porównaniu do braku skринingu.
- Dostępne wytyczne zgodnie zalecają podejmowanie działań edukacyjnych w zakresie wczesnego wykrywania raka jelita grubego i zagrożeń związanych z tym nowotworem, a także korzyści związanych z wczesnym wdrożeniem leczenia, skierowane do pacjentów w każdym wieku.

W zakresie profilaktyki nowotworowej przedstawiony program Gminny wydaje się skierowany na poprawę efektywności dostępnych programów profilaktycznych finansowanych ze środków publicznych co jest zgodne z zaleceniem zawartym w opiniach Prezesa Agencji wydanych przy okazji wcześniejszej oceny samorządowych programów zdrowotnych dotyczących podobnego problemu zdrowotnego. Na takie działania wskazują również wytyczne WHO, które zdecydowanie zaznaczają, że jednym z kluczowych czynników wczesnego wykrycia raka jelita grubego jest edukacja w zakresie promocji wczesnej diagnostyki.

Projekt zakłada przeprowadzenie kampanii informacyjnej, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności do świadczeń.

Program zakłada monitorowanie i ewaluację. Podane mierniki efektywności programu wydają się być adekwatne do planowanych działań.

Autorzy przedstawili szczegółowy kosztorys. Podano koszty jednostkowe (badania na krew utajoną w kale – 23 zł, kampanii promocyjno-informacyjnej, pogłębionej diagnostyki, zakupu sprzętu diagnostycznego oraz założenia i prowadzenia bazy danych, administrowania i koordynacji programu) oraz planowane koszty realizacji programu w pierwszym roku – 1 525 000 zł oraz całkowite – 7 190 000 zł.

Odnosząc projekt opiniowanego programu do ogólnych kryteriów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego (sformułowanych przez *American Public Health Association*<sup>4</sup>) można stwierdzić, że:

- I. Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, opierającego się na profilaktyce i wczesnej diagnostyce nowotworów jelita grubego.
- II. Dostępność działań Programu dla beneficjentów - projekt zakłada przeprowadzenie kampanii informacyjnej, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności do świadczeń.

- III. Skuteczność działań – planowane działania są zgodne z zaleceniami międzynarodowych towarzystw.
- IV. Autorzy przedstawili szczegółowy kosztorys. Podano koszty jednostkowe oraz planowane koszty całkowite realizacji programu.
- V. Program zakłada monitorowanie i ewaluację. Podane mierniki efektywności programu wydają się być adekwatne do planowanych działań.

Biorąc powyższe argumenty pod uwagę, wydaje opinię jak na wstępie.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2011 r., Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM-OT-441-25/2014 „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów złośliwych dolnego odcinka przewodu pokarmowego w województwie wielkopolskim w latach 2014-2020” realizowany przez województwo wielkopolskie, Warszawa, kwiecień 2014 i aneksu: „Profilaktyka i wczesne wykrywanie nowotworów jelita grubego – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, marzec 2014.