



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 70/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
"Hemodiafiltracja [HDF]" jako świadczenia gwarantowanego

Rada uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej "Hemodiafiltracja [HDF]" jako świadczenia gwarantowanego i odrębnie kontraktowanego w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz leczenia szpitalnego dla chorych ze schyłkową niewydolnością nerek we wskazaniu: niestabilność hemodynamiczna z dominującymi objawami hipotensji śródodializacyjnej, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze objętościowo-zależne, amyloidoza, ciąża, pod warunkiem osiągnięcia w ciągu miesiąca objętości konwekcji krwi >20 l na sesję HDF.

Uzasadnienie

Pomimo dotychczas niewielkiej liczby badań naukowych o najwyższym poziomie wiarygodności wskazujących na istotną kliniczną przewagę hemodiafiltracji [HDF] nad stosowaną obecnie metodą hemodializy [HD], to narastająca ilość danych wskazujących na zmniejszenie śmiertelności, poprawę parametrów adekwatności dializoterapii, poprawę jakości życia pacjentów, zmniejszenie ilości zdarzeń niepożądanych w postaci powikłań ostrych i przewlekłych w trakcie stosowania HDF, a także opinie ekspertów i praktyka kliniczna w wielu krajach, pozwalają na wnioskowanie, że finansowanie HDF ze środków publicznych przyczyni się do poprawy opieki nad pacjentami z przewlekłą niewydolnością nerek. Rada, kierując się zasadą sprawiedliwego i równego dostępu pacjentów do świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, proponuje objęcie finansowania świadczenia w ww. wskazaniach klinicznych, aby ograniczenia populacji docelowej oparte były o przesłanki kliniczne, a nie wątpliwe etycznie kryteria ilościowe. Należy przy tym mieć na uwadze, że w najbliższych latach mogą pojawić się nowe dowody naukowe w postaci RCT i metaanaliz, które powinny prowadzić do modyfikacji wskazań do HDF. Rada sugeruje jednocześnie wyodrębnienie świadczenia HDF jako świadczenia odrębnie kontraktowanego z powodu obiektywnie wyższych kosztów związanych głównie z materiałami stosowanymi w realizacji tego świadczenia.



Przedmiot wniosku

Zleceniem Ministra Zdrowia dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Hemodiafiltracja [HDF]” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31c Ustawy o świadczeniach. Docelową populacją świadczenia stanowią pacjenci poddawani leczeniu nerkozastępczemu z powodu schyłkowej niewydolności nerek (kod ICD-10: N18.0 Schyłkowa niewydolność nerek).

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN) to wielobjawowy zespół chorobowy powstały w wyniku uszkodzenia lub zmniejszenia liczby czynnych nefronów niszczonych przez różnorodne procesy chorobowe toczące się w mięszu nerek. W zależności od stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR) i obecności cech uszkodzenia nerek w badaniach laboratoryjnych lub obrazowych, PChN podzielono na 5 stadiów. Kryterium rozpoznania V stadium PChN, czyli schyłkowej niewydolności nerek (SNN), stanowi trwałe $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub dializa. Wśród przyczyn SNN dominuje nefropatia cukrzycowa (prawie 30% dializowanych pacjentów), kłębuszkowe zapalenie nerek (prawie 20%) oraz nefropatia nadciśnieniowa (ok. 15%).

Postępowanie terapeutyczne w PChN jest wieloetapowe i ma na celu spowolnienie postępu choroby, zapobieganie powikłaniom i leczenie chorób współistniejących. W IV/V stadium PChN do stosowanych we wcześniejszych stadiach interwencji dołącza przygotowanie pacjenta do leczenia nerkozastępczego, które należy rozpoczynać przed wystąpieniem objawów związanych z zatruciem mocznicowym i ciężkich powikłań narządowych PChN. Dwa podstawowe rodzaje dializoterapii to hemodializa (HD, dializa pozaustrojowa) i dializa otrzewnowa (dializa wewnątrzustrojowa), przy czym w Polsce metodą stosowaną u >90% pacjentów jest HD. Zadaniem leczenia nerkozastępczego jest zapewnienie pacjentowi długości i jakości życia podobnej jak w prawidłowej czynności nerek, dzięki utrzymaniu właściwego składu i objętości płynów ustrojowych – takie wyniki można osiągnąć po przeszczepieniu nerki i prawdopodobnie również stosując codzienną hemodializę (HD optymalna). Optymalnej hemodializy nie można jednak, z różnych względów (organizacyjnych, emocjonalnych, ekonomicznych), zapewnić wszystkim dializowanym. Dlatego minimalnym celem leczenia nerkozastępczego u pacjentów z SNN jest niedopuszczenie do przekroczenia arbitralnie ustalonych wartości wybranych parametrów toksemii mocznicowej, co ma zapewnić przeżycie i jakość życia podobną jak w okresie przeddializacyjnym (HD adekwatna).

Rozpowszechnienie SNN w Polsce w 1996 r. oceniano na 141/100 tys. i do 2006 roku wzrosło do 326/100 tys. osób. Wg ostatniego (2013) „Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce” (za ekspertami) w 2012 roku hemodializą leczono 17 517 chorych, a liczba pacjentów hemodializowanych rocznie wzrasta o ok. 600 osób. Z danych otrzymanych od NFZ wynika, że świadczenie hemodializy w 2012 r rozliczono u prawie 30,5 tys. pacjentów z PChN (ICD-10: N18, N18.0, N18.8, N18.9), w tym 10,6 tys. z rozpoznaniem N18 Przewlekła niewydolność nerek i 14,5 tys. z rozpoznaniem N18.0 Schyłkowa niewydolność nerek). W latach 2010-2012 liczba pacjentów, którym udzielono świadczenia hemodializy w trybie ambulatoryjnym wzrosła od 26,7 do 30,5 tys. rocznie, wzrastała również liczba pacjentów z PChN, którym hemodializy udzielono w ramach leczenia szpitalnego (jako świadczenie „intensywna hemodializa”).

Śmiertelność pacjentów hemodializowanych ocenia się jako wysoką, a liczbę powikłań narządowych – jako dużą. Przeciętną 2-letnią przeżywalność w kohorcie europejskich, przewlekle dializowanych pacjentów, którzy rozpoczęli dializy w latach 2001-2005 oszacowano (rejestr ERA-EDTA) na 67,1%, a 5-letnią - na 38,6%. W kohorcie pacjentów, którzy rozpoczęli dializoterapię w latach 2004-2008 dwa lata przeżyło średnio 69,2% pacjentów. W PChN zwiększona jest zapadalność na choroby układu krążenia. W Europie najczęstszym powikłaniem sercowo-naczyniowym u chorych dializowanych jest zawał serca, a u ok. 20% występuje objawowa choroba tętnic kończyn dolnych. Ryzyko ostrych zespołów wieńcowych w PChN wzrasta o 1-4% rocznie, a śmiertelność szpitalną dializowanych chorych ze świeżym zawałem serca ocenia się na 30%; 5-letnie przeżycie dializowanych chorych po OZW wynosi zaledwie 10%. Chorzy z PChN są poważnie zagrożeni nagłym zgonem sercowym, a

ryzyko udaru u chorych dializowanych jest 5-10-krotnie większe niż w populacji referencyjnej. Bardzo częsta u chorych dializowanych jest również niewydolność serca. U >90% chorych hemodializowanych występuje niedokrwistość, wyraźne w tej grupie są ponadto zaburzenia krzepnięcia, polegające zarówno na zwiększonej tendencji do krwawień, jak i na skłonności do zakrzepów. U 70% pacjentów z PChN w stadium schyłkowym stwierdza się objawy neuropatii, objawy polineuropatii obserwowane są częściej u chorych długotrwale dializowanych (>10 lat). Jakość życia chorych z PChN jest niższa niż w populacji ogólnej, w obszarze fizycznym i psychicznym. Dodatkowo jakość życia, zwłaszcza w wymiarze fizycznym, pogarsza dializoterapia. Leczenie hemodializami związane jest z występowaniem powikłań ostrych (występujących w czasie sesji lub tuż po niej), jak hipotensja śródodializacyjna, arytmie i nagłe zatrzymanie krążenia, dializacyjny zespół niewyrównania, dializacyjne bóle głowy, hemoliza, hipoksemia, kurcze mięśni i osłabienie po dializie oraz powikłań przewlekłych (związanych z nakładaniem się skutków kolejnych zabiegów), w tym amyloidozy dializacyjnej (objawiającej się np. zespołem cieśni nadgarstka), zakażeń bakteryjnych, grzybic paznokci i zespołu niespokojnych nóg.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Hemodiafiltracja (HDF; kod procedury wg ICD-9-CM: 39.955 Hemodiafiltracja) jest zewnątrzustrojową techniką dializacyjną, w której połączono dwa sposoby transportu przezbłonowego, stanowiące dwa odrębne mechanizmy usuwania toksyn: dyfuzję (jak w standardowej hemodializie) i konwekcję (jak w hemofiltracji). Komponent konwekcyjny obecny jest również w HD w postaci ultrafiltracji, jednak podczas zachodzącej w HDF hemofiltracji woda usuwana jest - inaczej niż w klasycznej HD - szybko i w dużych ilościach. W typowej sesji HDF uzyskuje się 12-20 litrów ultrafiltratu, w związku z czym podczas zabiegu konieczne jest podawanie odpowiedniej objętości płynów infuzyjnych (substytucyjnych) w celu wyrównania deficytu objętości osocza.

Hemodiafiltrację, podobnie jak HD, można prowadzić w sposób powtarzany lub ciągły. Powtarzane HDF u pacjentów z SNN wykonywane są 3 razy w tygodniu, w tym możliwe są warianty, ze względu na czas zabiegu: zabiegi standardowe (4-5,5 godz.), krótkie (3-4 godz.) i ultrakrótkie (<3 godz.). U niestabilnych pacjentów z SNN powtarzane HDF mogą być wykonywane częściej niż 3 razy w tygodniu. Techniki ciągłe HDF, mające zastosowanie głównie w intensywnej terapii pacjentów z ostrą niewydolnością nerek oraz ze wskazań pozanefrologicznych (np. zatrucia egzogenne), są finansowane w leczeniu szpitalnym („Ciągłe leczenie nerkozastępcze”) i nie stanowiły przedmiotu niniejszej oceny. HDF może być ponadto wykonywana w szeregu opcji, m.in. ze względu na miejsce podawania płynu reinfuzyjnego (predylucja, postdylucja, middylucja i mixed-dilution), sposób przygotowywania płynu reinfuzyjnego (gotowy płyn komercyjny, produkcja płynu dializatu on-line – HDF-ol, regeneracja ultrafiltratu), jako hemodializa połączona z hemofiltracją (PFD – paired filtration dialysis), czy też jako biofiltracja bezoctanowa (AFB – acetate free biofiltration). Najszersze zastosowanie w Europie i Polsce mają: ze względu na sposób podawania płynu reinfuzyjnego – HDF-ol (niższe koszty niż w przypadku zakupu komercyjnego płynu substytucyjnego); ze względu na miejsce podawania płynu reinfuzyjnego – postdylucja; oraz – ze względu na skład płynu dializacyjnego – HDF przy użyciu płynu dializacyjnego z octanami.

W HDF stosuje się dializatory o wysokiej przepuszczalności wody i średnich cząsteczek. Dzięki połączeniu 2 rodzajów transportu przezbłonowego i zastosowaniu dializatorów high-flux uzyskano wysokie klirensy dla małych cząstek (np. mocznika, kreatyniny, fosforanów) i poprawę usuwania średnich cząstek (np. β 2-mikroglobuliny, końcowych produktów zaawansowanej glikacji – AGEs i zaawansowanych produktów końcowej oksydacji białek). Zabiegi HDF wykonywane są przy użyciu urządzeń, które można wyposażyć w przystawki do HDF. Płyn dializacyjny i substytucyjny produkowany jest ze sterylnego, apirogennego koncentratu oraz ultraczystej wody.

W opisie świadczenia nie sprecyzowano szczegółowych kryteriów kwalifikacji do finansowania HDF, poza SNN, stanowiącą wskazanie do leczenia nerkozastępczego. Podano natomiast wskazania, określone jako „szczególne wskazania do HDF”, tj: niestabilność układu sercowo naczyniowego z dominującymi objawami hipotensji śródodializacyjnej uniemożliwiającej stosowanie hemodializ i w obecności przeciwwskazań do dializy otrzewnowej, polineuropatia mocznicowa, pacjenci ze źle regulowanym nadciśnieniem objętościowo zależnym, kobiety ciężarne wymagające dializoterapii,

pacjenci w młodym wieku z przeciwwskazaniami do wykonania przeszczepu nerki, współwystępowanie amyloidozy. Nie można jednak wykluczyć, że po zmniejszeniu barier finansowych będzie następować poszerzenie stosowania tej terapii na pozostałych pacjentów z SNN dotąd leczonych HD. Przeciwwskazania do HDF, poza złą tolerancją zabiegów, nie zostały jasno określone.

Obecnie HDF nie jest świadczeniem gwarantowanym, a częstość jej wykonywania w Polsce szacuje się na 0,4% zabiegów hemodializy (około 10 tys. zabiegów HDF rocznie). Wg ekspertów tą metodą może obecnie być leczonych rocznie ok. 100-150 pacjentów. Zabiegi HDF są rozliczane przez świadczeniodawców jako zabiegi HD (są zatem refundowane, jako wariant HD, na poziomie refundacji HD).

Alternatywne technologie medyczne

W leczeniu ambulatoryjnym finansowane są obecnie dwa podstawowe rodzaje dializoterapii stosowane u pacjentów z SNN: dializoterapia otrzewnowa (w warunkach domowych i w trybie ambulatoryjnym) i hemodializa (wyłącznie w trybie ambulatoryjnym). Oba wymienione świadczenia są rozliczane w ramach umów o udzielanie świadczeń zdrowotnych w rodzaju „świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie”. Z tych dwóch metod jako świadczenie alternatywne wobec HDF pod uwagę powinna być brana głównie metoda zewnątrzustrojowa, czyli hemodializa. Hemodializy wykonane u hospitalizowanego pacjenta z SNN są rozliczane w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne, jako świadczenie do sumowania „intensywna hemodializa”.

Klasyczna HD, polegająca na jednoczesnym prowadzeniu 2 procesów - dyfuzji i ultrafiltracji, jest zabiegiem powszechnie stosowanym u chorych z krańcową postacią PChN. Pojedynczy zabieg przeciętnie trwa 4-5 godzin (zabieg „standardowy”: 4-5,5 godz.) i zwykle jest powtarzany 3 razy w tygodniu. Możliwe są również warianty, ze względu na odstęp czasowy (>3 dni w tygodniu) oraz czas trwania pojedynczego zabiegu (wydłużone, krótkie, ultrakrótkie). Ze względu na wielkość współczynnika ultrafiltracji dializatora stosuje się podział na HD nisko- i wysokoprzepływową (low- i high-flux). Zgodnie z wynikami badania QC vs QL 2006-2009, dotyczącymi częstości stosowania poszczególnych technik dializacyjnych w polskich ośrodkach, w 2009 roku blisko 50% ośrodków akademickich, 56% - niepublicznych i 17% publicznych stosowało HD wysokoprzepływową. Wysokoprzepływową HD jest obecnie techniką preferowaną w europejskich wytycznych praktyki klinicznej, szczególnie u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań, ale obie metody są stosowane w polskich ośrodkach, tym samym reprezentując polską praktykę kliniczną. W celu poprawy adekwatności HD u wybranych pacjentów wydłuża się czas zabiegu (np. do 5 godzin) lub zwiększa tygodniową liczbę zabiegów (np. do 4 tygodniowo).

Skuteczność kliniczna

Celem przeglądu własnego było odnalezienie danych na temat efektywności klinicznej stosowania HDF u pacjentów z SNN, ocenionej w porównaniu z HD. Porównywanie pomiędzy sobą poszczególnych wariantów HDF, jak również stosowanych w tej terapii wyrobów medycznych nie wchodziło w zakres przeprowadzonej analizy. Ze względu na przyjęty skrócony tryb oceny analizę efektywności klinicznej stosowania hemodiafiltracji (HDF), w porównaniu z hemodializą (HD) u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek oparto na przeglądzie opracowań wtórnych: aktualnych wytycznych praktyki klinicznej (2006-2013 – dorośli; 2005-2013 - dzieci) a także aktualnych przeglądów systematycznych (2006-2013). Włączone do analizy opracowania wtórne, w tym rekomendacje kliniczne i przeglądy systematyczne zostały – z wyjątkiem rekomendacji EUDIAL (2013) – sformułowane przed opublikowaniem „kluczowych” dla oceny HDF badań RCT (CONTRAST, ESHOL i Turkish HDF-OL Study). Odnalezione przeglądy systematyczne obejmowały badania opublikowane do sierpnia 2006 roku, w związku z czym przeprowadzono własny przegląd badań z randomizacją, opublikowanych w okresie sierpień 2006 – marzec 2013. W przeglądzie badań pierwotnych uwzględniono wyłącznie wyniki w zakresie najważniejszych punktów końcowych, istotnych z perspektywy pacjenta, z RCT spełniających predefiniowane kryteria liczebności próby (≥ 10 pacjentów/terapię) i okresu obserwacji (≥ 3 mies.).

Do przeglądu włączono wytyczne kliniczne 8 organizacji/institucji, 2 opublikowane przeglądy systematyczne, w tym jeden z ilościową meta-analizą wyników oraz publikacje z 9 badań RCT opublikowanych po zamknięciu wyszukiwania do opublikowanych przeglądów systematycznych.

Stan dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej HDF w porównaniu z HD, do sierpnia 2006 r., wg przeglądów systematycznych Rabindranath 2006 i Varela Lema 2007.

W przeglądach systematycznych łącznie uwzględniono 14 badań z randomizacją i 7 badań kohortowych, porównujących wyniki leczenia HDF (w różnych wariantach) z HD. Autorzy przeglądów systematycznych ocenili jakość dostępnych badań pierwotnych jako w większości niską, nie spełniającą współczesnych standardów. Jakość większości dostępnych RCT ograniczona była niską liczebnością prób, krótkim czasem obserwacji, nieprawidłowo przeprowadzoną randomizacją, brakiem analizy ITT, a syntezę wyników i wyprowadzenie wniosków utrudniała znaczna heterogeniczność parametrów dializoterapii w poszczególnych badaniach (np. różne rodzaje błon dializacyjnych, dawki dializy, jakość dializatu) oraz zróżnicowane definiowanie punktów końcowych. Istotne klinicznie punkty końcowe oceniano w nielicznych badaniach.

Nie znaleziono jednoznacznych dowodów przewagi HDF nad HD w zmniejszaniu śmiertelności i chorobowości (mierzonej wskaźnikiem hospitalizacji), a w zakresie jakości życia i ograniczania powikłań dializoterapii wyniki badań pierwotnych były niespójne. Wyniki meta-analiz przeprowadzonych w przeglądzie Rabindranath 2006 potwierdzały przewagę HDF pod względem klirensu β_2 -mikroglobuliny [MD=23,00 mg/l (95% CI: 20,23; 25,77)], ale w przeddializacyjnym stężeniu β_2 -mikroglobuliny – tylko nad niskoprzepływową HD [MD=-16,59 mg/l (95% CI: -21,95; -11,23)]. Ponadto terapie konwekcyjne (HDF lub HF) wykazywały wyższą adekwatność dializ niż HD, mierzoną wskaźnikiem Kt/V. Autorzy przeglądu zaznaczyli jednak, że wspomniane punkty końcowe traktowano jako drugorzędowe wskaźniki skuteczności leczenia. Wyniki w zakresie wskaźników stanu odżywienia i kontroli niedokrwistości, raportowane w przeglądzie Varela Lema 2007 były niezgodne pomiędzy badaniami; w jednym z badań stwierdzono przewagę HDF nad HD w redukcji stężenia AGEs w surowicy, jakkolwiek uzyskane stężenie wciąż znacząco przekraczało analogiczną wartość u osób zdrowych.

W opinii autorów cytowanych przeglądów systematycznych, stan dowodów naukowych (dostępnych do 2006 roku) nie pozwalał na przeprowadzenie miarodajnej oceny efektywności klinicznej stosowania technik konwekcyjnych, w tym HDF, zamiast HD, u pacjentów przewlekle dializowanych, w zakresie śmiertelności, chorobowości i jakości życia pacjentów. Podkreślano konieczność przeprowadzenia wysokojakościowych badań, o właściwej mocy statystycznej, oceniających wyniki o istotnym znaczeniu klinicznym w długotrwałej obserwacji.

Nowe dowody naukowe efektywności klinicznej HDF: RCT opublikowane w okresie sierpień 2006 – marzec 2013 (przeгляд własny)

Zidentyfikowano 9 nowych RCT (łącznie 2892 pacjentów leczonych HDF i HD) oceniających punkty końcowe istotne dla pacjenta, nieuwzględnionych w opublikowanych przeglądach systematycznych: ESHOL, Turkish OL-HDF Study, CONTRAST, Kantartzi 2013, CONVESTUDY, Pedrini 2011, Rutkowski 2011, Schiffl 2007 i Vaslaki 2006. Na populację pacjentów składali się chorzy przewlekle dializowani, w większości badań od ≥ 2 -6 miesięcy przed włączeniem do badania, bez poważnych stanów/chorób współistniejących (kryteria wykluczenia dotyczyły określonych stanów klinicznych lub minimalnego oczekiwanego czasu przeżycia). W większości badań ocenie poddano wariant HDF z produkcją płynu substytucyjnego online (HDF-ol) w opcji postdylucji. W 6 RCT referencyjną interwencją stanowiła hemodializa niskoprzepływową (low-flux HD), a w 3 – wysokoprzepływową (high-flux) HD. Dializę każdą z porównywanych metod zwykle prowadzono 3 razy w tygodniu. W większości badań w obu porównywanych terapiach stosowano dializat z wody ultraczystej. Cztery RCT przeprowadzono w schemacie grup równoległych (CONTRAST, CONVESTUDY, ESHOL, Turkish OL-HDF Study), a 5 pozostałych było badaniami cross-over.

W porównaniu do stanu dowodów naukowych z 2006 roku, opisywanych przez autorów przeglądów systematycznych jako wysoce niezadowolający, należy odnotować przeprowadzenie w latach 2006-2013 badań z poprawnie przeprowadzoną randomizacją, obejmujących duże próby pacjentów (w

przybliżeniu w zakresie 700-900 w badaniach CONTRAST, ESHOL i Turkish OL-HDF Study), oceniających klinicznie istotne punkty końcowe, w tym śmiertelność, zdarzenia sercowo-naczyniowe, jakość życia pacjentów, hospitalizacje i stabilność sercowo-naczyniową (epizody hipotensji śródodializacyjnej), posiadających moc statystyczną wystarczającą do miarodajnej oceny wymienionych wyników. W żadnym z tych badań nie przeprowadzono oceny przewlekłych powikłań dializoterapii, co prawdopodobnie było związane ze zbyt krótkim planowanym czasem obserwacji, nie przekraczającym 3 lat. Ogółem, odnalezione nowe RCT w większości są badaniami o umiarkowanej jakości. Poza brakiem zaślepienia pacjentów i personelu medycznego (trudnej lub niemożliwej do przeprowadzenia) oraz zaślepionej oceny wyników (oprócz badania CONTRAST), jakość dwóch dużych badań (ESHOL i CONVESTUDY) obniża dopuszczenie selekcji pacjentów po randomizacji. Dużymi badaniami długoterminowymi względnie pozbawionymi istotnych wad na poziomie schematu badania są badania CONTRAST i Turkish OL-HDF Study ale - również w przypadku tych badań - interpretację wyników utrudnia zróżnicowanie zakładanej i uzyskiwanej objętości konwekcji/substytucji w grupach leczonych HDF.

Śmiertelność całkowita W pierwotnej analizie wyników istotnie niższą śmiertelność całkowitą wśród leczonych HDF względem HD wykazano tylko w badaniu ESHOL (okres obserwacji: 3 lata), w porównaniu z high-flux HD [HR=0,70 (95% CI: 0,53; 0,92); NNT(3. rok)=8 (95% CI: 5; 32)], w badaniu CONTRAST (okres obserwacji: 3 lata) śmiertelność w grupach HDF i low-flux GD była porównywalna [HR=0,95 (95% CI: 0,75; 1,20)], a w Turkish OL-HDF Study (okres obserwacji: 2 lata), odnotowano różnicę na korzyść HDF vs high-flux HD, ale nieistotną statystycznie [HR=0,79 (95% CI: 0,55; 1,14)]. W analizach post-hoc (niska wiarygodność wniosków) wszystkich wymienionych badań różnice śmiertelności były istotne statystycznie na korzyść HDF, gdy wyniki grup HD porównywano z wynikami podgrup pacjentów leczonych HDF, u których uzyskano odpowiednio wysoką objętość konwekcji >21,95 l w badaniu CONTRAST [HR=0,62 (95% CI: 0,41; 0,83)], >23,1 l w badaniu ESHOL [23,1-25,4 l: HR=0,60 (95% CI: 0,39; 0,90); >25,4 l: HR=0,55 (95% CI: 0,34; 0,84)] oraz objętość infuzji >17,4 l w badaniu Turkish OL-HDF Study [HR=0,54 (95% CI: 0,33; 0,88)].

Zdarzenia sercowo-naczyniowe W badaniu CONTRAST różnica częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, nie była istotnie niższa w grupie HDF, zarówno w pierwotnej analizie wyników [HR=1,07 (95% CI: 0,83; 1,39)], jak i w analizie post-hoc, przy wyższej objętości konwekcji [HR=0,72 (95% CI: 0,44; 1,19)]. W badaniu ESHOL istotnie niższe u leczonych HDF było ryzyko zgonu z powodu udaru [HR=0,39 (95% CI: 0,16; 0,93)], ale nie z powodu niewydolności serca, niedokrwiennej choroby serca, zakrzepicy naczyń kręgowych, arytmii i choroby tętnic obwodowych. W badaniu Turkish OL-HDF Study ryzyko zgonu lub pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego nie było istotnie niższe u leczonych HDF w analizie pierwotnej [HR=0,82 (95% CI: 0,59; 1,16)], ani w analizie post-hoc przy wyższych objętościach infuzji [HR=0,70 (95% CI: 0,46; 1,08)]. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w tureckim badaniu była nieistotnie niższa w grupie HDF [HR=0,72 (95% CI: 0,45; 1,13)], natomiast w analizie post-hoc przewaga HDF z objętością infuzji >17,4 l była statystycznie istotna [HR=0,31 (95% CI: 0,14; 0,65)].

Zgony z innych przyczyn W badaniu ESHOL wykazano u leczonych HDF, w porównaniu z HD istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu zakażenia [HR=0,45 (95% CI: 0,21; 0,96)], natomiast nie były istotne różnice w śmiertelności z powodu: nowotworu, nagłej śmierci, wyniszczenia i innych przyczyn.

Jakość życia W badaniu CONTRAST nie znaleziono dowodów przewagi HDF nad HD pod względem zmiany jakości życia (kwestionariusz KDQOL-SF, obejmujący skalę SF-36 i część mierzącą aspekty jakości życia specyficzne dla choroby nerek) w trakcie 3-letniej terapii; jakość życia pogarszała się w zbliżonym stopniu w obu grupach pacjentów [różnica zmian: 0,4 (-0,3; 1,1) punktu], również w analizie post-hoc z uwzględnieniem objętości konwekcji w grupie HDF. Z kolei w badaniu Katartzi 2013 porównującym względnie krótkie fazy leczenia (3 mies.) odnotowano różnicę w ocenie jakości życia (SF-36) na korzyść HDF, w porównaniu z HD w wyniku ogólnym [różnica median: 4,6 punktu; p=0,029], jak również w wymiarze fizycznym jakości życia, podskali odczuwania bólu i emocjonalnych ograniczeń w pełnieniu ról społecznych. W innym badaniu cross-over (Schiff 2007) odnotowano poprawę jakości życia (KDQ) w czasie leczenia HDF jedynie w podskali objawów fizycznych, przy braku

analogicznej zmiany w fazie leczenia HD ($p < 0,05$). Pozostałe wymiary KDQ, tj. zmęczenia, depresji, relacji z ludźmi i frustracji nie ulegały zmianom w trakcie badania.

Ostre powikłania dializoterapii Istotnie niższą częstość epizodów hipotensji śródodializacyjnej u leczonych HDF w porównaniu z high-flux HD wykazano w badaniu ESHOL [iloraz częstości zdarzeń=0,72 (95% CI: 0,68; 0,77)] i Schiffli 2007 [średnia miesięczna liczba zdarzeń: 0,4 (SD: 0,3) vs 1,1 (SD: 0,8); $p < 0,05$]. Dane przemawiające za przewagą HDF nad low-flux HD w tym zakresie uzyskano też w badaniu CONVESTUDY (istotne zmniejszenie odsetka sesji, w których wystąpiła hipotensja w grupie HDF przy nieistotnym zwiększeniu analogicznego odsetka w grupie HD), jakkolwiek w publikacji nie podano niekorygowanego wyniku testu istotności różnicy zmian pomiędzy grupami HDF i HD. W pozostałych badaniach odnotowane różnice pomiędzy HDF i HD nie były istotne statystycznie (Turkish OL-HDF Study, Vaslaki 2006, Kantartzi 2013), albo nie zostały poddane właściwym testom statystycznym. Częstość arytmii i bólu w klatce piersiowej w grupach HDF i HD porównano w badaniu ESHOL – nie stwierdzono w tym zakresie istotnej przewagi HDF.

Hospitalizacja Istotnie niższą częstość hospitalizacji w trakcie terapii HDF w porównaniu z HD odnotowano wyłącznie w badaniu ESHOL [iloraz częstości zdarzeń: 0,78 (95% CI: 0,67; 0,90)]. Różnice notowane w badaniach CONTRAST, Turkish OL-HDF Study i Rutkowski 2011 nie były istotne statystycznie, przy czym w badaniu Rutkowski 2011 (schemat cross-over) nie przeanalizowano różnicy pomiędzy fazami HDF i HD dla całej badanej próby; w grupie leczonej w sekwencji HD->HDF liczba hospitalizacji w fazie HDF była niższa niż w fazie HD, na granicy istotności statystycznej ($p = 0,06$), w grupie leczonej w odwrotnej sekwencji wyniki w fazach HDF i HD były zbliżone.

Wśród ograniczeń przeprowadzonego przeglądu należy wymienić konieczność zawężenia zakresu oceny do najważniejszych, istotnych dla pacjenta punktów końcowych. W uzupełniającym przeglądzie badań pierwotnych nie uwzględniono m.in. wskaźników związanych ze stanem odżywienia i niedokrwistością. Ze względu na zastosowanie strategii wyszukiwania o umiarkowanej czułości niniejszej pracy nie należy traktować jako przegląd systematyczny ale dołożono wszelkich starań w celu identyfikacji kluczowych badań z randomizacją i selekcję publikacji przeprowadzono w sposób systematyczny. Przeprowadzona ocena jakości dowodów naukowych nie obejmowała analizy obecności zakłócających efektów właściwych dla schematów cross-over, takich jak efekt przeniesienia i efekt fazy, niemniej długoterminową ocenę śmiertelności, ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i jakości życia przeprowadzono w badaniach z porównaniem grup równoległych. Do najważniejszych ograniczeń obiektywnych należy brak aktualnych, opublikowanych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną HDF oraz utrudniająca dokonanie przejrzystej syntezy wyników heterogeniczność metodologiczna i kliniczna badań pierwotnych.

W bazie ClinicalTrials.gov zidentyfikowano 2 nieopublikowane RCT oceniające punkty końcowe istotne z perspektywy pacjenta – w tym duże (zamierzona rekrutacja 600 pacjentów) francuskie badanie, w którym zaplanowano porównania m.in. w zakresie śródodializacyjnych działań niepożądanych, śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej, zdarzeń sercowo-naczyniowych i jakości życia. Jako przewidywaną datę ukończenia badania podano grudzień 2012.

Skuteczność praktyczna

W 5 dużych badaniach obserwacyjnych, do których włączono >500 pacjentów (Locatelli 1999, DOPPS – Canaud 2006, Jirka 2006 – baza EUCLID, RISCAVID - Panichi 2008, Vilar 2009) notowano o 10-35% niższą śmiertelność w kohortach leczonych HDF lub HDF/HF w porównaniu z leczonymi HD (istotne różnice i nieistotne trendy). Należy mieć na uwadze istotną podatność schematów obserwacyjnych na błędy systematyczne, w szczególności na wpływ niezrównoważenia znanych i nieznanymi czynników zakłócających.

Bezpieczeństwo stosowania

Nie przeprowadzono dodatkowego wyszukiwania danych dotyczących bezpieczeństwa HDF.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z przyjętą metodologią raportu skróconego ocenę ekonomiczną stosowania hemodiafiltracji w SNN ograniczono do przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych i rekomendacji refundacyjnych, wydanych w latach 2006-2013. Odnaleziono 2 opublikowane analizy ekonomiczne, oceniające efektywność kosztów stosowania HDF w leczeniu SNN, w porównaniu z HD: Mazairac 2011 (analiza przeprowadzona w ramach badania CONTRAST) i Takura 2013 (oparta na małym badaniu obserwacyjnym).

W analizie użyteczności kosztów Mazairac 2011, w większości symulacji HDF była interwencją skuteczniejszą, ale droższą od HD. W każdej badanej grupie wiekowej i w każdym z wariantów analizy wrażliwości (w tym przy objętości konwekcji >20,3 l) koszt uzyskania dodatkowego QALY przekraczał maksymalny próg opłacalności przyjmowany w Holandii, w związku z czym terapię uznano za nieefektywną kosztowo (horyzont czasowy - 5 lat, perspektywa społeczna). Wprawdzie dodatkowe koszty związane z terapią HDF, wynikające głównie z wyższych kosztów materiałów jednorazowego użytku i częściej wykonywanej kontroli jakości wody, były niewielkie, ale nie zostały zrównoważone przez uzyskiwany efekt zdrowotny. Wg oszacowań autorów, HDF mogłaby stać się w warunkach holenderskich terapią opłacalną jeżeli różnica rocznego kosztu terapii pomiędzy HDF a HD spadłaby do maksymalnie 3040 euro. Druga z odnalezionych analiz (Takura 2013) charakteryzowała się bardzo ograniczoną wiarygodnością, głównie ze względu na sposób pomiaru efektów zdrowotnych (wyniki 4-tygodniowego badania obserwacyjnego przeprowadzone w grupie 24 pacjentów), nieprecyzyjny opis założeń i brak analizy wrażliwości. W publikacji podano jedynie nieinkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (CER). Obliczony na podstawie danych zawartych w publikacji ICER (obliczenia własne) wynosiłby w przybliżeniu 2,6 mln jenów (tj. ok. 92 tys. zł) w horyzoncie 1 roku, z perspektywy płatnika świadczeń zdrowotnych. Wg autorów cytowanej publikacji HDF-ol może być terapią efektywną kosztowo.

Reasumując, z 2 odnalezionych analiz, na opłacalność HDF w porównaniu z HD wskazują wyniki tylko analizy o niskiej wiarygodności (Takura 2013), podczas gdy z wyników poprawnie przeprowadzonej, opartej na bardziej wiarygodnych danych, analizy Maizarac 2011 wynika, że dodatkowy koszt HDF może nie zostać zrównoważony przez dodatkowe korzyści, nawet w przypadku uzyskiwania objętości konwekcji >20,3 l. W warunkach ówczesnych cen i kosztów dla społeczeństwa Holandii, różnica kosztów pomiędzy HDF a HD musiałaby zostać zmniejszona o co najmniej 30% aby HDF stała się terapią opłacalną – przy najbardziej liberalnym progu opłacalności, wynoszącym 80 tys. euro/QALY. Nie można wykluczyć, że wnioski mogłyby ulec zmianie po uwzględnieniu korzystniejszych dla HDF wyników badania ESHOL (zwłaszcza analizy post-hoc dla grupy o objętości konwekcji >25,4 l) lub z analizy post-hoc badania Turkish OL-HDF Study (przy objętości reinfuzji >17,4 l).

Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej oceniającej efektywność hemodiafiltracji w warunkach systemu opieki zdrowotnej w Polsce.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Założenia Liczebność docelowej populacji oszacowano w trzech wariantach, w zależności od założeń dotyczących kryteriów kwalifikacji do leczenia HDF w trybie ambulatoryjnym (odpowiednio w 2014 i 2018 roku), na: 3,4-4,2 tys. pacjentów w wariantcie minimalnym (10% pacjentów hemodializowanych – propozycja Konsultanta Krajowego lub kwalifikowanie wyłącznie pacjentów z niestabilnością układu sercowo naczyniowego z dominującymi objawami hipotensji śródodializacyjnej); 17,1 – 20,9 tys. pacjentów w wariantcie podstawowym (50% hemodializowanych – więcej wskazań do HDF, na podstawie opisu świadczenia) oraz 34,2 – 41,8 tys. pacjentów w wariantcie maksymalnym (wariant skrajny, w którym każdy hemodializowany pacjent z PChN może być rozpatrywany jako handydat do HDF – co jest możliwe, w sytuacji refundacji HDF bez sformułowania kryteriów włączenia). Dodatkowo pewna liczba pacjentów (0,3-5,8 tys., w zależności od wariantu i roku refundacji) wymagałaby dializy metodą HDF w trakcie hospitalizacji. Zgodnie z obserwowanymi trendami i danymi NFZ, przyjęto założenie o wzroście liczebności populacji pacjentów hemodializowanych w populacji docelowej analizy. Możliwości leczenia HDF w stacjach dializ przyjęto na poziomie 40-50% populacji docelowej 1. roku refundacji, przy 10-15% wzroście w latach kolejnych. Na podstawie

danych NFZ przyjęto, że rocznie na 1 pacjenta przypada 85,84 zabiegi HD/HDF w trybie ambulatoryjnym oraz 6,07 zabiegów w leczeniu szpitalnym. Na podstawie średniej wartości świadczeń „hemodializa” i „intensywna hemodializa” w 2012 roku oraz dostarczonej przez pierwotnego wnioskodawcę wstępnej wyceny dodatkowych kosztów HDF, jednostkowy koszt HDF w analizie przyjęto na poziomie 494,19 zł w AOS i 392,26 zł w leczeniu szpitalnym (dodatkowy koszt zabiegu HDF: 80,30 zł).

Wyniki Oszacowania kosztów inkrementalnych w poszczególnych wariantach analizy ukształtowały się następująco:

- Wariant minimalny (objęcie leczeniem HDF 10% populacji docelowej wg propozycji KK lub wyłącznie pacjentów z dominującymi objawami hipotensji śróddializacyjnej; najmniejsze zakładane możliwości stacji dializ): wzrost kosztów dializoterapii o 9,5 mln zł i 13,9 mln zł, odpowiednio w pierwszym i piątym roku refundacji, co w stosunku do kosztów realizacji scenariusza istniejącego stanowi wzrost o 8-9%.
- Wariant podstawowy (objęcie leczeniem pacjentów ze szczególnymi wskazaniami do HDF wymienionymi w opisie świadczenia, tj. 50% populacji docelowej; średnie zakładane możliwości stacji dializ): wzrost kosztów dializoterapii o 53,5 mln zł i 85,7 mln zł, odpowiednio w pierwszym i piątym roku refundacji, co w stosunku do kosztów realizacji scenariusza istniejącego stanowi wzrost o 9-11%;
- Wariant maksymalny (wariant skrajny, w którym wszyscy pacjenci leczeni HD są kandydatami do HDF; największe zakładane możliwości stacji dializ): wzrost kosztów dializoterapii o 118,9 mln zł i 207,9 mln zł, odpowiednio w pierwszym i piątym roku refundacji, co w stosunku do kosztów realizacji scenariusza istniejącego stanowi wzrost o 10-14%.

Ograniczenia Kluczowe założenia analizy obciążone są znacznym stopniem niepewności, w szczególności: liczebność populacji docelowej (ze względu na nieostro zdefiniowane kryteria kwalifikacji do leczenia HDF i obiektywne trudności w oszacowaniu liczebności pacjentów spełniających założone kryteria, związane z naturą dostępnych danych) oraz maksymalna liczebność pacjentów, która w danym roku będzie mogła być leczona HDF. W innych krajach europejskich udział pacjentów leczonych HDF w ogólnej liczbie hemodializowanych waha się od 0 do 75% i nie stanowi wiarygodnej podstawy założeń co do skali przyszłego upowszechnienia się tej terapii w Polsce. Jako podstawę oszacowania liczby pacjentów hemodializowanych i zabiegów przyjęto dane NFZ o rozliczonych świadczeniach „Hemodializa” i „Intensywna hemodializa” u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Oszacowania ekspertów, oparte na raportach z leczenia nerkozastępczego, wskazują na niższą liczbę pacjentów dializowanych przewlekłe – niemniej w analizie oparto się również na rzeczywistej średniej liczbie zabiegów przypadających na pacjenta, która z kolei jest niższa, niż w założeniach ekspertów. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty dializ. Nie podejmowano modelowania potencjalnych przyszłych kosztów lub oszczędności związanych z efektywnością kliniczną HDF.

Odnosząc wyniki analizy Agencji do wstępnych oszacowań przedstawionych przez MZ należy zauważyć, że przedstawioną prognozę kosztu inkrementalnego (20-30 mln zł rocznie) oparto na założeniu utrzymywania się odsetka osób leczonych HDF na poziomie 10-15% pacjentów hemodializowanych. Z dokonanego przez Agencję przeglądu wskaźników epidemiologicznych odpowiadających podanym wskazaniom wynika jednak, że – przy braku zdefiniowanych kryteriów kwalifikacji - do HDF mogłaby być kwalifikowana większa liczba pacjentów, niż założono w przedstawionych szacunkach. W opinii Prezesa NFZ poruszono m.in. kwestię „dość szeroko zakreślonych wskazań, pozwalających na pewną dowolność decyzyjną przy kwalifikowaniu do świadczenia”, i związane z tym ryzyko znacznie większego kosztu dla płatnika, niż przewidywane. W opinii Prezesa NFZ, ze względu najszersze możliwości ścisłego monitorowania prawidłowej realizacji i oceny efektywności, wydaje się zasadnym zakwalifikowanie przedmiotowego świadczenia w zakresie programu zdrowotnego, nie zaś w proponowanych w zleceniu zakresach świadczeń gwarantowanych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zgodnie ze stanowiskiem Zespołu Krajowego Konsultanta medycznego w dziedzinie Nefrologii z 2011 roku hemodiafiltrację (HDF) powinno się stosować przede wszystkim u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, u których występują następujące obciążenia: niestabilność układu sercowo-naczyniowego z dominującymi objawami hipotensji śróddializacyjnej uniemożliwiającej stosowanie HD i w obecności przeciwwskazań do dializy otrzewnowej; źle regulowane nadciśnienie objętościowo-zależne; młody wiek z przeciwwskazaniami do wykonania przeszczepu nerki; amyloidoza; ciąża u pacjentek dializowanych. W innych publikacjach oraz opiniach ekspertów wymieniano również inne grupy chorych ze wskazaniami do HDF (lub podobne grupy chorych, nieco inaczej zdefiniowane), w tym: pacjenci z dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (czyli głównie osoby z niewydolnością serca, cukrzycą i w podeszłym wieku); chorzy z dużymi międzydializacyjnymi przyrostami masy ciała; chorzy o dużej masie ciała, pacjenci z masą ciała >75 kg; chorzy z hiperkatabolizmem; pacjenci z przeciwwskazaniami do przeszczepienia nerki, zwłaszcza z oczekiwanym długim przeżyciem lub długo pozostających na liście oczekujących, przewidywany dłuższy okres dializoterapii; pacjenci ze złą tolerancją standardowej hemodializy (kurcze mięśni, hipotensja śróddializacyjna); pacjenci z zaburzeniami gospodarki fosforanowo-wapniowej. Wymienione grupy pacjentów wyróżniono ze względu na możliwości odniesienia największej korzyści z HDF oraz w związku z dodatkowymi kosztami, w porównaniu z HD – nie wyklucza to możliwości poddawania zabiegom HDF pozostałych pacjentów z SNN.

Kryteria włączenia do przeglądu rekomendacji klinicznych spełniły wytyczne 8 organizacji/instytucji: European Dialysis Working Group (EUDIAL; Europa, 2013); Zespół Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii (Polska, 2011); Renal Association (RA; Wielka Brytania, 2009); wytyczne, zalecenia i standardy pod red. Rutkowskiego i Czekałskiego (Polska, 2008); European Renal Association-European Dialysis Transplant Association/European Best Practice Guidelines (ERA-EDTA/EBPG; Europa, 2007); National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI; USA, 2006) oraz British Association for Paediatric Nephrology (BAPN; Wielka Brytania 2008) i European Pediatric Dialysis Working Group (EPDWG; Europa, 2005). Tylko w niektórych sformułowano szczegółowe rekomendacje dotyczące stosowania/niestosowania HDF w kontekście dostępnych dowodów naukowych; należy mieć na uwadze, że - z wyjątkiem zaleceń grupy EUDIAL – odnalezione dokumenty wydano przed publikacją wyników największych badań RCT, przy czym zalecenia EUDIAL dotyczą definicji i bezpieczeństwa stosowania HDF, nie poruszono w nich natomiast kwestii wskazań ani efektywności klinicznej.

Polskie rekomendacje dotyczące stosowania HDF (2008 i 2011 r.) zalecają stosowanie HDF u pacjentów z SNN, przede wszystkim u pacjentów: wykazujących niestabilność układu sercowo-naczyniowego z dominującymi objawami hipotensji śróddializacyjnej uniemożliwiającej stosowanie HD i w obecności przeciwwskazań do dializy otrzewnowej; ze źle regulowanym nadciśnieniem objętościowo-zależnym; w młodym wieku, z przeciwwskazaniami do wykonania przeszczepu nerki; z amyloidozą dializacyjną; u dializowanych pacjentek w ciąży.

Aktualne wytyczne europejskie (ERA-EDTA 2007 i 2009) zalecają stosowanie w hemodializoterapii syntetycznych błon wysokoprzepływowych (high-flux), a w celu wykorzystania wysokiej przepuszczalności błon high-flux – należy rozważyć zastosowanie HDF-ol lub hemofiltracji. W rekomendacjach brytyjskich Renal Association z 2009 r. zalecono stosowanie HDF na równi z high-flux HD, pomimo uznania, że HDF może w większym stopniu usuwać małe i średnie cząstki oraz zwiększać ryzyko powikłań związanych z amyloidozą dializacyjną. Zauważono, że HDF stanowiłaby opcję preferowaną zewnątrzustrojowej terapii nerkozastępczej, gdyby w badaniach RCT wykazano przewagę tej techniki w zakresie wyników istotnych dla pacjenta. W ówczesnej opinii Renal Association korzyści jakie odnosi pacjent ze stosowania wysokoprzepływowej HD z zastosowaniem wody ultraczystej nie są mniejsze, niż z HDF. W uzasadnieniach rekomendacji zagranicznych powoływano się na wyniki: badania obserwacyjnego DOPPS, wskazującego na niższą śmiertelność pacjentów leczonych wysokowydajną HDF w porównaniu z low-flux HD (DOPPS), badania Locatelli 1999 (rejestr), w którym odnotowano istotnie niższą częstość zespołu cieśni nadgarstka u leczonych HDF lub HF w porównaniu z HD (głównie low-flux) oraz na badania wskazujące na szersze spektrum

usuwanych przez HDF toksyn mocznicowych, w tym lepsze usuwanie β 2-mikroglobuliny, jednak wskazywano również na istnienie badań nie potwierdzających przewagi HDF nad HD, zwłaszcza w leczeniu pacjentów adekwatnie dializowanych, bez niedoborów żelaza i witamin. Wątpliwości co do korzyści klinicznych stosowania HDF miały rozstrzygnąć wyniki trwających wówczas dużych badań RCT, w tym CONTRAST, CONVSTUDY i Turkish HDF-OL Study.

Zagadnienie bezpieczeństwa stosowania HDF poruszono w zaleceniach EUDIAL (2013), tylko w odniesieniu do HDF-ol. W związku z dodatkowym – w porównaniu z rutynową hemodializą – źródłem ryzyka, jakim jest utrata i uzupełnianie dużej objętości płynu w trakcie terapii, EUDIAL za uzasadnione uważa stawianie urządzeniom stosowanym w HDF bardziej rygorystycznych wymogów w zakresie bezpieczeństwa i nadzoru, w porównaniu z urządzeniami stosowanymi do prowadzenia konwencjonalnej HD. Grupa zachęca do opracowania na poziomie europejskim zharmonizowanych norm i regulacji, dotyczących jakości płynu substytucyjnego wytwarzanego online. Zalecono prowadzenie rejestru zdarzeń klinicznych i wyników monitoringu mikrobiologicznego przez każdą jednostkę oferującą HDF-ol oraz zwrócono uwagę na potrzebę oceny ryzyka i zarządzania jakością w poszczególnych stacjach dializ wykonujących HDF-ol, jak również zwiększenie przejrzystości i dostępności dla użytkowników analiz ryzyka prowadzonych przez producentów wyrobów medycznych stosowanych w tej terapii.

Grupa EUDIAL (2013) odnosi się również do wyboru opcji HDF-ol. HDF-ol w opcji postdylucji jest najbardziej skuteczna w usuwaniu średnich i dużych cząstek, z drugiej strony jednak metoda ta wymaga szczególnie wydajnego dostępu naczyniowego, możliwości zapewnienia odpowiedniej antykoagulacji w trakcie procedury oraz nieobecności jakichkolwiek stanów zwiększających lepkość krwi, w związku z czym u niektórych pacjentów bardziej właściwe może być zastosowanie predylucji lub techniki „mieszanej” (mixed-dilution) z kontrolą ciśnienia przezbłonowego. Opcje polegające na wydłużaniu lub zwiększaniu częstotliwości sesji HDF wymagają, wg EUDIAL, dalszej, długofalowej oceny klinicznej.

Zalecenia dotyczące stosowania HDF u dzieci zasadniczo nie różnią się od rekomendacji dla dorosłych pacjentów. W rekomendacjach europejskich (EPDWG, 2005) stosowanie kosztownych metod hemodializy (w tym HDF-ol) u dzieci, które będą dializowane krótko, w oczekiwaniu na przeszczepienie nerki, uznano za dyskusyjne.

Rekomendacje dotyczące finansowania odnaleziono w stanowisku Zespołu Konsultanta Krajowego w dziedzinie Nefrologii (Polska, 2011) oraz w artykule dotyczącym finansowania HDF-ol w Japonii (Kawanishi 2013). Polski Zespół Konsultanta Krajowego rekomendował wyodrębnienie HDF jako osobnego świadczenia zdrowotnego należącego do grupy świadczeń odrębnie kontraktowanych, gwarantowanych przez państwo, o wartości o 20–25% wyższej niż klasyczna HD. Autor publikacji Kawanishi 2013 rekomenduje opracowanie opartej na dowodach naukowych klasyfikacji filtrów dializacyjnych, uwzględniającej poprawę wydajności usuwania toksyn i hipotensję dializacyjną, która powinna mieć odzwierciedlenie w różnicowaniu poziomów refundacji dializoterapii, w tym HDF. Zarekomendowano ponadto zgromadzenie w kolejnych latach danych z praktyki klinicznej, które umożliwią porównanie wartości HDF-ol z high-flux HD, zwłaszcza HDF-ol w opcji predylucji (większość danych dotyczących wpływu na śmiertelność zgromadzono dotąd dla postdylucji). W odnalezionych rekomendacjach nie odnoszono się do efektywności kosztów opiniowanego leczenia.

Eksperci kliniczni, którzy wydali opinię w sprawie finansowania hemodiafiltracji na potrzeby niniejszej oceny, poparli finansowanie hemodiafiltracji ze środków publicznych dla wyodrębnionej grupy chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Proponowane warunki finansowania (kryteria kwalifikacji) zostały jednak przez poszczególnych ekspertów sformułowane w różny sposób.

W opinii Konsultanta Krajowego HDF powinna być dostępna dla chorych poddawanych pozaustrojowemu oczyszczaniu krwi z powodu SNN, u których występuje zwiększone zagrożenie powikłaniami w czasie leczenia standardowymi zabiegami, tj. u chorych z niestabilnością hemodynamiczną (częste spadki ciśnienia tętniczego podczas standardowej HD), po przebytych udarach mózgowym, z chorobą niedokrwinną serca, z cukrzycą, z niewydolnością serca, w wieku powyżej 65 lat, z stężeniem albumin <35 g/l. Dodatkowym warunkiem leczenia miałyby być dostęp

naczyniowy umożliwiający uzyskanie przepływu krwi >300 ml/min, ale – aby uniknąć sytuacji zakładania cewników naczyniowych (podnoszących znamienne zagrożenie powikłaniami infekcyjnymi) wyłącznie po to, żeby dla celów leczenia HDF uzyskać wymagany przepływ krwi – należy jednocześnie postawić wymóg dostępu naczyniowego wytworzonego z własnych naczyń u 80% chorych kwalifikowanych do HDF przez daną stację dializ. Ponadto chorzy, u których w ciągu miesiąca nie udaje się osiągnąć objętości konwekcji krwi >20 l/sesję HDF powinni powracać do leczenia standardową HD. Ze względu na koszty Konsultant Krajowy proponuje ograniczenie możliwości kwalifikacji do HDF przez daną stację dializ do 10% leczonych chorych – spełniających jedno z wyżej wymienionych kryteriów oraz kryterium adekwatnego przepływu krwi – którzy w opinii lekarzy prowadzących odniosą największą korzyść z zastosowania HDF.

W opiniach pozostałych ekspertów klinicznych pojawiały się również propozycje innych wskazań, jak i ograniczeń (np. propozycja wymogu objętości usuwanego hemofiltratu ≥ 25 l/zabieg). Wskazaniem do finansowania HDF, podawanym zgodnie przez wszystkich ankietowanych ekspertów klinicznych, była niestabilność układu sercowo-naczyniowego, z dominującymi objawami hipotensji śróddializacyjnej.

Dostępność i finansowanie w innych krajach

Dane z obserwacyjnego badania DOPPS (3 kohorty pacjentów, leczone w latach: 1996-2001, 2002-2004 i 2006-2008) wskazywały na stosowanie HDF w Australii, Nowej Zelandii i wszystkich krajach europejskich, przy największym udziale pacjentów leczonych HDF w populacjach Włoch (18%) i Szwecji (15%). Częstość stosowania HDF była zróżnicowana również wewnątrz badanych krajów. Rozpowszechnienie wysokoobjętościowej HDF wzrastało w czasie (w kolejnych kohortach: 4,1%, 5,7% i 9,6%). Z ostatniego raportu ERA-EDTA (2010) wynika, że – wśród krajów, które rejestrują dane dotyczące stosowanych metod hemodializy – HDF jest najpowszechniej stosowana w Estonii, Słowacji i Portugalii ($>40\%$ pacjentów leczonych hemodializą, z uwzględnieniem terapii konwekcyjnych), natomiast do krajów o stosunkowo niewielkim wykorzystaniu tej metody ($<10\%$) należą Włochy, Chorwacja, Wielka Brytania, Turcja, Hiszpania i Rumunia. Zerowy poziom rozpowszechnienia HDF notowano w Czarnogórze, Izraelu, Macedonii i Rosji. Wśród krajów o PKB per capita zbliżonym do Polski ($\pm 15\%$) odsetek pacjentów stosujących HDF notowany wśród hemodializowanych był następujący: Estonia (75%), Słowacja (49%), Chorwacja (4%), natomiast brak w rejestrze danych w tym zakresie dla Łotwy, Litwy i Węgier.

Zgodnie z publikacją Vanholder 2012 (Dialysis Advisory Group of American Society of Nephrology), przedstawiającą wyniki porównania sposobów refundacji dializoterapii w 7 krajach/regionach Europy i Ameryki północnej – Belgii, Francji, Niemczech, Holandii, Kanadzie (Ontario) i USA – w żadnym z badanych krajów/regionów nie stosowano dodatkowych zachęt finansowych do stosowania „niestandardowych” strategii dializoterapii w postaci HDF-ol i high-flux HD. Z informacji odnalezionych w innych publikacjach wynika, że odrębne finansowanie HDF (zwłaszcza HDF-ol) funkcjonuje w Katalonii (Hiszpania), Włoszech (w niektórych regionach liczba pacjentów leczonych HDF limitowana przez płatnika) i Japonii.

Organizacyjne, społeczne i etyczne aspekty kwalifikacji ocenianego świadczenia

Możliwość upowszechnienia metody HDF w Polsce uwarunkowana jest możliwościami technicznymi stacji dializ, tj. posiadania aparatów do hemodiafiltracji z wolumetryczną kontrolą ultrafiltracji i uzdatniacza wody do wytwarzania wody ultraczystej. W opiniach Konsultanta Krajowego warunki techniczne do prowadzenia HDF ma obecnie 200 stacji dializ, pozostali eksperci oceniają procentowo, że jest to do 80% stacji dializ. W przypadku rozpoczęcia odrębnego finansowania HDF, przy adekwatnej wycenie świadczenia, oczekuje się inwestycji ze strony ośrodków zmierzających do zwiększenia możliwości prowadzenia tej terapii. Nie zidentyfikowano ryzyka problemów społecznych specyficznie związanych z kwalifikacją HDF jako świadczenia gwarantowanego. Wydaje się, że w odniesieniu do kwalifikacji hemodiafiltracji jako świadczenia gwarantowanego w Polsce problemem natury etycznej może być konieczność ograniczenia populacji beneficjentów tej terapii – ze względu na przewidywane koszty inkrementalne – na podstawie kryterium ilościowego a nie wyłącznie klinicznego, np. jak w propozycji Konsultanta Krajowego, do 10% pacjentów, którzy mogą w opinii lekarza prowadzącego uzyskać największe korzyści z terapii.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

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

.....

[REDACTED]

[REDACTED]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 c ust. 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-0430-03-2012, Hemodiafiltracja [HDF], Raport skrócony, Warszawa, kwiecień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.