



## **Rekomendacja nr 20/2017**

**z dnia 31 marca 2017 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „terapia łączona mechanicznego udrażniania domózgowych lub wewnątrzmoźgowych tętnic z podaniem leku fibrynolitycznego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenie szpitalne**

**Prezes Agencji rekomenduje** zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej, „terapia łączona mechanicznego udrażniania domózgowych lub wewnątrzmoźgowych tętnic z podaniem leku fibrynolitycznego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenie szpitalne.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe, uważa za zasadne zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenie szpitalne.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wskazuje, że zastosowanie trombektomii mechanicznej w populacji docelowej pacjentów z udarem niedokrwiennym wykazuje poprawę stanu pacjentów w zakresie oceny stopnia niesprawności i aktywności życia codziennego w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano jedynie standardowe postępowanie.

Choć w badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie liczby zgonów oraz w zakresie wzrostu ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz powikłań krwotocznych w postaci objawowych krwawień śródczaszkowych, należy mieć jednak na uwadze, że obserwowano zróżnicowaną reakcję na leczenie.

Skuteczność terapii zależy od wielu czynników, jak: rodzaj i umiejscowienie niedrożności w tętnicy, możliwość rozpoczęcia leczenia, w jak najkrótszym czasie od zamknięcia krążenia, umiejętności i doświadczenie osoby przeprowadzającej zabieg. Kluczowym okazać się może właściwa organizacja opieki zdrowotnej, doświadczenie i umiejętności wykonujących zabieg. Dlatego warto rozważyć wprowadzenie systemu oceny jakości skuteczności wykonanych procedur w różnych ośrodkach.



Ocena ekonomiczna wnioskowanej technologii przeprowadzona z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności jest efektywna kosztowo i wskazuje na zasadność jej finansowania, przy czym na ostateczny koszt procedury będzie mieć wpływ rodzaj zastosowanego stentu oraz akcesoriów (ponieważ na rynku dostępnych jest kilka rodzajów tego typu urządzeń), a także zjawisko krzywej uczenia się.

Prognozowany jest wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii MT u pacjentów leczonych trombolitycznie.

Należy przy tym mieć na uwadze trudności z oszacowaniem populacji docelowej z powodu braku wiarygodnych danych epidemiologicznych pozwalających na oszacowanie populacji pacjentów, u których mechaniczna trombektomia może być stosowana.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „terapia łączona mechanicznego udrażniania domózgowych lub wewnątrzmoźgowych tętnic z podaniem leku fibrynolitycznego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego“, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalne.

### **Problem zdrowotny**

Udar niedokrwienny (AIS, ang. *acute ischaemic stroke*, ostry udar niedokrwienny,) powstaje wtedy, gdy tętnica zaopatrująca jakąś część mózgu w krew staje się niedrożna, tzn. krew nie przepływa przez nią lub przepływa w ilości niewystarczającej, aby komórki mózgu otrzymały jej tyle, ile potrzebują. Udary niedokrwienne stanowią w przybliżeniu 80% - 85% wszystkich udarów mózgu. Odpowiednio wcześniej podjęte leczenie pozwala na całkowite odwrócenie skutków udaru, zaś chory może powrócić do pełnej aktywności bez żadnych defektów neurologicznych.

Ze względu na dynamikę objawów wyróżnia się trzy postacie kliniczne udaru niedokrwiennego:

- 1) Przejściowy atak niedokrwienny mózgu (Transient Ischemic Attack, TIA), który oznacza wystąpienie objawów ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu trwających od kilku minut do kilku godzin, jednak nie dłużej niż 24 godziny.
- 2) Odwracalne niedokrwienie mózgu (Reversible Ischemic Neurological Deficit, RIND), które oznacza wystąpienie objawów zaburzenia czynności mózgu utrzymujących się powyżej 24 godzin i cofających się przed upływem 21 dni.
- 3) Dokonany udar niedokrwienny (Complete Ischemic Stroke, CSI), oznaczający wystąpienie objawów trwałego zaburzenia funkcji mózgu.

Szacuje się, że w Polsce rocznie występuje około 60 000 nowych zachorowań na udar mózgu (niedokrwienny i krwotoczny). Według badania Global Burden of Diseases standaryzowany wg wieku współczynnik zapadalności na udar niedokrwienny w Polsce w roku 2010 wynosił 173,18 (143,20–209,31) na 100 tys. osób a śmiertelność 51,06 (43,56–56,00).

Według danych zawartych w raporcie Głównego Urzędu Statystycznego, w 2009 r. przebyty udar mózgu stwierdzono u 381 000 Polaków, z czego najwięcej (prawie 124 tys.) wśród osób pomiędzy 70 a 79 rokiem życia.

Przeciętna śmiertelność z powodu wszystkich udarów mózgu w Polsce w ciągu roku wynosiła 40% u mężczyzn i 44% u kobiet. Według The International Stroke Trial, odsetek wczesnej śmiertelności (14 dni od wystąpienia udaru niedokrwiennego) w Polsce wynosi 13%, natomiast w innych 35 ośrodkach uczestniczących w badaniu średnio 9,6%.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne we wnioskowanym wskazaniu rekomendują:

- trombektomię mechaniczną,
- dożylną trombolizę (podanie rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu rt-PA, ang. *tissue plasminogen activator*),
- dotętniczną trombolizę (podanie rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu rt-PA),
- leczenie antyagregacyjne (podanie kwasu acetylosalicylowego - ASA).

Ponadto zaleca się rozważenie połączenia trombolizy dożylną i usunięcia zakrzepu z tętnicy używając metody *stent-retriever* (stenty samorozprężalne) i/lub technik aspiracji.

Obecnie ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego finansowane jest leczenie trombolityczne (fibrynolityczne) uwzględniające podanie rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu rt-PA, ASA oraz leczenie objawowe i rehabilitację.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Mechaniczna trombektomia to udrożnienie naczynia poprzez mechaniczne usunięcie skrzepu (mechaniczna rekanalizacja, MT). Stenty samorozprężalne (tzw. *stent-retriever*, stenty niedoczepialne) wbijane są do skrzepliny za pomocą drutu prowadzącego, a następnie rozprężają się w obrębie skrzepliny. Uwalniający się stent, przesuwając się w kierunku ścian naczynia, wbija się w skrzeplinę, co ułatwia późniejsze jej usunięcie. Zabieg jest przeprowadzany w znieczuleniu ogólnym lub w sedacji, zaraz po potwierdzeniu w badaniach neuroobrazowych obecności zatoru w dużym naczyniu, w ciągu 8 godzin od początku udaru i ma na celu przywrócenie przepływu krwi.

Trombektomia mechaniczna jest stosowana w przypadkach zamknięcia przez zator lub zakrzep następujących naczyń wewnątrzczaszkowych: dystalny wewnątrzczaszkowy odcinek tętnicy szyjnej wewnętrznej, segment M1 lub M2 środkowej tętnicy mózgu, segment A1 lub A2 przedniej tętnicy mózgu, tętnicy podstawnej i kręgowej.

Wskazania do leczenia z zastosowaniem MT mają pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia za pomocą tkankowego aktywatora plazminogenu podawanego dożylnie (IV rt-PA), lub u których leczenie za pomocą IV rt-PA zakończyło się niepowodzeniem.

Wnioskowane wskazanie dotyczy terapii łączonej mechanicznego udrażniania domózgowych lub wewnątrzmoźgowych tętnic z podaniem leku fibrynolitycznego w ostrej fazie udaru niedokrwienego, czyli populacji węższej niż we wskazaniach do MT.

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego (KPZ) warunki realizacji świadczenia obejmują:

Wymagania formalne:

- oddział udarowy;
- zakład lub pracownia radiologii zabiegowej - w lokalizacji;
- oddział neurochirurgii - w lokalizacji.

Personel:

- lekarze: specjalista w dziedzinie rentgenodiagnostyki lub radiologii, lub radiodiagnostyki, lub radiologii i diagnostyki obrazowej, lub specjalista w dziedzinie neurochirurgii lub neurochirurgii i neurotraumatologii, lub specjalista w dziedzinie neurologii, z odpowiednim doświadczeniem w wykonywaniu zabiegów z zakresu neuroradiologii zabiegowej, obejmującym:
  - wymagania dla lekarzy praktykujący >5 lat zabiegów: co najmniej 150 zabiegów uczestniczących z zakresu neuroradiologii zabiegowej (tj. embolizacji tętniaków naczyń mózgowych, embolizacji malformacji naczyń mózgu lub rdzenia, embolizacji

przetok oponowych mózgu lub rdzenia, embolizacji w zakresie unaczynienia tętnicy szyjnej zewnętrznej, leczenia wewnątrznaczyniowego udaru niedokrwiennego mózgu), w tym nie mniej, niż 50 zabiegów przeprowadzonych samodzielnie w zakresie neuroradiologii zabiegowej w tym samym okresie czasowym oraz 250 angiografii mózgowych wykonanych samodzielnie,

- dla podtrzymania wymaganych umiejętności: co najmniej 30 rocznie z zakresu neuroradiologii zabiegowej przeprowadzanych samodzielnie w ciągu roku. Dodatkowo wymagany jest 12-miesięczny staż w zakresie diagnostyki neuroradiologicznej oraz 1-miesięczny staż kliniczny w oddziale neurologii dla lekarzy praktykujących zabiegi neuroradiologiczne <5 lat,
- zaświadczenie potwierdzające 2 letni staż pracy w zakresie wykonywanych procedur z zakresu neuroradiologii zabiegowej dla lekarzy praktykujący >5 lat zabiegi z zakresu neuroradiologii, poświadczone przez odpowiedniego konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej zasięgającego opinię Zarządu Sekcji Neuroradiologii Zabiegowej Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego oraz w przypadku lekarzy praktykujący <5 lat zabiegi z zakresu neuroradiologii dodatkowe potwierdzenie o odbytym stażu w oddziale neurologii;
- pielęgniarka przeszkolona w zakresie czynności wykonywanych w tej procedurze;
- pozostały personel: zapewnienie udziału w realizacji świadczenia przez technika elektroradiologa.

Organizacja udzielania świadczeń: zapewnienie kwalifikacji do zabiegu przez zespół z udziałem lekarza specjalisty w dziedzinie neurologii oraz lekarza specjalisty w dziedzinie rentgenodiagnostyki lub radiologii, lub radiodiagnostyki, lub radiologii i diagnostyki obrazowej, lub lekarza specjalisty w dziedzinie neurochirurgii lub neurochirurgii i neurotraumatologii.

Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: angiograf stacjonarny cyfrowy z możliwością analizy ilościowej [QVA] zgodnie z Polskimi zaleceniami wewnątrznaczyniowego leczenia chorób tętnic obwodowych i aorty.

Zapewnienie realizacji badań:

- RM z opcją naczyniową,
- TK z opcją naczyniową — w lokalizacji.

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego (KPZ) finansowanie świadczenia odbywać się będzie w całości za wykonaną procedurę.

### **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.*

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa mechanicznej trombektomii (MT) w połączeniu ze standardowym leczeniem (BSC) we wnioskowanym wskazaniu została przeprowadzona

w porównaniu z BSC, które obejmowało IV rt-PA, jak również kwas acetylosalicylowy, leczenie objawowe i rehabilitację dla populacji dorosłych pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym leczonych IV rt-PA lub z przeciwwskazaniami do IV rt-PA.

Do przeglądu włączono 5 randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. randomized controlled trial): ESCAPE 2015, EXTEND IA 2015, MR CLEAN 2015, REVASCAT 2015, SWIFT PRIME 2015, w których okres obserwacji wynosił 90 dni. Liczebności pacjentów w poszczególnych badaniach wynosiły: 315, 70, 500, 206, 196, 412, 65 osób. Wszystkie badania oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad. Nie przyznano punktów za brak zaślepienia.

Dodatkowo do analizy klinicznej włączono 2 badania RCT THRACE 2016 i PISTE 2017 zawierające porównanie MT + dożylnie leczenie trombolityczne vs. dożylnie leczenie trombolityczne. Okres obserwacji badań wynosił 90 dni, zaś liczebności pacjentów 412 i 65 osób. Badania oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad z powodu braku zaślepienia.

### Skuteczność

#### Wyniki metaanalizy badań ESCAPE 2015, EXTEND IA 2015, MR CLEAN 2015, REVASCAT 2015, SWIFT PRIME 2015

Istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dodanej do BSC w porównaniu z BSC uzyskano dla następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów z całkowitą lub funkcjonalną niezależnością<sup>1</sup> po 90 dniach od zabiegu, który był większy o ponad 70%:  $RR^2 = 1,72$  [1,48; 1,99],  $NNT^3 = 6$  [4;8];
- odsetek pacjentów, u których stwierdzono brak niepełnosprawności utrudniającej wykonywanie czynności dnia codziennego, który był większy o 70%:  $RR = 1,70$  [1,45; 2,01],  $NNT = 5$  [4; 8].

Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano w zakresie:

- śmiertelność pacjentów w 90 dniu po zabiegu.

Dodatkowo w badaniach raportowano:

- lepszą jakość życia u pacjentów z grupy MT + BSC niż u osób z grupy BSC we wszystkich badaniach;
- odsetek pacjentów w grupie MT, u których uzyskano skuteczną reperfuzję wynosił 59–88%.

Przeprowadzona analiza w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze stosowanie IV rt-PA wskazuje na brak istotnej statystycznie interakcji pomiędzy grupami odnośnie wszystkich analizowanych punktów końcowych: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli funkcjonalną niezależność, odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono niepełnosprawności utrudniającej wykonywanie czynności dnia codziennego, odsetek zgonów do 90 dni po zabiegu.

#### Wyniki badania THRACE

Istotną statystycznie różnicę na korzyść MT wykazano w zakresie parametrów:

- ocena stopnia niesprawności w zmodyfikowanej skali Rankin<sup>4</sup> - poprawa jest wyższa o ponad połowę,  $OR^5$  [95% CI] 1,55 [1,05-2,30];
- aktywność dnia codziennego w skali Barthel<sup>6</sup>, wzrosła średnia różnica wyników,  $MD^7=7,4$  (95%

<sup>1</sup> funkcjonalność pacjenta, będąca odzwierciedleniem aktualnego stanu neurologicznego;

<sup>2</sup> ryzyko względne, ang. *relative risk*;

<sup>3</sup> ang. *number needed to treat*, liczba osób, które należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny;

<sup>4</sup> zmodyfikowana skala Rankina, ang. *modified Rankin scale*, 7-punktowa skala, wynik 0 oznacza sprawnego pacjenta bez objawów, natomiast wynik 6 punktów oznacza zgon. Pacjenci którzy uzyskują wynik 0–2 punkty, uznawani są za niezależnych;

<sup>5</sup> iloraz szans, ang. *odds ratio*;

<sup>6</sup> skala oceny stopnia niepełnosprawności (100 pkt do 0) 86-100 pkt. – stan pacjenta lekki, 21- 85 pkt. – stan pacjenta średnio ciężki, 0 - 20 pkt. - stan pacjenta bardzo ciężki;

<sup>7</sup> średnia różnica, ang. *median difference*;

CI: 0,44; 14,36);

- aktywność dnia codziennego - szansa większa o blisko 60%, OR [95% CI] 1,59 (1,02-2,49).

Brak istotności statystycznej różnic raportowano dla parametrów:

- objawowy krwotok (24 h);
- zgon (90 dni);
- jakość życia - EQ-5D (90 dni);

### Wyniki badania PISTE

Wyniki badania przedstawiono dla dwóch populacji: populacji ITT *intention to treat*<sup>8</sup> oraz populacji PP *per protocol*<sup>9</sup>.

Istotną statystycznie przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem raportowano dla parametrów:

- ocena stopnia niesprawności - (mRS 0–1 w 90 dniu) OR [95% CI] 7,63 [1,56-37,22], różnica była istotna statystycznie (ITT);
- ocena stopnia niesprawności (PP) (mRS<sup>10</sup> 0–2 w 90 dniu) OR [95% CI] 4,92 [1,23-19,69] p=0,021;
- ocena stopnia niesprawności (PP) (mRS 0–1 w 90 dniu) OR [95% CI] 14,6 [2,11-101,5] p=0,005;
- dystrybucja wyników mRS (PP) - OR [95% CI] 4,47 [1,45-13,80] p=0,009.

Brak istotności statystycznej różnic raportowano w obu populacjach dla parametrów:

- zgony;
- wczesna znacząca poprawa neurologiczna ( $\geq 8$  NIHSS lub NIHSS wynoszący 0 lub 1 w 24 h po udarze);
- czas w domu (okres obserwacji: 90 dni) był krótszy niż dla komparatora (68 vs 78,5 p=0,782);
- ocena stopnia niesprawności (ITT) (mRS 0–2 w 90 dniu);
- dystrybucja wyników mRS (ITT);

### *Bezpieczeństwo*

Przeprowadzona metaanaliza badań ESCAPE, EXTEND IA, MR CLEAN, REVASCAT, SWIFT PRIME, wskazała, że do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z MT należały:

- krwiał w pachwinie/miejsu wkłucia (2,9–10,7%);
- rozwarstwienie tętnicy (1,7–3,9%);
- perforacja tętnic (0,9–4,9%);
- skurcz naczyń (3,9%);
- embolizacja w nowym miejscu (4,9–8,6%).

Brak istotnego statystycznie wpływu dodania MT do BSC odnotowano w zakresie wzrostu ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz powikłań krwotocznych w postaci objawowych krwawień śródczaszkowych.

W badaniu THRACE i PISTE nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między przeprowadzeniem MT jako terapii dodanej do BSC w porównaniu do BSC w zakresie liczby zgonów i punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa: udar krwotoczny i krwiał mięsisty w 24h, inne krwawienie w 24h, komplikacje związane z procedurą.

<sup>8</sup> wszyscy zrandomizowani pacjenci;

<sup>9</sup> wszyscy pacjenci zrandomizowania, którzy nie mieli poważnych odstępstw od protokołu badania;

<sup>10</sup> zmodyfikowana skala Rankina, ang. *modified Rankin scale*, 7-punktowa skala, wynik 0 oznacza sprawnego pacjenta bez objawów, natomiast wynik 6 punktów oznacza zgon. Pacjenci którzy uzyskują wynik 0–2 punkty, uznawani są za niezależnych;

W badaniu TRACE najwięcej zdarzeń w grupie MT związanych było ze skurczem naczyń (23%), a w badaniu PISTE Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano u 15 pacjentów (45%) wobec 11 (34%) dla samego BSC.

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dotyczących urządzeń II generacji (*stent-retrievers*) służących do wykonywania MT dostępnych w Europie (Solitaire, Aperio, pREset LITE Catch, EmboTrap, MindFrame Capture LP System, REVIVE SE, Trevo ProVue).

### Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- brak jest możliwość przeprowadzenia metaanalizy wyników dla niektórych punktów końcowych z uwagi na niewystarczającą ilość danych i heterogeniczność (np. ocena stanu neurologicznego, jakość życia). Ponadto część wyników dla zmiennych ciągłych podano w postaci median, co uniemożliwiło przeprowadzenie kumulacji ilościowej wyników;
- badania włączone do metaanalizy obejmowały również populacje pacjentów z przeciwwskazaniem do leczenia trombolitycznego (IV rt-PA), która niezgodna jest z populacją wnioskowaną. Pomimo, że liczebność tych pacjentów była niewielka (od 4,9 do 22,9%), to może mieć wpływ na uzyskane wyniki;
- w badaniach włączonych do metaanalizy nie opisano szczegółowej charakterystyki przyjmowanych przez pacjentów w ramach BSC terapii, co de facto może mieć wpływ na wyniki; w ramach BSC wymienia się np. kwas acetylosalicylowy oraz leki obniżające ciśnienie);
- należy mieć na uwadze, że prowadzone w warunkach badań klinicznych zabiegi mogą nie mieć przełożenia na rzeczywistą praktykę kliniczną, w której powodzenie zabiegu zależy od:
  - rodzaju i umiejscowienia niedrożności;
  - czynników miejscowych;
  - możliwości rozpoczęcia leczenia w ramach czasowych zastosowanych w badaniach klinicznych
    - należy przy tym zaznaczyć, że w większości włączonych do przeglądu badań mediana czasu od pojawienia się objawów udaru do rozpoczęcia mechanicznej trombektomii nie przekraczała 4 h;
    - szacuje się, że każde opóźnienie rewaskularyzacji o 30 minut obniża prawdopodobieństwo dobrego wyniku leczenia o 10%;
  - umiejętności i doświadczenia osoby przeprowadzającej zabieg.

### 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 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym (około 30-35-letnim). Analiza została przeprowadzona w populacji osób stosujących MT+ BSC (w formie IV rt-PA) vs. BSC. Uwzględniono następujące koszty: stosowanych interwencji, leczenia działań niepożądanych, ponownych udarów oraz związane ze stanami zdrowia (rehabilitacja, opieka ambulatoryjna, dodatkowe hospitalizacje, leki).

[Redacted text block containing multiple paragraphs of text obscured by yellow bars]

#### Ograniczenia analizy

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają także wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- próg opłacalności w analizie kosztów-użyteczności przyjęto na poziomie 125 955 zł aktualny na dzień złożenia materiałów analitycznych przez jeden z podmiotów odpowiedzialnych dla MT;
- w celu określenia kosztów hospitalizacji dokonano szeregu założeń mających na celu określenie grupy JGP, w ramach których ma ona miejsce (grupy A48-A51); w praktyce klinicznej nie każde z działań niepożądanych może wymagać hospitalizacji, ponadto może ona być rozliczana w ramach innych grup JGP niż przyjęto;
- na ostateczny koszt procedury będzie mieć wpływ rodzaj zastosowanego stentu oraz akcesoriów ponieważ na rynku dostępnych jest kilka rodzajów tego typu urządzeń;



- na koszty zabiegu może mieć wpływ zjawisko krzywej uczenia, które występuje w przypadku wprowadzania technologii niemedycznych (zdobywający doświadczenie w przeprowadzaniu trombektomii lekarze mogą generować dodatkowe koszty).

**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 2016 r., poz. 1536);**

*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.*

Ocenę wpływu na budżet wnioskowanej technologii przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (perspektywy są tożsame) uwzględniając 2 letni horyzont czasowy.

Populacja pacjentów uwzględniona w analizie obejmuje łączną liczbę pacjentów u których może zostać uwzględniona MT, w tym pacjentów

[Redacted]

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty interwencji stosowanych w leczeniu fazy ostrej udaru niedokrwiennego, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty związane ze stanami zdrowia.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania MT ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z niedokrwiennym udarem mózgu

- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

### Ograniczenia

Na wiarygodność wniosku na podstawie wyników analizy wpływu na budżet mają wpływ następujące aspekty:

- populacja docelowa jest szersza niż wnioskowana; Ponadto
- dane wykorzystane do oszacowania liczebności populacji wykorzystanej do obliczeń pochodzą ze statystyk JGP oraz [Redacted]. Nie odnaleziono innych danych epidemiologicznych, które pozwoliłyby na weryfikację poprawności wskazanych oszacowań. Nie uwzględniono kosztów społecznych udarów; raport 2013 roku Uczelni Łazarskiego wskazuje, że choroby naczyń mózgowych stanowiły przyczynę wydania w 2012 roku zaświadczeń lekarskich w 46 tys. przypadkach na łączną liczbę 1 017,5 tys. dni absencji chorobowej. Wyznaczone w raporcie koszty pośrednie z powodu przedwczesnej umieralności na udar mózgu wynoszą około 90 mld zł;
- szereg danych (np. koszt interwencji, działań niepożądanych) uwzględnionych w analizie finansowej został zaczerpnięty wprost z analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się pośrednio na ograniczenia niniejszej analizy.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

### Uwagi do sposobu realizacji świadczenia

Zgodnie z wytycznymi w leczeniu niedrożności dużych tętnic w ostrej fazie udaru mózgu istotnym czynnikiem wpływającym na rokowanie jest podjęcie właściwej terapii oraz czas jaki upłynie od wystąpienia udaru do podjęcia interwencji.

We wpływie na skuteczność przedmiotowego świadczenia zasadniczą rolę odgrywają kwestie organizacyjne. Zaleca się, aby było wykonywane wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach. Wzory organizacyjne i informacje na temat modelowych rozwiązań w realizacji świadczeń opieki zdrowotnej nad pacjentami z rozpoznaniem udarem warto czerpać z przykładów doświadczonych ośrodków przeprowadzających zabiegi trombektomii mechanicznej, które udostępniają protokół postępowania oraz schematy prezentujące model działania i organizację procedury.

Protokół badań stosowany przez [Redacted]

[Redacted] zawiera:

[Redacted text block]

<sup>11</sup> w analizie podstawowej założono, że w 1. roku po wprowadzeniu finansowania MT, jej rozpowszechnienie w populacji docelowej wynosić będzie 50%, natomiast w 2. roku finansowania – 100%. W analizie wrażliwości uwzględniono rozpowszechnienie MT równe 100% w obu latach analizy;

## **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 innych krajach w odniesieniu do ocenianej**

Odnaleziono 9 wytycznych klinicznych poniższych organizacji dotyczących leczenia wewnątrznaczyniowego u pacjentów z AIS wskazujące zasadność:

- Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, PTN 2012, 2013;
- American Heart Association/ American Stroke Association AHA/ASA 2015;
- Heart and Stroke Foundation, HSF 2015, Kanada;
- European Stroke Organization / European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy / European Society of Neuroradiology ESO/ESMINT/ESNR 2015;
- The National Institute for Clinical Excellence NICE 2008, 2012, 2016;
- [Royal College of Physicians \(RCP\) 2016.](#)

Zgodnie z wytycznymi w leczeniu niedrożności dużych tętnic w ostrej fazie udaru mózgu obok leczenia trombolitycznego możliwe jest stosowanie mechanicznej rekanalizacji tętnic przy użyciu stentów niedoczepianych (*stent-retriever*). Terapię tą należy stosować pod kontrolą angiograficzną w oknie czasowym do 6–8 godzin od początku udaru w niedrożności tętnicy szyjnej wewnętrznej i środkowej mózgu oraz do 15 godzin w niedrożności tętnicy kręgowej i podstawnej (PTN).

Odnaleziono dwa stanowiska zagranicznych agencji, dotyczące finansowania interwencji wykorzystywanych w terapii ostrej fazy udaru niedokrwiennego:

- The National Institute for Clinical Excellence NICE 2016 - dowody skuteczności i bezpieczeństwa mechanicznego usuwania skrzepliny u pacjentów w ostrej fazie udaru mózgu, przemawiają na korzyść stosowania tej procedury; Agencja nie wskazuje konkretnego rodzaju urządzenia, które ma być stosowane – jedynie zwraca uwagę na fakt, że wyniki leczenia mogą różnić się w zależności od urządzenia; Agencja zwraca też uwagę na niepewności, m. in. dotyczące wyboru najlepszego rodzaju urządzenia, jak również efektywności procedury w zależności od umiejscowienia zatoru (głównie w kontekście krążenia przedniego i tylnego);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2015 - w opinii CADTH, leczenie wewnątrznaczyniowe w połączeniu z dożylną trombolizą jest efektywne kosztowo w porównaniu z samą trombolizą u wybranych pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego, u których zator umiejscowiony jest w dużym naczyniu lub u których dożylna tromboliza jest przeciwwskazana.

Żadna z agencji nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych trombolizy podawanej dotętniczo w ostrej fazie udaru niedokrwiennego.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.10.2015, r. Ministra Zdrowia (znak pisma: OZG.7100.116.2015.JG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia łączona mechanicznego udrażniania domózgowych lub wewnątrzmoźgowych tętnic z podaniem leku fibrynolitycznego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego” jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2017 z dnia 20 marca 2017 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia łączona mechanicznego udrażniania domózgowych lub wewnątrzmoźgowych tętnic z podaniem leku fibrynolitycznego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego” jako świadczenia gwarantowanego.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2017 z dnia 20 marca 2017 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Terapia łączona mechanicznego udrażniania domózgowych lub wewnątrzmoźgowych tętnic z podaniem leku fibrynolitycznego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Terapia łączona mechanicznego udrażniania domózgowych lub wewnątrzmoźgowych tętnic z podaniem leku fibrynolitycznego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego. Nr: AOTMiT-OT-430-13/2015. Nr: AOTMiT-OT-430-13/2015. Opracowanie na potrzeby wydania Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa.
3. Analiza kliniczna „Mechaniczne udrażnianie domózgowych lub wewnątrzmoźgowych tętnic (mechaniczna trombektomia) w leczeniu ostrej fazy niedokrwiennego udaru mózgu”, Kraków, kwiecień 2016 r.
4. Analiza wpływu na budżet „Mechaniczne udrażnianie domózgowych lub wewnątrzmoźgowych tętnic (mechaniczna trombektomia) w leczeniu ostrej fazy niedokrwiennego udaru mózgu”, Kraków, czerwiec 2016 r.
5. Analiza ekonomiczna „Mechaniczne udrażnianie domózgowych lub wewnątrzmoźgowych tętnic (mechaniczna trombektomia) w leczeniu ostrej fazy niedokrwiennego udaru mózgu”, Kraków, czerwiec 2016 r.
6. Analiza dostępnych dowodów naukowych „mechaniczna trombektomia a długoterminowe ryzyko udaru mózgu”, Kraków, grudzień 2016 r.