



Rekomendacja nr 113/2023

z dnia 26 września 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji badania histopatologicznego z oceną immunohistochemiczną: ER, PgR, HER2 oraz Ki67 z materiału biopsji gruboigłowej guza piersi jako świadczenia gwarantowanego na etapie diagnostyki pogłębionej w programie profilaktyki raka piersi

Prezes Agencji rekomenduje kwalifikację badania histopatologicznego z oceną immunohistochemiczną: ER, PgR, HER2 oraz Ki67 z materiału biopsji gruboigłowej guza piersi jako świadczenia gwarantowanego na etapie diagnostyki pogłębionej w programie profilaktyki raka piersi **pod warunkiem** skorelowania zmian z regulacjami wprowadzonymi w ramach Krajowej Sieci Onkologicznej, uwzględnienia aktualnie dostępnych produktów rozliczeniowych, a także uwzględnienia okresu przejściowego w celu zapewnienia ciągłości realizacji świadczeń na terenie całego kraju

Uzasadnienie rekomendacji

Badania immunohistochemiczne stanowią uzupełnienie rutynowej diagnostyki histopatologicznej. Wykonywane są w celu określenia markerów, czyli obecności i odsetka komórek z receptorami dla estrogenów (ER, estrogen receptor), progesteronu (PgR, progesterone receptor) i dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2, human epidermal receptor 2), oraz określenia odsetka komórek nowotworowych będących w cyklu komórkowym na podstawie indeksu Ki67, a co za tym idzie stanowią podstawę określenia kategorii rokowniczej oraz ustalenia najbardziej właściwego postępowania terapeutycznego.

Spodziewanym efektem wprowadzenia przedmiotowego badania na etap pogłębionej diagnostyki programu profilaktyki raka piersi w ramach rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych, będzie zwiększenie dostępności do badań diagnostycznych, co ma skutkować przyspieszeniem ścieżki diagnostycznej pacjenta i decyzji terapeutycznej. Zdaniem eksperta ankietowanego przez Agencję wykonanie pełnego panelu badań w ramach programu profilaktyki raka piersi prowadzić będzie do przyspieszenia zaplanowania odpowiedniego leczenia u pacjentek z rakiem piersi i wdrożenia odpowiedniej terapii.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (EUSOMA, NICE) ocena czynników predykcyjnych w leczeniu chorób nowotworowych stała się działaniem standardowym i jest obecnie częścią prawidłowo przygotowanego rozpoznania patomorfologicznego.

Analiza rozwiązań organizacyjnych dotyczących screeningu i diagnostyki raka piersi w innych krajach (tj. Francji, Wielkiej Brytanii, Niemczech, Szwecji, Australii i Kanadzie) pozwala stwierdzić, że badania statusu hormonalnego oraz HER2, badanie wskaźnika proliferacji Ki67 wykonywane są przed rozpoczęciem leczenia, celem podjęcia decyzji dotyczących zaplanowania terapii. Nie odnaleziono informacji wskazujących, że badania immunohistochemiczne są w tych krajach wykonywane w ramach programów profilaktycznych.

W przeprowadzonej analizie wpływu na budżet oszacowano, że koszty realizacji związane z wnioskowanym badaniem w ramach programu zdrowotnego mogą sięgać ok. 20 mln zł rocznie (scenariusz maksymalny oszacowań kosztów całkowitych).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia „Badanie histopatologiczne z oceną immunohistochemiczną receptora ER, PgR i HER2 oraz Ki67 z materiału biopsji gruboigłowej guza piersi w przypadku potwierdzenia w badaniu histopatologicznym komórek raka piersi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych na etapie diagnostyki pogłębionej w programie profilaktyki raka piersi.

Problem zdrowotny

Rak piersi (ICD10: C50 – Nowotwór złośliwy piersi) stanowi istotny problem zdrowotny. Stanowi 23% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet i jest przyczyną ok. 14% zgonów, będąc przy tym, najczęściej występującym nowotworem złośliwym w tej subpopulacji. Wg danych KRN liczba zgonów z powodu raka piersi wyniosła 6 895 kobiet w 2018 roku, a w przypadku mężczyzn było to 75 zgonów.

Dodatkowo na podstawie danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ i GUS z lat 2015–2021 przeprowadzono analizę liczby nowych przypadków z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 C50 (rak piersi). W analizowanym okresie stwierdzono ogółem 140 026 nowych przypadków z rozpoznaniem ICD-10 C50 (rak piersi) z czego 100 220 osób stanowiły kobiety w wieku 45-74 lat.

Badania profilaktyczne realizowane w programie zdrowotnym polegają na wykryciu choroby we wczesnym stadium, gdy leczenie jest może przynieść najwyższy efekt, a częstość poważnych następstw choroby jest mniejsza. Niezwykle ważna jest również profilaktyka pierwotna, której celem jest zmniejszenie zachorowalności przez ograniczenie lub całkowite zniwelowanie wpływu czynników ryzyka.

Wykrycie raka piersi w jak najwcześniejszym stadium rozwoju znacznie zwiększa odsetek wyleczeń i wpływa na obniżenie o około 25% wskaźnika umieralności. Wczesne wykrycie zmiany nowotworowej umożliwia także zastosowanie oszczędzającego zabiegu chirurgicznego z zachowaniem piersi.

Mając na względzie obecny i prognozowany wzrost zachorowań na choroby nowotworowe należy dążyć do poprawy jakości i bezpieczeństwa prowadzonych programów zdrowotnych.

Alternatywna technologia medyczna

Aktualnie na etapie pogłębionych badań w ramach profilaktyki przeciwnowotworowej osoby, u których stwierdzono komórki raka piersi w badaniu histopatologicznym, kierowane są do dalszej pogłębionej diagnostyki w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) lub leczenia szpitalnego (LSZ).

Dla badań ICH rec. ES, PgR, HER i Ki67 nie ma aktualnie alternatywnych badań diagnostycznych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie ze zleceniem MZ proponowane zmiany dotyczą wprowadzenia badania umożliwiającego wykonanie oceny immunohistochemicznej receptora Er, PgR i HER 2 oraz Ki67 z materiału z biopsji gruczołowej guza piersi w przypadku potwierdzenia w badaniu histopatologicznym komórek raka piersi na etapie pogłębionej diagnostyki programu profilaktyki raka piersi.

Badania immunohistochemiczne stanowią uzupełnienie rutynowej diagnostyki histopatologicznej. Wykonywane są w celu określenia markerów, czyli obecności i odsetka komórek z receptorami dla estrogenów (ER, estrogen receptor), progesteronu (PgR, progesterone receptor) i dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2, human epidermal receptor 2), oraz określenie odsetka komórek nowotworowych będących w cyklu komórkowym na podstawie indeksu Ki67, a co za tym idzie stanowią podstawę określenia kategorii rokowniczej oraz ustalenia najbardziej właściwego postępowania terapeutycznego.

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.

Odstąpiono od wykonania analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Zlecenie dotyczy kwalifikacji świadczenia obejmującego procedury, które aktualnie są już stosowane i finansowane ze środków publicznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz leczenia szpitalnego, nie stanowią zatem innych technologii medycznych względem dostępnych.

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 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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

Ocena immunohistochemiczna receptorów: ER, PgR, HER2 oraz Ki67 z materiału z biopsji gruczołowej guza piersi w przypadku potwierdzenia w badaniu histopatologicznym komórek raka piersi jest obecnie finansowana na poziomie opieki specjalistycznej oraz leczenia szpitalnego.

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 2023 r. poz. 826)

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.

Przyjmując wycenę badania podaną w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) oraz populację oszacowaną przez ekspertów w KŚOZ (20 000-27 000 pacjentów/rok) prognozowane wydatki płatnika publicznego na realizację przedmiotowego badania będą wynosić rocznie:

- w scenariuszu maksymalnym: ~20,25 mln zł;
- w scenariuszu minimalnym: ~15 mln zł.

Biorąc pod uwagę przyjęte przez Agencję założenia dotyczące liczebności populacji docelowej i sposobu rozliczania badania produktem rozliczeniowym Dodatkowy koszt diagnostyki patomorfologicznej w AOS – materiał onkologiczny specjalny (kod: 5.05.00.0000109) szacowane wydatki płatnika publicznego wynikające z realizacji badania immunohistochemicznego w ramach programu profilaktyki raka piersi u kobiet w wieku 45-74 lata będą wynosić:

- w scenariuszu maksymalnym: ~13,5 mln zł w pierwszym roku oraz ~12 mln zł w drugim roku;
- w scenariuszu optymalnym: ~4,7 mln zł w pierwszym roku oraz ~4,2 mln zł w drugim roku.

Oszacowane wydatki płatnika publicznego nie stanowią kosztów inkrementalnych, ponieważ realizacja przedmiotowego świadczenia w ramach programu profilaktyki raka piersi najprawdopodobniej będzie prowadziła do zmniejszenia realizacji badań immunohistochemicznych rec. ER, PgR, HER2 i Ki67 w ramach opieki specjalistycznej lub leczenia szpitalnego.

Ograniczenia

Do najistotniejszych ograniczeń analizy zaliczono następujące kwestie:

- koszty szacowane na podstawie KŚOZ uwzględniają jedynie koszty wynikające badania IHC rec. ER, PgR, HER2 i Ki67 (bez uwzględnienia kosztów biopsji i podstawowego badania histopatologicznego już realizowanego w ramach programu profilaktycznego raka piersi),
- przy oszacowaniu własnym AOTMiT przyjęto, że zgłaszalność do programu przesiewowego raka piersi nie ulegnie zmianie oraz że odsetek pacjentek z nieprawidłowym wynikiem mammografii w najbliższych dwóch latach również nie ulegnie zmianie, a w grupie kobiet 45-74 lata będzie tożsamy jak odsetek grupie kobiet 50-69 lat (obecnie kwalifikujących się do programu zdrowotnego),
- realizacja badań immunohistochemicznych rec. ER, PgR, HER2 i Ki67 w ramach programu zdrowotnego najprawdopodobniej będzie prowadziła do zmniejszenia realizacji tych badań w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) lub w ramach leczenia szpitalnego co nie zostało uwzględnione w szacowaniu skutków finansowych dla ochrony zdrowia.

Opinia NFZ w sprawie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

W opinii Prezesa NFZ szacowane wydatki płatnika publicznego w oparciu o dane uwzględniające koszt biopsji gruboigłowej z badaniem histopatologicznym i oceną IHC receptorów: ER, PgR, HER2 i Ki67 w ramach programu, kształtowałyby się na poziomie ok. 5 mln zł rocznie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

Nie wskazano uwag do opisu świadczenia.

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

Uwzględniono 6 dokumentów dotyczących badań przesiewowych, postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi oraz standardów organizacyjnych i postępowania w patomorfologii (PTOK 2020, NCCN 2020, ESMO 2019, NICE 2018, PTP, EC 2006). W wytycznych wskazano, że:

- po wykonaniu przesiewowego badania mammograficznego, dalsze badania diagnostyczne powinny odpowiadać stopniowi ryzyka rozpoznania raka piersi (3 B, PTOK 2020),

- diagnostyka patomorfologiczna stanowi podstawę rozpoznania raka piersi, pozwala ustalić zaawansowanie nowotworu i ryzyko nawrotu oraz wybrać potencjalnie najbardziej skuteczną metodę leczenia systemowego; diagnostyka patomorfologiczna raka piersi, podobnie jak cała diagnostyka i leczenie, powinna się odbywać w wyspecjalizowanych jednostkach (brak poziomu rekomendacji, PTOK 2020),
- proces diagnostyczny przeprowadzany w klinice leczenia chorób piersi opiera się na potrójnej ocenie (ocena kliniczna, mammografia i/lub badanie ultrasonograficzne, biopsja gruboigłowa i/lub aspiracyjna cienkoigłowa); najlepszą praktyką jest przeprowadzanie tych ocen podczas tej samej wizyty (NICE 2018),
- jeśli planowane jest wstępne leczenie systemowe, należy zawsze wykonać biopsję gruboigłową lub otwartą z określeniem typu histologicznego, stopnia złośliwości, stanu ER, PgR, HER2 i Ki67 (IV, A, PTOK 2020); raport patologiczny powinien uwzględniać typ histologiczny, poziom zaawansowania, oszacowaną immunohistochemię (IHC ang. immunohistochemistry) receptora estrogenu (w przypadku raka inwazyjnego), wynik HER2 i dodatkowo dozwoloną formę markerów proliferacji (np. Ki67 dla inwazyjnego nowotworu) (I A, ESMO 2019),
- biopsja gruboigłowa (konieczna w celu wiarygodnej oceny receptorów ER, PgR oraz HER2) jest jednym z badań wchodzących w skład badań diagnostycznych (PTOK 2020). Również NCCN 2020 wskazują, że status ER należy określić dla wszystkich próbek raka przewodowego in situ (DCIS), a status ER i PR nowotworu należy określić dla wszystkich próbek naciekającego raka piersi,
- minimalne badania immunohistochemiczne wykonywane podczas diagnostyki raka piersi, obejmują następujące 4 obligatoryjne badania: ER/PgR/HER2/Ki-67 (z materiału biopsji gruboigłowej, biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią, biopsji chirurgicznej) (PTP).

Podsumowując, badanie histopatologiczne z oceną immunohistochemiczną receptorów: ER, PgR, HER2 i Ki67 z materiału z biopsji gruboigłowej jest badaniem diagnostycznym patomorfologicznym, wykonywanym podczas etapu diagnostyki raka piersi. Wskazuje się, że najlepszą praktyką jest przeprowadzenie procesu diagnostycznego (ocena kliniczna, mammografia i/lub USG, biopsja) podczas jednej wizyty w ośrodku.

Jednocześnie nie odnaleziono zaleceń dotyczących zasadności umiejscowienia wnioskowanych badań w programie profilaktyki raka piersi, wskazując jedynie na ich umiejscowienie w etapie diagnostyki raka piersi.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 9 września 2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma DLG.748.20.2023.MN), w sprawie kwalifikacji badania histopatologicznego z oceną immunohistochemiczną: ER, PgR, HER2 oraz Ki67 z materiału biopsji gruboigłowej guza piersi jako świadczenia gwarantowanego na etapie diagnostyki pogłębionej w programie profilaktyki raka piersi, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 poz. 2561, z późn. zm), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 112/2023 z dnia 25 września 2023 roku w sprawie kwalifikacji badania histopatologicznego z oceną immunohistochemiczną: ER, PgR, HER2 oraz Ki67 z materiału biopsji gruboigłowej guza piersi jako świadczenia gwarantowanego na etapie diagnostyki pogłębionej w programie profilaktyki raka piersi.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2023 z dnia 25 września 2023 roku w sprawie kwalifikacji badania histopatologicznego z oceną immunohistochemiczną: ER, PgR, HER2 oraz Ki67 z materiału biopsji gruboigłowej guza piersi jako świadczenia gwarantowanego na etapie diagnostyki pogłębionej w programie profilaktyki raka piersi.
2. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr WS.420.14.2023 Badanie histopatologiczne z oceną immunohistochemiczną: ER, PgR, HER2 oraz Ki67 z materiału biopsji gruboigłowej guza piersi w przypadku potwierdzenia w badaniu histopatologicznym komórek raka piersi – ocena zasadności kwalifikacji badania jako świadczenia gwarantowanego na etapie diagnostyki pogłębionej w programie profilaktyki raka piersi z 21 września 2023 r.
3. Opinia Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 września 2023 r., znak pisma NFZ-DSOZ-SPZ.0140.102.2023 2023.296962.CIZM