



Rekomendacja nr 109/2022 z 21 listopada 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Przeznaczkowa stymulacja magnetyczna (TMS) - protokoły rTMS i iTBS” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej: „Przeznaczkowa stymulacja magnetyczna (TMS) - protokoły rTMS i iTBS” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień w populacji chorych z ciężką depresją oporną na leczenie.

Uzasadnienie rekomendacji

Zdrowie psychiczne jest fundamentalnym dobrem osobistym człowieka. Chorzy z umiarkowaną lub ciężką depresją oporną na leczenie mogą w ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych korzystać z leczenia wykorzystującego interwencje farmakologiczne oraz nefarmakologiczne. W przypadku farmakoterapii istnieje szereg strategii, które mają na celu wzmocnienie efektu terapeutycznego i uzyskanie istotnej klinicznie poprawy. W przypadku niewystarczających efektów, podawanie leków może zostać uzupełnione bezbolesną, wykonywaną w znieczuleniu ogólnym stymulacją elektryczną ośrodkowego układu nerwowego, czyli terapią elektrowstrząsową (ECT). Jest to jednak interwencja, która charakteryzuje się licznymi przeciwwskazaniami, przez co nie każdy z pacjentów może z niej skorzystać.

Przeznaczkowa stymulacja magnetyczna (TMS) to metoda polegająca na oddziaływaniu na neurony silnym polem magnetycznym, które generowane jest przez przyłożoną do głowy pacjenta cewkę. W ocenianym świadczeniu stymulacja ma miejsce w okolicy grzbietowo-bocznej kory przedczołowej po stronie lewej (L-DLPFC). Ocenie poddano trzy protokoły, będące zestawami parametrów oddziaływania na pacjenta: rTMS standardowy, rTMS „dash” oraz iTBS.

W ocenie skuteczności ww. interwencji pod uwagę wzięto badania kliniczne z randomizacją (RCT), w których TMS porównywano z terapią pozorowaną (placebo). Analizowano istotne dla pacjenta punkty końcowe – wystąpienie remisji depresji, pojawienie się odpowiedzi na leczenie oraz zmianę nasilenia objawów depresji. Wyniki po szóstym tygodniu obserwacji w skali MADRS i HAMD-24 sugerują potencjalne korzyści terapeutyczne. Jednocześnie wyniki

równolegle prowadzonej oceny w innych skalach nie potwierdzały jednoznacznie korzyści dla pacjenta. Dodatkowo czas obserwacji był zbyt krótki dla oceny efektywności klinicznej. Siłę wnioskowania dodatkowo obniżała wysoka heterogeniczność wyników, niewielka liczba pacjentów włączonych do badań oraz wysokie ryzyko błędu systematycznego.

Profil bezpieczeństwa interwencji jest akceptowalny. Jednocześnie należy przy tym wskazać, że zgodnie z RCT O'Reardon 2007 terapia rTMS względem terapii pozorowanej wiązała się z 13-krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia przeczulicy skóry, 12-krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, 9-krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia bólu lub dyskomfortu w miejscu stymulacji oraz 7-krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia mimowolnych skurczów mięśni.

Objęcie finansowaniem ze środków publicznych ocenianego świadczenia pacjentów z umiarkowaną i ciężką depresją oporną na leczenie może wiązać się ze zwiększeniem obciążenia płatnika publicznego od 55,3 do 77,6 mln PLN, przy założeniu objęcia nią populacji 26,3 tys. pacjentów rocznie. Oszacowania ekspertów wskazują jednak nawet na ponad 20 razy bardziej liczną populację, z czym związane będą proporcjonalnie wyższe koszty.

Bez wątpienia grupą o szczególnych potrzebach zdrowotnych są pacjenci, u których pomimo prawidłowo prowadzonej farmakoterapii utrzymują się objawy ciężkiej depresji. Problem dotyczy rocznie około 4,7 tys. osób w Polsce. Przy koszcie 2 945,41 PLN za pełen cykl terapii, roczny wpływ na budżet z tego tytułu wyniósłby około 13,7 mln PLN.

Ze względu na szacowaną wielkość populacji osób z depresją, objęcie finansowaniem ocenianej technologii ma istotne implikacje dla organizacji opieki psychiatrycznej. Z tego względu proponuje się wdrożenie zmiany zgodnie z sugestią Rady Przejrzystości, czyli w pierwszym okresie finansowania technologia ta powinna być realizowana w poradniach przyszpitalnych psychiatrycznych i ew. oddziałach psychiatrycznych. Po okresie wdrożenia świadczenie finansowane powinno być tylko w tych podmiotach leczniczych, które wykonują dużą liczbę tych zabiegów (zapewniającą niskie koszty efektu zdrowotnego).

Wytyczne kliniczne z lat 2010-2015 odnoszą się negatywnie do stosowania rTMS jako metody postępowania klinicznego w ciężkich zaburzeniach depresyjnych i wskazują m.in. na niejednorodne wyniki opublikowanych badań naukowych, ale nowsze wytyczne dopuszczają rTMS w szczególnych sytuacjach klinicznych kiedy inne leczenie (farmakologiczne lub nefarmakologiczne) nie stanowi opcji terapeutycznej. Przede wszystkim jednak traktują TMS jako dodatek do farmakoterapii, możliwy do stosowania w ośrodku klinicznym z odpowiednim poziomem doświadczenia.

W rekomendacjach refundacyjnych również wskazuje się, że TMS nie jest sposobem leczenia dla każdego pacjenta z zaburzeniami depresyjnymi (HAS wprost daje negatywne stanowisko w tak szerokim wskazaniu). Kanadyjska rekomendacja wskazuje na możliwość zastosowania rTMS u pacjentów z depresją oporną na leczenie. Podkreślono jednak, że rTMS nie mógłby zastąpić ECT w ścieżce leczenia, lecz miałby być stosowany przed wdrożeniem ECT, jako leczenie we wcześniejszej linii. Francuskie wytyczne HAS również oceniają, że rTMS nie jest akceptowalną alternatywą dla ECT ze względu na istotnie niższą skuteczność.

Podsumowując, choć dostępne dane z badań klinicznych wiążą się ze znacznymi ograniczeniami, to wskazują na potencjalnie możliwości, które mogą odnieść pacjenci w szczególnie trudnej sytuacji. Mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analizy klinicznej oraz wytyczne kliniczne i refundacyjne, a przy tym dostrzegając konieczność

wypełniania zgłaszanej przez ekspertów klinicznych luki w ścieżce terapeutycznej pacjenta z depresją, Prezes Agencji uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Przeznaczkowa stymulacja magnetyczna (TMS) - protokoły rTMS i iTBS” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień, jednak jedynie w populacji chorych z ciężką depresją oporną na leczenie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Przeznaczkowa stymulacja magnetyczna (TMS) - protokoły rTMS i iTBS” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień.

Problem zdrowotny

Depresja stanowi istotny problem zdrowotny. Należy do najczęściej występujących zaburzeń psychicznych. Szacuje się, że na depresję w Polsce cierpi około półtora miliona osób. Ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego w ciągu całego życia wynosi od 14 do 18%. Depresja dotyka około 5-17% populacji.

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego (KPZ) oceniane świadczenie ma być wskazane do stosowania w leczeniu opornego na leczenie epizodu depresyjnego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ICD-10: F32.1, F32.2), a także w leczeniu opornego na leczenie epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ICD-10: F33.1, F33.2). Wg informacji przedstawionych w KPZ depresję oporną na leczenie (TDR, ang. *Treatment-Resistant Depression*) można zdefiniować jako zaburzenia depresyjne u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne (stosowane w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas) w obecnym epizodzie depresji o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego. TDR ma dotyczyć ponad 30% osób chorych na depresję.

Alternatywna technologia medyczna

W leczeniu depresji opornej na leczenie (TDR) dostępne są interwencje farmakologiczne i nefarmakologiczne.

W przypadku farmakoterapii możliwe opcje to dostosowanie dawki i czasu stosowania leku, zmiana stosowanego leku przeciwdepresyjnego na inny, łączenie leków o różnych mechanizmach działania (tzw. synergizm) czy dołączenie leku, który nie jest lekiem przeciwdepresyjnym (tzw. potencjalizacja).

Interwencją nefarmakologiczną jest terapia elektrowstrząsowa (ECT, ang. *electroconvulsive therapy*), która polega na zastosowaniu stymulacji elektrycznej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, powodując wywołanie napadu padaczkowego o krótkim i kontrolowanym czasie trwania. Od momentu zastosowania znieczulenia do wybudzenia pacjenta mija około 15 minut. Przez 30 minut po wykonaniu zabiegu monitorowane są parametry życiowe pacjenta. Zabieg nie wywołuje bólu. Na skutek zwiotczenia mięśniowego nie występują drgawki. Pacjent znajduje się pod stałym nadzorem anestezjologa, psychiatry i pielęgniarki. Seria zwykle składa się z od 8 do 15 zabiegów, które wykonywane są 2-3 razy w tygodniu. Możliwość stosowania elektrowstrząsów wiąże się z wcześniejszym wykluczeniem występowania przeciwwskazań (bezwzględne: podwyższone ciśnienie śródczaszkowe; względne to m.in. problemy z sercem, niewyrównane cukrzyca, ciężkie zaburzenia metaboliczne, nowotwór wewnątrzczaszkowy, odklejenie siatkówki).

Opis ocenianego świadczenia

Przeznaczkowa stymulacja magnetyczna (TMS, ang. *transcranial magnetic stimulation*) to metoda polegająca na oddziaływaniu na neurony silnym polem magnetycznym, które generowane jest przez przyłożoną do głowy pacjenta cewkę. Dokładny mechanizm działania stymulacji magnetycznej

na neurony nie jest poznany. Obserwacje efektów dzieli się na występujące bezpośrednio po wykonaniu zabiegu, jak i odroczone w czasie.

W ocenianym świadczeniu stymulacja ma miejsce w okolicy grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (ang. *dorsolateral prefrontal cortex*) po stronie lewej.

Przedmiotem oceny są trzy protokoły, które różnią się rodzajem impulsów (pojedyncze impulsy i salwy tripletów), częstotliwością generowania impulsów (10 lub 50 Hz), czasem trwania serii impulsów (2 lub 4 sekundy) oraz czasem przerwy pomiędzy seriami (8, 11 i 26 sekund). W efekcie każdy z protokołów dostarcza różnej liczby impulsów na sesję (600 lub 3000), a sama sesja ma różny czas trwania (ok. 3 minuty iTBS, ok. 19 minut rTMS „dash” i ok. 38 minut rTMS „standardowy”). Warto wskazać, że protokoły rTMS „dash” i „standardowy” różnią się jedynie czasem przerwy pomiędzy seriami, które wynoszą odpowiednio 8 i 11 sekund. Szczegółowe zestawienie parametrów przedstawiono w Tabeli 1 w raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr WS.420.9.2022.

Zgodnie z KPZ, niezależnie od protokołu, plan leczenia ma obejmować 20 sesji – od poniedziałku do piątku, przez 4 tygodnie. W odnalezionych materiałach zidentyfikowano także cykle leczenia obejmujące 30 sesji.

Równoległe z TMS pacjent powinien kontynuować farmakoterapię i psychoterapię, a tym samym ocenianą procedurę można zakwalifikować jako terapię typu *add-on*.

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.

Odnaleziono sześć badań klinicznych z randomizacją (RCT), w których leczeniem objęto pacjentów z ciężką depresją oporną na leczenie, w jednym z ramion interwencją była TMS. Trzy z ramion odnosiły się do terapii pozorowanej – O'Reardon 2007, George 2010 oraz Croarkin 2021. Najważniejsze z wyników zostały przytoczone poniżej. Pozostałe badania porównują efekty uzyskiwane między różnymi protokołami TMS, a tym samym nie odnoszą się do innej interwencji o potwierdzonej skuteczności i w ocenie skuteczności TMS należy je traktować jako dowody naukowe z poziomu wiarygodności badania jednoramiennego. Odnaleziono także przeglądy systematyczne uwzględniające RCT, jednak większość z analizowanych w nich badań pierwotnych dotyczyła parametrów TMS innych niż wskazane w zleceniu.

Istotne klinicznie punkty końcowe dotyczące ocenianego problemu zdrowotnego dotyczą: stwierdzenia remisji depresji, stwierdzenia odpowiedzi na leczenie oraz zmiany nasilenia objawów. W badaniach do ich opisu stosuje się skale i kwestionariusze.

Skuteczność

Remisja depresji

W RCT O'Reardon 2007 w populacji dorosłych między grupą pacjentów leczoną rTMS a grupą kontrolną nie wykazano istotnych statystycznie różnic w drugim i czwartym tygodniu leczenia. W szóstym tygodniu odnotowano różnicę istotną statystycznie pomiędzy wynikami dla ramion badania w skali depresji Montgomery-Asberg (MADRS) oraz w skali lęku i depresji Hamiltona w wersji 24-punktowej

(HAMD-24), lecz zarazem różnica nie była istotna statystycznie dla HAMD-17 (skala 17-punktowa). Nie przedstawiono informacji dla kolejnych punktów czasowych.

Wynik w skali MADRS poniżej 10 punktów w ramieniu interwencji uzyskało 14,2% pacjentów, a w ramieniu kontrolnym 5,5%. Niższy wynik świadczy o lepszym stanie zdrowia. Umiarkowana depresja to 20-29 z 60 punktów, zaś wynik poniżej 11 punktów oznaczał brak depresji. W publikacji O'Reardon 2007 nie przedstawiono informacji o liczbie pacjentów, dla których zaprezentowano wyniki w 6 tygodniu. Z kolei w HAMD-24 wynik <11 pkt uzyskało 17,4% pacjentów w ramieniu interwencji i 8,2% w ramieniu komparatora. Wynik 0-9 oznaczał brak depresji, 10-18 depresję łagodną, a 19-26 to depresja o nasileniu umiarkowanym.

W badaniu George 2010 u dorosłych pacjentów wskaźnik remisji w skali HAMD-17 po 6 tygodniach zaobserwowano istotnie statystycznie częstszą remisję w ramieniu interwencji (14% vs 5%; RR = 2,77; 95%CI: 1,03; 7,46; p = 0,04). Remisja była definiowana jako spadek o 3 punkty w dwóch kolejnych wynikach lub wynik poniżej 10 punktów.

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie zdefiniowana została jako zmniejszenie o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej liczby punktów uzyskanych w danym kwestionariuszu oceny nasilenia objawów depresji.

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie rTMS vs terapia pozorowana oceniano w badaniu O'Reardon 2007. Autorzy badania wskazują, że skuteczność interwencji została potwierdzona w 4. tyg. leczenia w skali HAMD-17, HAMD- 24 oraz MADRS (p < 0,05) i utrzymała się po 6 tyg. terapii (p < 0,05). Obliczenia własne Agencji nie potwierdziły istotnej statystycznie różnicy w zakresie odpowiedzi na leczenie pomiędzy rTMS a terapią pozorowaną ocenianej w skalach HAMD-24 (RR = 1,66; 95%CI: 0,96; 2,88; p = 0,07) i MADRS (RR = 1,65; 95%CI: 0,93; 2,92; p = 0,086) po 4 tyg., a także w skali HAMD-24 (RR = 1,58; 95%CI: 0,98; 2,55; p = 0,059) po 6 tyg. leczenia.

Zmiana nasilenia objawów depresji

Za istotną klinicznie uznano różnicę między ramionami interwencji i komparatora przyjmowaną w badaniach: ≥ 3 pkt w skali HAMD-17, ≥ 5 pkt w skali MADRS oraz ≥ 2 w skali CGI-S.

W badaniu O'Reardon 2007 wykazano zmniejszenie objawów depresji w ramieniu rTMS w porównaniu do grupy kontrolnej. Średnia ilość punktów uzyskana w skali HAMD-17 i HAMD-24 była istotnie statystycznie mniejsza po 4 i 6 tyg. leczenia. W tym okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w skali MADRS.

W badaniu George 2010 po 6 tyg. leczenia różnica w skali HAMD-17 nie była istotna statystycznie. Istotne statystyczne różnice odnotowano w kwestionariuszu MADRS, CGI-S oraz IDS.

W badaniu Croarkin 2021 w populacji w wieku 12-21 lat wyniki po 6 tygodniach leczenia nie były istotnie różne od wyników terapii pozorowanej.

Bezpieczeństwo

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z TMS w RCT były: bóle głowy, ból lub dyskomfort w miejscu stymulacji, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i nudności, bóle mięśni, mimowolne skurcze mięśni oraz parestezje.

W RCT O'Reardon 2007 wykazano 9-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia bólu lub dyskomfortu w miejscu stymulacji, 7-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia mimowolnych skurczów mięśni, 13-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia przeczulicy skóry oraz 12-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w porównaniu z terapią pozorowaną.

W pozostałych badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wystąpieniu zdarzeń niepożądanych między ramionami interwencji i komparatora.

Ograniczenia

Zasadniczym ograniczeniem analizy jest niska jakość badań. Dla O'Reardon 2007, George 2010 oraz Croarkin 2021 ryzyko wystąpienia błędu systematycznego RoB2 określono jako wysokie.

Czas obserwacji w RCT był krótki. Wynosił od 0 do 8 tygodni.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w dokumencie „Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej” (WS.420.9.2022) z 18 listopada 2022 r.

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 166 758 zł (3 × 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 celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych na temat oceny opłacalności stosowania metody powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS) wysoką częstotliwością nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (L-DLPFC) oraz w postaci przerywanych salw bodźców (iTBS) nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową w depresji odpornej na leczenie przeszukano bazy literatury medycznej. Do analizy włączono 10 publikacji: Zemplényi 2022, Voigt 2017, Fitzgibbon 2020, Teng 2020, Xie 2019, CADTH 2019, Zhao 2018, Vallejo-Torres 2015, HQO 2016, Ghiasvand 2016. Zestawiano w nich stymulację rTMS z leczeniem pozorowanym, farmakoterapią lub ECT.

Wyniki przedstawiane w analizach ekonomicznych są niejednoznaczne. Terapia rTMS jest zarówno dominująca względem ECT (Fitzgibbon 2020), jak i jest przez ECT zdominowana (Vallejo-Torres 2015, Ghiasvand 2016).

Oszacowane wartości ICUR w przeliczeniu na PLN wynoszą od 70 tys. PLN do 478 tys. PLN.

Ograniczenia

Ograniczeniem odnalezionych wyników analiz ekonomicznych dotyczących stosowania rTMS stanowi krótki horyzont czasowy włączonych analiz, który biorąc pod uwagę długotrwały charakter problemu zdrowotnego może utrudniać wnioskowanie.

Analizy ekonomiczne zostały utworzone dla warunków innych niż polskie i płynące z nich wnioski mogą nie przełożyć się w pełni na warunki w Polsce. Spośród 10 analiz ekonomicznych tylko dwie reprezentują ośrodki europejskie (Vallejo-Torres 2015 – Hiszpania, Zemplényi 2022 – Węgry), zaś pozostałe to badania pochodzące z ośrodków pozaeuropejskich (Kanada, USA, Singapur, Iran).

Analizy zostały przygotowane dla systemów opieki zdrowotnej w innych krajach, włączano do nich populacje zdefiniowane inaczej niż oceniane wskazanie, a ponadto odmienne były parametry interwencji, np. liczba sesji stymulacji rTMS. Powyższe może mieć istotny wpływ na wyniki symulacji kosztów i ich ekstrapolację do warunków polskich.

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 2022 r. poz. 463, 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.

Obecnie na wykazie świadczeń gwarantowanych brak jest procedury „Przeczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) – protokoły rTMS oraz iTBS w leczeniu depresji odpornej na leczenie”.

Liczebność populacji docelowej, która w skali jednego roku będzie kwalifikowała się do przeprowadzenia ocenianej interwencji, wg szacunków ekspertów zawiera się w przedziale od 35 tys. do 700 tys (znaczną rozbieżność). Na podstawie danych NFZ za 2021 rok liczba pacjentów ze wskazaniami zgodnymi z tymi podanymi do stosowania TMS to około 26,3 tys. osób, w tym 4,7 tys. osób z depresją ciężką oporną na leczenie.

Na koszt ocenianego świadczenia składają się: kwalifikacja (konsultacja psychiatryczna), sesja z kalibracją i pierwszym wyznaczeniem progu stymulacji, sesja z wyznaczeniem progu stymulacji w 2., 3. i 4. tygodniu, cykl 20 sesji stymulacji, wizyta podsumowująca (konsultacja psychiatryczna). Sesje stymulacji wykonuje technik, zaś pozostałe działania – lekarz psychiatra. Koszt sesji stymulacji jest

uzależniony od protokołu – rTMS „dash” to 107,33 zł/sesja, zaś iTBS to 64,94 zł/sesja. Pełen cykl 20 sesji wraz z dodatkowymi etapami to koszt 2 097,64 PLN dla iTBS oraz 2 945,41 PLN dla rTMS „dash”.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego uzależniony jest od wykorzystywanych protokołów. Tańszym jest iTBS i objęcie nim całej populacji 26,3 tys. pacjentów będzie wiązało się z kosztem 55,3 mln PLN. Droższym z protokołów jest rTMS. Objęcie nim całej populacji to koszt 77,6 mln PLN. Spodziewany wpływ na budżet płatnika publicznego mieści się w przedziale od 55,3 do 77,6 mln PLN. Należy przy tym zaznaczyć, że oszacowanie obarczone jest niepewnością, która wynika ze znacznej rozbieżności pomiędzy oszacowaniem liczebności populacji docelowej (26,3 tys. na podstawie danych NFZ vs nawet 700 tys. podawane przez ekspertów).

Ograniczenia

Zasadniczym ograniczeniem analizy jest brak danych, które pozwolą na wiarygodne określenie liczebności populacji zgodnej z treścią zlecenia. Mając na uwadze znaczną rozbieżność pomiędzy wartością oszacowania przyjętą jako najbardziej prawdopodobna a wartościami wskazywanymi przez ekspertów, przedstawione oszacowania wydatków płatnika publicznego należy traktować z ostrożnością.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w dokumencie „Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej” (WS.420.9.2022) z 18 listopada 2022 r.

Stanowisko NFZ w sprawie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Prezes NFZ w piśmie z dnia 31 października 2022 r. wskazał, że zakres danych przedstawiony w Karcie Problemu Zdrowotnego nie pozwala na sporządzenie opinii w zakresie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

Brak uwag.

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 odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych, w których odniesiono się do ocenianej technologii.

Część wytycznych (pochodzących z okresu 2010-2015) nie zaleca stymulacji rTMS jako metody postępowania klinicznego w ciężkich zaburzeniach depresyjnych wskazując m.in. na stosunkowo niewielkie lub umiarkowane korzyści pod względem odpowiedzi klinicznej przy jednoczesnej obecności ograniczeń wnioskowania wynikających z jakości dostępnych dowodów naukowych, m.in. niejasny czas

trwania odpowiedzi, niejednorodność wyników, wysokie ryzyko błędu systematycznego (APA 2010, BAP 2015, WFSBP 2015).

Natomiast część wytycznych opublikowanych w ostatnich latach dopuszcza rozważenie zastosowania rTMS w leczeniu ciężkich zaburzeń depresyjnych, jednak dopiero gdy inne sposoby leczenia nie są możliwe lub dostępne, a stymulacja rTMS może zostać przeprowadzona w doświadczonym ośrodku klinicznym i być związana z kontynuacją farmakoterapii w celu zapobiegania nawrotom depresji lub jako uzupełnienie podstawowego leczenia przeciwdepresyjnego u pacjentów z depresją oporną na leczenie. Na kierunek zalecenia wpływa również stosunkowo dobra tolerancja stymulacji rTMS przez pacjentów powiązana ze stosunkowo niskimi wskaźnikami rezygnacji z leczenia (CANMAT 2016, FABPN 2019, NICE 2015, VADoD 2022, DTTD 2022).

Warto przy tym wskazać, że w wytycznych zamieszczone są zastrzeżenia autorów dotyczących interpretacji wydanych zaleceń. Podkreślają, że wydane rekomendacje nie oznaczają, iż korzyści ze stosowania rTMS osiągają poziom znaczenia klinicznego.

W przypadku protokołu stymulacji iTBS w leczeniu ciężkich zaburzeń depresyjnych wytyczne podkreślają niewystarczający zakres dowodów naukowych wskazujących na zasadność lub jej brak w odniesieniu do zalecenia stosowania tego rodzaju stymulacji (CANMAT 2016, EBG 2020, VADoD 2022).

Rekomendacje refundacyjne i rozwiązania w innych krajach

Odnaleziono informacje dotyczące refundacji przeczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS) w pięciu krajach: Niemcy, Australia, USA, Kanada oraz Francja.

Amerykańska FDA w 2008 roku zatwierdziła rTMS do stosowania w leczeniu depresji (ang. *major depressive disorder*) u dorosłych pacjentów, którzy nie uzyskali satysfakcjonującej odpowiedzi na co najmniej jedną linię wcześniejszego leczenia przeciwdepresyjnego, stosowanego przy minimalnej skutecznej dawce lub powyżej minimalnej skutecznej dawki przez odpowiedni czas podczas trwania obecnego epizodu choroby. W 2013 r. FDA rozszerzyła zastosowanie rTMS o leczenie bólu migrenowego. W 2018 r. FDA zezwoliła na stosowanie przeczaszkowej stymulacji magnetycznej w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. W 2022 r. FDA wydała zezwolenie na dopuszczenie TMS jako pomoc w zaprzestaniu palenia u dorosłych.

Kanadyjski Komitet ds. Oceny Technologii Medycznych (HTAC, ang. *Health Technology Assessment Committee*) zaleca, aby powtarzalna przeczaszkowa stymulacja magnetyczna była finansowana w przypadku depresji odpornej na leczenie. Kanadyjski Zespół ds. Leczenia Zaburzeń Nastroju i Lękowych (CANMAT, ang. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) zaleca rTMS jako leczenie pierwszego rzutu, a ECT jako leczenie drugiego rzutu dla osób z depresją, u których co najmniej jedna próba leczenia przeciwdepresyjnego zakończyła się niepowodzeniem. Analiza efektywności kosztowej wykazała, że rTMS był droższy i bardziej skuteczny niż terapia pozorowana w osiągnięciu odpowiedzi i remisji, przy rosnącym koszcie za QALY uzyskanym odpowiednio w wysokości 13 084 USD (63 980,76 zł) i 20 203 USD (98 792,67 zł). W porównaniu z ECT, rTMS był tańszy i bardziej skuteczny w osiągnięciu odpowiedzi, a także tańszy i bardziej skuteczny w osiągnięciu remisji (koszt ECT na zyskany QALY wyniósł 328 325 USD (1 605 509,25 zł) w porównaniu z rTMS). Podkreślono jednak, że rTMS nie mógłby zastąpić ECT w ścieżce leczenia.

Francuska agencja HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*) negatywnie odniosła się do finansowania rTMS ze środków publicznych. rTMS oceniano jako leczenie wspomagające do leczenia farmakologicznego i psychoterapii u pacjentów z depresją oporną na leczenie, którą definiowano jako niepowodzenie co najmniej dwóch różnych dobrze prowadzonych linii farmakologicznych. Dane z metaanalizy przeprowadzonej przez HAS i porównanie strategii integrującej rTMS (protokół konwencjonalny) z procedurą pozorowaną wskazują, że w ostrej fazie depresji, rTMS ma niewielki wpływ na poprawę stanu zdrowia pacjentów, bez istotnego przełożenia klinicznego. Nie ma zatem dowodów na skuteczność rTMS w tym wskazaniu. Opublikowane dotychczas dane nie pozwalają na ocenę

wartości dodanej programu zapobiegania nawrotom depresji z wykorzystaniem sesji podtrzymujących rTMS w okresie sześciu miesięcy i dłużej, w porównaniu ze zwykłym postępowaniem. W porównaniu z terapią elektrowstrząsami dane sugerują mniejszą skuteczność rTMS. Oceniani w badaniach pacjenci z cięższą postacią choroby, kierowani są w pierwszej kolejności na terapię ECT. Na podstawie danych z przeglądu literatury panel HAS uznał, że rTMS nie jest akceptowalną alternatywą dla ECT.

Odnaleziono informacje o zasadach finansowania TMS w Niemczech i w Australii. W Niemczech finansowanie odbywa się w ramach PEPP, czyli „systemu zryczałtowanego finansowania psychiatrii i psychosomatyki”. Koszt jednego zabiegu TMS to 106,29 EUR (510,19 zł). W Australii pierwszy zabieg TMS wyceniany jest na 189,40 USD (926,166 zł), natomiast każdy następny przy kontynuacji leczenia na 162,55 USD (794,87 zł). Dofinansowanie z funduszu Medicare wynosi od 75% do 85%, w zależności od wykupionego pakietu medycznego.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z 8 września 2022 r. (znak pisma ZPP.743.125.2022.DJZ) wraz z dalszą korespondencją wprowadzającą modyfikacje do zlecenia (ZPP.743.125.2022.(2)MS z 16.09.2022, ZPP.743.125.2022(3).DJZ z 14.10.2022 i ZPP.743.125.2022.DJZ z 24.10.2022) w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Przeznaczona stymulacja magnetyczna (TMS) - protokoły rTMS i iTBS” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień, na podstawie art. 31c 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 106/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień „Przeznaczona stymulacja magnetyczna (TMS) – protokoły rTMS i iTBS” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień „Przeznaczona stymulacja magnetyczna (TMS) – protokoły rTMS i iTBS” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr WS.420.9.2022 pn. „Przeznaczona stymulacja magnetyczna (TMS) – protokoły rTMS oraz iTBS w leczeniu depresji opornej na leczenie” z 18 listopada 2022 r.