



Opinia Rady Przejrzystości
nr 66/2013 z dnia 25 marca 2013 r.

w sprawie oceny zasadności dalszego finansowania świadczenia:
„Selektywna wewnętrzna terapia radioizotopowa z zastosowaniem
90Y mikrosfer (SIR-Spheres)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia: „Selektywna wewnętrzna terapia radioizotopowa z zastosowaniem 90Y mikrosfer (SIR-Spheres)”, w przypadku wyczerpania innych standardowych metod leczenia u chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego lub chorych z nieresekcyjnymi przerzutami raka do wątroby. Świadczenie finansowane jest obecnie na podstawie rozliczenia za zgodą płatnika.

Uzasadnienie

Radioembolizacja stosowana u chorych na raka wątrobowokomórkowego lub chorych z nieresekcyjnymi przerzutami raka do wątroby indukuje znaczący klinicznie odsetek odpowiedzi radiologicznych. Jej użyteczność, a zwłaszcza wpływ na przeżycia całkowite, jakość życia chorych i miejsce wśród innych metod terapeutycznych nie jest jednak dostatecznie zbadana. Trwają kontrolowane badania kliniczne III fazy (SIRFLOX, FOXFIRE, SORAMIC), które pozwolą w przyszłości na taką ocenę. Koszt realizacji świadczenia jest wysoki w relacji do uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Zdaniem Rady, w większości sytuacji klinicznych należy rozważyć zastosowanie alternatywnych świadczeń o lepiej zbadanym profilu skuteczności i bezpieczeństwa (miejscowe techniki ablacji, embolizacja, chemoembolizacja, chemioterapia dotętnicza, radioterapia stereotaktyczna). Do czasu publikacji wyników nowych badań, selektywna wewnętrzna terapia radioizotopowa powinna być finansowana w szczególnych przypadkach, np. współistnienia zakrzepicy żyły wrotnej z rakiem wątrobowokomórkowym, gdzie jest to jedyna opcja terapeutyczna.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 25.08.2011 r. dotyczyło przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej: Leczenie pierwotnych lub przerzutowych guzów wątroby z zastosowaniem znakowanych radioizotopowo 90Y mikrosfer z wykazu świadczeń gwarantowanych. Pismem z dnia 14.02.2012 r. Minister Zdrowia anulował powyższe zlecenie.

W tym samym piśmie zostało zawarte nowe zlecenie na przygotowanie opracowania oceny zasadności finansowania świadczenia „Selektywna wewnętrzna terapia radioizotopowa (Selective Internal Radiation Therapy – SIRT) z zastosowaniem 90Y mikrosfer (SIR-Spheres)”. W toku prac



analizy wystąpiono do producenta preparatu Sir-Spheres, firmy Sirtex, z prośbą o przygotowanie raportu HTA.

Do tej pory wyżej wymieniona procedura nie była przedmiotem oceny Rady Przejrzystości.

Świadczenie jest obecnie finansowane przez płatnika publicznego (NFZ) i rozliczane na podstawie wniosku "Rozliczenie za zgodą płatnika w ramach posiadanego przez dany oddział lub klinikę chirurgii kontraktu w zakresie leczenia szpitalnego.

Problem zdrowotny

Problem dotyczy chorych z pierwotnymi lub przerzutowymi guzami wątroby. Pierwotne guzy wątroby to najczęściej rak wątrobowokomórkowy, a wtórne to przerzuty raka jelita grubego, piersi, płuca, trzustki, żołądka, czerniaka lub nowotworów neuroendokrynych.

Rak wątrobowokomórkowy (HCC), stanowiący ok. 80% pierwotnych nowotworów wątroby, zajmuje piąte miejsce pod względem częstości występowania na świecie i jest trzecią przyczyną zgonów wśród nowotworów. Ocenia się, że w Polsce nowotwór ten występuje rocznie u 2-3 tysięcy chorych (przewaga mężczyzn), a szczyt zachorowalności występuje ok. 50 – 60 roku życia.

Do rozwoju raka wątrobowokomórkowego dochodzi przede wszystkim u chorych z marskością pozapalną wątroby (80-90%), która wiąże się z zakażeniami HBV (*ang. hepatitis B virus*, wirus zapalenia wątroby typu B) lub HCV (*ang. hepatitis C virus*, wirus zapalenia wątroby typu C). U chorych z marskością wątroby nowotwór ten jest najczęstszą przyczyną zgonu. W Polsce zachorowania na HCC wiążą się przede wszystkim z zakażeniem HCV, a występowanie raka wątrobowokomórkowego bez marskości wątroby jest bardzo rzadkie. Czynnikiem ryzyka HCC jest niealkoholowe stłuszczenie wątroby, które u części chorych prowadzi do zapalenia i marskości, oraz alkoholowa choroba wątroby. Historycznie za sposób leczenia z wyboru uważa się resekcję wątroby, a wiele doniesień wskazuje na poprawę skuteczności terapeutycznej i relatywne bezpieczeństwo tego sposobu leczenia.

Leczenie chirurgiczne jest jedyną metodą, która może prowadzić do wyleczenia chorych na HCC. W ostatniej dekadzie wypracowano liczne — nierzadko konkurencyjne — zabiegowe metody leczenia chorych na HCC, ale dotychczas nie doszło do ich pełnej standaryzacji lub integracji.

Systemowa chemioterapia chorych na zaawansowanego HCC nie jest metodą użyteczną w klinicznej praktyce, co wynika z niskiej wrażliwości na działanie cytotoksycznych leków w związku z częstą nadekspresją genu wielolekowej oporności. Leki o działaniu cytotoksycznym wykorzystuje się w ramach TACE — paliatywnej metody leczenia chorych, których nie można zakwalifikować do chirurgicznego leczenia (wycięcie, przeszczepienie wątroby lub metody ablacyjne), polegającej na wstrzyknięciu do tętnic wątrobowych mieszaniny lipiodolu oraz cytotoksycznego leku (najczęściej doksorubicyny, rzadziej cis platyny lub mitomycyny) z następową embolizacją.

Klasyczna radioterapia z zastosowaniem zewnętrznego źródła promieniowania ma bardzo ograniczone zastosowanie u chorych na nowotwory wątroby w związku z bardzo znaczną promieniowrażliwością miększu wątroby (maksymalna dawka tolerowana wynosi 30 Gy) i możliwość uszkodzenia zdrowej tkanki wątroby. Podejmowane są próby stosowania radioterapii stereotaktycznej.

Przerzuty raka do wątroby, z uwagi na częstość występowania i powagę rokowania stanowią bardzo istotny problem kliniczny. U wybranych chorych z przerzutami do wątroby raka jelita grubego stosowane jest leczenie chirurgiczne i chemioterapia. W przypadku przerzutów nieresekcyjnych stosowana jest chemioterapia oparta o fluoropirymidyny, oxaliplatynę, irinotekan. U chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programów lekowych stosowany jest bewacizumab, cetuximab lub panitumumab. W przypadku rozsiewu do wątroby innych nowotworów najczęściej stosowana opcja terapeutyczna to paliatywna chemioterapia.

Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego i chorych na raka z przerzutami raka do wątroby prowadzone powinno być przez zespoły wielospecjalistyczne w skład których wchodzi chirurg, onkolog kliniczny, radioterapeuta, radiolog i specjalista medycyny nuklearnej.

Opis ocenianego świadczenia

Radioembolizacja, zwana również selektywną radioterapią wewnętrzną SIRT, jest innowacyjną metodą stosowaną w terapii nieoperacyjnych pierwotnych i wtórnych nowotworów wątroby. Technika ta polega na wstrzyknięciu do tętnicy wątrobowej 30 milionów radioaktywnych mikrosfer (zawierających itr-90). Uwalniane z granulek promieniowanie trafia bezpośrednio w obręb nowotworu, nie uszkadzając zdrowych tkanek. Dawka promieniowania jest 40-krotnie większa niż w konwencjonalnej radioterapii. Mikrosfery są dostarczane do tętnic wątrobowych, co pozwala osiągnąć ich maksymalne nagromadzenie w nowotworze. Zdrowa tkanka wątrobowa otrzymuje krew w 90% z żyły wrotnej oraz niewielką ilość z tętnicy wątrobowej. Natomiast nowotwory wątroby są unaczynione w 90% z tętnicy wątrobowej, ponieważ potrzebują dużej ilości wysoko utlenowanej krwi. Dlatego wprowadzenie mikrosfer do tętnicy wątrobowej skutkuje ich dotarciem w obręb guza nowotworowego. Mikrosfery mają takie wymiary, że umiejscawiają się w tętniczkach w obrębie rozwijającego się guza oraz na jego brzegach, emitując wysoką dawkę promieniowania, natomiast nie przechodzą przez naczynia włosowate do układu żylnego. Ponieważ gromadzą się głównie w tętniczkach otaczających nowotwór, pozostałe komórki wątrobowe nie są narażone na napromieniowanie. Okres połowicznego rozpadu itru-90 wynosi około dwóch i pół dnia (ok. 64 godzin), dlatego też znaczna część promieniowania (ponad 97%) jest pochłaniana przez guz w pierwszych dwóch tygodniach po wykonanym zabiegu.

Świadczenia alternatywne

Zgodnie z Wytycznymi Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego (z 2005 roku z modyfikacjami z roku 2008) interwencjami stosowanymi w danym wskazaniu, alternatywnymi dla terapii SIRT z użyciem mikrosfer 90Y, są: resekcja wątroby, przeszczepienie wątroby, miejscowa ablacja guza, chemoembolizacja (TACE).

Zgodnie z wytycznymi European Association for the Study of the Liver (EASL) oraz European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (2012 r.): wycięcie wątroby, przeszczepienie wątroby, miejscowe techniki ablacji, chemoembolizacja i leczenie przezcewnikowe, leczenie systemowe m.in. sorafenibem, radioterapią i leczenie paliatywne.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność i bezpieczeństwo podano na podstawie analiz producenta.

Celem analizy producenta była ocena efektywności klinicznej

Efektywność kliniczna

Wyniki badań pierwotnych we wskazaniu: rak jelita grubego z przerzutami do wątroby

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki badań pierwotnych we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Efektywność kosztowa

Według producenta całkowity koszt zastosowania SIRT, który ponosi szpital, wynosi [REDACTED], i jest on obecnie finansowany przez NFZ w ramach hospitalizacji.

Producent nie przedstawił analizy kosztów-efektywności wykonanej dla polskiego systemu ochrony zdrowia, omówił natomiast analizy wykonane dla innych krajów, m. in. na potrzeby (Australian) Medical Services Advisory Committee w 2005 r., zarówno dla SIRT, jak i technologii opcjonalnych, przeliczając je na PLN po stałym kursie, co nie jest właściwym sposobem oszacowania kosztowej efektywności w warunkach polskich.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o dalszym finansowaniu świadczenia: Selektywna wewnętrzna terapia radioizotopowa (Selective Internal Radiation Therapy – SIRT) z zastosowaniem ⁹⁰Y mikrosfer (SIR-Spheres).

Obecnie NFZ pokrywa koszty podania w ramach procedury "zabieg embolizacji narządowej" oraz koszt fiolki preparatu SIR-Spheres (na podstawie faktury dla danego pacjenta). Świadczeniodawca, zamawiając preparat dla określonego pacjenta, może wykazać dane tylko określonej na fakturze osoby, co uniemożliwia podzielenie dawki i użycie pozostałej części dla innego pacjenta (pozostała część preparatu rozkłada się).

Analizę przeprowadzono w 2 scenariuszach, na podstawie danych otrzymanych od podmiotu odpowiedzialnego (Sirtex) oraz eksperta. W scenariuszu I przyjęto wielkość populacji na [REDACTED]. W scenariuszu II przyjęto wielkość populacji na poziomie 300 pacjentów, zgodnie z wnioskiem Ministra Zdrowia oraz kalkulacjami wskazanymi przez eksperta. Przyjęto roczny horyzont czasowy zakładając, że w kolejnym roku nie zmieni się wielkość populacji ani koszty wykonania procedury. Populację stanowią pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym oraz rakiem jelita grubego z przerzutami do wątroby.

W analizie wykorzystano dane kosztowe dostarczone przez podmiot odpowiedzialny oraz dane przekazane przez jednego z ekspertów. W obu przypadkach są to koszty bezpośrednie wykonania procedury. Stanowią one podstawę do rozliczania z płatnikiem. [REDACTED]

Wyniki analizy przedstawiają poniższe tabele.

Koszt płatnika publicznego (NFZ) za refundację procedury SIRT z zastosowaniem ⁹⁰Y mikrosfer (SIR-Spheres)

Scenariusz	Koszty dwukrotnego wykonania świadczenia (PLN)		Liczebność populacji (os)	Całkowity koszt dla płatnika publicznego (PLN)	
	wg eksperta	wg podmiotu odp.*		wg eksperta	wg podmiotu odp.*
Scenariusz I	95 374,38	[REDACTED]	[REDACTED]	21 173 112	[REDACTED]
Scenariusz II	95 374,38	[REDACTED]	300	28 612 314	[REDACTED]

* koszt całkowity zweryfikowany przez analityków.

Podsumowanie wytycznych klinicznych, rekomendacji dotyczących finansowania, przeglądów systematycznych

We wskazaniu rak jelita grubego z przerzutami do wątroby

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

We wskazaniu rak wątrobowokomórkowy (HCC)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Według Polskiego Towarzystwa Hematologicznego (wg rekomendacji z 2005 r. wraz z modyfikacjami z 2008 r.) oraz wytycznych European Association for the Study of the Liver (EASL) i European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (wytyczne z 2012 r.) SIRT nie jest leczeniem rekomendowanym.

Dodatkowe uwagi Rady

Zdaniem Rady wniosek o finansowanie świadczenia powinien być składany przez zespół wielospecjalistyczny składający się z onkologa klinicznego, chirurga, specjalisty medycyny nuklearnej, radiologa interwencyjnego oraz radioterapeuty. Zespół wielospecjalistyczny winien być zobligowany do prowadzenia rejestru przypadków.

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

.....
[REDACTED]

Opinię Rady Przejrzystości wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-DS-431-4 „Ocena zasadności dalszego finansowania świadczenia Selektywna wewnętrzna terapia radioizotopowa (Selective Internal Radionuclide Therapy – SIRT) z zastosowaniem 90Y mikrosfer (SIR-Spheres)”, marzec 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 25.03.2013 r.