

## **Rekomendacja nr 18/2018**

**z dnia 9 lutego 2018 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej  
„Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów redukujące ryzyko  
raka jajników i jajowodów u nosicielek patogennych mutacji  
w genach BRCA 1/2” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu  
leczenia szpitalnego.**

**Prezes Agencji rekomenduje** zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów redukujące ryzyko raka jajników i jajowodów u nosicielek patogennych mutacji w genach BRCA 1/2” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji uważa za zasadne zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że u pacjentek z mutacją w genach BRCA1/2 zastosowanie usunięcia jajników i jajowodów jest skuteczną metodą redukcji ryzyka wystąpienia nowotworu jajników. Wytyczne kliniczne również zalecają tą metodę jako profilaktykę nowotworową.

Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że w odnalezionych dowodach naukowych nie oceniano bezpieczeństwa zastosowanego postępowania chirurgicznego. Brakuje także danych na temat długofalowych efektów takiego postępowania oraz informacji o jakości życia pacjentek.

Wnioskowane świadczenie skierowane jest do pacjentek, które są nosicielkami patogennych mutacji w genach BRCA1/2. W wytycznych klinicznych wskazuje się natomiast, że przed podjęciem decyzji o zabiegu chirurgicznym konieczne jest przeanalizowanie takich aspektów jak: plany prokreacyjne pacjentki, wiek pacjentki, typ występującej mutacji, preferencje pacjentki oraz wywiad rodzinny. Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, w którym wskazano, że w proces podejmowania decyzji o kwalifikacji do ocenianego świadczenia powinien być zaangażowany zespół multidyscyplinarny, składający się ze specjalistów z dziedziny genetyki, psychologii, onkologii (i/lub ginekologii

onkologicznej). W ocenie Prezesa Agencji zasadne jest uwzględnienie wyżej wskazanych aspektów w ramach opisu przedmiotowego świadczenia.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów redukujące ryzyko raka jajników i jajowodów u nosicielek patogennych mutacji w genach BRCA 1/2” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu i leczenia szpitalnego.

### **Problem zdrowotny**

Rak jajnika jest nieprawidłowym i nieustającym wzrostem komórek nowotworowych wywodzących się z komórek jajnika. Jest szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet, a jednocześnie powodującym największą liczbę zgonów spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych, zarówno w Polsce, jak i na świecie. Wśród wielu czynników zwiększających ryzyko zachorowania, największe znaczenie ma predyspozycja dziedziczna, która dotyczy 10% przypadków. Ponad 90% dziedzicznych raków jajnika powstaje na skutek mutacji w genach BRCA1 i BRCA2.

Szacuje się, że w Polsce rocznie nowotwory jajnika rozpoznaje się u około 3 600 kobiet. W 90% (3 150) to nowotwory, wśród których mutacje genów BRCA 1/2 występują w zakresie od 13,5 do 20%. W wartościach bezwzględnych jest to od 410 do 630 chorych rocznie.

Stopień zaawansowania jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym, w celu oceny klinicznego stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych jajnika wykorzystuje się klasyfikację opracowaną przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Ginekologii i Położnictwa (ang. International Federation of Gynecologists and Obstetricians, FIGO).

Pomimo wprowadzenia nowych leków i metod leczenia, wyleczalność nowotworów złośliwych jajników nadal jest niezadowalająca, a szansę na przeżycie 5 lat od rozpoznania choroby ma zaledwie co trzecia chorująca kobieta (odsetek pięcioletnich przeżyć u chorych na raka jajnika wynosi około 30-40%). W większości państw europejskich współczynnik wyleczalności raka jajnika jest podobny i bardzo niski.

Gen BRCA1 znajduje się na chromosomie 17q12-21, a BRCA2 na chromosomie 13q12-13. Znalezione ponad 1 200 mutacji w genie BRCA1 i ponad 1 300 w genie BRCA2. BRCA1 i BRCA2 są genami-supresorami nowotworów, kodującymi białka biorące udział w naprawie DNA. Mutacje BRCA1/2 dziedziczą się w sposób autosomalny dominujący.

Szacuje się, że w populacji ogólnej około 1 na 300 do 1 na 800 osób jest nosicielem mutacji w genie BRCA1 lub BRCA2. W pewnych populacjach, które rozwinęły się z nielicznych grup początkowych, swoista mutacja w genie BRCA1 lub BRCA2 może występować częściej.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Obecnie u nosicielek mutacji BRCA1/2 stosuje się zintensyfikowany nadzór poprzez powtarzanie oznaczenia markera CA125 co 4 miesiące z poszerzeniem diagnostyki za pomocą ultrasonografii i ewentualną weryfikację chirurgiczną, jednakże działania te należy zaliczyć do diagnostyki, nie zaś profilaktyki nowotworów.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na brak lub ograniczoną wartość badań przesiewowych, które mogłyby skutecznie wykrywać raka jajnika we wczesnej fazie rozwoju. W wytycznych jako procedurę zmniejszającą ryzyko wystąpienia raka jajnika/jajowodu wskazuje się adnektomię, podkreślając, iż jest to najbardziej skuteczne narzędzie redukujące ryzyko raka jajnika.

Biorąc pod uwagę Kartę Problemu Zdrowotnego, odnalezione wytyczne kliniczne oraz stanowiska ekspertów klinicznych, za komparator dla wnioskowanej technologii uznano zintensyfikowany

skrining raka jajnika, w tym badanie markera CA125, ultrasonografia transwaginalna, weryfikacja chirurgiczna.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Wnioskowane świadczenie obejmuje usunięcie obu jajników i jajowodów w trakcie jednego zabiegu u osoby będącej nosicielem mutacji BRCA 1/2 (preferowane: ICD-9: 65.62 Laparoskopowe usunięcie obu jajników i jajowodów w trakcie jednego zabiegu lub przy przeciwwskazaniach do zabiegu laparoskopowego metodą otwartą ICD-9: 65.61 Równoczesne usunięcie obu jajników i jajowodów).

Kryteria kwalifikacji do zabiegu obejmują:

- rozpoznanie patogenicznej mutacji konstytucyjnej w genach BRCA1/BRCA2 (wynik badania genetycznego stwierdzającego obecność mutacji patogenicznej BRCA1/BRCA2 potwierdzony w badaniu materiału biologicznego z drugiego niezależnego pobrania);
- wynik badania NMR piersi (nie później niż 12 miesięcy);
- oznaczenie antygenu CA125 (nie później niż 6 miesięcy).

Warunki realizacji świadczenia obejmują:

- Wymagania formalne: oddział szpitalny o profilu: ginekologia onkologiczna, pracownia histopatologii.
- Personel: dwóch lekarzy specjalistów w dziedzinie patomorfologii; dwóch lekarzy specjalistów w dziedzinie ginekologii onkologicznej, którzy przeprowadzili przynajmniej 50 samodzielnych procesów leczniczych każdy z zakresu ginekologii onkologicznej w przeciągu ostatnich 24 miesięcy lub jeden lekarz specjalista w dziedzinie chirurgii onkologicznej oraz lekarz specjalista w dziedzinie ginekologii onkologicznej, którzy przeprowadzili przynajmniej 50 samodzielnych procesów leczniczych każdy z zakresu ginekologii onkologicznej w przeciągu ostatnich 24 miesięcy.
- Pozostałe wymagania: zapewnienie konsultacji genetycznej; zapewnienie konsultacji ginekologa onkologa lub onkologa klinicznego lub chirurga onkologa; świadoma zgoda świadczeniobiorcy na prowadzenie zabiegu w zakresie profilaktycznej chirurgii; możliwość wykonania badania histopatologicznego jajników i jajowodów (wg protokołu dla nosicielek mutacji BRCA1/2).

W Karcie problemu Zdrowotnego wskazano, że nie przewiduje się określenia w sposób kwotowy lub procentowy poziomu finansowania ww. świadczenia – przyjmuje się, że będzie finansowane ze środków publicznych w całości.

### **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.*

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono:

- 2 przeglądy systematyczne:
  - Ludwig 2016. Do przeglądu włączono 6 badań, w których pacjentki miały stwierdzone nosicielstwo mutacji w genach BRCA oraz zostały zakwalifikowane do zabiegu chirurgicznego (mastektomii lub usunięcia jajników i jajowodów), w celu profilaktyki wystąpienia nowotworu. Liczba pacjentów wynosiła 4 504 osób w grupie obserwacji oraz 5 484 osób w grupie profilaktycznego usunięcia jajników i jajowodów. Średnia okresu obserwacji wyniosła: dla gr. po profilaktycznym zabiegu usunięcia jajników i jajowodów od 2,0 do 8,2 lat; dla gr. pozostającej pod obserwacją od 2,1 do 6,8 lat Jakość: 5/11 pkt w skali AMSTAR.
  - Rebbeck 2009. Do przeglądu włączono 10 badań dotyczących nosicielek mutacji genu BRCA 1/2. Liczba pacjentów wynosiła 6 804 osób w grupie obserwacji oraz 2 366 osób w grupie profilaktycznego usunięcia jajników i jajowodów. W badaniach włączonych do przeglądu Rebbeck 2009 okres obserwacji był podawany jako: liczba pacjento-lat (2 badania) lub średnia (5 badań), liczba pacjento-lat i średnia (1 badanie). W przypadku 2 badań nie ma informacji na temat długości okresu obserwacji.
  - Średnia okresu obserwacji wyniosła od 2 do 16,5 lat (dane z 6 badań). Okres obserwacji przeliczony na pacjento-lata wyniósł od 5546 do 65675 pacjento-lat (dane z 3 badań). Jakość przeglądu: 5/11 pkt w skali AMSTAR.
- jedno badanie pierwotne, nierandomizowane Ingham 2013. W ramach badania przeprowadzono profilaktyczne operacje chirurgiczne zmniejszające ryzyko choroby (ang. risk-reducing surgery, RRS): profilaktyczne obustronne usunięcie jajników i jajowodów (ang. risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy, RRBSO) i/lub profilaktyczną obustronną mastektomię (ang. bilateral risk-reducing mastectomy, BRRM) u nosicielek patogennych mutacji genu BRCA ½. Do badania włączono 691 osób, mediana czasu obserwacji wynosiła 13,3 lat. Badanie oceniono na 6/8 punktów wg kwestionariusza NOS

### Skuteczność

#### Wyniki przeglądu Ludwig 2016

##### Redukcja ryzyka wystąpienia nowotworu

Wyniki z 6 badań porównujących przeprowadzenie profilaktycznego zabiegu usunięcia jajników i jajowodów względem obserwacji, u pacjentek będących nosicielkami mutacji w genie BRCA, wskazują na redukcję ryzyka wystąpienia raka jajnika na poziomie 72-88%. Wyniki z 6 badań, wskazują, że w kohorcie 4 504 osób z mutacją genu BRCA pozostających pod obserwacją, u 233 pacjentów (5,2%) zaobserwowano rozwinięcie się raka jajnika w okresie obserwacji mieszczącym się w zakresie 2,1-6,8 lat. W kohorcie 5 484 osób z mutacją genu BRCA po profilaktycznym usunięciu jajników i jajowodów, okres obserwacji mieścił się w zakresie od 2,0 do 8,2 lat. W tym czasie 47 kobiet (0,97%) rozwinęło pierwotnego raka otrzewnej. Tylko w jednym badaniu przedstawiono wyniki z podziałem na rodzaj mutacji w genach BRCA.

W kohorcie 792 kobiet, przeprowadzenie profilaktycznego zabiegu usunięcia jajników i jajowodów wiązało się z 85% redukcją ryzyka wystąpienia raka jajnika u nosicielek mutacji genu BRCA 1 (HR (ang. hazard ratio, iloraz hazardów) =0,15 [95%CI: 0,03; 0,41])). Przez wzgląd na brak danych nie można było przeprowadzić tego typu kalkulacji dla nosicielek mutacji genu BRCA 2.

##### Śmiertelność

Wpływ zabiegu profilaktycznego usunięcia jajników i jajowodów na śmiertelność wśród nosicielek mutacji genu BRCA oceniany był w 2 badaniach.

Jedno prospektywne badanie wielośrodkowe, przeprowadzone wśród 5 783 nosicielek mutacji w genie BRCA, wykazało 69% redukcję w ogólnej śmiertelności wśród osób, które przeszły zabieg profilaktycznego usunięcia jajników i jajowodów. Rodzaj mutacji nie miał wpływu na osiągnięty wynik. W grupie osób z mutacją w genie BRCA 1, HR = 0,30, natomiast w grupie osób z mutacją w genie BRCA 2, HR = 0,33.

Podobne wnioskowanie płynie z drugiego badania oceniającego śmiertelność, prospektywnego, wielośrodkowego badania kohorty 2 617 nosicielek mutacji w genie BRCA. W badaniu tym wykazano redukcję zarówno śmiertelności związanej z rakiem jajnika (HR=0,40), jak i śmiertelności ogólnej (HR=0,21), po zabiegu profilaktycznego usunięcia jajników i jajowodów. Wynik ten był istotny dla osób z mutacją w genie BRCA 1, natomiast podobna kalkulacja nie była możliwa dla nosicielek mutacji w genie BRCA 2 przez wzgląd na zbyt małą liczbę zdarzeń.

#### Wnioski autorów przeglądu

Dane przedstawione w przeglądzie wskazują na zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka jajnika u zdrowych nosicielek mutacji w genach BRCA po przeprowadzeniu profilaktycznego zabiegu usunięcia jajników i jajowodów. Poprawa śmiertelności ogólnej oraz związanej z rakiem jajnika wśród osób po profilaktycznym usunięciu jajników i jajowodów, jest oparta na danych o umiarkowanej jakości. Autorzy publikacji wskazują, że potrzebne są dalsze badania z dłuższymi okresami obserwacji pozwalające na przeprowadzenie metaanalizy dla redukcji ryzyka wystąpienia nowotworu oraz śmiertelności. Wskazują również, że obszarami zainteresowań badaczy powinny być również takie kwestie jak jakość życia pacjentów po profilaktycznym usunięciu jajników i jajowodów, czy też powody dla których nosicielki mutacji w genach BRCA podejmują decyzję o zabiegu profilaktycznym.

#### Wyniki przeglądu Rebbeck 2009

##### Ryzyko wystąpienia nowotworu ginekologicznego

W 6 badaniach oceniano ryzyko wystąpienia nowotworu ginekologicznego u nosicielek mutacji w genie BRCA 1/2, w grupie osób po profilaktycznym usunięciu jajników i jajowodów, w porównaniu do nosicielek mutacji w genie BRCA 1/2, które nie przeszły tego zabiegu. Dane z 3 badań (2 840 uczestniczek) wskazują na 79% redukcję ryzyka wystąpienia tego typu nowotworu u pacjentek po zabiegu chirurgicznym (HR=0,21 [95%CI: 0,12; 0,39]).

Tylko w przypadku jednego badania oceniano ryzyko wystąpienia nowotworu ginekologicznego z podziałem wyników na nosicielki mutacji BRCA 1 oraz BRCA 2. Nosicielki mutacji BRCA 1, które przeszły profilaktyczny zabieg usunięcia jajników i jajowodów, mają 85% mniejsze ryzyko wystąpienia nowotworu ginekologicznego w porównaniu do nosicielek mutacji BRCA 1, które nie przeszły zabiegu profilaktycznego (HR=0,15 [95%CI: 0,04; 0,56]).

Żadne badanie nie oceniało redukcji ryzyka wystąpienia nowotworu ginekologicznego związanej z przeprowadzeniem zabiegu usunięcia jajników i jajowodów u pacjentek z mutacją genu BRCA 2.

##### Ryzyko wystąpienia nowotworu piersi

W 8 badaniach oceniano ryzyko wystąpienia nowotworu piersi u nosicielek mutacji w genie BRCA 1/2, w grupie osób po profilaktycznym usunięciu jajników i jajowodów, w porównaniu do nosicielek mutacji w genie BRCA 1/2, które nie przeszły tego zabiegu. Dane z 3 badań (5 703 uczestniczek) wskazują na 51% redukcję ryzyka wystąpienia nowotworu piersi u nosicielek mutacji w genie BRCA 1/2, które przeszły zabieg profilaktycznego usunięcia jajników i jajowodów, w porównaniu do grupy, która nie miała tego zabiegu (HR=0,49 [95%CI: 0,37; 0,65]).

Cztery badania oceniały redukcję ryzyka wystąpienia nowotworu piersi u nosicielek mutacji w genie BRCA 1 związaną z profilaktycznym zabiegiem usunięcia jajników i jajowodów, oraz wskazały na 53% redukcję ryzyka w tej grupie pacjentek w porównaniu do osób, u których nie wykonano profilaktycznego zabiegu chirurgicznego (HR=0,47 [95%CI: 0,35; 0,64]).

Trzy badania oceniały redukcję ryzyka wystąpienia nowotworu piersi u nosicielek mutacji w genie BRCA 2 związaną z profilaktycznym zabiegiem usunięcia jajników i jajowodów, oraz wskazały na 53% redukcję ryzyka w tej grupie pacjentek w porównaniu do osób, u których nie wykonano profilaktycznego zabiegu chirurgicznego (HR=0,47 [95%CI: 0,26; 0,84]).

#### Wnioski autorów przeglądu

Przedstawione oszacowanie ryzyka wskazuje na to, że nosicielki mutacji w genie BRCA 1/2, które przeszły zabieg profilaktycznego usunięcia jajników i jajowodów, mają zmniejszone ryzyko wystąpienia zarówno raka jajnika, jak i piersi. Nie mniej jednak należy pamiętać, że ryzyko zachorowania na raka istnieje również po zabiegu, dlatego należy łączyć różne strategie redukcji ryzyka oraz badań przesiewowych w celu maksymalizacji redukcji występowania nowotworów oraz śmiertelności w populacji wysokiego ryzyka.

#### Wyniki badania Ingham 2013

Zarówno wśród pacjentek z mutacją BRCA 1 i mutacją BRCA 2, u których zastosowano profilaktyczne usunięcie jajników (wyłącznie lub w połączeniu z profilaktyczną mastektomią) odnotowano mniej nowotworów piersi i nowotworów jajników, a także związanych z nimi zgonów w porównaniu do grupy pacjentek, u których nie przeprowadzono żadnej profilaktycznej operacji chirurgicznej zmniejszającej ryzyko choroby (w grupie BRCA 1: 98 vs. 219 przypadków, w grupie BRCA2: 78 vs. 238 przypadków)

Stwierdzono 8 zgonów z powodu raka jajnika wśród pacjentek, u których nie zastosowano RRS i prowadzono intensywny skrining w kierunku raka jajnika.

Wśród pacjentek, u których przeprowadzono profilaktyczne usunięcie jajników lub profilaktyczne usunięcie jajników w połączeniu z profilaktyczną mastektomią (łącznie 176 osób) odnotowano 5 zgonów, natomiast w grupie pacjentek, u których stosowano intensywny skrining (457 osób) odnotowano 71 zgonów.

Zarówno 10. jak i 20. letnie przeżycie stwierdzono u większego odsetka pacjentek z BRCA1/2, u których zastosowano BRRSO lub BRRSO w połączeniu z BRRM (98% w odniesieniu do 10. letniego przeżycia oraz dla 20. letniego przeżycia) w porównaniu do pacjentek, u których prowadzono tylko intensywny skrining (odpowiednio 84% i 76%).

Stwierdzono, iż zastosowanie jakiegokolwiek profilaktycznej operacji redukującej ryzyko choroby, w tym RRRSO oraz BRRSO w połączeniu z BRRM) istotnie statystycznie zwiększa przeżywalność pacjentów (HR 0,21; 95% CI: 0,09-0,49).

#### *Ograniczenia analizy klinicznej*

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- odnalezione dowody naukowe odnosiły się jedynie do oceny redukcji ryzyka występowania nowotworu jajnika oraz śmiertelności z jego powodu. W badaniach nie oceniano natomiast bezpieczeństwa zastosowanego postępowania, w tym powikłań pooperacyjnych. Nie oceniano również jakości życia.
- Badania nie dostarczają informacji na temat długofalowych skutków przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych.
- Odnalezione przeglądy systematyczne charakteryzowały się niską jakością 5 punktów w skali AMSTAR.
- Wynik dot. ryzyka wystąpienia nowotworu ginekologicznego (HR=0,15 [95%CI: 0,04; 0,56]) uwzględniony w przeglądzie Rebbeck 2009, pochodził z badania, które został uwzględnione również w publikacji Ludwig 2016

## **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 134 514 zł. (3 x 44 838 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.*

W niniejszej rekomendacji odstąpiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej z uwagi na niską jakość dostępnych dowodów naukowych oraz fakt, iż wymagałaby ona przyjęcia szeregu założeń dotyczących ewentualnych efektów klinicznych ocenianej technologii w dłuższym horyzoncie czasowym. W opinii Agencji, na chwilę obecną, dostępnych jest zbyt mało danych klinicznych, aby móc przeprowadzić wiarygodne oszacowania w ramach analizy ekonomicznej.

### **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 2016 r., poz. 1536);**

*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.

Aktualnie oceniane świadczenie we wnioskowanym wskazaniu nie jest finansowane ze środków publicznych. Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego, aktualnie w Polsce adneksctomię redukującą (usunięcie jajników i jajowodów) wykonuje się w ograniczonym zakresie w przypadku występowania innych przesłanek umożliwiających rozliczenie tej procedury w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Najczęściej taką przesłanką jest wystąpienie u nosicielki mutacji raka piersi, co pozwala zakwalifikować taki zabieg do kastracji chirurgicznej.

Ze środków publicznych finansowane są:

- równoczesne usunięcie obu jajników i jajowodów (kod ICD-9: 65.61),
- laparoskopowe usunięcie obu jajników i jajowodów w trakcie jednego zabiegu (kod ICD-9: 65.62).

Zdrowe nosicielki mutacji BRCA1/2 nie mają możliwości przeprowadzenia zabiegu adneksctomii ze środków publicznych.

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w Karcie Problemu Zdrowotnego rocznie do omawianego świadczenia kwalifikować się będzie od 410 do 630 osób.

Według danych przekazanych przez NFZ, aktualnie, od 1 października 2017 r., wartość punktowa hospitalizacji w ramach JGP (kod ICD-9: M13 duże zabiegi górnej części układu rozrodczego) wynosi 3 677 zł, a wartość rozliczenia hospitalizacji planowej wynosi 3 383 zł. W związku z powyższym, w opinii NFZ, wpływ na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wzrośnie do 2,3 mln rocznie.

Zgodnie z danymi NFZ, w 2016 r. grupą M13 - duże zabiegi górnej części układu rozrodczego rozliczono w Polsce 48 419 hospitalizacji, a w roku 2017 (od stycznia do września) 35 836 hospitalizacji.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do sposobu realizacji świadczenia**

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, w ramach opisu świadczenia zasadne jest uwzględnienie w kryteriach kwalifikujących do wykonania zabiegu takich elementów jak: plan prokreacji, wiek pacjentki, typ mutacji, preferencje pacjentki oraz wywiad rodzinny.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej**

W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono dokumenty następujących organizacji:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2018),
- Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO 2017 ),
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2016 )
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN 2013).

Odnalezione wytyczne kliniczne dotyczyły oceny dziedzicznego wysokiego ryzyka raka piersi i jajników (NCCN), diagnostyki oraz leczenia raka jajnika (PTGO), profilaktyki oraz badań przesiewowych u nosicielek mutacja BRCA (ESMO) oraz leczenia nabłonkowego raka jajnika (SIGN).

Wytyczne wskazują na brak lub ograniczoną wartość badań przesiewowych, które mogłyby skutecznie wykrywać raka jajnika we wczesnej fazie rozwoju. Wskazano, że:

- brak jest odpowiednich metod pozwalających na wczesne wykrycie raka jajnika (NCCN),
- nie ma żadnych dowodów na to, że badanie przesiewowe w kierunku raka jajnika zmniejsza śmiertelność z nim związaną (ESMO),
- obecnie nie mają zastosowania badania przesiewowe w kierunku raka jajnika, co dotyczy również chorych pozostających pod kontrolą ze względu na rozpoznaną mutację w genach BRCA (PTGO),
- wykorzystanie badań przesiewowych w kierunku raka jajnika u pacjentek wysokiego ryzyka może mieć miejsce, lecz rekomendowane jest to tylko w kontekście przeprowadzania badań klinicznych (SIGN).

Wszystkie z odnalezionych rekomendacji wskazują na możliwość przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego usunięcia jajników i jajowodów, jako procedury zmniejszającej ryzyko wystąpienia raka jajnika/jajowodu. Wskazano, że:

- kobiety z mutacją genów BRCA 1 oraz BRCA 2 mają zwiększone ryzyko zachorowania m.in. na raka jajnika, włączając w to raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej. W tym przypadku obserwuje się korzyści związane z zabiegiem obustronnego usunięcia jajników i jajowodów (NCCN),
- najbardziej skutecznym narzędziem redukującym ryzyko raka jajnika jest chirurgiczne usunięcie jajników i jajowodów (ESMO),
- w związku ze znacznym ryzykiem rozwoju raka jajnika u nosicielek mutacji genów BRCA 1 i BRCA 2, aktualnie rekomenduje się obustronne usunięcie jajników i jajowodów (PTGO),
- rekomenduje się, aby kobiety będące nosicielkami mutacji genu BRCA 1 lub BRCA 2 powinny mieć zaproponowany profilaktyczny zabieg usunięcia jajników i jajowodów (SIGN).

Wytyczne wymieniają również pewne dodatkowe warunki, które powinny być wzięte pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o profilaktycznym usunięciu jajników i jajowodów. Są to takie kwestie jak:

- zrealizowanie planu prokreacji przez kobietę; wiek pacjentki powyżej 35 lat; operacja do rozważenia w młodszym wieku u pacjentek z mutacją BRCA 1, niż w przypadku pacjentek z mutacją BRCA 2 (NCCN),
- wzięcie pod uwagę: typu mutacji, preferencji pacjenta oraz wywiadu rodzinnego; operacja powinna być przeprowadzona u pacjentek w wieku 35-40 lat; wszystkie pacjentki z mutacją

BRCA 1/2 powinny być zachęcane do zakończenia planowanej prokreacji przed zabiegiem (ESMO),

- przeprowadzenie zabiegu po zakończeniu planów rozrodczych (PTGO),
- przeprowadzenie zabiegu w odpowiednim momencie życia pacjentki (SIGN).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.10.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: ASG.4082.43.2017.JCM IK: 1059122), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki „Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów redukujące ryzyko raka jajników i jajowodów u nosicielek patogennych mutacji w genach BRCA 1/2 jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 19/2018 z dnia 7 lutego 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów redukujące ryzyko raka jajników i jajowodów u nosicielek patogennych mutacji w genach BRCA 1/2” jako świadczenia gwarantowanego

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2018 z dnia 7 lutego 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów redukujące ryzyko raka jajników i jajowodów u nosicielek patogennych mutacji w genach BRCA 1/2” jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport nr OT.430.5.2017 „Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów redukujące ryzyko raka jajników i jajowodów u nosicielek patogennych mutacji w genach BRCA 1/2”, Data ukończenia: 2 lutego 2017 r