Rekomendacja nr 78/2016

z dnia 30 grudnia 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie immunoglobuliny anty-RhD w profilaktyce konfliktu matczyno-płodowego w zakresie antygenu D z układu Rh" jako świadczenia gwarantowanego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie immunoglobuliny anty-RhD w profilaktyce konfliktu matczyno-płodowego w zakresie antygenu D z układu Rh" jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych podania immunoglobuliny anty-RhD w profilaktyce konfliktu matczyno-płodowego w zakresie antygenu D z układu Rh. Pomimo braku dowodów wysokiej jakości potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii, odnalezione publikacje spójnie wskazują na skuteczność omawianej technologii. Wnioskowanie to potwierdzają wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne, które zgodnie zalecają stosowanie profilaktyki śródciążowej u kobiet RhD-ujemnych między 28 – 30 tygodniem ciąży.

Dostępne są dwa badania RCT, ale poprzez odmienne dawkowanie nie są zgodne z omawianą interwencją. W pozostałych badaniach kontrole stanowiła grupa historyczna co sprawia, że należy to badanie uznać za niższej jakości. Jednakże we wszystkich dostępnych publikacjach stosowanie śródciążowej immunizacji zmniejszało ryzyko wystąpienia immunizacji co potwierdzają również autorzy przeglądów systematycznych jak i poszczególnych publikacji.

Zgodnie z odnalezionymi publikacjami, podanie immunoglobulin cechowało akceptowalny poziom bezpieczeństwa. Jednakże należy zwrócić uwagę na fakt, że w związku z tym, że omawiany produkt jest wykonany z ludzkiego osocza i może zawierać czynniki zakaźne, należy o tym poinformować pacjentkę przed podaniem.

Zgodnie ze zmianami zaproponowanymi w Karcie Problemu Zdrowotnego (KPZ) immunoglobulina anty-RhD ma być podawana w większości przypadków dwukrotnie – po raz pierwszy śródciążowo w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej (AOS), po raz drugi w ramach świadczeń szpitalnych. O ile realizacja świadczenia w ramach świadczeń szpitalnych

nie budzi wątpliwości i można się spodziewać, że zmiana sposobu finansowania nie wpłynie w istotny sposób na realizację tego świadczenia, to finansowanie immunoglobuliny anty-RhD w ramach AOS i sama realizacja świadczenia w ambulatorium budzi szereg wątpliwości.

W przypadku realizacji świadczenia w ramach AOS konieczne byłoby stworzenie nowego sposobu realizacji świadczenia poprzez dystrybucję immunoglobuliny anty-RhD przez hurtownie farmaceutyczne do gabinetów ginekologicznych. Wiązałoby się to z utworzeniem nowego produktu rozliczeniowego dla AOS obejmującego podanie immunoglobuliny i określeniu stałej taryfy. Rozliczanie na podstawie faktury lub rachunku pozbawiałoby AOS zachęt do negocjacji ceny z dostawcą. Pacjentka nie partycypowałaby w kosztach zakupu immunoglobuliny.

Powyższy sposób rozliczania kosztów nie obejmuje jednak finansowaniem pacjentek niekorzystających z publicznie finansowanych gabinetów ginekologicznych.

Rozwiązaniem dla tej sytuacji mogłoby być realizowanie wnioskowanego świadczenia przez Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK), w tym również oddziały terenowe. Aktualnie to one dokonują zakupu immunoglobulin anty-RhD i odpowiadają za ich dostarczenie do szpitali. Pozostawienie po ich stronie zakupów centralnych pozwoli na osiągniecie korzystnej ceny czego dowodzą wyniki przetargów przeprowadzonych w latach ubiegłych. Jednak aktualnie nie mają one możliwości wykonywania świadczeń i wymagałoby to zmian w uwarunkowaniach prawnych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie immunoglobuliny anty-RhD w profilaktyce konfliktu matczyno-płodowego w zakresie antygenu D z układu Rh" jako świadczenia gwarantowanego.

Problem zdrowotny

Aloimmunizacja (uczulenie) kobiety przeciwko antygenom płodowym może zdarzyć się w przypadku przedostania się krwinek czerwonych płodu do krążenia matki. Ma to miejsce podczas porodu, jak również podczas drobnych zabiegów wewnątrzmacicznych i krwawień podczas ciąży. Wytworzone wskutek tego przeciwciała przechodzą przez łożysko i reagują z erytrocytami płodu. Opłaszczone przeciwciałami krwinki płodowe są następnie zatrzymywane i niszczone przez makrofagi w śledzionie bądź wątrobie płodu, powodując wystąpienie choroby hemolitycznej płodu i/lub noworodka.

Najcięższy przebieg ma choroba hemolityczna wywołana stymulacją układu odpornościowego matki antygenem D erytrocytów płodu. Niedokrwistość i hiperbilirubinemia ujawniają się w ciągu pierwszych 24 godzin życia noworodka, zwykle między 4. a 5. godziną życia. Przed wprowadzeniem profilaktycznego stosowania globuliny anty-D u kobiet w ciąży choroba hemolityczna wywołana niezgodnością w zakresie czynnika Rh była najczęstszą przyczyną encefalopatii wywołanej hiperbilirubinemią.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Łepecka-Klusek 2011, dzięki stosowaniu profilaktyki, częstość występowania konfliktu serologicznego wynosi 0,2-0,3%, przy czym najczęstszą przyczyną konfliktu jest niezgodność w układzie Rh.

Według statystyk JGP NFZ w roku 2015 rozliczono porody u 340 836 pacjentek. Przyjmując odsetek pacjentek Rh- na poziomie 15% (Pelc-Kłopotowska 2012, odsetek dla rasy kaukaskiej), można oszacować, że podania immunoglobuliny anty-RhD w trakcie ciąży będzie wymagać ok. 51 tys. kobiet rocznie. W Karcie Problemu Zdrowotnego populację tę oszacowano na ok. 60 tys. kobiet rocznie.

Alternatywna technologia medyczna

Aktualnie brak jest alternatywnych technologii medycznych. Porównywać można skuteczność schematów dawkowania, dawek czy dróg podania.

Opis wnioskowanego świadczenia

Świadczenie polega na podaniu immunoglobuliny anty-RhD zgodnie z aktualnymi zaleceniami Konsultantów Krajowych w dziedzinie położnictwa i ginekologii, transfuzjologii klinicznej oraz perinatologii. Świadczenie obejmuje dwa podania immunoglobuliny anty-RhD pacjentce RhD-ujemnej:

- w ramach AOS – w 28-30 tyg. ciąży, o ile u pacjentki nie wykryto przeciwciał anty-RhD;
- w ramach lecznictwa szpitalnego – po porodzie, poronieniu samoistnym, przerwaniu ciąży, inwazyjnej diagnostyce prenatalnej, usunięciu ciąży pozamacicznej, w przypadku zagrażającego poronienia lub porodu przedwczesnego przebiegającego z krwawieniem z dróg rodnych oraz po wykonaniu obrotu zewnętrznego płodu.

Proponowane świadczenie, w zakresie profilaktyki śródciążowej, jest zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 września 2012 r. w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w kresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, połogu oraz opieki nad noworodkiem (Dz. U. 2012 poz. 1100 z późn. zm.).

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 dwa przeglądy systematyczne Cochrane Collaboration (Crowther 2013 oraz jego aktualizację McBain 2015) odnoszące się do stosowania immunoglobuliny anty-RH jako profilaktyki śródciążowej. W obu publikacjach analizą objęto 2 randomizowane badnia z grupą kontrolną (RCT – ang. *randomized controlled trial*), przy czym stosowana wielkość dawki immunoglobuliny anty-RhD oraz okres ciąży, w którym ją podano były niezgodne z ocenianą w przedmiotowym raporcie (tj. podanie 300 mg między 28 a 30 tyg. ciąży):

- Huchet 1987 – badanie quasi-RCT, w grupie badanej (927 os.) pacjentki otrzymały łącznie 200 µg (1000 j.m) immunoglobuliny anty-RhD (2 iniekcje domięśniowe po 100 µg w 28 oraz 34 tygodniu ciąży); w grupie kontrolnej (955 os.) nie podawano leku ani placebo; po porodzie obie grupy pacjentek otrzymywały dożylnie 100 µg (tj. 500 j.m.) immunoglobuliny anty-D; okres follow-up wynosił 12 mies. po porodzie;
- Lee 1995 – w grupie badanej (1268 os.) pacjentki otrzymały łącznie 100 µg (500 j.m) immunoglobuliny anty-RhD (2 iniekcje domięśniowe po 50 µg w 28 oraz 34 tygodniu ciąży); w grupie kontrolnej (1273 os.) nie podawano leku ani placebo; podczas porodu obie grupy pacjentek otrzymywały immunoglobuliny anty-D zgodnie ze stosowaną praktyką ; okres follow-up wynosił ~6 mies. po porodzie.

Autorzy obydwu przeglądów (Crowther 2013, McBain 2015) wskazali, że badania te nie dostarczają jednoznacznych dowodów na korzyść ze stosowania anty-D podczas ciąży w zakresie występowania przypadków immunizacji kobiet (podczas ciąży lub po porodzie) oraz w zakresie częstości występowania powikłań u noworodków (żółtaczka) – wskazano na niską/ bardzo niską jakoś danych.

Wyniki pochodzące z obu badań (Huchet 1987; Lee 1995) nie wykazały istotnych statystycznie różnic między grupą otrzymującą immunoglobulinę anty-D a grupą, która jej nie otrzymywała, w zakresie częstości immunizacji podczas ciąży: współczynnik ryzyka względnego (RR – ang. *relative risk*) wynosił 0,42 (95% CI: 0,15; 1,17), po urodzeniu Rh-dodatniego dziecka: współczynnik RR= 0,42 (95% CI: 0,15; 1,17), oraz w ciągu 12 miesięcy po urodzeniu dziecka Rh-dodatniego: współczynnik RR= 0,39 (95% CI: 0,10; 1,62).

Wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych, tj. częstość uzyskania pozytywnego wyniku testu Kleihauera-Betke (test służący do oceny wielkości przecieku matczyno-płodowego) w ciąży i przy urodzeniu dziecka Rh-dodatniego wykazały, że u kobiet otrzymujących w ciąży immunoglobulinę anty-D, uzyskanie pozytywnego wyniku może być mniej prawdopodobne. W badaniu Huchet 1987 dodatni wynik testu stwierdzano rzadziej u kobiet w ciąży (32 do 35 tyg.), gdzie współczynnik RR względem grupy nie otrzymującej immunoglobuliny śródciążowo wynosił 0,60 (95% CI: 0,41; 0,88), a także w przypadku wyników testu po porodzie – RR= 0,60 (95% CI: 0,46; 0,79). Nie odnotowano natomiast IS różnic między badanymi grupami w przypadku wyniku testu Kleihauera-Betke w ilości erytrocytów >1/10 000; RR= 0,95 (95% CI: 0,59; 1,54).

Dodatkowo do analizy klinicznej włączono:

- 2 prospektywne badania z historyczną grupą kontrolną:
    - Trolle 1989 – grupę badaną stanowiło 346 pacjentek po porodzie oraz 291 po okresie 10 miesięcy po porodzie. Natomiast grupę kontrolną stanowiło 354 pacjentek po porodzie oraz 322 po okresie 10 miesięcy po porodzie.
    - Bowman & Pollock 1978 – w badaniu przedstawiono 3 grupy pacjentek:
        - 2 grupy badane:
            1. Licząca 1 086 pacjentek – pierworódki oraz wieloródki, które otrzymały immunoglobulinę anty-RhD w ciąży oraz po porodzie (we wszystkich poprzednich RhD-dodatnich ciążach), a także po wszystkich dokonanych aborcjach;
            2. Licząca 720 pacjentek – wieloródki, które otrzymały immunoglobulinę anty-RhD po zakończonej ciąży (we wszystkich poprzednich RhD-dodatnich ciążach);
        - 1 grupę kontrolną:
            1. Liczącą 3 533 pacjentek – Rh-D ujemne kobiety uczestniczące w badaniu Bowman i wsp. 1978 : pierworódki, bez historii transfuzji krwi lub aborcji, oraz wieloródki bez wcześniejszego stwierdzenia immunizacji, które otrzymały immunoglobuliny anty-RhD po poprzednich porodach i aborcjach (dot. kobiet z prowincji Manitoba w okresie od 1 marca 1967 roku i 15 grudnia 1974 roku);
- 1 retrospektywne badanie z historyczną grupą kontrolną:
    - Bowman & Pollock 1987 – grupę badaną stanowiło 9 295 pacjentek, a grupę kontrolną 3 533 pacjentek;

Należy jednak zauważyć, że dawki immunoglobuliny anty-RhD, podawane w powyższych badaniach, różniły się (lub nie zostały w badaniach dokładnie wskazane) od tych, określonych w Karcie Problemu

Zdrowotnego dołączonej do zlecenia MZ (zgodnie z zaleceniami Konsultantów krajowych z 2015 r. – dawka wynosi 150 µg immunoglobuliny anty-RhD w przypadku porodu fizjologicznego oraz 300 µg w przypadku porodu patologicznego). W badaniach tych dodatkowo nie wyszczególniano wyników z grup kobiet, u których doszło m.in. do poronienia samoistnego, przerwania ciąży lub poddanych inwazyjnej diagnostyce prenatalnej – w tych przypadkach zalecane przez KK dawki immunoglobuliny anty-RhD wynoszą 50 µg do 20 tyg. ciąży oraz 150 µg po 20 tyg. ciąży.

Analiza skuteczności

Trolle 1989

Biorąc pod uwagę wyniki dla wszystkich kobiet włączonych do badania, tj. wśród 346 kobiet w grupie badanej nie odnotowano przypadku immunizacji, natomiast w grupie kontrolnej u 6/354 osoby. Wyniki dla okresu „w ciągu 10 miesięcy po porodzie" wskazują, iż w grupie badanej nie odnotowano wystąpienia immunizacji u żadnej z kobiet, natomiast w grupie kontrolnej – u 6 spośród 322 osób.

Wyniki badania w zakresie oceny wielkości przecieku matczyno-płodowego odnotowane po 10 miesiącach po porodzie wskazują, że pozytywny wynik testu Kleihauera odnotowano u 23,2% kobiet (spośród 291), oraz u 7,9% u których wielkość przecieku >1 µl. W grupie kontrolnej wynik pozytywny uzyskano u 17% (spośród 322), natomiast u 38,8% z nich przeciek był większy niż 1µl, co, jak wskazuje autor badania, stanowi istotną statystycznie różnicę w porównaniu do grupy badanej.

W publikacji wskazano dodatkowo, że wśród noworodków nie odnotowano działań niepożądanych związanych z podaniem immunoglobuliny anty-RhD w ciąży.

Należy zauważyć, że jedynie grupę badaną poddano badaniom przesiewowym w kierunku wykrycia przeciwciała w 28 tygodniu ciąży, w związku z czym, grupa kontrolna może obejmować kobiety, u których odnotowano objawy immunizacji. Dodatkowo, większość kobiet z grupy kontrolnej - 91%, oraz 84% kobiet w grupie badanej poddano po 10 miesiącach badaniom przesiewowym w kierunku wykrycia przeciwciał. W związku z powyższym, możliwe, że przez te czynniki immunizacja może występować częściej w grupie kontrolnej - wyniki należy traktować z ostrożnością.

Bowman & Pollock 1978

Autorzy badania wskazali, że pojedyncze podanie 300 µg w 28 tyg. ciąży jest wysoce efektywne zapobieganiu wytwarzania przeciwciał przeciwko antygenowi RhD wśród RhD-ujemnych pierworódek oraz u wieloródek, które otrzymały profilaktykę śródciążową i pociążową, w trwającej i w poprzednich ciążach, oraz przy zabiegach aborcji. Wskazano, że jest ona również skuteczna, jednak w mniejszym stopniu, przy zapobieganiu immunizacji u RhD-ujemnych wieloródek, które otrzymały immunoglobulinę anty-RHD dopiero po urodzeniu lub w ogóle w przypadku poprzednich ciąż RhD-dodatnich czy dokonanych aborcji. Autorzy badania wskazują, że jej zmniejszona efektywność w tej grupie wynika prawdopodobnie z niedostatecznej profilaktyki w poprzednich ciążach.

W pierwszej badanej grupie wśród 1084 kobiet ostatecznie włączonych do analizy nie odnotowano przypadków izoimmunizacji w czasie porodu, oraz u żadnej spośród 512, które badano po 6 miesiącach po porodzie. W drugiej badanej grupie u sześciu spośród 719 kobiet, które w poprzednich ciążach nie otrzymały profilaktyki śródciążowej, poporodowej lub poaborcyjnej, odnotowano wystąpienie immunizacji w ciąży lub w ciągu 3 dni po porodzie. Jednakże, jak wskazują autorzy badania, 2 przypadki z 7 stanowią rzeczywiście niepowodzenie profilaktyki śródciążowej; u jednej wskazano, że immunizacja wystąpiła zbyt wcześnie, by profilaktyka śródciążowa mogła zadziałać (wynik określono jako „logistic failure"); u 3 wystąpienie immunizacji mogło być związane z wcześniejszymi ciążami w okresie bez profilaktyki konfliktu matczyno-płodowego; u jednej w okresie dzieciństwa przeprowadzono transfuzję krwi. W drugiej badanej grupie brak był informacji dotyczących odsetka kobiet, u których odnotowano immunizację w okresie 6 miesięcy po porodzie.

W publikacji przedstawiono dodatkowo wyniki biorąc pod uwagę wszystkie kobiety włączone do badania: w grupie pierwszej tj. wśród 1086 kobiet odnotowano 4 przypadki wystąpienia immunizacji,

natomiast w grupie drugiej wśród 720 kobiet odnotowano 7 przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwko antygenowi RhD.

W przypadku grupy kontrolnej u 62/3533 odnotowano wystąpienie immunizacji kobiet (1,8%) w ciąży lub w ciągu 3 dni po porodzie, oraz u 50 objętych obserwacją 6-9 mies. po porodzie (w badaniu nie wskazano, ile kobiet zostało poddanych badaniu w tym okresie).

Bowman & Pollock 1987

Wyniki badania wskazują, że w grupie badanej, 25/9295 kobiet mimo zastosowania profilaktyki śródciążowej oraz poporodowej wytworzyło przeciwciała przeciwko antygenowi RhD (w tym u 8 przed zastosowaniem profilaktyki śródciążowej; biorąc pod uwagę wszystkie wystąpienia immunizacji, także te zakwalifikowane przez autorów badania jako „logistic failures" oraz immunizacje związane prawdopodobnie z wcześniejszymi ciążami w grupie badanej odnotowano łącznie 30 przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwko antygenowi RhD).

W przypadku grupy kontrolnej u 62/3533 odnotowano wystąpienie immunizacji kobiet (1,8%) w ciąży lub w ciągu 3 dni po porodzie, oraz u 50 objętych obserwacją 6-9 mies. po porodzie (w badaniu nie wskazano, ile kobiet zostało poddanych badaniu w tym okresie).

Bezpieczeństwo

Zgodnie z odnalezionymi Charakterystykami Produktów Leczniczych, rzeczywiste reakcje nadwrażliwości są rzadkie, ale reakcje typu alergicznego na immunoglobulinę anty-D mogą wystąpić. W rzadkich przypadkach podanie ludzkiej immunoglobuliny anty-D może spowodować spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktyczną, nawet u tych pacjentów, którzy wcześniej tolerowali leczenie ludzką immunoglobuliną.

W przypadku domięśniowego podawania immunoglobulin anty-D w miejscu podania mogą wystąpić ból i tkliwość.

Odnotowano pojedyncze przypadki ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej po podaniu dożylnym immunoglobuliny anty-D pacjentom Rh(D) dodatnim z pierwotną immunologiczną małopłytkowością (ITP). Odnotowano przypadek hemolizy skutkującej zgonem. Dokładna częstość występowania tego działania niepożądanego jest nieznana. Ze stosowaniem immunoglobulin związane było występowanie tętniczych i żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych, w tym zawał mięśnia sercowego, udar, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna.

W przypadku podawania leków otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także patogenów i wirusów dotychczas nieznanych.

Na stronie FDA odnaleziono dokument z 2004 roku dotyczący bezpieczeństwa i skuteczności leku Rhophylac, będącego immunoglobuliną ludzką anty-D, stosowanego w zapobieganiu immunizacji u kobiet Rh-D ujemnych profilaktyczne przed porodem, po porodzie oraz profilaktyczne w okołoporodowych komplikacjach i inwazyjnych procedurach. Zgodnie z dokumentem istnieje ryzyko wystąpienia:

- reakcji alergicznych i nadwrażliwości, jeśli to konieczne należy zaprzestać przyjmowania i rozpocząć leczenie wstrząsu,
- osoby z selektywnym niedoborem IgA mogą wytworzyć przeciwciała przeciwko IgA i są narażone na ryzyko rozwoju nadwrażliwości i poważne reakcje anafilaktyczne; należy rozważyć korzyści z przyjmowania Rhophylac w porównaniu potencjalnych zagrożeń;
- produkty wykonane z ludzkiego osocza mogą zawierać czynniki zakaźne; na przykład, wirusy oraz teoretycznie priony wywołujące chorobę Creutzfeldta-Jakoba (CJD).

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest niska jakość dowodów oraz brak badania w pełni odpowiadającego wnioskowanemu wskazaniu i interwencji.

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

W ramach analizy efektywności ekonomicznej zdecydowano się oszacować koszt uniknięcia jednego wystąpienia hemolitycznej choroby płodu i noworodka z wykorzystaniem drzewa decyzyjnego. Komparatorem była dotychczasowa praktyka finansowana obecnie ze środków publicznych, natomiast interwencją dotychczasowa praktyka + podanie śródciążowe 300 µg immunoglobuliny każdej kobiecie Rh-. Dane na temat skuteczności profilaktyki, tj. liczbie immunizacji po pierwszej ciąży, zaczerpnięto z publikacji Trolle 1989, Bowman 1987 i Bowman 1978. Kosztów nie dyskontowano, ponieważ wszystkie koszty różniące są ponoszone „na początku" modelu.

Koszt uniknięcia jednej choroby hemolitycznej noworododka (HDN – ang. *Hemolytic disease of the newborn*) o różnym nasileniu oszacowano na 30-45 tys. PLN w zależności od wariantu analizy. Leczenie szpitalne HDN można rozliczyć w ramach czterech grup JGP, w których średnia wartość hospitalizacji wynosi od 2,8 do 26 tys. PLN. Nie odnaleziono danych na temat kosztów pozaszpitalnej, w tym długookresowej, opieki nad dziećmi z i po przebyciu HDN. Koszty te mogą być znaczne z uwagi na ryzyko uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HDN. Efekty zdrowotne związane z HDN są trudne do oszacowania.

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. 2015 poz. 345);

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.

Wydatki na zakup immunoglobuliny anty-D w latach 2012-2016 wyniosły łącznie 40,92 mln PLN, średnio 8,18 mln PLN rocznie, przy czym widoczny jest spadek wydatków rok do roku. Zgodnie z informacją przekazaną przez Narodowe Centrum Krwi, zakupywana immunoglobulina służy zabezpieczeniu pacjentek RhD ujemnych ze wskazaniami bezwzględnymi do jej podania, tj. obejmuje wskazania opisane w wytycznych Konsultantów Krajowych (NCK 2015) za wyjątkiem profilaktyki śródciążowej. Można przypuszczać, że w kolejnych latach wydatki na zakup immunoglobuliny w obecnie finansowanych wskazaniach będą nadal spadać lub utrzymywać się na zbliżonym poziomie. Proponowana w KPZ zmiana miałaby polegać jedynie na zmianie dysponenta dotacji Ministra Zdrowia przeznaczonej na realizację świadczenia w tym zakresie.

Wzrost wydatków na zakup immunoglobulin będzie się natomiast wiązał z objęciem publicznym finansowaniem profilaktyki śródciążowej. Wg statystyk JGP NFZ w roku 2015 rozliczono porody u 340 836 pacjentek. Przyjmując odsetek pacjentek Rh- na poziomie 15% (Pelc-Kłopotowska 2012, odsetek dla odmiany kaukaskiej), można oszacować, że podania immunoglobuliny anty-RhD w trakcie ciąży będzie wymagać ok. 51 tys. kobiet rocznie. Średni koszt ampułki 300 µg lub 2x150 µg, oszacowany na podstawie przetargów rozstrzygniętych w 2016 roku, wynosi 215,62 PLN. Zatem koszt profilaktyki śródciążowej wyniesie prawdopodobnie 11,02 mln PLN rocznie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

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 technologii

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych odnoszących się do omawianej technologii:

- Narodowe Centrum Krwi 2015;
- British Committee for Standards in Haematology (BCSH) 2014;
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2011;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2008;
- The Royal Australian and New Zeland College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) 2012;
- South Australian Perinatal Clinical Guidelines (SAPCG) 2016;
- Ministry of Health New South Wales (NSW) 2015;
- New Zeland Blood Service (NZBLOOD) 2013;
- Italian Society of Gynaecology and Obstetrics, Society of Transfusion Medicine and Immunoheamatology (SIGO SIMTI) 2015;
- Irish Haematology Society, Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland And Obstetrics and Gynaecology Programme HSE Directorate for Quality and Clinical Strategy (IHS) 2014.

Zgodnie ze wszystkimi odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi zaleca się stosowanie profilaktyki śródciążowej u kobiet RhD-ujemnych między 28 – 30 tygodniem ciąży. Dawka Ig anty-D 300 µg zalecana przez polskie wytyczne odpowiada zaleceniom z Włoch i Irlandii. W Australii i Nowej Zelandii zaleca się stosowanie profilaktyki śródciążowej w dwóch dawkach po 120 – 125 µg w 28. i 34. tyg. ciąży. W Wielkiej Brytanii dopuszczalne są oba sposoby podania Ig anty-D (w 28 tyg. lub w 28 i 34 tyg.).

Wszystkie analizowane wytyczne zalecają przeprowadzanie badań serologicznych kobiet przed podaniem Ig anty-D, zarówno w ramach profilaktyki śródciążowej, jak i po wystąpieniu zdarzeń potencjalnie immunizujących, określających grupę krwi matki AB0, antygen RhD oraz obecność przeciwciał anty-D.

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną odnoszącą się do omawianej technologii:

- HAS 2016 – dotyczyła ona leku Rophylac – komisja opowiadała się za utrzymaniem leku na liście leków refundowanych, we wskazaniu zapobieganie alloimunizacji u kobiet Rh-D ujemnych (proponowany poziom refundacji: 100%):
    - profilaktyczne przed porodem (28 tydz. ciąży);
    - profilaktyczne w sytuacji wystąpienia zdarzeń potencjalnie immunizujących (aborcja, poronienie, ciąża pozamacicznej, krwotok z macicy, amniopunkcja, urazy);
    - profilaktycznie po porodzie, w sytuacji urodzenia dziecka Rh-D dodatniego.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.11.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: IK: 730108), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie immunoglobuliny anty-RhD w profilaktyce konfliktu matczyno-płodowego w zakresie antygenu D z układu Rh" jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 130/2016 z dnia 27 grudnia 2016 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie immunoglobuliny anty-RhD w profilaktyce konfliktu matczyno-płodowego w zakresie antygenu D z układu Rh" jako świadczenia gwarantowanego

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2016 z dnia 27 grudnia 2016 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie immunoglobuliny anty-RhD w profilaktyce konfliktu matczyno-płodowego w zakresie antygenu D z układu Rh" jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport nr OT.430.4.2016. Podanie ludzkiej immunoglobuliny anty-RhD w profilaktyce konfliktu matczyno-płodowego. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej