



Protokół nr 12/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 29 kwietnia 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

[Redacted names of council members present at the meeting]

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

[Redacted names of council members absent from the meeting]

Lista obecności stanowi załącznik do niniejszego protokołu.

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w zakresie omawianego wniosku.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Octan abirateronu” we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Octan abirateronu” we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami i nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Elektrochemioterapia” jako świadczenia gwarantowanego.



7. Przygotowanie opinii o projekcie programu zdrowotnego „Narodowy Program Wyrównywania Dostępności do Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD na lata 2013-2016”.
8. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Hemodiafiltracja” jako świadczenia gwarantowanego.
9. Przygotowanie opinii o projekcie programu zdrowotnego „Ośrodek Chorób Rzadkich Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie”.
10. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:30 otworzył [REDAKTOWANE].

Ad.2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez [REDAKTOWANE]

Ad.3. Konflikty interesów zgłosili:

- 1) [REDAKTOWANE] którego Rada w wyniku głosowania, 7 głosami za, postanowiła nie wyłączać z głosowania, ani z udziału w pracach nad tematami objętymi dzisiejszym porządkiem obrad;
- 2) [REDAKTOWANE] którego Rada w wyniku głosowania, 7 głosami za, postanowiła nie wyłączać z głosowania, ani z udziału w pracach nad tematami objętymi dzisiejszym porządkiem obrad;
- 3) [REDAKTOWANE] którego Rada w wyniku głosowania, 7 głosami za, postanowiła nie wyłączać z głosowania, ani z udziału w pracach nad tematami objętymi dzisiejszym porządkiem obrad.

Ad.4. [REDAKTOWANE], na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-7-2013 „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie, członek Rady [REDAKTOWANE].

Decyzją prowadzącego posiedzenie, dyskusję i głosowanie postanowiono przełożyć na później, z uwagi na telekonferencję z ekspertem w zakresie tematów objętych pkt 4, 5 i 6 porządku obrad, która zgodnie z planem odbędzie się po przedstawieniu tematu objętego 6 pkt porządku obrad.

Ad.5. [REDAKTOWANE], na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-6/2013 „Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie, członek Rady [REDAKTOWANE].

Ad.6. [REDAKTOWANE], na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-430-13-2011 „Elektrochemioterapia (ECT)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie, członek Rady [REDAKTOWANE].

W tym miejscu posiedzenia przeprowadzono telekonferencję, w zakresie tematów objętych pkt 4, 5 i 6 porządku obrad, z ekspertem – [REDAKTOWANE]

Następnie przeprowadzono dyskusję i głosowanie w zakresie tematów objętych 4, 5 i 6 pkt porządku obrad.

Rada przyjęła uchwały, będące jej stanowiskami:

- 1) „Octan abirateronu” we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel - w wyniku głosowania: 8 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik do protokołu,
- 2) „Octan abirateronu” we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami i nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie - w wyniku głosowania: 7 głosów za, 1 głos przeciw, która stanowi załącznik do protokołu,
- 3) „Elektrochemioterapia” - w wyniku głosowania: 8 głosów za, 0 głosów przeciw, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.7. [REDAKTOWANE], na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-440-1/2013 „Narodowy Program Wyrównywania Dostępności do Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD na lata 2013-2016”.

Następnie projekt opinii przedstawił, członek Rady [REDAKTOWANE].

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 8 głosami za, przy 0 głosów przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.8. [REDAKTOWANE], na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-DS-0430-03-2012 „ Hemodiafiltracja [HDF]”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie, członek Rady [REDAKTOWANE].

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem – [REDAKTOWANE]

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 5 głosami za, przy 3 głosach przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.9. [REDAKTOWANE], na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-441-187/2012 „Ośrodek Chorób Rzadkich Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie”.

Następnie projekt opinii przedstawił członek Rady [REDAKTOWANE].

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem – [REDAKTOWANE]

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, 7 głosami za, przy 1 głosie przeciw, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad.10. Prowadzący posiedzenie [REDAKTOWANE] zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:25.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

.....
[REDAKTOWANE]

LISTA OBECNOŚCI

Posiedzenie Rady Przejrzystości nr 12/2013 dnia 29 kwietnia 2013 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Podpis
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		
18.		
19.		
20.		

21.	
22.	
23.	
24.	
25.	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39.	



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 67/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.

w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetaxelu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie progu koszt-efektywności.

Uzasadnienie

Leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w II linii jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, obarczone jest jednak znaczną częstością występowania działań niepożądanych. Docelowym modelem finansowania tej technologii medycznej powinien być program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie pacjentów z określonym algorytmem monitorowania stanu pacjenta. Ze względu na wskaźnik efektywności kosztowej terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej, obejmującego podanie octanu abirateronu we wskazaniu leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego to złośliwy nowotwór wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W Polsce plasuje się on na 2. miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe i stanowi 12,7% wszystkich nowotworów.



Opis ocenianego świadczenia

Octan abirateronu (preparat Zytiga 250 mg tabl.) jest zamieniany in vivo w abirateron, inhibitor biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17, który jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. Leczenie produktem leczniczym zawierającym octan abirateronu zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowane z agonistami LHRH (ang. *Luteinizing hormone – realizing hormone*) lub orchidektomią.

Alternatywne świadczenia

Jako alternatywne świadczenia dla octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, wskazuje się: objawowe postępowanie paliatywne, docetaksel – powtórna terapia w skojarzeniu ze steroidami, kabazytaksel w skojarzeniu ze steroidami oraz mitoksantron w skojarzeniu ze steroidami.

Skuteczność kliniczna

Ocenę efektywności klinicznej octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel oparto na ocenionej w AOTM analizie klinicznej (AKL) przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, a także przeprowadzonych w AOTM dwóch aktualizujących wyszukiwaniach.

Do niniejszej oceny włączono 7 opracowań wtórnych: Agarwal 2012, Cersosimo 2012, Nandha 2012, Beltran 2011, Sonpavde 2011, Pagliarulo 2012 (przeglądy systematyczne) oraz Connock 2011 (raport przygotowany na potrzeby brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej NHS) dotyczące stosowania octanu abirateronu u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację. W AKL podmiotu odpowiedzialnego uwzględniono także badania pierwotne, tj.: COU-AA-301 (1 RCT) oceniające abirateron w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z prednizonem, a w celu wykonania porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) pomiędzy abirateronem a kabazytaksem, a również badania: TROPIC (1 RCT) oceniające kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem, Berry 2002, Tannock 1996, CALGB 9182 (3 RCT) oceniające mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu z samymi kortykosteroidami. Ponadto włączono badania: Danila 2010 i Efstathiou 2012 (badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej).

W związku z faktem, iż przeglądy systematyczne oparto głównie na danych z badania RCT COU-AA-301 (III fazy), ich wyniki i wnioski są zgodne ze sobą oraz z wnioskami autorów AKL podmiotu odpowiedzialnego.

W badaniu COU-AA-301 w trakcie obserwacji zarówno dla okresu 12,8 miesiący, jak i 20,2 miesiący (mediana) wykazano, że zastosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem istotnie statystycznie wydłuża medianę: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby (potwierdzonej radiologicznie), czasu do wystąpienia: progresji PSA (swoisty antygen sterczowy), pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym, progresji nasilenia bólu, progresji wpływu bólu na codzienną aktywność, czasu trwania paliacji (rozumianej jako zmniejszenie intensywności objawów) objawów bólowych oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia: odpowiedzi PSA (ogólnej i potwierdzonej w kolejnym pomiarze), odpowiedzi obiektywnej (wg RECIST: ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* – kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych), odpowiedzi w ocenie objawów bólowych (paliacji objawów bólowych i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność, a także skraca medianę czasu do wystąpienia: paliacji nasilenia bólu i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność. Dodatkowo w dłuższym okresie obserwacji (mediana 20,2 miesiąca) wykazano, że oceniana interwencja w porównaniu z kontrolą znamienne statystycznie zmniejsza medianę do wystąpienia poprawy w nasileniu zmęczenia i wydłuża medianę do wystąpienia progresji nasilenia zmęczenia i progresji

wpływu zmęczenia na codzienną aktywność. Pomiędzy ww. grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic czasu do poprawy we wpływie zmęczenia na codzienną aktywność.

Wyniki porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) wykazały brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy abirateronem a kabazytakselem odnośnie do przeżycia całkowitego. Należy mieć na uwadze, że 3 badania włączone do niniejszego porównania (Berry 2002, Tannock 1996, CALGB 9182) obejmowały populację, która nie do końca odpowiadała kryteriom ocenianego wskazania, ponieważ pacjenci nie przyjmowali wcześniej terapii docetakselem; ponadto charakteryzowały się niską jakością (1-2/5 punktów wg Jadad).

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu COU-AA-301 w medianie obserwacji 12,8 miesięcy stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z placebo z prednizonem wiązało się ze znamienne statystycznie większą częstością występowania: zdarzeń niepożądanych związanych z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów ogółem, zatrzymania płynów i obrzęków w organizmie ogółem, hipokaliemii ogółem i 3 stopnia toksyczności, zakażeń dróg moczowych ogółem i 3 stopnia toksyczności, zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej 3 lub 4 stopnia toksyczności, redukcji dawki leków ogółem i redukcji dawki leków z powodu zdarzeń niepożądanych lub toksyczności, a także mniejszą częstością występowania: bólu ogółem, bólu pleców 3 stopnia toksyczności i bólu w kończynach 3 stopnia toksyczności.

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnie statystycznych różnic w zakresie: zgonów (w okresie 30 dni po podaniu ostatniej dawki leków, w wyniku zdarzeń niepożądanych lub z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z sercem), zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, a także zdarzeń występujących ogółem, w 3 i 4 stopniu toksyczności, tj.: zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu kości, duszności, astenii, niedokrwistości, trombocytopenii, zaburzeń czynności wątroby, zaburzeń pracy serca, ogółem i w 3 stopniu toksyczności: zaparcie, biegunki, bólów brzucha, zapalenia stawów, hematurii, gorączki, neutropenii, nadciśnienia tętniczego, ogółem i w 4 stopniu toksyczności: bólu pleców, bólu w kończynach, w 4 stopniu toksyczności: zwiększenia aktywności aminotransferaz, hipokaliemii, w 3 i 4 stopniu toksyczności: bólu, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zatrzymania płynów i obrzęków, leukopenii, w 1 i 2 stopniu toksyczności: tachykardii, w ≤ 3 stopniu toksyczności: migotania przedsionków, a także ucisku rdzenia kręgowego, redukcji dawki leków z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji i wznowienia wyjściowego dawkowania po wcześniejszej redukcji dawek leków.

W medianie obserwacji 20,2 miesiąca stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z placebo z prednizonem wiązało się ze znamienne statystycznie większą częstością występowania: zapalenia stawów ogółem, biegunki ogółem, zakażeń dróg moczowych ogółem, zatrzymania płynów i obrzęków ogółem, hipokaliemii ogółem i 3 stopnia toksyczności i zaburzeń serca 3 stopnia toksyczności, a także mniejszą częstością występowania: zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnie statystycznych różnic odnośnie do: zgonów (w wyniku zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z sercem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem), zdarzeń niepożądanych ogółem, w 3 i 4 stopniu toksyczności, tj.: zmęczenia, bólu pleców, bólu kości, bólu, bólu w kończynach, nudności, wymiotów, duszności, astenii, niedokrwistości, trombocytopenii, zaburzeń czynności wątroby, ogółem i w 3 stopniu toksyczności: zaparcie, bólu brzucha, hematurii, gorączki, neutropenii, nadciśnienia, ogółem i w 4 stopniu toksyczności: gorączki neutropenicznej, zaburzeń serca, w 3 stopniu toksyczności: zapalenia stawów, w 4 stopniu toksyczności: hipokaliemii, w 3 i 4 stopniu toksyczności: biegunki, zakażenia dróg moczowych, zatrzymania płynów i obrzęków oraz redukcji dawki leków z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji.

W badaniach obserwacyjnych po podaniu octanu abirateronu+prednizon raportowano występowanie działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym (nudności, biegunki, zaparcia, wymioty), zaburzeniami wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej) oraz hipokaliemię, obrzęk obwodowy, nadciśnienie tętnicze, duszności, zmęczenie, ucisk rdzenia kręgowego w 1 i/lub 2 stopniu toksyczności oraz zmęczenie, hiperglikemię, hipokaliemię, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, nadciśnienie tętnicze w 3 stopniu toksyczności.

Bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) wg ChPL Zytiga były: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze i infekcje dróg moczowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Zytiga (abirateron) stosowanego w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami po niepowodzeniu uprzedniej chemioterapii docetakselem, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej w 10-letnim horyzoncie czasowym. Wykonano analizę użyteczności kosztów oraz dodatkowo analizę efektywności kosztów. Interwencją, do której porównywano lek Zytiga, było BSC (najlepsze leczenie wspomagające).

Koszty dodatkowego roku życia z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej są bardzo zbliżone, co wynika z bardzo niewielkiego udziału wydatków pacjenta w łącznych kosztach leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.

Cena zbytu netto produktu leczniczego Zytiga (120 tabletek \times 250 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY przy zastosowaniu abirateronu jako terapii dodanej do BSC jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (105 801 zł/QALY), wynosi: dla wariantu z perspektywy NFZ:

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet płatnika była ocena przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. Scenariusz istniejący zakładał finansowanie octanu abirateronu w ramach chemioterapii niestandardowej, natomiast scenariusz nowy zakładał jego usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych (brak finansowania ze środków publicznych).

Na podstawie opinii ekspertów oszacowano liczebność populacji docelowej na 775 osób w 2013 r. oraz [] w roku 2014. Prognozowana liczba leczonych octanem abirateronu w scenariuszu istniejącym wyniosła [] w 2013 i [] w 2014 roku. W scenariuszu nowym założono, iż przejęcie udziałów octanu abirateronu przez dotychczas stosowane w rozważanym wskazaniu metody leczenia nastąpi w proporcjach odpowiadających obecnemu podziałowi rynku.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Odnaleziono jedną rekomendację wydaną przez Polską Unię Onkologii w 2011 r. W odnalezionej rekomendacji octan abirateronu zalecany jest jako jedna z opcji leczenia w przedmiotowym wskazaniu, wskazuje się na pozytywne efekty dotyczące czasu przeżycia oraz jakości życia.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanego leku (francuską, amerykańską oraz europejską). Każda z nich rekomenduje abirateron jako opcję w terapii w przedmiotowym wskazaniu. Prescrire (Francja) podkreśla przy tym konieczność utrzymywania stałej i dokładnej kontroli nad pacjentem w celu monitorowania skutków niepożądanych terapii. Aby je zredukować, zalecane jest skojarzenie abirateronu z prednizolonem.

Odnaleziono cztery rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych substancji czynnej octan abirateronu w przedmiotowym wskazaniu (australijską i 3 brytyjskie). Wszystkie organizacje rekomendują refundację wnioskowanego leku ze środków publicznych w drugiej linii leczenia. Decyzja jest uzasadniana wysoką skutecznością połączoną z istotnym wzrostem jakości życia chorego (dogodny sposób podania oraz minimalizacja zdarzeń niepożądanych).

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu Agencji Oceny Technologii Medycznej ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-7-2013, „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”, Warszawa, kwiecień 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 29.04.2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 68/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.

w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: „Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia "Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie".

Uzasadnienie

Omawiana technologia nie ma jeszcze udokumentowanej w pełni skuteczności klinicznej w tym wskazaniu. Terapia obciążona jest znaczną toksycznością której nie równoważą potencjalnie możliwe do uzyskania korzyści zdrowotne. Koszt terapii wielokrotnie przekracza przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej.

Przedmiot wniosku

Przedmiot zlecenia Ministra Zdrowia dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej, obejmującego podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego to złośliwy nowotwór wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W Polsce plasuje się on na 2. miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe i stanowi 12,7% wszystkich nowotworów.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Octan abirateronu (preparat Zytiga 250 mg, tabletki) jest zamieniany in vivo w abirateron (inhibitor biosyntezy androgenów), który wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -



hydroksylazy i C17,20-liazy), który jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA (dehydroepiandrosteron) i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 α -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach.

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenie androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego, Zytiga zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).

Alternatywne technologie medyczne

W polskich wytycznych nie określono postępowania w przedmiotowym wskazaniu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych, materiałach EMA (Europejska Agencja Leków), MZ i URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) oraz stanowiskach eksperckich, alternatywnymi świadczeniami dla octanu abirateronu w ocenianym wskazaniu mogą być: obserwacja oraz manipulacje hormonalne, ew. ketokonazol.

Do manipulacji hormonalnych stosuje się antyandrogeny: niesteroidowe (bikalutamid, flutamid, nilutamid) oraz steroidowe (octan cyproteronu) [NCCN 2013, PUO 2011]. Aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się produkty lecznicze zawierające następujące substancje czynne: flutamidum (we wskazaniu: nowotwory złośliwe – bezpłatny dla pacjenta), bicalutamidum (w chemioterapii we wskazaniu: nowotwory złośliwe gruczołu krokowego wg C61 wg ICD-10 – bezpłatny dla pacjenta), cyproteronum (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: m.in. u mężczyzn w leczeniu antyandrogenowym w przypadku nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego – z 30% odpłatnością dla pacjenta).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego w AOTM włączono 5 opracowań wtórnych (Agarwal 2012, Cersosimo 2012, Nandha 2012, Beltran 2011 i Sonpavde 2011) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne (COU-AA-302). Dodatkowo w analizie bezpieczeństwa wykorzystano 5 badań o niższej jakości (Attard 2012, Efsthathiou 2011, Ryan 2011, Ryan 2010, Attard 2009, Attard 2008).

Wyniki opracowań wtórnych oparto głównie na danych z badań o niskiej jakości, tylko w jednym z nich (Cersosimo 2012) podano wyniki z badania COU-AA-302.

W badaniu COU-AA-302 (Ryan 2013 – II analiza okresowa) w grupie pacjentów leczonych abirateronem z prednizonem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo z prednizonem wykazano istotny statystycznie spadek ryzyka: przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby, zastosowania opiatów w związku z bólem nowotworowym, rozpoczęcia chemioterapii, pogorszenia stopnia sprawności (wg ECOG), progresji PSA i pogorszenia stanu funkcjonowania (FACT-P). Ponadto w grupie przyjmującej octan abirateronu z prednizonem w porównaniu z grupą placebo z prednizonem wykazano znamienne statystycznie wzrost prawdopodobieństwa odpowiedzi PSA, odpowiedzi obiektywnej (wg RECIST) oraz spadek prawdopodobieństwa progresji choroby (wg RECIST). Wykazano także pozytywny trend w stosunku do wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie ocenianej interwencji (nie osiągnięto mediany, brak ostatecznych danych) w porównaniu z kontrolą. Pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wzrostu bólu oraz prawdopodobieństwa wystąpienia stabilnej choroby (wg RECIST).

W grupie octanu abirateronu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem wykazano znamienne statystycznie zwiększenie ryzyka: jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, nadciśnienia we wszystkich stopniach nasilenia, wzrostu ALT we wszystkich stopniach toksyczności i w 3-4 stopniu oraz wzrostu AST we wszystkich stopniach toksyczności i w 3-4 stopniu, a także istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka występowania skurczy mięśni. Pomiędzy grupami terapeutycznymi nie wykazano

różnic znamienne statystycznych odnośnie do: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia toksyczności, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych 1-4 stopnia toksyczności, tj.: zmęczenia, bólów pleców, bólów stawów, nudności, zaparć, uderzeń gorąca, biegunki, bólów kości, bólów mięśni, kaszlu oraz zdarzeń niepożądanych zarówno w 1-4 stopniu toksyczności, jak i w 3-4 stopniu toksyczności: zatrzymania płynów lub obrzęków, hipokaliemii, zaburzeń serca, migotania serca, a także nadciśnienia w 3-4 stopniu toksyczności.

Należy mieć na uwadze, że powyższe dane pochodzą z II analizy okresowej (gdym wystąpiło 43% zgonów), a zakończenie zbierania ostatecznych danych przewidziano na luty 2014 r. (gdym wystąpi 773 zdarzeń, czyli 100% zgonów).

W badaniach o niższej jakości po podaniu octanu abirateronu z prednizonem lub samego octanu abirateronu obserwowano najczęściej zdarzenia niepożądane związane z nadmiarem mineralokortykoidów: hipokaliemię (21-88%), nadciśnienie (18-40%), zastój płynów (5-31%), a także zmęczenie (46-67%), różnego rodzaju bóle (9,5-33%), uderzenia gorąca (9,5-30%) i zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym (12%-33%). W ChPL Zytiga do najczęstszych działań niepożądanych, oprócz tych związanych z nadmiarem mineralokortykoidów, zaliczono infekcje dróg moczowych.

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W związku z faktem, że nie otrzymano danych z NFZ, nie przeprowadzono analizy wpływu na budżet.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwie wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanego leku (europejską i amerykańską). Według European Association of Urology (EAU 2013) octan abirateronu jest ważną opcją w II linii ratunkowej terapii hormonalnej w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z przerzutami. Niemniej jednak, EAU zwraca uwagę, iż nie ma jeszcze ostatecznych wyników dotyczących przeżycia całkowitego. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA, 2013 zaleca abirateron w przedmiotowym wskazaniu oraz wskazuje, iż może być rozważony do stosowania u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, przed podaniem docetakselu, bez objawów lub z małymi objawami jako jedna z opcji dodawana do wtórnej terapii hormonalnej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących ocenianej technologii medycznej. Przeszukano strony internetowe: PBAC, PTAC, CADTH, MHLTC, NICE, HAS, SMC.

Na stronie NICE w dniu 21.02.2013 r. poinformowano o zawieszeniu procesu oceny octanu abirateronu (z prednizolonem) w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami, wcześniej nie leczonych chemioterapią, z powodu niemożliwości złożenia przez podmiot odpowiedzialny dokumentów pozwalających na dokonanie oceny. Wytwórca poinformował, dołoży wszelkich starań, aby złożyć potrzebne, zaktualizowane materiały do końca 2013 r.

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



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-431-6/2013 , "Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie", kwiecień 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 29.04.2013r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 69/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
„Elektrochemioterapia (ECT)” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Elektrochemioterapia (ECT)” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalne, pod warunkiem finansowania wyłącznie we wskazaniach, w których zadowalająco udokumentowano jego skuteczność, takich jak: przerzuty lub wznowa czerniaka skóry oraz przerzuty do skóry lub nieresekcyjna wznowa raka piersi.

Uzasadnienie

Elektrochemioterapia jest metodą o udokumentowanej skuteczności w paliatywnym leczeniu chorych z przerzutami lub wznową czerniaka skóry oraz przerzutami do skóry lub nieresekcyjną wznową raka piersi. Zdaniem Rady, finansowanie ECT u chorych z rakiem podstawnokomórkowym skóry i u chorych z nowotworami regionu głowy i szyi nie jest uzasadnione, gdyż w tej grupie chorych stosowane mogą być inne metody terapeutyczne, a skuteczność ECT jest słabo udokumentowana. Celowość finansowania ECT w paliatywnym leczeniu innych nowotworów złośliwych umiejscowionych w skórze lub przedziale podskórnym oraz w paliatywnej eradykacji przerzutów różnych nowotworów do skóry i tkanki podskórnej również budzi wątpliwości ze względu na dostępność innych skutecznych metod terapeutycznych (paliatywna resekcja, radioterapia, brachyterapia, krioterapia, elektrokoagulacja).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania na podstawie art. 31c Ustawy o świadczeniach rekomendacji dla świadczenia opieki zdrowotnej „Elektrochemioterapia (ECT)” w sprawie jego zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego w zakresie „leczenie szpitalne”.

Zgodnie z kartą problemu zdrowotnego zabieg przeznaczony jest dla pacjentów z:

- przerzutami lub wznową czerniaka skóry (MM),
- przerzutami lub wznową raka piersi (BC),
- nowotworami głowy i szyi (H&N).

ECT jest metodą zarezerwowaną dla przypadków nieoperacyjnych i zaawansowanych nowotworów umiejscowionych w skórze lub przedziale podskórnym.

Obecnie procedura „Elektrochemioterapia (ECT)” nie jest finansowana ze środków publicznych i nie posiada własnego kodu ICD-9 charakteryzującego świadczenie i umożliwiającego świadczeniobiorcom



otrzymanie leczenia paliatywnego w przypadku wybranych nowotworów. Technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

Problem zdrowotny

Problem zdrowotny obejmuje 3 populacje pacjentów: z rakiem piersi, nowotworami głowy i szyi oraz czerniakiem, u których wystąpiła wznowa lub przerzuty do tkanki podskórnej i skóry.

W Polsce czerniaki (ICD-10 C43) występują niezbyt często, są jednak nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. Na podstawie danych Centrum Onkologii w Warszawie w 2010 roku w Polsce na czerniaka złośliwego skóry zachorowało 1 195 mężczyzn i 1 350 kobiet (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił odpowiednio 4,3 i 4,4/100 000). W tym samym roku z powodu czerniaka złośliwego skóry zmarło 614 mężczyzn i 530 kobiet (współczynnik standaryzowany wynosił odpowiednio 2,3 i 1,3/100 000).

Szerzenie się czerniaka odbywa się w podobny sposób, jak w przypadku wielu innych nowotworów złośliwych, poprzez bezpośrednie naciekanie sąsiadujących tkanek i przez przerzuty drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Czerniak może się również szerzyć w sposoby typowe tylko dla niego, dając guzki satelitarne lub guzki przerzutowe powstające przy udziale naczyń chłonnych drenujących okolice ogniska pierwotnego (metastasis in transit).

Wykazano, że najistotniejszymi i niezależnymi czynnikami rokowniczymi dla przeżyć odległych są: grubość zmiany według Breslowa i owrzodzenie. Przy grubości ogniska pierwotnego czerniaka wg Breslowa wynoszącej < 1,5 mm odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 92,5%, przy grubości w zakresie od 1,5 do 3,49 mm – 72,6%, natomiast przy grubości powyżej 3,49 mm - 48%. Nieco inaczej przedstawiała się sytuacja w czerniakach skóry cienkich [< 1 mm (T1)]. W tej grupie poziom naciekania według Clarka stanowi niezależny i silny czynnik rokowniczy.

Na podstawie innej analizy wykazano, iż najistotniejsze są 3 czynniki rokownicze: 1) liczba zajętych węzłów chłonnych, 2) grubość ogniska pierwotnego, 3) obecność lub brak owrzodzenia ogniska pierwotnego. Najsilniejszym czynnikiem rokowniczym w tej grupie była liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych. Liczba przeżyć bardzo wyraźnie zmniejszała się ze wzrostem liczby zajętych węzłów chłonnych. Wznowa miejscowa czerniaka źle rokuje i zazwyczaj poprzedza wystąpienie przerzutów odległych. Chorzy z miejscowymi wznowami czerniaka skóry przeżywają przeciętnie 3 lata, a tylko 20% z nich ma szansę na przeżycie 10 lat.

Pojęcie „nowotwory nabłonkowe głowy i szyi” obejmuje raki zlokalizowane w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa). Nowotwory te, zależnie od umiejscowienia, różnią się naturalnym przebiegiem klinicznym i rokowaniem, jednak łączą je podobne problemy diagnostyczne i terapeutyczne.

Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi (rozpoznanie oznaczone w ICD-10 symbolem C00–C14 i C30–C32) stanowią około 4,5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych, w tym 7,2% wśród mężczyzn i 1,8% wśród kobiet. W 2006 roku w Polsce zanotowano 5 732 zachorowań i 3 857 zgonów z powodu tych nowotworów. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie za 2008 r. liczba zachorowań na nowotwory złośliwe głowy i szyi (wg ICD-10) wyniosła 4 732 wśród mężczyzn i 1 314 wśród kobiet, a liczba zgonów: 3 160 u mężczyzn i 777 u kobiet.

Stopień zróżnicowania raka wpływa na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie. Raki wysoko i średnio zróżnicowane zwykle mają przebieg względnie wolny, szerzą się głównie miejscowo i tworzą przerzuty najczęściej do regionalnych węzłów chłonnych. Przerzuty odległe występują rzadko (10–20% wszystkich przypadków). Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym i wcześniej tworzą przerzuty do węzłów chłonnych. Znacznie częściej także towarzyszą im przerzuty odległe (do 40%). Charakterystyczną cechą raków nisko zróżnicowanych i niezróżnicowanych jest względnie wysoka promieniowrażliwość i chemiowrażliwość. W około 12% przypadków raka jamy ustnej, 16% raka krtani i 20% raka zatok przynosowych można oczekiwać wystąpienia przerzutów do skóry.

Rak piersi (rak sutka) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego i jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet oraz przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet w Polsce (ICD-10 C50).

Według Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2010 r., w Polsce na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 16 507 osób. W tym samym roku z powodu nowotworu złośliwego sutka zmarło 59 osób (wsp. standaryzowany 0,2).

Zgodnie z danymi literaturowymi częstość występowania przerzutów skórnych u chorych na raka piersi wynosi ok. 23,9% - 30%. Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko; w 2006 roku zanotowano 97 przypadków nowych zachorowań.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Elektrochemioterapia ECT polega na doguzowym podaniu cytostatyku w niskiej dawce przy wykorzystaniu zjawiska elektroporacji, tj. powstania w błonach komórkowych hydrofilowych przestrzeni, poprzez oddziaływanie na błonę komórkową polem elektromagnetycznym. Krótkie elektryczne impulsy o wysokim napięciu powodują dezorganizację lipidów i powstanie przestrzeni w błonie, którymi makrocząsteczki przenikają z przestrzeni międzykomórkowej do wnętrza komórek. Elektroporacja jest procesem odwracalnym. Sam proces przeprowadza się przy użyciu elektrod. W przypadku powierzchniowych guzów nowotworowych należy zastosować elektrody płaskie (typ I), a w przypadku guzów podskórnych (maksymalna głębokość 3 cm) stosuje się elektrody igłowe. Elektrody igłowe można zastosować również w leczeniu dużych guzów powierzchniowych o znacznej grubości.

Zastosowanie ECT ograniczone jest głównie do przypadków terapii paliatywnej powierzchniowych - skórnych i podskórnych nowotworów. Elektrochemioterapię można również zastosować, jako leczenie neoadjuwantowe w celu zmniejszenia objętości guza, co pozwala na łatwiejszą i mniej inwazyjną interwencję chirurgiczną.

W 2006 r. za wynikami badania ESOPE opublikowano standardy postępowania (protokół postępowania) przy przeprowadzaniu elektrochemioterapii z zastosowaniem urządzenia Cliniporator®; zawierają one m.in. zasady dotyczące ustalenia rodzaju cytostatyku, drogi podania oraz rodzaju znieczulenia.

Zgodnie z protokołem ESOPE, bleomycynę (BLM) podaje się dożylnie ($15\ 000\ \text{IU}/\text{m}^2$ w bolusie w ciągu 30-45 s) lub miejscowo do guza, w dawce zależnej od wielkości zmiany nowotworowej. Do podania miejscowego bleomycynę stosuje się w roztworze o stężeniu $1000\ \text{IU}/\text{ml}$; w dawce $1000\ \text{IU}/\text{cm}^3$ dla zmian mniejszych niż $0,5\ \text{cm}^3$; w dawce $500\ \text{IU}/\text{cm}^3$ dla zmian większych lub równych $0,5\ \text{cm}^3$ i mniejszych lub równych $1\ \text{cm}^3$ oraz w dawce $250\ \text{IU}/\text{cm}^3$ w przypadku zmian większych niż $1\ \text{cm}^3$.

Cisplatynę (CISP) w roztworze w stężeniu $2\ \text{mg}/\text{ml}$ stosuje wyłącznie miejscowo, ze względu na udowodnioną wyższą skuteczność tej drogi podania. W przypadku cisplatyny dawka również zależy od wielkości zmian nowotworowych. Guzki większe niż $1\ \text{cm}^3$ leczy się dawką $0,5\ \text{mg}/\text{cm}^3$ guza, guzki większe lub równe $0,5\ \text{cm}^3$ i mniejsze lub równe $1\ \text{cm}^3$ leczy się dawką $1\ \text{mg}/\text{cm}^3$ guza, a w przypadku zmian mniejszych niż $0,5\ \text{cm}^3$ stosuje się dawkę $2\ \text{mg}/\text{cm}^3$ guza.

W okresie od 8 do 28 minut po dożylnym podaniu bleomycyny należy zastosować elektroporację w obrębie ogniska nowotworu, w przypadku administracji miejscowej bleomycyny lub cisplatyny elektroporację należy rozpocząć natychmiast (w okresie 2 min) po podaniu leku.

Zabieg należy przeprowadzać w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym w celu złagodzenia bólu związanego z podaniem leku i stosowaniem impulsów elektrycznych.

Alternatywne technologie medyczne

Według rekomendacji klinicznych podstawową metodą leczenia zaawansowanego czerniaka, raka piersi oraz nowotworów głowy i szyi pozostaje interwencja chirurgiczna (jeśli można ją wykonać) przeprowadzona z negatywnym marginesem zdrowej tkanki.

W leczeniu czerniaka, jeżeli u pacjenta występuje określona liczba przerzutów, szczególnie zmian skórnych, które nie podlegają usunięciu chirurgicznemu, można zastosować lokalne iniekcje, ablację laserową, radioterapię. U pacjentów z licznymi, odległymi, ograniczonymi przerzutami opcją terapeutyczną jest regionalna chemioterapia w hipertermii perfuzyjnej lub infuzji. Alternatywą jest chemioterapia systemowa, szczególnie w przypadku nieskuteczności terapii regionalnej. Przerzuty nieoperacyjne można leczyć terapią systemową zawierającą: ipilimumab, vemurafenib (pacjenci z mutacją genu BRAF), wysokodawkową interleukinę-2 (IL-2), dakarbazynę, temozolomid, imatynib (guzy z mutacją c-KIT), paklitaksel w monoterapii lub z karboplatiną oraz biochemioterapię (zawierająca cisplatynę, winblatynę z/bez IL-2, interferon alfa).

W raku piersi leczenie wznowy miejscowej zależy od wcześniej przeprowadzonych terapii i może polegać na: całkowitej mastektomii z usunięciem węzłów chłonnych z radioterapią. W przypadku nowotworów hormonozależnych należy wdrożyć leczenie hormonalne (tamoksyfen lub inhibitory aromatazy). W przypadku nadekspresji/amplifikacji receptora HER-2, skojarzone leczenie z zastosowaniem leczenia anty-HER-2 (trastuzumab) z leczeniem hormonalnym przynosi korzystne efekty. Ze względu na wysokie ryzyko nawrotu miejscowego po leczeniu chirurgicznym, niezależnie od jego zakresu należy także zastosować uzupełniającą radioterapię. W przypadku zaawansowanej choroby stosuje się leczenie systemowe, przy czym zaleca się schematy wielolekowe z udziałem antracyklin. W przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą, którzy nie mogą być poddawani leczeniu antybiotykami antracyklinowymi (z powodu przeciwwskazań lub wcześniejszego stosowania antracyklin w terapii adiuwantowej lub leczenia przerzutów) powinno się stosować monoterapię docetakselem, winorelbiną lub kapecytabiną. Możliwa jest również terapia gemcytabiną w skojarzeniu paklitakselem.

Dla leczenia wznowy miejscowej nowotworów głowy i szyi w wybranych przypadkach rozważana jest powtórna radioterapia w monoterapii oraz brachyterapia. W wielu przypadkach ani chirurgia ratująca, ani powtórna radioterapia nie jest możliwa, a jedyną opcją pozostaje chemioterapia. Terapię z wyboru stanowi chemioterapia oparta na cisplatynie, a złoty standard stanowi schemat PF (cisplatyna + fluorouracyl). W monoterapii najwyższą aktywność wykazują cisplatyna (do 30% obiektywnych odpowiedzi), metotreksat (6–30%), ifosfamid (około 26%), bleomycyna (do 20%) oraz fluorouracyl (około 15%). Łączenie dwóch lub więcej leków nieco zwiększa skuteczność chemioterapii.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ECT w leczeniu nieresekcyjnych zmian nowotworowych głowy i szyi, wznów i przerzutów raka piersi oraz czerniaka umiejscowionych w skórze i tkance podskórnej.

Odnalezione przeglądy systematyczne wskazują, iż ECT jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu nieresekcyjnych, powierzchniowo rozsianych zmian nowotworowych. Należy mieć jednak na uwadze, iż uwzględnione dowody naukowe pochodzą głównie z nierandomizowanych badań klinicznych, a badania uwzględnione w przeglądzie mają pewne ograniczenia. Zidentyfikowano różnice w efektywności ECT ze względu na odmienne warunki leczenia, rodzaj nowotworu, rodzaj użytego leku lub drogę podania.

Dostępne badania pierwotne dotyczące stosowania ocenianej technologii świadczą o zadowalającym stopniu odpowiedzi klinicznej mierzonej na podstawie wartości odpowiedzi ogólnej i całkowitej, mając na uwadze stan kliniczny pacjentów z zaawansowanymi nowotworami skóry i tkanki podskórnej oraz wynikające z tego komplikacje.

W badaniach z grupą kontrolną mediana odsetka zmian z ogólną odpowiedzią na leczenie w grupie ECT i grupie kontrolnej (cytostatyk podany doustnie lub dożylnie) wynosiła odpowiednio 88,6% i 34,3%, zaś średnia ważona liczbą zmian poddanych terapii odpowiednio 86,7% i 24,1%. Natomiast mediana odsetka uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenia w grupie ECT vs grupa kontrolna (BLM lub CISP) wyniosła 73,1% i 6,7%, średnia ważona liczba zmian poddanych terapii odpowiednio 71,4% i 9,0%.

Analiza wyników badań w podgrupach odnośnie punktu końcowego odpowiedź ogólna na leczenie oraz odpowiedź całkowita wykazała:

- wyższy odsetek ogólnej oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania ECT w porównaniu z monoterapią niskimi dawkami BLM lub CISP;
- najwyższy odsetek zmian, w których uzyskano odpowiedź u pacjentów z MM wyniósł 90,9%. Najniższy odsetek zmian, które odpowiedziały na leczenie stwierdzono u pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym (SCC) (58,3%);
- odsetek zmian, u których uzyskano całkowitą odpowiedź w podgrupie pacjentów z MM wynosił 81,3%, a u pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym (BCC) 87,5%. Najniższy odsetek zmian, które odpowiedziały na leczenie zanotowano u pacjentów z SCC (26,4%);
- stosunkowo niski odsetek odpowiedzi całkowitej odnotowano u pacjentów z rakiem sutka, gdzie w przypadku 33% zmian na 12 poddanych ECT uzyskano odpowiedź całkowitą;
- w grupie kontrolnej nie uzyskano odpowiedzi całkowitej w żadnej z analizowanych podgrup z wyjątkiem pacjentów z czerniakiem, gdzie średni odsetek uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie ważony liczbą zmian wynosił 16,0%.

Natomiast w przeprowadzonej dodatkowo dla serii przypadków analizie w podgrupach ze względu na rodzaj nowotworu dla punktu końcowego odpowiedź ogólna na leczenie oraz odpowiedź całkowita wykazano 100% OR dla pacjentów z BCC. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie bliski 100% uzyskano również u pacjentów z mięsakiem Kaposiego (KS) (97%), natomiast najniższy wskaźnik odpowiedzi stwierdzono w grupie pacjentów z rakiem piersi (72%). W pozostałych analizowanych podgrupach (rak kolczystokomórkowy, nowotwory głowy i szyi, czerniak) średni odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ważony liczbą pacjentów był zbliżony i wahał się w granicach od 82% do 86%. Podobnie w przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie najwyższy odsetek stwierdzono w podgrupie pacjentów z BCC (96,7%), a najniższy u pacjentów z BC (43%). W pozostałych analizowanych podgrupach (KS, SCC, H&N, MM) średni wskaźnik całkowitej odpowiedzi ważony liczbą pacjentów był zbliżony i wynosił od 54% do 67%. Dla zmian poddanych ECT najwyższy odsetek zmian z odpowiedzią ogólną OR obserwowano w podgrupie pacjentów z BCC (100%). W pozostałych uwzględnionych podgrupach (BC, SCC, H&N, MM) średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie ważony liczbą zmian był zbliżony i wynosił od 76% do 91%. Dla analizy zmian ze względu na rodzaj nowotworu najwyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie zaobserwowano w podgrupie pacjentów z BCC (76,1%). W pozostałych analizowanych podgrupach (BC, KS, SCC, H&N, MM) średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie ważony liczbą zmian był zbliżony i wynosił od 46% do 65%.

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie bezpieczeństwa odsetek zgonów był wyższy w przypadku badań o dłuższym okresie obserwacji oraz zależał od stopnia zaawansowania choroby nowotworowej u pacjentów włączonych do poszczególnych badań. Żaden ze zgonów nie został oceniony jako mający związek z ECT. W opisanych badaniach obserwowano komplikacje związane z elektrochemioterapią, tj. obrzęk lub rumień w miejscu leczenia (48,2%), zaburzenia rytmu serca (4,8%), oraz najczęściej raportowane efekty niepożądane - skurcze mięśni w trakcie elektroporacji (81,5 %). Pojawiały się również bóle miejscowe w trakcie zabiegu (79%) oraz bóle miejscowe po zabiegu, ból i/lub zmęczenie mięśni oraz dyskomfort. Pozostałe działania niepożądane obserwowane w trakcie badań obejmowały: krwawienie, owrzodzenie, infekcje, dreszcze, gorączka, pieczenie skóry oraz dyskomfort.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej było oszacowanie kosztów procedury finansowania ECT przez płatnika publicznego z zastosowaniem technologii Cliniporator® z brakiem leczenia (naturalny przebieg choroby) pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych w leczeniu nowotworów umiejscowionych w skórze i tkance podskórnej u dorosłych.

Przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji i kosztów-użyteczności przy uwzględnieniu kosztów ponoszonych przez płatnika związanych z ocenianą technologią medyczną, kosztów monitorowania

leczenia oraz kosztów opieki paliatywnej. We wszystkich analizowanych wariantach głównym składnikiem ponoszonych wydatków na ECT jest koszt zabiegu.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim i dożywotnim horyzoncie czasowym dla następujących subpopulacji pacjentów:

- przerzuty lub wznowy u pacjentów z czerniakiem skóry,
- wznowy lub przerzuty u pacjentek z rakiem piersi,
- nowotwory głowy i szyi.

W przypadku chorych na czerniaka skóry w 2-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt terapii ECT wynosi 11,5 tys. zł. Wydatek płatnika związany z brakiem terapii (uwzględniającym jedynie koszt wizyt w poradni medycyny paliatywnej) wynosi 311 zł. W przyjętym horyzoncie czasowym za uzyskanie 1 QALY współczynnik ICUR wynosi 11 622,39 zł.

W dożywotnim horyzoncie czasowym, średni koszt terapii ECT wynosi 12 tys. zł. Koszt płatnika związany z brakiem terapii wynosi 800 zł. Współczynnik ICUR oszacowano na 4 046 zł za 1 QALY.

W 2-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt ECT pacjentów z rakiem piersi wynosi 11,7 tys. zł. Koszt płatnika związany z brakiem terapii (uwzględniającym jedynie koszt wizyt w poradni medycyny paliatywnej) wynosi 318 zł. Współczynnik ICUR wynosi 20 750,10 zł za uzyskanie 1 QALY.

W dożywotnim horyzoncie czasowym, średni koszt terapii ECT wynosi 12,2 tys. zł. Koszt płatnika związany z brakiem terapii wynosi 978,9 zł. W przypadku przyjętego horyzontu czasowego współczynnik ICUR wynosi 5 742,04 zł za uzyskanie 1 QALY.

Dla nowotworów głowy i szyi, w 2-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt terapii ECT wynosi 11,5 tys. zł. Koszt płatnika związany z brakiem terapii (uwzględniającym jedynie koszt wizyt w poradni medycyny paliatywnej) wynosi 262,06 zł. W przyjętym horyzoncie czasowym wyliczono, że współczynnik ICUR wynosi 15 741,78 zł za uzyskanie 1 QALY.

W dożywotnim horyzoncie czasowym, średni koszt terapii ECT wynosi 11,6 tys. zł. Koszt płatnika związany z brakiem terapii (uwzględniającym jedynie koszt wizyt w poradni medycyny paliatywnej) wynosi 345 zł. W dożywotnim horyzoncie czasowym wyliczono, że współczynnik ICUR wynosi 11 561,12 zł za uzyskanie 1 QALY.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego, związanych z terapią nowotworów umiejscowionych w skórze i tkance podskórnej u dorosłych w przypadku decyzji o finansowaniu elektrochemioterapii (ECT). Koszty oszacowano w 3-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2013-2015.

W przypadku utrzymania aktualnego stanu, wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem pacjentów z nieresekcyjnym czerniakiem, rakiem piersi i nowotworem głowy i szyi w dowolnym stopniu zaawansowania wynosić będą ponad 58 tys. zł w II półroczu 2013 r. i prawie 129 tys. zł w roku 2015, przy założeniu, że pacjenci będą leczeni paliatywnie w poradni medycyny paliatywnej, odbywając średnio 4 wizyty rocznie.

Analiza scenariusza nowego, w którym liczba pacjentów ze wskazaniem do ECT została określona na podstawie liczby ośrodków wyposażonych w urządzenie do elektrochemioterapii, wskazuje na wzrost wydatków płatnika związanych z finansowaniem elektrochemioterapii. Wydatki płatnika publicznego w przypadku jednego ośrodka będą wynosić od ponad 600 tys. zł w II półroczu 2013 do około 1,2 mln zł w roku 2015. W przypadku 2 ośrodków wielkość docelowych wydatków płatnika na leczenie elektrochemioterapią kształtować się będzie na poziomie około 2,3 mln zł, natomiast w przypadku 3 ośrodków - około 3,35 mln zł. Wyniki te są zbliżone z szacunkami Ministra Zdrowia, który ocenił, iż koszt leczenia 100 pacjentów z zastosowaniem elektrochemioterapii wyniesie ok. 1,1 mln zł rocznie.

Prognozowany wzrost wydatków płatnika w stosunku do wydatków ponoszonych w scenariuszu aktualnym wyniesie od około 542,5 tys. zł w II półroczu 2013, do około 2,1 mln zł (1,04 mln zł – 3,2 mln zł) w roku 2015.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

W wyniku przeszukania źródeł informacji naukowej odnaleziono 6 rekomendacji odnoszących się do stosowania ECT. Odnalezione wytyczne zalecają ECT jako opcję terapeutyczną w przypadku lokalnie zaawansowanych, nieresekcyjnych czerniaków skóry, nowotworów głowy i szyi, wznowy i przerzutów raka piersi. Najbardziej aktualne rekomendacje NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) z marca 2013 r. odnoszą się pozytywnie do stosowania ECT u pacjentów ze wznową czerniaka w przypadku leczenia paliatywnego, łącznie z innymi podejściami terapeutycznymi. Natomiast inna wytyczna NICE z 2013 dotycząca BCC i SCC wskazuje, iż ECT powinna być przeprowadzana jedynie w określonych warunkach z odpowiednim doбором pacjentów. Ponieważ istnieją inne, standardowe metody leczenia BCC i SCC, ECT powinna być ograniczona do stosowania u pacjentów z trudnymi do leczenia lub niedostępnymi BCC i SCC. Wcześniejsze rekomendacje (AHTA 2008, Garbe 2010, BAD 2010) wymieniają ECT jako jedną z opcji terapeutycznych u pacjentów ze wznową umiejscowioną w skórze lub tkance podskórnej.

Elektrochemioterapia jest refundowana w następujących krajach Europy: Włochy, Niemcy, Wielka Brytania, Dania, Hiszpania, Portugalia i Słowenia.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

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



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych, nr AOTM-DS-430-13-2011, „Elektrochemioterapia (ECT)”, kwiecień 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 29.04.2013r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 123/2013 z dnia 29 kwietnia 2013r.
o projekcie programu „Narodowy Program Wyrównywania
Dostępności do Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-
Naczyniowego POLKARD na lata 2013-2016”

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu „Narodowy Program Wyrównywania Dostępności do Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD na lata 2013-2016”.

Uzasadnienie

Rada jest zdania, że zmniejszenie śmiertelności sercowo naczyniowej jest wiodącym zadaniem polityki zdrowotnej w Polsce. Wyrównywanie różnic w zaopatrzeniu w sprzęt diagnostyczny jest również bardzo pożądane. Nie można jednak stwierdzić, że wszystkie przedstawione w propozycji projekty prowadzą do tego celu, przy czym można już stwierdzić, że zadaniom takim nie odpowiadają objęte programem takie działania jak: epidemiologia owrzodzenia żylnego kończyn oraz badania przesiewowe niedokrwienia kończyn dolnych. Ponadto każdy z cząstkowych projektów powinien być przedmiotem odrębnej analizy HTA. Dotyczy to szczególnie takich technologii jak hybrydowe sale operacyjne, które muszą mieć możliwość pełnego wykorzystania. Na obecnym etapie Rada mogłaby pozytywnie zaopiniować jedynie programy WOBASZ II i edukacji zdrowotnej młodzieży licealnej. Program badań przesiewowych w kierunku tętniaka aorty brzusznej jest potrzebny lecz jest na tyle złożony, że absolutnie wymaga oddzielnej oceny HTA przez AOTM.

Przedmiot opinii

Przedmiotem niniejszej opinii jest projekt programu zdrowotnego, mający na celu wsparcie podmiotów wykonujących działalność leczniczą poprzez działania na rzecz wyrównywania dysproporcji (uwarunkowanych bazą sprzętową), w dostępie pacjentów do wysokospecjalistycznych świadczeń zdrowotnych m.in. w dziedzinie kardiologii, kardiochirurgii, neurologii, rehabilitacji neurologicznej, chirurgii naczyniowej. Program POLKARD składa się części poświęconej zakupowi specjalistycznego sprzętu (68% przeznaczanego budżetu), a także z następujących projektów epidemiologiczno – profilaktycznych:

- WOBASZ II oraz monitorowanie umieralności przedwczesnej i ogólnej oraz hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia;
- program badań przesiewowych w kierunku tętniaka aorty brzusznej;
- projekt badań epidemiologicznych dotyczących przewlekłego, miażdżycowego niedokrwienia kończyn dolnych;
- epidemiologia żylnego owrzodzenia goleni;



- program edukacji młodzieży licealnej w zakresie zarządzania zdrowiem – SYNDROM: Kompleksowy, modelowy program strukturalnej interwencji ukierunkowany na prewencję pierwotną chorób układu krążenia rozwijających się na podłożu miażdżycy tętnic dla średniej wielkości gminy pozawielkomiejskiej.

Program adresowany jest do ogółu społeczeństwa z problemami sercowo-naczyniowymi. Na pięcioletni (2013–2016) okres realizacji zaplanowano 62 676 201 zł, jednak szczegółowy budżet z podziałem na poszczególne części programu (bez szczegółowego kosztorysu) podano jedynie na rok 2013.

Problem zdrowotny

Choroby sercowo-naczyniowe obejmujące chorobę niedokrwienną serca, chorobę naczyniowo-mózgową, nadciśnienie tętnicze, chorobę naczyń obwodowych, chorobę reumatyczną serca, wrodzone wady serca, zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną, są jednym z zasadniczych problemów zdrowotnych współczesnego społeczeństwa. Stanowią najczęstszą przyczynę zgonów zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet, są główną przyczyną hospitalizacji i prowadzą do inwalidztwa. Badania epidemiologiczne i socjomedyczne pokazują, że ważną rolę w rozwoju chorób układu krążenia odgrywają niewłaściwe wzorce zachowań składające się na współczesny styl życia. Są to: niewłaściwe odżywianie się, mała aktywność ruchowa, palenie papierosów, picie alkoholu, stres.

Choroby żył obwodowych można podzielić na:

- zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych;
- przewlekłą niewydolność żylną.

Zakrzepowe zapalenie żył to proces zapalny żył umiejscowionych nad powięzią, któremu towarzyszy proces zakrzepowy o zróżnicowanym nasileniu. Najczęściej rozwija się w obrębie żyłaków, dużo rzadziej w żyłach nie zmienionych żyłakowo. Zakrzepowe zapalenie żył dzieli się na:

- zapalenie żyłaków stanowiące 90% przypadków zapalenia żył powierzchownych. Może być samoistne lub wywołane przez inne czynniki jak: podróż, ciąża, wysoka temperatura. Zastój krwi żyłnej powoduje zakrzepicę, która wywołuje stan zapalny zwykle przechodzący do tkanek otaczających: skóry, nerwów i naczyń limfatycznych;
- jatrogenne zapalenie żył powierzchownych powstające w wyniku wprowadzenia do naczynia cewnika lub w wyniku podrażnienia lekami;
- samoistne zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, dotyczące zwykle żyły odstrażkowej lub odpiszczelowej, ale może rozwinąć się w każdym naczyniu żylnym;
- nawracające zapalenie żył powierzchownych, mogące być przyczyną nowotworów.

Choroba objawia się bólem, obrzękiem i zaczerwienieniem w obrębie naczyń zmienionych zapalnie. Wyraźnie wyczuwalne guzki świadczą o obecności zakrzepów w świetle naczyń. Choroba ustępuje po kilku dniach lub tygodniach.

Tętniakiem nazywa się poszerzenie tętnicy o co najmniej 50% w stosunku do wartości prawidłowej. Z praktycznego punktu widzenia tętniakiem aorty w odcinku podnerkowym określamy rozszerzenie aorty przewyższające 3 cm w wymiarze poprzecznym. Tętniak prawdziwy to rozszerzenie tętnicy (jego ściany zawierają wszystkie warstwy ściany naczyniowej), natomiast tętniak rzekomy powstaje w wyniku uszkodzenia naczynia, powodując początkowo jedynie wynacynienie krwi, wokół którego znajdują się okoliczne tkanki. Tętniaki aorty brzusznej w większości są tętniakami wrzecionowatymi, rzadziej workowatymi. Najprościej podzielić tętniaki na bezobjawowe i objawowe; wyodrębnić się również tętniaki zapalne, zakażone i rzekome.

- Tętniaki bezobjawowe i objawowe – wykrywane są zwykle przypadkowo podczas badania przedmiotowego lub przy okazji badań obrazowych. Niekiedy jednak już sam chory zwraca uwagę na tętnienie w jamie brzusznej. Przyczyną objawów jest często szybkie powiększanie się tętniaka: należą do nich ból w nadbrzuszu lub w okolicy lędźwiowej, uczucie pełności w nadbrzuszu lub (rzadko) wymioty, spowodowane uciskiem tętniaka na dwunastnicę. Pęknięcie tętniaka objawia się silnym bólem i często wstrząsem.

- Tętniaki zapalne – charakteryzują się znacznie grubsza od tętniaka niezapalnego ścianą, włóknieniem zaotrzewnowym i zrostami z otaczającymi narządami. Tętniaki zapalne pękają podobnie jak inne w miarę wzrostu średnicy. Podejrzewa się, że w ich powstawaniu bierze udział mechanizm immunologiczny. Tętniaki te stanowią około 5% wszystkich tętniaków aorty brzusznej w odcinku podnerkowym.
- Tętniaki zakażone – występują rzadko (<1% wszystkich tętniaków aorty brzusznej). Powodują go zmiany wsteczne ściany aorty będące wynikiem zakażenia, najczęściej *Salmonella sp.*, *Staphylococcus aureus*. Leczenie jest trudne i podobne do stosowanego w zakażeniach protez naczyniowych w tej lokalizacji.
- Tętniaki rzekome – powstają zwykle w miejscu uszkodzenia ściany aorty, np. podczas zabiegów kardiologicznych związanych z instrumentacją wewnątrznaczyniową lub w miejscu wcześniejszych zespołów naczyniowych.

Alternatywne świadczenia

Nie dotyczy.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

ZALECENIA DLA PLANUJĄCYCH INTERWENCJE Z ZAKRESU ANGIOLOGII:

Programy przesiewowe w kierunku wykrywania tętniaka aorty brzusznej i piersiowej dotyczą dokładnie określonego problemu zdrowotnego. Realizują priorytet zdrowotny „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu chorób naczyniowo-sercowych, w tym zawałów serca i udarów mózgu”.

Dopplerowskie badanie USG jest standardem w ocenie morfologii i hemodynamiki żył kończyn dolnych. Badanie USG umożliwia wykrycie perforacji ścian naczyń i rozpoczęcie leczenia żyłaków. Ma znaczący wpływ na dalsze leczenie ChSN (chorób sercowo-naczyniowych), kierowanie na leczenie chirurgiczne, skleroterapię i leczenie laserowe.

Zgodnie z zaleceniami *Society of Interventional Radiology, Cardiovascular Interventional Radiological Society of Europe, American College of Phlebology, and Canadian Interventional Radiology Association*, badanie USG duplex jest najważniejszym narzędziem do diagnozowania pacjentów z ChSN. Wykorzystuje wizualizację żylną w odcieniach szarości do oceny anatomii i drożności naczyń. Color-Doppler i Pulse-Doppler wykorzystuje się do badania w kierunku i prędkości przepływu krwi przez żyły i wykrywania refluku.

W wypadku diagnozowania niewydolności tętnic obwodowych *American College of Cardiology Foundation (ACCF)* i *American Heart Association (AHA)* zaleca określanie współczynnika ABI (wskaźnik kostkowo-ramienny) w spoczynku w celu zdiagnozowania u pacjentów PAD (miażdżycy kończyn dolnych) w wypadku 1 lub więcej następujących objawów: chromanie przestankowe, niegojące się rany, wiek powyżej 65 r.ż. lub powyżej 50 lat z paleniem lub cukrzycą w wywiadzie. Ocena współczynnika palec-ramię (toe-brachial index) jest rekomendowana do rozpoznania PAD u pacjentów z podejrzeniem miażdżycy, gdy ABI nie jest wiarygodne, zazwyczaj ze względu na wieloletnią cukrzycę lub zaawansowany wiek. Pomiary segmentowe ciśnienia są przydatne do oceny PAD kończyny dolnej i lokalizacji zmiany w kończynie, a także do zaplanowania terapii.

Wyniki pomiaru współczynnika ABI powinny być raportowane jako wyniki prawidłowe przy wartości powyżej 1,4, wartości normalne ok. 1,4-1,0, wartości graniczne 0,91-0,99 oraz nieprawidłowe poniżej 0,90.

Porównując wewnątrznaczyniową angiografię cyfrową (DSA) i angiografię przy użyciu tomografii komputerowej (CTA) w diagnozowaniu PAD w tętnicach kończyn dolnych wskazana jest CTA. Technika ta identyfikuje zaburzenia hemodynamiczne, jak i różnicę między miażdżycą w naczyniu z zablokowaniem powyżej 50% a zwężeniem.

US *Preventive Services Task Force (USPSTF)* odnalazło dowody, iż skrining polegający na pomiarze współczynnika kostka-ramię może wykrywać PAD u pacjentów bezobjawowych. Jednocześnie

skrining w kierunku PAD wśród dorosłych populacji generalnej nie przynosi korzyści lub korzyści są niewielkie, ponieważ występowanie PAD w tej grupie jest niskie oraz leczenie w stadium bezobjawowym, oprócz oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, nie przynosi efektów zdrowotnych.

USPSTF odnalazła dowody świadczące, iż badania przesiewowe u dorosłych bezobjawowych polegające na ocenie współczynnika kostka-ramię mogą doprowadzić do niewielkiej szkody w postaci wyników fałszywie dodatnich i niepotrzebnie wykonanej pracy. USPSTF uznaje, że szkody z prowadzenie skriningu w postaci pomiaru współczynnika kostka-ramię u pacjentów bezobjawowych przewyższają korzyści.

AHA do diagnostyki pacjentów z czynnikami ryzyka rekomenduje:

- pomiar ciśnienia na stopie;
- określenie współczynnika kostka-ramię;
- obrazowanie badaniem doppler i USG (duplex);
- angiografię z użyciem tomografii komputerowej (CTA);
- angiografię z użyciem rezonansu magnetycznego (MRA);
- angiografię.

Metaanaliza wykazuje, że najdokładniejszą metodą wykrywania zwężenia tętnic (w co najmniej 50%) lub ich zablokowania jest kontrastowa angiografia z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego. Z większości badań wynika, iż czułość i specyficzność metody wynosi ponad 90%. Angiografia rezonansu magnetycznego związana jest z największą liczbą działań niepożądanych, chociaż na ogół były łagodne. Najpoważniejsze działania niepożądane związane były z angiografią z użyciem kontrastu.

Zalecenia kliniczne co do diagnostyki i profilaktyki zwężenia tętnic szyjnych z roku 2012 opracowane przez światowe towarzystwa naukowo-medyczne sugerują, iż przeciwieństwie do pacjentów z objawami nieprawidłowego funkcjonowania naczyń mózgowych lub zwężenia tętnic szyjnych, u pacjentów bezobjawowych badanie duplex nie jest wskazane.

USPSTF nie rekomenduje skriningu w bezobjawowym zwężeniu tętnic szyjnych w populacji ogólnej dorosłych (stopień D rekomendacji: USPSTF nie zaleca stosowania, jest umiarkowana lub wysoka pewność, iż szkody przekraczają korzyści). Metoda USG duplex wiąże się z ryzykiem. U 1% osób poddanych zabiegowi angiografii występuje udar bez skutku śmiertelnego.

Występuje pewna nieścisłość w odnalezionych dowodach naukowych. Opinie ekspertów międzynarodowych wykazują, iż u pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnic szyjnych lub podejrzeniem zwężenia tętnic szyjnych jako badanie diagnostyczne zaleca się USG duplex (I klasa, poziom wiarygodności C).

Skrining w kierunku wykrywania tętniaka aorty brzusznej (AAA) nie jest zalecany w populacji generalnej. Przegląd *The Cochrane Collaboration* zaznacza, iż zauważono znaczną redukcję śmiertelności u mężczyzn w wieku 65-79 lat poddanych skriningowi ultrasonograficznemu. Wyniki nie są wystarczające, aby stwierdzić takie korzyści w grupie kobiet. Efektywność kosztowa może być akceptowalna, ale do jej potwierdzenia niezbędne są dodatkowe analizy.

Potwierdzono efektywność skriningu w populacji mężczyzn od 65 do 74 roku życia. Nie jest on szkodliwy dla samopoczucia pacjenta. Program skriningowy w profilaktyce tętniaka aorty brzusznej jest prowadzony w UK, podobne programy mają być zainicjowane w USA. *American College of Preventive Medicine* (ACPM) zaleca ultrasonografię, ponieważ jest bezpiecznym, nieinwazyjnym, wiarygodnym badaniem przesiewowym, stosowanym w wykrywaniu AAA. ACPM zgadza się z rekomendacjami USPSTF, które zalecają jednorazowe badanie przesiewowe mężczyzn w wieku 65-75 lat, którzy kiedykolwiek palili papierosy. Nie rekomenduje się rutynowego przesiewu wśród kobiet, ponieważ nie wykazano żadnych korzyści związanych ze zmniejszeniem śmiertelności lub liczby przypadków pękniętego tętniaka aorty brzusznej.

European Society for Vascular Surgery (ESVS) zaznacza, iż przesiew populacyjny u mężczyzn starszych niż 65 r.ż. w regionach, gdzie częstość występowania AAA wynosi 4% lub więcej, redukuje

śmiertelność związaną z tętniakiem o prawie połowę w ciągu 4 lat badań przesiewowych, głównie poprzez zmniejszanie występowania pęknięć tętniaka.

Przesiew populacyjny w kierunku wykrywania AAA u starszych kobiet nie redukuje występowania pęknięć tętniaków.

Przesiew populacyjny w kierunku AAA u kobiet starszych niż 65 r.ż. palących papierosy wymaga dalszych badań.

Wyniki badań dotyczące efektywności kosztowej planowanych interwencji odnoszą się głównie do wykrywania zwężenia tętnic szyjnych i tętniaka aorty brzusznej.

National Stroke Association ogłosiło iż masowy skrining w bezobjawowym zwężeniu tętnic szyjnych nie jest efektywny kosztowo. *The American Stroke Association/American Heart Association Stroke Council* doszli do wniosku, iż należy przeprowadzić selekcję pacjentów, ponieważ skrining w populacji ogólnej nie jest opłacalny.

W 2007 roku *Society of Neuroimaging* (ASN) przedstawiło kompleksowe rekomendacje oparte na dowodach naukowych dotyczące skriningu w populacji generalnej pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnic szyjnych.

Skrining w populacji generalnej nie jest kosztowo-efektywny, ale powinien być zalecany u pacjentów bezobjawowych w wieku powyżej 65 r.ż, z co najmniej trzema czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (nadciśnienie, choroba wieńcowa, palenie, hiperlipidemia).

Badania potwierdzają długoterminową efektywność kosztową skriningu z użyciem badania USG u mężczyzn powyżej 65 r.ż.

W analizowanych publikacjach wstępują sprzeczne dane co do efektywności kosztowej skriningu w kierunku wykrywania tętniaka aorty brzusznej. Badanie Ehlersa wykazuje, iż ultrasonografia aorty brzusznej nie jest efektywna kosztowo. Badanie Wilminka wykazuje brak kosztowej efektywności skriningu w kierunku wykrywania tętniak aorty brzusznej u mężczyzn powyżej 50 r.ż. Aby uratować jedno życie należy przebadać 1000 mężczyzn i prawidłowo zoperować 5 pacjentów. W związku z powyższym sugeruje się prowadzenie skriningu w innych jednostkach chorobowych u dorosłych. Niską efektywność kosztową potwierdza *Multicentre Aneurysm Screening Study Group*.

OGÓLNE ZALECENIA DOTYCZĄCE PROGRAMÓW ZDROWOTNYCH Z ZAKRESU PREWENCJI CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH:

- Cele jak np. zmniejszenie zachorowalności, liczby powikłań czy umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych, zmniejszenie kosztów leczenia CHSN i ich powikłań, są możliwe do zrealizowania jedynie przy wdrożeniu długoterminowych programów obserwacyjnych. Obserwacja długoterminowa z oceną wskaźników byłaby odpowiednim sposobem monitorowania skutków programu, np. ocena spadku śmiertelności i zachorowalności na choroby układu krążenia oraz cukrzycę po 3-5 latach.
- Programy profilaktyczne wymagają też dobrze skonstruowanego systemu monitorowania, który określi efektywność działań, jak również wskaże istotne błędy wymagające korekty w kolejnych edycjach programów profilaktycznych.
- Kampanie edukacyjno-profilaktyczne powinny być prowadzone z odpowiednim rozmachem i przy odpowiednio dużych nakładach finansowych, ponieważ tylko wtedy są skuteczne.

ZALECENIA DLA PLANUJĄCYCH INTERWENCJE ZWIĄZANE Z PROFILAKTYKĄ PIERWOTNĄ CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH WŚRÓD DZIECI I MŁODZIEŻY:

W sformułowaniu zaleceń dla programów zdrowotnych z zakresu profilaktyki pierwotnej CHSN wśród dzieci i młodzieży oparto się na opiniach eksperckich, rekomendacjach klinicznych oraz wnioskach z przeglądów systematycznych dotyczących stricte chorób sercowo-naczyniowych oraz profilaktyki otyłości (jako, że otyłość stanowi jeden z czynników ryzyka CHSN).

Z odnalezionych przeglądów systematycznych wynika, iż programy prewencji nadwagi i otyłości adresowane do dzieci i młodzieży (prowadzone w szkole) mogą być skuteczne, zwłaszcza jeśli zawierają interwencje promujące zdrowe odżywianie oraz aktywność fizyczną. Wyniki sugerują

ponadto, że połączenie elementów edukacyjnych i środowiskowych daje lepsze i bardziej znaczące wyniki. Interwencje środowiskowe mogą polegać na zorganizowanej aktywności fizycznej podczas przerw, przed lub po zajęciach, zwiększenie dostępności możliwości uprawiania sportów w szkole lub w jej pobliżu, zwiększeniu ilości godzin zajęć wychowania fizycznego, zwiększenie dostępu do zdrowego żywienia w szkole.

Ekspertki zalecają prowadzenie edukacji z zakresu zdrowego odżywiania oraz profilaktyki i leczenia nadwagi i otyłości, podkreślając przy tym, że programy takie powinny być realizowane przez jst ze względu na bliski kontakt z pacjentami oraz znajomość społeczności lokalnej. Ekspertki przytaczają następujące zalecenia dotyczące programów mających na celu profilaktykę nadwagi i otyłości wśród dzieci i młodzieży:

- Programy profilaktyki powinny obejmować zarówno populację zdrową (profilaktyka pierwotna), jak i populację cierpiącą na nadwagę i otyłość (populacja wtórna).
- Edukacja jest podstawą wszelkich interwencji medycznych.
- Edukacją zdrowotną powinny zajmować się osoby wykwalifikowane w tym kierunku.
- Programy polegające na edukacji dzieci powinny obejmować także rodziców i opiekunów.
- Rodzice i opiekunowie powinni być informowani o udziale dziecka w programie i o nieprawidłowych wynikach badań przeprowadzonych w ramach programu.
- Programy zdrowotne dotyczące nadwagi i otyłości powinny być prowadzone począwszy od dzieci przedszkolnych i szkolnych ze szczególnym uwzględnieniem tych grup wiekowych. Prowadzenie programów wśród młodzieży i dorosłych również jest zalecane, jednak może przynieść mniejsze korzyści z perspektywy służby zdrowia.
- Najskuteczniejsze są programy wieloletnie.
- W programach edukacyjnych należy skupiać się zarówno na zdrowym odżywianiu, jak i na promowaniu aktywności fizycznej.
- Konieczna jest ewaluacja wyników programów profilaktyki poprzez: kontrolę BMI lub obwodu talii beneficjentów (w trakcie i po przeprowadzeniu programu), przygotowanie ankiety oceniającej odbiór programu przez beneficjentów oraz przeprowadzenia ankiety monitorującej zachowania zdrowotne uczestników programu.
- Nie powinny być realizowane programy nieprofesjonalnie przygotowane i nieewaluowane. W takim przypadku niemożliwa jest ocena proporcji uzyskanych efektów w stosunku do poniesionych kosztów.
- W programach powinny być uwzględnione psychologiczne metody oddziaływania, m. in. pomoc w przezwyciężaniu barier stojących na drodze do zmiany, pomoc w precyzowaniu własnych celów zdrowotnych. Programy powinny być projektowane przy współudziale psychologów zdrowia.

Ekspertki zalecają również prowadzenie programów z zakresu prewencji chorób sercowo-naczyniowych:

- Doświadczenia z innych krajów, np. z Kanady, wskazują że szeroko zakrojone działania o charakterze edukacyjnym związane są z istotnym wpływem na zmniejszenie chorobowości sercowo-naczyniowej. Wczesne działanie edukacyjne ma najbardziej istotne znaczenie związane z wyrabianiem prawidłowych zachowań pro-zdrowotnych.
- Prowadzenie jak największej liczby akcji profilaktycznych wpływa na poprawę zdrowotności.
- Choroby serca i naczyń spowodowane złą kontrolą czynników ryzyka są główną przyczyną zgonów oraz niepełnosprawności;
- Programy profilaktyczne są najbardziej efektywnymi kosztowo działaniami w kardiologii; wykazano, że promocja zdrowego stylu życia i korekcja czynników ryzyka przekładają się na wydłużenia życia i poprawę jego jakości.

- Eksperci zwracają uwagę na istotność objęcia działaniami edukacyjnymi również młodzieży szkolnej z rodzinami, jak również całych rodzin osób ze środowiskowymi czynnikami ryzyka.
- Wartościowe są programy skierowane do młodzieży, mające na celu kształtowanie postaw i propagowanie zdrowego stylu życia – może to zaowocować przeniesieniem zdrowych nawyków do rodzin dzieci objętych programami, oraz zmniejszeniem nasilenia środowiskowych czynników ryzyka w przyszłości.

Z odnalezionych rekomendacji klinicznych wynika, że profilaktyka ChSN u dzieci i młodzieży powinna obejmować: edukację zdrowotną w całej populacji, identyfikację grup zwiększonego ryzyka, interwencję w grupach zwiększonego ryzyka. W związku z powyższym wszystkim dzieciom zaleca się:

- odpowiednią dietę pozwalającą na prawidłowy wzrost i rozwój dziecka, utrzymanie należytej masy ciała, ciśnienia tętniczego i profilu lipidowego. Pobór kalorii powinien być dostosowany do zapotrzebowania. Zaleca się spożywanie warzyw i owoców, produktów zbożowych pełnoziarnistych, produktów mlecznych, ryb, orzechów, drobiu i chudego mięsa. Spożycie tłuszczu nie powinno być ograniczane do 2. roku życia. W późniejszym okresie zaleca się ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych <10% dziennego spożycia kalorii, kwasów tłuszczowych trans <1% kalorii, a także soli <6 g/d i cukrów prostych;
- niepalenie tytoniu, jak również nieprzebywanie w pomieszczeniach, gdzie się pali tytoń;
- zwiększenie aktywności fizycznej do co najmniej 60 minut dziennie. Wskazane jest ograniczenie przebywania przed ekranem monitora (TV, DVD, komputera) do maksymalnie 2 godzin dziennie. W promowanie zdrowego stylu życia muszą być zaangażowani rodzice, nauczyciele, lekarze oraz inni pracownicy ochrony zdrowia.
- WHO i SIGN wskazują iż najlepszą formą profilaktyki otyłości są skoordynowane interwencje łączące zarówno problemy dietetyczne, jak i związane z aktywnością fizyczną, a interwencje dla dzieci powinny być prowadzone z udziałem rodziców oraz z uwzględnieniem środowiska społecznego.

CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) Wyznaczono 9 głównych rekomendacji dla szkolnych programów promocji zdrowego odżywiania i aktywności fizycznej:

- Skoordynowane podejście w celu rozwoju, wdrażania i oceny polityki i praktyki zdrowego odżywiania i aktywności fizycznej:
 - ustanowienie zespołu ds. zdrowia w szkole i wyznaczenie koordynatora;
 - ocena stosowanej polityki, programów i praktyk dotyczących zdrowego odżywiania i aktywności fizycznej w celu określenia mocnych i słabych stron;
 - zaangażowanie kluczowych interesariuszy od samego początku wdrażania polityki;
- wyznaczenie środowisk w szkole, które wspierają aktywność fizyczną i zdrowe odżywianie:
 - zapewnienie dostępu do zdrowej żywności i stworzenie możliwości rozwoju aktywności fizycznej;
 - stworzenie w szkole atmosfery, która zachęca do zdrowego odżywiania i aktywności fizycznej;
- stworzenie szkolnego programu zdrowotnego dotyczącego zdrowego odżywiania:
 - sprawdzenie, czy produkty sprzedawane na terenie szkoły są pożywne i zdrowe;
 - ustalenie szkolnych standardów dotyczących zdrowego żywienia;
- wdrożenie kompleksowego szkolnego programu dotyczącego aktywności fizycznej:
 - stwarzanie uczniom możliwości do korzystania z aktywności fizycznej;
 - sprawdzenie, czy programy dotyczące aktywności fizycznej zaspokajają potrzeby uczniów i spotykają się z ich zainteresowaniem;

- korzystanie z metod, które zwiększają umiejętności uczniów i zachęcają do utrzymania aktywnego stylu życia;
- edukacja zdrowotna uczniów, która zapewni im wiedzę, postawę i umiejętności niezbędne do wykształcenia pozytywnych nawyków dotyczących zdrowego odżywiania i aktywności fizycznej:
 - edukacja zdrowotna wśród dzieci w wieku przedszkolny;
 - wdrażanie programów edukacji zdrowotnej;
 - korzystanie ze skutecznych programów opartych na dowodach naukowych;
 - korzystanie z interaktywnych metod, które angażują wszystkich uczniów i są wykorzystywane w ich życiu codziennym;
- zapewnienie uczniom: warunków sprzyjających zdrowiu i zdrowiu psychicznemu, dostępu do świadczeń socjalnych w celu rozwiązania problemu zdrowego odżywiania i aktywności fizycznej, zapobieganie związanym z złym odżywianiem i brakiem aktywności fizycznej chorobom przewlekłym:
 - ocena potrzeb uczniów dotyczących aktywności fizycznej, żywienia i stopnia rozpowszechnienia otyłości oraz zapewnienie zaspokojenia tych potrzeb m. in. w formie doradztwa;
 - zapewnienie uczniom dostępu do opieki medycznej i świadczeń socjalnych;
- współpraca z rodzinami, członkami społeczności w zakresie rozwoju i wdrażania polityki, praktyk i programów dotyczących zdrowego odżywiania i aktywności fizycznej;
- stworzenie programu zdrowotnego dla pracowników szkoły, w celu poprawy wśród nich sposobu odżywiania i aktywności fizycznej;
- zatrudnianie wykwalifikowanych pracowników wychowania fizycznego, edukacji zdrowotnej, personelu medycznego, pracowników socjalnych i zapewnienie im szans rozwoju zawodowego.

Podsumowując można stwierdzić, że za realizacją programów zdrowotnych mających na celu zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym wśród dzieci i młodzieży przemawiają zarówno wnioski z dowodów naukowych, opinie eksperckie oraz rekomendacje kliniczne. Przede wszystkim interwencje powinny być złożone, dotyczyć zagadnień związanych z dietą oraz aktywnością fizyczną. Do programów powinni być włączani rodzice oraz opiekunowie. Programy takie powinny również uwzględniać interwencje środowiskowe.

ZALECENIA DLA PLANUJĄCYCH INTERWENCJE W KIERUNKU WCZESNEGO WYKRYWANIA I PROFILAKTYKI CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH:

- Dobrej jakości dowody wskazują na to, że aktywność fizyczna oraz dieta mogą zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy.
- Podstawowe działania profilaktyczne podkreślane zgodnie we wszystkich wytycznych obejmują modyfikację stylu życia; podejmowanie aktywności fizycznej 4–5 razy w tygodniu przez 30 min; utrzymanie ciśnienia tętniczego krwi na poziomie 120/80 mmHg; ograniczenie spożycia soli; zaprzestanie palenia tytoniu; zapobieganie i leczenie dyslipidemii, utrzymanie cholesterolu LDL na poziomie poniżej 100 mg/dl oraz HDL powyżej 35 mg/dl; zapobieganie i leczenie hiperhomocysteinemii (wartość prawidłowa 9–10 $\mu\text{mol/l}$). Niektóre z wytycznych zalecają niewielkie ilości alkoholu (ok. 20 g) w postaci czerwonego wina zawierającego polifenole hamujące aterosogenezę;
- Odnalezione wytyczne raczej zgodnie rekomendują, by w przypadku bezobjawowych osób, ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej oceniać w pierwszej kolejności w oparciu o wskaźniki globalnego ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, wykorzystując tradycyjne czynniki ryzyka: płeć, wiek, wskaźnik BMI, stężenie cholesterolu, HDL-C, ciśnienie krwi, status palenia. Wytyczne różnią się w kwestii zalecanych narzędzi oceny globalnego

ryzyka ChSN. Najczęściej wskazywany jest wskaźnik ryzyka Framingham, gdyż jest najbardziej przebadany.

- Nie ma zgodności w kwestii wieku, w którym powinno rozpocząć się ocenę globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, niektóre wytyczne (np. AHA) zalecają by ocenę tę prowadzić co najmniej raz na pięć lat począwszy od 18 roku życia inne proponują rozpoczęcie oceny w wieku 40 lub 45 lat w przypadku osób bez stwierdzonej ChSN czy bez czynników ryzyka ChSN lub niezależnie od wieku w przypadku występowania w najbliższej rodzinie przedwczesnego zgonu z powodu ChSN na tle miażdżycowym lub rodzinnej dyslipidemii.
- Według wytycznych następujące osoby uznawane są za osoby z wysokim ryzykiem (10-letnie ryzyko ChSN $\geq 20\%$ na podstawie samej historii medycznej) i nie wymagają globalnej oceny ryzyka ChSN : osoby z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, osoby z rodzinna hipercholesterolemią oraz osoby z cukrzycą w wieku ≥ 40 lat.
- Ocena ryzyka w przypadku osób z podwyższonym ryzykiem występowania chorób sercowo naczyniowych (osoby z cukrzycą, palące, z otyłością), powinna być prowadzona częściej.
- W przypadku osób z niskim ryzykiem ChSN (<10% 10-letnim ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej) dalsze badania w kierunku choroby wieńcowej nie są zalecane rutynowo.
- Niektóre wytyczne zaznaczają, że dostępne dowody są niewystarczające aby wydać rekomendację za lub przeciw rutynowemu badaniu przesiewowemu w kierunku choroby wieńcowej w przypadku bezobjawowych osób z umiarkowanym (10-25%) lub wysokim (>20%) 10-letnim ryzykiem choroby wieńcowej.
- Wśród odnalezionych wytycznych nie ma zgodność w kwestii zastosowania badania EKG w spoczynku jako badania przesiewowego w kierunku choroby wieńcowej wśród bezobjawowych osób. Według niektórych wytycznych (np. AHA 2010) przeprowadzenie badania EKG w spoczynku jest uzasadnione przy ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku bezobjawowych dorosłych z nadciśnieniem lub cukrzycą, może być rozważone również w przypadku bezobjawowych dorosłych bez nadciśnienia czy cukrzycy.
- Wg niektórych wytycznych oznaczenie stężenia fibrynogenu nie jest zalecane jako badanie przesiewowe w kierunku chorób sercowo-naczyniowych.
- Ocena globalnego ryzyka ChSN zalecana jest w przypadku chorych na cukrzycę. Ocena ryzyka ChSN wśród osób z cukrzycą powinna uwzględniać: wywiad medyczny, badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, oznaczenie stężenia lipidów w osoczu krwi żyłnej na czczo, badanie moczu w kierunku mikroalbuminurii lub proteinurii oraz spoczynkowe EKG.
- Badanie moczu w kierunku mikroalbuminurii może być uzasadnione przy ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku bezobjawowych dorosłych z nadciśnieniem lub cukrzycą. (klasa rekomendacji IIa, poziom dowodu: B) oraz w bezobjawowych dorosłych z umiarkowanym ryzykiem ChSN bez nadciśnienie czy cukrzycy (klasa rekomendacji IIb, poziom dowodu: B).
- Podejmowane przez jednostki samorządów terytorialnych programy wczesnego wykrywania i profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych znajdują duże poparcie ekspertów, jeśli są zgodne z zaleceniami klinicznymi.
- W opinii ekspertów tego typu programy stanowią pozytywny przykład wspólnych działań na rzecz umacniania zdrowia lokalnej społeczności. Zdaniem ekspertów klinicznych czynne poszukiwanie grup ryzyka chorób cywilizacyjnych jak cukrzyca typu 2 jest bardzo istotne z uwagi na fakt, że początkowe etapy takich chorób przebiegają bezobjawowo. Konieczne jest więc zaangażowanie samorządów lokalnych w działania profilaktyczne i skrining.
- Badania przesiewowe muszą być procesem długofalowym, a nie jedynie jednorazowym przedsięwzięciem.
- Skuteczność badań przesiewowych zależy także od warunków, w jakich się je wykonuje. Rekomendowane jest, by badania przesiewowe realizowane były w ośrodkach opieki

zdrowotnej. Programy zakładające przeprowadzanie skriningu poza ośrodkami opieki zdrowotnej mogą być mniej skuteczne z uwagi na brak dalszego nadzoru i leczenia pacjentów z wynikiem dodatnim oraz brak zapewnienia powtórnych badań u osób z wynikiem ujemnym. Lekarz prowadzący może nigdy nie uzyskać informacji o nieprawidłowych wynikach testów.

- Planując przesiewowe badania populacji należy dołożyć starań, aby w pierwszej kolejności objąć programem grupę największego ryzyka. Źle zaplanowany program może objąć również grupę niskiego ryzyka (*the worried well* — zdrowi nadmiernie troszczący się o swe zdrowie), a nawet osoby już zdiagnozowane.
- Integralny element działań programów powinna stanowić formalna ocena skriningu. Wyniki ocen będą przydatne przy ogólnej ocenie wartości wczesnego wykrywania i powinny być wykorzystane do modyfikacji bądź ograniczenia ocenianych działań.

ZALECENIA DLA PLANUJĄCYCH INTERWENCJE POLEGAJĄCE NA EDUKACJI ZWIĄZANEJ Z ZAGROŻENIEM CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWYMI:

- Przy braku możliwości właściwego zaplanowania programu, zasadne byłoby rozważenie zastąpienia go działaniami wspomagającymi realizację przez lekarzy POZ skriningu okazjonalnego w grupie wysokiego ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, przy jednoczesnym nasileniu działań zachęcających i umożliwiających modyfikację stylu życia.
- Zwyczajne rozpowszechnianie informacji o ryzyku wystąpienia cukrzycy oraz dostępnych strategiach redukcji ryzyka jest niewystarczające do odwrócenia wysokiej zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe. Dla skutecznej prewencji istotne jest stworzenie warunków środowiskowych, które sprzyjałyby osiągnięciu i utrzymaniu zdrowego stylu życia.
- Rosnący problem nadwagi i otyłości sugeruje, że działania związane z promocją zdrowego stylu życia nie są skutecznie realizowane. Strategia populacyjna profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy typu 2 powinna skupiać się na diecie oraz zwiększonej aktywności fizycznej w celu redukcji czynników ryzyka we wszystkich grupach wiekowych.
- Potrzebne jest podejście łączące działania medyczne (skrining, wykrywanie i leczenie) oraz działania z zakresu zdrowia publicznego (zmiana zachowań oraz ryzyka w populacji dzięki takim działaniom jak promocja zdrowej diety i aktywności fizycznej).
- Należy zwrócić uwagę samorządów na potrzebę działań skierowanych na zwiększenie aktywności fizycznej oraz zachęcenie do zdrowego odżywiania, co może skutkować nie tylko zmniejszeniem problemu cukrzycy, ale też wpływać na inne problemy zależne od stylu życia, takie jak otyłość i jej powikłania, a w późniejszym życiu problemy kardiologiczne, zaburzenia lipidowe i inne.
- Najwięcej korzyści z działań prewencyjnych odnoszą osoby z grupy najwyższego ryzyka, co pociąga za sobą zalecenie skupienia działań na:
 - chorych z potwierdzoną ChSN na podłożu miażdżycowym;
 - osobach bezobjawowych wysokiego ryzyka ChSN z powodu:
 - obecności wielu czynników ryzyka prowadzących do podwyższonego ryzyka całkowitego ChSN (10-letnie ryzyko zgonu z powodu ChSN $\geq 5\%$);
 - cukrzycy typu 2 lub typu 1 z mikroalbuminurią;
 - znacząco podwyższonego pojedynczego czynnika ryzyka (stęż. cholesterolu całkowitego ≥ 8 mmol/l (320 mg/dl); LDL-C ≥ 6 mmol/l (240 mg/dl); ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 180 mm Hg lub rozkurczowe ≥ 110 mm Hg), zwłaszcza w powiązaniu z krańcowym uszkodzeniem narządowym;
 - bliskich krewnych osób, u których przedwcześnie wystąpiła ChSN na podłożu miażdżycowym, lub krewnych osób szczególnie wysokiego ryzyka.
- Zgodnie z europejskimi wytycznymi celami prewencji chorób sercowo-naczyniowych powinny być:

- Wsparcie osób z grupy niskiego ryzyka w utrzymaniu tego statusu w ciągu całego życia oraz pomoc tym, u których ryzyko jest najwyższe, w jego redukcji.
- Osiągnięcie następujących cech przez osoby dążące do utrzymania zdrowia: niepalenie tytoniu, zdrowe nawyki żywieniowe, aktywność fizyczna: 30 min umiarkowanej aktywności fizycznej dziennie, BMI <25 kg/m² oraz unikanie otyłości centralnej, BP <140/90 mmHg, cholesterol całkowity <5 mmol/l (≈190 mg/dl), cholesterol LDL <3 mmol/l (≈115 mg/dl), poziom glukozy we krwi <6 mmol/l (≈110 mg/dl).

Wnioski z oceny programu Ministerstwa Zdrowia

Głównym celem programu jest zmniejszenie różnic w dostępie pacjentów do świadczeń opieki zdrowotnej spowodowanych uwarunkowaniami sprzętowymi. Cel ten będzie realizowany przede wszystkim poprzez doposażanie i wymianę wyeksploatowanego sprzętu medycznego w jednostkach zajmujących się diagnostyką i leczeniem chorób układu sercowo-naczyniowego. Na ten cel przeznaczono blisko 70% środków finansowych zaplanowanych na 2013 rok. Ponadto w ramach programu będą również wyrównywane różnice w dostępie do profilaktyki, co będzie realizowane przede wszystkim poprzez podejmowanie działań ukierunkowanych a zwiększenie świadomości i wiedzy na temat czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza tych czynników, którym można skutecznie przeciwdziałać, a więc czynników zależnych od prowadzonego stylu życia. Należy jednak wspomnieć, że działania te nie realizują celu głównego. Niemniej jednak program można podzielić na dwie zasadnicze części: związaną z zakupem specjalistycznego sprzętu oraz część związaną z profilaktyką.

Można powiedzieć, że w części dotyczącej działań profilaktycznych program będzie realizował 5 mniejszych projektów programów zdrowotnych. Mimo wielu zadań jakie będą realizowane w ramach programu (zwłaszcza tych z zakresu profilaktyki), a także mimo tego, iż sami autorzy przytaczają dowody „... że ok. 80% przypadków chorób serca, udarów mózgu oraz cukrzycy typu II, a także ok. 40% nowotworów można uniknąć, o ile uda się wyeliminować najważniejsze czynniki ryzyka”, koncentruje się on głównie na wyrównywaniu dysproporcji uwarunkowanych bazą sprzętową, a zatem na medycynie naprawczej. Projekty odnoszące się do działań profilaktycznych zostały opisane w sposób bardzo lakoniczny. Można uznać, że każdy z nich powinien stanowić odrębny projekt. Wnioskodawca przedstawił dosyć szczegółowy kosztorys zakupu sprzętu medycznego tylko na rok 2013, mimo, że program zakłada działania w latach 2013 – 2016. W treści projektu odnaleźć można informację, że: „wysokość środków na lata 2014-2016 może ulec zmianie, gdyż budżet na programy zdrowotne finansowane z rozdziału 85149 -Programy Polityki Zdrowotnej, planowany jest na okres jednego roku. Wobec powyższego wysokość środków finansowych przewidzianych do wydatkowania w ramach programu w kolejnych latach uzależniona jest od corocznych decyzji Kierownictwa Ministerstwa”. W związku z tym, ciężko odnieść się do proponowanych kosztów programu w latach 2014 – 2016, ponieważ planowane środki finansowe mogą ulec zmianie.

W roku 2013 zaplanowano łącznie 14 870 000 zł na realizację całego programu. Z tej kwoty blisko 68% środków (10 096 000 zł) wydanych zostanie na zakup wysokospecjalistycznego sprzętu medycznego. 32% (4 774 000 zł) przeznaczono w 2013 roku na część zatytułowaną: analizy, epidemiologia i profilaktyka, która składa się z w zasadzie pięciu odrębnych projektów programów. Wydaje się, że każdy z tych programów powinien być oceniany osobno. Podane w nich budżety i koszty przedstawione są w sposób bardzo ogólnikowy i ciężko się do nich odnieść. Nie do końca wiadomo jakie działania będą dokładnie finansowane w tej części.

Warto także zwrócić uwagę, że w części epidemiologiczno-profilaktycznej w każdym z projektów pojawia się stwierdzenie, że „ze środków programu pokryte zostaną koszty związane z realizacją zadania, poza kosztami wynikającymi z badań, które są refundowane w ramach kontraktu z NFZ”. Nie do końca wiadomo o jakie dokładnie działania chodzi, ponieważ w treści projektu nie zostały one sprecyzowane.

Autorzy projektu zakładają, iż działania związane z edukacją zdrowotną oraz tworzeniem infrastruktury diagnostyki i leczenia zostaną wsparte finansowo przez samorządy terytorialne

(wojewódzkie, powiatowe, gminne). O ile realizacja zadań związanych z edukacją przez samorządy terytorialne rzeczywiście mogłaby być skuteczna ze względu na możliwość lepszego dotarcia do beneficjentów programu, o tyle zakładanie finansowania tych działań przez jst, może ograniczyć dostęp do tego typu świadczeń, ponieważ na jednostkach samorządu terytorialnego nie ciąży obowiązek finansowania tego typu programów zdrowotnych. Niezasadnym wydaje się również zakładanie finansowania przez jednostki samorządu terytorialnego infrastruktury diagnostycznej oraz leczniczej. Sami autorzy w uzasadnieniu realizacji programu podkreślają, że większość zadań w nim przewidziana nie może być finansowana ze środków własnych realizatorów (dla których najczęściej organami założycielskimi są jednostki samorządu terytorialnego) ze względu na koszt.

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

.....


Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu o programie: „Narodowy Program Wyrównywania Dostępności do Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD na lata 2013-2016” realizowanym przez Ministerstwo Zdrowia, nr: AOTM-OT-440-1/2013, Warszawa kwiecień 2013 oraz aneksów: „Wczesna diagnostyka chorób naczyń – wspólne podstawy oceny” Warszawa, marzec 2013, „Programy z zakresu profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych – wspólne podstawy oceny” Warszawa, wrzesień 2012 i „Edukacja w zakresie zdrowego odżywiania, oraz profilaktyka i leczenie nadwagi i otyłości – wspólne podstawy oceny” Warszawa, lipiec 2012.

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

1. Nie dotyczy.



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 wieloobjawowy 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 śróddializacyjnej), 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 handydą 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 śródodializacyjnej 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 międzodializacyjnymi 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 śródodializacyjna); 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 Czekalskiego (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 śródodializacyjnej 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 miałby 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.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 124/2013 z dnia 29 kwietnia 2013r.
o projekcie programu „Ośrodek Chorób Rzadkich Szpitala
Uniwersyteckiego w Krakowie”

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię o projekcie programu „Ośrodek Chorób Rzadkich Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Uzasadnienie

Choroby rzadkie stanowią nierozwiązany dotąd problem polskiego systemu ochrony zdrowia. Zawansowane są prace nad Narodowym Planem dla Chorób Rzadkich, który ma zostać przedstawiony w kwietniu 2014. Ośrodek Chorób Rzadkich Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie powinien zostać elementem takiego programu. Przedstawiony program zawiera liczne uchybienia merytoryczne zgłoszone przez ekspertów.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego miasta Krakowa w zakresie poprawy opieki nad osobami cierpiącymi na choroby rzadkie, zakładający finansowanie działalności Ośrodka Chorób Rzadkich Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Finansowanie ma obejmować dwie interwencje

- prowadzenie szkoleń dla lekarzy pierwszego kontaktu na temat schorzeń rzadkich,
- udzielanie konsultacji pacjentom skierowanym przez lekarzy rodzinnych i specjalistów do Ośrodka Chorób Rzadkich przez poradnie specjalistyczne Szpitala Uniwersyteckiego (dla pacjentów wymagających diagnostyki wykraczającej poza możliwości Szpitala Uniwersyteckiego będzie organizowany system konsultacyjny w ośrodkach specjalistycznych w Polsce i na świecie w oparciu o sieć Orphanet).

Program ma być realizowany w latach 2013-2015. W projekcie przedstawiono budżet programu w wysokości 182 160 zł.

Problem zdrowotny

Choroby rzadkie to choroby, które dotyczą niewielką liczbę osób w porównaniu do całej populacji i spełniają pewne kryteria odnośnie swojej rzadkości. W Europie choroba uznawana jest za rzadką, jeśli dotyka 1 osobę na 2000. choroby rzadkie są grupą bardzo zróżnicowaną obejmującą 5000 – 8000 jednostek chorobowych w 50% są to dzieci, nowe rozpoznania dotyczą 20 tysięcy dzieci rocznie. Około 30% pacjentów z tymi chorobami umiera przed 5 rokiem życia. Są to przyczyny 40-45% zgonów przed 15 rż.

W Polsce nie obowiązuje oficjalna definicja choroby rzadkiej; interesariusze powszechnie używają jednak definicji określonej w rozporządzeniu nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych, zgodnie z którą choroba rzadka występuje u nie więcej niż 5 na 10 000 osób.

Alternatywne świadczenia

Ich omówienie wymagałoby uwzględnienia odrębnie każdej jednostki chorobowej.



Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznych nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych na temat skuteczności i bezpieczeństwa interwencji zaproponowanych w projekcie programu.

Analizę projektu oparto na odnalezionych dokumentach i zaleceniach europejskich oraz nadesłanych opiniach eksperckich. Zalecenia unijne oraz Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich, który właśnie powstał w Polsce, odnoszą się do konieczności tworzenia ośrodków eksperckich w krajach członkowskich UE. Przy czym jak podkreślił jeden z ekspertów, trwają jeszcze prace na poziomie unijnym nad kryteriami kwalifikującymi tego typu ośrodki. W Polsce takie kryteria muszą zostać określone przez Ministerstwo Zdrowia.

Wnioski z oceny programu miasta Kraków

Projekt programu został przygotowany zgodnie ze schematem zaproponowanym przez AOTM. Zostały określone cele programu oraz oczekiwane efekty, które odpowiadają celom. Zaplanowano monitorowanie i ewaluację programu. Zdaniem eksperta we wskaźnikach monitorowania powinno się uwzględnić liczbę pacjentów zarejestrowanych w konkretnych grupach lub typach chorób rzadkich w oparciu o zweryfikowane dane kliniczne i diagnostyczne. Docelowo programy takie powinny zakładać monitorowanie odległych losów pacjentów zidentyfikowanych w ramach programu.

Opis programu jest zbyt ogólnikowy, nie precyzuje wielu istotnych kwestii. Nie wiadomo, jakich chorób rzadkich dotyczy. Raczej nie można się spodziewać, że ośrodek jest w stanie specjalizować się we wszystkich jednostkach chorobowych, których w zakresie chorób rzadkich jest kilka tysięcy. Zwraca na to uwagę jeden z ekspertów. Poza tym, jak twierdzą eksperci, na dużym poziomie ogólności opisano kwestie oferty diagnostyczno-leczniczej, brakuje informacji o sposobie zorganizowania opieki wielospecjalistycznej oraz o zasadach jej finansowania. Nie zostały określone kompetencje kadry lekarskiej. Nie zostały też określone zasady współpracy z innymi ośrodkami w kraju i zagranicą. U ekspertów wątpliwości budzą zasady komunikacji z pacjentami. Jeden z nich podkreśla, że metoda przesyłania dokumentacji lekarskiej, w świetle braku analizy epidemiologicznej oraz niewskazania grup chorób, którymi organizator zamierza się zająć, będzie mało skuteczna.

Zastanawiające jest, dlaczego brakuje w programie odniesienia do prac powołanego przez Ministra Zdrowia Zespołu ds. Chorób Rzadkich oraz Zespołu koordynującego ds. Chorób Ultrazadkich powołanego przez Prezesa NFZ. Autorzy nie powołują się także na żadne piśmiennictwo, w tym dokumenty unijne, czy zalecenia europejskich grup eksperckich w dziedzinie chorób rzadkich. Nie jest jasne, czy Ośrodek, o którym mowa w programie ma się stać jednym z Ośrodków Eksperckich ds. Chorób Rzadkich, do których odnoszą się dokumenty Unii Europejskiej. Powstawanie takich ośrodków jest wymogiem stawianym państwom członkowskim. Kwestia ta poruszona została także w Narodowym Planie dla Chorób Rzadkich, przy czym jak podkreśla ekspert prace w tym zakresie jeszcze się nie rozpoczęły. Najpierw muszą zostać określone przez Ministerstwo Zdrowia kryteria kwalifikacyjne, co więcej – ciągle w tym zakresie trwają prace w UE. W tej chwili istnieją „Zalecenia dla ośrodków eksperckich ds. chorób rzadkich w państwach członkowskich dotyczące kryteriów jakości”, wydane przez Komitet Ekspertów Unii Europejskiej ds. Chorób Rzadkich (EUCERD). Określają one kryteria i procedury wyznaczania ośrodków eksperckich. W celu zaspokojenia szczególnych potrzeb pacjentów z chorobami rzadkimi związanych z leczeniem, rehabilitacją i opieką paliatywną, ośrodki eksperckie zapewniają lub koordynują w ramach specjalistycznej opieki zdrowotnej działania z zakresu wielu dziedzin, w tym usług okołomedycznych i społecznych. W programie nie ma mowy o tego typu koordynacji. Mimo to pytani eksperci popierają sam pomysł zajęcia się tą problematyką.

Jeden z ekspertów zauważa, że być może lepszymi założeniami programu byłyby plany inwentaryzacji tego typu chorych i chorób, sposobu ich klasyfikowania, diagnozowania, efektywności tej diagnostyki, analizy opieki lekarskiej nad chorymi z już rozpoznaną chorobą rzadką, określenie ich potrzeb w zakresie wielospecjalistycznej opieki lekarskiej, rehabilitacyjnej i socjalnej. Jego zdaniem te sprawy wymagają uporządkowania w pierwszym rzędzie i określenia na tej bazie pewnych rozwiązań

organizacyjnych, zanim przystąpi się do działań mających na celu poprawę zgłaszalności chorób rzadkich, gdyż łatwo może wówczas dojść do pogłębienia już i tak niewydolnego na dziś systemu opieki na chorymi z chorobami rzadkimi.

Warto jednak zauważyć, że autorzy projektu odwołują się do sieci Orphanet w zakresie organizacji systemu konsultacyjnego w ośrodkach specjalistycznych w Polsce i na świecie. A na polskiej stronie Orphanet odnaleziono link do Ośrodka Chorób Rzadkich Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, który swoją działalność rozpoczął 01 marca 2012 roku.

Projekt zawiera budżet oraz koszty jednostkowe. W ramach kosztów jednostkowych wymieniono interwencję w postaci przygotowania i obsługi strony internetowej „Choroby Rzadkie”, o której nie wspomiano wcześniej.

Jak zauważa jeden z ekspertów „budżet programu jest określony bardzo zdawkowo, a 70% przewidzianych wydatków ma pochłonąć opracowanie i utrzymanie strony internetowej oraz etat pracownika administracyjnego. Brak jest jakichkolwiek szczegółów dotyczących szkoleń dla lekarzy rodzinnych (forma, zakres szkoleń, liczba osób szkolonych) oraz struktury kosztów każdego ze spotkań z organizacjami pacjentów, a także zasadności ich odbywania czterokrotnie w ciągu każdego roku realizacji programu”.

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

.....


Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu o programie: „Ośrodek Chorób Rzadkich Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie” realizowanym przez miasto Kraków, nr: AOTM-OT-441-187/2012, Warszawa kwiecień 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 29.04.2013r.