

Rekomendacja nr 2/2019

z dnia 8 stycznia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Bronchotermoplastyka we wskazaniu: ciężka astma” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Bronchotermoplastyka we wskazaniu: ciężka astma” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, **pod warunkiem** doprecyzowania warunków realizacji odnoszących się do doświadczenia w przeprowadzaniu zabiegu bronchotermoplastyki.

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.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego świadczenia oparto na przeglądzie systematycznym D’Anci 2017. Uwzględniony przegląd systematyczny porównywał zastosowanie bronchotermoplastyki u dorosłych pacjentów z astmą z standardową opieką lub bronchoskopią bez termoplastyki. Wyniki przeglądu D’Anci 2017 wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść bronchotermoplastyki dotyczące m.in. zwiększenia kontroli astmy po 12 miesiącach po bronchotermoplastyce w stosunku do grupy poddanej pozorowanemu zabiegowi; redukcji średniej liczba zaostrzeń w ciągu 12 miesięcy; zmniejszenia stosowania leków ratunkowych po 12 miesiącach po bronchotermoplastyce w porównaniu do grupy poddanej pozorowanemu zabiegowi; zwiększenie średniej wartości porannego i wieczornego PEF; zmniejszenie liczby wizyt w oddziałach ratunkowych z powodu objawów oddechowych; zwiększenia jakości życia ocenianego za pomocą kwestionariuszy ACQ oraz AQLQ. W żadnym z badań nie zanotowano zgonu spowodowanego procedurą BT. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów leczonych były: podrażnienie oskrzeli, dyskomfort w klatce piersiowej, kaszel, przebarwiona plwocina, duszność, nocne przebudzenie i świszczący oddech.

Oszacowania Agencji wskazują, że koszt wykonania procedury bronchotermoplastyki na jednego pacjenta wynosi ██████████, natomiast roczny koszt realizacji wnioskowanego świadczenia, w zależności od przyjętej liczebności populacji, będzie się zawierał w przedziale od ok. ██████████ do ok. ██████████

Odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie bronchotermoplastyki w leczeniu astmy oskrzelowej jako dodatkową metodę leczenia u dorosłych pacjentów, którzy pomimo optymalnej terapii mają słabo kontrolowaną astmę.

Mając na uwadze powyższe argumenty, Prezes Agencji uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Bronchotermoplastyka we wskazaniu: ciężka astma” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, pod warunkiem doprecyzowania wymagań wobec ośrodków dotyczących doświadczenia w przeprowadzaniu zabiegów bronchotermoplastyki.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Bronchotermoplastyka we wskazaniu: ciężka astma” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Astma jest heterogenną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Objawy astmy mają zmienne nasilenie, często ustępują samoistnie lub pod wpływem leczenia, a poza epizodami napadów i zaostrzeń mogą w ogóle nie występować. Objawami podmiotowymi może być: duszność, świszczący oddech, kaszel oraz objawy innych chorób alergicznych. Objawy przedmiotowe stwierdza się głównie w okresie objawowym choroby. Objawami osłuchowymi mogą być: świsty, fuczenia oraz wydłużony wydech.

Astma, według etiologii choroby, klasyfikowana jest na:

- astmę alergiczną - najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie, często współistnieją inne choroby atopowe, np. atopowe zapalenie skóry, alergiczne zapalenie spojówek i alergiczny nieżyt nosa;
- astmę niealergiczną – występuje zwykle u osób dorosłych, a jej przebieg jest postępujący.

Ze względu na rodzaj zapalenia w drogach oddechowych wyróżnia się: astmę eozynofilową, astmę neutrofilową i astmę ubogokomórkową.

W codziennej praktyce klinicznej podstawowe znaczenie ma klasyfikacja astmy ze względu na stopień kontroli. Według wytycznych GINA (ang. *Global Initiative for Asthma*) wyróżnia się astmę dobrze kontrolowaną, astmę częściowo kontrolowaną oraz astmę niekontrolowaną.

Głównymi czynnikami ryzyka zachorowania na astmę są:

- czynniki osobnicze (predyspozycje genetyczne (atopia, nadreaktywność oskrzeli, produkcja mediatorów zapalnych i równowaga odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1 oraz Th2 i ILC2), płeć żeńska (u dorosłych), płeć męska (u dzieci), rasa czarna, otyłość);
- czynniki środowiskowe (alergeny występujące wewnątrz pomieszczenia (roztocze kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych, grzyby pleśniowe i drożdżopodobne, alergeny karaluchów), alergeny środowiska zewnętrznego (m.in. pyłki roślin, najczęściej traw i drzew), czynniki zawodowe o działaniu uczulającym, dym tytoniowy (palenie czynne i bierne), zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń, wirusowe zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie, status społeczno-ekonomiczny i środowisko życia, dieta).

Astma jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Szacuje się, że choruje na nią ok. 340 mln osób na świecie. Chorobowość w dorosłej populacji wynosi 1–18%. Natomiast chorobowość w populacji polskiej wynosi 5,4%. Częściej chorują kobiety. Odpowiednie i wcześnie rozpoczęte leczenie przeciwzapalne zapewnia kontrolę choroby. Jedynie u nielicznych chorych obserwuje się przyspieszone pogarszanie się czynności płuc pomimo optymalnego leczenia.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego (KPZ) nie wskazuje się technologii alternatywnej dla bronchotermoplastyki.

W oparciu o odnalezione wytyczne oraz opinie ekspertów klinicznych można wskazać, że główną alternatywną wobec bronchotermoplastyki jest standardowe leczenie farmakologiczne (BSC, ang. *best supportive care*). W leczeniu astmy stosowana jest przede wszystkim terapia glikokortykosteroidami (GKS), beta2-mimetykami wziewnymi krótko działającymi (fenoterol, salbutamol), beta2-mimetykami wziewnymi długo działającymi - LABA (formoterol, salmeterol), preparatami złożonymi LABA + GKS w jednym inhalatorze, lekami przeciwcholinergicznymi krótko działającymi (ipratropium), lekami przeciwcholinergicznymi długo działającymi (tiotropium). Dodatkowo stosuje się leki biologiczne – przeciwciała monoklonalne przeciwko IgE i IL-5.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105) w Polsce we wskazaniu: astma refundowane są leki zawierające substancje czynne: beklometazon, budesonid, cyklozoid, flutykazon, formoterol, bromek ipratropium, mometazon, salmetrol, montelukastum (30%), beklometazon + formoterol, budesonid + formoterol, fenoterol + bromek ipratropium (30%), propionian flutykazonu + salmetrol, dipropionian betametazonu + sól sodowa fosforanu betametazonu, hydrokortyzon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon, salbutamol, teofilina, bromek tiotropiowy, triamcynolon.

Ponadto w ramach programu lekowego B.44 – „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD10 J45)” dostępne są dla pacjentów dwa leki biologiczne – omalizumab oraz mepolizumab.

Opis wnioskowanego świadczenia

Bronchotermoplastyka (BT) jest bronchofiberoskopową metodą polegającą na zmniejszeniu przerośniętej warstwy mięśniowej ściany oskrzeli przy użyciu fal elektromagnetycznych (monopolarnych) o częstotliwości 460 kHz i temperaturze 65°C. Zabieg ma na celu zmniejszenie nasilenia skurczu oskrzeli oraz nadreaktywności oskrzeli, a w konsekwencji zmniejszenie nasilenia objawów choroby.

W trakcie zabiegu bronchofiberoskopowego specjalnie skonstruowany koszyczek będący elektrodą, jest umieszczany w oskrzelach o średnicy od 3 do 10 mm. Zabieg jest wykonywany trzykrotnie z zachowaniem 3-tygodniowych przerw między kolejnymi procedurami. Pierwszy zabieg obejmuje termoplastykę oskrzeli płata dolnego prawego, po trzech tygodniach jest wykonywany drugi zabieg – termoplastyka oskrzeli płata dolnego lewego oraz po kolejnych trzech tygodniach trzeci zabieg – termoplastyka oskrzeli płata górnego prawego i lewego. Termoplastyka oskrzelowa jest wykonywana w znieczuleniu ogólnym z użyciem fentanylu i propofolu.

Do zabiegu bronchotermoplastyki będą kwalifikowani pacjenci z astmą niealergiczną ciężką, trudną do leczenia, niekontrolowaną (wg GINA – 5 stopień leczenia) oraz pacjenci z astmą alergiczną lub eozynofilową, po niepowodzeniu leczenia biologicznego.

Bronchotermoplastyka będzie stosowana u pacjentów powyżej 18 r.ż. z ciężką astmą, którzy:

- pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami leków mają objawy astmy i/lub mają duże ryzyko zaostrzeń w przyszłości;
- wymagają stosowania kortykosteroidów doustnych przewlekłe lub w czasie zaostrzeń;
- mieli dwa lub więcej zaostrzeń w ciągu roku;
- mają niską jakość życia (wg kwestionariuszy ACT (test kontroli astmy, ang. *Asthma Control Test*) oraz AQLQ (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*)).

Świadczenie ma być udzielane w ramach leczenia szpitalnego w specjalistycznym ośrodku pulmonologicznym posiadającym doświadczenie w wykonywaniu bronchofiberoskopii w znieczuleniu ogólnym. Ponadto ośrodek będzie musiał posiadać oddział pulmonologiczny dysponujący własnym poddziałem intensywnej terapii lub mieć dostęp w miejscu do oddziału intensywnej terapii, a także pracownię bronchofiberoskopii z możliwością prowadzenia znieczulenia ogólnego lub dostęp w miejscu do sali operacyjnej. Konieczne będzie również wyposażenie w sprzęt do bronchotermoplastyki.

Świadczenie ma być udzielane przez specjalistę pulmonologa z doświadczeniem wykonywania badania bronchofiberoskopowego oraz z doświadczeniem leczenia chorych na ciężką astmę, anestezjologa z doświadczeniem prowadzenia znieczulenia ogólnego i wentylacji chorego przez maskę krtaniową, a także przez personel pielęgniarski.

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.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bronchotermoplastyki u pacjentów powyżej 18 r.ż. z astmą oparto na przeglądzie systematycznym D’Anci 2017, obejmującego 3 badania RCT, 3 przedłużone badania RCT oraz 9 badań obserwacyjnych. Jakość przeglądu została oceniona jako umiarkowana wg skali AMSTAR2.

Analizę kliniczną wnioskowanej technologii w niniejszym opracowaniu oparto na wynikach części badań włączonych do przeglądu D’Anci 2017:

- badaniach RCT:
 - Pavord 2007 (RISA) – do badania włączono 32 pacjentów, z czego u 15 wykonano BT, a 17 pacjentów stanowiło grupę kontrolną (leczenie farmakologiczne), okres obserwacji – 1 rok;
 - Cox 2007 (AIR) - do badania włączono 112 pacjentów (grupa BT: 56 pacjentów vs. grupa kontrolna: 56 pacjentów (leczenie farmakologiczne)), okres obserwacji – 1 rok;
 - Castro 2010 (AIR 2) - do badania włączono 288 pacjentów (grupa BT: 190 pacjentów vs. grupa kontrolna: 98 pacjentów (sham)), okres obserwacji – 1 rok;
- przedłużonych badaniach RCT:
 - Pavord 2013 (RISA – badanie przedłużone) - do badania włączono 14 pacjentów, u których wykonano bronchotermoplastykę, badanie wykonane 5 lat po interwencji;
 - Thomson 2011 (AIR – badanie przedłużone) - do badania włączono 69 pacjentów (grupa BT: 45 pacjentów vs. grupa kontrolna: 24 pacjentów (leczenie farmakologiczne)), badanie wykonane 5 lat po interwencji;
 - Wechsler 2013 (AIR 2 – badanie przedłużone) - do badania włączono 162 pacjentów, u których zastosowano bronchotermoplastykę, badanie wykonane 5 lat po interwencji;

- badaniu obserwacyjnym Bicknell 2015(AIR, AIR2, RISA) – do badania włączono 25 pacjentów, w tym 10 z populacji klinicznej, u których wykonano BT oraz 15 z badania RCT, u których również wykonano BT, okres obserwacji – 1 rok.

Wykorzystywany sprzęt do BT w badaniach był tożsamy ze sprzętem dostępnym w Polsce.

Punkty końcowe odnosiły się do oceny w następujących skalach:

- ACQ (ang. *Asthma Control Questionnaire*) – kwestionariusz służący do pomiaru stopnia kontroli choroby oraz zmian tej kontroli wynikających z zastosowanego leczenia lub zachodzących spontanicznie. Ocena opiera się na analizie objawów, ograniczeń codziennej aktywności, a także stopnia zwężenia dróg oddechowych oraz użycia leków służących szybkiej poprawie drożności oddechowej. Kwestionariusz ACQ składa się z 7 pytań, z których 5 dotyczy objawów choroby, natomiast w dwóch pozostałych ocenia się odsetek należnej wartości FEV1 oraz dzienne zużycie leków ratunkowych. Chorzy oceniają swoje objawy oraz dzienne zużycie leków ratunkowych w ciągu minionego tygodnia za pomocą siedmiostopniowej skali, gdzie 0 oznacza brak, natomiast 6 – maksymalne natężenie objawów bądź zużycia leków. Wartość należnego odsetka FEV1 również jest kategoryzowana w skali 0–6 przez lekarza oceniającego chorego. Całkowity wynik kwestionariusza mieści się w zakresie punktowym od 0–6, gdzie 0 oznacza najlepszą kontrolę choroby, natomiast 6 – najgorszą;
- AQLQ (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*) – kwestionariusz obejmujący 32 pytania odnoszące się do 4 domen oceniających różne aspekty astmy: ograniczenia aktywności, objawy, funkcjonowanie emocjonalne oraz ekspozycję na czynniki środowiskowe. Do każdego pytania przypisana jest wartość punktowa – od 7 (brak upośledzenia, najlepszy wynik) do 1 (największe upośledzenie, najgorszy wynik), natomiast ogólny wynik jest średnią punktacji ze wszystkich pytań.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się następującymi parametrami:

- G – średnia geometryczna;
- M – ang. *mean*, średnia.

Skuteczność

Przegląd systematyczny D’Anci 2017 wykazał istotnie statystycznie różnice na korzyść bronchotermoplastyki w zakresie:

- kontroli astmy wg ACQ (pkt):
 - zwiększenie kontroli astmy po 12 miesiącach po BT w stosunku do grupy poddanej pozorowanemu zabiegowi – grupa BT: M=2,5 / M=1,32 vs. grupa kontrolna: M=2,16 / M=1,69 (AIR / Cox 2007);
 - zwiększenie kontroli astmy po 12 miesiącach po BT u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS (ang. *inhaled corticosteroid*, kortykosteroid wziewny) w porównaniu do grupy poddanej pozorowanemu zabiegowi – grupa BT: M=2,88 / M=1,34 vs. grupa kontrolna: M=2,2 / M=1,99 (AIR / Cox 2007);
 - zwiększenie kontroli astmy w fazie stabilnej leczenia sterydami (6-22 tydzień po leczeniu) – grupa BT: M=-1,04 vs. grupa kontrolna: M=-0,13 (RISA / Pavord 2007);
 - zwiększenie kontroli astmy w fazie redukcji leczenia sterydami (36-52 tydzień po leczeniu) – grupa BT: M=-0,99 vs. grupa kontrolna: M=-0,22 (RISA / Pavord 2007);
- nasilenia astmy:
 - redukcja średniej liczba zaostrzeń w ciągu 12 miesięcy – grupa BT: M=0,48 vs. grupa kontrolna: M=-0,70 (AIR2 / Castro 2010);

- zmniejszenie średniej liczby łagodnych zaostrzeń tygodniowo po 12 miesiącach po BT w porównaniu do wartości początkowych – grupa BT: M=0,35 / M=0,18 vs. grupa kontrolna: M=0,28 / M=0,31 (AIR / Cox 2007);
- redukcji zaostrzeń podczas 2-tygodniowych okresów w 3., 6. i 12. miesiącu u pacjentów leczonych jedynie ICS – grupa BT: M=-0,16 vs. grupa kontrolna: M=0,04 (AIR / Cox 2007);
- zmniejszenie liczby wizyt w oddziałach ratunkowych z powodu objawów w układzie oddechowym na pacjenta w ciągu 12 miesięcy - grupa BT: M=0,13 (8,4%) vs. grupa kontrolna: M=0,45 (15,3%) (AIR / Cox 2007);
- koszty opieki zdrowotnej:
 - zmniejszenie stosowania leków ratunkowych po 12 miesiącach po BT w porównaniu do grupy poddanej pozorowanemu zabiegowi - grupa BT: M=19,8 / M=10,9 vs. grupa kontrolna: M=16,0 / M= 14,8 (AIR / Cox 2007);
- badania czynnościowe płuc:
 - zwiększenie średniej wartości porannego PEF (ang. *peak expiratory flow*, szczytowy przepływ wydechowy) (L/min) po 12 miesiącach w stosunku do pozorowanego zabiegu - grupa BT: M=349,3 / M=388,6 vs. grupa kontrolna: M=372,4 / M=380,9 (AIR / Cox 2007);
 - zwiększenie średniej wartości wieczornego PEF (L/min) po 12 miesiącach w stosunku do pozorowanego zabiegu - grupa BT: M=359,7 / M=397,4 vs. grupa kontrolna: M=379,1 / M= 389 (AIR / Cox 2007);
 - zwiększenie średniej geometrycznej PC₂₀ (prowokacyjne stężenie metacholiny powodujące 20% spadek FEV1) (mg/ml) po 12 miesiącach w stosunku do pozorowanego zabiegu - grupa BT: G=0,33 [95% CI (0,11–0,97)] / G=1,71 [95% CI (0,65–4,49)] vs. grupa kontrolna: G=0,45 [95% CI (0,19–1,03)] / G=0,3 [95% CI (0,09–1,01)] (AIR / Cox 2007);
- jakość życia wg kwestionariusza AQLQ:
 - zmiana AQLQ w stosunku do wartości początkowej przed BT do 12 miesięcy po BT - grupa BT: M=1,35 vs. grupa kontrolna: M=1,16 (AIR2 / Castro 2010);
 - zwiększenie jakości życia po 12 miesiącach - grupa BT: M=1,53 vs. grupa kontrolna: M=0,42 (RISA / Pavord 2007);
 - zwiększenie jakości życia po 12 miesiącach w stosunku do pozorowanego zabiegu - grupa BT: M=4,91 / M=6,18 vs. grupa kontrolna: M=5,15 / M= 5,72 (AIR / Cox 2007);
 - zwiększenie jakości życia u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS po 12 miesiącach w stosunku do pozorowanego zabiegu - grupa BT: M=4,45 / M=6,17 vs. grupa kontrolna: M=5,41 / M= 5,67 (AIR / Cox 2007);
- występowanie objawów astmy:
 - zwiększenie odsetka dni bez objawów po 12 miesiącach w stosunku do pozorowanego zabiegu - grupa BT: M=24,7/ M=65,4 vs. grupa kontrolna: M=32,3 / M=49,4 (AIR / Cox 2007);
 - redukcja ogólnego wyniku oceny objawów (ang. *total symptom score*) po 12 miesiącach w stosunku do pozorowanego zabiegu - grupa BT: M=3,16/ M=1,25 vs. grupa kontrolna: M=2,65 / M=2,00 (AIR / Cox 2007).

Wyniki przeglądu D’Anci 2017 nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- kontrola astmy wg ACQ (pkt) (5 lat po BT (ukończony 5-letni follow-up/nieukończony 5-letni follow-up) – przed BT);
- nasilenie astmy:
 - odsetek pacjentów zgłaszających zaostrzenia astmy (1/2/3/4/5 lat po BT – rok przed BT);
 - silne zaostrzenia początkowo / po 12 miesiącach (na pacjenta na tydzień);
 - hospitalizacje z powodu objawów w układzie oddechowym (wydarzenie/pacjent/rok; 12 miesięcy przed BT/1 rok po/w trakcie 1/2/3/4/5 i po 5 roku);
 - liczba pacjentów wymagających kontynuacji przyjmowania OCS w ciągu 5 lat po BT (w porównaniu do początku badania);
 - liczba pacjentów wymagających kontynuacji przyjmowania ICS w ciągu 5 lat po BT (w porównaniu do początku badania);
 - liczba pacjentów wymagających kontynuacji przyjmowania LABA w ciągu 5 lat po BT (w porównaniu do początku badania);
 - liczba pacjentów, którzy są w stanie odstawić OCS (36–52 tydzień);
 - średnia redukcja w dawkach OCS;
 - liczba hospitalizacji związanych z oddychaniem na pacjenta rocznie (w trakcie 1/2/3/4/5 roku/5 lat po BT – 12 m. przed);
 - liczba hospitalizacji z powodu zdarzeń niepożądanych w układzie oddechowym;
 - liczba hospitalizacji po zakończeniu leczenia;
 - średnia redukcja liczby wizyt w SOR w ciągu 5 lat;
 - średnia redukcja liczby wizyt w SOR w ciągu 5 lat z powodu objawów w układzie oddechowym;
 - liczba wizyt w SOR na pacjenta na rok (przed – 5 lat po BT);
 - stosowanie wysokich dawek kortykosteroidów (pulse/pacjent/rok (% pacjentów) 1 rok/2 rok/3 rok);
 - wizyty w SOR 12 miesięcy przed BT – 5 lat po BT;
 - liczba wizyt w SOR na pacjenta na rok (przed – 5 lat po BT);
 - przyjęcia do szpitala w ostatnich 12 miesiącach);
- wykorzystanie i koszty opieki zdrowotnej:
 - kontynuacja farmakoterapii (w ciągu 5 lat po BT – przed BT);
 - stosowanie leku ratunkowego (dawki wziewne na tydzień) (6–22 tydzień);
 - ogólna redukcja w dawkach ICS;
 - redukcja w stosowaniu krótko-działającego antagonisty po 52 tygodniach (dawka/tydzień));
- badania czynnościowe płuc:

- przewidywany odsetek wartości FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (w ciągu 5 lat po BT – przed BT);
 - przewidywana wartość FEV1% przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (w ciągu 5 lat po BT – przed BT);
 - przewidywana wartość FEV1% przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela przed BT / po 12 miesiącach;
 - przewidywana wartość FEV1% przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela;
 - przewidywalny FEV1 %, różnica od wartości początkowej (zakres);
 - szczytowy przepływ wdechowy (PEF); poranny (l/min) przed BT / po 12 miesiącach;
 - spirometryczna próba prowokacyjna;
 - poranny PEF (L/min) przed BT / po 12 miesiącach u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS (analiza post-hoc);
 - PC₂₀ (mg/ml) przed BT / po 12 miesiącach / podwojenie stężeń powyżej wartości początkowej;
- jakość życia wg kwestionariusza AQLQ:
- liczba pacjentów, która ponownie zdecydowałaby się na BT;
 - kwestionariusz jakości życia; wynik AQLQ, zmiana w stosunku do wartości początkowej przed BT;
 - liczba pacjentów, która poleciłaby zabieg BT (zdecydowanie tak/prawdopodobnie tak).

Bezpieczeństwo

Wyniki badań RCT (RISA i AIR) włączone do przeglądu D’Anci 2017 porównujące BT ze standardową opieką wykazały, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów leczonych BT (okres leczenia ≤ 6 tyg. po trzeciej procedurze BT) były: podrażnienie oskrzeli, dyskomfort w klatce piersiowej, kaszel, przebarwiona plwocina, duszność, nocne przebudzenie i świszczący oddech. W obu badaniach zdarzenia niepożądane dotyczące układu oddechowego były częstsze w grupie pacjentów leczonych BT w okresie leczenia, przy czym częstości nie różniły się między grupami BT a standardowym leczeniem farmakologicznym lub operacją placebo w obu badaniach w okresie po zakończeniu leczenia (12-miesiący).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* – FDA) odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzania bronchotermoplastyki.

Odnaleziono dwa komunikaty FDA:

- dn. 27 kwietnia 2010 r. wydano zgodę firmie Asthmatx, Inc. na rozpoczęcie komercyjnej dystrybucji urządzenia Alair Bronchial Thermoplasty System. W ww. dokumencie określono wymagania względem ww. firmy – konieczność dostarczenia dokumentacji badań dotyczących:
 - trwałości efektywności działania Alair System u pacjentów z ciężką uporczywą astmą;
 - trwałości efektu leczenia i oceny krótkoterminowego oraz długoterminowego profilu bezpieczeństwa systemu Alair w populacji docelowej.

- dokument odnoszący się do ogólnych informacji dotyczących Alair® Bronchial Thermoplasty System obejmujących wskazania oraz przeciwwskazania, działania niepożądane, opis urządzenia, rozwiązania alternatywne oraz podsumowanie przeprowadzonych etapów badań klinicznych.

Ponadto Agencja otrzymała od URPL dokumenty zawierające instrukcję obsługi cewnika do termoplastyki oskrzelowej Alair®, zgodnie z którym zdarzeniami niepożądanymi mogą być:

- podczas okresu leczenia (od pierwszej bronchoskopii do 6 tygodni po ostatniej bronchoskopii) lub w pierwszym roku po leczeniu z częstością $\geq 3\%$:
 - zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła i nosa, podrażnienie gardła, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, ostre zapalenie zatok, ból w obrębie nosa i gardła, alergiczny nieżyt nosa, nieżyt nosa, astmę (liczne objawy), świsty, ból w klatce piersiowej, kaszel, duszność, dyskomfort w klatce piersiowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, kaszel z odkrztuszaniem, niedodmę, zapalenie oskrzeli, krwioplucie, bóle głowy, lęk, niestrawność, nudności, grypę, gorączkę, ból pleców, nadciśnienie i zakażenie dróg moczowych;
- w obrębie układu oddechowego, które mogą wystąpić w kresie leczenia lub w pierwszym roku po leczeniu z częstością $< 3\%$ i $\geq 1\%$:
 - nieprawidłowe odgłosy oddechowe, ostre zapalenie oskrzeli, obturację oskrzeli, skurcz oskrzeli, zmieniony kolor płwociny (płwocina zabarwiona krwią), krwawienie z nosa, niedotlenienie narządów i tkanek, zwiększoną produkcję wydzieliny w górnych drogach oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, krwotok śródoperacyjny, zapalenie płuc, przekrwienie płuc, płynotok z nosa, wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych i wirusowe zapalenie gardła;
- poza obrębem układu oddechowego, które mogą wystąpić w okresie leczenia lub w pierwszym roku po leczeniu z częstością 3% i $\geq 1\%$:
 - ból brzucha, trądzik, alergiczne zapalenie skóry, ból stawów, uraz pleców, kandydozę, zapalenie spojówek, zapalenie pęcherza moczowego, depresję, biegunkę, zawroty głowy, zmęczenie zatrucie pokarmowe, zapalenie żołądka i jelit, refluks żołądkowo-przełykowy, zakażenie żołądka i jelit, palpacje serca, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, czkawkę, hiperglikemię, nadwrażliwość, niedociśnienie, uraz, bezsenność, wysunięcie dysku międzykręgowego, skręcenie stawu, pęknięcie więzadła, migrenę, uszkodzenie powyśiłkowe mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, kamicę nerkową, kandydozę jamy ustnej, ból kończyn, obrzęk obwodowy, ból podczas zabiegu, wysypkę, rany szarpane skóry, zapalenie ścięgna, zapalenie migdałków, ropień zębowy, usunięcie zęba, zakażenie zęba, ból zęba, wirusowe zapalenie migdałków i wymioty.

Ograniczenia

- Populacja we włączonych badaniach była mała. Grupy badane były nieliczne, przez co istnieje ryzyko, iż populacja była niereprezentatywna, co wpływa na ograniczenie wnioskowania co do wyników w rzeczywistej praktyce klinicznej.
- W badaniach Pavord 2013, Welchler 2013 nie było grupy kontrolnej ze względu na fakt, iż oceniano tę samą grupę pacjentów przed przeprowadzeniem BT oraz po przeprowadzeniu BT.

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 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ze względu na ograniczenia związane z analizą kliniczną oraz brak danych klinicznych umożliwiających modelowanie efektów zdrowotnych odstąpiono od wykonywania analizy ekonomicznej.

Oszacowania Agencji wskazują, że koszt wykonania procedury bronchotermoplastyki na jednego pacjenta wynosi ██████████, co wynika z przyjęcia składowych kosztowych w wysokości:

- ██████████ – koszt jednostkowy jednorazowej elektrody (ALAIR™ – Cewnik do termoplastyki oskrzelowej) – przy BT wykorzystywane są 3 elektrody – ██████████;
- 4 326 zł koszt jednej hospitalizacji zabiegowej oraz koszt diagnostyki zgodnie z KPZ na poziomie wartości JGP D06 Średnie zabiegi klatki piersiowej – realizowane są 3 hospitalizacje zabiegowe, co łącznie z kosztem diagnostyki daje 17 304 zł;

W powyższych kosztach należałoby dodatkowo uwzględnić koszty amortyzacji urządzenia ALAIR™ - Sterownik częstotliwości radiowej do termoplastyki oskrzelowej o wartości ██████████, co pozwoliłoby na utworzenie urządzenia w przyszłości po jego zużyciu.

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.

W ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono prognozowane skutki finansowe dla płatnika publicznego w oparciu o oszacowania własne Agencji na podstawie danych przedstawionych w Karcie Problemu Zdrowotnego (KPZ) oraz otrzymanych z NFZ.

W obliczeniach własnych Agencji uwzględniono następujące liczebności populacji:

- 17 pacjentów rocznie (na podstawie danych NFZ – liczba pacjentów w wyłączonych z programu B.44 -Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD10 J45), z powodu nieskuteczności leczenia (suma z lat 2013–2018));
- 50 pacjentów rocznie (na podstawie KPZ);
- 227 pacjentów rocznie (na podstawie danych NFZ – liczba pacjentów w wyłączonych z programu B.44 -Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD10 J45), sumarycznie (suma z lat 2013–2018));

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku zakwalifikowania świadczenia jako świadczenia gwarantowanego, wydatki płatnika publicznego wyniosą od ok. ██████████ dla populacji 17 pacjentów, do ██████████ przy populacji 227 pacjentów. Dla szacowanej w KPZ populacji 50 pacjentów, przewidywany koszt wynosi ok. ██████████. Powyższe oszacowania są kosztami stałymi, powtarzającymi się corocznie.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet mają wpływ przede wszystkim założenia dotyczące liczebności populacji. Dane przedstawione w KPZ mogą nie w pełni odpowiadać rzeczywistej sytuacji, w której wnioskowana technologia medyczna będzie stosowana. Populacja chorych na ciężką astmę nie jest znana, gdyż takie dane nie są raportowane. Dodatkowo nie jest możliwe oszacowanie odsetka pacjentów z astmą niekontrolowaną wśród populacji osób z astmą ciężką.

Ponadto na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ poniższe ograniczenie:

- w przypadku realizacji założonego wpływu kwalifikacji bronchotermoplastki na zmniejszenie dawek stosowanych kortykosteroidów, możliwe jest zmniejszenie wysokości środków przeznaczanych na refundację leków. Jednocześnie, tożsama zmiana może zajść w przypadku zmniejszenia ilości hospitalizacji pacjentów z astmą, przy czym na tym etapie nie jest możliwe oszacowanie tych zmian.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

Karta Problemu Zdrowotnego nie precyzuje jednoznacznie warunków realizacji świadczenia w zakresie doświadczenia w przeprowadzaniu zabiegów bronchotermoplastyki, co wymaga doszczegółowienia.

Ponadto w kryteriach kwalifikacji pacjenta należy zdefiniować próg odcięcia dla niskiej jakości życia, zgodnie ze skalami ACT oraz AQLQ.

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:

- Global Initiative for Asthma (GINA) 2018 – międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia i prewencji astmy ;
- National Asthma Council Australia (NACA) 2016 (Australia) – wytyczne dotyczące leczenia astmy u dorosłych;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016 (Szkocja) - wytyczne dotyczące leczenia astmy;
- European Respiratory Society / American Thoracic Society (ERS / ATS) 2014 – międzynarodowe wytyczne dotyczące definicji, ewaluacji oraz leczenia ciężkiej astmy;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2012 (Wielka Brytania) – wytyczne dotyczące bronchotermoplastyki w ciężkiej astmie.

W większości odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej zaleca się rozważenie przeprowadzenia zabiegu bronchotermoplastyki jako dodatkowej metody leczenia pacjentów z ciężką astmą (GINA 2018, SIGN 2016, ERS/ATS 2014).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.04.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: IK.1221931.DS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Bronchotermoplastyka we wskazaniu: ciężka astma” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2019 z dnia 3 stycznia 2019 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Bronchotermoplastyka we wskazaniu: ciężka astma” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2019 z dnia 3 stycznia 2019 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Bronchotermoplastyka we wskazaniu: ciężka astma” jako świadczenia gwarantowanego.

2. Raport nr WS.430.9.2018. „Bronchotermoplastyka we wskazaniu: ciężka astma”. Raport w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej. Data ukończenia: 21 grudnia 2018 r.