

**SVEIKATOS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS:
PILVAPLĖVĖS KARCINOMATOZĖS GYDYMAS, TAIKANT CITOREDUKcinę
OPERACIJĄ KOMBINUOTĄ SU HIPERTERMINE INTRAPERITONINE CHEMOTERAPIJA**

Vertinimo atlikimo metodika. Šis STV atliktas, remiantis 2013 metais Austrijos Liudviko Boltzmano sveikatos technologijų vertinimo instituto (LBI-HTA) atliktu vertinimu „Citoredukcinė operacija ir hiperterminė intraperitoninė chemoterapija taikoma peritoninės karcinomatozės gydymui“, papildžius naujomis indikacijomis (pirmine pilvaplėvės karcinomatoze), naujais mokslinių straipsnių duomenimis bei ekonominiu aspektu (biudžeto įtakos analize) pagal Lietuvos sveikatos statistikos ir Valstybinės ligonių kasos prie Sveikatos apsaugos ministerijos duomenis. Vertinimas atliktas remiantis Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo EUnetHTA metodika.

Hiperterminės intraperitoninės chemoterapijos (HIPEC) saugumo ir klinikinio efektyvumo analizė atlikta remiantis mokslinės literatūros šaltiniais, esančiais: The Cochrane Library, PubMed (Medline) ir CRD duomenų bazėse. Sisteminė literatūros paieška vykdyta 2015 m. rugsėjo mėn. Paieškai susiaurinti buvo naudoti publikavimo termino (2011-2015 m.) ir kalbos (anglų, lietuvių) filtrai. Patikimais informacijos šaltiniais laikytos ir vertinime naudotos sisteminės apžvalgos, sveikatos technologijų vertinimai, ne atsitiktinių imčių atvejo ir kontrolės tyrimai bei perspektyvios ar retrospektyvios atvejų analizės, kurių tiriamąją imtį sudarė ≥ 20 pacientų. Šių informacijos šaltinių kokybei ir patikimumui vertinti buvo naudojamas AMSTAR klausimynas, Sveikatos Ekonomikos instituto kontrolės klausimynas (angl. IHE checklist), Cochrane šališkumo rizikos klausimynas (angl. „The Cochrane risk of bias“), etinių, organizacinių, socialinių ir teisinių aspektų vertinimo klausimynas (angl. Checklist for potential ethical, organisational, social and legal aspects).

Pacientų charakteristika. Vertinimo tikslinė grupė – pacientai, kuriems diagnozuota pirminė arba antrinė pilvaplėvės karcinomatozė. Pirminei pilvaplėvės karcinomatozei priskiriama *pilvaplėvės mezotelioma (MPM)* (TLK-10-AM C45.1) ir *pilvaplėvės pseudomiksoma (PMP)* (TLK-10-AM specifiško kodo nėra, todėl liga turi būti žymima kaip C48.1, C48.2 arba C48.8 morfologiniai ligos kodai: M8480/3, M8480/6). Antrinei pilvaplėvės karcinomatozei priskiriama *pilvaplėvės karcinomatozė dėl išplitusio kolorektalinio vėžio ir pilvaplėvės karcinomatozė dėl išplitusio kiaušidžių vėžio* (TLK-10-AM koduojama C78.6).* Sergančiųjų šiomis ligomis, kuriems suteiktos stacionarinės priežiūros paslaugos (SPP) finansuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo (PSDF) Lietuvoje pateiktas 1 lentelėje.

* Antrinei PK dar gali būti priskiriama pilvaplėvės pseudomiksoma, kai ji atsiranda dėl metastazavusios kirmelinės ataugos vėžio

Lentelė 1. Pacientų, kuriems 2012 m. – 2015 m. I pusr. suteiktos SPP iš PSDF dėl pilvaplėvės karcinomatozės, skaičius

TLK-10-AM kodas	Grupė	Pacientų skaičius		
		Stacionarinės SPP	Dienos stacionaro SPP - chemoterapija	Kompensuojamieji vaistai
C45.1	PK1	12	4	4
C48.1		36	2	1
C48.2		21	2	1
C48.8		42	0	1
C78.6 (C56*)	PK2	175	128	128
C78.6 (C18-20*)		96	45	63
Iš viso:		375	181	197

Santrumpos: PK1-pirminė pilvaplėvės karcinomatozė; PK2- antrinė pilvaplėvės karcinomatozė; *- gretutinė diagnozė.

Remiantis vertinimo metu atrinktais moksliniais straipsniais, tikslinės pacientų populiacijos amžiaus vidurkis varijuoja nuo 42 iki 65 m. ir apima pacientus, kurie yra medicininiu požiūriu tinkami atlikti radikalią chirurgiją ir potencialiai makroskopiškai pilną citoredukciją: be ryškių gretutinių patologijų, neturintys ekstraabdominalinių metastazių (išskyrus ne daugiau nei 3 radikaliai rezektabilias kepenų metastazes), kai nustatytas vidutinis peritoninės karcinomatozės indeksas (PCI) neviršija 24**, o paciento savęs apsitarnavimo skalės (ECOG) įvertis ≤ 2 ***.

Technologijos charakteristika. HIPEC yra tiesiai į abdominalinę ertmę tiekama kaitinama chemoterapija, taikoma iš karto po citoredukcinės operacijos (jos metu šalinami navikiniai židiniai), skirta likusio 2-5 mm navikinio audinio šalinimui. HIPEC cirkuliacinė sistema sudaryta iš rezervuaro, ritininės pompos, ir šilumokaičio. HIPEC procedūros metu abdominalinė sritis yra papildoma nešiklio tirpalu (dializės ar Ringer'io tirpalu). Tirpalas yra paleidžiamas tekėti per HIPEC cirkuliacinę sistemą tam, kad būtų sušildytas. Kai pasiekiami stabili minimali 42°C temperatūra, chemoterapinė medžiaga yra įdedama ir HIPEC procedūra pradeda. Po HIPEC procedūros, nešiklio tirpalas yra drenuojamas kartu su chemoterapine medžiaga ir abdominalinė sritis plaunama Ringer'io tirpalu.

Yra didelė HIPEC komponentų variacijų galimybė. HIPEC gali būti charakterizuojama septyniais parametrais: 1) tiekimo metodu; 2) naudojamais vaistais; 3) vaistų doze; 4) vykdymo trukme; 5) perfuzanto tūriu; 6) infuzanto temperatūra; ir 7) perfuzijos trukme.

Investicijos ir darbo aplinka. HIPEC prietaiso kaina priklauso nuo HIPEC modelio ir gamintojo, pvz. Sunchip (Gamidatech, Prancūzija) – 67.000 € , Exciper (MEDICA, Italija) – 45.000 €. Visi pagrindiniai reikmenys, kurių reikia naudojant HIPEC technologiją gaunami kartu su HIPEC sistema, išskyrus vienkartinius įrankius.

Technologijos saugumas. Tiksli pacientų atranka ir standartizuota intraoperacinė bei pooperacinė pacientų priežiūra yra siejama su geresniais saugumo rezultatais. Tokios sudėtingos operacijos atveju mirštamumas, sergamumas ir, iš dalies, pakartotinės intervencijos dažnis, yra iš esmės susiję su specialistų kompetencija. Specialisto kompetencija laikoma pakankama, kai specialistas yra atlikęs HIPEC procedūrų 25 iki 140 atvejų (nepriklausomai nuo PK kilmės). Pagal chirurginės onkologijos draugijos darbo grupės „peritoneal neoPlasmas“ gaires (ACO-ASO, Austrija) saugumo kriterijus šiai multimodaliai operacijai apima: pooperacinis mirštamumas <5%, pakartotinės intervencijos dažnis <15%.

• **Pilvaplėvės mezotelioma. Bendras pooperacinių komplikacijų** skaičius tarp studijų varijavo nuo 27 % iki 35,7 %. Dažniausiai pasikartojančių pooperacinių nepageidaujamų įvykių (NĮ) grupės buvo: neinfekciniai kardio-pulmonariniai NĮ (12 %), intraabdominaliniai NĮ (9.6 %) ir

**PCI- Peritoninės karcinomatozės indeksas

***ECOG- paciento savęs apsitarnavimo skalė

gastrointestinaliniai NĮ (5,2 %). **Didžiųjų komplikacijų dažnis** siekė 23-23,8 %. Tačiau tyrimuose didžiosios komplikacijos buvo siejamos ne tiesiogiai su gydymu, o su chirurgų patirtimi (kompetencija) atlikti šias procedūras. Specialistų kompetencija taip pat siejama su mirštamumo dažniu: mažiau patirties turinčių specialistų pacientams atliktų procedūrų mirštamumo dažnis buvo 28 %, o tarp pacientų, kuriems procedūrą taikė apsimokę specialistai - 0 %. **Mirštamumo dažnis** studijose varijavo nuo 0 % iki 7,1 %. **Pakartotinių chirurginių intervencijų** dažnis siekė 7,1-9,4 %.

- **Pilvaplėvės pseudomiksoma.** Mažųjų ir didžiųjų pooperacinių komplikacijų dažnis siekė 24-55 % ir 24-45 % atitinkamai. **Dažniausias chirurgines komplikacijas** apėmė: abscesas (6,9%), pūlingos išskyros iš makšties ar tiesiosios žarnos (3,9 %) ir kraujavimas (3,5 %). Dažniausiai pasitaikančios **pooperacinės komplikacijos** buvo skysčio susikaupimas pleuros ertmėje (20,7%), pneumonija (12,8-17,2 %) šlapinimosi takų infekcija (13,8 %), venų tromboembolija (3,5-11,7 %) ir haliucinacijos (11,4 %). Faktorai asocijuojami su didžiosiomis operacinėmis komplikacijomis apėmė lytį (vyrai), pirminį operacinį balą (angl. *prior surgical score PSS*) (3), prieš tai atliktų operacijų skaičių (≥ 2), pilvaplėvės karcinomatozės indeksą (PCI) (>20), specialistų kompetencijos lygį (augantis). **Mirštamumo dažnis** buvo siejamas su komplikacijomis ir apėmė 0-2 % pacientų. **Pakartotinės chirurginės intervencijos** buvo atliktos 3,1 % pacientų dėl pooperacinio kraujavimo ar anastomotinio pratekėjimo.

- **Kolorektalinio vėžio karcinomatozė. Mirštamumo dažnis** varijavo nuo 0 % iki 3 % pacientų (per 30 dienų nuo atliktos operacijos). **Pooperacinis didžiųjų komplikacijų dažnis** siekė 21,8-41,1 %. Dažniausias **didžiosias pooperacines komplikacijas**: gastrointestinalinė fistulė (11,6 %), intraabdominalinis kraujavimas (3,0-6,3 %), abscesas/sankaupa (4,9-7,4 %), perkutaninis drenažas (6,3 %) ir anastomotinis pratekėjimas/ žarnyno perforacija (5,9 %). Didžiųjų komplikacijų rizika siejama su operacijos trukme >540 min. ir PCI >19 . **Pakartotinės chirurginės intervencijos dažnis** siekė 8,9-13,7 % pacientų. Vertinant **sisteminių toksiškumą**, nustatytas inkstų, kepenų, ir šlapinimosi sistemos toksiškumas atitinkamai 1,1-2 %, 2 % ir 23,2 % pacientų.

- **Kiaušidžių vėžio karcinomatozė.** Kiaušidžių vėžio karcinomatozės gydymo saugumas **didžiųjų komplikacijų ir mirštamumo dažnio** atžvilgiu varijuoja nuo 3 % iki 50 % ir nuo 0 % iki 11 %, atitinkamai. **Pakartotinės chirurginės intervencijos** dažnis siekė 0-17 %.

Technologijos efektyvumas. Klinikinio CRS+HIPEC veiksmingumo rezultatus, visoms vertinamoms indikacijoms, atspindi **bendrojo išgyvenamumo** rodikliai.

- **Pirminės PK atveju,** CRS+HIPEC klinikinis veiksmingumas nebuvo lygintas su alternatyviais gydymo metodais. Pacientų su **pilvaplėvės mezotelioma** bendrojo išgyvenamumo mediana yra daugiau kaip 2 kartus mažesnė nei pacientų su **pilvaplėvės pseudomiksoma** (38-65 mėn. prieš 104-193 mėn.). Tokią pačią tendenciją atspindi ir 5 metų bendrojo išgyvenamumo rodikliai: 5 metus po CRS+HIPEC išgyvena 41-44 % MPM pacientų ir atitinkamai – 79-87 % PMP pacientų. Nepilna citoredukcija ($CCR \geq 2$) yra abiemis būklėms bendras nepriklausomas veiksnys, susijęs su blogesniais bendrojo išgyvenamumo rodikliais. CRS+HIPEC poveikis ligos progresavimui buvo tirtas tik **pilvaplėvės pseudomiksomos** indikacijai – **išgyvenamumas be ligos progresavimo** šioje grupėje siekia 48-98 mėn. 5 metus po atlikto gydymo, be ligos išgyvena apie 47 % pacientų. Po 34-39 mėnesių būklė atsinaujina 22,1-36 % pacientų.

- **Antrinės PK indikacijoms,** citoredukcijos pilnumas taip pat buvo pagrindinis prognostinis veiksnys, susijęs su bendrojo išgyvenamumo rezultatais. Pacientų su PK, dėl metastazavusio **kolorektalinio vėžio**, bendrojo išgyvenamumo mediana po CRS+HIPEC varijuoja nuo 13 iki 63 mėn. (kai vertinti pacientai, kuriems atlikta pilna citoredukcija – 20-63 mėn.), o 5-metų bendrojo išgyvenamumo mediana svyravo tarp 11-48 %. Po CRS+HIPEC registruotas ilgesnis bendrasis išgyvenamumas (34,7-62,7 mėn.) nei po paliatyvios sisteminės chemoterapijos (9-23,9 mėn.). Po CRS+HIPEC būdingas ilgesnis bendrasis išgyvenamumas lyginant su gydymu, taikant paliatyvią chemoterapiją (rezultatai atitinkamai yra: 22,2 mėn. prieš 12,6 mėn.; $p=0,032$). Apibendrinant palyginamųjų tyrimų rezultatus, po CRS+HIPEC stebimas ilgesnis bendrasis išgyvenamumas (vidut. 22-63 mėn.) nei po gydymo, taikant sisteminę chemoterapiją (vidut. 9-24 mėn.).

Patikimų duomenų, įrodančių CRS+HIPEC klinikinį efektyvumą, pacientams su PK, dėl metastazavusio **kiaušidžių vėžio**, trūksta. Remiantis stebėjimo tyrimų rezultatais, bendrojo

išgyvenamumo po CRS+HIPEC mediana varijuoja nuo 19 iki 70 mėn., o 5 metų išgyvenamumo intervalas taip pat labai platus, siekia 12-72 %.

Ekonominis aspektas – biudžeto įtakos analizė. Lietuvoje 2012 m. – 2015 m. I pusmetį, sveikatos priežiūros paslaugos dėl pilvaplėvės karcinomatozės buvo suteiktos 375 asmenims, vidutiniškai per metus – 107 pacientams. Didžiajai daliai pacientų (vidut. 77,4 pacientų / metus) SPP teikiamos dėl antrinės PK.

Vidutinės iš PSDF skiriamos lėšos vienam pacientui su pirmine PK, kai taikoma CRS+HIPEC gydymo kombinacija, siekia 2383,1 Eur. Lyginant su alternatyviomis technologijomis, pirmaisiais gydymo metais, tai yra brangesnė technologija nei CRS ir intraveninės chemoterapijos alternatyvos, atitinkamai: 732,5 Eur ir 429,5 Eur.

Vidutinės CRS+HIPEC išlaidos antrinės PK pacientams, kuriems antrinė PK išsivystė dėl metastazavusio kiaušidžių vėžio, vidutiniškai yra 2.898,9 Eur, o pacientams, kuriems antrinė PK išsivystė dėl metastazavusio kolorektalinio vėžio – 2.410,3 Eur. Abejose antrinės peritoninės karcinomatozės pacientų grupėse, CRS+HIPEC kaina buvo mažesnė, lyginant su alternatyvia technologija – CRS + IV chemo – 229,4 Eur ir 230 Eur, atitinkamai.

Už vieną chirurginį atvejį, kai atliekama CRS+HIPEC, PSDF lėšomis vidutiniškai apmokama 2.578,1 Eur. Preliminariais šios technologijos vertinimo paraiškos teikėjo (Nacionalinio vėžio instituto) duomenimis, išlaidos, tenkančios vienam pacientui už procedūros atlikimą operacinėje yra 3.589,2 Eur. Siekiant 100 % kompensuoti šią gydymo kombinaciją iš PSDF biudžeto, vienam pacientui per vienerius (pirmuosius) gydymo metus, reikėtų papildomai skirti 1.011,1 Eur, visai tikslinei metinei populiacijai – 108.292 Eur. Pirminės ir antrinės pilvaplėvės karcinomatozės pacientų grupėms, trejų metų gydymas, taikant CRS + HIPEC, vidutiniškai kainuoja 2.557,4 – 3.111 Eur už pacientą. Bendra CRS + HIPEC kaina visai pacientų su PK populiacijai, per trejus metus vidutiniškai sudaro 303.962,7 Eur. Atskiroms pacientų grupėms reikėtų nuo 70.949,5 iki 155.548,8 Eur trejų metų gydymui finansuoti.

Funkcinė vertė. Vadovaujantis ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašu, patvirtintu Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau – Aprašas), įvertinta šios sveikatos technologijos – CRS+HIPEC – kaip medicinos pagalbos priemonės (toliau – MPP), funkcinė vertė. CRS+HIPEC funkcinė vertė buvo vertinta 2 indikacijoms: pirminės pilvaplėvės karcinomatozės ir antrinės pilvaplėvės karcinomatozės atveju (3 lentelė).

Lentelė 2. HIPEC funkcinės vertės apskaičiavimas.

Kriterijai	Balai	
	PK1	PK2
Ligos įtaka sveikatai	3	3
Socialinę medicinos pagalbos priemonės svarba	ND	2 ^a
Medicinos pagalbos priemonės inovatyvumas	5 ^b	2 ^c
Klinikinis efektyvumas	ND	3 ^d
Ekonominis efektyvumas	ND	2 ^e
VISO balų:	8	12

Paaiškinimai:

- a- remiantis Liudviko Boltzmano Instituto (LBI) technologijos vertinimu (šaltinis vertinime [1]);
- b- remiantis Pareiškėjo pateikta paraiška, technologija visiškai pakeis neefektyvią chemoterapiją;
- c- remiantis Pareiškėjo pateikta paraiška HIPEC iš dalies pakeis šiuo metu naudojamą sveikatos technologiją ir bus taikomas tarp chemoterapijos kursų;
- d- tik kolorektalinės kilmės pilvaplėvės karcinomatozės atveju, lyginant su sisteminė chemoterapija, remiantis LBI atliktų vertinimu;
- e- tik kolorektalinės kilmės pilvaplėvės karcinomatozės atveju, lyginant su sisteminė chemoterapija, remiantis LBI atliktų vertinimu ir VASPVT atliktu ekonominiu vertinimu.

ND- nepakanka duomenų;

PK1– pirminė pilvaplėvės karcinomatozė;

PK2– antrinė pilvaplėvės karcinomatozė.

IŠVADOS:

I. Saugumo ir klinikinio efektyvumo aspektai:

1. Dėl *pilvaplėvės mezoteliomos*: bendras 5 metų išgyvenamumas atliktai HIPEC procedūrai po citoredukcinės operacijos siekia 41-44 %. Esant tinkamai specialistų kompetencijai**** CRS+HIPEC laikoma saugiu gydymo būdu***** šiai pacientų populiacijai.
2. Dėl *pilvaplėvės pseudomiksomos*: bendras 5 metų išgyvenamumas ir išgyvenamumas be PMP progresijos, po CRS+HIPEC, siekia 79-87 % ir 47 %, atitinkamai. CRS+HIPEC laikoma saugiu gydymo būdu***** šiai pacientų populiacijai.
3. Dėl *kolorektalinio vėžio karcinomatozės*: CRS+HIPEC, lyginant su sisteminė chemoteracija, bendro išgyvenamumo aspektu laikomas efektyvesniu gydymo metodu (22-63 mėn. prieš 9-24 mėn.). Tačiau ši technologija šiai pacientų grupei nėra laikoma pakankamai saugia, nes mirštamumo rodiklis siekia iki 12%*****. Pacientai, kuriems pasireiškė didžiosios komplikacijos (iki 41.1%), siejami su mažesniais bendro išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos rezultatais.
4. Dėl *kiaušidžių vėžio karcinomatozės*: bendras 5 metų išgyvenamumas siekia 12-72%. Tačiau ši technologija šiai pacientų grupei nėra laikoma pakankamai saugia, nes mirštamumo rodiklis siekia iki 11%, o pakartotinė intervencija iki 17%*****.

II. Ekonominis aspektas – biudžeto įtakos analizė:

1. Visos tikslinės metinės populiacijos (107 pacientai) gydymo, taikant CRS + HIPEC, vidutinės išlaidos iš PSDF sudaro 283.243,5 Eur per vienerius (pirmuosius) gydymo metus. Vienam pacientui išlaidos varijuoja nuo 2.383,1 Eur iki 2.898,9 Eur per metus.
2. Siekiant 100 % kompensuoti šį gydymą iš PSDF biudžeto, vienam pacientui per vienerius (pirmuosius) gydymo metus, papildomai reikėtų skirti 1011,1 Eur, visai tikslinei metinei populiacijai – 108.292 Eur.
3. Pirminės ir antrinės pilvaplėvės karcinomatozės pacientų grupėms trejų metų gydymas, taikant CRS + HIPEC, vidutiniškai kainuoja 2.557,4 – 3.111 Eur už pacientą, o šių grupių tikslinių populiacijų gydymo kaina svyruoja nuo 70.949,5 (antrinio kolorektalinio vėžio) iki 155.548,8 Eur (antrinio kiaušidės vėžio).

REKOMENDACIJOS

1. Rekomenduotina CRS+HIPEC procedūrą taikyti tiems *pilvaplėvės pseudomiksomos* ar *pilvaplėvės mezoteliomos* pacientams, kurie pasižymi gera funkcinė būkle (pagl. ECOG skalę ≤ 2) ir neturi sunkių gretutinių ligų.
2. Nerekomenduotina taikyti CRS+HIPEC procedūras pacientams, sergantiems *kiaušidžių vėžio* ar *kolorektalinio vėžio karcinomatoze*, nes turimi moksliniai (klinikiniai) duomenys nepagrindžia šios procedūros saugumo ir/ar efektyvumo minėtoms pacientų grupėms.
3. Saugumo ir efektyvumo rodikliai tokie sudėtingai operacijai yra glaudžiai susiję su operuojančios komandos, ypač chirurgų patirtimi. Rekomenduojama remtis Austrijoje taikomais griežtais saugumo standartais HIPEC procedūrai dėl maksimalių perioperacinio mirštamumo (<5%) ir pakartotinės intervencijos rodiklių (<15%). Rekomenduotini reikalavimai CRS+HIPEC procedūras atliekančioms įstaigoms (centrams): juose turi dirbti praktinę patirtį, atliekant CRS+HIPEC procedūras, turintys abdominalinės chirurgijos gydytojai (ne mažiau nei 2 specialistai), anesteziologas bei onkologas, turintis patirties, gydant pilvaplėvės navikus; vienas iš minėtų chirurgų turi būti prieinamas 24 h per parą, 7 dienas per savaitę; centre turi būti intensyvios terapijos skyrius; privaloma naudoti CE ženklu pažymėtą HIPEC prietaisą; minimaliai per metus turi būti atliekama 10 CRS+HIPEC procedūrų.

**** 25 atvejai.

***** Pagal Austrų nustytas saugumo normas, pagal kurias pakartotinės intervencijos ir mirštamumo dažnis siekia <15% ir <5%, atitinkamai.