

Rekomendacja nr 43/2018

z dnia 9 maja 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie / wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera- defibrylatora” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, pod warunkiem ograniczenia liczby ośrodków wszczepiających do obecnie wykonujących procedurę usunięcia elektrod, bardziej szczegółowego określania wskazań do implantacji oraz wprowadzenia rejestru implantacji kardiowerterów-defibrylatorów, a także zastosowania mechanizmu dzielenia ryzyka, pozwalającego zabezpieczyć budżet płatnika publicznego, np. poprzez mechanizm cappingu i obniżenie ceny urządzenia.

Uzasadnienie rekomendacji

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

W ramach oceny skuteczności wnioskowanej technologii medycznej nie odnaleziono badań porównujących wszzczepienie całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora (S-ICD – ang. *subcutaneous implantable cardioverter defibrillator*) z alternatywną technologią medyczną (optymalna terapia antytachyarytmiczna). Odnalezione publikacje porównują S-ICD ze wszczepialnym kardiowerterem-defibrylatorem z elektrodą przezżylną (TV-ICD – ang. *transvenous implantable cardioverter defibrillator*). Niemniej jednak TV-ICD nie stanowi technologii alternatywnej, gdyż S-ICD miałyby być stosowane w sytuacji wystąpienia przeciwwskazań do implantacji TV-ICD.

Odnalezione badania nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy S-ICD a TV-ICD w zakresie odsetka pacjentów, którzy pozytywnie przeszli test defibrylacji wykonywany podczas wszczepienia urządzenia oraz odsetka pacjentów, którzy potrzebowali więcej niż jednego wyładowania do zakończenia epizodu arytmii komorowej.

Autorzy przeglądu systematycznego wskazują, że pomimo braku randomizowanych badań klinicznych porównujących S-ICD z TV-ICD, wyniki badań obserwacyjnych sugerują podobną skuteczność i podobne bezpieczeństwo stosowania S-ICD i TV-ICD.

W ramach analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy S-ICD a TV-ICD dla większości obserwowanych zdarzeń niepożądanych takich jak: powikłania ogółem, także powikłania okołozabiegowe, zgony oraz niewykryte arytmie zakończone zgonem, nieadekwatne wyładowania, infekcje, konieczność usunięcia urządzenia, powtórny zabieg, późna korekta systemu lub elektrody, uszkodzenie elektrody, migracja elektrod, dyskomfort, odma opłucnowa, perforacja serca, wysięk osierdziowy.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że koszty związane z implantacją S-ICD wynoszą łącznie 101,2 tys. zł. Implantacja S-ICD w skojarzeniu z optymalną terapią antytachyarytmiczną wiąże się ze wzrostem QALY o 0,90 oraz ze wzrostem kosztów o 98,9 tys. zł w porównaniu z optymalną terapią antytachyarytmiczną.

Zgodnie obliczeniami przedstawionymi przez producenta S-ICD wzrost kosztów związanych z refundacją implantacji S-ICD oszacowano na 7 896,7 tys. PLN w 2018 r., 7 891,4 tys. PLN w 2019 r. oraz 7 889,2 tys. PLN w 2020 r.

Mając na uwadze powyższe argumenty Prezes Agencji uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, jednakże pod warunkiem ograniczenia liczby ośrodków wszczepiających do obecnie wykonujących procedurę usunięcia elektrod, bardziej szczegółowego określania wskazań do implantacji oraz wprowadzenia rejestru implantacji kardiowerterów-defibrylatorów. Dodatkowo ze względu na znaczne obciążenie budżetu oraz niepewność odnośnie rozmiaru populacji pacjentów, u których wnioskowana interwencja będzie stosowana za zasadne uznaje się, aby podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję mechanizmu dzielenia ryzyka, pozwalający zabezpieczyć budżet płatnika publicznego, np. poprzez mechanizm cappingu i obniżenie ceny urządzenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Problem zdrowotny

Komorowe zaburzenia rytmu serca to arytmie powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa (ang. ventricular arytmia, VA). Komorowe zaburzenia rytmu serca mogą się pojawić u osób z chorobami serca lub bez. Czynniki wywołujące lub nasilające występowanie niemiaryowości mogą być pochodzenia sercowego (różne choroby serca – praktycznie wszystkie) i pozasercowego (choroby układowe). Komorowe zaburzenia rytmu serca mogą powstawać w mechanizmie patologicznego automatyzmu, aktywności wyzwalanej, a także pobudzeń nawrotnych.

Nagła śmierć sercowa (ang. sudden cardiac death, SCD) oznacza zgon z przyczyn sercowych poprzedzony nagłą utratą przytomności, gdy objawy poprzedzające wystąpiły nie wcześniej niż przed 1 godziną. Wśród jednostek chorobowych najczęstszą (80% przypadków) przyczyną SCD jest choroba niedokrwienna serca (ChNS). U 30-50% chorych na ChNS jest to pierwszy epizod choroby. Do rzadszych przyczyn należą: kardiomiopatie: 10-15% (rozstrzeniowa o innej etiologii niż niedokrwienie, przerostowa, arytmogenna), zespół niescalenia mięśnia lewej komory, genetycznie uwarunkowane

arytmogenne choroby serca (LQTS, zespół Brugada, wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin (ang. catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia) i inne), zwężenie zastawki aortalnej, wypadanie płątka zastawki mitralnej, nieprawidłowe odejście tętnic wieńcowych, mostek mięśniowy nad tętnicą wieńcową, zespoły preekscytacji, zaburzenia czynności węzła zatokowego i przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zapalenie mięśnia sercowego, uraz klatki piersiowej, serce sportowca. Około 5% przypadków SCD występuje w mechanizmie VF bez choroby organicznej serca lub innej zdefiniowanej choroby (tzw. VF idiopatyczne).

Arytmie komorowe są powszechne. Częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem oraz w miarę wzrostu rozmiarów uszkodzenia serca. Dane dotyczące częstości występowania nagłego zgonu sercowego w generacji ogólnej mają ograniczoną dostępność. Według opublikowanych opracowań, SCD występuje u 0,36-1,26 na 1000 mieszkańców rocznie na świecie, ze średnią ok. 1/1 000/rok. Można zakładać, że w Polsce SCD występuje u co najmniej 36 000-40 000 ludzi na rok, przy czym u ok. 25 000-28 000 należy oczekiwać nagłego zatrzymania krążenia (NZK, ang. sudden cardiac arrest) w mechanizmie VF. Według danych GUS w 2012 r. niewydolność serca była przyczyną 38 402 zgonów. Ryzyko SCD u mężczyzn jest wyższe niż u kobiet. Zwiększa się ono z wiekiem. Częstość występowania SCD wśród młodszych osób rocznie odpowiada mniej więcej 1 100-9 000 zgonom w Europie oraz 800-6 200 zgonom w Stanach Zjednoczonych.

Obserwuje się znaczne rozbieżności pomiędzy obrazem klinicznym, a ciężkością oraz rodzajem choroby serca. Obraz kliniczny arytmii komorowych jest bardzo różnorodny. Arytmie komorowe typu pobudzeń dodatkowych bardzo często przebiegają bezobjawowo.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, iż wszczepienie podskórnego kardiowertera-defibrylatora (S-ICD) jest zalecane w prewencji nagłego zgonu sercowego. Wszczepienie S-ICD jest rekomendowane u pacjentów, którzy spełniają kryteria do wszczepienia automatycznego kardiowertera-defibrylatora ICD oraz mają dodatkowe współistnienie problemów klinicznych, tj.: trudny dostęp żylny, ryzyko infekcji, powikłania związane z implantacją elektrod. W żadnych wytycznych nie podano alternatywnego postępowania w przypadku pacjentów kwalifikujących się do wszczepienia przezżylnego ICD, którzy mają przeciwwskazania do zastosowania konwencjonalnego systemu ICD.

Według ekspertów w profilaktyce nagłego zgonu sercowego stosuje się TV-ICD. Jednakże, zgodnie z opiniami ekspertów, S-ICD nie zastąpi klasycznego przezżylnego ICD, będzie wszczepiany w wąskiej grupie pacjentów lub może jedynie ją częściowo zastąpić.

Zgodnie z treścią Karty Problemu Zdrowotnego, przekazanej wraz ze zleceniem MZ, wszczepienie konwencjonalnego, przezżylnego, ICD w porównaniu z tradycyjną farmakoterapią antyarytmiczną wiąże się ze znacznym zmniejszeniem umieralności, powodowanym prawie wyłącznie ograniczeniem nagłych zgonów sercowych (ang. sudden cardiac death, SCD). Natomiast wskazaniem dla wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej jest dyskwalifikacja i istnienie bezpośrednich lub pośrednich przeciwwskazań do implantacji klasycznego ICD.

W związku z powyższym, należy uznać, iż technologią alternatywną dla świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie / wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora” jest najlepsze leczenie objawowe (ang. best supportive care, BSC).

Opis wnioskowanego świadczenia

System S-ICD, całkowicie podskórny automatyczny kardiowerter-defibrylator, został zaprojektowany do ciągłego monitorowania akcji serca, detekcji zagrażających życiu częstoskurczów komorowych oraz do automatycznej defibrylacji, powodującej przywrócenie naturalnego rytmu serca. System S-ICD jest zaprogramowany również do wzbudzenia trwającej do 30s stymulacji w przypadku wystąpienia podefibrylacyjnej bradykardii.

W przypadku konieczności defibrylacji, generator impulsów zostaje naładowany i w efekcie wzbudza najwyżej 5 wyładowań o maksymalnej energii 80J.

Implantowany system jest programowany do działania jedno- lub dwustrefowego. W przypadku działania jednostrefowego, wyładowania są zależne jedynie od pomiarów tętna pacjenta. Działanie dwustrefowe opiera się również na specyficznych morfologicznych kryteriach, pozwalających odróżnić tachykardię komorową od innych nieletalnych przyspieszonych rytmów serca.

System jest zdolny zbierać informację o 45 epizodach indukcji wyładowań, umożliwiając późniejszą medyczną analizę poprzedzającej arytmii. Długość życia systemu S-ICD przy standardowym jego wykorzystaniu może przekroczyć 5 lat. W momencie implantacji system ma możliwość dostarczenia ponad 100 wysokoenergetycznych wyładowań.

Świadczenie będzie realizowane w ramach leczenia szpitalnego. Kontrole urządzenia mogłyby być realizowane w ramach istniejących świadczeń ambulatoryjnych dotyczących planowych kontroli ICD.

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.

Nie odnaleziono badań porównujących wnioskowane świadczenie „wszczepienie / wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora” z leczeniem BSC. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów aktualną praktyką w prewencji nagłego zgonu sercowego stosuje się wszczepialne kardiowertery-defibrylatory (ang. implantable cardioverter defibrillator, ICD), w przypadku kwalifikacji pacjenta do wszczepienia przetrzynnego ICD oraz jednoczesnych przeciwwskazań do implantacji ICD, w praktyce klinicznej, również w Polsce, stosuje się S-ICD. W związku z brakiem badań porównujących S-ICD z najlepszym leczeniem objawowym (ang. best supportive care, BSC), przedstawiono badania porównujące S-ICD z ICD.

Analizę kliniczną oparto na przeglądzie dostarczonym przez producenta systemu S-ICD oraz jego aktualizacji przeprowadzonej przez Agencję.

Do przeglądu systematycznego dostarczonego przez producenta S-ICD zakwalifikowano 12 badań kontrolowanych:

- badania, w których S-ICD porównywano z klasycznym TV-ICD: Jarman 2012, Kobe 2013, Pettit 2013, Griksaitis 2013, Carvalho 2014, Johansen 2013
- badania, w których porównywano implantację S-ICD u pacjentów poddawanych dializom i u pacjentów niedializowanych: El-Chami 2015, Koman 2015 b, Levy 2015;
- badania, w których porównywano implantację S-ICD podskórną i podmięśniową: Singh 2014 i Willner 2015;
- badanie, w którym porównywano implantację S-ICD u pacjentów w wieku <50 lat i >50 lat: Olde Nordkamp 2014.

Badania miały charakter zarówno prospektywny jak i retrospektywny. W niektórych badaniach nie sposób było ocenić, jak zbierano dane. Analizowane populacje były różnej wielkości, od małych

w których wzięło udział 17 czy 23 pacjentów, po duże badanie, w którym analizie poddano 1153 pacjentów. Badania były w zdecydowanej większości jednoośrodkowe. W większości nie opisano udziału sponsora. Czas obserwacji był różny od ok 3,5 miesiąca do 36 miesięcy (mediana czasu obserwacji pacjentów z klasycznym ICD w badaniu Pettit 2013). W badaniu Levy 2015 nie podano informacji nt. czasu obserwacji.

Dodatkowo włączono 15 badań niekontrolowanych, opisanych w postaci pełnych tekstów. Analizowana populacja liczyła od 6 pacjentów (badanie Bardy 2010 a) do 1000 (planowana wielkość populacji włączona do rejestru EFFORTLESS). Czas obserwacji wyniósł od 229 dni do 60 miesięcy (planowany okres obserwacji pacjentów w rejestrze EFFORTLESS). Cztery z dziesięciu badań sponsorowała firma Cameron Health, w pozostałych przypadkach nie pisano udziału sponsora w badaniu.

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono 2 przeglądy systematyczne:

- Auricchio 2017 – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem oszacowanie rocznej częstotliwości występowania pierwszego epizodu nieadekwatnego wyładowania (ang. inappropriate shock, IS) u pacjentów po wszczepieniu VR-ICD i wśród pacjentów po wszczepieniu S-ICD, a także określenie czynników wpływających na występowanie IS. Łącznie włączono 6 470 pacjentów – w tym 1 013 pacjentów, u których zastosowano S-ICD;
- Chue 2017 – przegląd systematyczny, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora (S-ICD) w prewencji nagłego zgonu sercowego (ang. sudden cardiac death, SCD). Łącznie włączono 5 380 pacjentów;

oraz 6 badań pierwotnych:

- Mithani 2018 – badanie retrospektywne, w którym przedstawiono zdarzenia niepożądane u pacjentów po wszczepieniu S-ICD i wśród pacjentów po wszczepieniu TV-ICD.
- Al.-Ghamdi 2017 – badanie retrospektywne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora (S-ICD) w porównaniu do przetrzylnego kardiowertera-defibrylatora (TV-ICD), w prewencji nagłego zgonu sercowego (ang. sudden cardiac death, SCD).
- Honarbakhsh 2017 – celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora (S-ICD) w porównaniu do przetrzylnego kardiowertera-defibrylatora (TV-ICD).
- Brouwer 2016 – badanie retrospektywne, którego celem było porównanie punktów końcowych u pacjentów po wszczepieniu całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora S-ICD i wśród pacjentów po wszczepieniu przetrzylnego kardiowertera-defibrylatora (TV-ICD).
- Friedman 2016 – badanie, którego celem było porównanie punktów końcowych u pacjentów po wszczepieniu całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora S-ICD i wśród pacjentów po wszczepieniu przetrzylnego kardiowertera-defibrylatora (TV-ICD).
- Köbe 2016 – badanie kohortowe, w którym oceniano i porównywano stres pourazowy oraz jakość życia pacjentów po wcześniejszej implantacji całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora (S-ICD) oraz u pacjentów po wszczepieniu przetrzylnego kardiowertera-defibrylatora (TV-ICD).

Wyniki powyższych badań pokrywają się z tymi przedstawionymi w przeglądach systematycznych (które to posiadają wyższą wiarygodność) dlatego też odstąpiono od szczegółowego ich przedstawienia.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa, włączono jednoramienne badania dotyczące stosowania S-ICD:

- Grabowski 2018 – polskie badanie, w którym przedstawiono skuteczności, bezpieczeństwa oraz koszty zastosowania S-ICD u pacjentów ze standardowymi wskazaniami do implantacji ICD;
- Kempa 2018 – polskie badanie, w którym przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania S-ICD jako prewencji nagłego zgonu sercowego;
- EFFORTLESS – międzynarodowe, nierandomizowane, prospektywne badanie obserwacyjne, opisane w publikacji Boersma 2017, którego celem było przedstawienie wczesnych, średnio- i długoterminowych wyników klinicznych stosowania systemu S-ICD. Wstępne wyniki tego badania zostały opisane w analizie AK S-ICD 2015 oraz w przeglądzie systematycznym Auricchio 2017;
- Gold 2017, w którym przedstawiono wyniki zastosowania S-ICD w krótkim okresie obserwacji;
- Rudic 2017, w którym oceniano występowanie nieadekwatnych wyładowań u pacjentów z dziedzicznym zespołem arytmii w długim okresie obserwacji;
- Moore 2016, w którym system S-ICD zastosowano u dorosłych pacjentów z wrodzoną wadą serca (ang. *congenital heart disease*), u których nie można zastosować przezżylnego ICD.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk.

Skuteczność

Wyniki przeglądu dostarczonego przez producenta S-ICD

Zgodnie z przedstawionymi wynikami:

- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy S-ICD a TV-ICD w zakresie odsetka pacjentów, którzy pozytywnie przeszli test defibrylacji wykonywany podczas wszczepienia urządzenia oraz odsetka pacjentów, którzy potrzebowali więcej niż jednego wyładowania do zakończenia epizodu arytmii komorowej;
- terapia S-ICD w porównaniu do terapii TV-ICD charakteryzowała się istotnie statystycznie:
 - niższą o 72% szansą wystąpienia poważnych powikłań związanych z elektrodami (OR=0,28, 95% CI=(0,11; 0,71), RD=3,36, 95% CI=(-5,26; -1,47));
 - niższą o 83% szansą wystąpienia niewielkiego krwaka w miejscu implantacji (OR=0,17, 95% CI=(0,04; 0,70), RD=-2,65, 95% CI=(-4,09; -1,21));
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy S-ICD a TV-ICD implantowanymi u dzieci i młodzieży. Należy jednak zaznaczyć, że możliwości wnioskowania w tej populacji są ograniczone ze względu na niewielką liczbę pacjentów włączonych do badań;
- nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy S-ICD implantowanym u pacjentów dializowanych i niedializowanych w zakresie:
 - odsetka pacjentów, którzy pozytywnie przeszli test defibrylacji wykonywany podczas wszczepienia urządzenia
 - odsetka pacjentów, u których wystąpiły złożone punkty końcowe zdefiniowane jako:
 - zgon lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub adekwatne wyładowania,

- zgon lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca,
 - powikłania wymagające reinterwencji chirurgicznej lub wyładowania (adekwatne lub nieadekwatne).
- nie wykazano istotnych różnic w zakresie skuteczności pomiędzy S-ICD implantowanym podskórnie i podmięśniowo wskazujących na wpływ techniki implantacji S-ICD na funkcjonowanie urządzenia.
 - nie wykazano istotnych różnic w zakresie skuteczności pomiędzy S-ICD implantowanym u pacjentów < 50 lat i > 50 lat.

W zakresie badań niekontrolowanych średni odsetek pacjentów, którzy przeszli pozytywnie test defibrylacji wyniósł 99,6%. Ogólna skuteczność wyładowań wyniosła 98,0%, średnią skuteczność pierwszego wyładowania kończącego epizod arytmii oszacowano na poziomie 89,8%. Średni odsetek pacjentów, u których wystąpiły nieadekwatne wyładowania, wyniósł 10,7%.

Wyniki aktualizacji przeprowadzonej przez Agencję

Auricchio 2017

Zgodnie z wynikami przeglądu Auricchio 2017, w ujęciu rocznym nieadekwatne wyładowania (ang. inappropriate shocks, ISs) stwierdzono u 6,4% pacjentów (95% CI 5,1-7,9). Oceniono, iż częstość występowania ISs była większa u pacjentów z S-ICD niż u pacjentów z jednojamowym wszczepialnym kardiowerterem-defibrylatorem (VR-ICD – ang. single-chamber implantable cardioverter-defibrillators) i wynosiła 1,81 (95% CI 0,86; 3,80), jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Dla każdego włączonego do przeglądu badania porównywano częstość występowania ISs z oczekiwaną częstością występowania ISs oszacowaną na podstawie wyników wszystkich włączonych badań – dla badań odnoszących się do S-ICD nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

W odniesieniu do subpopulacji, w której raportowano ISs (raportowano w 7 z włączonych badań, w tym we wszystkich badaniach odnoszących się do S-ICD), przeprowadzona metaanaliza wykazała, iż częstość ISs w ujęciu rocznym wynosiła 5,8% (95% CI 5,3; 6,3).

Chue 2017

Zgodnie z wynikami przeglądu Chue 2017 u 77% pacjentów, u których przeprowadzono implantację S-ICD przeprowadzono test progu defibrylacji (DFT – ang. defibrillator threshold). Adekwatny DFT za pierwszym razem uzyskano u 89% przypadków (zakres: 70-100%). Przeprogramowanie urządzenia w celu zmiany kierunku polarności lub maksymalizacja jego wydajności, zwiększyło częstość uzyskania adekwatnego DFT do 96%. U kolejnych 2% pozytywny wynik DFT uzyskano po repozycjonowaniu generatora. W największej kohorcie adekwatny DFT osiągnięto u 92,7% pacjentów przy energii defibrylacji ≤ 65 J oraz u 99,7% przy energii defibrylacji ≤ 80 J. DFT był wyższy wraz ze wzrostem indeksu masy ciała (BMI) pacjenta.

Liczba pacjentów, u których wystąpiło migotanie komór (ang. ventricular fibrillation, VF) lub utrzymujący się częstoskurcz komorowy (ang. ventricular tachycardia, VT) wynosiła od 0 do 12%. W wielu badaniach nie wyszczególniono liczby utrzymujących się arytmii komorowych. W 8 badaniach raportowano skuteczność wyładowań. Odsetek pacjentów, u których skuteczne było pierwsze wyładowanie wynosił od 58% w jednym badaniu do 90% w największym badaniu kohortowym (badanie IDE). Ogólna skuteczność defibrylacji w odniesieniu do systemu S-ICD w leczeniu komorowych arytmii wynosiła $\geq 96\%$. Na podstawie zbiorczej analizy badania IDE oraz w rejestrze EFFORTLESS stwierdzono, iż 90,1% przypadków VT/VF ustąpiło po zastosowaniu pierwszego wyładowania, a 98,2% przypadków VT/VF ustąpiło po zastosowaniu do 5 wyładowań. Nieadekwatne interwencje urządzenia wystąpiły u 4,3% pacjentów, którym wszczepiono S-ICD (zakres: 0-15%).

Czas potrzebny na przeprowadzenie implantacji urządzenia był porównywalny w obu grupach: 71 minut dla S-ICD i 65 minut dla jednokomorowego TV-ICD, również długość hospitalizacji po implantacji

była podobna: 1,1 dnia w przypadku implantacji S-ICD, 1,0 dnia dla jednokomorowego ICD i 1,2 dnia dla dwukomorowego ICD.

Autorzy przeglądu wskazują, że pomimo braku randomizowanych badań klinicznych porównujących S-ICD z TV-ICD, wyniki badań obserwacyjnych sugerują podobną skuteczność i podobne bezpieczeństwo stosowania S-ICD i TV-ICD.

Bezpieczeństwo

Wyniki przeglądu dostarczonego przez producenta S-ICD

Zgodnie z przedstawionymi wynikami:

- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy S-ICD a TV-ICD w odsetku pacjentów, u których wystąpiły takie zdarzenia niepożądane jak powikłania ogółem, także powikłania okołozabiegowe, zgony oraz niewykryte arytmie zakończone zgonem, nieadekwatne wyładowania, infekcje, konieczność usunięcia urządzenia, powtórny zabieg, późna korekta systemu lub elektrody, uszkodzenie elektrody, migracja elektrod, dyskomfort, odma opłucnowa, perforacja serca, wysięk osierdziowy;
- terapia S-ICD w porównaniu do terapii TV-ICD charakteryzowała się istotnie statystycznie ponad trzykrotnie wyższą szansą wystąpienia poważnych infekcji (OR=3,24, 95% CI=(1,15; 9,18)), różnica ryzyka nie osiągnęła istotności statystycznej RD=1,67, 95% CI=(-0,01; 3,36);
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy S-ICD a TV-ICD implantowanymi u dzieci i młodzieży. Należy jednak zaznaczyć, że możliwości wnioskowania w tej populacji są ograniczone ze względu na niewielką liczbę pacjentów włączonych do badań.
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami dializowanymi a niedializowanymi w odsetku pacjentów, u których wystąpiły takie zdarzenia jak: powikłania ogółem, zgony, nieadekwatne wyładowania, infekcje, hospitalizacje z powodu niewydolności serca. U żadnego pacjenta z S-ICD poddanego dializom nie było konieczności usunięcia urządzenia, żaden z pacjentów nie wymagał także powtórnego zabiegu, wśród pacjentów dializowanych odsetki te wyniosły odpowiednio 9,6% i 11,5%. Ilorazy szans nie osiągnęły istotności statystycznej natomiast różnica ryzyka osiągnęła istotność statystyczną (odpowiednio RD=-9,62, 95% CI=(-19,18; -0,05) i RD=-11,54, 95% CI=(-21,64; -1,44));
- nie wykazano istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy S-ICD implantowanym podskórnym i podmięśniowym wskazujących na wpływ techniki implantacji S-ICD na funkcjonowanie urządzenia.
- nie wykazano istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy S-ICD implantowanym u pacjentów < 50 lat i > 50 lat.

Zgodnie z wynikami badań niekontrolowanych średni odsetek pacjentów, u których wystąpiły powikłania okołozabiegowe wyniósł 2,2%. Podczas pierwszych 30 dni od wszczęcia powikłania zaobserwowano u 4,5% pacjentów. W obserwacji długoterminowej średni odsetek pacjentów, u których wystąpiły powikłania wyniósł 10,0%. Średnio 2,7% pacjentów zmarło w trakcie trwania obserwacji. Powikłania obserwowane najczęściej to infekcje (średnio u 3,3% pacjentów), konieczność powtórnego zabiegu (średnio u 14,1% pacjentów) i konieczność usunięcia urządzenia (średnio u 6,1% pacjentów). Pozostałe zdarzenia niepożądane, m.in. arytmie zakończone zgonem, dyskomfort, uszkodzenie lub migracja elektrody występowały bardzo rzadko.

Wyniki aktualizacji przeprowadzonej przez Agencję

Zgodnie z wynikami przeglądu Chue 2017 najczęściej raportowanymi powikłaniami we włączonych do przeglądu badaniach były: zakażenia kieszeni portu (ang. pocket infections): 2,7% (zakres: 0-19%,

raportowany w 14 badaniach, 44 przypadki/1 654 pacjentów); zaburzenia gojenia rany (0,6%, raportowane w 7 badaniach, 7 przypadków/1 145 pacjentów); dyskomfort związany z raną (0,8%, w 9 badaniach, 10 przypadków/1 327); krwiak (0,4%, 10 badań, 22 przypadki/5 044); migracja ołowiu (0,3%, 10 badań, 14 przypadków/5 059); usterki urządzenia, tym przedwczesne wyczerpanie baterii (1,2%, 10 badań, 16 przypadków/1 384) oraz brak komunikacji z urządzeniem (0,3%). Najwyższy wskaźnik przedwczesnego wyczerpania baterii wynosił 9% we wczesnym badaniu kohortowym. Kolejne, odnotowane w zbiorczej analizie badania IDE oraz w rejestrze EFFORTLESS, wskaźniki przedwczesnego wyczerpania baterii były niższe i wyniosły 0,6%. Odnotowano alert bezpieczeństwa z czerwca 2011 roku o stwierdzonej nieprawidłowości w funkcjonowaniu baterii w urządzeniu. Śmiertelność szpitalna wyniosła 0,4% (w 10 badaniach, 15 przypadków/4 235 pacjentów), natomiast śmiertelność w trakcie okresu obserwacji: 3,4% (12 badań, 52 przypadki/1 547). Arytmia jako przyczyna śmierci została stwierdzona w przypadku 2 pacjentów (0,1%), pozostałe przyczyny śmierci nie zostały w badaniach określone.

Łącznie 3,8% urządzeń S-ICD (zakres: 0-12%) wymagało eksplantacji (dane z 11 badań, 57 przypadków/1 514 pacjentów), przede wszystkim z powodu zakażenia kieszeni portu (1,8%, 29 przypadków/1 585 pacjentów), bądź: potrzeby stosowania stymulacji serca, występowania nieadekwatnych interwencji urządzenia (ang. inappropriate shocks, ISs), nieudanych defibrylacji. Tam, gdzie opisano, 16 pacjentom, którym usunięto S-ICD wszczepiono następnie TV-ICD (44%, 16 zdarzeń/36). W przypadkach o najdłuższym okresie obserwacji (średnia 2 117 dni), większość przypadków eksplantacji urządzenia (25 przypadków z 31) dotyczyła planowej wymiany baterii. Mediana czasu działania baterii w urządzeniu wynosiła 5 lat (4,4-5,6 lat).

W grupie pacjentów, którym wszczepiono S-ICD w porównaniu z pacjentami z TV-ICD rzadziej występowały: wysięk osierdziowy (0 vs 6), perforacje serca (0 vs 3), odma opłucnowa (0 vs 8). Natomiast częstszymi powikłaniami w grupie S-ICD niż w grupie TV-ICD były krwiaki (9 vs 3). Wskaźniki adekwatnych DFT dla obu grup były podobne (91%, 59 przypadków/65 pacjentów vs 90%, 60/97). W grupie S-ICD w dwóch przypadkach przeprowadzona implantacja urządzenia wymagała korekty, natomiast w grupie TV-ICD korekta wymagana była w 18 przypadkach. Wskaźniki ilości zakażeń były porównywalne w obu grupach (2 przypadki w grupie S-ICD vs 5 w grupie TV-ICD).

W ramach badań niekontrolowanych w badaniu Grabowski 2018 nie odnotowano żadnego zgonu, zakażenia ani konieczności wymiany baterii w urządzeniu, 1 pacjent wymagał ponownej interwencji ze względu na przemieszczenie wszczepionego urządzenia oraz 1 pacjent miał epizod niewłaściwej terapii. W badaniu Kempa 2018 nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości związanych z ranami pooperacyjnymi ani powikłań chirurgicznych związanych z implantacją urządzenia; u 2 pacjentów stwierdzono epizody nieadekwatnych interwencji urządzenia. W badaniu EFFORTLESS u 11,7% pacjentów zaraportowano 135 zdarzeń niepożądanych/komplikacji; najczęstszymi powikłaniami po wszczepieniu S-ICD były infekcje wymagające usunięcia urządzenia (2,4%), erozja (1,7%), powikłania związane z nadczułością serca powodujące niewłaściwe wyładowania (1,1%) i dyskomfort (0,8%). W badaniu Gold 2017 w czasie okresu obserwacji, u 99,0% pacjentów nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym urządzeniem; u 3,7% pacjentów wystąpiły 62 komplikacje w okresie 30 dni po wszczepieniu S-ICD. W badaniu Rudic 2017 nie odnotowano żadnego zgonu, żadnego epizodu utraty przytomności mogącego wskazywać na nieleczoną arytmie komorową, nie stwierdzono przypadków przedwczesnego wyczerpania baterii w urządzeniu ani zakażeń kieszeni portu.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt iż badania obejmują krótki okres obserwacji, natomiast należy mieć na uwadze, iż długość życia systemu S-ICD przy standardowym jego wykorzystaniu może przekroczyć 5 lat. Dodatkowo większość przedstawionych badań nie była randomizowana.

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 ramach analizy ekonomicznej z 2015 r., przekazanej przez producenta systemu S-ICD, wykonano analizę kosztów-żyteczności przy kontynuacji optymalnej terapii antytachyarytmicznej (OTA). Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym. Okres ten podyktowany jest czasem działania urządzenia w standardowych warunkach, zgodnie z informacją producenta. W analizie założono finansowanie implantacji systemu S-ICD w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Ze względu na przewidywane rozliczanie procedury w ramach JGP nie przewiduje się kosztów ponoszonych przez pacjenta innych niż związanych ze stosowaniem OTA (jednakowych w obu porównywanych grupach) oraz z leczeniem zdarzeń niepożądanych. Koszty ponoszone przez pacjenta są zatem znikome w porównaniu z kosztem całego świadczenia. W efekcie analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że koszty związane z implantacją S-ICD wynoszą łącznie 101,2 tys. zł. Implantacja S-ICD w skojarzeniu z optymalną terapią antytachyarytmiczną wiąże się ze wzrostem QALY o 0,90 oraz ze wzrostem kosztów o 98,9 tys. zł w porównaniu z optymalną terapią antytachyarytmiczną.

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.

Aktualnie świadczenie wszczepienie / wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora nie znajduje się w koszyku świadczeń gwarantowanych, jednakże jest finansowane ze środków publicznych na podstawie indywidualnych zgód wydawanych przez NFZ.

W ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono

- oszacowania dotyczących skutków finansowych dla płatnika publicznego przedstawionych w KPZ;
- oszacowania dokonane w analizach producenta systemu S-ICD, w których S-ICD nie jest w ogóle finansowany ze środków publicznych.

Przeprowadzona wstępna analiza w ramach KPZ wskazuje na wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika w przypadku zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego o 7,81 mln zł w 2016 r., 7,70 mln zł w 2017 r., 7,6 mln zł w 2018 r., 7,52 mln zł w 2019 r. oraz 7,45 mln zł w 2020 r. Stosunkowo duży wzrost wydatków terapii łączy się głównie z koniecznością opłacenia samej procedury implantacji (średnio ok. 98,7% wszystkich kosztów). Pozostałe koszty mają niewielki udział w ostatecznym wyniku lub, tak jak w przypadku zdarzeń arytmii komorowych lub innych zdarzeń niepożądanych, są niższe w scenariuszu uwzględniającym finansowanie procedury implantacji S-ICD w ramach JGP.

W ramach analizy wpływu na budżet przekazanej przez producenta systemu S-ICD uwzględniono populację uzyskaną na podstawie opinii ekspertów klinicznych na poziomie 80 pacjentów rocznie. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty systemu S-ICD,
- koszty optymalnej terapii antytachyarytmicznej,
- koszty monitorowania urządzenia;
- koszty związane z epizodami tachyarytmii komorowych, burzy elektrycznej (VT/VF) oraz zdarzeniami niepożądanymi.

Zgodnie obliczeniami przedstawionymi przez producenta S-ICD wzrost kosztów związanych z refundacją implantacji S-ICD oszacowano na 7 896,7 tys. PLN w 2018 r., 7 891,4 tys. PLN w 2019 r. oraz 7 889,2 tys. PLN w 2020 r.

Największym ograniczeniem wiarygodności powyższych obliczeń jest fakt, iż brak jest dokładnych danych odnośnie rozmiaru populacji, u której omawiana technologia będzie stosowana. Zgodnie

z dokumentem ekspertów Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącego S-ICD, „na podstawie piśmiennictwa, przyjmując średnią roczną liczbę usunięć układów ICD w Polsce, należy szacować docelowe potrzeby w zakresie implantacji S-ICD w naszym kraju na 80–100 sztuk rocznie w wyspecjalizowanych i przeszkolonych ośrodkach klinicznych”. W takiej sytuacji, kiedy to rozmiar populacji jest niepewny, w celu zabezpieczenia budżetu należałoby rozważyć wprowadzeniu instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na cappingu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do 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 6 wytycznych klinicznych:

- European Society of Cardiology (ESC) 2015,
- Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Opinia PTK) 2017.,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017;
- American Heart Association/ American College of Cardiology / Heart Rhythm Society (AHA, ACC, HRS) 2017;
- Blue Cross and Blue Shield Association (HMSA) 2017;
- EmblemHealth (EH) 2017.

We wszystkich odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, wszczepienie podskórnego kardiowertera-defibrylatora (S-ICD) jest zalecane w prewencji nagłego zgonu sercowego. Wszczepienie S-ICD jest rekomendowane u pacjentów, którzy spełniają kryteria do wszczepienia automatycznego kardiowertera-defibrylatora ICD oraz mają dodatkowe współistnienie problemów klinicznych, tj.: trudny dostęp żylny, ryzyko infekcji, powikłania związane z implantacją elektrod. W 5 wytycznych wszczepienie S-ICD jest zalecane u pacjentów, u których występuje trudny dostęp żylny oraz u których występuje ryzyko infekcji. W 3 wytycznych zaleca się wszczepienie S-ICD u pacjentów, u których występują powikłania związane z implantacją elektrod, natomiast w 2 wytycznych rekomenduje się stosowanie S-ICD u młodych pacjentów stojących w obliczu dożywotniego leczenia. W żadnych wytycznych nie podano alternatywnego postępowania w przypadku pacjentów kwalifikujących się do wszczepienia przetrzelnego ICD, którzy mają przeciwwskazania do zastosowania konwencjonalnego systemu ICD.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 31.10.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: ASG.4082.25.2017.JCM IK: 1063043), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora” jako świadczenia gwarantowanego, 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 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2018 z dnia 7 maja 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora” jako świadczenia gwarantowanego

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2018 z dnia 7 maja 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora” jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport nr OT.430,6.2017. Wszczepienie / wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.