



Rekomendacja nr 125/2022 z 30 grudnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Przezskórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu pierwotne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9), wtórne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C78.0)” jako świadczenia gwarantowanego

Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Przezskórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu pierwotne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9), wtórne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C78.0)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego w zaproponowanym brzmieniu.

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej: „Przezskórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu pierwotne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9), wtórne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C78.0)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego po przeprowadzeniu programu pilotażowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Rak płuca w Polsce jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym (*odpowiednio u mężczyzn i kobiet 20% i 10% wszystkich przypadków nowotworów*) i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych (*odpowiednio u mężczyzn i kobiet 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory*). Aktualnie ze środków publicznych finansowany jest szereg opcji terapeutycznych. Do głównych należą interwencje chirurgiczne, radioterapia stereotaktyczna oraz farmakoterapia.

Kliniczne wskazania do ablacji guza dzielą się na ablacje wykonywane w celu wyleczenia (tj. osiągnięcia celu, jakim jest całkowita eradykacja wszystkich znanych komórek nowotworowych w obrębie guza(-ów) i bez innych znanych ognisk nowotworowych w organizmie) lub paliatywne (w celu złagodzenia objawów choroby). Metoda ta stanowi dodatkową (małoinwazyjną) opcję terapeutyczną dla pacjentów obecnie leczonych

paliatywnie lub poddanych leczeniu systemowemu lub radioterapią stereotaktyczną. Termoablacja nie ogranicza możliwości zastosowania innych metod leczenia.

Podstawowym argumentem dla niniejszej rekomendacji są wyniki analizy klinicznej. W odnalezionych przeglądach porównujących termoablację z radioterapią stereotaktyczną (SBRT) wykazano istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść SBRT w odniesieniu do punktów końcowych 1-rocza, 3-letnia i 5-letnia kontrola lokalna (Zhang 2022, Bi 2016), 3-letnie przeżycie całkowite i 5-letnie przeżycie całkowite (Zhang 2022). W przypadku przeglądów porównujących wnioskowaną technologię z zabiegiem chirurgicznym otrzymywano IS różnice na korzyść zabiegu chirurgicznego w odniesieniu do 1-rocznego przeżycia całkowitego i 3-letniego przeżycia całkowitego (Chen 2020), 1-roczne, 3-letnie i 5-letnie przeżycie wolne od choroby (Chan 2021), mediana przeżycia całkowitego (Chan 2021). Ponadto w badaniach porównujących techniki ablacyjne z resekcją chirurgiczną oraz w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej podkreśla się przewagę przezskórnej termoablacji przy użyciu RFA lub MWA pod kontrolą tomografii komputerowej ze względu na mniejszą inwazyjność, krótszy okres rekonwalescencji (i pobytu w szpitalu) oraz niewielki odsetek powikłań. W przeglądzie systematycznym (Li 2018) obejmujący metaanalizę 7 badań zaznaczono, że sukces techniczny wnioskowanego świadczenia wynosi 96%. Ocena bezpieczeństwa wskazuje na podobne lub nieznacznie lepsze wyniki w grupie termoablacji w porównaniu z SBRT lub resekcją chirurgiczną (z wyjątkiem częstości występowania odmy opłucnowej) przy zachowaniu stosunkowo dobrego profilu bezpieczeństwa. Podstawowym ograniczeniem analizy wpływającym na niepewność wnioskowania jest krytycznie niska jakość włączonych do niej przeglądów systematycznych.

Pod uwagę wzięto także analizę wpływu na budżet. Objęcie refundacją ocenianego świadczenia będzie wiązało się z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Koszty inkrementalne względem scenariusza istniejącego wynoszą odpowiednio od 344 091 zł w 1 roku (20 pacjentów) do 2 408 635 zł w 5 roku (140 pacjentów). Należy wskazać, że brak jest rzeczywistych danych o liczbie pacjentów, którzy będą kwalifikować się do zabiegu. Populacja docelowa została oszacowana na podstawie opinii ekspertów, co wpływa na niepewność wyników analizy wpływu na budżet.

Rekomendacje kliniczne wskazują, że termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) jest rekomendowaną opcjonalną metodą w leczeniu guzów płuc, zarówno pierwotnych, jak i wtórnych. W wytycznych podkreśla się także znaczenie wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów kwalifikującego pacjentów do zabiegu (NICE 2010, ACCP 2013, NICE 2022, CRT 2018). Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych wypowiada się pozytywnie na temat refundacji termoablacji, skupiając się w szczególności na maksymalnej kwocie dofinansowania świadczenia. W jednej rekomendacji negatywnej wskazano, na brak dowodów pochodzących z badań porównawczych, które potwierdzałyby korzyści ze stosowania mikrofalowej ablacji tkanek pierwotnego i wtórnego raka płuca.

Prezes Agencji, mając na uwadze niepewność wnioskowania na podstawie przeprowadzonych analiz w szczególności w zakresie wielkości populacji i kosztów proponowanej interwencji, a także ogólny sposób przedstawienia wnioskowanego świadczenia w przekazanej wraz ze zleceniem Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej, w ślad za sugestią zawartą w stanowisku Rady Przejrzystości, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego przezskórną termoablację przy użyciu RFA lub MWA pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu pierwotne i wtórne guzy złośliwe płuca, po wcześniejszym

przeprowadzeniu programu pilotażowego, w efekcie którego zostanie dokonana wycena świadczenia, a także zostaną wypracowane ogólnopolskie zalecenia terapeutyczne i optymalne rozwiązania organizacyjne. Program pilotażowy powinien być realizowany w ośrodkach zajmujących się kompleksowym leczeniem chorych na raka płuca lub w ramach współpracy międzyośrodkowej. Kwalifikację do zabiegu sugeruje się przeprowadzać przez zespół obejmujący m.in. onkologa klinicznego, radioterapeutę, torakochirurga i operatora wykonującego zabieg. Ośrodek zajmujący się realizacją programu powinien raportować wyniki kliniczne i koszty udzielanych świadczeń. Ponadto kwalifikacja do leczenia powinna być ograniczona do pacjentów, u których występują pierwotne lub wtórne zmiany nowotworowe płuc z maksymalną wielkością guzów ok. 3 cm; niewielką liczbą zmian przerzutowych, a w szczególności pacjentów, u których brak jest możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego lub którzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Przejskórna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu pierwotne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9), wtórne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C78.0)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Guzy nowotworowe klatki piersiowej mogą mieć charakter pierwotny lub wtórny. Ze względu na pochodzenie komórek nowotworowych wyróżnia się 2 typy raka płuc: drobnokomórkowy (ang. *small-cell lung cancer, SCLC*) i niedrobnokomórkowy (ang. *non-small-cell lung cancers, NSCLC*).

NSCLC stanowi ok. 80–85% wszystkich nowotworów płuc, a jego główne podtypy to: gruczolakorak, rak płaskonabłonkowy i rak wielkomórkowy. Różni się on od innych typów histologicznych tym, że rozwija się wolniej i charakteryzuje się ograniczoną chemiowrażliwością.

SCLC to ok. 10-15% wszystkich nowotworów płuc. Ten typ nowotworu płuc różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wyjątkowa skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość).

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczolowy (45% - wzrost częstości w ostatnim okresie);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkomórkowy (10%).

Rak płuca rozwija się centralnie — w okolicy dużych oskrzeli lub obwodowo. Przerzuty raka płuca lokalizują się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych, a w dalszej kolejności w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym. Możliwe jest przy tym zajęcie odległych narządów bez stadium pośredniego – zajęcia regionalnych węzłów chłonnych. Rak płuca może się również szerzyć miejscowo przez naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej.

Do typowych objawów nowotworów klatki piersiowej należy ograniczenie wydolności oddechowej lub duszność, ból w klatce piersiowej, krwiotłucie lub częste zapalenia płuc. Objawy prognostyczne raka płuca to utrata apetytu, utrata masy ciała, zmęczenie, duszność oraz ból w klatce piersiowej lub w żebrach. Pacjenci z rakiem płuca prawie zawsze mają objawy w momencie rozpoznania.

Rokowanie jest lepsze, jeśli objawy są spowodowane guzem pierwotnym, a nie chorobą przerzutową lub zespołami paranowotworowymi, ale także we wczesnych stadiach choroby. U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu rokowanie zależy w największym stopniu od stanu sprawności i stopnia ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. Wskaźniki przeżycia po pięciu latach wynoszą >50% u osób z pierwotnym występowaniem guza i ok. 5% u pacjentów z wtórnym przebiegiem.

Palenie tytoniu jest najczęstszą przyczyną występowania raka płuc (90% wszystkich przypadków przeważnie mężczyzn), natomiast w wyniku biernego palenia ryzyko zapadalności na raka płuc wzrasta o 20-30%. Inne czynniki ryzyka obejmują m.in.: radioterapię w leczeniu raka niepłucnego, choroby płuc, azbest, a także czynniki genetyczne.

Rak płuca w Polsce jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi - odpowiednio u mężczyzn i kobiet - około 20% i 10% wszystkich przypadków nowotworów (odpowiednio około 15 000 i 7 000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (odpowiednio około 16 000 i 7 500 zgonów rocznie). Na podstawie danych *Global Burden Disease* oszacowano parametry epidemiologiczne dla raka płuc, tchawicy i oskrzeli (łącznie) na 100 tys. mieszkańców tj. DALY (1 845); zgonny (81) i zapadalność (78).

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie analizy wytycznych i stanowisk towarzystw naukowych, a także analizy problemu decyzyjnego technologiami alternatywnymi dla termoablacji nowotworów płuc są: krioablacja, radioterapia stereotaktyczna i leczenie farmakologiczne.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ablacja termiczna wykorzystuje ekstremalne temperatury do uszkodzenia tkanek. Jest stosowana w leczeniu nowotworów złośliwych (wątroby, nerek i płuc) jako alternatywa u medycznie nieoperacyjnych pacjentów z NSCLC w stadium I. Powikłania po zastosowaniu technik ablacji termicznej dotyczą drogi zastosowania (przezskórna lub bronchoskopowa) oraz konsekwencji ablacji tkanek. Powszechnie stosowane techniki ablacji termicznej to:

- ablacja o częstotliwości radiowej (ang. *radiofrequency ablation, RFA*) wykorzystuje energię cieplną, wytwarzaną przez prądy przemiennie o wysokiej częstotliwości, w celu uszkodzenia tkanki i wywołania martwicy koagulacyjnej. Niska przewodność płuc i bliskość dużych naczyń krwionośnych oraz dróg oddechowych mogą zmniejszać skuteczność tej metody. RFA można rozważyć u osób z małymi guzami płuc znajdującymi się w pobliżu zewnętrznej krawędzi płuc, zwłaszcza jeśli nie jest możliwe zastosowanie interwencji chirurgicznej;
- ablacja mikrofalowa (ang. *microwave ablation, MWA*) wykorzystuje ciepło generowane przez fale elektromagnetyczne o częstotliwości 900-2500 MHz, aby spowodować śmierć komórki. Energia elektromagnetyczna jest mniej zależna od charakterystyki tkanki niż w RFA tym samym może prowadzić do dokładniejszych i większych stref ablacji;
- krioablacja.

W Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotne przedstawiono populację docelową (kryteria włączenia i wyłączenia), sposób finansowania, a także warunki realizacji.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy włączono 8 przeglądów systematycznych (w tym 5 z metaanalizą) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo interwencji u pacjentów z:

- niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium zaawansowania (Zhang 2022, Chan 2021, Chen 2020, Bi 2016 – wszystkie z metaanalizą);
- pierwotnymi lub wtórnymi guzami płuc łącznie (Li 2018 – z metaanalizą, Zhu 2008);
- przerzutami raka jelita grubego do płuc (Ibrahim 2016, Lyons 2015).

Przeglądy systematyczne obejmowały wyniki z różnych typów badań: jednoramiennych, prospektywnych lub retrospektywnych kohortowych, kliniczno-kontrolnych oraz serii przypadków i charakteryzowały się krytycznie niską oceną wg skali AMSTAR 2. Ocenianą interwencją stanowiła termoablacja (najczęściej przezskórna, o częstotliwości radiowej lub mikrofal, pod kontrolą TK), a w przypadku badań porównawczych komparatorem była SBRT (Zhang 2022, Bi 2016) lub zabieg chirurgiczny (Chan 2021, Chen 2020).

Szczegółowy opis badań i ich wyników znajduje się w Raporcie Analitycznym Agencji.

Skuteczność

W badaniach analizowano zróżnicowane punkty końcowe, do najistotniejszych z nich należą:

- 1-letnie przeżycie całkowite - ocenione w Chan 2021; Chen 2020; Zhang 2022; Bi 2016; Ibrahim 2016; Lyons 2015, Zhu 2008 - istotną statystycznie (IS) różnicę w wynikach uzyskano na niekorzyść wnioskowanej technologii względem zabiegu chirurgicznego w Chen 2020 [OR=0,30 (95% CI: 0,10; 0,88); p=0,03; I²=0%]. W Chan 2021; Zhang 2022; Bi 2016 wyniki nie osiągnęły IS. W badaniach bez grupy kontrolnej Ibrahim 2016, Lyons 2015, Zhu 2008 mediana wyników badań pierwotnych rocznego przeżycia całkowitego wahała się od 82 do 89%;
- 3-letnie przeżycie całkowite - ocenione w Chan 2021; Chen 2020; Zhang 2022; Bi 2016; Ibrahim 2016; Lyons 2015, Zhu 2008 - IS różnicę w wynikach uzyskano na niekorzyść wnioskowanej technologii w porównaniu z resekcją chirurgiczną w Chen 2020 [OR=0,51 (95% CI: 0,31;0,83); p=0,007, I²=28%] oraz Zhang 2022 [RFA: 48% (95% CI: 45; 51) vs SBRT: 58% (95% CI: 56; 59); p=0,01], natomiast w Chan 2021; Bi 2016 wyniki nie osiągnęły IS. W badaniach bez grupy kontrolnej Ibrahim 2016, Lyons 2015, Zhu 2008 mediana wyników raportowanych w badaniach pierwotnych 3-letniego przeżycia całkowitego wahała się od 38 do 50%;
- 5-letnie przeżycie całkowite - ocenione w Chan 2021; Chen 2020; Zhang 2022; Bi 2016; Ibrahim 2016; Lyons 2015 - IS różnicę w wynikach uzyskano na niekorzyść wnioskowanej technologii w porównaniu z SBRT w Zhang 2022 [RFA: 21% (95% CI: 19; 23) vs SBRT: 39% (95% CI: 37; 40); p=0,01], natomiast dla Chan 2021, Chen 2020 i Bi 2016 wyniki nie osiągnęły IS. W badaniach bez grupy kontrolnej 5-letnie całkowite przeżycie wynosiło odpowiednio: 56% dla pacjentów

z przerzutami z raka okrężnicy, 49,6% z przerzutami z odbytnicy (Ibrahim 2016; badanie pierwotne de Baere 2015), 19,9% (Ibrahim 2016; badanie pierwotne Ferguson 2015) oraz mediana wyników włączonych do przeglądu badań pierwotnych 52% (Lyons 2015);

- mediana przeżycia całkowitego - *ocenione w Chan 2021; Ibrahim 2016; Lyons 2015; Zhu 2008* – w badaniu z grupą kontrolną wykazano krótszą medianę przeżycia u pacjentów w grupie z termoablacją (45,8 miesięcy) vs zabieg chirurgiczny (49,2 miesięcy) (Chan 2021). W badaniach bez grupy kontrolnej mediana przeżycia całkowitego wahała się od 8,6 do 67 miesięcy (Ibrahim 2016, Lyons 2015, Zhu 2008);
- 1-roczone, 3-letnie i 5-letnie przeżycie:
 - specyficzne dla nowotworu - *ocenione w Chan 2021* - wyniki nie uzyskały IS;
 - wolne od choroby - *ocenione w Chan 2021* - IS różnicę na niekorzyść wnioskowanej technologii w porównaniu z zabiegiem chirurgicznym odnotowano w ocenie 1-roczonej przeżycia wolnego od choroby [OR=2,22 (95% CI: 1,14; 4,34); p<0,05], dla pozostałych okresów wynik nie był IS;
 - wolne od progresji lokalnej guza - *ocenione w Ibrahim 2016* - ocena 1-rocza wykazała medianę przeżycia wolnego od progresji lokalnej guza na poziomie 74% (zakres 60,5; 92). Ocena 3-letnia została odnotowana w dwóch badaniach pierwotnych i wyniosła 14,4 oraz 77%, natomiast ocena 5-letnia obejmowała wyniki jednego badania pierwotnego i wyniosła 7%;
- zgon z powodu choroby - *oceniony w Lyons 2015* - mediana wyników raportowanych w badaniach pierwotnych wyniosła 28% (zakres 21; 29);
- 1-rocza, 3-letnia i 5-letnia kontrola lokalna - *ocenione w Zhang 2022, Bi 2016* - wszystkie wyniki osiągnęły IS różnice na korzyść grupy kontrolnej, w której zastosowano SBRT i wynosiły odpowiednio:
 - 1-rocza: RFA: 75% (95% CI: 69; 82) vs SBRT: 98% (95% CI: 97%; 98%); p=0,01 (Zhang 2022) oraz RFA: 77% (95% CI: 70%; 85%) vs SBRT: 97% (95% CI: 96%; 98%); p<0,001 (Bi 2016);
 - 3-letnia: RFA: 67% (95% CI: 58%; 76%) vs SBRT: 92% (95% CI: 91%; 93%); p=0,01 (Zhang 2022) oraz RFA: 55% (95% CI: 47%; 62%) vs SBRT: 88% (95% CI: 86%; 90%); p<0,001 (Bi 2016);
 - 5-letnia: RFA: 41% (95% CI: 30%; 52%) vs SBRT: 92% (95% CI: 91%; 93%); p=0,01 (Zhang 2022) oraz RFA: 42% (95% CI: 30%; 54%) vs SBRT: 86% (95% CI: 85%; 88%); p<0,04 (Bi 2016);
- wznowa miejscowa - *oceniona w Chen 2020, Li 2018 i Zhu 2008* - IS różnice odnotowano na niekorzyść wnioskowanej technologii (wyższe prawdopodobieństwo uzyskania wznowy miejscowej u pacjentów, u których zastosowano termoablację vs SLR) w badaniu Chen 2020 [OR=5,44 (95% CI: 2,83; 10,46); p<0,00001, I²=3%]. Skumulowany odsetek nawrotów z 6 badań został ujęty w przeglądzie Li 2018 i wyniósł 35% [RFA: 0,35 (95% CI: 0,12; 0,59); p<0,01, I²=97%; p<0,01], a mediana wyników badań pierwotnych w przeglądzie Zhu 2008 wyniosła 17,1% (zakres: 6,7; 38%).

Bezpieczeństwo

W badaniach analizowano zróżnicowane punkty końcowe, do najistotniejszych z nich należą:

- powikłania ogółem - *odnotowano w Zhu 2008* - mediana wyników raportowanych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu Zhu 2008 częstości ich występowania wyniosła 35,7% (zakres: 15,5; 55,6);
- powikłania ciężkie ogółem - *odnotowano w Li 2018, Lyons 2015* - odsetek ciężkich powikłań w Li 2018 wyniósł 6% [0,06 (95% CI: 0,03; 0,08); p<0,01; (I²=85%; p<0,01)], a w Lyons 2015, 3% (zakres: 0; 8);

- częstość występowania odmy opłucnowej - *odnotowano w Chen 2020; Chan 2021; Zhang 2022; Bi 2016; Lyons 2015; Zhu 2008* - IS różnice w wynikach zaobserwowano na niekorzyść wnioskowanej technologii (prawdopodobieństwo wystąpienia odmy opłucnowej było ponad 7-krotnie wyższe w grupie RFA w porównaniu do grupy SLR) w Chen 2020, w którym [OR=7,35 (95% CI: 3,25;16,61); p<0,00001; I²=57%]. W pozostałych badaniach odsetek zdarzeń wahał się pomiędzy 13% a 58% (Chan 2021, Zhang 2022, Bi 2016, Lyons 2015 oraz Zhu 2008);
- wyniki dotyczące odmy opłucnowej wymagającej drenu - *odnotowano w Chan 2021, Bi 2016, Zhu 2008* - w badaniu Chan 2021 w grupie termoablacji częstość wynosiła od 5,6 do 12,5% vs 14% w grupie z zabiegiem chirurgicznym. W pozostałych badaniach drenaż odmy opłucnowej dotyczył od 11 do 12,8% pacjentów, u których przeprowadzono zabieg termoablacji (Bi 2016 oraz Zhu 2008);
- ocenę częstości występowania zakażeń - *raportowane w Chan 2021* - w grupie termoablacji dotyczyły od 0 do 1,8% pacjentów (w tym zapalenie płuc), a w grupie z zabiegiem chirurgicznym od 4 do 9%.
- zapalenie płuc - *odnotowano w Chan 2021, Zhu 2008* - w Chan 2021 wyniki raportowano łącznie z innymi infekcjami (RFA: od 0 do 1,8% pacjentów vs zabieg chirurgiczny: od 4 do 9%), a w Zhu 2008 mediana częstości występowania wyniosła 9,5% (zakres 6; 12).

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 175 926 zł (3 x 58 642 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.

Zidentyfikowano dwa badania dotyczące oceny efektywności ekonomicznej zastosowania termoablacji w populacji chorych z nieoperacyjnym NSCLC w stadium I.

- Sher 2011 porównywano zastosowanie termoablacji z radioterapią stereotaktyczną (SBRT) oraz konwencjonalną trójwymiarową konformalną radioterapią (3D-CRT). Ocena opłacalności została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (*ang. cost utility analysis, CUA*). Wyniki dla porównania:

- 3D-CRT vs termoablacja ICUR=52 400 USD/QALY
- SBRT vs 3D-CRT ICUR=6 000 USD/QALY
- SBRT vs termoablacja ICUR=14 100 USD/QALY

Autorzy badania wykazali, że najbardziej opłacalną kosztowo terapią jest radioterapia stereotaktyczna, a drugą termoablacja. W ich ocenie radioterapia stereotaktyczna powinna być podstawową metodą leczenia, a w przypadku chorych, u których występują bardzo małe zmiany można zastosować termoablację.

- Wu 2022 porównywano zastosowanie termoablacji z SBRT. W tym przypadku jako metodę analityczną również wykorzystano CUA. Wykazano, opłacalność kosztową termoablacji, a wartość ICUR w przypadku SBRT przekracza ponad 10-krotnie wartość progu opłacalności (ICUR=1 480 597 USD/QALY).

Ograniczenia

Zidentyfikowano m.in.: następujące ograniczenia:

- ograniczone możliwości przeniesienia przedstawionych wyników na warunki polskie;
- brak informacji dotyczących progu opłacalności i innych kluczowych parametrów odnoszących się do charakterystyki analiz ekonomicznych;
- różna wysokość progu opłacalności między poszczególnymi krajami;
- znaczące różnice wyników między włączonymi badaniami.

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.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach świadczeń gwarantowanych wnioskowanej technologii tj. przezskórnej termoablacji przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu pierwotne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9), wtórnie guzy złośliwe płuca (ICD-10: C78.0).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ);
- horyzont czasowy: 5-letni;
- uwzględnione koszty: koszt wnioskowanej technologii (wg Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej wynosi około 17 308 zł należy mieć na uwadze, że kwota ta jest wielokrotnie niższa od podawanych kosztów terapii w publikowanych analizach farmakoekonomicznych, omówione wyżej) i terapii alternatywnych (radioterapia stereotaktyczna lub leczenie paliatywne);
- liczba świadczeń w ciągu roku: 1,2 zabiegu na pacjenta (prognoza na podstawie opinii ekspertów klinicznych);
- liczebność populacji – 20 (1. rok), 50 (2. rok), 80 (3. rok), 110 (4. rok), 140 (5. rok).

Objęcie finansowaniem przedmiotowego świadczenia wiąże się z dodatkowymi kosztami dla NFZ we wszystkich latach analizy w ramach wariantu podstawowego. Koszty inkrementalne wariantu podstawowego wynoszą odpowiednio od 344 091 zł w 1 roku do 2 408 635 zł w 5 roku.

Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch wariantach: minimalnym i maksymalnym. Podstawę różnic w porównaniu z analizą podstawową stanowiły przyjęte przez Agencję założenia dotyczące liczebności populacji: w wariantcie minimalnym -20% w porównaniu z analizą podstawową oraz w wariantcie maksymalnym +20% w porównaniu z analizą podstawową. Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości w obu wariantach wskazują na dodatkowe koszty płatnika publicznego w przypadku objęcia finansowaniem wnioskowanego świadczenia.

Ograniczenia

Najistotniejsze ograniczenia wpływające na niepewność wnioskowania:

- zmienne uwzględnione w modelu analizy bazują głównie na opiniach eksperckich jako najlepszym dostępnym źródle danych wobec braku: danych historycznych dotyczących finansowania przedmiotowego świadczenia; szczegółowych danych epidemiologicznych, danych kosztowych odnoszących się do oszacowań wartości poszczególnych procedur/ świadczeń,
- mała liczebność populacji docelowej może potencjalnie zwiększać niepewność oszacowań kosztów związanych z finansowaniem ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia,
- wobec zróżnicowanego postępowania terapeutycznego pacjentów z guzem płuc kwalifikujących się do przezskórnej termoablacji przy użyciu RFA lub MWA pod kontrolą tomografii komputerowej, brak możliwości szczegółowego określenia wszystkich możliwych schematów postępowania i określenia kosztów tych terapii w obu scenariuszach,
- brak szczegółowej wyceny wnioskowanego świadczenia w analizowanym wskazaniu.

Stanowisko NFZ w sprawie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Do Prezesa NFZ pismem WS.420.11.2022.PM z 9 grudnia 2022 r. przesłano prośbę o przygotowanie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia. Do momentu zakończenia prac analitycznych i wydania niniejszej rekomendacji nie otrzymano odpowiedzi.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

Wg. opinii ekspertów przezskórna termoablacja przy użyciu RFA lub MWA pod kontrolą tomografii komputerowej, powinna być wykonywana w ośrodkach, w których co najmniej jeden z lekarzy wykonujących zabieg ma udokumentowane doświadczenie: samodzielnego wykonania co najmniej 100 zabiegów pod kontrolą TK; samodzielnego wykonania co najmniej 50 zabiegów pod kontrolą TK w zakresie płuc. W ich ocenie kryteria włączenia do terapii powinny obejmować: pierwotne lub wtórne zmiany nowotworowe płuc; zalecaną maksymalną wielkość guzków poddawanych termoablacji - ok. 3 cm; niewielką liczbę zmian przerzutowych, zalecany zakres to 1-9.

W ocenie Rady Przejrzystości przed podjęciem decyzji o włączeniu ocenianego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego, istnieje konieczność jego wyceny, po wcześniejszym przeprowadzeniu pilotażu w ośrodkach, które spełnią warunki:

- zadeklarują wykonanie min. 20 zabiegów rocznie i potwierdzeniu sukcesu terapeutycznego powyżej 95% w tej populacji,
- potwierdzą dostępność personelu medycznego posiadającego doświadczenie w wykonywaniu tego typu zabiegów pod kontrolą obrazowania oraz dostępność do sprzętu do termoablacji oraz tomografu komputerowego zabiegowego,
- kwalifikacja chorych powinna być ograniczona do pierwotnych lub wtórnych zmian nowotworowych płuc z maksymalną wielkością guzów ok. 3 cm; niewielką liczbą zmian przerzutowych, w szczególności pacjentów, u których brak jest możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego lub którzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne,
- kwalifikacja musi się odbywać w konsylium, w którym bierze udział m.in. onkolog kliniczny, radioterapeuta, torakochirurg i operator wykonujący zabieg.

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

W zakresie przeprowadzenia zabiegu termoablacji u pacjentów z guzem płuca zidentyfikowano 7 wytycznych klinicznych następujących towarzystw naukowych:

- American College of Chest Physicians (ACCP 2013; amerykańskie);

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2010 i NICE 2022; angielskie);
- Cancer Research and Therapeutics (CRT 2018; chińskie);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020; amerykańskie);
- The Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE 2020; europejskie);
- The Society of Interventional Radiology (SIR 2021; amerykańskie).

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że termoablacja przy użyciu RFA lub MWA jest rekomendowaną opcjonalną metodą w leczeniu guzów płuc, zarówno pierwotnych, jak i wtórnych. Przeciwwskazania bezwzględne do przeprowadzenia termoablacji guzów płuc metodą RFA lub MWA obejmują wyłącznie nieuleczalne koagulopatie (CRT 2018). Zalecaną metodą obrazowania podczas ablacji są TK, MRI i PET-CT, a w przypadku guzów położonych blisko lub przylegających do ściany klatki piersiowej USG (CRT 2018). W wytycznych podkreśla się znaczenie wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów kwalifikującego pacjentów do zabiegu (NICE 2010, ACCP 2013, NICE 2022, CRT 2018).

W odnalezionych dokumentach wskazaniami do wykonania termoablacji guzów płuc są:

- pierwotne guzy płuc (NICE 2010, CRT 2018, CIRSE 2020, NICE 2022), w tym zawężenie do niedrobnokomórkowego raka płuca (SIR 2021, NCCN 2020, ACCP 2013), głównie u pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego z wielkością zmiany <3 cm,
- wtórne guzy płuc (NICE 2010, SIR 2021, CIRSE 2020, NICE 2022), w tym z zawężeniem do liczby zmian do ≤3 (≤5 obustronnie zajętych płuc) i maksymalnej średnicy największego guza przerzutów mnogich do ≤3 cm (CRT 2018),
- leczenie paliatywne: jeśli maksymalna średnica guza wynosi >5 cm lub liczba jednostronnych zmian w płucach jest >3 (>5 dla obustronnych płuc) (CRT 2018).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 11 rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania termoablacji u pacjentów z guzem płuc przy użyciu RFA lub MWA. Po jednym z Wielkiej Brytanii (NHS England 2022), Australia (MSAC 2016) oraz dziewięć ze Stanów Zjednoczonych (różne towarzystwa ubezpieczeniowe: PBC 2022a, PBC 2022b, AD 2022, BSC 2022, CCA 2022, NeuWave 2022, PS 2022, Aetna 2022 oraz HCA 2022).

NHS wydał pozytywną rekomendację dla przezskórnej ablacji (RFA i MWA) zmian w drogach oddechowych. Określono koszt jednostkowy na okres 2022/2023 w postaci taryfy łączonej (*day case/elective*), taryfy związanej z określoną grupą JGP oraz taryfy niezwiązanej z określoną grupą JGP.

MSAC wydał rekomendację negatywną ze względu na brak dowodów pochodzących z badań porównawczych potwierdzających korzyści ze stosowania mikrofalowej ablacji tkanek pierwotnego i wtórnego raka płuca.

W Stanach Zjednoczonych nie wydano jednolitego dokumentu o zasięgu krajowym w ramach programu *Medicare* lub *Medicaid* odnoszącego się do rekomendacji refundacyjnych zastosowania termoablacji guzów płuc przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej lub mikrofal. Towarzystwa ubezpieczeniowe w ramach oferowanych planów ubezpieczonych mogą decydować o objęciu refundacją termoablacji guzów płuc. Najczęściej określają warunki, w jakich RFA lub MWA mogą zostać uznane za medycznie konieczne (na podstawie wskazań klinicznych) oraz maksymalne kwoty refundacji w zależności od zastosowanych procedur i poziomów opieki (PBC 2022a, PBC 2022b, AD 2022, BSC 2022, CCA 2022, NeuWave 2022, PS 2022, Aetna 2022 oraz HCA 2022).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z 19 października 2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma DLG.742.91.2021.GK) w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: Przewodna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu pierwotne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9), wtórne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C78.0) jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr Rady Przejrzystości nr 122/2022 z dnia 19 grudnia 2022 roku w sprawie oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Przewodna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu pierwotne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9), wtórne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C78.0) jako świadczenia gwarantowanego.

Z UPOWAŻNIENIA PREZESA

Kamila Malinowska

DYREKTOR BIURA PREZESA

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2022 z dnia 19 grudnia 2022 roku w sprawie oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Przewodna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu pierwotne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9), wtórne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C78.0) jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr WS.420.11.2022 „Przewodna termoablacja przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RFA) lub mikrofal (MWA) pod kontrolą tomografii komputerowej we wskazaniu pierwotne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9), wtórne guzy złośliwe płuca (ICD-10: C78.0)”, data ukończenia 14 grudnia 2022 r.