



VASPVT

Valstybinė akreditavimo
sveikatos priežiūros veiklai tarnyba
prie Sveikatos apsaugos ministerijos

ADAPTUOTAS SVEIKATOS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS: REGIONINĖ HIPERTERMIA AUKŠTOS RIZIKOS MINKŠTŪJŲ AUDINIŲ SARKOMOS GYDYMUI SANTRAUKA

Sveikatos technologijos vertinimo (toliau – STV) metodika. Sveikatos priežiūros technologijos vertinimas „Regioninė hipertermija aukštos rizikos minkštųjų audinių sarkomos gydymui“ yra Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo (EUnetHTA) narių – NIPHNO (Norvegija), RER (Italija), SNHTA (Šveicarija), AETS-ISCI (Ispanija) ir VASPVT (Lietuva) – jungtinio vertinimo „Regional hyperthermia for high-risk soft tissue sarcoma treatment“ adaptavimas Lietuvos kontekstui pagal EUnetHTA metodikas. Vertinimo elementų parinkimas grindžiamas STV šerdinio modelio (*angl.* Core model) taikymu greitajam STV vertinimui (versija 4.2) (*angl.* „HTA Core Model Application for Rapid REA Assessments“).

Šis STV remiasi 2019 m. balandžio mėn. atlikta sistemine literatūros paieška (be kalbos ir publikavimo statuso apribojimų), šiose duomenų bazėse – Medline (Ovid), Embase (Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials, AMED. Atlikus sisteminę literatūros paiešką duomenų bazėse į kokybinę vertinimo analizę buvo įtrauktas 1 randomizuotas kontroliuojamas tyrimas (2 mokslinės publikacijos: EORTC2010 ir EORTC2018) ir 10 vienaspusių tyrimų.

Papildomai tarptautiniuose klinikinių tyrimų registruose (clinicaltrials.gov ir WHO ICTRP) atlikta nutrauktų, neskelbtų ir vykdomų klinikinių tyrimų, kurie ateityje turėtų duoti tvirtesnę mokslinį pagrindą, paieška. Taip pat buvo užpildytas kontrolinis sąrašas dėl galimų etinių, organizacinių, socialinių ir teisinių aspektų. Ankstyvojoje STV projekto stadijoje buvo numatytas pacientų įtraukimas, tačiau nei pacientų organizacijos, nei pacientų atstovai neatsiliepė į kvietimą dalyvauti STV.

Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas. Sarkomos yra piktybiniai navikai, kurie dažniausiai vystosi iš minkštųjų audinių (apie 80%), tokių kaip riebalinio, raumeninio, nervinio, jungiamojo audinio, iš kraujagyslių ar giliųjų odos sluoksnių audinių, arba iš kaulinio audinio (apie 20%). Remiantis Europos medicininės onkologijos draugijos (*angl.* European Society for Medical Oncology, ESMO) klinikinėmis gairėmis, aukštos rizikos STS yra apibrėžiama kaip aukšto piktybiškumo laipsnio, giliai poodiniame sluoksnyje išsidėstęs navikas, kurio skersmuo didesnis nei 5 cm.

Sarkomos sudaro mažiau nei 1% visų suaugusiųjų piktybinių navikų ir apie 12% vaikų navikų. Dažniausiai pasireiškia galūnėse, ypač šlaunų, sėdmens, kirkšnies srityse, nors gali atsirasti bet kurioje kūno vietoje. Aukštos rizikos STS turi didesnę vietinio pasikartojimo ir tolimų metastazių riziką po taikyto gydymo, o tai daro įtaką didesniai su STS susijusiai mirštamumui.

Daugelis STS neturi aiškiai apibrėžtos etiologijos, tačiau rizikos veiksniai, galintys turėti įtakos STS išsivystymui, yra genetiniai bei aplinkos veiksniai (jonizuojančiosios spinduliuotės, cheminių medžiagų poveikis), tai pat lėtinė edema, lėtinis uždegimas, trauma bei virusinės infekcijos.

Paprastai minkštųjų audinių sarkomos pastebimos kaip neskausmingi (tai priklauso nuo naviko susidarymo vietos ir išplitimo), lėtai augantys guzeliai. Kiti simptomai (skausmas, galūnės parestezija, edema) gali atsirasti navikui augant, spaudžiant aplinkinius audinius ir sutrikdant jų funkciją. Diagnozės metu apie 10% STS yra metastazavusios, o 40–50% pacientų metastazės išsivysto vėliau, todėl yra apribotos gydymo galimybės, ypač chirurginis gydymas.

STS, kaip ir bet kurios kitos onkologinės ligos, diagnozė gali daryti įtaką pacientų fizinei ir psichologinei būsenai, turėti finansinį ir socialinį poveikį, iškelti sveikatos priežiūros išteklių nelygybės klausimus siekiant suvaldyti šią pakankamai retą ligą.

Tikslinė pacientų grupė. Suaugusiųjų STS (išskyrus virškinimo trakto stromos naviką, GIST) yra retos ir sudaro mažiau nei 1% visų naujų navikų atvejų, vidutinis sergamumas Europoje yra 4–5 atvejai per metus/100.000 gyventojų, o vidutinis susirgusiųjų amžius – 59 metai. STS apima apie 100 skirtingų histologinių potipių, o dažniausi iš jų – liposarkomos ir leiomyosarkomos (>1/100.000) ir nediferencijuota pleomorfinė sarkoma. Daugumos sarkomų histologinių tipų dažnis yra <2 atv./1.000.000 gyv. per metus.

Lietuvoje atvirai prieinamos statistinės informacijos apie minkštųjų audinių sarkoma sergančiųjų skaičių (sergamumas, ligotumas) nėra.

Tikslinė šio STV populiacija – suaugusieji (vyresni nei 18 m.) vyrai ir moterys, kuriems diagnozuota aukštos rizikos minkštųjų audinių sarkoma kai papildoma hipertermijos terapija, tikėtina, būtų naudinga. Pagal TLK-10-AM, minkštųjų audinių sarkomos yra koduojamos kaip C47 Periferinių nervų ir autonominės (vegetacinės) nervų sistemos piktybinis navikas, C48 Retroperitoninio tarpo ir pilvaplėvės piktybinis navikas, C49 Kito jungiamojo ir minkštųjų audinių piktybinis navikas.

Alternatyvios technologijos. Regioninė hipertermija yra taikoma kartu su įprastiniais gydymo metodais, aukštos rizikos minkštųjų audinių sarkomos gydymui. Įprastiniai gydymo metodai, juos taikant be regioninės hipertermijos, laikomi alternatyviais gydymo metodais.

Chirurginis gydymas išlieka pagrindinis gydymo metodas gydant daugumą minkštųjų audinių sarkomos tipų. Pacientai, kuriems diagnozuojama aukštos rizikos minkštųjų audinių sarkoma, net ir po chirurginio gydymo susiduria su didele vietinio atsinaujinimo arba tolimųjų metastazių rizika. Sprendžiant šią problemą, taikomas kompleksinis gydymas – chirurgija, radioterapija ir (ar) chemoterapija. Pacientams, kuriems dėl sveikatos būklės nerekomenduojamas chirurginis gydymas, gali būti taikoma radioterapija, dažniausiai taikoma išorinė spindulinė terapija. Taikant chemoterapinį gydymą, paprastai naudojamas kelių antinavikinių vaistų derinys.

Technologijos aprašymas. Hipertermija yra vienas iš vėžio gydymo metodų, gydymui pasitelkiant dirbtiniu būdu sukeltos šilumos biologinį poveikį. Organizmo ląsteles veikiant aukštesne nei įprasta temperatūra, dėl suaktyvėjusios kraujotakos, ląstelės yra stipriau veikiamos kitų gydymo metodų. Atsižvelgiant į gydomą sritį, hipertermija gali būti lokali, regioninė (paviršinė ar gilioji) arba viso kūno. Temperatūra hipertermijos procedūros metu paprastai svyruoja nuo 39 iki 45°C. Paviršinė hipertermija taikoma navikams, kurie į audinį įsiskverbia ne giliau nei 4 cm. Ant poodinių navikų dedami aplikatoriai, o energija perduodama naudojant skysčiu užpildytą specialų maišelį. Gilioji hipertermija taikoma navikams, esantiems 3–5 cm gylyje, naviko srities temperatūra pakeliama naudojant tikslinę elektromagnetinę energiją (radijo dažnį). Tiriama, kaip būtų galima pasiekti gilesnius audinius ir organus, kurių šiuo metu negalima gydyti su hipertermijos pagalba.

Remiantis gamintojų pateikta informacija, regioninės hipertermijos gydymo nauda galima laikyti: pagerėjusią naviko būklės kontrolę; naviko dydžio sumažėjimą, dėl kurio naviką galima pašalinti chirurginiu būdu; didesnę remisijos atvejų skaičių ir geresnę gyvenimo kokybę; sumažėjusią metastazių riziką. Vis dėlto hipertermijos gydymo nauda dar nėra visiškai tiksliai įrodyta, nors kai kurie tyrimai rodo galimą naudą.

Hipertermija, aukštos rizikos minkštųjų audinių sarkomos gydymui, naudojama kartu su kitais gydymo metodais (chirurgija, chemoterapija ar radioterapija), kurie priskiriami antriniam ir tretiniam sveikatos priežiūros lygiams, atliekami specializuotuose onkologijos skyriuose. Hiperterminis gydymas, kuris paprastai trunka apie valandą, gali būti teikiamas ir kaip ambulatorinė paslauga. Visi procedūrose dalyvaujantys specialistai, turi būti lankęsi kursuose arba mokymuose ir mokėti naudotis prietaisu. Rinkoje šiuo metu yra bei CE ženklą turi šie prietaisai: BSD sistemos (Pyrexar Medical), EHY sistemos (Oncotherm), ALBA sistemos (Med-logix srl), Celsius TCS (Celsius 42), Synchrotherm sistemos (Synchrotherm). Standartinis procedūrinis kabinetas, kuriame talpinami prietaisai, reikalingi hipertermijos procedūrai, turėtų būti 12–16 m² dydžio.

Saugumo vertinimas. *Sunkūs ir gyvybei pavojingi nepageidaujami įvykiai.* Randomizuoto kontroliuojamo tyrimo (EORTC2010) intervencinėje grupėje ir kontrolinėje grupėje, atitinkamai, dažniausiai nurodytos šios komplikacijos: • hematologinis toksiškumas (ūminė leukemija: 1,8% (n=165) ir 1,2% (n=167); leukopenija: 77,6% ir 63,5%; trombocitopenija: 17% ir 13,8%); • nefrotoksiškumas: 9,1% ir 4,8%; • neurotoksiškumas: 9,1% ir 4,8%; • toksinis poveikis virškinimo traktui (pykinimas: 13,9% ir 15,6%; vėmimas: 9,1% ir 5,4%).

Vienpusiuose tyrimuose nurodyti nepageidaujami įvykiai, priklausantys vienai ar kelioms grupėms iš minimų sutrikimų: hematologiniai sutrikimai, virškinimo trakto sutrikimai, odos ir poodinio audinio pakenkimai, inkstų funkcijos sutrikimai, neurologiniai sutrikimai, bendrieji negalavimai, kvėpavimo

sutrikimai, raumenų-kaulų sistemos ir jungiamojo audinio pažeidimai, infekcijos, sužeidimai ir komplikacijos dėl patirto spaudimo su vandens boliusu.

Lengvi ar vidutinio sunkumo nepageidaujami įvykiai. EORTC2010 tyrimo intervencijos grupėje buvusiems pacientams, nustatytos šios komplikacijos: skausmas (40,5%), komplikacijos dėl patirto spaudimo su vandens boliusu (26,4%), odos nudegimas (17,8%), audinio nekrozė (4,3%), infekcijos (3,1%), kitos komplikacijos (klastrofobija, žaizdų gijimo sutrikimai, pykinimas: (14,1%)). Nerandomizuotame tyrime, publikuotame 1995 m., nurodyta, jog visi pacientai (100%) patyrė lengvus ar vidutinio sunkumo nepageidaujamus įvykius. Kitame tyrime nurodyta, jog 57% pacientų patyrė minėtas komplikacijas.

Nebuvo rasta duomenų, kurie padėtų atsakyti į klausimus, kaip keičiasi, jeigu keičiasi, nepageidaujamų įvykių sudėtingumas ar dažnis per tam tikrą laiką ir priklausomai nuo skirtingų aplinkybių bei kokiems pacientams kyla didžiausia nepageidaujamų įvykių grėsmė, taikant vertinime analizuojamą gydymo metodą.

Klinikinio efektyvumo vertinimas. Regioninės hipertermijos taikymas aukštos rizikos STS gydymui buvo vertintas remiantis bendro išgyvenamumo, ligai specifinio išgyvenamumo, objektyvaus atsako dažnio, išgyvenamumo be ligos, išgyvenamumo be ligos progresavimo, amputacijos dažnio, vietinio naviko kontrolės ir vietinio naviko atsinaujinimo, taip pat su sveikata susijusios gyvenimo kokybės, su liga susijusios gyvenimo kokybės ir pacientų pasitenkinimo terapija, išteklių panaudojimo bei procedūros atlikimo laiko rodiklių duomenimis.

Randomizuoto kontroliuojamo tyrimo (EORTC2010) metu apskaičiuota, kad intervencijos grupėje mirė 44% įtrauktų pacientų, kontrolinėje grupėje – 46%, o bendro išgyvenamumo žalos santykis (*angl.* Hazard ratio, HR) buvo 0,88 (95% pasikliautinis intervalas (CI): 0,64, 1,21). Išgyvenamumo mediana intervencijos grupėje – 6,6 metų (95% CI: 4,5, >10), o kontrolinėje grupėje – 6,1 metų (95% CI: 3,8, >10).

Randomizuoto kontroliuojamo tyrimo (EORTC2018) duomenimis, ligai specifinio išgyvenamumo mediana intervencijos grupėje buvo 15,4 metų (95% CI: 6,6, >17), kontrolinėje grupėje – 6,2 metų (95% CI: 3,2, 10,3), ligai specifinio išgyvenamumo HR=0,73 (95% CI: 0,54, 0,98). Penkerių metų išgyvenamumo rodiklį intervencijos grupėje pasiekė 62,7%, o kontrolinėje grupėje – 51,3%; 10-ies metų išgyvenamumo rodiklį atitinkamai pasiekė 52,6% ir 42,7% pacientų.

Objektyvaus atsako dažnio rodiklis apibrėžiamas kaip pacientų, kurie pasiekė visišką arba dalinį atsaką į gydymą, skaičius iš visų pacientų (n=244). EORTC2010 tyrimo metu nustatyta, kad intervencinėje grupėje objektyvų atsaką į gydymą pasiekė 29% pacientų, o kontrolinėje grupėje – 13%, tuo tarpu EORTC2018 tyrime nustatyta, kad intervencinėje grupėje objektyvų atsaką į gydymą pasiekė 30% pacientų, o kontrolinėje grupėje rodiklis išliko toks pat.

EORTC2018 tyrime išgyvenamumo be ligos mediana intervencijos grupėje buvo 2,8 m. (95% CI: 2, 4,9), kontrolinėje grupėje – 1,5 m. (95% CI: 1,1, 2,1), išgyvenamumo be ligos HR=0,71 (95% CI: 0,55, 0,93). Dviejų metų išgyvenamumo be ligos rodiklį intervencijos grupėje pasiekė 58%, o kontrolinėje grupėje – 44%, tuo tarpu 4-ių metų išgyvenamumo be ligos rodiklį atitinkamai pasiekė 42% ir 35% pacientų.

EORTC2018 tyrime išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana intervencijos grupėje buvo 5,6 m. (95% CI: 2,9, 8,7), kontrolinėje grupėje – 2,4 m. (95% CI: 1,7, 4,2), išgyvenamumo be ligos progresavimo HR=0,65 (95% CI: 0,49, 0,86). Dviejų metų išgyvenamumo be ligos progresavimo rodiklį intervencijos grupėje pasiekė 76%, o kontrolinėje grupėje – 61%, tuo tarpu 4-ių metų išgyvenamumo be ligos progresavimo rodiklį atitinkamai pasiekė 66% ir 55% pacientų.

EORTC2018 tyrimo metu apskaičiuota, kad intervencijos grupėje 9% pacientų, o kontrolinėje grupėje 11% reikėjo amputacijos (HR: -2%, 95% CI: -11, 7).

Tiek EORTC2010, tiek EORTC2018 įrodymų patikimumas įvertintas kaip „žemas“. Be to, nė viename į vertinimą įtrauktame tyrime nebuvo analizuojamas vietinio naviko kontrolės ir vietinio naviko atsinaujinimo rodiklių pokytis, taip pat tyrimuose nebuvo įvertinti su sveikata susijusios gyvenimo kokybės, su liga susijusios gyvenimo kokybės ir pacientų pasitenkinimo terapija rodikliai. Išteklių panaudojimo ir procedūros atlikimo laiko rodikliai taip pat nebuvo įvertinti.

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“, buvo įvertinta šios sveikatos priežiūros technologijos – regioninės hipertermijos sistemos – kaip medicinos pagalbos priemonės

(MPP) funkcinė vertė. Regioninė hipertermija buvo vertinta gydant aukštos rizikos minkštųjų audinių sarkomą.

Funkcinės vertės kriterijai	Balai
Ligos įtaka sveikatai	3 ^a
Socialinė MPP svarba	2 ^b
MPP inovatyvumas	1 ^c
MPP klinikinis efektyvumas	1 ^d
MPP ekonominis efektyvumas	0 ^e
Galutinis balas	7

Paiškinimai: a – sarkomos yra piktybiniai navikai, aukštos rizikos minkštųjų audinių sakomos turi didesnę vietinio pasikartojimo ir tolimų metastazių riziką po taikyto gydymo, o tai daro įtaką didesniai su STS susijusiam mirštamumui; b – regioninė hipertermija, taikoma kartu su įprastiniais gydymo metodais, gali pagerinti sarkomos būklės kontrolę bei lemti sarkomos sumažėjimą, dėl kurio sarkomą galima chirurginiu būdu pašalinti ir sumažinti neįgalumą, padidinti darbingumą, atkurti prarastas funkcijas; c – regioninė hipertermija taikoma tik kartu su įprastiniais gydymo metodais (chirurginiu gydymu, chemoterapija, radioterapija); d – pagal dabartinius turimus duomenis, regioninė hipertermija, taikoma kartu su įprastiniais gydymo metodais, yra efektyvesnė nei atskirai taikomi įprastiniai gydymo metodai (chirurginis gydymas, chemoterapija, radioterapija), tačiau tai pagrįsti trūksta išsamesnių klinikinių tyrimų; e – regioninė hipertermija yra kliniškai efektyvesnė ar tiek pat efektyvi, kiek alternatyvūs (įprastiniai) gydymo metodai, tačiau regioninė hipertermija taikoma tik kartu su įprastiniais gydymo metodais, tad ir gydymo kaina aukštesnė (vis dėlto regioninės hipertermijos sistemų ekonominis efektyvumas nebuvo šio sveikatos priežiūros technologijos vertinimo objektas).

Išvados.

1. Regioninė hipertermija, derinama su chemoterapija ir (ar) radioterapija, pagal dabartinius duomenis, gali sukelti didesnę žalą, įskaitant padidėjusią mirties dėl nepageidaujamų reiškinių tikimybę ir hematologinio toksiškumo, ypač leukopenijos, riziką. Vis dėlto į vertinimą įtrauktų įrodymų kokybė buvo pripažinta esanti „žema“ arba „labai žema“, todėl regioninės hipertermijos, taikomos aukštos rizikos minkštųjų audinių sarkomų gydymui, saugumas negali būti vertinamas vienareikšmiškai.
2. Remiantis šiuo metu turimais klinikinių tyrimų įrodymais, regioninė hipertermija, derinama su chemoterapija ir (ar) radioterapija, galėtų pagerinti išgyvenamumo be ligos, išgyvenamumo be ligos progresavimo bei ligai specifinio išgyvenamumo rodiklius, tačiau įtrauktuose klinikiniuose tyrimuose nebuvo atsižvelgta į konkurencinę riziką, o tai galėjo lemti klaidingą hipertermijos poveikio vertinimą. Remiantis turimais duomenimis, teigiama regioninės hipertermijos nauda aukštos rizikos minkštųjų audinių sarkomų gydymui negali būti nei patvirtinta, nei atmesta.
3. Regioninės hipertermijos efektyvumas buvo vertinamas remiantis vienu randomizuotu kontroliuojamu tyrimu, saugumo vertinimui papildomai įtraukta dar 10 žemesnės kokybės tyrimų. Nors hipertermijos terapinis poveikis navikams žinomas seniai, tačiau nepakankama klinikinių tyrimų kokybė ir retai diagnozuojama sarkomų grupė gali turėti įtakos vertinime analizuojamiems rodikliams. Regioninės hipertermijos potencialas neišnaudotas ir, tikimasi, ateityje bus analizuojamas plačiau.

Rekomendacijos.

1. Siekiant geriau įvertinti regioninės hipertermijos klinikinį efektyvumą ir saugumą, reikalingi aukštos kokybės randomizuoti kontroliuojami tyrimai, leidžiantys palyginti šio gydymo poveikį esant įvairioms aplinkybėms: kai hipertermija taikoma kaip neoadjuvantinė ir kaip adjuvantinė terapija, kai siekiama išgydyti pacientus ir kai taikomas paliatyvus gydymas, kai liga yra metastazavusi ir kai dar nėra metastazių. Tyrimuose daugiau dėmesio turėtų būti skiriama bendro išgyvenamumo bei kitų pacientams aktualių aspektų (pvz., ankstyvos ir vėlyvos komplikacijos, poveikis gyvenimo kokybei ir pan.) analizei.
2. Kai kuriose Europos valstybėse regioninė hipertermija yra taikoma ir finansuojama Valstybinių ir (arba) privačių sveikatos priežiūros draudimo fondų lėšomis. Vis dėlto yra mokslinių įrodymų, kad pacientų, kuriems diagnozuota minkštųjų audinių sarkoma, numatomos išlaidos yra reikšmingai didesnės ir daro daug didesnę poveikį konkrečiam pacientui nei visuomenei, tad finansuojant hipertermijos gydymą būtina užtikrinti sveikatos ir socialinį teisingumą.