



Warszawa, dnia 22 listopada 2024 r.

Znak sprawy: BP.422.21.2024.AP

Pan

Jerzy Szafranowicz

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

Szanowny Panie Ministrze,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem znak: DLG.742.3.2024.MGL z dnia 24 lipca 2024 r. wydane na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i dotyczące wydania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego pn. Profilaktyczna mastektomia, uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią w przedmiotowej sprawie.

Metodyka oceny

Ocenie poddano zasadność:

- rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentów z potwierdzonymi patogennymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53 lub PTEN predysponującymi do rozwoju raka piersi;
- uwzględnienia różnych wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi w związku z profilaktyczną mastektomią (dwuetapowo albo bez rekonstrukcji piersi).

Aktualnie zgodnie z lp. 46 załącznika nr 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego świadczenie „Profilaktyczna mastektomia” jest dedykowane wyłącznie świadczeniobiorcom, u których wynik badania genetycznego potwierdził obecność patogennej mutacji genu BRCA1/BRCA2 lub u których występuje obciążający wywiad rodzinny lub potwierdzona obecność choroby proliferacyjnej piersi przebiegającej z atypią komórkową. Ponadto obowiązujący zakres świadczenia wskazuje,

że rekonstrukcja piersi, może być wykonana wyłącznie jednocześnie, tj. podczas jednego zabiegu operacyjnego związanego z profilaktyczną mastektomią lub odjęciem piersi.

Przeanalizowano dostępne rekomendacje i wytyczne kliniczne, doniesienia naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, a także uwzględniono opinie ekspertów klinicznych.

Wykonano wyszukiwanie analiz ekonomicznych. Przeprowadzono również analizę wpływu wnioskowanych zmian na budżet płatnika publicznego.

Opis technologii ocenianej

Profilaktyczna mastektomia/mastektomia redukująca ryzyko (ang. *risk-reducing mastectomy*; RRM) jest najbardziej radykalną formą profilaktyki raka piersi. Wyróżnia się:

- obustronną mastektomię redukującą ryzyko (ang. *bilateral risk-reducing mastectomy*, BRRM);
- kontralateralną mastektomię redukującą ryzyko (ang. *contralateral risk-reducing mastectomy*, CRRM) – usunięcie przeciwnej/kontralateralnej niezajętej nowotworem piersi, u pacjentów z jednostronnym nowotworem piersi.

Rekonstrukcja piersi to zabieg chirurgiczny mający na celu przywrócenie kształtu i objętości piersi po ich usunięciu w wyniku mastektomii. W ramach metod rekonstrukcji piersi wyróżnia się rekonstrukcję za pomocą implantu oraz rekonstrukcję z wykorzystaniem tkanek własnych. Natomiast wśród wariantów rekonstrukcji piersi wymienia się:

- natychmiastową rekonstrukcję piersi (ang. *immediate breast reconstruction*; IBR);
- opóźnioną rekonstrukcję piersi (ang. *delayed breast reconstruction*; DBR);
- brak rekonstrukcji piersi.

Podsumowanie wyników dowodów naukowych

Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentów z potwierdzonymi patogennymi mutacjami genowymi PALB2, CHEK2, TP53 lub PTEN

Ocena kliniczna rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o dodatkowe patogene mutacje oparta była o wyniki 8 retrospektywnych badań pierwotnych, w tym 6 serii przypadków (Garmendia 2024, Boyraz 2024, Sandoval 2022, Grobmyer 2019, Masanam 2022, Siegel 2022), 1 badanie kohortowe (Thompson 2023) oraz 1 badanie kliniczno-kontrolne (Bergstrom 2021). Populację w badaniach stanowili pacjenci po CRRM/BRRM obciążeni patogennymi mutacjami genu TP53, PALB2, CHEK2, PTEN lub ATM. Średni okres obserwacji w badaniach wynosił od 15,4 mies. (Masanam 2022) do <10 lat (Siegel 2022).

Przeprowadzona analiza wykazała, że:

- u pacjentek z mutacją genu TP53, u których przeprowadzono BRRM/CRRM przeżycie całkowite dla mediany okresu obserwacji ok. 6 lat wyniosło (Siegel 2022):
 - o 100% (15/15) – bez historii raka piersi w wywiadzie;
 - o 88,7% (63/71) – z rakiem piersi;
- BRRM/CRRM zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi u pacjentów:
 - o z mutacją genu CHEK2 z/bez nowotworu piersi:
u pacjentek z mutacją genu CHEK2 oraz rakiem piersi, u których wykonano CRRM jak i u pacjentek bez raka piersi z mutacją genu CHEK2, u których wykonano BRRM nie wystąpił żaden przypadek zachorowania na raka piersi w średnim okresie obserwacji wynoszącym odpowiednio: 5,69 lat i 5,75 lat (Garmendia 2024);
 - o z mutacją genu TP53 z/bez nowotworu piersi:
 - u pacjentek z mutacją genu TP53 bez nowotworu piersi, u których przeprowadzono BRRM nie wystąpił żaden przypadek raka piersi w tkance resztkowej zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 32 miesiące (0/3 pacjentów) jak i w medianie okresu obserwacji wynoszącej 6 lat (0/15 pacjentów) (Grobmyer 2019, Siegel 2022);
 - u pacjentek z mutacją genu TP53 z nowotworem piersi, u których nie wykonano CRRM w ciągu roku od momentu diagnozy, kontralateralny nowotwór piersi wystąpił u 49% (25/51) pacjentek w porównaniu z zerową liczbą przypadków kontralateralnego raka piersi (0/71) wśród kobiet, które poddały się zabiegowi CRRM (mediana okresu obserwacji: 6 lat) (Siegel 2022);
 - o z mutacją genu PTEN bez nowotworu piersi:
 - żadna pacjentka (0/2) z mutacją genu PTEN, bez historii raka piersi w wywiadzie nie zachorowała na nowotwór piersi po BRRM w średnim okresie obserwacji wynoszącym 54 mies. (Grobmyer 2019);
 - o z mutacją genu PALB2 z nowotworem piersi:
 - u pacjentów z mutacją genu PALB2 i rakiem piersi (N=5), u których wykonano CRRM (N=3) oraz u których nie wykonano CRRM i zastosowano jedynie obserwację (N=2) nie odnotowano nawrotu raka piersi (średni okres obserwacji: 15,4 mies.) (Masanam 2022).

W badaniach dotyczących BRRM/CRRM, u pacjentów będących nosicielami patogennych mutacji genu PALB2/CHEK2/TP53/ PTEN nie analizowano punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa.

Pozostałe wyniki zostały przedstawiono w Raporcie analitycznym.

Rozszerzenie wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii w zależności od terminu realizacji rekonstrukcji piersi

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania obustronnej lub jednostronnej opóźnionej rekonstrukcji piersi (DBR) w populacji

pacjentek z/bez raka piersi po mastektomii, tj. Barton 2005, Chang 2015, Orr 2019 oraz Kalmar 2024.

Wyniki włączonych badań wykazały:

- brak istotnych statystycznie (IS) różnic w częstości występowania niepowodzenia rekonstrukcji pomiędzy (Kalmar 2024):
 - DBR (1,3%) vs. IBR (1,3%);
 - jednostronną DBR (1,1%) vs. jednostronną IBR (1,2%);
 - obustronną DBR (1,7%) vs. obustronną IBR (1,4%);
- pacjentki po opóźnionej rekonstrukcji w porównaniu do pacjentek po jednoczasowej rekonstrukcji były rzadziej poddawane (bez różnic IS pomiędzy grupami) (Orr 2019):
 - reoperacji (10-14% vs. 12-16%);
 - rehospitalizacji (5-6% vs. 6-7%);
- przeprowadzenie rekonstrukcji piersi w ciągu ≥ 3 dni po BRRM i DBR wiąże się z IS wyższym ryzykiem powikłań w porównaniu z brakiem rekonstrukcji (OR= 3,71 (95% CI: 1,39; 9,90) (Barton 2005);
- nie odnotowano żadnego przypadku zgonu wśród 269 pacjentek poddanych obustronnej DBR (średni okres obserwacji 7,4 lata) (Barton 2005).

Pozostałe wyniki zostały przedstawiono w Raporcie analitycznym.

Podsumowanie wytycznych klinicznych

Odnaleziono 11 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do interwencji profilaktycznych u pacjentów z patogenną mutacją genu TP53, PTEN, PALB2, CHEK2 i ATM oraz rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii (NCCN 2024a, NICE 2023, NCCN 2024b, ESMO 2023, ASCO/ASRO/SSO 2020, PTOK 2020, SEOM 2019, Wright 2017, KCE 2015, AHS 2017, NVPC 2018).

Większość wytycznych u pacjentów z potwierdzonymi patogennymi mutacjami w genach PALB2, TP53 lub PTEN wskazuje na konieczność rozważenia mastektomii redukującej ryzyko (RRM) (NCCN 2024a, NCCN 2024b, NICE 2023, ESMO 2023, KCE 2015).

Wytyczne NCCN 2024b wskazują na brak wystarczających danych naukowych na zalecanie RRM u pacjentek z mutacją genu ATM, natomiast wytyczne SEOM 2019 wskazują, że można rozważyć przeprowadzenie RRM u kobiet bez raka piersi. W przypadku pacjentów z mutacją w genie CHEK2 CRRM można rozważyć u kobiet z wczesnym stadium raka piersi (Wright 2017, KCE 2015).

W dokumentach NVPC 2018 oraz AHS 2017 zaznaczono, że opóźniona rekonstrukcja może wiązać się z większym ryzykiem powikłań pooperacyjnych w porównaniu do rekonstrukcji jednoczasowej. Ponadto wskazano, że można ją rozważyć po zakończeniu terapii uzupełniającej, jeżeli rekonstrukcja jednoczasowa nie jest możliwa.

Opinie ekspertów klinicznych

Ankietowani eksperci kliniczni wskazali na zasadność wprowadzenia nowych wariantów realizacji profilaktycznej mastektomii tj.: bez wykonania procedury rekonstrukcji piersi lub z procedurą rekonstrukcji piersi wykonaną w późniejszym terminie (zabieg jednostronny lub obustronny) oraz rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii o pacjentki z patogennymi mutacjami genowymi PALB2, PTEN, TP53 niezależnie od wywiadu rodzinnego oraz patogenną mutacją genu CHEK2 z dodatkowym kryterium występowania przynajmniej jednego zachorowania na raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia. Podkreślono, że u pacjentek po zabiegu profilaktycznym będzie możliwe zmniejszenie częstości kontrolnych badań obrazowych lub nawet całkowita rezygnacja z nich. Wskazano także na znaczne prawdopodobieństwo uniknięcia kosztownego leczenia onkologicznego.

Przegląd analiz ekonomicznych

Odnaleziono 3 analizy ekonomiczne (Wei 2024, Manhanda 2018, Li 2017) dotyczące zastosowania profilaktycznej mastektomii u nosicieli patogennych mutacji genu PALB2, CHEK2, TP53, PTEN.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających procedurę profilaktycznej mastektomii lub usunięcie piersi z wykonaną w późniejszym terminie rekonstrukcją piersi (zabieg jednostronny lub obustronny). Niemniej uwzględniono wyniki retrospektywnej analizy kosztów zabiegów chirurgicznych redukujących ryzyko raka piersi i/lub raka jajnika przeprowadzanych z lub bez rekonstrukcji piersi, w tym rekonstrukcji jednoczesowej lub odroczonej (Schrauder 2019).

Ocena opłacalności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii

Wyniki analizy Wei 2024 wskazują, że zabieg RRM jest opcją efektywną kosztowo w porównaniu do wzmożonego nadzoru i chemoprewencji w przypadku nosicielek mutacji zarówno BRCA1, BRCA2 jak i PALB2, przy czym zabieg ten u nosicielek mutacji w genie PALB2 jest mniej opłacalny w porównaniu do zabiegu wykonywanego u pacjentek z mutacją w genach BRCA1 lub BRCA2.

Analiza Manhanda 2018 wykazała, że najbardziej efektywną kosztowo strategią oceny ryzyka wystąpienia raka piersi i/lub jajnika jest strategia oparta na ocenie genetycznej panelu 6-genowego (BRCA1/BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2) w populacji ogólnej, przy czym strategia oparta na ocenie występowania mutacji w 6 genach u pacjentek spełniających kryteria kliniczne jest opcją bardziej opłacalną w porównaniu do oceny u pacjentek spełniających kryteria kliniczne genów BRCA1/2.

Zgodnie z publikacją Li 2017 zastosowanie panelu 7-genowego (ang. *next-generation sequencing*, NGS) u pacjentek z wysokim ryzykiem wystąpienia dziedzicznego raka piersi wraz z chirurgicznymi procedurami redukującymi ryzyko nowotworu, zgodnie z wytycznymi NCCN, jest efektywne kosztowo w porównaniu do strategii opartej na ocenie występowania patogennych wariantów tylko w genach BRCA1/2.

Ocena opłacalności opóźnionej rekonstrukcji piersi

Przedstawione w publikacji Schrauder 2019 wyniki wskazują, że raportowane w warunkach niemieckich koszty profilaktycznej mastektomii z opóźnioną rekonstrukcją były wyższe w porównaniu do rekonstrukcji jednoczasowej, zarówno w przypadku rekonstrukcji z zastosowaniem implantu, jak i w przypadku rekonstrukcji piersi płatem DIEP (ang. *Deep Inferior Epigastric Perforator*).

Niemniej należy podkreślić, że włączone analizy zostały przeprowadzone w warunkach innych niż polskie, przy zastosowaniu różnych progów opłacalności, tym samym wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.

Liczebność populacji

Według danych NFZ w latach 2020-2023 liczba unikalnych pacjentek z rozpoznaniem głównym Z40.0 *Profilaktyczne zabiegi chirurgiczne z powodu czynników ryzyka związanych z nowotworami złośliwymi*, u których rozliczono świadczenia w ramach grup JGP J01G *Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej* oraz J01H *Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera* wynosiła 1 501, w tym:

- 10 pacjentkom udzielono świadczenia w ramach grupy JGP J01G *Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej* (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009052);
- 1 492 pacjentkom udzielono świadczenia w ramach grupy JGP J01H *Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera* (kod produktu jednostkowego: 5.51.01.0009053).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Założenia analizy wpływu na budżet:

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- 3-letni horyzont czasowy;
- uwzględnione scenariusze:
 - istniejący, w którym zapisy rozporządzenia MZ nie ulegają zmianie;
 - nowy, w którym rozszerzone zostają kryteria kwalifikacji oraz uwzględnia się różne warianty realizacji świadczenia;
- liczebność populacji¹:
 - scenariusz istniejący:
 - I rok: 573 (min. 458; max. 687);
 - II rok: 608 (min. 486; max. 730);
 - III rok: 642 (min. 513; max. 770);
 - scenariusz prognozowany:
 - I rok: 878 (min. 702; max. 1 051);

¹ Oszacowano na podstawie danych sprawozdawczych NFZ z wykorzystaniem modelu regresji liniowej;

- II rok: 913 (min. 729; max. 1 094);
- III rok: 947 (min. 757; max. 1 134);
- liczba hospitalizacji²:
 - scenariusz istniejący:
 - I rok: 598 (min. 478; max. 717);
 - II rok: 637 (min. 510; max. 764);
 - III rok: 676 (min. 541; max. 811);
 - scenariusz prognozowany:
 - I rok: 910 (min. 726; max. 1 092);
 - II rok: 949 (min. 760; max. 1 140);
 - III rok: 988 (min. 790; max. 1 189);
- wartość świadczeń przyjęto na podstawie wartości punktowych hospitalizacji dla określonych grup JGP pomnożonych przez średnią cenę jednostki rozliczeniowej (punktu rozliczeniowego) w grupach JGP J01G oraz J01H dla zabiegów profilaktycznych³. W przypadku zabiegów obustronnych zastosowano współczynnik korygujący 1,54⁴.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ w postaci kosztu inkrementalnego wariantu podstawowego wskazują na wzrost wydatków o:

- ok. 6,62 mln zł w I roku;
- ok. 6,59 mln zł w II roku;
- ok. 6,59 mln zł w III roku.

Analiza wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Oszacowania uwzględniają wyłącznie koszty wynikające z realizacji procedur profilaktycznej mastektomii i rekonstrukcji piersi. Ponadto założenia dotyczące odsetków częstości realizacji poszczególnych wariantów świadczenia (tj. profilaktyczna mastektomia wraz z jednoczasową rekonstrukcją piersi / bez rekonstrukcji piersi / z rekonstrukcją w późniejszym terminie) zostały dokonane na podstawie opinii ekspertów klinicznych wobec braku szczegółowych danych dotyczących preferencji pacjentek w tym zakresie. Ponadto analiza nie uwzględnia zmian ceny punktu rozliczeniowego – wartość ta w najbliższych latach może wzrosnąć, co spowoduje proporcjonalny wzrost poniesionych kosztów przez płatnika publicznego (NFZ). Pozostałe ograniczenia zostały przedstawiono w Raporcie analitycznym.

Podsumowanie

Prezes Agencji, mając na względzie opinię Rady Przejrzystości, wytyczne postępowania klinicznego oraz dowody naukowe uznaje za zasadne wprowadzenie proponowanych zmian warunków realizacji świadczenia gwarantowanego z zakresu

² Oszacowano na podstawie danych sprawozdawczych NFZ z wykorzystaniem modelu regresji liniowej;

³ Oszacowanie na podstawie danych sprawozdawczych NFZ.

⁴ Zgodnie z Zarządzeniem nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.).

leczenia szpitalnego pn. Profilaktyczna mastektomia tj. rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do świadczenia o świadczeniobiorców z potwierdzonymi patogennymi mutacjami genowymi PALB2, TP53 oraz PTEN niezależnie od wywiadu rodzinnego oraz z patogenną mutacją CHEK2 przy współistnieniu przynajmniej jednego przypadku raka piersi wśród krewnych I lub II stopnia oraz wprowadzenie nowych wariantów świadczenia odnoszących się do czasu wykonania rekonstrukcji piersi (rekonstrukcja jednoczasowa, rekonstrukcja opóźniona, bez rekonstrukcji).

W załączeniu przekazuję raport analityczny wraz z opinią Rady Przejrzystości. Jednocześnie informuję, że w przekazanych dokumentach zakreślone i zabezpieczone zostały informacje podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Z wyrazami szacunku

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany

elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Raport analityczny nr WS.420.14.2024. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do profilaktycznej mastektomii oraz uwzględnienie różnych wariantów realizacji świadczenia w zależności od terminu wykonania rekonstrukcji piersi. Ocena zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego. Data ukończenia: 23.10.2024 r.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 172/2024 z dnia 28 października 2024 roku w sprawie zasadności zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego pod nazwą „Profilaktyczna mastektomia”.