

Rekomendacja nr 17/2022

z dnia 2 czerwca 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Mechaniczne wspomaganie serca pompą wspomagającą lewą komorę serca u pacjentów z ciężką niewydolnością serca niekwalifikujących się do transplantacji serca jako terapia docelowa” jako świadczenia gwarantowanego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Mechaniczne wspomaganie serca pompą wspomagającą lewą komorę serca u pacjentów z ciężką niewydolnością serca niekwalifikujących się do transplantacji serca jako terapia docelowa” jako świadczenia gwarantowanego **pod warunkiem** szczegółowego określenia kryteriów kwalifikacji i warunków realizacji przedmiotowego świadczenia w wykazie świadczeń gwarantowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

Mechaniczne wspomaganie serca pompą wspomagającą lewą komorę serca (LVAD) jako terapia docelowa może stanowić alternatywę dla pacjentów z ciężką niewydolnością serca niekwalifikujących się do transplantacji serca.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż opisywane systemy LVAD stosowane jako terapia docelowa wydają się być korzystnym rozwiązaniem dla populacji docelowej. Zgodnie z przedstawionymi danymi stosowanie optymalnej opieki medycznej (OMM – ang. optimal medical management) wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem zgonu, przy czym nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania pomiędzy pompami nowszej i starszej generacji (Cavaretta 2018). Zastosowanie pompy HM 3 w porównaniu z HM II wiąże się z istotnie statystycznie lepszym wynikiem w zakresie 24-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzeń, wolnego od udaru, wolnego od zakrzepicy pompy, wolnego od krwawienia z przewodu pokarmowego (MOMENTUM 3). Wykazano również, że wyniki w zakresie przeżycia pacjentów prowadzonych w procesie komercyjnego użytkowania HM II były zbliżone do wyników klinicznego badania rejestracyjnego (Jorde 2014), a wyniki w zakresie przeżycia pacjentów prowadzonych w badaniu porejestracyjnym HM 3 były zbliżone do wyników klinicznego badania rejestracyjnego (Mehra 2021).

W zakresie oceny funkcjonowania pacjentów zastosowanie zarówno pompy HM 3 jak i HM II wiąże się z istotną statystycznie poprawą wyników testu 6-minutowego chodu oraz zwiększa liczbę pacjentów w klasie NYHA I lub II po 24 miesiącach (MOMENTUM 3). Dodatkowo zastosowanie pompy HM II w porównaniu do OMM istotnie statystycznie poprawia wyniki w klasie funkcjonalnej NYHA: 9-krotnie zwiększając szansę na poprawę wyniku o co najmniej 1 klasę NYHA, 32-krotnie zwiększając szansę na poprawę wyniku o co najmniej 2 klasy NYHA (Estep 2015).

W odniesieniu do jakości życia, implantacja systemu LVAD w porównaniu do OMM wiąże się z istotnie statystycznie wyższym wynikiem oceny w skali EQ-5D-5L oraz w PHQ-9 (Estep 2015) (dotyczy pompy HM II).

Wnioskowana technologia medyczna jest stosowana i finansowana w innych krajach (Belgia, Czechy, Francja, Hiszpania, Niderlandy, Niemcy (finansowanie dwuzródłowe), Słowacja).

Wszyscy eksperci byli zgodni co do potrzeby finansowania wnioskowanego świadczenia ze środków publicznych. Ekspertki zgadzają się z kryteriami włączenia i wykluczenia zaproponowanymi w KŚOZ, jednocześnie proponując ich rozszerzenie. Ewentualne poszerzenie populacji wskazanej w KŚOZ wymaga jednak dalszych konsultacji. Propozycje kryteriów zostały przedstawione w dalszej części rekomendacji.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego w rocznym horyzoncie o ok. ████████ PLN (██████████ PLN – ██████████ PLN). Zgodnie z danymi zawartymi w KŚOZ populacja docelowa ma obejmować od 20 pacjentów w I do 100 pacjentów w V roku refundacji. Mając jednak na uwadze opinie ekspertów oraz porównanie danych z USA z liczbą wykonanych transplantacji serca w Polsce (w 2019 oraz 2020 przeprowadzono w Polsce 145 zabiegów transplantacji), wydaje się, że liczebność populacji docelowej może wynosić ok. 100-150 pacjentów. Zatem realne koszty związane z finansowaniem świadczenia mogą być wyższe.

W świadczeniu należy jasno sprecyzować czy do zabiegu kwalifikowani będą pacjenci spełniający wszystkie kryteria łącznie czy też wyłącznie jedno.

Przy ustalaniu ostatecznego opisu świadczenia proponuje się rozważenie kryteriów stosowanych w badaniu klinicznym, ponieważ to może mieć znaczenie dla zachowania efektywności leczenia. Dodatkowo warto rozważyć, że aktualnie świadczenia w ocenianej populacji są dostępne w zakresie leczenia wysokospecjalistyczne. Świadczenie może być rozważone do uwzględnienia w zakresie leczenia szpitalnego analogicznie do innych świadczeń uwzględniających systemy wspomagające pracę komór serca lub w zakresie świadczeń wysokospecjalistycznych. Wybór zakresu świadczeń może wpłynąć na dostępność, efektywność, jakość oraz koszty i organizację świadczenia.

W przypadku pozytywnego rozstrzygnięcia o finansowaniu wnioskowanej technologii warto to doprecyzować. Dodatkowo warto rozważyć dodanie mierników pozwalających ocenić skuteczność oraz bezpieczeństwo ocenianej interwencji w populacji, w której technologia będzie finansowana.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Mechaniczne wspomaganie serca pompą wspomagającą lewą komorę serca u pacjentów z ciężką niewydolnością serca niekwalifikujących się do transplantacji serca jako terapia docelowa” 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 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.).

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji, zdefiniowanymi w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ), zastosowanie pompy wspomagającej lewą komorę serca będzie miało zastosowanie w populacji pacjentów z ciężką niewydolnością serca, którzy nie zostali zakwalifikowani do wykonania procedury przeszczepu serca, u których:

- wystąpiły ≥ 3 hospitalizacje z powodu niewydolności mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy bez ewidentnego czynnika wywołującego,
- frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $< 25\%$ oraz o ile określono, szczytowe zużycie tlenu (VO_2) < 12 ml/kg/min,
- zależność od dożylnego leczenia inotropowego,
- postępująca dysfunkcja narządów docelowych (pogarszanie się czynności nerek i/lub wątroby) z powodu zmniejszenia perfuzji, a nie w wyniku nieodpowiedniego ciśnienia napełniania komory (ciśnienie zaklinowania w płucnych naczyniach włosowych (PCWP) ≥ 20 mm Hg i skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) $\leq 80 - 90$ mm Hg lub wskaźnik rzutu serca (CI) ≤ 2 l/min/m²),
- brak ciężkiej dysfunkcji prawej komory łącznie z ciężką niedomykalnością zastawki trójdzielnej.

Problem zdrowotny

Niewydolność serca o stopniu ciężkim (schroniona niewydolność serca) jest chorobą powodującą, iż do narządów ciała nie jest dostarczana odpowiednia ilość krwi, co skutkuje niedotlenieniem poszczególnych narządów ciała. W przebiegu niewydolności serca dochodzi do retencji płynów w organizmie, zwiększenia wymiarów komór i przedsionków serca, jak również do zmian endokrynologicznych. Powodem wystąpienia niewydolności jest uszkodzenie mięśnia sercowego lub zastawek serca.

Niewydolność serca powoduje wystąpienie szeregu objawów, do których zalicza się:

- obrzęki (w okolicy kostek, krocza, krzyża, wodobrzusze), zwiększenie masy ciała spowodowane zaleganiem płynów w organizmie,
- osłabienie, szybkie męczenie się,
- duszność wysiłkową, spoczynkową, występującą także w nocy,
- suchy kaszel,
- objawy ujawnione w badaniach fizykalnych – m.in. rżężenia nad płucami, podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, tachykardia, tachypnoe.

Niewydolność serca (HF) jest poważnym problemem epidemiologicznym i jednym z najpowszechniej występujących zespołów przewlekłych. Wiąże się to ze starzeniem się społeczeństwa i wzrostem liczny osób, u których obserwuje się występowanie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, włącznie z niewydolnością serca. Drugą przyczyną jest paradoksalnie olbrzymi postęp w leczeniu zawału serca. Obecnie bowiem ratuje się pacjentów z bardzo rozległymi zawałami. Martwica mięśnia sercowego może prowadzić do jego niewydolności, przez co zwiększa się liczba osób z pozawałową HF.

Chorobowość rejestrowaną w Polsce, wg Mapy potrzeb zdrowotnych oszacowano na 744,5 tys. (1,9 tys. w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców). Za chorych uznano wszystkich pacjentów, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku i którzy nie zmarli do dnia 31.12.2016 roku. Zapadalność rejestrowana dla grupy

„Niewydolność serca” w roku 2016 wyniosła 139,9 tys. Przypadków, natomiast współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tysięcy ludności wyniósł 364,1.

Ogólnie uznaje się, że ponad połowa chorych z pełnoobjawową HF umiera w okresie 4 lat obserwacji, natomiast 80% mężczyzn i 66% kobiet umiera po 10 latach trwania choroby. Przyczyny zgonu chorych z HF są zróżnicowane. Wśród chorych w III klasie według NYHA dominują zgony nagłe (59%–64%), natomiast zasadniczą przyczyną zgonów u pacjentów w IV klasie według NYHA jest progresja choroby. Szacuje się, że niewydolność serca jest powodem 60 tys. zgonów w Polsce.

Zgodnie z danymi zawartymi w KŚOZ, w pierwszym roku finansowania LVAD w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką niewydolnością serca, niekwalifikujących się do transplantacji w ramach terapii docelowej DT, terapię rozpocznie 20 pacjentów, w drugim roku 40 pacjentów, w trzecim roku 60 pacjentów, w czwartym roku 80 pacjentów, w piątym roku 100 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie analizy wytycznych i stanowisk towarzystw naukowych, przekazanych opinii eksperckich, a także w ramach analizy problemu decyzyjnego stwierdzono brak skutecznego postępowania alternatywnego wobec ocenianej technologii u pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca, niekwalifikujących się do przeszczepu. Jedynym istniejącym postępowaniem alternatywnym jest tzw. optymalna opieka medyczna, która polega na zastosowaniu optymalnego leczenia farmakologicznego oraz inwazyjnego i sprzętowego.

Zgodnie z KŚOZ w omawianym wskazaniu stosuje się leczenie farmakologiczne i metody inwazyjne: przezcewnikowe, CRT, intubacje, kontrpulsacje wewnątrzaoortalne, ultrafiltracje.

Opis wnioskowanego świadczenia

Świadczenie z użyciem wyrobu medycznego – pompy wspomagającej lewą komorę serca jako terapia docelowa jest świadczeniem realizowanym w zakresie leczenia szpitalnego (w typie umowy: hospitalizacja). Świadczenie w zakresie monitorowania pacjenta z pompą jest świadczeniem nieograniczonym czasowo. Świadczenie to może być wykonywane w okresie „do końca życia pacjenta” bądź do czasu uzyskiwania przez niego korzyści terapeutycznych (możliwa eksplantacja urządzenia).

Zgodnie z KŚOZ procedurami, które należy przeprowadzić w toku realizacji świadczenia są:

- przeprowadzenie badań kwalifikujących pacjenta – brak możliwości kwalifikacji do procedury przeszczepu serca,
- wykonanie zabiegu kardiochirurgicznego wszczepienia pompy lewokomorowej w krążeniu pozaustrojowym. Zabieg operacyjny wszczepienia pompy wykonywany jest z dostępu przez sternotomię. Podczas zabiegu implantowany jest do serca wyrób medyczny - pompa, który zapewnia cyrkulację krwi przez wypompowanie jej z lewej części serca i przepompowanie jej do aorty,
- zapewnienie intensywnej opieki pooperacyjnej,
- wykonywanie badań mających na celu ocenę stanu pacjenta po wszczepieniu pompy lewokomorowej podczas całego okresu implementacji pompy,
- zdalne monitorowanie wspomagania serca w warunkach domowych.

Zgodnie z odnalezionymi informacjami oraz danymi uzyskanymi z Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), na rynku polskim dostępne są następujące urządzenia mające zastosowanie w leczeniu docelowym i dopuszczone do użytkowania przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA – ang. Food and Drug Administration):

- pompa HeartMate 2 (Abbott, dawniej St. Jude Medical),

- pompa HeartMate 3 (Abbott, dawniej St. Jude Medical),
- HeartWare HVAD (Medtronic) – w czerwcu 2021 r firma Medtronic ogłosiła decyzję o „zaprzestaniu dystrybucji i sprzedaży systemu HeartWare Ventricular Assist Device (HVAD)”. Decyzja podyktowana była „rosnącą liczbą obserwacyjnych badań klinicznych wykazujących większą częstość neurologicznych zdarzeń niepożądanych i śmiertelności w przypadku stosowania systemu HVAD w porównaniu z innymi dostępnymi na rynku trwałymi urządzeniami wspomagającymi pracę lewej komory serca (LVAD)”.

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 kliniczną oparto łącznie na 7 badaniach:

- 3 opracowaniach wtórnych - przeglądach systematycznych:
 - Zhang 2021 – metaanaliza porównująca zastosowanie pompy o ciągłym przepływie (CF-LVAD) z ortopetycznym przeszczepem serca (HTx),
 - Theochari 2018 – metaanaliza porównująca zastosowanie pompy o ciągłym przepływie (CF-LVAD) z ortopetycznym przeszczepem serca (HTx),
 - Cavaretta 2018 – metaanaliza sieciowa porównująca wyniki poszczególnych pomp oraz porównanie pompy starszej generacji (HM XVE) z optymalną (nieokreśloną) opieką medyczną (OMM).
- 4 badaniach pierwotnych:
 - MOMENTUM 3 (zidentyfikowano 9 publikacji odnoszących się do badania) – badanie RCT, którego celem było wykazanie, że pompa najnowszej generacji HM 3 osiąga wyniki nie gorsze niż wprowadzona wcześniej do obrotu pompa HM II,
 - Estep 2015 (ROADMAP) – prospektywne badanie obserwacyjne porównujące wyniki HM II z OMM,
 - Jorde 2014 – prospektywne badanie porejestracyjne (PA) z historyczną grupą kontrolną z badania rejestracyjnego (TR) porównujące wyniki HM II w warunkach komercyjnych z wynikami z badania rejestracyjnego,
 - Brisco 2014 – analiza post hoc z badania prospektywnego mająca na celu zbadanie częstości występowania i czynniki ryzyka AAS (ostrego zespołu aortalnego) u pacjentów po wszczepieniu HM II.

Nie odnaleziono randomizowanych badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pomp najnowszych generacji (HM II, HM 3) z optymalną opieką medyczną (OMM). Odnalezione informacje wskazują, iż tego typu badaniem było badanie REMATCH, opisane w ramach przeglądu Cavaretta 2018, które porównywało pierwszą generację pomp HeartMate (HM XVE)

z OMM, natomiast kolejne badania kliniczne miały na celu wykazanie hipotezy non-inferiority pomp nowszych generacji.

Celem oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne;
- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz ryzyka;
- NNT – ang. *Number Needed To Treat*, liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich.

Skuteczność

Przeżycie

W ramach badań wtórnych wykazano:

- Zhang 2021:
 - Brak różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia w rocznym i dwuletnim horyzoncie;
- Theochari 2018
 - Brak różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia w rocznym horyzoncie;
- Cavaretta 2018:
 - Istotnie statystycznie wyższe ryzyko zgonu u pacjentów stosujących optymalną (nieokreśloną) opieką medyczną w porównaniu z pacjentami stosującymi pompy starszej generacji – OMM vs. HM XVE RR=1,47 (95%CI: 1,19; 1,82);
 - Brak różnic istotnych statystycznie w liczbie zgonów pomiędzy pompami nowszej i starszej generacji.

Zgodnie w wynikami badań pierwotnych:

- ROADMAP (Estep 2015) – wykazano, że zastosowanie pompy HM II w porównaniu do OMM istotnie statystycznie poprawia wyniki pacjentów w zakresie przeżycia całkowitego w okresie 24 miesięcy – OR=2,4 (95%CI: 1,2; 4,8);
- MOMENTUM 3 – w subpopulacji, u której zastosowano LVAD jako DT (HM 3 vs HM II):
 - Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego;
 - Wykazano różnice istotne statystycznie w zakresie:
 - Przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS – ang. event free survival) – HR=0,61 (95%CI: 0,46; 0,81);
 - Przeżycia wolnego od udaru – HR=0,47 (95%CI: 0,31; 0,70);
 - Przeżycia wolnego od zakrzepicy pompy – HR=0,12 (95%CI: 0,05; 0,29);
 - Przeżycia wolnego od krwawienia z przewodu pokarmowego HR=0,69 (95%CI: 0,52; 0,91);
- Jorde 2014 – komercyjne użytkowanie HM II (PA) vs badanie rejestracyjne (TR):
 - Nie wykazano różnic w przeżyciu w 2 letnim horyzoncie;
 - Wykazano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których nie było konieczności przeprowadzenia reoperacji i/lub nie wystąpił udar w przeciągu 24 mies. (estymacja K-M) – 54% (PA) vs. 44% (TR).

Status funkcjonalny

Na podstawie badań pierwotnych:

- MOMENTUM 3 – w subpopulacji, u której zastosowano LVAD jako DT wykazano, że zastosowanie zarówno pompy HM 3 jak i HM II wiąże się ze statystycznie istotną poprawą wyników w zakresie:
 - 6-minutowego testu marszowego (6MWD wartość początkowa (m) vs. po 24 mies.) HM 3: 137 vs. 320, HM II: 128 vs. 368;
 - Klasy NYHA (liczba pacjentów w klasie NYHA I lub II początkowo vs. po 24 mies.) HM 3: 0 vs. 78, HM II: 0 vs. 77;
- ROADMAP (Estep 2015) wykazano, że zastosowanie pompy HM II w porównaniu do OMM istotnie statystycznie poprawia wyniki w zakresie poprawy klasy funkcjonalnej NYHA:
 - Prawie 9-krotnie zwiększając szansę na poprawę wyniku o co najmniej 1 klasę NYHA – OR=8,9 (95%CI: 4,5; 17,8);
 - Ponad 32-krotnie zwiększając szansę na poprawę wyniku o co najmniej 2 klasy NYHA – OR=32,3 (95%CI: 7,5; 139,2).

Jakość życia

Jakość życia w analizowanych badaniach była oceniana łącznie za pomocą 3 kwestionariuszy:

- EQ-5D-5L – jeden z podstawowych kwestionariuszy oceny jakości życia pacjentów;
- KCCQ – ocena stanu zdrowia pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca;
- PHQ-9 – rozpoznawanie objawów depresji u osób dorosłych.

W ramach badań pierwotnych:

- ROADMAP (Estep 2015) wykazano, że zastosowanie pompy HM II w porównaniu do OMM istotnie statystycznie oraz klinicznie poprawia wyniki w zakresie jakości życia:
 - Ponad 4-krotnie zwiększając szansę na poprawę wyniku w EQ-5D-5L o 20 pkt - OR=4,1 (95%CI: 1,9; 8,9);
 - Ponad 4-krotnie zwiększając szansę na poprawę wyniku w PHQ-9 o co najmniej 5 pkt u pacjentów z łagodną lub ciężką depresją – OR=4,2 (95%CI: 1,7; 10,2);
- MOMENTUM 3 – w subpopulacji, u której zastosowano LVAD jako DT wykazano, że zastosowanie zarówno pompy HM 3 jak i HM II wiąże się z istotną statystycznie poprawą wyników w zakresie:
 - EQ-5D-5L (wartość początkowa (pkt) vs. po 24 mies.) HM 3: 51 vs. 77, HM II: 48 vs. 74;
 - KCCQ (wartość początkowa (pkt) vs. po 24 mies.) HM 3: 40 vs. 69, HM II: 39 vs. 68.

Bezpieczeństwo

W ramach badań wtórnych:

- Zhang 2021:
 - Krwawienie wystąpiło u 10,9% pacjentów z HM 3 i u 16,6% po przeszczepie serca (OR=0,81 [95%CI: 0,28; 2,38] p=0,7);
 - Udar wystąpił u 14,3% pacjentów z HM 3 i u 2,9% po przeszczepie serca (OR=5,09 [95%CI: 1,74; 14,84] p=0,03);

- Infekcje wystąpiły u 32,1% pacjentów z HM 3 i u 34,7% po przeszczepie serca (OR=0,69 [95%CI: 0,34; 1,43] p=0,32);
- Theochari 2018:
 - Udar wystąpił u 0-4,3% pacjentów z HM 3 i u 4,3-6,1% po przeszczepie serca;
 - Infekcje wystąpiły u 0,5–25,5% pacjentów z HM 3 i u 21,1–26,5% po przeszczepie serca;
- Cavaretta 2018:
 - Dla porównania OMM vs HM XVE wykazano niższe ryzyko wystąpienia:
 - Krwawienia – RR=0,10 (95%CI: 0,05; 0,21);
 - Infekcji – RR=0,01 (95%CI: 0,00; 0,16);
 - Udaru – RR=0,13 (95%CI: 0,04; 0,41);
 - Niewydolność prawej komory – RR=0,02 (0,00; 0,31);
 - Dla porównania pompy nowszej generacji vs HM XVE nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:
 - Krwawień – zarówno w porównaniu z HM3 jak i HM II;
 - Udaru – w porównaniu z HM II;
 - Infekcji – w porównaniu z HM3;
 - Dla porównania pompy nowszej generacji vs HM XVE odnotowano niższe ryzyko wystąpienia:
 - Udaru:
 - vs HM3: RR= 0,32 (95%CI: 0,14; 1,74);
 - Infekcji:
 - vs HM II: RR=0,62 (95%CI: 0,46; 0,84);
 - Niewydolności prawej komory:
 - vs HM 3: RR=0,43 (95%CI: 0,24; 0,77);
 - vs HM II: RR=0,38 (95%CI: 0,23; 0,62).

W analizowanych badaniach pierwotnych (MOMENTUM 3, Estep 2015, Jorde 2014, Brisco 2014), zastosowanie pomp LVAD wiązało się z następującymi zdarzeniami niepożądanymi:

- Udar wystąpił u 8,5–19% pacjentów z HM II;
- Poważne infekcje u pacjentów z HM3 wystąpiły w 59,3% przypadków, z HM II u 59,0% pacjentów;
- Sepsa u pacjentów z HM3 wystąpiła w 15,1% przypadków, z HM II u 18,2–41% pacjentów;
- Infekcje przewodu zasilającego LVAD u pacjentów z HM3 wystąpiły w 23,3% przypadkach, z HM II u 19,2% pacjentów;
- Infekcje inne niż przewodu zasilającego u pacjentów z HM3 wystąpiły w 43,2% przypadkach, z HM II u 39,1% pacjentów;
- Niewydolność prawej komory rozwinęła się u 30,3% pacjentów z HM 3, z HM II u 18–31,8% pacjentów;
- Arytmie sercowe rozwinęły się u 36,9% pacjentów z HM 3, z HM II u 18,1 39,4% pacjentów;

- Krwawienia wystąpiły u 47% pacjentów z HM II;
- Zakrzepica pompy wystąpiła u 3,6-3,8% pacjentów z HM II;
- Wymiana pompy była niezbędna u 4,0-9,0% pacjentów z HM II.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w wielu badaniach dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapia docelowa stanowiła mniej niż 51% stosowanej interwencji, a wyniki były raportowane łącznie, co wiąże się z ryzykiem nie uwzględnienia części istotnych wyników, które jednak ze względu na charakterystykę wykluczonych badań, nie były możliwe do zidentyfikowania;
- Nie odnaleziono randomizowanych badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pomp najnowszych generacji (HeartMate II, HeartMate 3) z optymalną opieką medyczną (OMM). Odnalezione informacje wskazują, iż tego typu badaniem było badanie REMATCH prowadzone w latach 1997-1999, które porównywało pierwszą generację pomp HeartMate (HeartMate XVE) z OMM, natomiast kolejne badania kliniczne miały na celu wykazanie hipotezy non-inferiority pomp nowszych generacji (porównywały skuteczność i bezpieczeństwo różnych systemów dostępnych na rynku). W związku z tym wnioski odnoszące się do skuteczności oraz bezpieczeństwa pomp najnowszych generacji w odniesieniu do optymalnej opieki medycznej należy traktować z ostrożnością;
- Odnalezione przeglądy systematyczne były niskiej (Zhang 2021) lub krytycznie niskiej (Cavaretta 2018, Theochari 2018) jakości według AMSTAR 2. Punkty odjęto za: Zhang 2021 - brak szczegółowej charakterystyki włączonych badań, brak listy badań wykluczonych, brak oceny i dyskusji w zakresie ryzyka błędu systematycznego i źródeł heterogeniczności i ich wpływu na wyniki końcowe; Cavaretta 2018 - brak oceny potencjalnego wpływu ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy, brak oceny stroniczości publikacji i jego wpływu na wyniki przeglądu; Theochari 2018 - brak oceny potencjalnego wpływu ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy, brak uwzględniania ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretacji i omawiania wyników przeglądu, brak oceny stroniczości publikacji i jej wpływu na wyniki przeglądu;
- W części badań nie wskazano precyzyjnie w kryteriach włączenia, że populacja, u której zostanie zastosowana terapia LVAD jako DT jest populacją pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu serca;
- Ze względu na relatywnie krótki okres follow-up (średnio około 2 lat), brak jest długookresowych danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania LVAD w terapii docelowej;
- Nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania pomp LVAD w populacji pediatrycznej, która stanowi niewielką część populacji docelowej wskazanej w opiniach ekspertów.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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 2021 r., poz. 523 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 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 166 758 zł (3 x 55 586 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach wyszukiwania włączono do analizy 5 publikacji z lat 2012–2016: Shreibati 2016 (USA), Chew 2017 (Kanada), Long 2014 (USA), Neyt 2013 (Niderlandy), Rogers 2012 (USA).

Analiza modeli oceniających zastosowanie urządzeń wspomagających pracę lewej komory serca jako terapii docelowej (DT-LVAD) u pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca, w porównaniu do optymalnego leczenia medycznego (OMM) pozwala na następujące wnioski:

- Prognozowana długość życia: 0,82 roku w grupie OMM (95% CI: 0,66–0,99), 4,33 lat w grupie LVAD (95% CI: 3,17–5,71) (Neyt 2013).
- Otrzymano różnorodne wyniki w zakresie prawdopodobieństwa rocznego i dwuletniego przeżycia, natomiast przeżycie 5-letnie oszacowano na 0% w grupie OMM oraz 32% w grupie LVAD (Long 2014).
- Zastosowanie DT-LVAD u pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca pozwala na uzyskanie więcej QALY niż zastosowanie OMM. W grupie DT-LVAD oszacowano zysk o 1,09–2,83 więcej QALY niż w grupie OMM (Neyt 2013).
- Koszty miesięcznego monitorowania pacjentów (po implantacji LVAD) różniły się nieznacznie i wynosiły 1 047€ w grupie OMM i 1 261€ w grupie DT-LVAD (odpowiednio 4 906PLN i 5 909PLN) (Neyt 2013).
- ICER oszacowano na 352 938–869 113PLN w zależności od kraju:
 - 230 692 CAD/QALY – Chew 2017;
 - 171 000–209 400 USD/QALY – Shreibati 2016, Long 2014, Rogers 2012;
 - 107 600 €/QALY - Neyt 2013.

- W jednej analizie (Chew 2017) przedstawiono krzywą akceptowalności kosztów. Większość próbek znajdowała się w I ćwiartce, co oznacza, iż technologia LVAD jest droższa, ale skuteczniejsza. Prawie wszystkie próbki znajdują się powyżej założonego progu użyteczności kosztowej, co oznacza, że technologia nie jest efektywna kosztowo przy założeniach modelu przyjętych przez autorów analizy.

Podsumowując, w populacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca niekwalifikujących się do przeszczepu serca, zastosowanie LVAD jako terapii docelowej nie jest technologią kosztowo efektywną.

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.

Oceniane świadczenie: „Mechaniczne wspomaganie serca pompą wspomagającą lewą komorę serca u pacjentów z ciężką niewydolnością serca niekwalifikujących się do transplantacji serca jako terapia docelowa”, aktualnie nie jest finansowane ze środków publicznych. Pacjenci leczeni są interwencjami wchodzącymi w skład tzw. optymalnej opieki medycznej (OMM), tj. głównie za pomocą leczenia farmakologicznego i innych dostępnych urządzeń medycznych.

W załączniku nr 1 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego stanowiącym wykaz świadczeń gwarantowanych, wymieniona jest m.in. procedura medyczna ICD-9: 37.662 Lewokomorowe urządzenie wspomagające (LVAD), jednak przepisy ww. rozporządzenia w przypadku wskazanej procedury ICD-9: 37.662 nie precyzują, że jest ona świadczeniem gwarantowanym we wskazaniu ciężkiej niewydolności serca jako terapia docelowa.

Zgodnie z załącznikiem 1w do zarządzenia Prezesa NFZ nr 1/2022/DSOZ, aktualnie pompa wspomagająca lewą komorę serca jest finansowana ze środków publicznych w ramach świadczeń wysokospecjalistycznych wyłącznie jako pomost do transplantacji BTT (ang. bridge to transplant), w zakresie Przeszczepienie / wspomaganie serca (kod zakresu: 03.4656.033.02). Zgodnie z zasadami rozliczania świadczeń istnieje możliwość rozliczenia wspomaganie lewokomorowego przez okres 30 dni, w innym przypadku rozliczenia można dokonać z zastosowaniem produktu rozliczeniowego „5.54.01.0000068 rozliczenie za zgodą płatnika - wspomaganie serca - środki budżetowe”, po uzyskaniu zgody dyrektora oddziału Funduszu na ten sposób jego rozliczenia.

Celem oszacowania skutków finansowania omawianego świadczenia przyjęto następujące założenia:

- Wszczepienie LVAD jako terapia docelowa dedykowane jest dla pacjentów z ciężką niewydolnością serca niekwalifikujących się do transplantacji serca – wskazane jest wyłącznie

po przeprowadzeniu całej ścieżki diagnostycznej (zgodnie z zaleceniem klasy I wytycznych ESC);

- Wnioskowane świadczenie (zgodnie z KŚOZ) obejmuje: kwalifikację pacjenta do zabiegu, wykonanie operacji kardiochirurgicznej umieszczenia wyrobu medycznego w ciele pacjenta, opiekę pooperacyjną oraz monitorowanie pacjenta w całym okresie korzystania z pompy lewokomorowej;
- Uwzględniono 2 scenariusze: scenariusz „obecny” – populacja docelowa leczona według aktualnej praktyki, tj. optymalnej opieki medycznej (dalej: OMM) oraz scenariusz „docelowy” – populacja docelowa leczona za pomocą wnioskowanego świadczenia, tj. wszczepienia LVAD jako terapii docelowej;
- Nie odnaleziono danych bibliograficznych dotyczących liczebności populacji docelowej w Polsce. Ze względu na brak kodu ICD-10 określającego precyzyjnie populację docelową oraz różnorodność dodatkowych kryteriów włączenia/wykluczenia, odstąpiono od analizy danych NFZ w celu określenia liczebności populacji docelowej. Oszacowania oparto na KŚOZ i przedstawionych opiniach ekspertów (dane od 4 ekspertów);
- Horyzont czasowy analizy przedstawiony w KŚOZ wynosił 5 lat, obliczenia Agencji przedstawiono w rocznym horyzoncie;
- Przyjęto perspektywę płatnika publicznego;
- Założono, że na koszty świadczenia składają się:
 - Koszt przeprowadzenia operacji kardiochirurgicznej wraz z kosztem jednostkowym wyrobu medycznego LVAD (uwzględniono koszt określony w KŚOZ oraz cenę wyrobu zawartą w cenniku komercyjnym firmy Abbott Medical oraz koszt hospitalizacji pacjenta związanej z wszczepieniem pompy (wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ);
 - Koszt monitorowania pacjenta (wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ);
 - Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (częstość występowania wyznaczono na podstawie danych klinicznych i opinie ekspertów, koszty wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ);
- W analizie nie uwzględniono kosztów kwalifikacji pacjenta do zabiegu, ponieważ założono, że zostały one poniesione na wcześniejszych etapach opieki nad pacjentem;
- Ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących rocznego, 2-letniego i 5-letniego przeżycia pacjentów z wszczepionym LVAD, a także ich zróżnicowanie, w niniejszej analizie uwzględniono koszty monitorowania pacjentów wyłącznie w roku wszczepienia urządzenia;
- Założono, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych wystąpią tylko w danym roku wszczepienia LVAD;
- Koszt aktualnie stosowanej OMM określono na podstawie dostępnej literatury.

W przypadku ewentualnego wprowadzenia wnioskowanego świadczenia, prognozowane koszty inkrementalne realizacji świadczenia (tj. koszty bezpośrednie zabiegu, koszty monitorowania pacjenta, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) na podstawie przyjętych założeń dotyczących szacowanej liczebności populacji docelowej oraz kosztu wyrobu medycznego, będą kształtowały się na poziomie:

- według danych zawartych w KŚOZ:
 - I roku od wprowadzenia świadczenia (20 pacjentów) – ok. ████████ PLN,
 - III roku od wprowadzenia świadczenia (60 pacjentów) – ok. ████████ PLN,

- V roku od wprowadzenia świadczenia (100 pacjentów – liczebność docelowa) – ok. ████████ PLN,
- według założeń AOTMiT:
 - wariant minimalny (50 pacjentów rocznie): ok. ████████ PLN,
 - wariant optymalny (175 pacjentów rocznie): ok. ████████ PLN,
 - wariant maksymalny (300 pacjentów rocznie): ok. ████████ PLN.

Ograniczenia

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze poniższe ograniczenia:

- Ze względu na wysoki koszt jednostkowy (koszt wyrobu to około ████████) znacznym ograniczeniem przedstawionych analiz jest brak dokładnych danych dotyczących wielkości populacji. Biorąc pod uwagę zarówno KŚOZ z określeniem liczebności populacji docelowej (100 pacjentów w V. roku), szeroki zakres liczebności populacji wskazanej przez ekspertów, a także porównanie danych z USA z liczbą wykonanych transplantacji serca w Polsce (w 2019 oraz 2020 przeprowadzono w Polsce 145 zabiegów transplantacji), wydaje się, że liczebność populacji docelowej wynosiłaby ok. 100-150 pacjentów;
- W przypadku ceny wyrobu medycznego w wariantach z założeniami według AOTMiT, przyjęto uśrednioną cenę wyrobów HeartMate II i HeartMate 3. Istnieje możliwość preferowania wykorzystywania droższego wyrobu HeartMate 3 ze względu na fakt, iż jest to nowsza generacja pompy, co może zwiększyć koszty ponoszone na zakup pomp LVAD;
- Koszt stosowania optymalnej opieki medycznej (OMM) oszacowano na podstawie dostępnej literatury odnoszącej się do kosztów OMM w populacji pacjentów z niewydolnością serca. Ze względu na stopień zaawansowania choroby w populacji docelowej (m.in. ≥ 3 hospitalizacje z powodu niewydolności mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy, zależność od dożylnego leczenia inotropowego), rzeczywisty koszt stosowania OMM w tej populacji może być wyższy, co przełożyłoby się na niższe koszty inkrementalne w przypadku zakwalifikowania wnioskowanego świadczenia;
- W analizie uwzględniono koszty monitorowania pacjentów wyłącznie w roku wszczęcia urzędzenia;
- Koszt leczenia możliwych zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych zawartych w analizie klinicznej oraz opiniach ekspertów i przyjęto wartość uśrednioną, istnieje zatem wysoka niepewność w stosunku do oszacowania powyższej składowej kosztu realizacji wnioskowanego świadczenia.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

Do warunków realizacji świadczenia odniosło się 3 z 6 ekspertów klinicznych proszonych przez Agencję o opinię. Poparli oni warunki realizacji świadczenia przedstawione w KŚOZ.

Jako dodatkowe warunki wskazano:

- kwalifikacje personelu: koordynator VAD (ratownik medyczny), po odpowiednim przeszkoleniu lub kursie;
- w ośrodkach kwalifikujących i sprawujących opiekę nad chorymi z LVAD: możliwość wykonania konsultacji psychologicznych.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kryteriów kwalifikacji z KŚOZ z wytycznymi praktyki klinicznych, opiniami ekspertów klinicznych oraz kryteriami z badań klinicznych.

Tabela 1 Zestawienie kryteriów kwalifikacji z KŚOZ z wytycznymi praktyki klinicznych, opiniami ekspertów klinicznych oraz kryteriami z badań klinicznych.

KŚOZ (Konsultant Krajowy kardiochirurgii prof. dr hab. n. med. J.Różański)	Wytyczne praktyki klinicznej	Opinie ekspertów	Badania kliniczne <i>RCT MOMENTUM 3</i> (<i>HeartMate 3 vs HeartMate II</i>)
Kryteria włączenia			
<p>Chorzy z ciężką niewydolnością serca, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepu serca, u których wystąpiły:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 hospitalizacje z powodu HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy bez ewidentnego czynnika wywołującego, • frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) <25% oraz o ile określono, szczytowe zużycie tlenu (VO₂)<12 ml/kg/min, • zależność od dożylnego leczenia inotropowego, • postępująca dysfunkcja narządów, • brak ciężkiej dysfunkcji prawej komory łącznie z ciężką niedomykalnością zastawki trójdzielnej. 	<p>Wytyczne potwierdzają kryteria przedstawione w KŚOZ.</p> <p>Dodatkowe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klasa INTERMACS 2-4 • brak poprawy klinicznej mimo wykorzystania innych dostępnych form leczenia, • stabilna sytuacja psychospołeczna. • czasowa zależność od mechanicznego wspomaganie krążenia 	<p>W ramach kodów ICD-10: niewydolność serca I50, w szczególności kod I50.1 niewydolność serca lewokomorowa</p> <p>Potwierdzenie zaproponowanych w KŚOZ kryteriów, część ekspertów wskazała dodatkowe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klasa INTERMACS 2-4, • brak poprawy klinicznej mimo wykorzystania innych dostępnych form leczenia • zdolność do samodzielnego funkcjonowania, • chorzy o obniżonej jakości życia rokujący poprawę. 	<p>Populacja pacjentów z zaawansowaną, oporną na leczenie, niewydolnością lewej komory serca.</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • BSA ≥ 1,2 m²; • klasa III wg NYHA z dusznością przy niewielkiej aktywności fizycznej lub Klasa IV wg NYHA; • LVEF ≤ 25%; • a) zależność od leczenia inotropowego LUB • b) CI <2,21l/min/m² gdy pacjenci nie są zależni od inotropów i przy jednoczesnym spełnieniu jednego z następujących warunków: 1. Leczenie za pomocą optymalnej opieki medycznej (OMM) na podstawie aktualnych wytycznych, przez co najmniej 45 z 60 ostatnich dni, bez odpowiedzi na leczenie; 2. Zaawansowana niewydolność serca przez co najmniej 14 dni oraz zależność od kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej (IABP) przez co najmniej 7 dni
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • nieodwracalna niewydolność wątroby lub nerek, • choroba naczyń mózgu, • zakażenie organizmu ogólne, • stwierdzony nowotwór inny niż miejscowy, • przewlekła obturacyjna choroba płuc, • skaza krwotoczna istotna klinicznie. 	<p>Dodatkowe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadużywanie substancji czynnych, • nowotwór złośliwy, czas przeżycia <1 roku, • objawy neurologiczne, osłabienie funkcji poznawczych, demencja, • czynne infekcyjne zapalenie wsierdzia, • nieleczona niedomykalność aortalna lub mechaniczna zastawka aortalna, • brak możliwości korekcji ubytku przegrody międzykomorowej, • cukrzyca z ciężkimi powikłaniami narządowymi. 	<p>Potwierdzenie zaproponowanych w KŚOZ kryteriów, część ekspertów wskazała dodatkowe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od substancji psychoaktywnych lub alkoholu, • przewidywane przeżycie z powodu innych chorób niż HF < 3 lat, • niezdolność do samodzielnej obsługi sytemu lub nasilone zaburzenia poznawcze • zespół otępienny, choroby psychiczne, • zaburzenia krzepnięcia. 	<ul style="list-style-type: none"> • etiologia niewydolności serca (HF): spowodowana lub związana z nieskorygowaną chorobą tarczycy, kardiomiopatią obturacyjną, chorobą osierdzia, amyloidozą lub kardiomiopatią restrykcyjną; • występujące, w ocenie badacza, przeszkody techniczne, które stanowią niezwykle wysokie ryzyko chirurgiczne; • obecność bieżącego mechanicznego wspomaganie krążenia (MCS) innego niż IABP; • obecność mechanicznej zastawki aortalnej, która nie będzie ani przekształcona w bioprotezę, ani obszyta w czasie implantacji LVAD; • występowanie w historii medycznej transplantacji jakiegokolwiek organu; • liczba płytek krwi < 100,000 x 10³/L (< 100,000/ml); • choroba / zaburzenie psychiczne, nieodwracalne

KŚOZ (Konsultant Krajowy kardiochirurgii prof. dr hab. n. med. J.Róžański)	Wytyczne praktyki klinicznej	Opinie ekspertów	Badania kliniczne <i>RCT MOMENTUM 3</i> (<i>HeartMate 3 vs HeartMate II</i>)
			<p>zaburzenia funkcji poznawczych lub problemy psychospołeczne, które mogą osłabić zgodność z protokołem badania i postępowaniem/zarządzaniem LVAD;</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie potwierdzonego, nieleczonego tętniaka aorty brzusznej o średnicy >5 cm w ciągu 6 miesięcy od włączenia; • obecność aktywnej, niekontrolowanej infekcji; • nietolerancja na leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne lub dowolną inną terapię przed/pooperacyjną wymaganą przez badacza na podstawie stanu zdrowia pacjentów; • obecność czynników ryzyka dla wskazań ciężkiej dysfunkcji lub niewydolności narządowej • umiarkowana lub ciężka niewydolność aorty bez planów korekcji podczas implantacji pompy; • pre albumina <150 mg/L (15 mg / dl) lub albumina <30 g/L(3 g / dl) (jeśli dostępny jeden parametr); pre albumina <150 mg/L (15 mg / dl) i albumina <30 g/L (3g/dl) (jeśli dostępne oba parametry); • planowane mechaniczne wspomaganie dwukomorowe przed włączeniem do badania; • niedoczynność krzepnięcia lub hipoglikemii, np. rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe i małopłytkowość indukowana heparyną; • inna choroba niż HF, która może ograniczyć przeżycie do mniej niż 24 miesięcy.

Ze względu na różnice w KŚOZ, opiniach ekspertów oraz wytycznych praktyki klinicznej, sugeruje się przeprowadzenie konsultacji w szerszym gronie ekspertów w celu określenia szczegółowych kryteriów włączenia/wykluczenia, tak, aby przyjęte rozwiązanie w pełni odpowiadało strategii przyjętej przez Ministra Zdrowia.

Podsumowując, wydaje się, że kryteria przedstawione w KŚOZ powinny zostać zachowane (brak informacji o niezasadności jakiegokolwiek z kryterium). Niemniej mając na uwadze zidentyfikowane różnice sugeruje się uzupełnienie o kryteria dotyczące klasy INTERMACS 2-4, stabilności psychicznej, samodzielności, braku występowania uzależnień u pacjenta oraz przewidywanego przeżycia pacjenta.

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 9 rekomendacji klinicznych wydanych w latach 2014–2021 odnoszących się do mechanicznego wspomaganie serca pompą wspomagającą lewą komorę serca u pacjentów z ciężką niewydolnością serca niekwalifikujących się do transplantacji serca jako terapii docelowej:

- European Society of Cardiology (ESC) 2021;
- European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2019;
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2019;
- National Heart Foundation of Australia (NHFA) 2018;
- American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA)/ Heart Failure Society of America (HFSA) 2017;
- Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2017;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2014.

Odnaleziono 9 dokumentów wytycznych odnoszących się do:

- diagnozowania, leczenia oraz postępowania z pacjentem z niewydolnością serca:
 - European Society of Cardiology (ESC) 2021;
 - Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2019;
 - National Heart Foundation of Australia (NHFA) 2018;
 - American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA)/ Heart Failure Society of America (HFSA) 2017;
 - Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2017;
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016;
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2014;
- długotrwałego mechanicznego wspomaganie krążenia:
 - European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2019;
- wytycznych dotyczących procedur interwencyjnych w zakresie wszczepienia urządzenia wspomagającego pracę lewej komory jako terapii docelowej u osób niekwalifikujących się do przeszczepu serca:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015.

Wytyczne KBV 2018 wskazują, że urządzenia wspomagające komorę serca (VAD – ang. ventricular assist devices) służą jako pomost do powrotu do zdrowia (BTR – ang. bridge to recovery), pomost do przeszczepu (BTT – ang. bridge to transplant) lub pomost do kandydowania (BTC – ang. bridge to candidacy). Ze względu na rozwój techniczny urządzeń oraz stosunkowo dobre dane dotyczące przeżywalności ciężko chorych pacjentów, są one również coraz częściej uważane za terapię docelową (DT – ang. destination therapy).

Wszystkie odnalezione dokumenty uważają za zasadne uwzględnienie implantacji urządzeń LVAD jako terapii docelowej w wybranych grupach pacjentów z niewydolnością serca. Zgodnie z wytycznymi implantację należy rozważyć jako postępowanie terapeutyczne u pacjentów z ciężką niewydolnością serca z klasą niewydolności NYHA III-IV (EACTS 2019, ACC/AHA 2017, HAS 2014) oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu serca (ESC 2021, KBV 2019, NHFA 2018, ACC/AHA 2017, CCS 2017, SIGN 2016, NICE 2015).

W zakresie szczegółowych kryteriów kwalifikacji pacjenta wytyczne ESC 2021, EACTS 2019 oraz KBV 2019 wskazują, że populacją docelową są pacjenci z utrzymującymi się ciężkimi objawami mimo optymalnej farmakoterapii i stosowanych urządzeń wszczepialnych bez ciężkiej dysfunkcji prawej komory i/lub ciężkiej niedomykalności zastawki trójdzielnej, ze stabilną sytuacją psychospołeczną i brakiem istotnych przeciwwskazań, u których występuje co najmniej jedno z poniższych:

- klasa INTERMACS 2-4,
- frakcja wyrzutowa lewej komory LVEF <25% i niezdolność do wykonywania ćwiczeń z powodu niewydolności serca lub, jeśli możliwe, wykonanie badania ergospirometrycznego ze szczytowym VO_2 <12 mL/kg/min i/lub <50% wartości przewidywanej,
- co najmniej 3 hospitalizacje z powodu HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy bez wyraźnej przyczyny poprzedzającej,
- zależność od dożylnego leczenia inotropowego lub czasowego mechanicznego wspomaganie krążenia,
- postępująca niewydolność narządowa (pogorszenie czynności nerek i/lub wątroby, nadciśnienie płucne typu II, wyniszczenie mięśnia sercowego) z powodu zmniejszonej perfuzji, ale nie wywołana zmniejszonym napełnianiem lewej komory (ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych >20 mmHg i skurczowe ciśnienie tętnicze <80-90mmHg lub wskaźnik sercowy ≤ 2 l/min/m²).

Podkreśla się, że ewentualne skierowanie pacjenta w celu weryfikacji wskazań do implantacji systemu wspomaganie serca należy przedyskutować z pacjentem przed wystąpieniem nieodwracalnego uszkodzenia narządów (m.in. uszkodzenia nerek, wątroby lub płuc). Należy również wziąć pod uwagę choroby współistniejące, które ograniczają zakres oczekiwanych korzyści z implantacji, a także indywidualne preferencje pacjenta. Wśród chorób oraz szczególnych sytuacji klinicznych, które powinny podlegać dokładnej analizie przed implantacją urządzenia, wytyczne wymieniają m.in. wirus HIV, HBV i HCV, choroby naczyń obwodowych, cukrzyca, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia hemostazy, nowotwory złośliwe, przebyty niedawno zawał serca oraz ciąża (EACTS 2019, KBV 2019).

W zakresie przeciwwskazań do implantacji urządzeń do długoterminowego mechanicznego wspomaganie krążenia wytyczne EACTS 2019 wskazują, że technologia jest potencjalnie szkodliwa i nie jest zalecana w przypadku pacjentów:

- z aktywnym ogólnoustrojowym zakażeniem bakteryjnym/grzybiczym,
- z czynnym infekcyjnym zapaleniem wsierdza,
- z nieleczoną niedomykalnością aortalną lub mechaniczną zastawką aortalną,
- u których nie ma możliwości korekcji ubytku przegrody międzykomorowej,

- z nieodwracalnymi zaburzeniami czynności wątroby,
- z objawami neurologicznymi i osłabieniem funkcji poznawczych oraz z demencją,
- nadużywających substancji czynnych, którzy nie chcą zaprzestać nadużywania,
- z potwierdzonym nowotworem złośliwym i przewidywanym czasem przeżycia <1 roku,
- chorych na cukrzycę z ciężkimi powikłaniami narządowymi.

W zakresie populacji pediatrycznej wytyczne EACTS 2019 wskazały, że u dzieci wymagających mechanicznego wspomaganie krążenia należy rozważyć wszczęcie doustrojowego urządzenia wspomagającego pracę lewej komory o ciągłym przepływie.

Sześć z odnalezionych dokumentów (KBV 2019, EACTS 2019, ACC/AHA 2017, CCS 2017, SIGN 2016, NICE 2015) zawiera wskazówki w zakresie wymagań dotyczących ośrodka implantującego oraz specjalistów, którzy taki zabieg powinni wykonywać. Dokumenty wskazują, że kwalifikacja pacjentów oraz procedura implantacji wymaga wyspecjalizowanych ośrodków oraz multidyscyplinarnego zespołu doświadczonych kardiologów ze specjalizacją niewydolności serca, kardiochirurgów transplantacyjnych, pielęgniarek ze specjalnymi szkoleniami i regularną praktyką w wykonywaniu tej procedury, a najlepiej także pracowników socjalnych i klinicystów opieki paliatywnej.

Opiekę nad pacjentem po implantacji urządzenia powinien prowadzić multidyscyplinarny zespół, który ma wiedzę specjalistyczną w zakresie radzenia sobie z medycznymi i psychologicznymi problemami pacjentów (EACTS 2019, NICE 2015). Podczas wypisu rekomenduje się edukację/szkolenie pacjenta i jego opiekuna w zakresie zarządzania urządzeniami, monitorowania leczenia antykoagulantami oraz samokontroli INR. Standardem jest prowadzenie rutynowych kontroli pacjentów, zdalne monitorowanie pacjenta może być rozważone jako opcja dodatkowa, a nie zastępująca, dla rutynowej wizyty kontrolnej u pacjentów z LT-MCS (EACTS 2019).

Rekomenduje się również objęcie pacjenta rehabilitacją kardiologiczną w ośrodku zajmującym się pacjentami z LT-MCS. Rehabilitacja kardiologiczna powinna uwzględniać połączenie gimnastyki i treningu siłowego, należy również rozważyć przeprowadzenie testów wydolnościowych sercowo-płucnych lub treningu przy użyciu miar skali subiektywnego odczuwania wysiłku. W zależności od potrzeb powinno rozważyć się fizjoterapię, terapię zajęciową i rehabilitację psychospołeczną (EACTS 2019).

W ramach wyszukiwania odnaleziono informacje dotyczące stosowania pomp LVAD jako terapii docelowej w 15 krajach:

- Australia – aktualnie technologia jest refundowana (finansowana w 75% przez państwo, brak informacji jakie elementy terapii są objęte dofinansowaniem);
- Belgia:
 - zgodnie z raportem HTA z 2016 r., rekomendacja jest niejednoznaczna (na podstawie ocen ekonomicznych oszacowano, że LVAD jako DT z dużym prawdopodobieństwem nieefektywnie wykorzystuje ograniczone zasoby);
 - zgodnie z opinią eksperta technologia finansowana ze środków publicznych.
- Czechy – zgodnie z opinią eksperta technologia finansowana ze środków publicznych.
- Francja:
 - w raportach HTA z 2015 r i 2017 r. wskazano, iż biorąc pod uwagę ciężkość schorzenia i brak alternatywy dla niektórych pacjentów urządzenia HeartMate II i HeartMate 3 są zalecane z punktu widzenia zdrowia publicznego pod warunkiem przeprowadzenia badań porejestacyjnych gromadzących dane dotyczące

bezpieczeństwa przeprowadzonego w upoważnionych placówkach służby zdrowia, rekomendacja warunkowa;

- zgodnie z opinią eksperta technologia finansowana ze środków publicznych.
- Hiszpania:
 - w raporcie HTA z 2018 r. wskazano iż w oparciu o dowody opublikowane na temat LVAD jako terapii docelowej, urządzenia z ciągłym przepływem HeartWare (pompa odśrodkowa) i HeartMate II (pompa osiowa) wydają się być najlepszą opcją terapeutyczną dla pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca i przeciwwskazaniami do transplantacji serca. Istnieje jednak niepewność co do śmiertelności wewnątrzszpitalnej, a także wpływu reimplantacji lub krzywej uczenia się na częstość zdarzeń niepożądanych. Wpływ organizacyjny i ekonomiczny, a także akceptowalność przez pacjenta i/lub opiekuna mogą warunkować korzystanie z tych urządzeń;
 - zgodnie z opinią eksperta technologia finansowana ze środków publicznych.
- Japonia – zgodnie z opinią eksperta technologia jest stosowana od 2021 r.
- Kanada – Health Canada w 2018 r. wydało warunkową licencję dla systemu wspomaganie lewej komory HeartMate 3. Wydanie licencji było uzależnione od zobowiązania podmiotu odpowiedzialnego do dostarczania zaktualizowanych wyników badania MOMENTUM 3 co roku aż do zakończenia badania, aktualizacji innych trwających oraz przyszłych badań klinicznych, a także corocznych danych dotyczących sprzedaży i zdarzeń niepożądanych (częstości występowania, przyczyny i konsekwencje klinicznych obserwowanych i zgłaszanych zdarzeń niepożądanych);
- Niderlandy:
 - w stanowisku Niderlandzkiego Narodowego Instytutu Opieki Zdrowotnej (Zorginstituut Nederland) z 2015 r. uznano, że dla osób ubezpieczonych ze schyłkową niewydolnością serca;
 - zgodnie z opinią eksperta technologia finansowana ze środków publicznych.
- Niemcy:
 - Odnaleziono raport z czerwca 2014 r. Federalnego Komitetu (des Gemeinsamen Bundesausschusses) dotyczący dalszego rozwoju obszaru świadczeń związanych z transplantacją serca i systemami wspomaganie serca. W raporcie pod pojęciem „systemy wspomaganie serca” określa się tzw. systemy wspomagające pracę komór serca (VAD – ang. *ventricular assist devices*), w tym systemy wspomaganie serca lewej komory (LVAD), prawej komory (RVAD) i dwukomorowe (BiVAD). Wskazuje się, iż powyższe systemy mogą być traktowane jako pomost do decyzji o implantacji LVAD (BTD – Bridge to Decision), pomost do przeszczepu (BTT), pomost do wyzdrowienia (BTR) lub terapia docelowa (DT).
 - Zgodnie z opinią eksperta technologia finansowana dwuzródłowo (ze środków publicznych i ubezpieczeń komercyjnych).
- Norwegia – Narodowa Rada ds. Ustalania Priorytetów w Opiece Zdrowotnej w 2014 roku opublikowała dokument, w którym analizowano zastosowanie LVAD w terapii docelowej. Podjęcie decyzji oparto na przeszukaniu literatury w celu odnalezienia dowodów naukowych. Główne wnioski to:
 - W porównaniu z tradycyjnym leczeniem, LVAD może wydłużyć przeżycie i poprawić jakość życia u wybranych pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca.

- Skuteczność kliniczna LVAD w terapii docelowej jest niepewna (wątpliwa).
- Nie ma badań porównujących LVAD z przeszczepem serca. Najczęstsze powikłania związane z LVAD to krwawienie, infekcje, konieczność wymiany pompy, udar i niewydolność prawej komory serca. Powikłania te są główną przyczyną śmierci w ciągu pierwszych dwóch lat po założeniu pompy.
- Koszty LVAD zostały obniżone od 2008 r., ale nadal są wysokie. Ocena opłacalności jest niepewna.
- Zarówno oferowanie, jak i nieoferowanie LVAD jako terapii docelowej jest etycznie trudne.
- Nowa Zelandia – w dokumencie Assessment of the Business Case for Left Ventricular Assist Devices z 2008 roku wydanym przez Krajowy Komitet Doradczy ds. Przeglądu Usług i Technologii (NSTR) na zlecenie Ministerstwa Zdrowia w Nowej Zelandii znajduje się informacja, że trwający niedobór narządów od dawców powinien spowodować rozszerzenie wskazań dla zastosowania LVAD w terapii docelowej a nie tylko jako pomost do przeszczepu serca.
- Słowacja – zgodnie z opinią eksperta technologia finansowana ze środków publicznych.
- Stany Zjednoczone – dokument CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) z 2020 r., tzw. National Coverage Determination (NCD), stanowiący krajowe ustalenie dotyczące pokrycia przez płatnika publicznego kosztów terapii z zastosowaniem urządzeń wspomagających pracę komór wskazuje, że urządzenia LVAD są objęte ubezpieczeniem, jeśli są zatwierdzone przez FDA do krótkoterminowego (np. pomost do wyleczenia, pomost do przeszczepu) lub długoterminowego (np. terapia docelowa) mechanicznego wspomaganie krążenia u pacjentów z niewydolnością serca.
- Wielka Brytania – Wytyczne NICE wskazują, że aktualne dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wszczepienia LVAD jako terapii docelowej u osób niekwalifikujących się do transplantacji serca są wystarczające, aby uzasadnić stosowanie tej procedury.
- Włochy – Raport HTA Agenas (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali) z 2015 r. wskazuje, że LVAD o ciągłym przepływie stanowi obiecującą technologię, biorąc pod uwagę niedobór dawców narządu, wzrost przeżywalności i jakości życia. Technologia ta jest jedyną alternatywną metodą leczenia pacjentów, którzy tymczasowo lub definitywnie nie kwalifikują się do przeszczepu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.07.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma ASG.742.60.2020), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Mechaniczne wspomaganie serca pompą wspomagającą lewą komorę serca u pacjentów z ciężką niewydolnością serca niekwalifikujących się do transplantacji serca - terapia docelowa” jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 16/2022 z dnia 28 lutego 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Mechaniczne wspomaganie serca pompą wspomagającą lewą komorę serca u pacjentów z ciężką niewydolnością serca niekwalifikujących się do transplantacji serca jako terapia docelowa” jako świadczenia gwarantowanego

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2022 z dnia 28 lutego 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Mechaniczne wspomaganie serca pompą wspomagającą lewą komorę serca u pacjentów z ciężką niewydolnością serca niekwalifikujących się do transplantacji serca jako terapia docelowa” jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport nr WS.420.4.2021. Mechaniczne wspomaganie serca pompą wspomagającą lewą komorę serca u pacjentów z ciężką niewydolnością serca niekwalifikujących się do transplantacji serca jako terapia docelowa – w ramach leczenia szpitalnego. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.