



Rekomendacja nr 72/2018

z dnia 30 lipca 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego **pod warunkiem** doprecyzowania opisu świadczenia pod kątem zakresu opieki nad pacjentką i wymagań dotyczących personelu

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji uważa za zasadne zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że u pacjentek z mutacją w genach BRCA1/2 oraz obciążeniami w wywiadzie rodzinnym zastosowanie profilaktycznej mastektomii jest skuteczną metodą redukcji ryzyka wystąpienia nowotworu piersi. Wytyczne kliniczne również zalecają tą metodę jako profilaktykę nowotworową.

Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że odnalezione dowody naukowe były próbami obserwacyjnymi, zatem ograniczone jest całościowe wnioskowanie na ich podstawie, ponadto w badaniach nieprecyzyjnie opisano definicje predyspozycji rodzinnych, w związku z czym nie można jednoznacznie odnieść wyników badań do wskazanej populacji docelowej.

W ocenianym świadczeniu nie opisano dokładnie opieki nad pacjentką w zakresie opieki psychologicznej przed i po zabiegu, opieki rehabilitacyjnej oraz dalszego postępowania profilaktycznego. Są to istotne aspekty, na które wskazują również wytyczne kliniczne i zasadne jest ich doprecyzowanie w ramach opisu świadczenia.

Prezes Agencji uważa również za zasadne, aby w proces podejmowania decyzji o kwalifikacji do ocenianego świadczenia był zaangażowany zespół multidyscyplinarny, składający się ze specjalistów z dziedziny genetyki, psychologii, onkologii (i/lub ginekologii onkologicznej), zaś pacjentka decydująca się na zabieg miała świadomość zarówno możliwych korzyści jak i ryzyka związanego z procedurą.



Ponadto Prezes Agencji widzi potrzebę stworzenia wytycznych postępowania klinicznego z pacjentkami z wysokim ryzykiem wystąpienia nowotworów piersi.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Problem zdrowotny

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

U blisko 75% kobiet nie występują żadne obecnie znane czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi. Należą do nich m.in.: czynniki genetyczne, choroby proliferacyjne czy też, wcześniejszy rak jednej piersi.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, do grupy bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi / jajnika (ponad 10-krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z populacją ogólną) należą: osoby z potwierdzoną mutacją genów BRCA1/2 lub z obciążającym wywiadem rodzinnym, tj. ≥ 3 zachorowania u krewnych I. lub II. stopnia (łącznie z probantką) lub z obciążającym wywiadem rodzinnym, tj. krewnie I. stopnia, u których rozpoznano metachroniczne lub synchroniczne zachorowania na raka piersi i jajnika. Do grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi / jajnika (4-10 krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z populacją ogólną) należą: osoby bez potwierdzenia mutacji BRCA1 lub obciążającym wywiadem rodzinnym: 2 zachorowania u krewnych I. lub II. stopnia przed 50 r.ż. lub 3 zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką).

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie, w tym w Polsce. W 2013 roku zarejestrowano w Polsce ponad 17 tysięcy nowych zachorowań na raka piersi (współczynnik zachorowalności: 44,9/100 000, w tym 144 przypadki wśród mężczyzn) oraz 5881 zgonów z powodu raka piersi (współczynnik umieralności: 15,3/100 000).

Około 7% przypadków raka piersi jest związana z predyspozycjami genetycznymi, głównie z mutacjami genu BRCA1/2. Uważa się, że więcej niż 90% dziedzicznych przypadków raka piersi ma związek z tymi mutacjami.

Ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet z wadliwym genem BRCA1 wynosi 50-80%, a w przypadku genu BRCA2 30-60%. Dodatkowo w tej grupie kobiet często dochodzi do zachorowania na obustronnego raka piersi. W przypadku nosicielek mutacji BRCA1/2, które już zachorowały na raka piersi prawdopodobieństwo rozwoju raka drugiej (kontralateralnej) piersi sięga 40%.

Ryzyko zachorowania w ciągu życia na raka piersi wśród osób z chorobą Crowdenów (mutacja genu PTEN) wynosi 67-85%, a wśród osób z dziedzicznym rozlanym rakiem żołądka (mutacja genu CDH1) wynosi 23-68%.

U kobiet, u których wykryto atypową hiperplazję nabłonkową, stwierdza się około 4-5 krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi w porównaniu z kobietami bez żadnych zmian w gruczole mlekowym. U kobiet z hiperplazją nabłonkową w piersi, których krewna pierwszego stopnia chorowała na raka piersi, ryzyko jest 9-krotnie większe niż u kobiet bez zmian w piersi i zachorowań na raka piersi w rodzinie. U kobiet z innymi palpacyjnie wyczuwalnymi łagodnymi zmianami w piersi ryzyko zachorowania jest około 1,5-3 krotnie większe niż u kobiet bez tych objawów.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego (KPZ) wśród alternatywnych metod profilaktyki raka piersi zostały wymienione samobadanie piersi, badania przesiewowe i tamoksyfen.

Według wytycznych klinicznych, wśród technologii alternatywnych dla technologii ocenianej wymienione zostały: modyfikacja stylu życia i diety, samobadanie piersi, badania przesiewowe i wzmożony nadzór, leki redukujące ryzyko wystąpienia raka piersi (tamoksyfen, raloksyfen oraz inhibitory aromatazy – eksemestan i anastrozol) oraz profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów.

W przekazanych opiniach ekspertów interwencjami, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowane świadczenie są: obserwacja oraz badania obrazowe, tj. mammografia, USG piersi, MRI piersi / intensywny nadzór / chemoprewencja i ścisła obserwacja.

W opinii Agencji modyfikacja stylu życia i diety oraz samobadanie piersi nie stanowią komparatora dla ocenianej interwencji, ponieważ mogą być one stosowane przez pacjenta równolegle do innych opcji terapeutycznych a nie zamiast nich.

Wskazane w wytycznych leki (inhibitory aromatazy, tamoksyfen czy raloksyfen) nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji, gdyż nie są refundowane w ramach profilaktyki raka piersi u kobiet bez raka piersi w wywiadzie (u osób zdrowych). Również profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów nie jest aktualnie dostępne dla pacjentek w ramach świadczeń gwarantowanych.

W opinii Agencji technologię alternatywną do ocenianej stanowią badania przesiewowe i intensywny nadzór nad pacjentkami z grupy ryzyka.

Aktualnie w Polsce realizowany jest Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych na lata 2016-2024” (NPZChN), w ramach którego znajduje się „Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe – Moduł I – wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika”. W ramach programu prowadzone są głównie działania diagnostyczne (m.in. badania nosicielstwa mutacji genowej, mammografia, USG).

W zakresie rekonstrukcji piersi brak jest alternatywnych świadczeń, dla pacjentek, które poddają się profilaktycznej mastektomii. W ramach świadczeń gwarantowanych dostępne jest zaopatrzenie się w protezę piersi, jednak z refundacji wyrobu mogą jednak skorzystać tylko te kobiety, które miały usuniętą pierś z powodów nowotworowych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z przedstawioną Kartą Problemu Zdrowotnego (KPZ) świadczenie ma składać się z interwencji obejmujących procedury:

- 85.411 Mastektomia – inne,
- 85.412 Mastektomia całkowita,
- 85.421 Obustronne proste odjęcie piersi,
- 85.422 Obustronne całkowite odjęcie piersi,
- Jednostronna całkowita rekonstrukcja piersi,
- Obustronna całkowita rekonstrukcja piersi.

Świadczenie dedykowane jest kobietom z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi:

- 1) potwierdzona mutacja BRCA 1/2 (ICD-10: Z15.01) lub
- 2) obciążający wywiad rodzinny: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 r.ż. lub 3 zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką) (ICD-10: Z15.01) lub

- 3) krewne I stopnia, u których rozpoznano metachroniczne lub synchroniczne zachorowania na raka piersi (ICD-10: Z15.01) lub
- 4) choroba proliferacyjna piersi przebiegająca z atypią komórkową.

Świadczenie realizowane ma być w ramach leczenia szpitalnego. Zgodnie z KPZ warunki realizacji obejmują:

- Wymagania formalne: oddział o profilu chirurgia onkologiczna lub chirurgia plastyczna.
- Personel w trakcie zabiegu:
 - lekarz specjalista w dziedzinie chirurgii onkologicznej lub chirurgii plastycznej,
 - pielęgniarka posiadająca tytuł specjalisty w dziedzinie pielęgniarstwa operacyjnego lub po kursie kwalifikacyjnym w dziedzinie pielęgniarstwa operacyjnego lub posiadająca co najmniej dwuletnie doświadczenie w instrumentowaniu do zabiegów.
- Pozostałe wymagania: zapewnienie udokumentowanego udziału w zespole terapeutycznych psychologów.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono:

- 3 przeglądy systematyczne:
 - Carbine 2018 – Celem przeglądu było określenie, czy redukująca ryzyko mastektomia zmniejsza ryzyko śmierci z jakiegokolwiek przyczyny u: kobiet, które nigdy nie chorowały na raka piersi; u kobiet, które mają raka jednej piersi w wywiadzie oraz ocena wpływu mastektomii redukującej ryzyko na inne punkty końcowe (występowanie raka piersi, śmiertelność z powodu raka piersi, przeżycie wolne od choroby, niepełnosprawność fizyczną i wyniki psychospołeczne). Do przeglądu włączono 61 badań obserwacyjnych (15 077 kobiet). Przegląd systematyczny Carbine 2018 został oceniony na 8 pkt na 11 możliwych do zdobycia (utrata 3 pkt wynikała z braku określenia statusu publikacji jako kryterium włączenia badań do przeglądu, braku metaanalizy i braku określenia konfliktu interesów/źródeł finansowania dla badań włączonych do przeglądu).
 - Aygin 2018 – Celem przeglądu była ocena wpływu rekonstrukcji piersi, wykonanej po profilaktycznej mastektomii na jakość życia. Włączono 7 badań prospektywnych (730 kobiet). Przegląd systematyczny Aygin 2018 został oceniony na 5 pkt na 11 możliwych do zdobycia (utrata 6 punktów wynikała z: braku przedstawienia wykazu badań włączonych i wykluczonych, braku oceny jakości badań włączonych do przeglądu, a co za tym idzie nie wykorzystywano jej przy formułowaniu wniosków, nieprzeprowadzenia jakościowej syntezy wyników z czym wiąże się brak przeprowadzenia metaanalizy, braku oceny tendencyjności publikacyjnej oraz

z brakiem uwzględnienia konfliktu interesów we włączonych do przeglądu badaniach).

- o Ludwig 2016 – celem przeglądu była ocena wpływu aktualnego postępowania chirurgicznego na redukcję ryzyka wystąpienia raka piersi i jajnika oraz redukcję śmiertelności z powodu raka u pacjentów z mutacją BRCA. Włączono: 10 badań obserwacyjnych (3007 kobiet w badaniach dot. obustronnej mastektomii redukującej ryzyko, ang. both risk-reducing mastectomy - BRRM). Przegląd systematyczny Ludwig 2016 został oceniony na 6 pkt na 11 (utrata 5 punktów wynikała z: braku określenia statusu publikacji jako kryterium włączenia badań do przeglądu, braku przedstawienia wykazu badań włączonych i wykluczonych, nieprzeprowadzenia jakościowej syntezy wyników z czym wiąże się brak przeprowadzenia metaanalizy, braku oceny tendencyjności publikacyjnej oraz z brakiem uwzględnienia konfliktu interesów we włączonych do przeglądu badaniach).

Ponadto odnaleziono badania pierwotne, ich wyniki pozostają zbieżne z wynikami przeglądów systematycznych, w związku z czym w niniejszym dokumencie odstąpiono od ich przedstawienia.

W odnalezionych opracowaniach nie pojawia się sformułowanie mastektomia profilaktyczna, a mastektomia redukująca ryzyko (ang. risk-reducing mastectomy, RRM). W badaniach odniesiono się do rodzajów RRM:

- BRRM - obustronna profilaktyczna / redukująca ryzyko mastektomia (ang. bilateral risk-reducing mastectomy)
- CRRM - kontralateralna profilaktyczna / redukująca ryzyko mastektomia (ang. contralateral risk-reducing mastectomy)

Skuteczność

Carbine 2018

Wyniki w zakresie mastektomii redukującej ryzyko (BRRM)

W przeglądzie *Carbine 2018* wykazano istnienie zależności pomiędzy przeprowadzeniem obustronnej BRRM a:

- mniejszym ryzykiem śmierci z powodu wszystkich przyczyn u kobiet z mutacją BRCA1/2 niż w grupie kontrolnej (w której zastosowano monitoring, ang. *surveillance*),
- mniejszym ryzykiem śmierci z powodu raka piersi niż w przypadku grup kontrolnych, w których zastosowano monitoring - w grupie kobiet z mutacją BRCA1/2, kobiet z wysokim ryzykiem raka piersi – z obciążającym wywiadem rodzinnym (niekoniecznie będących nosicielkami mutacji BRCA1/2) i u kobiet z umiarkowanym ryzykiem raka piersi,
- dłuższym przeżyciem wolnym od choroby u kobiet z mutacją BRCA1/2 niż w grupie kontrolnej,
- rzadziej występującymi przypadkami raka piersi niż w grupach kontrolnych, w których nie przeprowadzono BRRM u kobiet z mutacją BRCA1/2, kobiet z umiarkowanym oraz wysokim ryzykiem raka piersi - z obciążającym wywiadem rodzinnym (niekoniecznie będących nosicielkami mutacji BRCA1/2).

Poczucie dobrostanu psychicznego (ang. *psychological well-being*) i stopień niepokoju związanego z chorobą nowotworową u kobiet po BRRM były lepsze w porównaniu do kobiet, które BRRM nie przeszły. W jednym z badań kobiety z mutacją BRCA1/2 lepiej oceniały rezultaty BRRM niż kobiety bez mutacji. Wyniki odnoszące się do postrzegania swojego wyglądu zewnętrznego po BRRM różniły się między badaniami – w niektórych badaniach kobiety po zabiegu czuły, że ich wygląd się pogorszył, zaś w innym badaniu więcej kobiet oceniło, że ich wygląd uległ poprawie. W większości badań

natomiast wyniki odnoszące się do sfery seksualnej były gorsze u kobiet po BRRM niż przed zabiegiem.

Wyniki w zakresie kontralateralnej mastektomii redukującej ryzyko (CRRM)

Ponadto, w przeglądzie *Carbine 2018* wykazano istnienie zależności pomiędzy przeprowadzeniem kontralateralnej mastektomii redukującej ryzyko (CRRM) a:

- mniejszym ryzykiem śmierci z powodu wszystkich przyczyn w ogólnej populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu, przy czym nie we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu różnica ta w tym punkcie końcowym była istotnie różna pomiędzy grupami) oraz mniejszym ryzykiem śmierci z powodu wszystkich przyczyn w u kobiet z mutacją BRCA1/2 niż w grupie kontrolnej (w której zastosowano monitoring, ang. *surveillance*), - w tym przypadku uzyskana różnica była istotna statystycznie we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu,
- mniejszym ryzykiem śmierci z powodu raka piersi niż w przypadku grup kontrolnych, w których zastosowano monitoring, przy czym nie we wszystkich badaniach otrzymane wyniki były spójne ze sobą w zakresie osiągnięcia istotności statystycznej wyniku;
- dłuższym przeżyciem wolnym od choroby w ogólnej populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu i u kobiet z mutacją BRCA1/2 niż w grupach kontrolnych, w tym w grupie kobiet z mutacją BRCA1/2;
- rzadziej występującymi przypadkami raka piersi niż w grupach kontrolnych, w których nie przeprowadzono CRRM w ogólnej populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu, w tym w grupie kobiet z mutacją BRCA1/2.

W badaniach zaobserwowano, że większość kobiet, które przeszły CRRM było usatysfakcjonowanych z powodu podjęcia decyzji o przeprowadzeniu CRRM. Wskazano także, że kobiety po rekonstrukcji piersi miały istotnie statystycznie mniejszą satysfakcję niż kobiety, które się nie poddały rekonstrukcji piersi.

W badaniach włączonych do przeglądu zaobserwowano, że istotnie statystycznie lepsze odczucia odnośnie do wyglądu zewnętrznego i satysfakcji z wyglądu piersi po przeprowadzeniu CRRM miały te kobiety, które zdecydowały się na rekonstrukcję piersi, niż te, które nie poddały się rekonstrukcji.

Stopień niepokoju związanego z chorobą nowotworową u kobiet po CRRM był mniejszy w porównaniu do kobiet, które CRRM nie przeszły. Wyniki odnoszące się do postrzegania swojego wyglądu zewnętrznego i seksualności po CRRM wskazują, że kobiety po zabiegu czuły, że ich wygląd się pogorszył i odczuwa negatywny wpływ CRRM na sferę seksualną.

Wyniki w zakresie przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii - BRRM/CRRM (do przeglądu włączano badania, w których kobiety były poddawane CRRM jak i BRRM, zaś wyniki były podawane wspólnie, jak i badania, w których uczestniczyły osoby po CRRM/BRRM a wyniki były podawane osobno)

Ponadto, w przeglądzie *Carbine 2018* odnośnie do BRRM/CRRM:

- w jedynym badaniu, w którym raportowano zgony z przyczyn innych niż rak piersi, wykazano, że z 70% kobiet, które były poddane obserwacji przez 9 lat zmarło 0,3% z powodu innych przyczyn niż rak piersi,
- w jednym badaniu wykazano, że 0,20% kobiet, które przeszły profilaktyczną mastektomię zmarło z powodu raka piersi,
- przeżycie wolne od choroby - w jednym z badań wykazano, że u 1,22% kobiet po BRRM i u 0,73% po CRRM rozwinął się rak w piersi amputowanej ze względów profilaktycznych w medianie okresu obserwacji 22 lat,

- przypadki raka piersi - w 2 badaniach włączonych do przeglądu nie obserwowano przypadków wystąpienia raka piersi, a w jednym badaniu zaobserwowano, że przypadki raka piersi występowały częściej po BRRM (1,22% - mediana czasu do pojawienia się raka: 6 lat) niż po CRRM (0,73% - mediana czasu: 8 lat) - w ogólnej populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu oraz w populacji kobiet z mutacją BRCA1/2 po profilaktycznej mastektomii i resekcji jajowodów i jajników, gdzie w 45 mies. po zabiegu zaobserwowano 1 przypadek przerzutów do węzłów chłonnych pachowych na 52 osoby (1,92%).

W badaniach zaobserwowano, że większość kobiet, które przeszły profilaktyczną mastektomię z rekonstrukcją było usatysfakcjonowanych z uzyskanych efektów kosmetycznych.

Wyniki odnoszące się do postrzegania swojego wyglądu zewnętrznego po profilaktycznej mastektomii wskazują, że kobiety po zabiegu czuły, że ich wygląd się pogorszył.

Stopień niepokoju związanego z chorobą nowotworową był mniejszy w porównaniu do stanu sprzed zabiegu.

Aygin 2018

W przeglądzie *Aygin 2018* uwzględniono 6 badań, które zostały opisane już w przeglądzie *Carbine 2018* i jedno prospektywne badanie kohortowe, w związku z czym przedstawiono wyniki jedynie dla tego jednego badania.

Obserwowano w nim 112 kobiet, które przeszły CRRM i rekonstrukcję piersi za pomocą implantu oraz pacjentki, które nie zdecydowały się na zabieg. Pacjentki były obserwowane 1 rok po zabiegu. Pacjentki, które poddały się CRRM z rekonstrukcją piersi uzyskiwały wyższe średnie wyniki dla poziomu satysfakcji z wyglądu piersi oraz z wyników zabiegu, w porównaniu do pacjentek, które nie zdecydowały się na CRRM.

Ludwig 2016

W przeglądzie uwzględniono 7 badań, które zostały opisane już w przeglądzie *Carbine 2018* i 3 badania obserwacyjne, które nie zostały w nim opisane, w związku z czym przedstawiono wyniki z tych 3 badań.

W 3 badaniach wzięły udział nosicielki mutacji BRCA, z których 239 poddało się BRRM. Rodzaj zastosowanej mastektomii to podskórna lub oszczędzająca sutek wraz z rekonstrukcją piersi. Kobiety były obserwowane średnio przez 26-51 mies. w zależności od badania. Rak piersi wystąpił u 3,8-12,7% kobiet uczestniczących w badaniach, w tym u 1 kobiety po BRRM uczestniczącej w jednym badaniu.

Bezpieczeństwo

Carbine 2018

Po przeprowadzeniu rekonstrukcji piersi po BRRM (i/lub CRRM w badaniach, gdzie obie te metody były stosowane lub opis stosowanej metody mastektomii jest niejasny) zaobserwowano, że często miały miejsce powikłania po zabiegu, m.in. konieczność przeprowadzenia powtórnego nieprzewidzianego zabiegu oraz powikłania porekonstrukcyjne związane z implantem piersi, przeszczepionym płatem, późne infekcje rany, ból, drętwienia, mrowienia czy obrzęki.

Po przeprowadzeniu CRRM z lub bez następczej rekonstrukcji zaobserwowano, że często miały miejsce powikłania po zabiegu, m.in. konieczność przeprowadzenia powtórnego nieprzewidzianego zabiegu oraz powikłania związane z implantem piersi, krwawienia, martwica czy zakażenia.

W jednym z badań włączonych do przeglądu zaobserwowano, że powikłania w grupie kobiet po CRRM w porównaniu do kobiet po jednostronnej mastektomii z powodów leczniczych występowały istotnie statystycznie częściej. Wśród tych kobiet, który miały CRRM 41,6% miało jakiegokolwiek powikłanie po zabiegu, w tym powikłania ze strony piersi zarówno po stronie piersi zajętej przez

proces nowotworowy jak i po stronie piersi niezajętej. Wśród kobiet, które nie miały rekonstrukcji piersi powikłania wystąpiły istotnie statystycznie częściej u kobiet po CRRM niż po jednostronnej mastektomii. Poważne powikłania, włączając w to ponowne zabiegi operacyjne, rehospitalizacje, zapadnięcie/utrata implantu dotyczyły częściej kobiet po CRRM niż po jednostronnej mastektomii. Najczęstsze poważne zaobserwowane powikłania dotyczyły problemów z ekspanderem, konieczności usunięcia implantu oraz obecności seromatu po jednostronnej mastektomii. Mniej poważne powikłania dotyczyły: infekcji, martwicy i przedłużonego czasu gojenia się rany. Kobiety po CRRM miały ponad 1,5-krotnie istotnie statystycznie większą szansę na wystąpienie jakichkolwiek komplikacji niż kobiety po jednostronnej mastektomii.

Po przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii z następczą rekonstrukcją zaobserwowano, że często miały miejsce powikłania po zabiegu, m.in. konieczność przeprowadzenia powtórnego nieprzewidzianego zabiegu. Ponadto zaobserwowano jeszcze powikłania związane z implantem, krwaki, zakażenia, martwicę skóry – w ogólnej populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu oraz w populacji kobiet z mutacją BRCA1/2.

Ograniczenia

- W większości badań włączonych do przeglądu Carbine 2018 obciążający wywiad rodzinny był opisany dość pobieżnie, bez wskazywania na czym konkretnie polega obciążenie rodzinne chorobą nowotworową, dlatego istnieje ograniczona możliwość wnioskowania na podstawie wyników skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznej mastektomii i rekonstrukcji w przedstawionych we włączonych do przeglądu badaniach w odniesieniu do populacji, gdzie oceniane świadczenie ma być stosowane i refundowane;
- Większość badań włączonych do przeglądów są to badania z długim okresem obserwacji i znaczną liczebnością pacjentów, jednakże należy zauważyć, że są to badania obserwacyjne, bowiem nie były dostępne wyniki badań eksperymentalnych (w tym badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną). Stanowi to ograniczenie możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej 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 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

Z uwagi na niską jakość dostępnych dowodów naukowych nie było możliwe modelowanie efektów zdrowotnych oraz kosztów z nimi związanych w ramach analizy ekonomicznej. Przeprowadzenie analizy wymagałoby przyjęcia szeregu arbitralnych założeń, co znacznie zmniejszałoby wiarygodność analizy, w związku z czym odstapiono od przeprowadzenia 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.

Zgodnie z KPZ, w związku z relatywnie niskim kosztem zabiegu i wysokimi kosztami chemioterapii i radioterapii w przypadku zachorowania, efekt w postaci uniknięcia jednego zachorowania będzie wiązać się z oszczędnościami w budżecie płatnika publicznego w tej populacji docelowej.

Należy zaznaczyć, że procedury obejmujące mastektomię (u kobiet chorujących na nowotwór) są obecnie finansowane ze środków NFZ

Średnia wartość rozliczonych procedur w latach 2015-2017 wynosiła:

- w ramach grupy J01 - radykalne odcięcie piersi z rekonstrukcją - 8 717,41 zł
- w ramach grupy J02 - kompleksowe zabiegi w obrębie piersi - 5 404,54
- ramach grupy J03 - duże zabiegi w obrębie piersi - 3 308,55
- ramach grupy J04 - zabiegi rekonstrukcyjne piersi - 4 734,30

Ponadto, liczba świadczeń udzielonych w ramach poszczególnych grup JGP, przewyższa liczbę pacjentów, którym te świadczenia są udzielane, co może świadczyć o tym, że poszczególni

(indywidualni) pacjenci mają wielokrotnie udzielane świadczenia, które są rozliczane w ramach tych samych grup JGP (np. w przypadkach powtórnych hospitalizacji lub zabiegów udzielanych wieloetapowo). Można przypuszczać, że w poniższym zestawieniu nie są ujęci pacjenci, którzy początkowo mieli zrealizowane świadczenie, które zostało rozliczone w ramach jednej grupy JGP, a następnie byli ponownie hospitalizowani, ale świadczenie zostało rozliczone w ramach innej grupy JGP.

Ponadto NFZ zwraca uwagę wysoki odsetek rehospitalizacji w ramach grupy JGP J04 tj. zabiegi rekonstrukcyjne piersi – średnia dla lat 2015-2017 wynosi 15,16%.

Ocena zasadności zakwalifikowania ocenianego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego z uwzględnieniem skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia powinna uwzględniać m.in.: heterogeniczną populację kobiet, które zostałyby objęte przedmiotowym świadczeniem, liczbę unikniętych zachorowań na raka piersi oraz zgonów z powodu raka piersi; ryzyko zachorowania i zgonu z powodu raka piersi w danych populacjach, uzyskanych efektów zdrowotnych, jakości życia, kosztów bezpośrednich.

Biorąc pod uwagę rozległość założeń analizy wpływu na budżet i ograniczoną dostępność danych wejściowych umożliwiającymi wiarygodne oszacowania odstąpiono od przeprowadzenia analizy skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia.

Uwagi do proponowanego świadczenia

- w KPZ przedstawiono, że „wykonanie mastektomii profilaktycznych pozwala na zaprzestanie co półrocznych skryningowych badań obrazowych piersi”. Zabieg profilaktycznej mastektomii jest zabiegiem redukującym ryzyko wystąpienia raka piersi (zgodnie z informacjami przedstawionymi w KPZ do 1-5%), a nie zabiegiem całkowicie eliminującym ryzyko wystąpienia tego nowotworu. Należy mieć na uwadze, że jedne z wytycznych klinicznych, rekomendacje ESMO (ang. European Society for Medical Oncology), wskazują, że nie jest jasne, czy jakikolwiek schemat obserwacji jest konieczny, skuteczny, czy też kosztowo efektywny u osób po zabiegach chirurgicznych redukujących ryzyko wystąpienia raka. Stąd też obecnie nie ma zalecanego schematu obserwacji pacjentów po operacji redukującej ryzyko wystąpienia raka. To oznacza, że brak jest dowodów naukowych na to, czy, a jeżeli tak, to jakiej obserwacji powinna być poddana pacjentka po profilaktycznej mastektomii i nie można wskazać jednoznacznie, że pacjentka nie będzie wymagała wzmożonej obserwacji. Należy też podkreślić, że pomimo przeprowadzenia zabiegu kobieta nadal pozostanie nosicielką mutacji BRCA1/2 lub też nadal będzie miała obciążający wywiad rodzinny, co oznacza, że nie wykluczone jest zachorowanie na inne nowotwory warunkowane przez wskazane mutacje.
- Należy doprecyzować warunki skryningu i kwalifikacji do zabiegu osób z chorobą proliferacyjną przebiegającą z atypią komórkową, gdyż populacja nie jest poddawana skryningowi w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych Moduł I. Zgodnie z NCCN_2 2018 do atypowych zmian proliferacyjnych zaliczamy: atypową hiperplazję przewodową (ang. atypical ductal hyperplasia, ADH), atypową hiperplazję zrazikową (ang. atypical lobular hyperplasia, ALH) oraz raka zrazikowego in situ (ang. lobular carcinoma in situ, LCIS). Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK 2014 LCIS nie jest stanem przedrakowym, natomiast zwiększa on wyraźnie prawdopodobieństwo naciekającego raka piersi. W wytycznych wskazano również, że amputację podskórną wykonuje się, jako przygotowanie do operacji odtwórczej, m.in.: w przypadku obecności rozległych zmian przednowotworowych o typie hiperplasia lobularis s. ductalis atypica, zwłaszcza u kobiet z rodzinnym występowaniem raka, zatem nie każda zmiana o charakterze proliferacyjnym (w szczególności bez nosicielstwa mutacji BRCA1/2 i rodzinnego występowania raka piersi) kwalifikuje się do przeprowadzenia takiego zabiegu. Należy podkreślić, że dopasowanie

populacji poddawanej skryningowi w NPZChN (zwłaszcza w grupie najwyższego ryzyka) do populacji, w której ma być przeprowadzana profilaktyczna mastektomia jest niezbędne dla zapewnienia pełnej i ciągłej opieki nad tymi osobami,

- w KPZ nie wskazano dokładnie zakresu opieki psychologicznej nad pacjentem, co natomiast szczegółowo omawiają odnalezione wytyczne,
- w warunkach realizacji założeń KPZ nie wspomniano o zapewnieniu opieki rehabilitacyjnej pacjentce po zabiegu profilaktycznej mastektomii. Wydaje się, iż kobiety po przeprowadzonej profilaktycznej mastektomii powinny mieć zagwarantowaną analogiczną opiekę jak kobiety po mastektomii przeprowadzanej w celach leczniczych, w tym finansowaną ze środków publicznych rehabilitację, która umożliwi powrót do zdrowia,
- w KPZ nie wskazano również, jak istotna jest pełna informacja przekazana pacjentce, na temat zabiegu i konsekwencji, zarówno pozytywnych, jak i negatywnych, jego przeprowadzenia. Kobiety przed podjęciem decyzji o przeprowadzeniu zabiegu powinny mieć zagwarantowaną konsultację w multidyscyplinarnym zespole specjalistów. Kobiety powinny zostać poinformowane, że profilaktyczna mastektomia i rekonstrukcja są zabiegami chirurgicznymi obciążonymi ryzykiem powikłań pooperacyjnych, tj. krwaki, infekcje rany, utrata implantu, martwica płatów, zaburzenia czucia,
- W zakresie rekonstrukcji piersi KPZ wskazuje jedynie, że ma to być natychmiastowa rekonstrukcja piersi, bez wskazania metody jej przeprowadzenia jaka będzie stosowana w zakresie realizacji tego świadczenia (np. autoprzeszczep lub wszczepialny implant) oraz bez wskazania kryteriów kwalifikacji do przeprowadzenia którejkolwiek z tych metod,
- W KPZ wskazano, że skutkiem prawnym wprowadzenia ocenianego świadczenia do koszyka świadczeń gwarantowanych będzie konieczność nowelizacji Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. W opinii analityków, prócz nowelizacji ww. Rozporządzenia, i odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ, nowelizacji wymagać powinno też Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29.05.2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, jako że część kobiet po mastektomii może, z różnych powodów, nie zdecydować się na następczą rekonstrukcję piersi i może wymagać zrefundowania protezy piersi (która aktualnie dostępna jest tylko dla kobiet, które są m.in. po operacyjnym leczeniu nowotworów piersi).

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 wytyczne kliniczne następujących instytucji dotyczące profilaktyki raka piersi :

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2018
- Alberta Health Service - AHS 2017,
- Netherlands Society for Plastic and Reconstructive Surgery –NVPC 2017,

- o Wright 2017,
- o European Society for Medical Oncology - ESMO 2016
- o Spanish Society of Medical Oncology - SEOM 2015,
- o Australian Government Cancer Australia – AGCA 2014,
- o Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2014
- o National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2017

W wytycznych dotyczących m.in. postępowania z pacjentkami o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi, wskazano, że obejmuje ono takie interwencje jak: modyfikacja stylu życia, obserwacja, profilaktyka lekami redukującymi ryzyko wystąpienia raka piersi, zabiegi chirurgiczne redukujące ryzyko wystąpienia raka piersi.

W zakresie profilaktycznej mastektomii interwencja ta jest zalecana w zależności od populacji docelowej. Najczęściej w wytycznych wymienia się jako wskazanie do jej zastosowania:

- obecność mutacji w genach BRCA1/2,
- predyspozycje rodzinne,
- wczesne stadium raka piersi i nosicielstwo mutacji genu CHEK2, PTEN, p53, PALB2 lub CDH1
- wysokim oraz bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi / jajnika oraz wiek 40-50 lat.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.02.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: IK.1217338.KoM), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi 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 74/2018 z dnia 23 lipca 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi” jako świadczenia gwarantowanego

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2018 z dnia 23 lipca 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi” jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport nr OT.430.1.2018, „Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi”. Data ukończenia: 18 lipca 2018 r..