



Rekomendacja nr 103/2015

z dnia 13 stycznia 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Przezskórna balonowa angioplastyka tętnic płucnych w leczeniu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego” jako świadczenia gwarantowanego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Przezskórna balonowa angioplastyka tętnic płucnych w leczeniu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego” jako świadczenia gwarantowanego w ramach leczenia szpitalnego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także dostępne dowody naukowe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych przezskórnej balonowej angioplastyki tętnic płucnych w leczeniu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.

Przezskórna balonowa angioplastyka tętnic płucnych w leczeniu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego w początkowych fazach rozwoju wiązała się z wysoką śmiertelnością powodowaną między innymi przez obrzęki reperfuzyjne. Jednakże śmiertelność okołozabiegowa została znacznie zredukowana przy zastosowaniu: ultrasonografii wewnątrznaczyniowej, optycznej koherentnej tomografii, pomiarze ciśnienia w tętnicy płucnej. Dodatkowo w trakcie jednej sesji zaleca się ograniczyć zakres zabiegu do 2-3 segmentów tętnic płucnych.

Wyniki najnowszych badań wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa. Odnotowywano poprawę zarówno w testach wysiłkowych jak i wskaźnikach hemodynamicznych. Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego w polskim ośrodku zastosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu z wynikami przed zabiegiem wiązało się z istotną statystycznie poprawą w zakresie: klasy WHO-FC, dystansu przebytego podczas 6 minut, poziomu NT-proBNP, ciśnienia w tętnicy płucnej, stężenia Cl, stężenia CO, poziomu PVR. W okresie obserwacji nie odnotowano zgonów oraz obrzęków reperfuzyjnych w stopniu 3 i wyższym. Wyniki uzyskane w tym badaniu są zbieżne z efektami przedstawionymi w najnowszych badaniach z innych krajów.



Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem pacjenci z nieoperacyjnym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym mogą zostać włączeni do programu lekowego i otrzymać riociguat. Jednakże leczenie to można nazwać objawowym, gdyż nie prowadzi do wyleczenia, a lek stosowany jest do końca życia pacjenta. Natomiast wnioskowana technologia w sposób mechaniczny usprawnia przepływ w uszkodzonych tętnicach.

Prezes Agencji, podobnie jak Rada Przejrzystości, zwraca dodatkowo uwagę na fakt, że w aktualnie obowiązującym programie leczenia nadciśnienia płucnego riociguatem brak jest kryteriów przerwania farmakoterapii w przypadku uzyskania redukcji wartości ciśnienia w łożysku płucnym poniżej wartości progowych zawartych w kryteriach kwalifikacji do leczenia ww. lekiem.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Przezkórna balonowa angioplastyka tętnic płucnych w leczeniu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego” jako świadczenia gwarantowanego.

Problem zdrowotny

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*) wynika między innymi z mechanicznego zamknięcia łożyska płucnego przez zorganizowane skrzepliny. Najczęściej CTEPH jest odległym powikłaniem zatorowości płucnej (ZP lub PE, ang. *Pulmonary Embolism*), po której nie nastąpiła pełna rekanalizacja tętnic płucnych. Pomimo leczenia przeciwzakrzepowego resztkowe skrzepliny tętnic płucnych mogą być stwierdzone u około 50% chorych po przebyłym pierwszym epizodzie PE. Z kolei u około 1-2% chorych skrzepliny te mogą istotnie zwężyć naczynia powodując podwyższenie oporu płucnego. Zwężenie tętnic płucnych powoduje redystrybucję przepływu krwi i nadmierny przepływ w naczyniach bez skrzeplin. Prowadzi to do postępującego uszkodzenia zdrowych (nieobjętych zatorowością) naczyń i w konsekwencji tętnice ulegają przebudowie z wytworzeniem zmian spłotowatych podobnych do występujących w tętnicznym nadciśnieniu płucnym.

CTEPH obecnie rozpoznaje się u 3,8% chorych, którzy przebyli ostry incydent płucny. Niektóre obserwacje wskazują, że CTEPH może występować jeszcze powszechniej, gdyż u ponad połowy pacjentów rozwija się bez poprzedzających klinicznych epizodów zakrzepowo-zatorowych.

Dane z Hiszpanii i Wielkiej Brytanii wskazują, że roczna zapadalność na CTEPH wynosi 0,9-1,75/1 mln osób. Przyjmując, że zapadalność na CTEPH wynosi 0,9-1,75/1 mln osób rocznie, w Polsce co roku przybywa około 34-67 chorych na CTEPH. Wyniki 3 badań epidemiologicznych z Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych wskazują, że chorobowość CTEPH w tych państwach wynosi odpowiednio 3,2/1 mln osób, 12,3-16,6/1 mln osób oraz 16-1082/1 mln osób.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce jest zdiagnozowanych 174 pacjentów z CTEPH nieoperacyjnym, przetrwałym lub oczekujących na zabieg endarterektomii płucnej (PEA – *pulmonary endarterectomy*). Wnioskowane świadczenie skierowane jest do pacjentów z nieoperacyjnym lub przetrwałym CTEPH. Zgodnie z międzynarodowym prospektywnym rejestrem CTEPH 43,2% pacjentów nie zostało poddanych operacji przede wszystkim z uwagi na obwodową (dystalną) obecność skrzeplin lub ciężkie choroby współistniejące. Dodatkowo u 16,7% chorych poddanych PEA utrzymywało się nadciśnienie płucne pomimo leczenia operacyjnego.

Rozwinięte nadciśnienie płucne ma charakter postępujący. Jednym ze wskaźników rokowniczych jest klasa czynnościowa oceniana w 4-stopniowej klasyfikacji WHO. Skala ta jest zmodyfikowaną klasyfikacją NYHA (*New York Heart Association*), w której objawy dostosowano do specyfiki chorób prowadzących do nadciśnienia płucnego. Pomimo dużej zmienności oceny przeprowadzanej przez tę

samą osobę klasa czynnościowa WHO pozostaje mocnym czynnikiem predykcyjnym przeżywalności. W określeniu rokowania i kwalifikacji do odpowiednich metod leczenia pomocne są również wyniki testów oceniających wydolność fizyczną. Śmiertelność 2-letnia u nieoperowanych, leczonych tylko antykoagulacyjnie chorych ze średnim ciśnieniem płucnym >30 mmHg po 2 latach wynosi 30%, a ze średnim ciśnieniem płucnym >50 mmHg po 5 latach nawet 90%.

Alternatywna technologia medyczna

Brak jest alternatywnych interwencji nielekowych w sytuacji gdy PEA nie może być zastosowana u chorych z dystalną (obwodową) lokalizacją skrzeplin w łożysku płucnym oraz z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r., tylko riocyguat jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu. Leczenie, przy zastosowaniu tego leku, odbywa się w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27 I27.0 i/lub I26)”. Do programu włączani są pacjenci, u których średnie ciśnienie płucne wynosi powyżej 30 mmHg. Stanowi to populację węższą od wnioskowanej (powyżej 25 mmHg). Według opinii eksperta przyjmowanie riocyguatu jest wskazane podczas rozłożonych w czasie zabiegów BPA i u około 30% chorych po wykonaniu zabiegów.

Opis wnioskowanego świadczenia

Istotą balonowej angioplastyki tętnic płucnych (BPA) jest przywrócenie prawidłowego przepływu w tętniczkach płucnych poprzez udrożnienie ich za pomocą balonu angioplastycznego rozprężanego pod wysokim ciśnieniem. Zakładanym efektem zabiegu jest zwiększenie czynnego łożyska płucnego co prowadzi do doraźnej redukcji naczyniowego oporu i ciśnienia płucnego. Zabieg w dalszej perspektywie czasowej ma także zmniejszyć odległe ryzyko rozwoju progresywnych zmian w drożnych tętniczkach płucnych. Poprawa parametrów hemodynamicznych krążenia płucnego w tym saturacji mieszanej krwi żyłnej oraz pojemności minutowej serca przekładałaby się na poprawę wydolności wysiłkowej i wydłużenie przeżycia. W celu zminimalizowania potencjalnie groźnych dla życia powikłań typowych dla angioplastyki tętnic płucnych w nieoperacyjnym CTEPH, takich jak obrzęk reperfuzyjny w obrębie udrożnionego fragmentu płuca lub krwioplucie, zabieg przezskórnej angioplastyki balonowej powinien być zasadniczo ograniczony do dwóch segmentowych tętniczek płucnych lub kilku tętniczek płucnych subsegmentowych zaopatrujących obszar 2 segmentów płuca, w trakcie jednej sesji. Czasami poszerzenia wymaga więcej niż jedno zwężenie stwierdzone na przebiegu tej samej tętniczki płucnej. Może się to wiązać z koniecznością wykonania plastyki pozostałych tętniczek płucnych w późniejszym czasie, w kilku sesjach, w odstępach co 3 tygodnie, w zależności od liczby zwężonych naczyń. Z dotychczasowych danych wynika, że aby uzyskać istotny efekt potrzeba około 3-4 sesji na 1 chorego.

Kryteria kwalifikacji:

Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia chirurgiczną endarterektomią płucną:

- dyskwalifikacja z leczenia operacyjnego przez kardiochirurga doświadczonego w wykonywaniu endarterektomii płucnych (udokumentowane wykonanie co najmniej 50 zabiegów PEA);
- zorganizowane zmiany zatorowo-zakrzepowe w tętnicach płucnych potwierdzone w angio-CT, arteriografii płucnej i scyntygrafii płucnej;
- potwierdzone cewnikowaniem prawego serca (RHC) przedkapilarne nadciśnienie płucne pomimo >6 miesięcznej adekwatnej terapii przeciwkrzepliwej;
- spełnienie kryteriów hemodynamicznych w RHC: średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) >25 mmHg, naczyniowy opór płucny (PVR) >300 dyn*sek*cm⁻⁵;

- wydolność wysiłkowa określona za pomocą klasyfikacji NYHA (klasa czynnościowa wg WHO) \geq II.

Pacjenci po nieskutecznym leczeniu chirurgiczną endarterektomią płucną:

- utrzymujące się nadciśnienie płucne, pomimo leczenia operacyjnego – endarterektomii płucnej – udokumentowane w cewnikowaniu prawego serca (*right heart catheterization* – RHC) co najmniej 6 miesięcy od operacji.

Przeciwwskazania:

- niestabilna choroba wieńcowa;
- przebyta ostra ZTP (zatorowość tętnicy płucnej) w okresie ostatnich 3 miesięcy od proponowanego zabiegu;
- inne uznane przeciwwskazania do przezskórnych interwencji naczyniowych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Nie odnaleziono badań klinicznych z równoległą grupą kontrolną, dlatego też do analizy klinicznej włącznie 13 prac o niższym poziomie wiarygodności, których wyniki zostały opublikowane w 17 doniesieniach naukowych (wyniki badania Inami 2014 opisano w 5 publikacjach, natomiast wyniki pozostałych badań klinicznych w pojedynczych doniesieniach naukowych):

- Roik 2015 – badanie typu pretest/posttest, do badania włączono 11 pacjentów, średnia okresu obserwacji wynosiła 5 miesięcy, wiarygodność metodologiczną oceniono na 6 z 8 możliwych punktów w skali NICE;
- Andreassen 2013 – badanie typu pretest/posttest, do badania włączono 20 pacjentów, średnia okresu obserwacji wynosiła 51 miesięcy (z czego 3 miesiące po ostatniej BPA), wiarygodność metodologiczną oceniono na 5 z 8 możliwych punktów w skali NICE;
- Feinstein 2001 – badanie typu pretest/posttest, do badania włączono 18 pacjentów, średnia okresu obserwacji wynosiła 36 miesięcy, wiarygodność metodologiczną oceniono na 2 z 8 możliwych punktów w skali NICE;
- Fukui 2015 – badanie typu pretest/posttest, do badania włączono 25 pacjentów, średnia okresu obserwacji wynosiła 3,5 miesiąca, wiarygodność metodologiczną oceniono na 5 z 8 możliwych punktów w skali NICE;
- Fukui 2014 – badanie typu pretest/posttest, do badania włączono 20 pacjentów, średnia okresu obserwacji wynosiła 4 miesiące, wiarygodność metodologiczną oceniono na 5 z 8 możliwych punktów w skali NICE;

- Inami 2014 – badanie typu pretest/posttest, do badania włączono 103 pacjentów, średnia okresu obserwacji wynosiła 14 miesięcy, wiarygodność metodologiczną oceniono na 7 z 8 możliwych punktów w skali NICE;
- Mizoguchi 2012 – badanie typu pretest/posttest, do badania włączono 68 pacjentów, średnia okresu obserwacji wynosiła 26 miesiąca, wiarygodność metodologiczną oceniono na 6 z 8 możliwych punktów w skali NICE;
- Shimura 2015 – badanie typu pretest/posttest, do badania włączono 9 pacjentów, średnia okresu obserwacji wynosiła 23 miesiące, wiarygodność metodologiczną oceniono na 7 z 8 możliwych punktów w skali NICE;
- Tsugu 2015 – badanie typu pretest/posttest, do badania włączono 25 pacjentów, nie podano okresu obserwacji, wiarygodność metodologiczną oceniono na 5 z 8 możliwych punktów w skali NICE;
- Velazquez 2015 – badanie typu pretest/posttest, do badania włączono 7 pacjentów, średnia okresu obserwacji wynosiła 6 miesięcy, wiarygodność metodologiczną oceniono na 1 z 8 możliwych punktów w skali NICE;
- Kurzyna 2015 - badanie zakwalifikowane jako inne badanie grupy pacjentów, do badania włączono 20 pacjentów, nie podano średniej okresu obserwacji, wiarygodność metodologiczną oceniono na 1 z 8 możliwych punktów w skali NICE;
- Sugimura 2012 – prospektywne badanie z historyczną grupą kontrolną (39 pacjentów), do badania włączono 12 pacjentów, średnia okresu obserwacji wynosiła 12 miesięcy, wiarygodność metodologiczną oceniono na 4 z 8 możliwych punktów w skali NICE;
- Taniguchi 2014 – retrospektywne badanie z równoczesną grupą kontrolną (24 stanowiło grupę kontrolną podaną zabiegowi PEA), do badania włączono 29 pacjentów, średnia okresu obserwacji wynosiła 14 miesięcy, wiarygodność metodologiczną oceniono na 3 z 8 możliwych punktów w skali NICE.

W żadnej z odnalezionych prac nie porównano BPA z riocyguatem ani inną terapią mogącą stanowić technologię opcjonalną dla BPA w warunkach polskich.

Badanie Roik 2015 było przeprowadzone na 11 pacjentach nie kwalifikujących się do zabiegu endarterektomii płucnej, z mPAP>30 mmHg, z co najmniej jedną wadą przyływu widoczną w scyntygrafii płucnej, z klasą WHO powyżej II), średnia okresu obserwacji wynosiła 5 miesięcy. Na podstawie optycznej koherentnej tomografii oraz pomiaru ciśnienia w tętnicy płucnej wykluczono dwóch pacjentów, gdyż nie spełniali oni kryteriów włączenia. W odróżnieniu od pozostałych publikacji przedstawionych powyżej, wszystkie zabiegi przeprowadzone zostały w jednym z polskich szpitali, które w sytuacji finansowania wnioskowanego świadczenia będą je przeprowadzać. Wyniki w nim przedstawione są więc najbliższe w stosunku do tych, które mogą zostać uzyskane w rzeczywistości przy rozpoczęciu finansowania BPA. Dodatkowo w porównaniu z publikacją Kurzyna 2015, badanie Roik 2015 cechowała wyższa wiarygodność metodologiczna, dlatego też wyniki z tego badania przedstawiono w sposób szczegółowy.

Przeprowadzono łącznie 27 zabiegów BPA (średnio 3 zabiegi u każdego pacjenta). W badaniu wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie:

- zmiany WHO-FC – przed BPA rozkład w klasach WHO-FC I/II/III/IV wyglądał odpowiednio 0/0/6/3, a po BPA 0/7/2/0;
- wydłużenia o 80 metrów dystansu przebytego podczas 6 minut - mediana dystansu przed BPA wynosiła 304 m (95% CI: 135; 450) vs po BPA 384 m (95% CI: 205; 530);

- spadku o 518 pg/ml poziomu NT-proBNP – mediana poziomu przed BPA wynosiła 1248 pg/ml (95% CI: 326; 2788) vs po BPA 730 pg/ml (95% CI: 78; 1590);
- spadku o 5,5 mmHg wysokości PAP – mediana PAP przed BPA wynosiła 40 mmHg (32-54) vs po BPA 34,5 mmHg (29-42);
- wzrostu stężenia CI o 0,71 l/min/m² – mediana poziomu CI przed BPA wynosiła 2,17 l/min/m² (1,73-2,66) vs po BPA 2,88 l/min/m² (2,48-3,36);
- wzrostu stężenia CO o 1,57 l/min – mediana poziomu CO przed BPA wynosiła 3,78 l/min (2,92-6,18) vs po BPA 5,35 l/min (4,09-6,48);
- spadku PVR o 4,31 jednostek Wood – mediana poziomu PVR przed BPA wynosiła 9,06 (3,66-14,38) vs po BPA 4,75 (2,31-9,88).

W okresie obserwacji nie odnotowano zgonów oraz obrzęków reperfuzyjnych w stopniu 3 i wyższym. U 3 pacjentów zaobserwowano komplikacje:

- u jednego pacjenta obserwowano migotanie przedsionków – prawidłowy rytm przywrócono przy pomocy elektrycznej kardiowersji;
- u dwóch odnotowano reperfuzyjny obrzęk płuc wymagający podania tlenu.

Pozostałe badania

Wskaźnik śmiertelności ogółem raportowano w 8 włączonych pracach i wynosił on od 0% do 15% w zależności od badania w okresie obserwacji wynoszącym średnio od 6 do 51 miesięcy. Większość zgonów to zgony raportowane w okresie okołozabiegowym. Pomijając zgony w okresie okołozabiegowym, wskaźnik śmiertelności w okresie obserwacji wahał się od 0 do 5,6%, przy czym w 4 pracach nie odnotowano zgonu w okresie obserwacji. W badaniu Inami 2014, w publikacji omawiającej wyniki w największej populacji (n=103), raportowano jeden zgon w okresie okołozabiegowym, natomiast w okresie obserwacji wynoszącym średnio 14 miesięcy nie zmarł żaden z włączonych pacjentów. W badaniu Andreassen 2013, o najdłuższym okresie obserwacji (średnio 51 miesięcy) odnotowano 3 zgony, z czego 2 przypadki w okresie okołozabiegowym.

Dane dotyczące zgonu okołozabiegowego przedstawiono we wszystkich badaniach z wyjątkiem pracy Tsugu 2015. Odsetek zgonów okołozabiegowych wahał się od 0% do 14,3%. Najwyższy odsetek zgonów okołozabiegowych odnotowano w badaniu przeprowadzonym w Hiszpanii - 14,3% (badanie Velazquez 2015 uwzględniające 7 pacjentów, w którym raportowano 1 zgon), Norwegii – 10% (badanie Andreassen 2013), Polsce - 10% (badanie Kurzyna 2015) i USA - 5,5% (badanie Feinstein 2001), natomiast w pracach japońskich odsetek ten był znacznie niższy i wahał się w granicach od 0,0% do 3,4%.

We wszystkich pracach przedstawiono informacje dotyczące poprawy w skali funkcjonalnej (NYHA/WHO). W 11 pracach odnotowano istotną statystycznie poprawę w tym zakresie w stosunku do wartości wyjściowych, natomiast w jednej pracy nie podano informacji dotyczącej poziomu istotności statystycznej różnic.

Niepowodzenie terapii raportowano na różne sposoby w zależności od badania. W pracy Andreassen 2013 dwóch z 18 pacjentów po zabiegu BPA zakwalifikowano do przeszczepu płuc. W badaniu Inami 2014, przedstawiono odsetek niepowodzeń w przypadku naczyń całkowicie niedrożnych, który wynosił 29,6%. W badaniu Shimura 2015, u pacjentów po uprzednio nieskutecznej PEA, odsetek niepowodzeń wynosił 9,4% ogółu leczonych naczyń.

W 3 pracach przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których po zabiegu BPA możliwe było zakończenie tlenoterapii, odsetek ten wynosił odpowiednio 38%, 60% i 100%.

W 8 włączonych badaniach klinicznych ocenie poddano wydolność pacjentów mierzoną za pomocą testu 6–cio minutowego marszu. W 7 z tych badań zaobserwowano istotną statystycznie poprawę

wydolności po zabiegu BPA (209 vs 497, 405 vs 501, 361 vs 463, 360 vs 463, 360 vs 420, 296 vs 368, 295 vs 397). W pracy Shimura 2015, u pacjentów po uprzednio nieskutecznej PEA, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wynikach, co było zapewne spowodowane niską liczebnie próbą (9 pacjentów) i dodatkowo brakiem wyników dla części pacjentów.

Na podstawie abstraktu badania Bouvaist 2015 należy uznać, że jego wyniki pokrywają się z wynikami innych badań klinicznych. Autorzy tej pracy wskazują na korzystny i wydłużony efekt zastosowania BPA w zakresie klasy funkcjonalnej i parametrów hemodynamicznych.

W pracy Yanagisawa 2014, w której analizowano podgrupę 70 pacjentów z badania Inami 2014, wykazano, że skuteczność i bezpieczeństwo BPA jest porównywalne u starszych (≥ 65 lat) i młodszych (< 65 lat) pacjentów.

Najczęstszym powikłaniem towarzyszącym zabiegowi BPA jest obrzęk reperfuzyjny. W pracy Andreassen 2013 w celu ograniczenia ryzyka obrzęku reperfuzyjnego w trakcie jednej sesji zabieg BPA ograniczano do 3 segmentów płuc, w pracy Fukui 2014 w trakcie pierwszej sesji zabieg BPA ograniczano do 1-2 segmentów płuc, a w pracy Mizoguchi 2012 do 2 naczyń w obrębie 1 płata płuca podczas pierwszej sesji. Wskaźnik częstości występowania obrzęku reperfuzyjnego znacznie różnił się pomiędzy badaniami, co jest zapewne związane z różnicami pomiędzy nimi w zakresie definicji tego punktu końcowego (wystąpienie powikłania potwierdzano na podstawie objawów klinicznych lub badań CT albo RTG) oraz sposobu prezentacji wyników (odsetek pacjentów, odsetek sesji). Odsetek pacjentów z obrzękiem reperfuzyjnym ogółem wahał się od 28,6% do 61,1%, a odsetek pacjentów z ciężkim obrzękiem reperfuzyjnym wymagającym nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji mechanicznej wynosił od 0,0% do 16,7%. Część pacjentów z poważnym obrzękiem reperfuzyjnym zmarła (Feinstein 2001 – 1 pacjent, Kurzyna 2015 – 2 pacjentów, Mizoguchi 2012 – 1 pacjent, Velazquez 2015 – 1 pacjent). W pracy Inami 2014 wykazano, że wynik w skali PEPSI jest silnie skorelowany z ryzykiem obrzęku reperfuzyjnego. W badaniach japońskich, stosując skalę PEPSI, jak również metody diagnostyczne (ultrasonografię wewnątrznaczyniową (IVUS), optyczną koherentną tomografię (OCT)) w trakcie zabiegu BPA, znacznie ograniczono ryzyko poważnego obrzęku reperfuzyjnego. W pracy Inami 2014 w grupie pacjentów, u których nie stosowano skali PEPSI odsetek sesji, podczas których odnotowano obrzęk reperfuzyjny wynosił 37,8%, natomiast wykorzystując skalę PEPSI zmniejszył się do 9,2%, w przypadku ciężkiego obrzęku reperfuzyjnego odsetki te wynosiły odpowiednio 6,4% i 0%.

Innym powikłaniem BPA potencjalnie zagrażającym życiu pacjenta jest perforacja tętnicy płucnej. Wyniki dla tego punktu końcowego podano w 6 pracach. Odsetek pacjentów z perforacją tętnicy płucnej wahał się od 0,0% (w grupie 7 pacjentów w badaniu Velazquez 2015) do 11,1% (w grupie 9 pacjentów w pracy Shimura 2015). W badaniach o najwyższej liczebnie próbie odsetek ten wynosił odpowiednio 7,4% pacjentów (w grupie 68 pacjentów w pracy Mizoguchi 2012), natomiast w pracy Inami 2014 (103 pacjentów) dyssekcję tętnicy płucnej odnotowano podczas 2% sesji, natomiast przecieki podczas 8% sesji. W odnalezionych badaniach odnotowano jeden przypadek śmiertelny związany z tym powikłaniem (Inami 2014).

Wśród innych powikłań związanych z procedurą zabiegu BPA autorzy odnalezionych prac wymieniają: tętniak rzekomy tętnicy udowej (3 przypadki u 18 pacjentów), nefropatię indukowaną kontrastem (2/257 sesji), powikłania neurologiczne (1/257 sesji), krwioplucie (12/213 sesji w pracy Inami 2014; 50% pacjentów w badaniu Sugimura 2012), śródmiąższowe zapalenie płuc (1/68 pacjentów), śródmiąższowe zapalenie nerek (2/68 pacjentów), infekcje (2/86 sesji) oraz przetrwałe nadciśnienie płucne (4/29 pacjentów).

W abstrakcie badania Bouvaist 2015 autorzy wskazują na krwioplucie i hipoksemię jako główne powikłania związane z BPA.

Riocyguat

W celu analizy skuteczności riocyguatu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne CHEST-1 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo riocyguatu z placebo u pacjentów nieoperacyjnych z CTEPH (72%) lub chorych z CTEPH po niepowodzeniu PEA (28%) w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni. W badaniu wzięło udział 261 pacjentów. Jakość metodologiczną oceniono na 5 w 5 punktowej skali Jadad.

Zgodnie z wynikami badania CHEST-1 stosowanie riocyguatu w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie różnicą dla punktów końcowych:

- zwiększeniem o 45 metrów dystansu pokonanego w teście wydolności wysiłkowej ocenionej testem 6-minutowego marszu – różnica średnich (MD – ang. *mean difference*) wynosiła 45,00 (95%CI: 23,87; 66,13);
- prawie trzykrotnym zwiększeniem szansy poprawy klasy czynnościowej wg WHO – a iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wynosił 2,80 (95%CI: 1,43; 5,46);
- zmniejszeniem szansy na stabilizację klasy czynnościowej wg WHO – OR=0,45 (95%CI: 0,25; 0,82);
- zmniejszeniem duszności o 1 stopień ocenionej 10-stopniową skalą Borga – MD=-1,00 (95%CI: -1,58; -0,42);
- poprawieniem o 0,14 pkt jakości życia ocenionej kwestionariuszem EQ-5D – a MD=0,14 (95%CI: 0,06; 0,22)
- poprawieniem o 5 pkt jakości życia ocenionej kwestionariuszem LPH – MD=-5,00 (95%CI: -9,93; -0,07),
- zmniejszeniem naczyniowego oporu płucnego o 249 dyn*sec/cm⁵ – MD=-249 dyn*sec/cm⁵ (95%CI: -320,29; -177,71),
- zmniejszeniem ciśnienia w tętnicy płucnej o 4,80 mmHg – MD=-4,80 mmHg (95%CI: -6,71; -2,89),
- zmniejszeniem średniego ciśnienia tętniczego MD=-8,70 mmHg; [95%CI: -11,93; -5,47]; p<0,01)
- zwiększeniem rzutu serca o 0,83 l/min – MD=0,83 l/min (95%CI: 0,54; 1,12);

Dodatkowo zgodnie z analizą autorów badania metodą najmniejszych kwadratów w oparciu o dane indywidualne pacjentów, stosowanie riocyguatu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia NT pro-BNP w osoczu o 444 pg/ml – MD=-444 pg/ml (95%CI: -843; -45). Natomiast analiza danych metodą odwróconej wariancji na danych zagregowanych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy dla tego punktu końcowego.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących BPA z jakimkolwiek komparatorem (w tym technologią alternatywną aktualnie finansowaną w Polsce – riocyguat), dostępne są jedynie badania jednoramienne, co uniemożliwia również porównanie pośrednie przez wspólny komparator;
- badania dotyczące BPA zostały przeprowadzone na małych grupach (od 7 do 103 pacjentów);
- większość badań została przeprowadzona w Japonii, uzyskane wyniki na tej populacji mogą nie mieć odzwierciedlenia w populacji polskiej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce świadczenia opieki zdrowotnej „Przezskórna balonowa angioplastyka tętnic płucnych w leczeniu zakrzepowozatorowego nadciśnienia płucnego”. W analizie porównano BPA z finansowaną ze środków publicznych technologią opcjonalną – terapią lekową riocyguatem (Adempas) w ramach programu lekowego B.74 - pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty różniące obie strategie. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących riocyguat z BPA lub badań pozwalających na porównanie pośrednie, założono podobny efekt omawianych interwencji i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego.

Zgodnie z przedstawionymi założeniami, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie całkowity koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta z zastosowaniem BPA wynosi 74 500,00 PLN (od 14 900,00 PLN do 134 100,00 PLN). Koszt leczenia riocyguatem w ramach programu lekowego wynosi natomiast najprawdopodobniej 154 047,14 PLN. Porównanie całkowitych kosztów różniących pozwala stwierdzić, że technologia oceniana jest tańsza (jest interwencją opłacalną kosztowo) od technologii opcjonalnej, a koszt inkrementalny wynosi 79 547,14 PLN.

Przeprowadzono dodatkową analizę ekonomiczną zakładającą, że chorzy poddani leczeniu BPA przyjmują riocyguat w ciągu 12 miesięcy leczenia oraz że 30% chorych po leczeniu będzie nadal wymagało terapii riocyguatem. Zgodnie z tymi założeniami, całkowity koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta z zastosowaniem BPA z perspektywy płatnika publicznego wynosi 228 547 PLN w pierwszym roku leczenia i 46 214 PLN w kolejnych latach. Koszt leczenia riocyguatem w ramach programu lekowego wynosi natomiast najprawdopodobniej 154 047 PLN rocznie. Porównanie całkowitych kosztów różniących dla horyzontu wynoszącego 2 lata pozwala stwierdzić, że technologia oceniana jest tańsza (jest interwencją opłacalną kosztowo) od technologii opcjonalnej, a różnica kosztów (koszt inkrementalny) wynosi -28 198 PLN. Wydłużanie horyzontu analizy wiąże się ze wzrostem różnicy kosztów, dla horyzontu 10-letniego wynosi ona -691 958 PLN.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego przewiduje się, że w pierwszych 2-3 latach po wprowadzeniu tego świadczenia do katalogu świadczeń gwarantowanych, do leczenia kwalifikować się będzie około 50 pacjentów rocznie. Co przy założeniu, że średnio u jednego pacjenta przeprowadza się 3-4 zabiegi BPA, daje wykonanie w skali roku 150-200 BPA. Jednostkowy koszt BPA oszacowano na 14 860 PLN.

W ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono oszacowania mające na celu wyznaczenie możliwie najbliższej rzeczywistości skutków związanych z finansowaniem BPA. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (ze względu na brak kosztów po stronie świadczeniobiorcy, perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Finansowanie BPA wiązać się będzie ze zmniejszeniem wydatków o ok. 2 mln PLN w skali roku. Wynik ten wynika z faktu, że koszt leczenia riocyguatem przewyższa koszt przeprowadzenia kompletu zabiegów BPA.

Przeprowadzono również analizę dodatkową w oparciu o opinię eksperta klinicznego, zgodnie z którą:

- pacjenci będą poddani terapii z równoczesnym zastosowaniem riocyguatu i BPA;
- 70% pacjentów po przeprowadzonej BPA nie będzie wymagało dalszego leczenia riocyguatem.

Zgodnie z tymi założeniami refundacja BPA wiązałaby się ze wzrostem kosztów po stronie płatnika publicznego o 3,7 mln PLN w 1. roku analizy oraz ze zmniejszeniem wydatków o 1,7 mln PLN w 2. roku analizy. Wzrost wydatków w 1. roku analizy wiąże się z kosztami leczenia BPA, ponieważ koszt leczenia riocyguatem jest nie różniący (wszyscy pacjenci przyjmują riocyguat). W kolejnych latach analizy zmniejszenie wydatków wynikałoby z braku konieczności refundacji riocyguatu u pacjentów, którzy

poddani byli leczeniu BPA i nie wymagają dalszego leczenia riocyguatem ze względu na poprawę parametrów hemodynamicznych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia opieki zdrowotnej

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania:

- European Society of Cardiology z 2014 r. zatwierdzone przez European Respiratory Society;
- ustalenia ekspertów uczestniczących w World Symposium on Pulmonary Hypertension z 2013 r. – Kim 2013;
- Cologne Consensus Conference z 2011 r.;
- American Heart Association z 2011 r.;
- Canadian Thoracic Society z 2010 r.;
- American College of Cardiology Foundation / American Heart Association z 2009 r.;
- American College of Chest Physicians z 2004 r.

We wszystkich odnalezionych wytycznych i rekomendacjach klinicznych jako terapia z wyboru i standard leczenia u pacjentów z CTEPH wskazywana jest PEA. W przypadku, gdy nie można przeprowadzić endarterektomii płucnej lub po niepowodzeniu leczenia, chorych należy kierować na przeszczep płuc. BPA jest wymieniana dodatkowo jako jedna z możliwych do zastosowania nowych metod terapii u pacjentów, u których zabieg operacyjny (PEA) nie jest możliwy lub z resztkowym/nawrotowym nadciśnieniem płucnym po PEA. Wśród innych metod terapeutycznych wymienia się również riocyguat, do tej pory jedyny lek, który został zarejestrowany przez EMA do stosowania w ocenianym wskazaniu w Unii Europejskiej oraz, w wybranych grupach pacjentów, zastosowanie leków specyficznych dla tętniczego nadciśnienia płucnego (w tym bosentanu i sildenafilu), niezarejestrowanych do stosowania w leczeniu CTEPH. U wszystkich pacjentów z CTEPH, zarówno po PEA, jak również u tych, którzy nie przeszli PEA, zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe, które powinno być stosowane do końca życia.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii. Nie odnaleziono również informacji na temat finansowania ze środków publicznych BPA w innych krajach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.01.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: OZG.50.2.2015/JG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Przezkórna balonowa angioplastyka tętnic płucnych w leczeniu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 164/2015 z dnia 28 grudnia 2015 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki

zdrowotnej „Przezkórna balonowa angioplastyka tętnic płucnych w leczeniu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego” jako świadczenia gwarantowanego

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2015 z dnia 28 grudnia 2015 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Przezkórna balonowa angioplastyka tętnic płucnych w leczeniu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego” jako świadczenia gwarantowanego

[redacted], Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Przezkórna balonowa angioplastyka tętnic płucnych w leczeniu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. [redacted]
[redacted]