



Rekomendacja nr 76/2016

z dnia 19 stycznia 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej:
Leczenie przeciwbólowe opornych na leczenie farmakologiczne
przerzutów nowotworowych do kości za pomocą nieinwazyjnej
termoablacji z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków pod
kontrolą rezonansu magnetycznego, jako świadczenia
gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego**

Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: Leczenie przeciwbólowe opornych na leczenie farmakologiczne przerzutów nowotworowych do kości za pomocą nieinwazyjnej termoablacji z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków pod kontrolą rezonansu magnetycznego, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Nie odnaleziono publikacji umożliwiających przeprowadzenie porównania z innymi wskazywanymi przez wytyczne postępowania klinicznego i ekspertów klinicznych technologiami: radioterapią, terapią radioizotopową oraz leczeniem chirurgiczno-ortopedycznym, jako leczeniem przyczynowym.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przeciwbólowego opornych na leczenie farmakologiczne przerzutów nowotworowych do kości została wykonana w oparciu o wyniki jednego badania, porównującego wnioskowaną technologię z placebo, przy czym w obydwu grupach stosowano leczenie farmakologiczne.

Wyniki powyższego badania wskazują, że stosowanie omawianej technologii w porównaniu z placebo wiąże się z: ponad trzykrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie, ponad czterokrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, zmniejszeniem nasilenia bólu i poprawę jakości życia.



Jednocześnie stosowanie omawianej technologii w porównaniu z placebo wiąże się z: blisko szesnastokrotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych ogółem, i dwudziestotrykrotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia bólu w wyniku zabiegu.

W badaniu I-rzędowym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie. Był on punktem złożonym (spadek w skali NRS¹ o co najmniej 2 pkt. oraz brak wzrostu MEDD¹ o więcej niż 25% w porównaniu ze stanem wyjściowym), co utrudnia interpretację klinicznego znaczenia wyników, choć jego składowe mają zbliżone znaczenie dla pacjenta.

Należy podkreślić, że charakterystyka populacji w obu ramionach wskazywała na ich heterogeniczność, co może wpływać na uzyskiwane wyniki. Natomiast znaczące różnice w liczebności populacji w obu ramionach badania uzasadniano względami etycznymi. Ponadto kryteria kwalifikacji do świadczenia umieszczone w Karcie Problemu Zdrowotnego (KPZ) są odmienne od kryteriów kwalifikacji do badania Hurwitz 2014, co poddaje w wątpliwość możliwość przełożenia wyników badania na populację docelową.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż terapia z wykorzystaniem termoablacji MRgFUS¹ jest droższa, ale bardziej skuteczna niż stosowanie leczenia farmakologicznego, a koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie 54 375 zł/QALY. Okres obserwacji w wykorzystanym w analizie badaniu był krótki (3 miesiące), wobec czego konieczna była ekstrapolacja efektu zdrowotnego MRgFUS na horyzont dożywotni (6-letni). Z uwagi na brak innych danych klinicznych niemożliwe jest zweryfikowanie, czy w całym horyzoncie analizy efekt zdrowotny zostanie utrzymany.

Jednostkowy koszt realizacji świadczenia jest wysoki, a brak jest informacji pozwalających na zweryfikowanie poprawności jego oszacowania. Jednocześnie Prezes Agencji podkreśla konieczność przeprowadzenia taryfikacji świadczenia w przypadku decyzji o zakwalifikowaniu do koszyka świadczeń gwarantowanych.

Z informacji pozyskanych przez Agencję wynika, że liczebność populacji może przewyższać wartości wskazane w KPZ, a tym samym rzeczywisty wpływ na budżet decyzji o finansowaniu świadczenia ze środków publicznych może być większy niż wskazują wyniki analizy.

Zasadna jest także uwaga Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia wskazująca, że u jednego chorego mogą występować zmiany mnogie, potencjalnie kwalifikujące się do nieinwazyjnej termoablacji, zwielokrotniające tym samym potencjalne obciążenia dla budżetu.

Mając na uwadze ograniczoną ilość dostępnych danych oraz brak możliwości porównania wnioskowanej interwencji z pozostałymi komparatorami wskazywanymi przez wytyczne postępowania klinicznego (radioterapią oraz terapią radioizotopową oraz leczeniem chirurgiczno-ortopedycznym), finansowanie omawianej technologii w chwili obecnej byłoby niezasadne i przedwczesne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: Leczenie przeciwbólowe opornych na leczenie farmakologiczne przerzutów nowotworowych do kości za

¹ termoablacja z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków pod kontrolą rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound)

pomocą nieinwazyjnej termoablacji z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków pod kontrolą rezonansu magnetycznego, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Problem zdrowotny

Przerzut nowotworowy do kości jest to nowotwór wtórny kości powstały z komórek guza pierwotnego. W rzadszych przypadkach dolegliwości bólowe są następstwem bezpośredniej inwazji guza pierwotnego (np. naciek żeber w przebiegu raka płuca).

Ryzyko rozsiewu zależy m.in. od lokalizacji ogniska pierwotnego. Przerzut nowotworowy do kości w większości przypadków dotyczy chorych na raka piersi, gruczołu krokowego i płuca. Najczęstszą lokalizacją przerzutów (80% przypadków) są: szkielet osiowy, kręgi, miednica, proksymalne odcinki kości udowych. Ogólny podział przerzutów nowotworowych do kości obejmuje zmiany: lityczne, blastyczne lub mieszane.

Przerzuty nowotworowe do kości są jedną z najczęstszych przyczyn bólu u chorych na nowotwory złośliwe. Okostna i warstwa zbita kości mają bogate unerwienie czuciowe i współczulne.

Mechanizm powstawania bólu kostnego nie jest w pełni poznany. Wykazano, że nasilenie bólu kostnego koreluje z nasileniem wywołanego nadmierną aktywnością osteoklastów procesu osteolizy.

W początkowej fazie ból kostny spowodowany jest prawdopodobnie chemiczną stymulacją zakończeń nerwowych śródkostnej. Powiększanie się ogniska przerzutowego prowadzi do rozciągania i pobudzenia receptorów w uszkodzonej okostnej, bezpośredniego drażnienia włókien nerwowych przez naciek nowotworowy, uszkodzenia mechanicznego kości oraz miejscowych zaburzeń przepływu krwi. Naciek nowotworowy otaczających tkanek miękkich oraz zwiększone napięcie mięśni odpowiadają za komponentę mięśniowo-powięziową bólu.

Z uwagi na długi czas przeżycia, pacjenci z rakiem piersi i rakiem gruczołu krokowego, są szczególnie zagrożeni wystąpieniem powikłań takich jak: ból, złamania patologiczne, ucisk rdzenia lub korzeni nerwowych, hiperkalcemia nowotworowa, upośledzenie funkcji szpiku kostnego, konieczność leczenia operacyjnego lub zastosowania radioterapii.

Przerzuty nowotworowe do kości występują w 65 do 75% przypadków gruczolaka prostaty i raków piersi, w 40% nowotworów układu moczowego (nerka, pęcherz moczowy) i w 25-40% przypadków gruczolaka płuca. Uwzględniając liczbę diagnozowanych nowotworów powodujących przerzuty do kości, rocznie w Polsce może zostać zdiagnozowanych nawet ok. 24 tys. nowych przypadków przerzutów do kości. Ocenia się, że 19% przerzutów nie reaguje na leczenie farmakologiczne od początku, natomiast ok. 80% przerzutów uzyskuje oporność na leczenie farmakologiczne w ciągu dwóch lat.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne w leczeniu bólu kostnego wskazują: leki przeciwbólowe, bisfosfoniany, denosumab, radioterapię, terapię radioizotopową, leczenie chirurgiczne.

Eksperti, jako terapie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce w przypadku leczenia przeciwbólowego przerzutów nowotworowych do kości wymieniają radioterapię, leczenie bisfosfonianem zwykle w skojarzeniu z radioterapią, leczenie chirurgiczne, a interwencje, które mogą zostać zastąpione w opiece paliatywnej to radioterapia i terapia izotopowa w skojarzeniu z leczeniem farmakologicznym.

W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie radiologii obrazowej wskazano, że MRgFUS należy stosować w przypadku zmian miejscowych: „wśród pacjentów z guzami przerzutowymi do kości są chorzy, którzy nie kwalifikują się do paliatywnej radioterapii lub nie wyrażają na nią zgody. U tych chorych jedyną dostępną opcją terapeutyczną pozostaje farmakoterapia mająca działanie wyłącznie objawowe. Z uwagi na liczne działania niepożądane silnych leków przeciwbólowych oraz tzw. efekt

pułapowy ich stosowanie jest ograniczone. Termoablacja guzów przerzutowych kości jako metoda działająca przyczynowo, a nie objawowo jest alternatywnym, stosownym sposobem skutecznego znoszenia bólu u pacjentów w tej grupie”.

W najnowszych wytycznych The National Comprehensive Cancer Network, opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie radiologii obrazowej oraz w dokumentach rejestracyjnych Food and Drug Administration wskazano, że MRgFUS² należy stosować w przypadku zmian miejscowych.

Mając na uwadze powyższe, jako komparatory dla termoablacji należałoby wskazać: radioterapię, zabiegi ortopedyczne i neurochirurgiczne, farmakoterapię bólu, leczenie skojarzone radioterapii z leczeniem farmakologicznym, w tym bisfosfonianami.

W raporcie, jako terapie alternatywne wskazano:

- radioterapię (po niepowodzeniu leczenia farmakologicznego),
- radioizotopy (po niepowodzeniu leczenia farmakologicznego),
- dalsze leczenie farmakologiczne (w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do zastosowania metod niefarmakologicznych / radioizotopów).

W zakresie leczenia farmakologicznego (leczenie przeciwbólowe) zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (stan na dzień 01.01.2016 r.) na liście leków refundowanych znajdują się preparaty, w których skład wchodzi: buprenorfina, dihydrokodeina, metadon, fentanyl, morfina, oksykodon oraz tramadol (również w skojarzeniach).

Radioterapia oraz terapia radioizotopami są finansowane na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. Świadczenia z zakresu radioterapii są opisane w załączniku nr 1d do Zarządzenia 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.

Opis wnioskowanego świadczenia

Termoablacja z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków pod kontrolą rezonansu magnetycznego (MRgFUS, *ang. Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound*) pozwala na bezinwazyjne usuwanie tkanek patologicznych. Stacja urządzenia do termoablacji tworzy indywidualny plan leczenia, biorąc pod uwagę pozycję pacjenta w celu uniknięcia uszkodzenia tkanek nie będących tkankami docelowymi, jednocześnie optymalizując poziom energii oraz liczbę ekspozycji falami ultradźwiękowymi (sonikacja) wymaganych do uzyskania ablacji tkanki docelowej. Energia sonikacji jest pochłaniana na granicy pomiędzy okostną a warstwą korową kości. Generuje to ogniskowy wzrost temperatury (powyżej 60°C), co następnie powoduje powstanie martwicy koagulacyjnej na granicy okostnej w ciągu ułamka sekundy.

Mechanizm działania przeciwbólowego polega na zniszczeniu unerwienia kości. Wielkość ogniska termicznego może być zmieniana zależnie od obszaru planowanej ablacji. Całkowity czas procedury zależy od objętości tkanki zaplanowanej do ablacji i trwa do 120 minut. Gdy leczenie zostanie zakończone wykonuje się kontrolne badanie MR z użyciem środka kontrastowego oraz ocenia się poziom perfuzji w miejscu poddanym termoablacji (brak perfuzji oznacza, że zabieg był skuteczny).

Zgodnie z informacjami w Karcie Problemu Zdrowotnego, do świadczenia kwalifikowani będą dorośli pacjenci, spełniający łącznie kryteria:

- z masą ciała poniżej 140 kg,
- z brakiem przerzutów do kości czaszki i kręgosłupa

² termoablacja z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków pod kontrolą rezonansu magnetycznego (*ang. Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound*)

- z brakiem przeciwwskazań do przebywania w środowisku MR i do stosowania znieczulenia ogólnego,
- po zastosowaniu jedynie paliatywnych form leczenia przez właściwego specjalistę.

Świadczeniodawca realizujący świadczenie oprócz zapewnienia strony technicznej: wyposażenia w sprzęt i właściwą aparaturę medyczną, powinien zapewnić właściwy personel fachowy, m.in.: lekarza specjalisty w dziedzinie rentgenodiagnostyki lub radiologii lub radiodiagnostyki lub radiologii i diagnostyki obrazowej oraz w dziedzinie medycyny paliatywnej, lub onkologii klinicznej, lub chirurgii ortopedycznej lub chirurgii urazowo-ortopedycznej, lub ortopedii i traumatologii, lub ortopedii i traumatologii narządu ruchu, lub radioterapii lub radioterapii onkologicznej.

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.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego świadczenia wykorzystano dane z 1 randomizowanego badania klinicznego (RCT, ang. *randomized controlled trial*) Hurwitz 2014 porównujące MRgFUS z placebo (PLC) (przy czym w obydwu grupach stosowano leczenie farmakologiczne), z hipotezą *superiority*; czas obserwacji wynosił 3 m-ce; liczbą pacjentów: MRgFUS=112 vs PLC=35. Osoby w grupie PLC poddano identycznej procedurze pomijając jedynie sam moment sonikacji. Badanie oceniono na 4/5 punktów w skali Jadad (utrata punktu z powodu pojedynczego zaślepienia). Zabieg wykonywano za pomocą urządzenia ExAblate MRgFUS uzyskując temperaturę 65-85°C.

Nie przedstawiono publikacji dotyczących skuteczności praktycznej.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania Hurwitz 2014 stosowanie nieinwazyjnej termoablacji w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie różnicą wskazującą na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie, którą uzyskało: 64,3% pacjentów z grupy MRgFUS vs 20% w grupie PLC; RR³ wyniósł 3,21 (95%CI: 1,63; 6,32), co oznacza, że po zastosowaniu interwencji ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego wzrosło ponad trzykrotnie w stosunku do wyjściowego;
- całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 23,2% pacjentów w grupie MRgFUS vs 5,7% w grupie PLC; RR wyniósł 4,06 (95%CI: 1,01; 16,27), co oznacza, że ryzyko wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu interwencji wzrosło ponad czterokrotnie;

³ RR - ryzyko względne (relative risk, risk ratio);

- zmniejszenie natężenia bólu w skali NRS⁴ uległo zmianie o średnio $3,6 \pm 3,1$ w grupie MRgFUS vs $0,7 \pm 2,4$ w grupie PLC;
- poprawa jakości życia; zmiana BPI-QoL⁵ w grupie MRgFUS była o 2,4 punktu wyższa (na maksymalnie 10 możliwych do uzyskania) niż w grupie PLC.

Analiza wpływu ocenianej interwencji na każdą ze składowych złożonego punktu końcowego (odpowiedź na leczenie definiowana, jako spadek w skali NRS o co najmniej 2 pkt. oraz brak wzrostu MEDD o więcej niż 25% w porównaniu ze stanem wyjściowym w ciągu 3 m-cy), wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy ramionami dla „średnia najgorszy wynik NRS” i „zmiana BPI-QoL względem wartości początkowej” oraz brak istotności statystycznej dla „zmiany MEDD⁶ względem wartości początkowej”. Odsetek chorych, którzy zaprzestali zupełnie przyjmować leki przeciwbólowe w grupie MRgFUS wyniósł 27%, natomiast w grupie PLC wyniósł 14%.

Bezpieczeństwo

Różnice istotne statystyczne na niekorzyść wnioskowanej technologii wobec PLC raportowano dla punktów końcowych:

- działania niepożądane ogółem: po zastosowaniu wnioskowanej technologii ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem w porównaniu z PLC wzrosło blisko szesnastokrotnie, RR=15,94 (2,29;111,17); a RD⁷ wynosiło 0,43 (0,32;0,53); (51 pacjentów (45,5 %) w grupie MRgFUS vs 1 pacjent (2,9%) w grupie PLC);
- ból w wyniku sonikacji: po zastosowaniu wnioskowanej technologii ryzyko wystąpienia bólu w wyniku zabiegu wzrosło dwudziestotrzykrotnie RR=23,26 (1,46;369,44), a RD wynosiło RD=0,32 (0,23;0,42); (MRgFUS vs PLC: 36 pacjentów (32,1) vs 0 (0,0).

Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano dla poniższych punktów końcowych (przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowano wyłącznie w grupie MRgFUS, w grupie PLC nie zgłoszono żadnego zdarzenia):

- ból po wykonaniu zabiegu,
- zmęczenie,
- neuropatia,
- złamanie, u 2 pacjentów odnotowano złamania,
- oparzenie skóry, 2 przypadki poparzenia trzeciego stopnia,
- krew w moczu,
- gorączka,
- zapalenie mięśni,
- wysypka,

Różnica nie była istotna statystycznie także dla punktu końcowego: ból z powodu pozycji w czasie zabiegu. Wystąpił on u 9 pacjentów z grupy MRgFUS i 1 w grupie PLC.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej ma wpływ:

⁴ NRS skala numeryczna zawiera 11 stopni nasilenia bólu – od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobraźalny ból (ang. Numerical Rating Scale)

⁵ kwestionariusz uwzględniający wpływ bólu na jakość życia – (ang. Brief Pain Inventory Quality of Life) (skala od 0 do 10, przy czym 0 to brak poprawy, 10 maksymalna możliwa poprawa jakości życia)

⁶ równoważna dzienna dawka morfiny (ang. morphine equivalent daily dose)

⁷ RD (ang. risk difference, różnica ryzyka)

- analizowanie wyników w grupach innych niż utworzone wyjściowo przez randomizację, co nie zostało uzasadnione; nie omówiono jaki wpływ ma nieuwzględnienie wyników tych pacjentów na wiarygodność wyników końcowych i ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

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

- ocenę skuteczności wnioskowanej technologii przeprowadzono w oparciu o jedno badanie, umożliwiające porównanie z placebo; znaleziono abstrakt konferencyjny dotyczący porównania terapii MRgFUS z radioterapią wiązką zewnętrzną (ang. *external beam radiation therapy*, EBRT), jednak ostatecznie nie został wykorzystany do oceny klinicznej;
- kryteria kwalifikacji do świadczenia umieszczone w Karcie Problemu Zdrowotnego są odmienne od kryteriów kwalifikacji do badania Hurwitz 2014, co poddaje w wątpliwość możliwość przełożenia wyników badania na populację docelową;
- brak możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z innymi komparatorami: radioterapia i terapią radioizotopową, leczeniem chirurgicznym; nie zidentyfikowano publikacji porównujących wnioskowaną technologię z powyższymi komparatorami;
- w badaniu przyjęto złożony I-rzędowy punkt końcowy odpowiedź na leczenie (spadek w skali NRS o co najmniej 2 pkt. oraz brak wzrostu MEDD o więcej niż 25% w porównaniu ze stanem wyjściowym), co utrudnia interpretację klinicznego znaczenia wyników, choć jego składowe mają zbliżone znaczenie dla pacjenta;
- wartości wskazane w tekście badań, różnią się od tych odczytanych z wykresu: BPI-QoL, zmiany MEDD względem wartości początkowej;
- należy zwrócić uwagę na szerokie przedziały ufności dla wyników dotyczących bezpieczeństwa, co może być związane z niewielkim rozmiarem populacji, ale i rozrzutem uzyskanych wyników.

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 zł wynosi 130 002 zł (3 x PKB (3 x 43 334 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.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w dożywotnim (6-letnim) horyzoncie czasowym, porównywano MRgFUS + leczenie farmakologiczne vs leczenie farmakologiczne. W modelu uwzględniono dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5 % dla wyników zdrowotnych.

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty termoablacji z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków pod kontrolą rezonansu magnetycznego (MRgFUS) (w tym koszty hospitalizacji i rezonansu magnetycznego)
- koszty leczenia farmakologicznego (obejmującego leki należące do grupy opioidowych leków przeciwbólowych, stosowanych w leczeniu bólu nowotworowego).

Wyniki analizy podstawowej wskazują, iż terapia z wykorzystaniem termoablacji MRgFUS jest droższa, ale bardziej skuteczna niż stosowanie leczenia farmakologicznego.

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie 54 375 zł/QALY.

Zgodnie z oszacowaniami w analizie wrażliwości (gdzie testowano krótszy horyzont czasowy, dyskontowanie, stały odsetek odpowiedzi na leczenie po termoablacji z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków, „przesunięcie” wystąpienia zgonów wśród pacjentów (1 miesiąc, 3 miesiące, użyteczności w stanie „brak bólu), zmiana większości parametrów nie wpływa na ostateczne wnioski z analizy. Największą zmianę wartości ICUR odnotowano w przypadku przyjęcia stałego odsetka odpowiedzi na leczenie MRgFUS (ICUR wtedy przyjmuje wartość 36 250 zł, a najmniejszą zmianę dla „przesunięcia” modelowania odsetka zgonów na 3 miesiące. Zmiana poziomu dyskontowania (na 5% dla wyników zdrowotnych oraz 0% koszty, 0% wyników) nie wpłynęła na wartość ICUR.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- okres obserwacji w wykorzystanym w analizie badaniu był bardzo krótki (3 miesiące), wobec czego konieczna była ekstrapolacja efektu zdrowotnego MRgFUS na horyzont dożywotni, co może powodować przeszacowanie tego efektu. Z uwagi na brak innych danych klinicznych niemożliwe jest zweryfikowanie, czy w całym horyzoncie analizy efekt zdrowotny zostanie utrzymany;
- brak jest informacji pozwalających na zweryfikowanie poprawności oszacowania kosztu świadczenia, wykazanego w Karcie Problemu Zdrowotnego (KPZ) załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia;
- pomiar wartości użyteczności przeprowadzony przy użyciu kwestionariusza EQ-5D pochodzi z publikacji, gdzie technologia nie odpowiada technologii ocenianej (drugoliniowemu zastosowaniu). Przyjęte wartości użyteczności dotyczą jedynie stanu odczuwania bólu lub jego braku u osób z przerzutami do kości, z pominięciem rodzaju technologii, jaka została zastosowana;
- wyniki obserwacji wskazują na spadek średniego zużycia opioidów w grupie MRgFUS oraz wzrost w grupie kontrolnej (brak różnic istotnych statystycznie); w modelu przyjęto jednakowe zużycie opioidów w obydwu ramionach modelu, co może zawyżać koszty ocenianej interwencji;
- wartość dotyczącą przeżycia pacjentów z przerzutami do kości pochodzi z publikacji dotyczącej

technologii leczenia bólu nieodpowiadającej wnioskowanemu świadczeniu (powtórna radioterapię z napromieniowaniem jedną lub kilkoma frakcjami).

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. nr 122, poz.696 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.

W ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono informacje zawarte w Karcie Problemu Zdrowotnego (KPZ), gdzie wskazano, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii całkowite roczne koszty z perspektywy płatnika publicznego wyniosą 17,4-26,1 mln zł, przy założeniu populacji ok. 1 000-1 500 pacjentów rocznie.

Ograniczenia analizy

U podstaw wiarygodnej analizy wpływu na budżet leży oszacowanie populacji jak najbliższe jej rzeczywistej liczebności. Natomiast zgodnie z odnalezionymi informacjami liczba pacjentów może nie odpowiadać praktyce klinicznej po objęciu finansowaniem ocenianej technologii z uwagi na następujące aspekty:

- Przy uwzględnieniu ok. 24 tys. nowych przypadków przerzutów do kości rocznie i założeniu, że 19% z nich nie reaguje na leczenie farmakologiczne, liczba pacjentów ze wskazaniem do zastosowania wnioskowanej technologii mogłaby wynieść ok. 4560 osób. Natomiast kryteria kwalifikacji do zabiegu, określone w KPZ, nie są na tyle ostre, aby eliminować tak dużą część potencjalnych świadczeniobiorców, ograniczając liczbę pacjentów do 1000- 1500.
- Oszacowania z raportu Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego „Finansowanie świadczeń z zakresu radioterapii w latach 2011-2013”, wskazują, że ilość wykonanych procedur w zakresie teleradioterapia paliatywna dla rozpoznania C79: Wtórny nowotwór złośliwy innych umiejscowień wg ICD-10, w 2012 roku wyniosła blisko 6 000. Przy

konserwatywnym założeniu, że przerzuty do kości (rozpoznanie wg ICD 10: C79.5 Wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego) stanowią 100% ww. wykonań, Agencja oszacowała maksymalną ilość osób odpowiadającą populacji docelowej na 1 800 osób (zakres od ok. 1 200 do 2 400 pacjentów), przy czym wartość ta może być zawyżona z uwagi na brak uwzględnienia w oszacowaniach śmiertelności pacjentów związanej z procesem przerzutowym oraz fakt, że zabieg wykonuje się również często dla przerzutów do mózgu).

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak możliwości weryfikacji przyjętej w KPZ wartości świadczenia;
- brak możliwości oszacowania ewentualnego obniżenia kosztów płatnika publicznego wynikającego ze zmniejszenia stosowania leków przeciwbólowych oraz innych obecnie stosowanych metod uśmierzania bólu nowotworowego we wnioskowanym wskazaniu.

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 w ocenianych wskazaniach.

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

Nie dotyczy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

W opinii Agencji zasadne jest uwzględnienie jako kryterium kwalifikacji do wnioskowanego świadczenia dodatkowo kryterium: przeciwwskazania bądź nieskuteczność radioterapii paliatywnej. Dodanie tego kryterium pozwoli na zachowanie zgodności z wytycznymi klinicznymi i jednocześnie przybliży populację do tej uczestniczącej w badaniu, co z kolei może pozwolić na uzyskanie zbliżonego efektu klinicznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne wymieniające interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu. Jedna z nich jest pozytywna - dotyczy stosowania termoablacji w redukcji bólu. Odnaleziono też dokument FDA dopuszczający technologię MRgFUS do stosowania u pacjentów z przerzutami do kości :

- The National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2016 - ablacja ultradźwiękowa (US) radiotermoablacja (RF) mogą być wykorzystywane do redukcji bólu i w zapobieganiu zdarzeniom niepożądanym układu kostnego. W kilku małych badaniach wykazano również paliatywne efekty stosowania termoablacji z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków (HIFU⁸). Metody ablacyjne mogą być pomocne w leczeniu bólu u pacjentów, u których nie osiągnięto zadowalającego efektu w wyniku leczenia farmakologicznego. Należy rozważyć zastosowanie powyższych metod u osób z przeciwwskazaniem do stosowania dodatkowych leków lub

⁸ ablacja zogniskowaną wiązką fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu (ang. *high intensity focused ultrasound*)

radioterapii. Nie zaleca się stosowania niniejszych metod u chorych, którzy niechętnie podchodzą do takiego leczenia, u których występują infekcje, zaburzenia krzepnięcia krwi lub krótki oczekiwany czas przeżycia.

- amerykańska Food and Drug Administration (FDA) w 2012 dopuściła MRgFUS do stosowania u pacjentów z przerzutami do kości, u których stosowanie radioterapii nie stanowi opcji leczniczej (tj. pacjenci u których radioterapia okazała się nieskuteczna, jest przeciwwskazana lub którzy odmówili takiego leczenia).

Dwie pozostałe z odnalezionych rekomendacji klinicznych dla wnioskowanego wskazania nie odnoszą się do stosowania wnioskowanej technologii:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2013
- European Society of Medical Oncology, ESMO 2012.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 29.10.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: OZG.7100.118.2015.JG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: Leczenie przeciwbólowe opornych na leczenie farmakologiczne przerzutów nowotworowych do kości za pomocą nieinwazyjnej termoablacji z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków pod kontrolą rezonansu magnetycznego, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych ((Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 128/2016 z dnia 12 grudnia 2016 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przeciwbólowe opornych na leczenie farmakologiczne przerzutów nowotworowych do kości za pomocą nieinwazyjnej termoablacji z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków pod kontrolą rezonansu magnetycznego” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2016 z dnia 12 grudnia 2016 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przeciwbólowe opornych na leczenie farmakologiczne przerzutów nowotworowych do kości za pomocą nieinwazyjnej termoablacji z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków pod kontrolą rezonansu magnetycznego” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Leczenie przeciwbólowe opornych na leczenie farmakologiczne przerzutów nowotworowych do kości za pomocą nieinwazyjnej termoablacji z użyciem skupionej wiązki ultradźwięków pod kontrolą rezonansu magnetycznego. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTMiT-OT-430-21/2015.