



## Rekomendacja nr 139/2023

z dnia 12 grudnia 2023 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania procedury „Przezskórna denerwacja nerek w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego” jako świadczenia gwarantowanego

**Prezes Agencji nie rekomenduje** zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Przezskórna denerwacja nerek w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Nadciśnienie tętnicze to najbardziej powszechny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Jest przyczyną przedwczesnej umieralności, zwiększonej chorobowości i inwalidztwa, co niesie ze sobą następstwa ekonomiczne, zarówno w skali indywidualnej, jak i społecznej (zmniejszenie zarobków, utrata pracy). Śmiertelność w całej populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca (niezależnie od etiologii) wynosi około 10% rocznie, a mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat. Szacuje się, że u ok. 10-13% chorych nadciśnienie tętnicze jest oporne na farmakoterapię.

Wnioskowane świadczenie tj. „Przezskórna denerwacja nerek (PDN) w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego” ma zostać ujęte w ramach świadczeń gwarantowanych w zakresie leczenia szpitalnego. PDN ma na celu zmniejszenie oraz poprawienie kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym (OUN).

Do analizy włączono 13 badań RCT dla cewników: Symplicity Flex (DENERHTN, DENERVHTA, Oslo-RDN, Prague-15, ReSET, RSD-Leipzig, SYMPLICITY HTN-2, SYMPLICITY HTN-3, SYMPLICITY HTN-JAPAN, SYMPATHY), Paradise (RADIANCE HTN-TRIO, REQUIRE), EnligHTN (INSPIRED). Do oceny cewnika Symplicity Spyral włączono 1 badanie RCT SPYRAL HTN ON-MED jako dodatkowe, ponieważ badanie to nie spełniało wszystkich kryteriów włączenia do analizy.

Podstawowym argumentem uzasadniającym niniejszą rekomendację są wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej. Dostępne dowody naukowe wskazują na potencjalne korzyści dla pacjenta po zastosowaniu wnioskowanej procedury, jednak pochodzą one z badań w których wykorzystywano nieoferowane już przez producenta cewniki Symplicity Flex. Dla aktualnie dostępnych cewników Paradise i EnligHTN, które w badaniach porównywano odpowiednio z terapią lekami przeciwnadciśnieniowymi (SSAHT) oraz

z zabiegiem pozorowanym (SHAM) we wszystkich punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic co wskazuje, że dodanie do leczenia PDN nie wpływa w znaczący sposób na poprawę wyników uzyskanych z pomiaru ciśnienia krwi (pomiar: dzienne, 24-godzinne i w gabinecie). W przypadku cewnika Symplicity Spirala, który porównywano z SHAM wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść PDN w zakresie tylko pierwszorzędnego punktu końcowego tj. 24-godzinne SBP zmiana po 36 mies., jednak już ostateczne wyniki tego badania SPYRAL HTN-ON MED (expansion trial) nie potwierdziły istotności tej różnicy. Ponadto należy dodać, że na niepewność wnioskowania na podstawie analizy klinicznej wpływają także liczne powtarzające się w badaniach ograniczenia, a do najważniejszych z nich należą: brak zaślepienia w ramieniu kontrolnym, mała liczebność populacji, krótkie okresy obserwacji.

Pod uwagę wzięto także dużą niepewność w zakresie przeprowadzonej analizy ekonomicznej i wpływu na budżet. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, koszt wszystkich aktualnie ocenianych technologii stosowanych do PDN wykazywał efektywność kosztową. Niemniej jednak należy podkreślić, że na niepewność oszacowań wpływają ograniczenia, do których zaliczono, m.in.: brak danych w zakresie skuteczności procedury w dłuższym niż 3 lata horyzoncie czasowym, wykorzystanie części danych i założeń dla nieoferowanego już cewnika, a także nie uwzględnienie realnych kosztów systemu opieki zdrowotnej. Objęcie refundacją ocenianego świadczenia może wiązać się z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Wydatki płatnika publicznego w I roku [REDACTED]

[REDACTED] zabiegów w scenariuszach eksperckich będzie to [REDACTED]. Należy wskazać, że brak jest rzeczywistych danych o liczbie pacjentów, którzy będą kwalifikować się do zabiegu. Populacja docelowa została określona na podstawie opinii ekspertów lub szacunków własnych Agencji dotyczących wydajności systemu, co wpływa na znaczną niepewność wyników analizy wpływu na budżet.

Prezes NFZ w opinii wskazał, że w sytuacji zakwalifikowania wnioskowanego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego dodatkowy skutek finansowy dla Funduszu w chwili obecnej jest trudny do oszacowania. Niezależnie od powyższego poinformował, że przy założeniu ok. 2 tys. zabiegów może on wynieść ok. 54 mln.zł.

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania PDN jednak siła i klasa tych zaleceń jest niska.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Przezkórna denerwacja nerek w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

*Nadciśnienie tętnicze (ang. arterial hypertension)* definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe  $\geq 140$  mmHg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe  $\geq 90$  mmHg. Dzielimy je na: nadciśnienie tętnicze pierwotne, tzn. bez jednoznacznej przyczyny (nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży; nadciśnienie

tętnicze białego fartucha i nadciśnienie tętnicze ukryte; odporne nadciśnienie tętnicze; nadciśnienie tętnicze złośliwe) oraz nadciśnienie tętnicze wtórne, tj. o znanej przyczynie.

*Oporne nadciśnienie tętnicze* (ICD-10: I10; I11.0; I11.9; ONT) jest to brak możliwości obniżenia ciśnienia tętniczego do pożądanych wartości (utrzymywanie się wartości CT  $\geq 140/90$  mmHg) pomimo stosowania w odpowiednich dawkach i we właściwym skojarzeniu co najmniej trzech leków hipotensyjnych, z wykorzystaniem diuretyku.

Według badania NATPOL 2011 rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej dorosłych Polaków (<80 r.ż.) wynosi 32%, a jego wykrywalność 70%. Nadciśnienie tętnicze pierwotne dotyczy więcej niż 90% przypadków występowania nadciśnienia, natomiast liczbę pacjentów z OUN szacuje się na 10-13% populacji ogólnej chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego.

Eksperti kliniczni (ankietowani przez Agencję) wskazują, iż w Polsce nadciśnienie tętnicze diagnozuje się u ok. 13 milionów osób (35% populacji ogólnej), z tego ONT występuje u 650 tys. osób (jedne z ekspertów wskazał zakres 0,5-11 mln osób). W ich ocenie do zabiegu przezskórnej denerwacji nerek (PDN) może kwalifikować się 900 - 1500 osób.

Z analizy danych NFZ wynika, że wnioskowanym świadczeniem może zostać objętych ok. 90 tys. pacjentów, niemniej z uwagi na charakter wnioskowanej procedury (ściśle kryteria włączenia i wyłączenia oraz konieczność spełnienia szeregu wymagań technicznych i personalnych przez placówkę) rocznie możliwe byłoby przeprowadzenie 2 tysięcy zabiegów PDN.

#### **Alternatywna technologia medyczna**

Wytyczne kliniczne PTNT 2019 wskazują, że procedury inwazyjne (PDN) mogą być rozważane w wyjątkowych przypadkach rzeczywistego opornego nadciśnienia tętniczego, po wyczerpaniu wszystkich zaleceń i opcji farmakoterapii. W związku z powyższym za komparator dla wnioskowanej technologii uznano standardowe postępowanie terapeutyczne (BSC).

#### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Zabieg denerwacji nerek metodą przezskórną (znieczulenie miejscowe; dostęp przez tętnicę udową) – polega na wprowadzeniu cewnika do światła tętnicy nerkowej. Podłączony do cewnika generator emituje w ścianę tętnicy energię o odpowiedniej mocy (zwykle 5-8 Watt w przypadku energii elektrycznej). Doprowadza to do wzrostu temperatury (do ok. 60°C) i uszkodzenia znajdujących się w przydatce włókien nerwowych (eferentnych i aferentnych). Denerwacja przeprowadzana jest w obu tętnicach nerkowych w czasie jednej procedury, a zabieg trwa ok. 60 minut.

W *Karcie Problemu Zdrowotnego* (KPZ) wskazano, że wnioskowane świadczenie będzie dotyczyć świadczeniobiorcy z ONT definiowanym jako ciśnienie skurczowe w pomiarach w warunkach ambulatoryjnych przekraczające 160 mmHg mimo stosowania w optymalnych dawkach przynajmniej trzech leków hipotensyjnych, w tym diuretyku. Pozorne ONT powinno być wykluczone w oparciu o całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego.

Należy mieć na uwadze, że aktualnie odporne nadciśnienie tętnicze to wg wytycznych PTNT 2019 to niedostateczna kontrola ciśnienia tętniczego (utrzymywanie się wartości CT  $\geq 140/90$  mmHg) przy stosowaniu 3 leków (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych i w pełnych dawkach, potwierdzone w badaniu ABPM, po wykluczeniu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych. Wytyczne ESH 2023 wskazują ponadto, że pomiar w gabinecie powinien być potwierdzony pomiarem 24-godzinnym, gdzie wartości ciśnienia muszą wynosić  $\geq 130$  mmHg dla ciśnienia skurczowego lub  $\geq 80$  mmHg dla ciśnienia rozkurczowego.

#### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie*

dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 13 badań RCT spełniających kryteria włączenia. W badaniach stosowano różne modele cewników do PDN: Symplicity Flex (Medtronic; obecnie niedostępny) wykorzystywano w większości odnalezionych badań: DENERHTN, DENERVHTA, Oslo-RDN, Prague-15, ReSET, RSD-Leipzig, SYMPLICITY HTN-2, SYMPLICITY HTN-3, SYMPLICITY HTN-JAPAN oraz SYMPATHY (u części pacjentów zastosowano również cewnik EnligHTN), Paradise (producent ReCor) w RADIANCE HTN-TRIO i REQUIRE, a cewnik EnligHTN (Abbott) w badaniu INSPIRED. W przypadku cewnika Symplicity Spirala (Medtronic) badanie SPYRAL HTN ON-MED (ujęto w analizie jako dodatkowe, gdyż nie spełniało do końca kryterium o minimalnej liczbie 3 stosowanych leków hipotensyjnych). Ponadto warto zwrócić uwagę, iż w 8 badaniach zabieg PDN porównywano z terapią lekami przeciwnadciśnieniowymi (leki obniżające ciśnienie stosowano w obu grupach pacjentów; SSAHT): DENERHTN (N=106), DENERVHTA (N=24), INSPIRED (N=15), Oslo-RDN (N=19), Prague-15 (N=106), SYMPATHY (N=139), SYMPLICITY HTN-2 (N=106) oraz SYMPLICITY HTN-JAPAN (N=41), natomiast w 6 badaniach PDN porównywano z zabiegiem pozorowanym (ang. sham), gdzie w obu grupach pacjentów dodatkowo stosowano leki obniżające ciśnienie: SYMPLICITY HTN-3 (N=535), RADIANCE HTN-TRIO (N=136), REQUIRE (N=136), ReSET (N=69), RSD-Leipzig (N=71) oraz SPYRAL HTN ON-MED (N=80).

Należy nadmienić, że spośród włączonych badań, trzy zostały przedwcześnie zakończone: Symplicity HTN-Japan i Prague-15 oraz Oslo-RDN – przerwano rekrutację pacjentów ze względów etycznych, ponieważ PDN miał niepewny wpływ na obniżenie ciśnienia krwi.

Dodatkowo w analizie uwzględniono wyniki 4 rejestrów, tj.: GSR, GSR DEFINE (NCT01534299, rejestr międzynarodowy; Mahfoud 2023, Mahfoud 2022a Sharif 2022, Mahfoud 2019, Kindermann 2017); Rejestr Szwedzki (Völtz 2018); TREND (Rejestr austriacki; Zweiker 2016); RDN-POL (Rejestr Polski; Kądziała 2016).

Szczegółowy opis wszystkich badań oraz rejestrów włączonych do analizy znajduje się w RAA.

#### *Skuteczność i bezpieczeństwo*

System Symplicity Flex (DENERHTN, DENERVHTA, Oslo-RDN, Prague-15, ReSET, RSD-Leipzig, SYMPLICITY HTN-2, SYMPLICITY HTN-3, SYMPLICITY HTN-JAPAN; SYMPATHY)

Z uwagi na liczbę odnalezionych badań, a także fakt, iż dotyczą one niedostępnego już systemu Symplicity Flex, w rekomendacji podano wyniki uzyskane dla pierwszorzędných punktów końcowych, pozostałe szczegółowo omówiono w RAA.

Różnice pomiędzy grupami osiągnęły istotność statystyczną dla następujących pierwszorzędných punktów końcowych:

- średnie dzienne ambulatoryjne skurczowe ciśnienie krwi (ASBP): po 6 miesiącach PDN  $139,1 \pm 17,8$  mmHg ze średnią zmianą  $-15,8$  mmHg (95%CI:  $-19,7$ ;  $-11,9$ ) vs SSAHT  $141,7 \pm 17,5$  mmHg, średnia zmiana  $-9,9$  mmHg (95%CI:  $-13,6$ ;  $-6,2$ ). Skorygowana różnica pomiędzy grupami wyniosła  $-5,9$  mmHg (95%CI:  $-11,3$ ;  $-0,5$ ) i była istotna statystycznie (IS) ( $p=0,0329$ ) (DENERHTN);
- średnie skurczowe ciśnienie krwi mierzone w warunkach ambulatoryjnych (OSBP): po 6 miesiącach odnotowano w grupie PDN obniżenie ciśnienia krwi o  $32/12$  mmHg vs SSAHT wzrost o  $1/0$  mmHg. W efekcie stwierdzono obniżenie ciśnienia krwi o  $33/11$  mmHg w grupie PDN w porównaniu z grupą kontrolną (różnica istotna statystycznie;  $p<0,0001$ ) (SYMPLICITY HTN-2).

W pozostałych badaniach nie osiągnięto istotnie statystycznej różnicy w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. średnie dzienne ambulatoryjne SBP (ReSET, SYMPATHY), średnia zmiana w 24-h ambulatoryjne/automatyczne SBP (DENERVHTA, Prague-15; RSD-Leipzig) oraz w przypadku OSBP (Oslo-RDN, SYMPPLICITY HTN-3, SYMPPLICITY HTN-JAPAN).

#### System Symplicity Spirala (SPYRAL HTN ON-MED)

W badaniu różnice istotne statystycznie odnotowano jedynie dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. 24-godzinne SBP zmiana po 36 mies. (średnia±SD) PDN zmiana -18,7 mmHg (12,4) vs zabieg pozorowany (SHAM) -8,6 mmHg (14,6); skorygowana różnica w leczeniu pomiędzy grupami -10,0 mmHg [95%CI: -16,6; -3,3]; p=0,0039.

W przypadku pozostałych punktów końcowych 24-h rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP), pomiar w gabinecie SBP, pomiar w gabinecie DBP, Dzielne SBP i dziennie DBP, nie odnotowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.

Odnosnie do bezpieczeństwa w ciągu 36 miesięcy w obu grupach (PDN i SHAM) poważne zdarzenia niepożądane występowały rzadko (po 1 pacjencie - w obu grupach: złożony punkt końcowy<sup>1</sup>; - tylko w grupie PDN: udar, hospitalizacja z powodu przełomu nadciśnieniowego lub nagłego wypadku); nie odnotowano ponownych interwencji w tętnicy nerkowej ani powikłań naczyniowych. Nie wystąpiły różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami dla badanych parametrów laboratoryjnych: eGFR, kreatynina w osoczu, sód, potas.

#### System Paradise (RADIANCE HTN-TRIO i REQUIRE)

W obu badaniach pomiędzy porównywanymi grupami nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla wszystkich punktów końcowych SPD i DBP: dziennie, 24-godzinne i w gabinecie.

W zakresie bezpieczeństwa w badaniu RADIANCE HTN-TRIO w grupie PDN odnotowano 3 zdarzenia niepożądane 30 dni po zabiegu. Zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy w grupie PDN i SHAM odnotowano u 4 pacjentów. W żadnej z grup nie odnotowano zwężenia tętnicy nerkowej o wartości  $\geq 50\%$  po 6 mies. W obu grupach zaobserwowano nieznaczne zmniejszenie wartości eGFR. W badaniu REQUIRE (Kario 2022) nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zabiegiem. Najczęstszymi specyficznymi zdarzeniami był ból związany z zabiegiem PDN utrzymujący się > 2 dni (np. ból pleców, ból w miejscu nakłucia itp.), który odnotowano u 6 pacjentów w grupie PDN i u 6 pacjentów w grupie SHAM. U 1 pacjenta podczas zabiegu PDN wystąpiła dławica naczynioskurczowa i krwotok w miejscu wkłucia.

#### System EnligHTN (INSPIRED, SYMPATHY)

W badaniu INSPIRED pomiędzy porównywanymi grupami nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla wszystkich punktów końcowych SPD i DBP: dziennie, 24-godzinne i w gabinecie. W zakresie bezpieczeństwa po 6 miesiącach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla stężenia kreatyniny w surowicy oraz eGFR. Nie wystąpiły żadne ostre zdarzenia niepożądane związane z procedurą. U 1 pacjenta poddanego PDN zaobserwowano łagodne nieprawidłowości w lewej tętnicy nerkowej 6 miesięcy po zabiegu.

W badaniu SYMPATHY po 6 miesiącach odnotowano 17 powikłań okołozabiegowych PDN (4 naczyniowe, 8 krwotocznych i 5 innych łagodnych), a dla eGFR różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Ponadto, podczas 6-miesięcznej obserwacji zarejestrowano 36 poważnych zdarzeń niepożądanych: 24 (26%) w grupie PDN i 12 (27%) w grupie kontrolnej.

#### Rejestry RDN

<sup>1</sup> Złożony punkt końcowy obejmujący śmiertelność z dowolnej przyczyny, schyłkową niewydolność nerek, zdarzenie zatorowe skutkujące uszkodzeniem narządów końcowych, perforację tętnicy nerkowej wymagającą ponownej interwencji, rozwarstwienie tętnicy nerkowej wymagające ponownej interwencji, powikłania naczyniowe, hospitalizację z powodu przełomu nadciśnieniowego lub stanu nagłego lub nowe zwężenie tętnicy nerkowej >70%; ^zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 693 dniu po zabiegu (przyczyna śmierci jest nieznaną);

Wyniki wszystkich przedstawionych rejestrów są spójne, w większości punktów w maksymalnym okresie obserwacji odnotowano istotną redukcję ciśnienia mierzonego w warunkach ambulatoryjnych i 24-h (skurczowego i rozkurczowego) względem wartości początkowych. Istotną redukcję eGFR i ilość przyjmowanych AHD opisano w rejestrach GSR i TREND, w rejestrze RDN-POL istotne było zmniejszenie liczby zażywanych AHD, a w szwedzkim rejestrze raportowano brak istotnych różnic w zakresie obu punktów końcowych. Jakość życia badano jedynie w ramach rejestru GSR, gdzie 12 miesięczna obserwacja wskazała rzadziej zgłaszane poważne problemy w domenie lęku/depresji. W pozostałych domenach nie raportowano istotnych różnic.

W ramach oceny bezpieczeństwa w rejestrach raportowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ograniczonym zakresie. Wskazano wystąpienie zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym (m.in. MACE, zawał mięśnia sercowego, udar, niewydolność serca, zgony), zdarzeń niekardiologicznych (w tym choroby nerek) oraz częstość występowania powikłań okołozabiegowych.

#### *Informacje na temat bezpieczeństwa na podstawie KPZ*

Najczęstszymi bezpośrednimi powikłaniami (2%) są typowe dla zabiegów przezskórnych powikłania miejscowe: krwiak w miejscu nakłucia tętnicy udowej, rzadko tętniak rzekomy lub przetoka tętniczkożylna, rozwarstwienie tętnicy nerkowej oraz reakcja uczuleniowa na podanie środka cieniującego.

#### *Ograniczenia*

Do istotnych ograniczeń analizy należy zaliczyć fakt, iż większość ujętych badań (10/13) dotyczy cewnika Flex wycofanego z oferty producenta, a także brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy z uwagi na heterogeniczność badań. Dodatkowo na niepewność wnioskowania wpływa także to, iż do badań włączano pacjentów z różnymi początkowymi wartościami ciśnienia krwi. Ponadto badania cechowały się szeregiem ograniczeń, a wśród najważniejszych należy wymienić: brak zaślepienia w ramieniu kontrolnym (8 badań), krótkie okresy obserwacji (RADIANCE HTN-TRIO, REQUIRE, RSD-Leipzig), mała liczebność populacji (DENERVHTA, INSPIRED, Oslo-RDN), u części pacjentów zdiagnozowano hiperaldosteronizm, który stanowi przeciwwskazanie do wykonania PDN (REQUIRE).

Pozostałe ograniczenia opisano w Raporcie Analitycznym Agencji (RAA).

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).*

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce przezskórnej denerwacji nerek (PND) jako technologii uzupełniającej leczenie farmakologiczne ONT, została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (*ang. cost utility analysis, CUA*). Wykorzystano model otrzymany od jednego z podmiotów odpowiedzialnych oferujących systemy do denerwacji (Medtronic), który został zaktualizowany i dostosowany do ocenianego problemu decyzyjnego (np. w zakresie kosztów oraz formuł wykorzystanych w modelowaniu). W analizie przyjęto:

- interwencja: PND II generacji (Symplicity Spyral; ReCor Paradise); PND I generacji (Symplicity Flex) - uwzględniony ze względu na podstawę modelu ekonomicznego;
- komparatory: leczenie farmakologiczne opornego nadciśnienia krwi (rozumiane jako najlepsza terapia standardowa, SoC)
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ);
- horyzont czasowy: dożywotni (w modelu max 100 lat);
- uwzględnione koszty: zabiegu PND (z zastosowaniem systemu: Symplicity Flex; Symplicity Spyral; ReCor Paradise), farmakoterapii OUN, leczenia powikłań nadciśnienia tętniczego.
- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, dla wszystkich systemów uwzględnionych w analizie stwierdzono efektywność kosztową terapii ICUR wynosił:

- system Symplicity Spyral vs SoC – [redacted]
- system Paradise vs SoC – [redacted]

#### Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania na podstawie przeprowadzonej analizy wpływają jej ograniczenia wśród których znajdują się m.in.:

- wykorzystanie danych literaturowych dla oceny technologii firmy ReCor (System Paradise);
- wykorzystanie danych kosztowych systemu Flex na podstawie nieaktualnych danych (oryginalny model);
- brak przedstawienia wyników analizy wrażliwości;
- brak uwzględnienia realnych kosztów systemu opieki zdrowotnej, m.in. uwzględnienia współczynników korygujących wartość udzielanych świadczeń zdrowotnych;
- wykorzystanie części danych i założeń oryginalnego modelu Medtronic, w tym struktury, które mogą nie odwzorowywać istotnych i wpływających na wnioskowanie zależności i kosztów.

#### Przegląd analiz ekonomicznych

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących PND w leczeniu OUN odnaleziono 5 publikacji pełnotekstowych Chowdhury 2018 (Australia; ICUR: 47 130 AUD); Dorenkamp 2013 (Niemcy; ICUR 2 323 - 4 292 EUR); Geisler 2012 (USA; ICUR=3 071 USD); Gladwell 2014 (Wlk. Brytania; ICUR=4 805 - 5 887 GBP) oraz Valencia 2014 (Kolumbia; ICUR: 6 612 USD). Wartości ICUR nie przeliczono na PLN ze względu na różny parytet siły nabywczej (PPP, *ang. purchase power parity*) zachodzący między krajami oraz różny okres prowadzenia analizy. Ponadto odnaleziono 15 abstraktów konferencyjnych. Wszystkie publikacje zostały szczegółowo omówione w RAA.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)**

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach świadczeń gwarantowanych procedury przeszłokornej denerwacji nerek. Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ);
- horyzont czasowy: 4 lata;
- dyskontowanie – brak (ciągłe strumienie finansowe);
- udział poszczególnych technologii:
  - Wariant A: 100% Symplicity Spyral;
  - Wariant B: 100% ReCor Paradise;
  - Wariant C: 80% Spyral, 20% Paradise
- realizacja procedury: w wyspecjalizowanych ośrodkach spełniających wymagania certyfikatu AISN-PTK klasy C (16 pracowni hemodynamiki / radiologii zabiegowej w Polsce). Przyjęto, że co roku możliwa jest akredytacja kolejnego ośrodka do poziomu C w certyfikacji AISN-PTK;
- możliwości zabiegowe pracowni: założenie o maks. liczbie 200 zabiegów rocznie.
- populacja z ONT: opinia ekspertów - 900-1500 osób (populacja roczna osób kwalifikujących się do zabiegu);
- dane kosztowe: wyłącznie koszt świadczenia PDN (JGP Q42G + system PDN);



W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu wnioskowanego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego prognozowane wydatki płatnika publicznego w I roku wyniosą ok. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] łączny koszt realizacji świadczeń w horyzoncie 4-letnim, w przypadku realizacji świadczeń ze 100% wydolnością systemu będzie wiązał się z realizacją 11 800 procedur i kosztami sięgającymi [REDAKTOWANE].

#### Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania na podstawie ww. analizy wpływa szereg ograniczeń, wśród których należy w szczególności wymienić:

- horyzont analizy nieuwzględniający realizacji efektów terapeutycznych obniżenia ciśnienia krwi.
- oszacowanie populacji docelowej jest orientacyjne;
- brak uwzględnienia współczynników korygujących na realizację świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego;

#### Analiza wpływu na budżet w KPZ

Z szacunków przedstawionych w KPZ wynika, że jednostkowy koszt wnioskowanego świadczenia to średnio 23 000 zł., natomiast roczny koszt jego wdrożenia to 46 mln zł. (przy założeniu 2 tys. procedur).

Warto nadmienić, że powyższe szacunki obejmują wycenę dla systemu I generacji.

#### Stanowisko NFZ w sprawie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Prezes NFZ wskazał, że w sytuacji zakwalifikowania wnioskowanego świadczeń jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego „skutek finansowy w chwili obecnej jest trudny do oszacowania”, a także, że „przyjmując szacunki wnioskodawców co do liczby zabiegów denerwacji nerek ok. 2 tysięcy, skutek finansowy dla systemu ochrony zdrowia wyniesie ok. 54 mln zł.”

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

#### Uwagi do opisu świadczenia

Zdaniem eksperta klinicznego korzyści z interwencji byłyby większe, gdyby ograniczyć ją do chorych z współistniejącą chorobą wieńcową, przebytym udarem mózgowym, niewydolnością serca, u których skuteczna kontrola ciśnienia wiąże się z wyższą bezwzględną redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.

W ocenie Agencji wnioskowane świadczenie mogłoby być finansowane w ramach:

- nowej grupy JGP z określoną wyceną procedury;
- istniejącej grupy JGP E42G zabiegi endowaskularne, 2 i 3. grupa (zgodnie z załącznikiem 1a do Zarządzenia 1/2022/DSOZ).

Szczegółowy opis propozycji systemowego finansowania PDN w Polsce znajduje się w RAA.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

### *Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono 4 dokumenty dotyczące stosowania PDN: polskie PTNT 2019, amerykańskie ACC 2023 oraz europejskie ESH 2023, ESC/EAPCI 2023. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że PDN:

- można stosować u dorosłych pacjentów z niekontrolowanym ONT (BP  $\geq 140/\geq 90$  mmHg potwierdzone 24h ambulatoryjnym SBP  $\geq 130$  mmHg lub SBP w ciągu dnia  $\geq 135$  mmHg) leczonych  $\geq 3$  lekami przeciwnadciśnieniowymi i eGFR  $\geq 40$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (ESC/EAPCI 2023; *nie podano klasy zalecenia*);
- można rozważyć jako opcję leczenia u pacjentów z eGFR  $>40$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, u których ciśnienie krwi jest niekontrolowane, pomimo stosowania terapii skojarzonej lekami przeciwnadciśnieniowymi lub jeśli leczenie farmakologiczne powoduje poważne skutki uboczne i gorszą jakość życia (ESH 2023; *klasa II, poziom B*);
- można uznać za dodatkową opcję leczenia u pacjentów z ONT, jeśli eGFR  $> 40$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (ESH 2023; *klasa II, poziom B*);
- może być wykonana u pacjentów, którzy nie stosują się do zaleceń lub nie tolerują wielu leków przeciwnadciśnieniowych, szczególnie leków 1. rzutu i spironolaktonu. Pacjenci mogą przyjmować  $<3$  leki w momencie kwalifikacji do PDN ze względu na ich wcześniejszą nietolerancję leku (ESC/EAPCI 2023; *nie podano klasy zalecenia*);
- można rozważyć w wyjątkowych przypadkach rzeczywistego ONT, po wyczerpaniu wszystkich zaleceń farmakoterapii [PTNT 2019; *sugestia zasadności określonego postępowania, mimo słabszych podstaw z powodu braku odpowiednich badań lub niejednoznacznych dowodów z badań naukowych, opartą na opinii większości ekspertów wynikającej ze zdrowego rozsądku i osobistego doświadczenia klinicznego*];
- powinna być wykonywana wyłącznie przez doświadczonych specjalistów i wyspecjalizowane ośrodki (ESH 2023; *klasa I, poziom C*).

### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne: brytyjską NICE 2023 (*zwraca się uwagę, że PDN w leczeniu ONT należy stosować wyłącznie po specjalnych ustaleniach klinicznych, uzyskaniu zgody oraz audytu lub badań*) i holenderską ZN 2016 – negatywną. *Wskazano, że denerwacja nerek w ONT jako leczenie dodane do leczenia podstawowego nie skutkuje istotnym statystycznie pozytywnym skutkiem zdrowotnym w porównaniu do leczenia podstawowego.*

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z 14.05.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma MZ-OZG-73-27319-6/JC/12) w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Przezskórna denerwacja nerek (PDN) w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego., na podstawie art. 31c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr: OT.430.11.2014; »Opracowanie dotyczące oceny zasadności kwalifikacji procedury „Przezskórna denerwacja nerek w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego” do wykazu świadczeń gwarantowanych«; data ukończenia opracowania: 29 listopada 2023 r.; po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr Rady Przejrzystości nr 138/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku w sprawie oceny zasadności

kwalifikacji świadczenia „Przezskórna denerwacja nerek w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego” do wykazu świadczeń gwarantowanych

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku w sprawie oceny zasadności kwalifikacji świadczenia „Przezskórna denerwacja nerek w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego” do wykazu świadczeń gwarantowanych
2. Raport nr: OT.430.11.2014; »Opracowanie dotyczące oceny zasadności kwalifikacji procedury „Przezskórna denerwacja nerek w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego” do wykazu świadczeń gwarantowanych«; data ukończenia opracowania: 29 listopada 2023 r.