

PATVIRTINTA
Lietuvos Respublikos sveikatos
apsaugos ministro 2015 m. kovo 27 d.
įsakymu Nr. V-445

**(Paraiškos įrašyti medicinos pagalbos priemonę į Centralizuotai apmokamų vaistinių
preparatų ir medicinos pagalbos priemonių sąrašą forma)**

UAB Formedics
(juridinio asmens pavadinimas)

ĮK 124980311; Pilaitės pr. 16, Vilnius LT-04352; tel. (+370 5) 262 3070; mob. tel. (+370
674) 80 222; faks. (+370 5) 213 75 63; viktoras@formedics.lt
(juridinio asmens kodas, buveinė, telefonas, faksas, el. paštas, interneto svetainės adresas)

Sveikatos apsaugos ministerija
(adresatas)

VIEŠA PARAIŠKA
ĮRAŠYTI MEDICINOS PAGALBOS PRIEMONĘ Į CENTRALIZUOTAI
APMOKAMŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ SĄRAŠĄ

2017 08 25 Nr. 1
(data)
Vilnius
(sudarymo vieta)

Prašome įrašyti **radioaktyvias stiklines mikrosferas TheraSpheres** (medicinos pagalbos priemonės pavadinimas, modelis, tipas) į Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių sąrašą.

**I. DUOMENYS APIE PAREIŠKĖJĄ, MEDICINOS PAGALBOS PRIEMONĖS
GAMINTOJĄ AR JO ĮGALIOTĄJĮ ATSTOVĄ**

Juridinis asmuo (pavadinimas) **UAB Formedics**
Adresas Pilaitės pr. 16, Vilnius LT-04352
Telefonas, faksas tel. (+370 5) 262 3070; mob. tel. (+370 674) 80 222; faks. (+370 5) 213 75 63
El. paštas viktoras@formedics.lt

Kontaktinis asmuo (vardas, pavardė, pareigos) Viktoras Sidaravičius, klinikinių tyrimų ir produktų specialistas
Adresas Pilaitės pr. 16, Vilnius LT-04352
Telefonas, faksas tel. (+370 5) 262 3070; mob. tel. (+370 674) 80 222; faks. (+370 5) 213 75 63
El. paštas viktoras@formedics.lt

Medicinos pagalbos priemonės gamintojas (toliau – gamintojas): **BTG International Ltd**
Adresas 5 Fleet Place; London; EC4M 7RD; United Kingdom
Telefonas, faksas Tel: +44 (0)20 7575 0000; faks: +44 (0)20 7575 0010
El. paštas gianluca.stoppa@btgplc.com
Interneto svetainės adresas <https://www.btg-im.com/en-GB/TheraSphere/Home>

Gamintojo įgaliotasis atstovas **UAB Formedics**

Adresas Pilaitės pr. 16, Vilnius LT-04352

Telefonas, faksas tel. (+370 5) 262 3070; mob. tel. (+370 674) 80 222; faks. (+370 5) 213 75 63

El. paštas viktoras@formedics.lt

Interneto svetainės adresas www.formedics.lt

II. BENDRI DUOMENYS APIE MEDICINOS PAGALBOS PRIEMONĘ

1. Medicinos pagalbos priemonės pavadinimas.

TheraSphere radioaktyvios mikrosferos (toliau – mikrosferos)

2. Medicinos pagalbos priemonės modelis ir tipas (jei galima).

TheraSphere radioaktyvaus itrio-90 stiklinės mikrosferos

3. Medicinos pagalbos priemonės paskirtis ir veikimo esmė/principas (pvz., vienkartinė, kokiems sveikatos sutrikimams indikuotina (apibendrintai).

Radioaktyvios mikrosferos per kateterį arterijoje suleidžiamos į kepenų vėžį. Spinduliuotė sklinda tik 2,5 mm nuo mikrosferos, todėl suardoma tik vėžio DNR. Vėžys nebesidaugina.

4. Medicinos pagalbos priemonės naudojimo būdas (pvz., skirta naudoti stacionare, teikiant dienos chirurgijos paslaugą, kokie sveikatos priežiūros specialistai galės skirti priemonę pacientams (apibendrintai) (pagal siūlomas indikacijas).

Indikacija – kepenų vėžio gydymas. Priemonei naudoti reikalingas medicinos fizikas ir intervencinis radiologas. Mikrosferos suleidžiamos angiografijos kabinete. Lietuvoje tam yra sąlygos Nacionaliniame vėžio institute, Kauno klinikose ir Klaipėdos Universitetinėje ligoninėje.

5. Planuojamas siūlomos medicinos pagalbos priemonės sunaudojimo skaičius per metus Lietuvos mastu.

Lietuvoje būna apie 40 naujų kepenų vėžio III-IV stadijos atvejų*.

Apie 10-40 proc. pacientų yra vartų venos trombozė diagnozės nustatymo metu**.

Apie 35-44 proc. pacientų yra vartų venos trombozė mirties ar kepenų persodimo metu ***.

Vėžio embolizavimas radioaktyviomis mikrosferomis dažniausiai naudojamas esant vartų venos trombozei III-IV stadijos kepenų vėžiui.

Todėl Lietuvoje gali būti **10-15** radioaktyvių mikrosferų panaudojimo atvejų per metus.

* http://www.nvi.lt/wp-content/uploads/2016/04/Vezys_lietuvoje_2012.pdf

** Minagawa M, Makuuchi M. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus. World J Gastroenterol 2006; 12: 7561-7567 [PMID: 17171782]

*** Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, Brú C, Rodés J, Bruix J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. Hepatology 1999; 29: 62-67 [PMID: 9862851 DOI: 10.1002/hep.510290145]

**** Pirisi M, Avellini C, Fabris C, Scott C, Bardus P, Soardo G, Beltrami CA, Bartoli E. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma: age and sex distribution in an autopsy study. J Cancer Res Clin Oncol 1998; 124: 397-400 [PMID: 9719503]

III. DUOMENYS APIE SIŪLAMOS MEDICINOS PAGALBOS PRIEMONĖS INDIKACIJAS IR KONTRAINDIKACIJAS (APRIBOJIMUS)

6. Siūlomos medicinos pagalbos priemonės skyrimo indikacijos (kodai pagal Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtąjį pataisytą ir papildytą leidimą „Sisteminis ligų sąrašas“ (Australijos modifikacija, TLK-10-AM) (toliau - TLK-10-AM).

C22.0 Kepenų ląstelių karcinoma

7. Indikacijos (TLK-10-AM kodai), kurias numato/ nurodo medicinos pagalbos priemonės gamintojas/-ai.

C22.0

8. Medicinos pagalbos priemonės kompensavimo indikacijos kitose Europos Sąjungos šalyse (prašome nurodyti ne mažiau kaip 5 šalis).

Eil. Nr.	Šalies pavadinimas	Kompensavimo indikacijos (TLK-10-AM kodai)	Informacijos (duomenų) šaltinis (pvz., el. adresas)
1	Vokietija	C22.0	https://www.btg-im.com/en-GB/TheraSphere/Treatment-Center
2	Prancūzija	C22.0	
3	Italija	C22.0	
4	Ispanija	C22.0	
5	Portugalija	C22.0	

9. Medicinos pagalbos priemonės kontraindikacijos (apribojimai).

TheraSphere negalima naudoti pacientams:

- Kurių Tc-99m albumino makroagregatų (MMA) kepenų arterinės perfuzijos scintigrafija rodo apnašas virškinimo trakte, kurių nėra galimybės koreguoti angiografinėmis priemonėmis.
- Pacientams, kurių kraujas šuntuojamas į plaučius, dėl ko į plaučius gali patekti didesnis kiekis, nei 16,5 mCi itrio-90. Pacientams, kuriems vieno gydymo seanso metu į plaučius pateko didesnės, nei 30 Gy dozės, stebėtas radiacinis pneumonitas.
- Kuriems kontraindikuota kepenų arterinė kateterizacija; pavyzdžiui, pacientams su kraujagyslių sutrikimais ar hemoragine diateze.
- Pacientams su sunkia kepenų disfunkcija ar plaučių nepakankamumu, ir
- Nėščiosioms.

IV. DUOMENYS APIE SVEIKATOS SUTRIKIMĄ, KURIAM SIŪLOMA MEDICINOS PAGALBOS PRIEMONĖ

10. Statistiniai duomenys apie sveikatos sutrikimus (indikacijas) Lietuvoje, kuriems skirta siūloma medicinos pagalbos priemonė (pvz., paplitimas, pasiskirstymas pagal pacientų amžių, lytį, pajamas ir kitus socialinius rodiklius).

Sergamumas pagal amžių: nuo 50 m., po to vėl pikas nuo 70 m.*.

Per metus Lietuvoje diagnozuojama apie 190 naujų atvejų*.

Lietuvoje yra:

maždaug 60 asmenų, kurie yra gyvi praėjus bent metams nuo kepenų vėžio diagnozės;

maždaug 30 asmenų, kurie yra gyvi praėjus bent 5 metams nuo kepenų vėžio diagnozės;

maždaug 20 asmenų, kurie yra gyvi praėjus bent 10 metų nuo kepenų vėžio diagnozės*.

* http://www.nvi.lt/wp-content/uploads/2016/04/Vezys_lietuvoje_2012.pdf

11. Prognozuojamas pacientų, pagal siūlomos medicinos pagalbos priemonės skyrimo indikacijas, skaičius ir (arba) procentas Lietuvoje.

Lietuvoje būna apie 40 naujų kepenų vėžio III-IV stadijos atvejų*.

Apie 10-40 proc. pacientų yra vartų venos trombozė diagnozės nustatymo metu**.

Apie 35-44 proc. pacientų yra vartų venos trombozė mirties ar kepenų persodimo metu ***.

Vėžio embolizavimas radioakvyviomis mikrosferomis naudojamas esant vartų venos trombozei III-IV stadijos vėžiui.

Todėl Lietuvoje gali būti **10-15** radioaktyvių mikrosferų panaudojimo **atvejų** per metus.

* http://www.nvi.lt/wp-content/uploads/2016/04/Vezys_lietuvoje_2012.pdf

** Minagawa M, Makuuchi M. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus. World J Gastroenterol 2006; 12: 7561-7567 [PMID: 17171782]

** Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, Brú C, Rodés J, Bruix J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. Hepatology 1999; 29: 62-67 [PMID: 9862851 DOI: 10.1002/hep.510290145]

*** Pirisi M, Avellini C, Fabris C, Scott C, Bardus P, Soardo G, Beltrami CA, Bartoli E. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma: age and sex distribution in an autopsy study. J Cancer Res Clin Oncol 1998; 124: 397-400 [PMID: 9719503]

12. Mokslinių straipsnių duomenys apie sveikatos sutrikimo aktualumą, įtaką pacientų gyvybei, sergamumui, neįgalumui, gyvenimo kokybei; sveikatos sutrikimo socialinę ir ekonominę naštą.

Prie paraiškos prašome pateikti 1 lentelėje nurodytus mokslinius straipsnius ir jų aprašymus, kuriuose turi būti nurodyta kiekvienoje duomenų bazėje naudota mokslinių straipsnių paieškos strategija:

- 12.1. nurodytos naudotos mokslinių straipsnių duomenų bazės;

PubMed

- 12.2. nurodyta mokslinių straipsnių paieškos vykdymo data;

2017 08 21

- 12.3. nurodyti naudoti paieškos raktiniai žodžiai (terminai);

„hepatocellular carcinoma portal vein thrombosis“

- 12.4. nurodyti paieškai naudoti filtrai (pvz., straipsnių publikacijos data, kalba);

„Free full text“

- 12.5. nurodyta, kiek pagal vykdytą paiešką gauta rezultatų (mokslinių straipsnių), kokiais kriterijais remiantis straipsniai buvo atmesti arba panaudoti duomenų analizei ir pateikimui 1 lentelėje.

Gauta 477 straipsnių. Jie išdėstyti pagal naujumą. Peržiūrėti pirmi 100 straipsnių.

Pateiktos metaanalizės ir/ar tie straipsniai, kuriuose atspindima kepenų vėžio su vartų venos tromboze gydymo sunkumas ir prognozės prastumas.

1 lentelė. Moksliniai duomenys apie sveikatos sutrikimą, kuriam siūloma medicinos pagalbos priemonė

	1 straipsnis	2 straipsnis	3 straipsnis
	Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Review and update at 2016. World J Gastroenterol 2016; 22(32): 7289-7300	Portal Vein Thrombosis in Unresectable Hcc Cases: a Single Center Study of Prognostic Factors and Management in 140 Patients. Asian Pac J Cancer Prev, 18 (1), 183-188	A Systematic Review on the Safety and Effectiveness of yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis. Saudi J Gastroenterol. 2016 Sep-Oct; 22(5): 353–359.
Straipsnio referencinis (ID) numeris	ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)	DOI:10.22034/APJCP.2017.18.1.183	doi: 10.4103/1319-3767.191139
Straipsnio publikacijos data	2016 rugpjūčio 28	2017	2016 rugsėjis
Straipsnio autorius/-iai	Stephen L Chan ir kt.	Ahmed Hosni Abdelmaksoud ir kt.	Zhongzhi Jis ir kt.
Straipsnyje publikuojamo tyrimo vykdymo data	2016	2011 vasaris – 2015 vasaris	2016
Straipsnyje publikuojamo tyrimo vykdymo trukmė	Duomenų apžvalga	48 mėn	Duomenų apžvalga
Straipsnyje publikuojamo tyrimo vykdymo vieta	Duomenų apžvalga	Kairas, Egiptas	Duomenų apžvalga
Straipsnyje publikuojamo tyrimo tipas	Sisteminė apžvalga	Klinikinis tyrimas	Sisteminė apžvalga
Tyrimo tikslas	Susisteminti kepenų vėžio, esant vartų venos trombozei, naujausius gydymo metodus.	Kepenų vėžio, esant vartų venos trombozei, gydymo ir prognozės vertinimas	Įvertinti radiaktyvių mikrosferų efektyvumą gydant kepenų vėžį su vartų venos tromboze
Tyrimo uždaviniai ir jų vertinimo kriterijai (rodikliai)	Išgyvenamumas	Radiologinis vėžio dydžio vertinimas bei laboratoriniai kepenų tyrimai dinamikoje.	Išgyvenamumas
Tyrimo populiacija (imties dydis, lytis, amžius, kita)	19-412 pacientų	140 pacientų	14 straipsnių po atrankos. 722 pacientai
Tyrimo metodika (intervencijos, procedūros, taikytos kitos medicinos pagalbos priemonės, kita.)	Vartų venos stentavimas, embolizavimas vaistu, sisteminis gydymas vaistu, spindulinis ir chirurginis gydymas.	Vaistas ir kiti metodai. Nepaisant to, pirmais metais mirė 33, 1 % pacientų, antrais – 20,7 %. Bendrai išgyvenamumo mediana buvo 10 mėn.	Radioaktyvios mikrosferos
Tyrimo rezultatai	Išgyvenamumo palyginimas esant skirtingiems gydymo metodams ir jų kombinacijoms.	Prognozė prastesnė, kuomet yra 2 ir daugiau auglių, arba yra pažeisti pilvo limfmazgiai, arba serumo bilirubinas virš 2 mg/dl.	Nustatyta, kad vidutinis laikas iki progresavimo 5,6 mėn. Vėžio kontrolės laipsnis 74,3 proc. Išgyvenamumo mediana 9,7 mėn.
Tyrimo išvados	Kepenų vėžys, esant vartų venos trombozei, yra sunki liga, kuriai gydyti reikia keletu metodų.	Taikant kompleksinį gydymą išgyvenamumą galima pailginti.	Embolizavimas radioaktyviomis mikrosferomis yra saugus ir efektyvus būdas
Autorių pateikiami tyrimo trūkumai (apribojimai)	Nėra	Pacientų atvejai labai skirtingi, todėl sunku vienareikšmiškai vertinti.	Kai kurioms studijoms trūko pacientų gretutinių ligų, arba buvo labai trumpas sekimo laikas.

13. Kitų šaltinių (pvz., nepublikuoti tyrimai, sveikatos technologijų vertinimo agentūrų) informacija apie sveikatos sutrikimo aktualumą, įtaką pacientų gyvybei, sergamumui, neįgalumui, gyvenimo kokybei; sveikatos sutrikimo socialinę ir ekonominę naštą.

Nėra.

* prašome nurodyti informacijos (duomenų) šaltinį/ el. svetainės adresą.

14. Pareiškėjo nuomonė (reziumė) apie sveikatos sutrikimą, kuriam siūloma medicinos pagalbos priemonė.

Sergamumas pagal amžių: nuo 50 m., po to vėl pikas nuo 70 m.*. Išgyvenamumas žemas. Chirurginis gydymas nepadeda. Reikalingi įvairūs gydymo metodai, įskaitant ir radioaktyvias mikrosferas, ypač esant vartų venos trombozei.

* http://www.nvi.lt/wp-content/uploads/2016/04/Vezys_lietuvoje_2012.pdf

V. DUOMENYS APIE SIŪLAMOS MEDICINOS PAGALBOS PRIEMONĖS INOVATYVUMĄ

15. Lietuvoje naudojama/-os alternatyvi/-ios medicinos pagalbos priemonė/-ės numatytoms/ nurodytoms indikacijoms:

	Siūloma medicinos pagalbos priemonė	1 alternatyva	2 alternatyva	3 alternatyva
Pavadinimas	Radioaktyvios stiklo mikrosferos	Sorafenib (Nexavar) <i>per os</i>	Mikrosferos su Doksirubicinu (angl. TACE – TransArterial ChemEmbolicisation)	Kita (radijodažnuminė abliacija, chirurgija, kepenų persodinimas)
Gamintojas/-ai	BTG	Bayer	Celonova, BTG, Merit Medical, Terumo.	-
Indikacijos	Kepenų vėžys	Kepenų vėžys	Kepenų vėžys	Kepenų vėžys
Kontraindikacijos	Negalima pasiekti kepenų su kateteriu arba yra arterinis šuntas į plaučius	Padidėjęs jautrumas vaistui ar pagalbinei medžiagai	Negalima pasiekti vėžio su kateteriu arba yra arterinis šuntas į plaučius. <u>Vartų venos trombozė.</u>	-
Pastabos	-	Daug reikšmingų šalutinių poveikių. Kompensuojamas.	Kompensuojamas (yra „įkainis“ lignoninei)	III-IV stadijos kepenų vėžiui nelabai tinka, tik „iš nevirties“.

16. Prašome lentelėje pažymėti (✓) ir pagrįsti siūlomos medicinos pagalbos priemonės inovatyvumo požymius:

Inovatyvumo požymiai	Taip	Pagrindimas (paaiškinimai, pavyzdžiai ir pan.)
1. Inovatyvi medicinos pagalbos priemonė, neturinti alternatyvų Lietuvoje.	✓	Lietuvoje nėra stiklo radioaktyvių mikrosferų
2. Visiškai pakeis šiuo metu naudojamą alternatyvią/-ias neefektyvią/-ias ar pasenusią/-as medicinos pagalbos priemonę/-es.	✓	Esant vartų venos trombozei radioaktyvios mikrosferos yra pirmo pasirinkimo metodas.
3. Iš dalies pakeis šiuo metu naudojamą alternatyvią/-ias medicinos pagalbos priemonę/-es:		
3.1. Siūloma medicinos pagalbos priemonė bus taikoma tik kai kurioms indikacijoms;	✓	Taip. Esant vartų venos trombozei ir kepenų vėžiui.
3.2. Siūloma medicinos pagalbos priemonė bus naudojama kartu su šiuo metu naudojama/-omis alternatyvia/-iomis medicinos pagalbos priemonė/-ėmis toms pačioms indikacijoms;	✓	Taip. Tai sunkūs pacientai, praktiškai neišvengiama, kad reikia taikyti ne vieną gydymo metodą.
3.3. Siūloma medicinos pagalbos priemonė bus naudojama naujoms indikacijoms.	✓	Taip, kadangi vartų venos trombozė yra santykinė kontraindikacija daugeliui kitų metodų.

17. Mokslinių straipsnių duomenys apie siūlomos medicinos pagalbos priemonės privalumus, inovatyvumą - siūloma medicinos pagalbos priemonė palyginama su kita/-omis medicinos pagalbos priemone/-ėmis saugumo, klinikinio ir ekonominio efektyvumo aspektu.

Prie paraiškos prašome pateikti 2 lentelėje nurodytus mokslinius straipsnius ir jų aprašymus, kuriuose turi būti nurodyta kiekvienoje duomenų bazėje naudota mokslinių straipsnių paieškos strategija:

17.1. nurodytos naudotos mokslinių straipsnių duomenų bazės;

PubMed

17.2. nurodyta mokslinių straipsnių paieškos vykdymo data;

2017 08 22

17.3. nurodyti naudoti paieškos raktiniai žodžiai (terminai);

„yttrium 90 efficacy hepatocellular carcinoma“

„y90 efficacy hepatocellular carcinoma“

17.4. nurodyti paieškai naudoti filtrai (pvz., straipsnių publikacijos data, kalba);

„full free text“

17.5. nurodyta, kiek pagal vykdytą paiešką gauta rezultatų (mokslinių straipsnių), kokiais kriterijais remiantis straipsniai buvo atmesti arba panaudoti duomenų analizei ir pateikimui 2 lentelėje.

Gauti 32 straipsniai, išdėstyti pagal naujumą. Atrinkti labiausiai atitinkantys temą.

2 lentelė. Moksliniai duomenys apie siūlomos medicinos pagalbos priemonės inovatyvumą

	1 straipsnis	2 straipsnis	3 straipsnis
	Transarterial Y90 radioembolization versus chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. <i>BioScience Trends</i> . 2015; 9(5):289-298	Transarterial radioembolization vs chemoembolization for hepatocarcinoma patients: A systematic review and metaanalysis. <i>World J Hepatol</i> 2016 June 28; 8(18): 770-778	Real-World Data for the Evaluation of Transarterial Radioembolization versus Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. <i>VALUE IN HEALTH</i> 20 (2017) 336–344
Straipsnio referencinis (ID) numeris	DOI: 10.5582/bst.2015.01089	DOI: 10.4254/wjh.v8.i18.770	http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.09.2397
Straipsnio publikacijos data	2015	Birželio 28, 2016	2017
Straipsnio autorius/-iai	Yafei Zhang ir kt.	Antonio Facciorusso ir kt.	Carla Rognoni ir kt.
Straipsnyje publikuojamo tyrimo vykdymo data	Metaanalizė, 2015	Metanalizė, 2016	2016
Straipsnyje publikuojamo tyrimo vykdymo trukmė	2009-2014 publikuotų straipsnių apžvalga	2005-2015 publikuotų straipsnių apžvalga	2005-2015 trijų onkologijos centrų Italijoje duomenys
Straipsnyje publikuojamo tyrimo vykdymo vieta	Metaanalizė, 2015	Metanalizė, 2016	Italija, Bocconi Universitetas Milane
Straipsnyje publikuojamo tyrimo tipas: metaanalizė, sisteminė apžvalga, atsitiktinės atrankos kontrolinis tyrimas, atvejo analizė, klinikinis tyrimas, kita.	Metaanalizė	Metaanalizė	Kaštų efektyvumo analizė
Tyrimo tikslas	Palyginti radioaktyvių mikrosferų ir mikrosferų su vaistu efektyvumą kepenų vėžiui	Palyginti radioaktyvių mikrosferų ir mikrosferų su vaistu efektyvumą kepenų vėžiui	Palyginti kaštus ir naudą radioaktyvių mikrosferų ir Sorafenibo
Tyrimo uždaviniai ir jų vertinimo kriterijai (rodikliai)	Išgyvenamumas ir laikas iki progresavimo	Išgyvenamumas ir laikas iki progresavimo	ICUR** vidutinio ir sunkaus laipsnio kepenų vėžiui
Tyrimo populiacija (imties dydis, lytis, amžius, kita)	8 studijos su 1499 pacientais.	10 studijų su 461 pacientais, gydytais radioaktyvėmis	Įvertinti 389 pacientai, gydyti radioaktyviomis mikrosferomis ir 241

		mikrosferomis ir 1096 pacientais, gydytais mikrosferomis su vaistu.	pacientas, gydytas Sorafenibu. Apie 68 metų. Apie 80 % vyrai. 86 % daugybiniai augliai. 24 % vartų venos trombozė***.
Tyrimo metodika (intervencijos, procedūros, taikytos kitos palyginamosios medicinos pagalbos priemonės, kita.)	Straipsnių metaanalizė.	Straipsnių metaanalizė.	Retrospektyvinė analizė visais svarbiais parametrais vienodų pacientų („ <i>mached cohorts</i> “)
Tyrimo rezultatai	Radioaktyvios mikrosferos yra žymiai geriau, nei mikrosferos su vaistu, vertinant bendrą išgyvenamumą (HR = 0.74; 95% CI: 0.61-0.90), trijų metų išgyvenamumą (RR = 1.75; 95% CI = 1.01-3.03, p = 0.05), bendrą laiką iki progresavimo (HR = 0.61; 95% CI: 0.41-0.89), laiką ligoninėje (vidutinis skirtumas = -2.66; 95% CI: -4.08 - -1.24) ir kai kurias komplikacijas (pilvo skausmas [RR = 0.30, 95% CI: 0.11-0.83, p = 0.02]).	Radioaktyvių dalelių geresnis ilgalaikis išgyvenamumas; geresnis laikas iki progresavimo.	Vidutinio sunkumo atvejui radioaktyvios dalelės geriau (ICUR*** 3302 Eur), o sunkiems atvejams – dar geriau (ICUR*** – „dominuojantis“), nei Sorafenib.
Tyrimo išvados		Radioaktyvios mikrosferos yra geriau. Svarbu pažymėti, kad lyginama bendrai kepenų vėžiui. Esant vartų venos trombozei mikrosferos su vaistu yra sąlyginai kontraindikuotinos*, todėl esant toliau situacijai, radioaktyvios mikrosferos neabejotinai yra geresnis pasirinkimas.	Radioaktyvios mikrosferos yra geriau, nei Sorafenib.
Autorių pateikiami tyrimo trūkumai (apribojimai)	Daugumas pacientų iš JAV. Pacientai labai įvairūs.	Iš 10 tyrimų, 2 buvo randomizuoti kontroliniai, o 8 – stebimieji; taigi, gan skirtingi tyrimai.	Tik 3 centrai Italijoje. Nerandomizuotas.

* Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology* 2013; 58: 2188-2197 [PMID: 23512791 DOI: 10.1002/hep.26382]

* Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 464-473 [PMID: 21816126 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.012]

** *ICUR* – angl. *Incremental Cost Utility Ratio*. *ICUR* straipsnyje, 3 lentelėje, išreikštas Eurais santykiu su paciento kokybiškai pragyventu laikotarpiu. Eurais suskaičiuoti kaip kaštų skirtumas tarp 2 gydymo metodų. Pragyventas laikotarpis yra kaip išgyvenamumo skirtumas tarp 2 gydymo metodų. Kokybiškai pragyventas laikas įvertintas išgyventą laiką padauginant iš gyvenimo kokybės koeficiento.

*** Žiūrint pacientus prieš lyginamąją analizę („*unmached cohorts*“), vartų venos trombozių gydant su radioaktyviomis mikrosferomis buvo 61,7 %.

18. Kitų šaltinių (pvz., nepublikuoti tyrimai, sveikatos technologijų vertinimo agentūrų) informacija apie siūlomos medicinos pagalbos priemonės inovatyvumą.

-

*prašome nurodyti informacijos (duomenų) šaltinį/ el. svetainės adresą.

19. Pareiškėjo nuomonė (reziumė) apie siūlomos medicinos pagalbos priemonės inovatyvumą.

Radioaktyvios mikrosferos pasaulyje pradėtos naudoti prieš 12 metų. Pabaltijyje kol kas nenaudojama. Priežastis – mikrodalelių kaina. Nei pacientai, nei ligoninės negali „įpirkti“. Technologija sudėtinga – reikia stiklo mikrosferas pagaminti; ir įkrauti konkrečiam pacientui pritaikyta radioaktyvaus itrio-90 doze.

VI. DUOMENYS APIE SIŪLAMOS MEDICINOS PAGALBOS PRIEMONĖS KLINIKINĮ EFEKTYVUMĄ

20. Mokslinių straipsnių duomenys apie siūlomos medicinos pagalbos priemonės klinikinį efektyvumą, lyginant su šios formos 15 punkte nurodyta/-omis alternatyvia/-omis medicinos pagalbos priemone/-ėmis.

Prie paraiškos prašome pateikti 3 lentelėje nurodytus mokslinius straipsnius ir jų aprašymus, kuriuose turi būti nurodyta kiekvienoje duomenų bazėje naudota mokslinių straipsnių paieškos strategija:

20.1. nurodytos naudotos mokslinių straipsnių duomenų bazės;
PubMed

20.2. nurodyta mokslinių straipsnių paieškos vykdymo data;
2017 08 24

20.3. nurodyti naudoti paieškos raktiniai žodžiai (terminai);
„glass microspheres“ OR „TheraSper“ OR „TARE TACE“ OR „Glass TACE“

20.4. nurodyti paieškai naudoti filtrai (pvz., straipsnių publikacijos data, kalba);
„Free full text“

20.5. nurodyta, kiek pagal vykdytą paiešką gauta rezultatų (mokslinių straipsnių), kokiais kriterijais remiantis straipsniai buvo atmesti arba panaudoti duomenų analizei ir pateikimui 3 lentelėje.

Gauta 60 rezultatų, išdėstytų pagal naujumą. Parinkti tik tie 3, kurie yra naujausi ir apima daugiau pacientų.

3 lentelė. Moksliniai duomenys apie siūlomos medicinos pagalbos priemonės klinikinį efektyvumą

	1 straipsnis	2 straipsnis	3 straipsnis
	Yttrium-90 Radioembolization for Intermediate Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase 2 Study. HEPATOLOGY, Vol. 57, No. 5, 2013	Efficacy and Safety of Transarterial Radioembolization Versus Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol . 2013 June ; 36(3): 714–723	Personalized Dosimetry with Intensification Using 90Y-Loaded Glass Microsphere Radioembolization Induces Prolonged Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients with Portal Vein Thrombosis. J Nucl Med 2015; 56:339–346
Straipsnio referencinis (ID) numeris	DOI 10.1002/hep.26014	doi:10.1007/s00270-012-0481-2	DOI: 10.2967/jnumed.114.145177
Straipsnio publikacijos data	2013	2016 06 mėn	2015
Straipsnio autorius/-iai	Vincenzo Mazzaferro ir kt.	Laura E. Moreno-Luna ir kt.	Etienne Garin ir kt.
Straipsnyje publikuojamo tyrimo vykdymo data	2007-2009	2005-2008	2008 10 – 2012 09
Straipsnyje publikuojamo tyrimo vykdymo trukmė	28 mėn	4 metai	4 metai
Straipsnyje publikuojamo tyrimo vykdymo vieta	Nacionalinis vėžio institutas, Milanai, Italija	Mayo klinika, JAV	Eugène Marquis vėžio institutas, Prancūzija
Straipsnyje publikuojamo tyrimo tipas: metaanalizė, sisteminė apžvalga, atsitiktinės atrankos kontrolinis tyrimas, atvejo analizė, klinikinis tyrimas, kita (prašome nurodyti).	Prospektyvinis, nepalyginimasis	Palyginamasis retrospektyvinis	Klinikinis tyrimas
Tyrimo tikslas	Įvertinti radioembolizacijos efektyvumą	Palyginti radioembolizacijos efektyvumą su vaistinių mikrosferų efektyvumu	Nustatyti, ar individualus dozės parinkimas pagerina gydymo efektyvumą
Tyrimo uždaviniai ir jų	Laikas iki progresavimo,	Išgyvenamumas,	Išgyvenamumas,

vertinimo kriterijai (rodikliai)	bendras išgyvenamumas, saugumas, vėžio atsakas.	saugumas, vėžio atsakas.	saugumas
Tyrimo populiacija (imties dydis, lytis, amžius, kita)	52 pacientai, apie 64 m. amžiaus	61 pacientas radioembolizacija ir 55 – embolizacija mikrosferomis su vaistu	41 pacientas
Tyrimo metodika (intervencijos, procedūros, taikytos kitos palyginamosios medicinos pagalbos priemonės, kita.)	Nepalyginamoji. Taikyta radioembolizacija. Pacientai suskirstyti į komplikuotus vartų venos tromboze, ir ne.	Retrospektyviai pacientai suskirstyti į dvi vienodas grupes pagal amžių, lytį ir kepenų funkciją.	Prospektyvinis, nustatant paciento galimybę gauti didesnę radiacijos dozę
Tyrimo rezultatai	Laikas iki progresavimo 11 mėn, bendras išgyvenamumas 15 mėn, 9,6 proc. pilnas vėžio atsakas.	Pilnas vėžio atsakas buvo dažnesnis gydant radioembolizacija (12 proc.), nei embolizacija su vaistu (4 proc.). 2 metus išgyveno 30 proc. pacientų, gydytu radioembolizacija ir 24 proc. – gydytu embolizacija su vaistu.	Bendro išgyvenamumo mediana buvo 18,2 mėn. jei dozė virš 205 Gy. Jei dozė mažesnė, tai išgyvenamumas tik 4,3 mėn. Kepenų funkcija nepablogėja.
Tyrimo išvados	Radioembolizacija yra efektyvus gydymas vidutinio ir sunkaus laipsnio vėžiui, ypač esant vartų venos trombozei.	Radioembolizacija nereikšmingai geriau, nei embolizacija mikrosferomis su vaistu net ir nesant vartų venos trombozei.	Radioembolizacija yra saugu ir efektyvu. Galimas individualus dozavimas.
Autorių pateikiami tyrimo trūkumai (apribojimai)	Vienas centras. Nepalyginamoji.	Pacientai galėtų būti vienesni pagal daugiau kriterijų. Nėra kaštų palyginimo.	Vienas centas.

21. Kitų šaltinių (pvz., nepublikuoti tyrimai, sveikatos technologijų vertinimo agentūrų) informacija apie siūlomos medicinos pagalbos priemonės klinikinį efektyvumą.

-
*prašome nurodyti informacijos (duomenų) šaltinį/ el. svetainės adresą.

22. Pareiškėjo nuomonė (reziumė) apie siūlomos medicinos pagalbos priemonės klinikinį efektyvumą.

Yra daug tyrimų, tačiau mažai didelės imties randomizuotų prospektyvinių dėl to, kad tirama patologija yra reta, o pacientų įvairovė didelė. Tačiau nepaisant to, pačių tyrimų ir jų metaanalizių yra daug. Radioterapija yra efektyvu.

VII. DUOMENYS APIE SIŪLAMOS MEDICINOS PAGALBOS PRIEMONĖS EKONOMINĮ EFEKTYVUMĄ

23. Medicinos pagalbos priemonės gamintojo/-jų ar jo atstovo/-ų deklaruota/nurodyta kaina (eurais; be/ su PVM).

11500 Eur be PVM pacientui pritaikyta dozė. Gydoma vienkartinė dozė.

24. Siūlomoms medicinos pagalbos priemonės gamintojo/-jų ar jo atstovo/-ų nurodyta kaina (eurais; be/ su PVM) kitose Europos Sąjungos šalyse (nurodyti bent 5 šalis).

Eil. Nr.	Šalies pavadinimas	Kaina (eurais; be/ su PVM)	Informacijos (duomenų) šaltinis (pvz., el. svetainės adresas)
1	Vokietija	18000 Eur be PVM	Kainos, kurias moka pacientas privačioms klinikoms.
2	Prancūzija	25000 Eur be PVM	
3	Italija	21000 Eur be PVM	
4	Ispanija	21000 Eur be PVM	
5	Portugalija	21000 Eur be PVM	

25. Kokios kvalifikacijos sveikatos priežiūros specialistai pagal kompetenciją galėtų / turėtų dirbti su siūloma medicinos pagalbos priemone*

Lietuvoje tokie specialistai jau yra. Tai onkologas, kuris gydo pacientą visumoje. Taip pat medicinos fizikas, kuris kuruoja radiacinius klausimus branduolinės medicinos skyriuje. Implantuoja intervencinius radiologas angiografijos kabinete.

* prašome nurodyti sveikatos priežiūros specialistų kvalifikacijas.

26. Ar sveikatos priežiūros specialistams, norint dirbti su siūloma medicinos pagalbos priemone, reikia/-ės papildomų mokymų, kvalifikacijos/ kompetencijos kėlimo kursų.*

Ne. Kadangi Lietuvoje radioaktyvios dalelės jau yra implantuojamos į kūną vėžio naikinimo tikslais.

* prašome nurodyti mokymų/ kursų pavadinimą, jų organizatorius/ paslaugų teikėjus, trukmę, kainą (eurais, be/ su PVM) ir informacijos šaltinį (pvz., el. svetainės adresą).

27. Ar siūlomai medicinos pagalbos priemonei reikia specialių/ papildomų techninės įrangos, priedų, priemonių (pvz., kontrastinė medžiaga, adatos, švirkštai, tvarsčiai ir kt.), techninių sąlygų, patalpų ir pan.*

Ne. Kadangi Lietuvoje radioaktyvios dalelės jau yra implantuojamos į kūną vėžio naikinimo tikslais.

* prašome nurodyti ir aprašyti būtinus techninę įrangą/ priedus/ priemones/ technines sąlygas/ patalpas, jų kainą ir informacijos šaltinį (pvz., el. svetainės adresą).

28. Numatomos tiesioginės ir netiesioginės siūlomoms medicinos pagalbos priemonės naudojimo (pagal siūlomas indikacijas) teikiant sveikatos priežiūros (gydymo/ slaugos/ reabilitacijos) paslaugas išlaidos Lietuvoje per metus (eurais, be/ su PVM) ir šių išlaidų struktūra.

Procedūra trunka apie 30 min. Paruošimas yra standartinis bendros paciento būklės. Pacientas keletą dienų būna stacionare, kur yra kiti radioaktyviomis medžiagomis gydyti pacientai. Daugiau tiesioginių ar netiesioginių gydymo išlaidų nėra.

* prašome pateikti skaičiavimus ir nurodyti informacijos (duomenų) šaltinį arba skaičiavimo metodiką.

29. Siūlomoms medicinos pagalbos priemonės (ar jų komplekto) kaina (procentais), palyginus su visa aktyviojo gydymo atvejo kaina (pagal indikacijas).

Radioaktyvių stiklo mikrosferų kaina sudaro apie 85 proc. Turint omenyje, kad likę 15 proc. sudaro specialistų darbo užmokestis 30 min procedūros trukmei ir paciento buvimas stacionare keletą dienų.

* prašome pateikti kainą procentais ir nurodyti informacijos (duomenų) šaltinį arba skaičiavimo metodiką.

30. Siūlomos medicinos pagalbos priemonės įtaka sveikatos sutrikimo (pagal siūlomas indikacijas) gydymo metodikai/ protokolams (pvz., nereikės vartoti/ taikyti gretutinių vaistų/ procedūrų), gydymo trukmei (pvz., lojadienių skaičius), konsultacijų skaičiui/ dažniui ir bendroms sveikatos priežiūros (gydymo/ slaugos/ reabilitacijos) paslaugų (pagal siūlomas indikacijas) išlaidoms, lyginant su dabar Lietuvoje naudojama/-omis medicinos pagalbos priemone/-ėmis (alternatyvia/-omis medicinos pagalbos priemonėmis).*

1. **Sorafenib** vaistas. Išreikštas šalutinis poveikis, todėl pacientas lankosi pas gydytoją (vizitų kaštai) arba mažina dozę (neefektyvi pagalba kompensuojamu vaistu). Atsižvelgiant į gyvenimo kokybę, radioembolizacija labiau apsimoka*.
2. **Embolizavimas** mikrosferomis su priešvėžiniu vaistu. Vienos procedūros įkainis – apie 1500 Eur**. Reikia 2 procedūrų maždaug kas 2 mėn. Papildoma hospitalizacija. Vartų venos trombozė yra sąlyginė kontraindikacija (taip nėra embolizuojant radioaktyviomis mikrosferomis).

* Real-World Data for the Evaluation of Transarterial Radioembolization versus Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. VALUE IN HEALTH 20 (2017) 336–344.

Vidutinio sunkumo atvejui radioaktyvios dalelės geriau (ICUR 3302 Eur), o sunkiems atvejams – dar geriau (ICUR – „dominuojantis“), nei Sorafenib.

ICUR – angl. Incremental Cost Utility Ratio. ICUR straipsnyje, 3 lentelėje, išreikštas Eurais santykije su paciento kokybiškai pragyventu laikotarpiu. Eurai suskaičiuoti kaip kaštų skirtumas tarp 2 gydymo metodų. Pragyventas laikotarpis yra kaip išgyvenamumo skirtumas tarp 2 gydymo metodų. Kokybiškai pragyventas laikas įvertintas išgyventą laiką padauginant iš gyvenimo kokybės koeficiento.

** BP 2 kainynas

31. Kita, pareiškėjo nuomone, svarbi informacija apie siūlomos medicinos pagalbos priemonės ekonominį efektyvumą.

-

VIII. KITA INFORMACIJA

32. Pateikiama kita, pareiškėjo nuomone, svarbi informacija, pvz., Lietuvos sveikatos priežiūros specialistų organizacijų rekomendacija / oficiali nuomonė / viešųjų ir privačių interesų deklaracija ir pan.*

-

*prašome pateikti trumpą informaciją, šaltinį ir prie paraiškos pridėti cituojamo dokumento originalą (jei įmanoma).

Patvirtinu, kad pateikti visi dokumentai, nurodyti šioje paraiškoje. Dokumentai ir informacija teisingi. Sutinku, kad, pateikus klaidingą informaciją, paraiška nebus svarstoma, o medicinos pagalbos priemonė bus neįrašyta į Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių sąrašo.

Klinikinių tyrimų ir
produktų specialistas
(pareigos)



(parašas)

Viktoras Sidaravičius
(vardas, pavardė)