



VALSTYBINĖ AKREDITAVIMO
SVEIKATOS PRIEŽIŪROS
VEIKLAI TARNYBA

**ADAPTUOTAS SVEIKATOS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS:
VAISTINIŲ PREPARATŲ DENGTAI OPTILUME® BALIONAS,
SKIRTAS ŠLAPLĖS STRIKTŪROS DILATACIJAI
SANTRAUKA**

Sveikatos technologijos vertinimo (toliau – STV) metodika. Sveikatos priežiūros technologijų vertinimas (STV) „Vaistinių preparatų dengtas Optilume® balionas, skirtas šlaplės striktūros dilatacijai“ yra Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo jungtinio konsorciumo (EUnetHTA 21) narių – HAS (Prancūzija), AIHTA (Austrija) ir ZIN (Nyderlandai) jungtinio klinikinio sveikatos technologijų vertinimo „OPTILUME® urethral drug-coated balloon“ adaptavimas Lietuvos kontekstui pagal EUnetHTA metodikas.

Jungtinis klinikinis STV atliktas pagal iš anksto pasirinktus parametrus, kurie nustatyti atlikus EUnetHTA 21 valstybių narių apklausą, konsolidavimo procesą ir patvirtinus Mokslinio nuoseklumo ir kokybės komitetui (angl. Committee for Scientific Consistency and Quality, CSCQ). Sveikatos technologijos vertinimas atliktas remiantis sveikatos technologijos gamintojo (Laborie Medical Technologies Corp., JAV) pateikta paraiška ir dokumentacija. Gamintojo pateikta informacija buvo palyginta su paieška klinikinių tyrimų registruose ir Medline bibliografinėje duomenų bazėje.

Iš viso į STV įtraukti 3 klinikiniai tyrimai: vienas randomizuotas kontroliuojamas tyrimas (RCT), kuriame Optilume® balionas lyginamas su šlaplės striktūros dilatacija arba optine uretrotomija (be atskiros palyginimo analizės), bei du vienpusiai tyrimai, skirti tik saugumo rezultatams analizuoti. Pažymėtina, kad visus į STV įtrauktus klinikinius tyrimus finansavo vertinamos sveikatos technologijos gamintojas. Į STV įtrauktų įrodymų kokybė buvo vertinta naudojant rekomendacijų kūrimo ir vertinimo metodiką GRADE.

Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas. Šlapinimosi sutrikimai yra dažna vyrų problema, galinti pasireikšti tokiais simptomais kaip dažnas šlapinimasis, silpna šlapimo srovė, naktinis šlapinimasis ar nevisiško pasišlapinimo jausmas. Viena iš šių simptomų galimų priežasčių – šlaplės striktūra, t.y., patologinis šlapimtakio susiaurėjimas, pasunkinantis šlapinimąsi, atsirandantis dėl randų, kurie funkciškai blokuoja apatinius šlapimo takus. Negydomos striktūros gali sukelti rimtų komplikacijų: dėl šlaplės striktūros gali kartotis šlapimo takų infekcijos, išsivystyti inkstų ir šlapimo takų akmenys, inkstų funkcijos nepakankamumas, gali sutrikti vyrų lytinė funkcija ir vaisingumas. Šlaplės striktūros neigiamai veikia paciento fizinę sveikatą, gyvenimo kokybę ir darbingumą.

Tikslinė pacientų grupė. STV tikslinė populiacija yra vyrai, turintys varginančių šlapinimosi simptomų, susijusių su pasikartojančiomis priekinės šlaplės striktūromis, kurių ilgis yra 3 cm arba mažesnis (TLK-10-AM: N35 arba N99.1). Šlaplės striktūros gali atsirasti bet kuriame amžiuje, tačiau atvejų smarkiai padaugėja vyresnių nei 45–55 metų amžiaus vyrų populiacijoje. Lietuvoje šlapimo sistemos ligomis sergančių asmenų skaičius (ligotumas) Lietuvoje vis didėja.

Alternatyvios technologijos. Pirmojo pasirinkimo priekinės šlaplės striktūros gydymo metodas yra endoskopinės procedūros – šlaplės striktūros dilatacija (arba bužavimas), kai naudojami standūs strypeliai arba (ir) balioninės plečiamosios priemonės, arba, dažniau, optinė uretrotomija (arba endoskopinė tiesioginio vaizdo uretrotomija, DVIU). Šlaplės striktūra, netgi po gydymo, dažnai gali atsikartoti, todėl gali būti reikalingas papildomas gydymas. Literatūroje teigiama, jog striktūrai greitai atsinaujinus po minėtų procedūrų, uretropolitika yra tinkamesnis gydymo būdas nei pirminės procedūros pakartojimas.

Uretropolitika – atvira chirurginė procedūra, kai šlaplės vidinėje sienelėje susiformavęs randinis audinys chirurgiškai pašalinamas ir šlaplė vėl sujungiama; kartais, siekiant papildomai išplėsti šlaplės spindį, naudojamas paciento odos transplantatas (iš skruostų gleivinės). Remiantis literatūros duomenimis, tinkamai atrinktiems pacientams, uretropolitika sėkminga iki 90% pacientų.

Technologijos aprašymas. Vaistinių preparatų dengtas Optilume® balionas skirtas naudoti vyrams

kaip šlaplės striktūrų išplėtimo balionas viengubai, dvigubai (tandeminei) arba difuzinei priekinei šlaplės striktūrai, kurios ilgis ≤ 3 cm, arba kaip pagalbinė terapija, gydymą derinant su kitomis šlaplės striktūrų išplėtimo priemonėmis ir (arba) procedūromis. Šis gydymas yra minimaliai invazinis, kai vienu metu derinamas balioninis išplėtimas, siekiant išplėsti arba praplatinti susiaurėjusią šlaplės sritį, ir antiproliferaciniu veikimu pasižymintis vaistas paklitakselis, kuris sumažina šlaplės susiaurėjimo pasikartojimo riziką. Procedūra gali būti atliekama kaip dienos chirurgijos paslauga arba ambulatoriškai; atliekama maždaug per 15 min. CE atitikties ženklas Optilume® balionui (gamintojas Laborie Medical Technologies, JAV), skirtam priekinės šlaplės striktūroms gydyti, suteiktas 2020 m. ir jis yra komerciškai prieinamas Europos Sąjungos šalyse, Kanadoje, Izraelyje, Kinijoje (Honkonge), Naujojoje Zelandijoje. CE atitikties ženklas išduotas trijų skersmenų (18, 24 ir 30 Fr) ir dviejų ilgių (3 ir 5 cm) variantams.

Saugumo vertinimas. Vertinant vaistiniu preparatu dengtą Optilume® balioną, analizuoti nepageidaujami įvykiai, susiję su intraoperacinio bei pooperacinio laikotarpio komplikacijomis, šlapimo takų infekcijomis, šlapimo susilaikymu, inkontinencija, erekcijos disfunkcija bei susiję su medicinos priemonės naudojimu. Taip pat analizuoti sunkūs nepageidaujami įvykiai, mirties atvejai dėl bet kokių priežasčių ir skausmas, susijęs su procedūra.

Randomizuoto kontroliuojamo tyrimo ROBUST III metu iš viso nepageidaujamus įvykius patyrė 73% pacientų, kuriems atlikta procedūra naudojant vaistiniu preparatu dengtą Optilume® balioną, bei 81% pacientų, kuriems atlikta šlaplės striktūrų dilatacija arba optinė uretroplastika.

Intraoperacinės ir pooperacinės komplikacijos, remiantis randomizuoto kontroliuojamo tyrimo ROBUST III rezultatais, įvyko 12 pacientų iš 79 (15%), kuriems atlikta procedūra su Optilume® balionu, ir 3 pacientams iš 48 (6%), kuriems taikyta šlaplės striktūrų dilatacija ar DVIU.

Sunkūs ar gyvybei pavojingi nepageidaujami įvykiai (≥ 3 laipsnio), remiantis ROBUST III tyrimo rezultatais, pasireiškė 26 pacientams iš 79 (33%) Optilume® pacientų grupėje; nustatytos komplikacijos, susijusios su inkstų ir šlapimo sistemos sutrikimais, infekcijomis, kvėpavimo sistemos sutrikimais, virškinimo sistemos sutrikimais, raumenų ir kaulų sistemos sutrikimais, bendro pobūdžio organizmo sistemų sutrikimais (skausmai krūtinės srityje), kraujagyslinėmis patologijomis ir kt. Tokio paties pobūdžio sunkūs ar gyvybei pavojingi nepageidaujami įvykiai (≥ 3 laipsnio) pasireiškė 13 pacientų iš 48 (27%) kontrolinėje pacientų grupėje.

Klinikinio efektyvumo vertinimas. Vertinant vaistiniu preparatu dengto Optilume® baliono klinikinio efektyvumo aspektą pagrindiniai analizuojami rezultatai buvo gydymo sėkmė (apibrėžiama kaip šlaplės striktūrų neatsinaujinimo dažnis ir pakartotinės procedūros poreikis), šlapinimosi bei erekcijos funkcijų įvertinimas ir gyvenimo kokybės rodikliai.

Randomizuoto kontroliuojamo tyrimo ROBUST III rezultatai parodė, kad, praėjus 6 mėnesiams po procedūros, šlaplės striktūros neatsinaujino 50 pacientų iš 67 (74,6%) vaistiniu preparatu dengto Optilume® baliono grupėje ir 11 pacientų iš 41 (26,8%), kuriems kaip pirminė procedūra taikyta šlaplės striktūrų dilatacija arba DVIU ($p < 0,0001$). Be to, praėjus 12 mėnesių po procedūros, pakartotinės procedūros statistškai reikšmingai ($p < 0,0001$) dažniau nereikėjo Optilume® baliono grupėje esantiems pacientams (83,2% vs. 21,7%). ROBUST III tyrimo rezultatai parodė, kad, praėjus 6 mėnesiams po procedūros, Optilume® pacientų grupėje maksimalaus šlapimo srovės tėkmės greičio (Q_{max}) rodiklis padidėjo nuo $7,6 \pm 3,4$ ml/s iki $16,6 \pm 8,9$ ml/s, o kontrolinėje pacientų grupėje – nuo $7,4 \pm 3,5$ ml/s iki $11,1 \pm 7,6$ ml/s ($p = 0,0031$).

Randomizuoto kontroliuojamo tyrimo ROBUST III rezultatai parodė, kad, praėjus 6 mėnesiams po procedūros, Optilume® pacientų grupėje erekcijos funkcijos vertinimas, remiantis savarankiškai pildomu Erekcijos funkcijos klausimynu IIEF, vidutiniškai padidėjo nuo $5,8 \pm 2,9$ iki $6,6 \pm 2,7$ balų, o kontrolinėje pacientų grupėje – nuo $6,0 \pm 3,2$ iki $6,1 \pm 3,0$ balų.

Remiantis randomizuoto kontroliuojamo tyrimo ROBUST III rezultatais, praėjus 6 mėnesiams po procedūros, Optilume® pacientų grupėje gyvenimo kokybės rodiklis IPSS-QoL balas vidutiniškai sumažėjo nuo $4,5 \pm 1,3$ iki $1,7 \pm 1,3$ balų, o kontrolinėje pacientų grupėje – nuo $4,7 \pm 1,2$ iki $3,4 \pm 1,8$ balų. Gyvenimo kokybės matavimo rezultatas svyruoja nuo 0, kai pacientas patenkintas savo gyvenimo kokybe, iki 6, kai pacientas savo gyvenimo kokybę vertina labai blogai.

Vertinant klinikinio efektyvumo rodiklius reikia atsižvelgti, jog yra didelė šališkumo rizika, sudaranti sąlygas palankesniai Optilume® baliono vertinimui: klinikinio efektyvumo rezultatų vertinimas

yra grindžiamas moksliniais klinikiniais tyrimais, kuriuos finansavo vertinamos sveikatos technologijos gamintojas.

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 – vaistiniu preparatu dengto Optilume® baliono, skirto šlaplės striktūros dilatacijai – kaip medicinos pagalbos priemonės (MPP) funkcinė vertė.

Funkcinės vertės kriterijai	Balai
Ligos įtaka sveikatai	1 ^a
Socialinė MPP svarba	3 ^b
MPP inovatyvumas	1 ^c
MPP klinikinis efektyvumas	3 ^d
MPP ekonominis efektyvumas	2 ^e
Galutinis balas	10

Paiškinimai: a – Šlapimtakio susiaurėjimas pasireiškia diskomfortu šlapinimosi metu. Negydomos šlaplės striktūros gali sukelti įvairias sveikatos komplikacijas ir šlapinimosi sutrikimus, tokiu būdu mažindama paciento fizinę sveikatą, gyvenimo kokybę ir darbingumą; b – Šlaplės striktūra, netgi po gydymo, dažnai gali atsikartoti, todėl gali būti reikalingas papildomas gydymas. Vertinama sveikatos technologija sumažina šlaplės susiaurėjimo pasikartojimo riziką. MPP naudojama minimaliai invazinio gydymo metu, kai vienu metu derinamas balioninis išplėtimas, siekiant išplėsti arba praplatinti susiaurėjusią šlaplės sritį, kartu įvedant antiproliferacinių veikimu pasižymintį vaistą paklitakselį. Paklitakselis veikia užkirsdamas kelių ląstelių dalijimuisi ir proliferacijai, stabdydamas naujo audinio augimą ir tokiu būdu neleisdamas susidaryti fibroziniais randams dėl kurių atsinaujina striktūra; c – MPP bus naudojama toms pačioms indikacijoms, kartu su šiuo metu naudojamais alternatyviais gydymo metodais (šlaplės striktūros dilatacija (bužavimas) arba optinė uretrotomija); d – Yra įrodymų, kad analizuojamos MPP klinikinis veiksmingumas yra didesnis nei alternatyvių gydymo metodų; e – Vaistiniu preparatu dengto Optilume® baliono, skirto šlaplės striktūros dilatacijai, ekonominis efektyvumas nebuvo šio STV objektas, tačiau yra žinoma, kad vertinamos sveikatos technologijos kaina yra didesnė nei alternatyvių gydymo metodų.

Išvados.

1. Vertinant vaistiniu preparatu dengto Optilume® baliono klinikinio efektyvumo aspektą, ROBUST III rezultatai parodė, kad šlaplės striktūros statistiškai reikšmingai dažniau neatsinaujino Optilume® pacientų grupėje (74,6% vs. 26,8%), lyginant su kontroline grupe; taip pat ir pakartotinės procedūros dažniau nereikėjo Optilume® pacientų grupėje (83,2% vs. 21,7%). Dėl mokslinių duomenų trūkumo nėra galimybės statistiškai palyginti gydymo metodų klinikinio efektyvumo pagal kitus rodiklius.
2. Vertinant vaistiniu preparatu dengto Optilume® baliono saugumo aspektą, ROBUST III rezultatai parodė, kad iš viso mažiau nepageidaujamų įvykių patyrė pacientai Optilume® baliono grupėje (73% vs. 81%), lyginant su kontroline grupe. Visgi, sunkūs ar gyvybei pavojingi nepageidaujami įvykiai dažniau pasireiškė Optilume® pacientų grupėje (33% vs. 27%). Statistinis reikšmingumas nevertintas.
3. Riboti ir šališki gamintojo atžvilgiu moksliniai įrodymai neleidžia daryti pagrįstų ir vienareikšmiškų išvadų dėl vaistiniu preparatu dengto Optilume® baliono naudojimo priekinės šlaplės striktūrų gydymui. Visų į sveikatos priežiūros technologijų vertinimą įtrauktų rezultatų įrodymų kokybė buvo įvertinta kaip žema ar labai žema dėl tam tikrų rezultatų neapibrėžtumo.

Rekomendacijos.

1. Atsižvelgiant į turimus mokslinius įrodymus, yra tikimybė, kad su vaistiniu preparatu dengtu Optilume® balionu atliekama procedūra galėtų būti kliniškai efektyvi ir saugi bei galėtų būti alternatyva šlaplės striktūros dilatacijai (bužavimui) arba optinei uretrotomijai pacientams, turintiems varginančių šlapinimosi simptomų, susijusių su pasikartojančiomis priekinės šlaplės striktūromis, kurių ilgis yra 3 cm arba mažesnis. Vis dėlto būtina atsižvelgti, kad saugumo ir klinikinio efektyvumo rezultatų pritaikomumas ribotas ir rezultatai turėtų būti vertinami atsargiai, atsižvelgiant į didelę šališkumo riziką, kuri sudaro sąlygas palankesniai vaistiniu preparatu dengto Optilume® baliono vertinimui. Šiuo metu procedūra su Optilume® balionu turėtų būti taikoma atrinktiems pacientams, o gydymo rezultatai turėtų būti analizuojami ir viešinami mokslinėse publikacijose.