



## **Rekomendacja nr 8/2018**

**z dnia 11 stycznia 2018 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Angioplastyka naczyń obwodowych kończyn dolnych (tętnice udowe i podkolanowej) z wykorzystaniem balonu uwalniającego lek” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego**

**Prezes Agencji rekomenduje** zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Angioplastyka naczyń obwodowych kończyn dolnych (tętnice udowe i podkolanowej) z wykorzystaniem balonu uwalniającego lek”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne uważa za zasadne zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Odnosząc się do odnalezionych międzynarodowych wytycznych klinicznych w leczeniu chorób tętnic obwodowych kończyn dolnych należy wskazać, że stosowanie zabiegu przezskórnej angioplastyki balonowej (ang. percutaneous transluminal angioplasty PTA), za pomocą balonu uwalniającego lek (ang. drug-eluting balloons DEB) jest metodą rekomendowaną przez European Society of Cardiology (ESC 2017), National Institute for Health and Care Excellence NICE (2016), a także przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (2017).

Przeprowadzona analiza kliniczna opiera się na badaniach wtórnych – 1 metaanalizie i 2 przeglądach systematycznych, które miały na celu porównanie angioplastyki balonowej uwalniającej lek (ang. drug-eluting balloons, DEB) z innymi metodami: standardową angioplastyką balonową (ang. percutaneous transluminal angioplasty, PTA), z angioplastyką balonową nieuwalniającą leku, bez założenia stentu oraz z zastosowaniem stentów uwalniających lek (ang. drug-eluting stent, DES).

Wyniki przeglądu Kayssi 2016 wskazują na przewagę DEB nad angioplastyką balonową nieuwalniającą leku, bez założenia stentu w leczeniu choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych w okresie do 5 lat od zabiegu, w kilku tzw. anatomicznych punktach końcowych (tj. pierwotna drożność tętnicy, późna utrata światła, rewaskularyzacja zmiany docelowej,



binarna restenoza). Prawdopodobieństwo zgonu było istotnie statystycznie niższe w grupie DEB niż w grupie angioplastyki balonowej nieuwalniającej leku, bez założenia stentu w 2. roku po zabiegu.

Zgodnie z wynikami przeglądu Barkat 2016, aktualnie dostępne dane wskazują, że angioplastyka z wykorzystaniem balonu uwalniającego lek (DEB) w porównaniu ze standardową angioplastyką balonową (PTA) wykazuje większą skuteczność przeciwrestenotyczną w leczeniu choroby tętnic obwodowych (PAD), a ponadto jest metodą bezpieczną. Jednak w jednym z badań włączonych do przeglądu, IDEAS 2014, porównującym DEB z DES wykazano różnicę na niekorzyść DEB w odniesieniu do binarnej restenozy, która występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów z chorobą niedokrwienną, leczonych DEB. W analizie bezpieczeństwa odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu z PTA dla punktu końcowego - zgon okołooperacyjny z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon związany z dolną kończyną u pacjentów z chorobą miażdżycową. W przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie profilu bezpieczeństwa.

Według autorów metaanalizy Wu 2016, DEB w porównaniu z PTA wykazuje zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu pacjentów z krytycznym niedokrwieniem kończyny (ang. critical limb ischemia, CLI) w przypadku tętnic podkolanowych. Jednak w 12-miesięcznym okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEB i PTA w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych (późna utrata światła, binarna restenoza, docelowa rewaskularyzacja zmiany, poważne zdarzenia niepożądane).

Podsumowując, zgodnie z konkluzjami autorów przeglądów systematycznych, oceniana technologia charakteryzuje się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z alternatywnymi metodami leczenia. Autorzy przeglądów podkreślają, że wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa DEB jest ograniczone, głównie z braku wystarczającej liczby dowodów pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania ocenianej interwencji z alternatywnymi interwencjami. Ponadto wskazują także na konieczność przeprowadzenia długookresowych badań klinicznych i analizy kosztowej efektywności ocenianej technologii.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet przedstawioną w Karcie Problemu Zdrowotnego maksymalny koszt inkrementalny dla budżetu płatnika publicznego oszacowano na poziomie 20-25,2 mln zł.

Eksperti kliniczni w swoich opiniach pozytywnie odnoszą się do finansowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych wskazując, że technika zabiegu PTA polegająca na wykorzystaniu balonu pokrytego lekiem (DCB) lub balonu uwalniającego lek (DEB) może być stosowana w celu zmniejszenia ryzyka restenozy po zabiegach wewnątrznaczyniowych. Ponadto oceniana technologia jest umiejscawiana w panelu możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych, w tym u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania stentów czy też w leczeniu małych naczyń krwionośnych i zmian rozproszonych.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Angioplastyka naczyń obwodowych kończyn dolnych (tętnice udowe i podkolanowej)

z wykorzystaniem balonu uwalniającego lek”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

### **Problem zdrowotny**

Choroby związane z niedrożnością tętnic obwodowych najczęściej spowodowane są miażdżycą – przewlekłym, powolnym procesem, który cechuje się zwężeniem lub zamknięciem światła naczynia poprzez odkładanie się w błonie wewnętrznej tętnicy blaszki miażdżycowej, złożonej m. in. z cholesterolu. Miażdżycą może występować m. in. w tętnicach szyjnych, kręgowych, kreskowych oraz w tętnicach kończyn dolnych i górnych. Choroba tętnic kończyn dolnych, spowodowana zwężeniami w tętnicach, często ma znaczny wpływ na ograniczenie jakości życia chorych. Obraz kliniczny może być różny i dzieli się go na kategorie według klasyfikacji Fontaine’a lub Rutherforda.

Częstość występowania choroby tętnic kończyny dolnej jest silnie związana z wiekiem: nietypowo występuje przed 50. rokiem życia i gwałtownie rośnie w późniejszych latach życia. Szacuje się, że rocznie w Polsce występuje ok. 40 tys. Przypadków niedokrwienia kończyn dolnych związanych z niedrożnością tętnic. Szacunkowa roczna zapadalność na krytyczne niedokrwienie kończyn wynosi 500–1000 nowych przypadków na 1 milion osób, z wyższym odsetkiem u chorych na cukrzycę.

Miażdżycą tętnic obwodowych jest silnym czynnikiem predykcyjnym uogólnionej miażdżycy i uważa się ją za równoważnik choroby wieńcowej (ang. coronary artery disease, CAD) w ocenie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ryzyko zgonu w ciągu 10 lat u osób z rozpoznaną miażdżycą tętnic obwodowych wynosi 40% i pozostaje na praktycznie niezmiennym poziomie. Stwierdzono, że w grupie osób, u których wskaźnik kostka–ramię jest mniejszy niż 0,9, wskaźnik zagrożenia zgonem niezależnie od przyczyny oraz zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosi odpowiednio 1,7 i 2,5.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, opiniami ekspertów klinicznych oraz kartą problemu zdrowotnego, można przyjąć, że komparatorami dla ocenianej interwencji są:

- Rewaskularyzacja wewnątrznaczyniowa (zabiegi angioplastyki z wykorzystaniem stentów lub z użyciem balonów (zwykłych, tnących);
- klasyczne operacje (chirurgiczne).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Zgodnie z proponowaną Kartą Problemu Zdrowotnego (KPZ) wnioskowane świadczenie polega na zastosowaniu balonu uwalniającego lek (ang. drug eluting ballon, DEB) o działaniu antyproliferacyjnym, najczęściej paklitakselu, co ma na celu zapobieganie pierwotnej restenozie i uniknięcie konieczności wszczęcia stentu, a także leczenie już zaistniałej restenozy w stencie, co także niweluje potrzebę wszczęcia kolejnego stentu do naczynia.

Populacja docelowa obejmuje chorych ze zwężeniami w naczyniach obwodowych kończyn dolnych: tętnicy udowej i podkolanowej (z wykluczeniem: aorty, tętnic biodrowych, tętnic poniżej kolana – below-the-knee), w tym, pacjentów ze wskazaniem do angioplastyki naczyń obwodowych (de novo) oraz pacjentów z restenozą po przeprowadzonym zabiegu angioplastyki naczyń obwodowych.

Wskazania kliniczne do rewaskularyzacji naczyń obwodowych kończyn dolnych z zastosowaniem balonu uwalniającego lek obejmują:

- objawy chromania przestankowego o dystansie poniżej 200 m: chromanie przestankowe utrudniające funkcjonowanie pacjenta (poziom IIb w klasyfikacji Fontaine’a – dystans chromania do 200 m; kategorie 2-3 w skali Rutherforda);
- stałe bóle kończyny – owrzodzenie lub martwica tkanek (palców, stopy)/krytyczne niedokrwienie kończyn: ból spoczynkowy (poziom III w skali Fontaine’a, kategoria 4 w skali

Rutherforda) lub niegojące się owrzodzenie lub martwica (poziom IV w skali Fontaine'a, kategoria 5-6 w skali Rutherforda).

Wskazania morfologiczne do rewaskularyzacji naczyń obwodowych kończyn dolnych z zastosowaniem balonu uwalniającego lek:

- w ramach randomizowanych badań klinicznych zabiegowi angioplastyki w obrębie tętnic udowej i podkolanowej z wykorzystaniem balonu uwalniającego lek zostali poddani pacjenci ze zmianami o długości od około 2 do 30 cm.

Wskazania kliniczne i morfologiczne należy rozpatrywać łącznie.

### **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 przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- 2 przeglądy systematyczne:
  - Barkat 2016 – celem przeglądu było porównanie angioplastyki balonowej uwalniającej lek (ang. drug-eluting balloons, DEB) z innymi metodami. Do przeglądu włączono łącznie 11 badań RCT i 2 metaanalizy, w których porównywano DEB z angioplastyką balonową (10 RCT, 2 metaanalizy) lub z zastosowaniem stentów uwalniających lek (ang. drug-eluting stent, DES) (1 RCT) w leczeniu choroby tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial disease, PAD) kończyn dolnych;
  - Kayssi 2016 – celem przeglądu było porównanie angioplastyki balonowej uwalniającej lek (DEB) z angioplastyką balonową nieuwalniają leku, bez założenia stentu, w leczeniu pacjentów z chromaniem przestankowym (ang. intermittent claudication, IC) lub krytycznym niedokrwieniem kończyny (ang. critical limb ischemia, CLI). Do przeglądu włączono 11 badań RCT;
- 1 metaanalizę:
  - Wu 2016 – metaanaliza randomizowanych badań klinicznych, w której porównywano angioplastykę balonową uwalniającą lek (DEB) ze standardową angioplastyką balonową (ang. percutaneous transluminal angioplasty, PTA) w leczeniu choroby tętnic podkolanowych. Do przeglądu włączono 4 badania RCT.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono także 9 badań RCT (Fanelli 2012, Liistro 2013, Liistro 2013a, Rosenfield 2015, Scheinert 2014, Tepe 2015, Werk 2012, Zeller 2014 i Zeller 2014a), przy czym wszystkie ww. badania zostały uwzględnione w analizowanych przeglądach systematycznych.

*Skuteczność*

Barkat 2016

Choroba miażdżycowa obejmująca tętnice udowe i podkolanowe

Istotną statystycznie różnicę na korzyść DEB vs PTA wykazano w odniesieniu do punktów końcowych:

- późna utrata światła - w metaanalizie Cassese 2012 porównującej DEB vs PTA (381 pacjentów; średni okres obserwacji: 10,3 miesiąca) wykazano przewagę DEB w porównaniu do PTA; średnia ważona różnic wyniosła WMD=0,75 mm;
- pierwotna drożność tętnic - w badaniu LEVANT 2 2015 wystąpiła u 65,2% pacjentów w grupie DEB vs 52,6% w grupie PTA (476 pacjentów, 12. miesięczny okres obserwacji). Podobnie w badaniu IN.PACT SFA (2015) odsetek pierwotnej drożności tętnic był istotnie statystycznie większy w grupie DEB (82,2%) vs PTA (52,5%) (331 pacjentów, 12. miesięczny okres obserwacji).

Natomiast w przypadku punktu końcowego dotyczącego docelowej rewaskularyzacji zmiany wyniki wskazywały na przewagę DEB. Jednak w zależności od włączonego badania były istotne lub nieistotne statystyczne.

- ❖ Istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z PTA raportowano w przypadku docelowej rewaskularyzacji zmiany (ang. target lesion revascularization, TLR):
  - w badaniu IN.PACT SFA 2015 docelowa rewaskularyzacja zmiany była istotnie statystycznie niższa w grupie DEB vs PTA (2,4% vs 20,6%) (331 pacjentów, 12. miesięczny okres obserwacji);
  - w metaanalizie Cassese 2012 wykazano przewagę DEB w porównaniu do PTA, odsetki pacjentów z docelową rewaskularyzacją zmiany wynosiły odpowiednio 12,2% w grupie DEB vs 27,7% w grupie PTA (iloraz szans wyniósł OR=0,22) (381 pacjentów; średni okres obserwacji: 10,3 miesiąca).
- ❖ Z kolei w badaniu LEVANT 2 2015 stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEB vs PTA w zakresie docelowej rewaskularyzacji zmiany (476 pacjentów, 12. miesięczny okres obserwacji).

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEB i PTA odnotowano w przypadku punktu końcowego dotyczącego restenozy, w badaniu LEVANT 2 2015 (476 pacjentów, 12. miesięczny okres obserwacji). Autorzy przeglądu sugerują, iż może to wynikać z faktu, że 50% przypadków restenoz może nie dawać objawów klinicznych.

#### Choroba niedokrwienna obejmująca obszar udowy i podkolanowy

Istotną statystycznie przewagę DEB w porównaniu z PTA wykazano w odniesieniu do punktów końcowych:

- pierwotna drożność tętnic - w badaniu DEBELLUM 2014 wystąpiła w 12. miesięcznym okresie obserwacji u 84,6% pacjentów w grupie DEB vs 41,1% w grupie PTA (50 pacjentów, okres obserwacji: 6-12 miesięcy);
- niedrożność naczynia docelowego - w badaniu DEBATE-BTK 2013 stwierdzono u 12 pacjentów (17%) w grupie DEB vs 41 pacjentów (55%) w grupie PTA (132 pacjentów, okres obserwacji: 12 miesięcy).

Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść DEB w porównaniu z DES odnotowano dla punktu końcowego:

- binarna restenoza - w badaniu IDEAS 2014 występowała istotnie statystycznie częściej w grupie DEB (57,9%) w porównaniu z grupą DES (28%) (50 pacjentów, okres obserwacji: 6 miesięcy).

W zakresie punktów końcowych: docelowa rewaskularyzacja zmiany (DEB vs PTA, DEB vs DES), późna utrata światła (DEB vs PTA) oraz binarna restenoza (DEB vs PTA) wyniki badań uwzględnionych w przeglądzie nie były jednoznaczne pod kątem istotności statystycznej.

- ❖ Istotnie statystycznie różnice na korzyść DEB w porównaniu z PTA raportowano dla ww. punktów końcowych w badaniach:
  - DEBELLUM 2014 - docelowa rewaskularyzacja zmiany (ang. target lesion revascularization, TLR) w 12. miesięcznym okresie obserwacji odsetek TLR wynosił 15,3% w grupie DEB vs 47,0% w PTA (50 pacjentów, okres obserwacji: 6-12 miesięcy). Podobnie w badaniu DEBATE-BTK 2013 odnotowano TLR u 12 pacjentów w grupie DEB (18%) vs 29 pacjentów (43%) w grupie PTA (132 pacjentów, okres obserwacji: 12 miesięcy);
  - DEBELLUM 2014 - późną utratę światła w 12. miesięcznym okresie obserwacji odnotowano odpowiednio  $0,66 \pm 0,9$  mm w grupie DEB vs  $1,69 \pm 1,5$  mm w grupie PTA (50 pacjentów, okres obserwacji: 6-12 miesięcy);
  - DEBATE-BTK 2013 - binarną restenozę stwierdzono u istotnie statystycznie mniejszej liczby pacjentów w grupie DEB (u 20 z 74 pacjentów; 27%) vs PTA (55 z 74 pacjentów; 74%) (132 pacjentów, okres obserwacji: 12 miesięcy);
- ❖ Z kolei w innych badaniach włączonych do analizy stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEB vs PTA lub DES:
  - docelowa rewaskularyzacja zmiany:
    - DEB vs DES - w badaniu IDEAS 2014 (50 pacjentów, okres obserwacji: 6 miesięcy);
    - DEB vs PTA - w badaniu IN.PACT DEEP 2014 (358 pacjentów, okres obserwacji: 12 miesięcy);
  - późna utrata światła - w badaniu IN.PACT DEEP 2014 (358 pacjentów, okres obserwacji: 12 miesięcy).

W opinii autorów przeglądu aktualnie dostępne dane dotyczące leczenia choroby tętnic obwodowych (PAD) wskazują, że angioplastyka z wykorzystaniem balonu uwalniającego lek (DEB) w porównaniu ze standardową angioplastyką balonową (PTA) wykazuje większą skuteczność przeciwrestenotyczną, ponadto jest metodą bezpieczną. Autorzy przeglądu zwracają jednak uwagę na brak wyników badań dla długoterminowych okresów obserwacji. Według autorów przeglądu konieczne jest dalsze prowadzenie badań RCT koncentrujących się na klinicznych i funkcjonalnych wynikach stosowania DEB, a także porównaniu kosztów procedury z jej wynikami klinicznymi.

#### Kayssi 2016

Wyniki dotyczące skuteczności DEB w porównaniu z angioplastyką balonową nieuwalniającą leku, bez założenia stentu były istotne lub nieistotne statystycznie w zależności od okresu obserwacji.

Odnotowano istotną statystycznie przewagę DEB nad angioplastyką balonową nieuwalniającą leku, bez założenia stentu dla następujących punktów końcowych:

- pierwotna drożność tętnic w 12. miesiącu po zabiegu (ok. dwukrotnie wyższy iloraz szans OR=1,92 [95%CI: 1,45; 2,56]; 882 pacjentów, 3 badania) oraz w 2. lata po zabiegu (ok. 3,5 razy większy iloraz szans OR=3,51 [95%CI: 2,26; 5,46]; 406 pacjentów, 2 badania);
- późna utrata światła - mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia późnej utraty światła dla DEB w porównaniu do angioplastyki balonowej nieuwalniającej leku, bez założenia stentu w 6. miesiącu po zabiegu (różnica średnich MD=-0,64 mm [95%CI: -1,00; -0,28]; 603 pacjentów, 7 badań) oraz w 2. lata po zabiegu (różnica średnich MD=-0,80 [95%CI: -1,44; -0,16]; 102 pacjentów, 1 badanie).
- rewaskularyzacja zmiany docelowej w 6. miesiącu po zabiegu (iloraz szans OR=0,28 [95%CI: 0,17; 0,47]; 603 pacjentów, 7 badań), w 12. miesiącu zabiegu (iloraz szans OR=0,40 [95%CI:

0,31; 0,51]; 1900 pacjentów, 11 badań), w 2. lata po zabiegu (iloraz szans OR=0,28 [95%CI: 0,18; 0,44]; 508 pacjentów, 3 badania) oraz w 5. roku po zabiegu (iloraz szans OR=0,21 [95%CI: 0,09; 0,51]; 102 pacjentów, 1 badanie);

- binarna restenoza - mniejsze prawdopodobieństwo rozwinięcia binarnej restenozy dla DEB porównaniu do grupy po angioplastyce balonowej nieuwalniającej leku, bez założenia stentu w 6. miesiącu po zabiegu (iloraz szans OR=0,44 [95%CI: 0,29; 0,67]; 528 pacjentów, 6 badań), w 12. miesiącu po zabiegu (iloraz szans OR=0,38 [95%CI: 0,15; 0,98]; 1094 pacjentów, 4 badania), w 2. lata po zabiegu (iloraz szans OR=0,26 [95%CI: 0,10; 0,66]; 87 pacjentów, 1 badanie) oraz w 5. roku po zabiegu (iloraz szans OR=0,12 [95%CI: 0,05; 0,30]; 102 pacjentów, 1 badanie).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy DEB a angioplastyką balonową nieuwalniającą leku, bez założenia stentu w punktach końcowych:

- zmiana jakości życia (mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D) w 6. miesiącu po zabiegu (72 pacjentów, 1 badanie), w 12. miesiącu po zabiegu (879 pacjentów, 3 badania) oraz w 2. lata po zabiegu (331 pacjentów, 1 badanie);
- amputacja w 6. miesiącu po zabiegu (541 pacjentów, 7 badań), w 12. miesiącu po zabiegu (1649 pacjentów, 9 badań), w 2. roku po zabiegu (493 pacjentów, 3 badania) oraz w 5. roku po zabiegu (102 pacjentów, 1 badanie);
- czas przeżycia wolny od amputacji w 12. miesiącu po zabiegu (358 pacjentów, 1 badanie). W badaniu zaobserwowano tendencję do poprawy czasu przeżycia wolnego od amputacji wśród pacjentów z grupy angioplastyki balonowej nieuwalniającej leku, bez założenia stentu w porównaniu do DEB, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej;
- pierwotna drożność tętnic w 6. miesiącu po zabiegu (162 pacjentów, 2 badania). Jednak w ramach tego punktu końcowego, dla 6. miesiąca po zabiegu, przeprowadzono analizę wrażliwości, wykluczając z analizy jedno z badań, w przypadku którego były wątpliwości, co do kompletności zebranych danych. Wykluczenie tego badania zmieniło wnioskowanie odnośnie pierwotnej drożności tętnic. Angioplastyka balonowa uwalniająca lek okazała się istotnie statystycznie lepsza w tym punkcie końcowym, w porównaniu do angioplastyki balonowej nieuwalniającej leku, bez założenia stentu, w 6. miesiącu po zabiegu (ok. 4 razy większy iloraz szans OR=3,84 [95%CI: 1,43; 10,31]; 75 pacjentów; 1 badanie);
- późna utrata światła w 12. miesiącu po zabiegu (535 pacjentów, 3 badania). W ramach tego punktu końcowego, dla 12. miesiąca obserwacji po zabiegu, przeprowadzono analizę wrażliwości, wykluczając z analizy jedno z badań, które było ograniczone do tętnic leżących poniżej tętnicy podkolanowej, które mają mniejszą średnicę niż tętnice udowe i podkolanowe uwzględnione w innych badaniach. Po wykluczeniu tego badania, ponownie osoby w grupie DEB miały istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia późnej utraty światła w porównaniu do angioplastyki balonowej nieuwalniającej leku, bez założenia stentu (różnica średnich MD=-1,10 mm [95%CI: -1,41; -0,79]; 177 pacjentów, 2 badania);
- zmiana wskaźnika utraty zdolności do chodzenia (mierzona za pomocą Walking Impairment Questionnaire) w 6. miesiącu po zabiegu (75 pacjentów, 1 badanie), w 12. miesiącu po zabiegu (513 pacjentów, 2 badania) oraz w 2. roku po zabiegu (75 pacjentów, 1 badanie);
- zmiana wskaźnika kostka-ramię w 6. miesiącu po zabiegu (369 pacjentów, 4 badania), w 12. miesiącu po zabiegu (656 pacjentów, 3 badania) oraz w 2. lata po zabiegu (83 pacjentów, 1 badanie);
- zmiana w w skali Rutherforda w 6. miesiącu po zabiegu (249 pacjentów, 3 badania), w 12. miesiącu po zabiegu (623 pacjentów, 3 badania) oraz w 2. lata po zabiegu (75 pacjentów, 1 badanie). W jednym badaniu raportowano zmianę w skali Fontaine, jednak wyniki tego

badania nie zostały włączone do analizy ponieważ raportowano klasę wg Fontaine w 6. oraz 12. miesiącu po zabiegu, a nie zmianę względem wartości początkowych. W 6. miesiącu po zabiegu w grupie DEB raportowano: u 92% pacjentów klasę I, u 8% pacjentów klasę IIa, u 0% pacjentów klasę IIb lub III, natomiast w grupie angioplastyki balonowej nieuwalniającej leku, bez założenia stentu raportowano: u 67% pacjentów klasę I, u 13% pacjentów klasę IIa, u 7% pacjentów klasę IIb oraz u 13% pacjentów klasę III. W 12. miesiącu po zabiegu w grupie DEB raportowano: u 77% pacjentów klasę I, u 8% pacjentów klasę IIa, u 15% pacjentów klasę IIb oraz u 0% pacjentów klasę III, natomiast w grupie angioplastyki balonowej nieuwalniającej leku, bez założenia stentu raportowano: u 60% pacjentów klasę I, u 13% pacjentów klasę IIa, u 13% pacjentów klasę IIb oraz u 13% pacjentów klasę III.

Według autorów przeglądu, analiza wykazała przewagę DEB nad angioplastyką balonową nieuwalniającą leku, bez założenia stentu w leczeniu choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych w okresie do 5 lat od zabiegu, w kilku punktach końcowych, tzw. anatomicznych (tj. pierwotna drożność tętnicy, późna utrata światła, rewaskularyzacja zmiany docelowej, binarna restenoza). Niemniej jednak, nie ma wystarczającej liczby dowodów pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania obu interwencji w zakresie zmian jakości życia oraz wskaźniku utraty zdolności do chodzenia. Wśród pacjentów z chorobą tętnic obwodowych odnotowuje się wysoki wskaźnik konieczności ponownych rewaskularyzacji z powodu restenozy, a mając na uwadze lepsze efekty jakie daje DEB w tzw. anatomicznych punktach końcowych, zasadne jest przeprowadzenie długookresowych badań klinicznych w tym zakresie. Jest to ważne także ze względu na wyższe koszty przeprowadzenia DEB.

#### Wu 2016

W wyniku metaanalizy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w 12-miesięcznym okresie obserwacji, w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych (późna utrata światła, binarna restenoza oraz docelowa rewaskularyzacja zmiany).

Zgodnie z opinią autorów nie odnaleziono wystarczających dowodów pozwalających wskazać, która metoda, DEB lub PTA, jest lepsza od drugiej. Wskazano, że istnieje potrzeba przeprowadzenia w przyszłości wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych porównujących angioplastykę balonową uwalniającą lek (ang. drug-eluting balloons, DEB) z angioplastyką balonową (ang. percutaneous transluminal angioplasty, PTA).

Autorzy konkludują, że DEB w porównaniu z PTA wykazuje zbliżoną skuteczność w leczeniu pacjentów z krytycznym niedokrwieniem kończyny (ang. critical limb ischemia, CLI) w przypadku tętnic podkolanowych.

#### *Bezpieczeństwo*

#### Barkat 2016

#### *Choroba miażdżycowa obejmująca tętnice udowe i podkolanowe*

W wyniku oceny odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu z PTA dla punktu końcowego - zgon okołoperacyjny z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon związany z dolną kończyną. W badaniu LEVANT 2 2015 odsetek pacjentów, u których nie doszło do zgonu okołoperacyjnego z jakiegokolwiek przyczyny lub zgonu związanego z dolną kończyną wyniósł 83,9% w grupie DEB vs 79,0% w grupie PTA (476 pacjentów, 12. miesięczny okres obserwacji).

Z kolei w badaniu IN.PACT SFA 2015 porównującym DEB vs PTA nie stwierdzono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaną procedurą ani żadnych dużych amputacji (331 pacjentów, 12. miesięczny okres obserwacji). Autorzy przeglądu zwracają jednak uwagę, iż w badaniu tym u żadnego pacjenta nie zdiagnozowano krytycznego niedokrwienia kończyny (ang. critical limb ischemia, CLI).



### Choroba niedokrwienna obejmująca obszar udowy i podkolanowy

W badaniu IDEAS 2014 odnotowano 2 zgony w grupie DEB i 3 w grupie DES oraz 1 dużą amputację w grupie DEB i 2 w grupie DES. Jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Ponadto wyniki analizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic DEB vs PTA lub DES w odniesieniu do punktów końcowych:

- poważne zdarzenia niepożądane (definiowane jako duże lub mniejsze amputacje, zakrzepica lub zgon) - w badaniu DEBELLUM 2014 (50 pacjentów, okres obserwacji: 6-12 miesięcy);
- duża amputacja - w badaniu DEBATE-BTK 2013 (132 pacjentów, okres obserwacji: 12 miesięcy) oraz w badaniu IN.PACT DEEP (358 pacjentów, okres obserwacji: 12 miesięcy).

### Kayssi 2016

W 2. lata po zabiegu odnotowano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo zgonu w grupie angioplastyki balonowej nieuwalniającej leku, bez założenia stentu, niż w grupie DEB (iloraz szans OR=2,13 [95%CI: 1,08; 4,20]; 595 pacjentów, 4 badania).

Nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami po DEB, a osobami po angioplastyce balonowej nieuwalniającej leku, bez założenia stentu odnośnie prawdopodobieństwa zgonu w 6. miesiącu po zabiegu (541 pacjentów, 7 badań), w 12. miesiącu po zabiegu (1649 pacjentów, 9 badań) oraz w 5. roku po zabiegu (102 pacjentów, 1 badanie).

### Wu 2016

Poważne zdarzenia niepożądane (ang. adverse events AE), w 12. miesięcznym okresie obserwacji, oceniano w 3 badaniach (254 pacjentów: 126 w grupie DEB vs 128 w grupie PTA. Poważne AE występowały rzadziej w grupie DEB niż w grupie PTA. Jednak odnotowane różnice nie były istotne statystycznie.

Autorzy wnioskują, że DEB wykazuje zbliżone bezpieczeństwo w leczeniu pacjentów z krytycznym niedokrwieniem kończyny (ang. critical limb ischemia, CLI) w odniesieniu do tętnic podkolanowych w porównaniu do PTA.

### Dodatkowe informacje

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii.

### Ograniczenia

Ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak wystarczającej liczby dowodów pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania i wykazanie przewagi ocenianej interwencji nad alternatywnymi metodami leczenia.

### **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 134 514 PLN (3 x 44 838 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 związku z nieodnalezieniem odpowiednich danych pozwalających na ocenę wnioskowanej interwencji uwzględniającą stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych, odstąpiono od wykonywania analizy ekonomicznej.

**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 2017 r., poz. 1844 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.

Wg KPZ nie przewiduje się określenia w sposób kwotowy lub procentowy poziomu finansowania ww. świadczenia. Przyjmuje się, że świadczenie będzie finansowane ze środków publicznych w całości.

Aktualnie oceniane świadczenie nie jest finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego.

Natomiast obecnie finansowane jest wykonanie procedury PTA:

- 39.501 Przeszkórna angioplastyka – aorty, tętnic biodrowych, udowych, podkolanowych;
- 39.502 Przeszkórna angioplastyka – tętnic goleni.

W 2016 r. wykonano łącznie 2 972 procedur PTA, a w okresie styczeń-wrzesień 2017 r. – 2 240 (po ekstrapolowaniu 2 987).

Koszt hospitalizacji w grupie Q31: 5.51.01.0015041 Zabiegi endowaskularne – 1. Grupa od 01.10.2017 r. wynosi 5 192 zł.

Zgodnie z opinią NFZ roczny skutek finansowy wprowadzenia nowego świadczenia do koszyka świadczeń gwarantowanych to ok. 5 mln zł.

Natomiast wg analizy wpływu na budżet przedstawionej w KPZ maksymalny koszt inkrementalny dla budżetu płatnika szacuje się na poziomie 20-25,2 mln zł.

Liczba hospitalizacji w 2013 r. obejmujących przeszkórna angioplastykę aorty, tętnic biodrowych, udowych, podkolanowych wynosiła ok. 13 tys. przypadków. Wg. opinii ekspertów Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej, liczba zabiegów na tętnicach udowych i podkolanowych wynosi ok. 60-70% z tej grupy. Wobec powyższego, oszacowano, że liczba zabiegów PTA w 2013 r. wyniosła ok. 8-9 tys. i jest to liczba zabiegów, podczas których potencjalnie można zastosować DEB.

Koszt jednostkowy świadczenia oszacowano na 7 492-7 792 zł i obejmuje on koszty wyrobów medycznych (w tym balonu uwalniającego lek) oraz koszty hospitalizacji (w tym diagnostyki i zabiegu). W przypadku kosztów hospitalizacji przyjęto wartość z grupy JGP odpowiadającej PTA tętnic na jednym naczyniu tj. 4 992 zł. Wartość sprzętu jednorazowego oszacowano na 2 500-2 800 zł. Całkowite koszty leczenia dla zakładanej populacji zostały oszacowane na 59,9-70,1 mln zł.

Zarówno eksperci przygotowujący KPZ jak i NFZ do wyliczeń kosztów inkrementalnych wpływu na budżet płatnika wprowadzenia zmiany w koszyku świadczeń gwarantowanych przyjęli te same lub zbliżone założenia tj.

- populacja pacjentów korzystających ze świadczenia DEB to 60-70% z populacji poddanej PTA,
- wartość sprzętu jednorazowego 2 500-2 800 zł,
- koszt hospitalizacji 4 992 zł (KPZ) / 5 192 zł (NFZ).

Różnice w szacowaniu kosztów inkrementalnych przedstawione w KPZ oraz w opinii NFZ wynikają z przyjętej za postawę wyliczeń liczby zabiegów PTA. Na podstawie KPZ liczba zabiegów PTA wynosi ok. 13 000 (dane z 2013 r.). Natomiast dane NFZ wskazują na liczbę zabiegów, która nie przekracza 3 000 (dane z 2017 r.).

### **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**

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do angioplastyki naczyń obwodowych kończyn dolnych (tętnic udowych i podkolanowych) z wykorzystaniem balonu uwalniającego lek:

- European Society of Cardiology (ESC 2017, Europa) / przetłumaczone przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK 2017, Polska) – zatem należy traktować je jako jeden dokument;
- American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA 2016, Stany Zjednoczone);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2016, Wielka Brytania);
- Chirurgia Polska (2009, Polska).

Wszystkie wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie angioplastyki balonowej we wskazaniu: leczenie chorób tętnic obwodowych kończyn dolnych. Stosowanie zabiegu przezskórnej angioplastyki balonowej (PTA), za pomocą balonu uwalniającego lek (DEB) w leczeniu chorób tętnic obwodowych jest rekomendowane przez ESC (2017) oraz NICE (2016). Zgodnie z wytycznymi ESC/PTK podstawową techniką rewaskularyzacji jest angioplastyka balonowa. Poprawę wyników leczenia wewnątrznacyniowego w porównaniu z konwencjonalną angioplastyką balonową lub wszczepianiem niepowlekanych stentów metalowych, osiąga się stosując stenty i balony uwalniające lek.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.10.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: ASG.4082.22.2017.JCM IK:995936), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Angioplastyka naczyń obwodowych kończyn dolnych (tętnice udowe i podkolanowe) z wykorzystaniem balonu uwalniającego lek”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 9/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Angioplastyka naczyń obwodowych kończyn dolnych (tętnice udowe i podkolanowe) z wykorzystaniem balonu uwalniającego lek” jako świadczenia gwarantowanego.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Angioplastyka naczyń obwodowych kończyn dolnych (tętnice udowe i podkolanowe) z wykorzystaniem balonu uwalniającego lek” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport nr OT.430.3.2017, data ukończenia: 5 stycznia 2018 r. Angioplastyka naczyń obwodowych kończyn dolnych (tętnice udowe i podkolanowe) z wykorzystaniem balonu uwalniającego lek. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.