	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№345 от 23.07.2020	1 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

1. Название отчета	Миниинвазивная имплантация инфузионной помпы в печеночную артерию
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Кусманова Арманай Жомартовна, магистр общественного здравоохранения, главный специалист отдела оценки технологий здравоохранения Центра экономики и оценки технологий здравоохранения РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
3. Заявитель	ТОО «Национальный научный онкологический центр»
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликт интересов у авторов отчета отсутствует
5. Заявленные показания	C22.0 - Гепатоцеллюлярная карцинома, C22. — Внутривенная холангиокарцинома, C22.2 — Гепатобластома, C22.3 — Ангиосаркома печени, C22.4 — Другие саркомы печени, C22.7 — Другие уточненные раки печени, C78.7 Вторичное злокачественное новообразование печени (метастатическое поражение печени при колоректальном раке).
6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	99.25 — полихимиотерапия, 39.7916 - внутриартериальная химиоэмболизация печени (ТАСЕ), 39.7949 химиоэмболизация печеночных артерий при гепатоцеллюлярной карциноме.

Краткая информация о технологии (структурированная)

Заявляемая технология является оперативным вмешательством, сущность которой заключается в следующем: лапароскопическим путем катетер инфузионной помпы устанавливается в печеночную артерию через гастродуоденальную артерию, сама помпа устанавливается в подкожно-жировое пространство на передней брюшной стенке. После



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№345 от 23.07.2020	2 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

операции проводится длительная региональная химиотерапия в амбулаторных условиях посредством инъекции в помпу высоких доз химиопрепаратов.

Резюме (результат экспертизы)

Проведение химиотерапии с помощью имплантации инфузионных помп (ЧИИС) в печеночную артерию является эффективным методом лечения первичных и вторичных новообразований печени. Использование терапии ЧИИС совместно с системной химиотерапией (СХ) после резекции печени приводит к увеличению показателя 5-летней общей выживаемости (ОВ) до 70,71% (P=0,014), выживаемости без прогрессирования до 69,29% (P=0,021) и выживаемости без метастазирования до 70% (P=0,019). Медиана ОВ при применении ЧИИС составляет 67 мес. (P<.001) и прирост составляет 2 года. Применение ЧИИС приводит к конверсии нерезектабельных ЗН печени в резектабельные с коэффициентом конверсии - 18%, значительно превышающим аналогичные показатели при применении ТАСЕ и РЭ. Доказана эффективность и преимущества имплантации инфузионной помпы (ЧИИС) в сравнении с радиоэмболизацией (РЭ) и транскатетерной артериальной химиоэмболизацией (ТАСЕ) у пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печень, с увеличением медианы общей выживаемости до 21.4 месяца, при этом применение совместно с системной химиотерапией увеличивало показатель до 22.5 месяца. Согласно материалам заявки, полная стоимость одного пролеченного случая терапией ЧИИС составит – 5 366 505,41 тг. Внедрение ЧИИС требует дополнительных расходов в размере 5 млрд 473 млн 835 518,2 тг. на 1020 случаев.

Список аббревиатур и сокращений

- ВБ- Выживаемость без прогрессирования
- ГБ- Гепатобластома
- ГЦК –гепатоцеллюлярная карцинома
- КРР- колоректальный рак
- ОВ- общая выживаемость
- ПГП- порог готовности платить
- РХПА- Регионарная химиотерапия через печеночную артерию
- СНГ- Содружество Независимых Государств
- ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация
- ХИПО- Химиоинфузия в печеночную артерию
- ХК – холангиокарцинома
- ХТ- химиотерапия
- ЧИИС- чрескожно имплантируемая инфузионная система



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№345 от 23.07.2020

3 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

1. Цель отчёта

Оценка клинической эффективности и безопасности вмешательства, экономической целесообразности включения в списки возмещения.

2. Описание проблемы

2.1. Описание заболевания (причины, факторы риска)

Рак печени – это достаточно тяжелое заболевание с особенностями клинического течения. Новообразование происходит из клеток печени или является метастазом другой (первичной) опухоли. Метастазы в печени развиваются намного чаще, чем первичные опухоли. Это связано с характером кровообращения и функцией печени в организме. Метастазы злокачественного новообразования – это тяжелое осложнение, которое более опасно, чем сама первичная опухоль.

Первичный рак печени. Наиболее распространенным типом первичного рака печени является гепатоцеллюлярная карцинома, которая возникает в ткани печени. Первичный рак печени имеет также следующие типы: ангиопластическая саркома (ангиосаркома), гепатобластома и гемангиосаркома, холангиокарцинома.¹

- Саркома печени — редкое и опасное заболевание. Очень быстро происходит развитие опухоли, распространение на соседние органы. Особенностью сарком является их возникновение преимущественно у людей молодого возраста и у детей. В частности, ангиосаркома печени – это редкая форма злокачественной опухоли. Новообразование имеет агрессивное течение, проявляется инвазивным, очень быстрым ростом, метастазирует.²

- Холангио-карцинома прорастает из клеточного слоя протоков желчи. Рак желчных протоков также называют холангиокарциномой. В случае локализации в желчных протоках внутри печени, он называется внутripеченочной холангиокарциномой, при локализации в желчных протоках вне печени, он называется внепеченочной холангиокарциномой.³

- Гепатобластома (ГБ) - злокачественная низкодифференцированная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся в раннем детском возрасте. ГБ является наиболее частой первичной злокачественной опухолью печени у детей в возрасте 0 – 4 лет. Большинство случаев гепатобластомы рассматриваются как спорадические, но некоторые из них связаны с конституциональными генетическими аномалиями и пороками развития, такими как синдром Беквита-Видемана и семейный аденоматозный

¹ <https://onco.kz/obshhie-tipy-raka/rak-pecheni/>

² <https://www.lissod.com.ua/about-cancer/cancer-types/rak-pecheni/>.

³ <https://onco.kz/obshhie-tipy-raka/rak-pecheni/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№345 от 23.07.2020	4 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

полипоз. Этиология гепатобластомы, как и других злокачественных новообразований, является в основном неясной. Основным препятствием для выявления ее возможных причин является исключительная редкость данного вида злокачественных новообразований в детской практике.⁴ Возрастное распределение гепатобластомы, отмечается 2 возрастных пика заболеваемости: первый происходит при рождении или в первый месяц жизни, а второй приходится на 16–18-й месяцы жизни. Гепатобластома более часто встречается у мальчиков.⁵

Факторы риска, которые могут способствовать развитию рака печени:

- **Пол.** Мужчины болеют чаще, чем женщины. Возможно, это связано с большим употреблением ими алкоголя.
- **Заболевания печени.** Хроническая инфекция (гепатит С или В) – очень значимый фактор риска (вирусы гепатитов В и С выявляют у 80% больных раком печени).
- **Цирроз.** Болезнь, развивающаяся в результате формирования в печени рубцовой ткани и часто приводящая к раку. Наиболее существенные причины цирроза – употребление алкоголя и заболевание гепатитом С и В. Другая причина – это накопление в печени избыточного количества железа.
- **Употребление табака.** Доказана связь между курением и возникновением рака печени. При сопутствующем употреблении алкоголя риск увеличивается.
- **Афлатоксины.** Употребление продуктов, которые из-за неправильного хранения поражены афлатоксином В1 (митотоксин гриба *Aspergillus flavus*), повышает риск заболевания. К таким продуктам относятся: пшеница, рис, кукуруза, соевые бобы, земляные орехи и пр.
- **Анаболические стероиды** – Их длительное применение может несколько увеличить риск развития злокачественной опухоли печени.
- **Мышьяк.** Есть страны, где употребляется вода, загрязненная мышьяком, что повышает риск возникновения рака печени.
- **Алкогольный и лекарственный гепатит;**

⁴http://nodgo.org/sites/default/files/%D0%93%D0%95%D0%9F%D0%90%D0%A2%D0%9E%D0%91%D0%9B%D0%90%D0%A1%D0%A2%D0%9F%D0%9C%D0%90%20%D0%A3%20%D0%94%D0%95%D0%A2%D0%95%D0%98%CC%86_%D0%9D%D0%9E%D0%94%D0%93%D0%9E.pdf

⁵http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/2%D0%BF%D0%B3/%D0%9F%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%8F/%D0%93%D0%B5%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F/1%20%D0%93%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%B1%D0%B8%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B0%20%D1%83%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%B9.pdf



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№345 от 23.07.2020	5 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

- **Некоторые паразитарные болезни печени** (шистосомоз, описторхоз, амебиаз и др.);⁶

2.2. Эпидемиологические данные (заболеваемость, распространённость и т.д.)

Первичный рак печени является шестым по распространенности диагностированным раком и четвертой ведущей причиной смертности от рака во всем мире. В 2018 году было зарегистрировано 841 000 случаев (9,3 случая на 100 000 человеко-лет) и 782 000 случаев смерти (8,5 случая на 100 000 человеко-лет). Данная патология больше распространена среди мужчин, чем среди женщин. Двумя основными гистологическими типами являются гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), которая составляет около 75%-85% всех случаев рака печени, и внутривенная холангиокарцинома, которая составляет 10-15%.⁷

Самый высокий уровень заболеваемости раком печени наблюдался в Восточной Азии - 17,7 на 100 000 населения (26,8 у мужчин и 8,7 у женщин), за которой следовали Микронезия (25,6 у мужчин и 5,4 у женщин), Северная Африка (20,8 у мужчин и 7,8 у женщин), Юго-Восточная Азия (21,0 у мужчин и 6,6 у женщин) и Меланезия (14,2 у мужчин и 8,9 у женщин). Самый низкий уровень заболеваемости наблюдался в Южной и Центральной Азии (2,5 на 100 000 человек) и Западной Азии (4,0 на 100 000 человек). Для сравнения показатель заболеваемости составлял 6,6 на 100 000 (10,1 у мужчин и 3,4 у женщин) в Северной Америке и 5,3 на 100 000 (8,4 у мужчин и 2,5 у женщин) в Западной Европе.⁸ В целом уровень заболеваемости раком печени примерно в три раза выше у мужчин, чем у женщин. Как показывают эти данные уровень заболеваемости раком печени варьирует от 2,5 на 100 000 человеко-лет до 17,7 на 100 000. Такая широкая географическая вариативность в первую очередь отражает региональные различия в распространенности факторов риска. Другими словами, основные факторы риска варьируют от региона к региону.

Основную роль в этиологии рака печени играют вирусные факторы. Это подтверждают многочисленные эпидемиологические исследования, которыми установлена прямая корреляционная зависимость эндемичных зон по гепатиту В/С и рака печени, в особенности ГЦК. В странах Юго-Восточной Азии и Восточной Африки вирусоносителями являются до 20 % населения, что ассоциируется с самой высокой заболеваемостью. Как правило, ГЦК возникает при наличии заболевания печени или цирроза печени, и, по крайней мере, 60% случаев ГЦК во всем мире вызваны вирусным

⁶ <https://www.lissod.com.ua/about-cancer/cancer-types/rak-pecheni/>

⁷ <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>

⁸ <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№345 от 23.07.2020	6 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

гепатитом. Хронический вирус гепатита В (HBV), обычно приобретаемый при рождении или в раннем детстве, остается ведущей причиной в зонах повышенного риска развития ГЦК. В развитых странах преобладающей этиологией является гепатит С (HCV), приобретенные в более позднем возрасте.⁹ Таким образом, в наиболее подверженных риску регионах ГЦК (Китай, Восточная Африка) основными факторами риска являются гепатит В и афлатоксины, тогда как в других странах (Япония, США) гепатит С, скорее всего, является основной причиной.¹⁰

Несмотря на относительно низкую заболеваемость по сравнению с раком других локализации (желудок, легкое, молочная железа), в структуре онкологических смертей первичный рак печени находился на 4-м месте в 2018 году, что подчеркивает смертельный характер патологии и очень высокий потенциал злокачественности.¹¹

2.3. Современная ситуация в Казахстане (в мире)

Онкологические заболевания имеют большое влияние на общество в Казахстане и во всем мире. В 2018 году в Казахстане было диагностировано 32 228 новых случаев онкологических заболеваний, и 14 369 человек умерли от этой болезни.¹² Из зарегистрированных в 2018 году 32 228 новых случаев злокачественных новообразований (ЗН), 1020 случаев (5,5 на 100 000 человек) являются новообразованиями в печени (мужчины: 613; женщины: 407).

Рак печени в 2018 году в структуре причин смерти от ЗН населения обоих полов сместился с 9 на 10 место (у мужчин на 7 месте (4,7%)) при доле 4,1% (2017 год – 4%), показатель смертности составил 3,2‰ или 588 смертей. В Восточно-Казахстанской (4,9‰), Карагандинской (4,8‰), Западно-Казахстанской (4,1‰), Павлодарской (4,1‰), Мангистауской (3,7‰), Жамбылской (3,6‰), Туркестанской (3,6‰) областях и в г. Нур-Султан (3,7‰) смертность от рака печени выше средних данных по стране.¹³

Самая высокая доля посмертно-учтенных (число умерших, не состоявших на учете онкологических организаций) зафиксирована при злокачественных новообразованиях лимфатической и кроветворной тканей (7,4%) и печени (7,4%) в 2018 году. Касательно летальности рак печени занимает второе место в Казахстане после рака поджелудочной железы с 59,6% в 2018 году (2017-69%).¹⁴

⁹ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.00171/full#B5>

¹⁰ <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>

¹¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

¹² <https://drive.google.com/file/d/11Xve8lkJRg7G8Tn96gjGoI3brv4buv6e/view>

¹³ <https://drive.google.com/file/d/11Xve8lkJRg7G8Tn96gjGoI3brv4buv6e/view>

¹⁴ <https://drive.google.com/file/d/11Xve8lkJRg7G8Tn96gjGoI3brv4buv6e/view>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№345 от 23.07.2020

7 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

Различные научные данные подтвердили, что метастазы в печень при колоректальном раке (КРР) могут развиваться у более чем у половины пациентов. Из них только 25% пациентов являются кандидатами на резекцию печени в качестве первой линии терапии. Кроме того, в случае рецидива КРР, около 50% пациентов имеют метастазы в печени. По Данным КазНИИОиР в 2018 количество впервые выявленных пациентов с колоректальным раком составило 3218 пациентов (17,5 случаев на 100 тыс. населения), с злокачественными новообразованиями печени 1020 пациентов. Удельный вес пациентов с метастатическим колоректальным раком составил 25%. На учете с колоректальным раком состоит более 14000 пациентов, со злокачественными новообразованиями печени — более 900 пациентов.

2.4. Описание технологии (описание, показания, противопоказания, срок эксплуатации, побочные явления, ожидаемый эффект от внедрения)

В связи с тем, что кровоснабжение новообразования печени на 90–95% осуществляет печеночная артерия, артериальный путь воздействия на опухоль является наиболее эффективным. В этих условиях как регионарная химиотерапия, так и окклюзирование артерии оказывают значительное воздействие на опухоль при относительно небольшом повреждении здоровой ткани печени. Чем селективнее (ближе к опухоли) установлен катетер, тем сильнее противоопухолевый эффект и меньше отрицательное действие на нормальную паренхиму органа.¹⁵

Заявляемая технология является оперативным вмешательством, сущность которой заключается в следующем: лапароскопическим путем катетер инфузионной помпы устанавливается в печеночную артерию через гастродуоденальную артерию, сама помпа устанавливается в подкожно-жировое пространство на передней брюшной стенке. После операции проводится длительная региональная химиотерапия в амбулаторных условиях посредством инъекции в помпу высоких доз химиопрепаратов.

Техника установки чрескожно имплантируемых инфузионных систем (ЧИИС):

1. Диагностическая ангиография. Под местной анестезией производится катетеризация правой или левой бедренной артерии. Через стандартный ангиографический катетер 4F (1F = 0,33 мм) выполняется висцеральная ангиография (верхняя брыжеечная артерия, чревный ствол) для оценки артериальной анатомии печени и состояния воротной вены.

¹⁵ <https://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-infuziya-i-embolizatsiya-v-lechenii-nerезектабельных-злoкачественных-опухoлей-печени/viewer>



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№345 от 23.07.2020

8 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

2. Устранение кровотока в гастродуоденальной артерии. Производится эмболизация дистальной части гастродуоденальной артерии металлическими спиралями с целью исключения попадания химиопрепаратов в двенадцатиперстную кишку, желудок и поджелудочную железу. Инфузионный катетер фиксируется в гастродуоденальной артерии металлическими спиралями с помощью дополнительного катетера, проведенного через контралатеральную бедренную артерию. Также производится катетеризация правой желудочно-сальниковой артерии.

3. Установка постоянного катетера. Замену диагностического катетера на постоянный катетер диаметром 5Г¹ производится на полужестком проводнике. Предварительно в постоянном катетере вырезается боковое отверстие с таким расчетом, чтобы после установки оно располагалось в общей печеночной артерии. В дистальной части катетера вырезается от 3 до 5 боковых отверстий (диаметром не более 1 мм) на расстоянии 10-15 мм друг от друга. Имплантируемый катетер проводится как можно дальше в правую желудочно-сальниковую артерию (до заклинивания) с целью снижения риска его смещения в дальнейшем. Выполняется контрольная ангиография, проверяется положение катетера и адекватность перфузии печени.

4. Соединение катетера с портом. Имплантируемый инфузионный катетер обрезается до необходимой длины и в его наружный конец вводится металлическую канюлю диаметром 180 (1,3 мм) и длиной 1,0-1Д см. На проксимальную часть инфузионного катетера, на длину 2,0-3,0 см надвигается силиконовый катетер 6,5 Е, входящий в комплект артериального порта.

5. Имплантация под кожу камеры порта. Под местной анестезией на переднебоковой поверхности верхней трети бедра, в 10 см от паховой складки, производится разрез кожи длиной 6-7 см. В подкожной жировой клетчатке для порта подготавливается «карман» на глубине 0,5-1,5 см от поверхности кожи. После туннелизации подкожной жировой клетчатки до места пункции бедренной артерии, систему «постоянный катетер - канюля - силиконовый катетер» выводится в рану на бедре. Проксимальная часть силиконового катетера обрезается до необходимой длины, на него надевается фиксирующая муфта. Катетер соединяется с портом и закрепляется муфтой. Рана зашивается двухрядными узловыми швами (первый ряд на подкожно-жировую клетчатку, второй ряд на кожу). Камера порта через кожу пунктируется атравматичной иглой и осуществляется контрольная ангиография. Перед удалением иглы всю инфузионную систему заполняют 2-3 мл раствора гепарина из расчета 500 Ед/мл. На место пункции и область кожного



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

<i>Отдел оценки технологий здравоохранения</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№345 от 23.07.2020</i>	<i>11 из 26</i>
<i>Отчет оценки медицинской технологии</i>		

получает чрескожная имплантация инфузионных систем как миниинвазивная и простая альтернатива хирургической катетеризации.²⁰

В 1992 г. была разработана методика длительной чрескожной катетеризации, включающая пункцию а. subclavia, а. axillaris или а. femoralis и селективную катетеризацию печеночной артерии с последующим соединением наружного конца коаксиально проведенного микрокатетера с подкожной помпой соответственно в подключичной, подмышечной области или на бедре. При этом выполняют эмболизацию добавочных печеночных артерий, а для предупреждения рефлюкса в соседние органы – эмболизацию гастродуоденальной, нижней диафрагмальной, нередко правой желудочной артерий – миниспиральями.²¹

Интерес к чрескожной имплантации системы порт-катетер объясняется еще и тем, что она выполняется под местной анестезией, без лапаротомии, 112 в зарубежных клиниках нередко амбулаторно. При развитии осложнений система в большинстве случаев может быть удалена или переустановлена.²²

2.6. Опыт использования в мире (какие производители).

Данная технология получила широкое применение в Северной Америке, в особенности в США и Канаде. Ряд клинических исследований уже проведены, и также имеются исследования, которые продолжаются на данный момент в университетских клиниках Канады и США. К сожалению, информации об использовании ЧИИС в странах СНГ недостаточны, чтобы сделать заключение об опыте использования данной методики в близлежащих странах.

2.7. Опыт использования в Казахстане, кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

Информации о использовании данной технологии в Казахстане отсутствует. Применяемая в заявляемой технологии помпа для химиоинфузии не имеет регистрации на территории республики Казахстан. Для установки инфузионной помпы требуются хирург, реаниматолог, анестезиолог, медицинская сестра и санитар; также необходимы консультации терапевта, кардиолога, химиотерапевта, нефролога и врача по

²⁰ http://vidar.ru/Article.asp?fid=ASH_2006_2_41

²¹ <https://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-infuziya-i-embolizatsiya-v-lechenii-nerezektabelnyh-zlokachestvennyh-opuholey-pecheni>

²² https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/109-

113_Primenenie%20chreskozhno%20implantiruemyh%20sistem%20%C2%ABport-kateter%C2%BB%20dlja%20provedeniya%20dlitel%27noj%20regionarnoj%20himioterapii.pdf



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№345 от 23.07.2020

9 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

разреза на 24 ч накладываются асептические наклейки и компрессионный бандаж. Химиоинфузия в печеночную артерию (ХИПО) назначается на 7-10 сутки.¹⁶

Данный подход, а именно применение имплантируемых инфузионных систем позволяет выполнять регулярные циклы химиоинфузии в печеночную артерию (ХИПА) в заданные интервалы времени, что, в свою очередь, повышает эффективность регионарной химиотерапии у пациентов с раком печени, в особенности с гепатоцеллюлярной карциномой.

Основным недостатком чрескожной имплантации считается несколько более высокий по сравнению с хирургическим методом риск тромбоза печеночной артерии (8-13%) и смещения катетера (12-13%). Вероятность тромбоза печеночной артерии в первую очередь обусловлена тем, что не фиксированный кончик артериального катетера, находясь в просвете печеночной артерии, совершает колебательные движения вместе с пульсовой волной, дыхательными экскурсиями и движениями конечностей. Это приводит к повреждению интимы сосуда. Однако при использовании методики фиксации кончика постоянного катетера случаи смещения могут быть предотвращены.¹⁷

Наиболее распространенными побочными эффектами адьювантной ЧИИС в зарегистрированных исследованиях были расстройства желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота и рвота (21%), потеря аппетита (13%), нейтропения (23,7%), ухудшение функции печени (13,1%) и тромбоцитопения (7,9%). Повторные сеансы адьювантной ЧИИС могут также приводить к осложнениям вследствие повторных инвазивных ангиографий.¹⁸

Ожидаемые результаты от внедрения:

- Заявляемая технология позволит увеличить продолжительность жизни пациентов с первичными и вторичными злокачественными новообразованиями печени,
- Улучшить качество жизни пациентов с первичными и вторичными злокачественными новообразованиями печени,
- Способствует конверсии нерезектабельных злокачественных образований печени в резектабельные, что приведет к возможности проведения радикального хирургического вмешательства.

¹⁶ <http://medical-diss.com/medicina/rol-selektivnoy-vnutriarterialnoy-himioterapii-s-ispolzovaniem-implantiruemyh-infuzionnyh-sistem-v-lechenii-bolnyh-s-meta#ixzz6R3w3GIEv>

¹⁷ https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/109-

113_Primenenie%20chreskozhno%20implantiruemyh%20sistem%20%C2%ABport-kateter%C2%BB%20dlja%20provedeniya%20dlitel%27noj%20regionarnoj%20himioterapii.pdf

¹⁸ <https://sci-hub.se/10.1002/jso.25338>



РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№345 от 23.07.2020

10 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

- Применение технологии после радикальных резекций печени в качестве адъювантной терапии, послужит снижению рецидивов заболевания в печени и увеличению безрецидивной выживаемости.

2.5.История создания, различные модели /версии/ модификации.

Регионарная химиотерапия через печеночную артерию (РХПА) позволяет создать высокую концентрацию препарата в ограниченной анатомической области, обеспечить высокую экстракцию препарата в опухолевых сосудах и одновременно в 2–4 раза уменьшить содержание химио препарата в плазме крови, что приводит к снижению системной токсичности. Для достижения локального контроля поражения печени интервалы между курсами РХПА не должны превышать 3–4 недели. Выполнение повторных ангиографических процедур с такой частотой является технически невозможным. В связи с этим оптимальным методом лечения представляется проведение РХПА через имплантируемые инфузионные системы. Многие годы РХПА проводили через хирургически установленный в желудочно-двенадцатиперстную артерию катетер, соединенный с подкожным портом или помпой.

Методика хирургической катетеризации, разработанная в начале 1960-х годов группой американских хирургов во главе с R. Sullivan и E. Watkins наиболее благоприятна при типичной сосудистой анатомии, когда общая печеночная артерия отходит от чревного ствола, отдает в гастродуоденальную артерию и затем, продолжаясь как собственная печеночная артерия, делится на правую и левую долевыми ветви. Однако типичная анатомия печеночных артерий наблюдается лишь у 60% пациентов, а в остальных случаях имеется тот или иной вариант. Наличие добавочных печеночных артерий, отходящих от левой желудочной или верхней брыжеечной артерий, требует перераспределения артериального кровотока с легированием аберранных артерий, что не всегда технически осуществимо.¹⁹

Существенными недостатками метода хирургической имплантации также являются необходимость проведения наркоза и лапаротомии, длительная госпитализация пациента, сложность удаления системы при развитии осложнений. При этом операция может быть выполнена только в специализированных стационарах, имеющих опыт подобных вмешательств. В последние два десятилетия, после создания армированных катетеров с антикоагулянтным покрытием, новых портов и помп, разработки методов перераспределения артериального кровотока, все более широкое распространение

¹⁹https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/109-

113 [Primenenie%20chreskozhno%20implantiruemyh%20sistem%20%20C2%ABport-
kateter%20%20dlja%20provedeniya%20dlitel%27noj%20regionarnoj%20himioterapii.pdf](#)



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№345 от 23.07.2020	12 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

рентгенэндоваскулярной диагностики. Возможно, потребуются дополнительные затраты на обучения высшего медицинского персонала.

Данная технология требует закупки специальных помп и лапароскопических аппаратов и инструментариев. Согласно заявке, цена одной помпы составляет 3 800 000 тг. на одного пациента, что является дополнительной нагрузкой на бюджет здравоохранения. В заявке не предоставлена информация о производителе и характеристиках помпы.


3. Клинический обзор

3.1. Методы, стратегия поиска по клинической эффективности и безопасности

В PubMed по ключевым словам поиска ("Hepatic Arterial Infusion"[MeSH Terms] OR "Hepatic Arterial Infusion"[All Fields])) с ограничением по типу публикации: систематический обзор, мета-анализ и РКИ за последние 10 лет найдено 82 публикаций, соответствующих критериям поиска. В настоящий обзор были включены результаты 8 исследований, включавших в себя наиболее значимые результаты.

3.2. Результаты по клинической эффективности и безопасности.

Радикальная резекция является основным методом лечения колоректального рака (КРР), но метастазы или рецидивы распространены, при которых метастазы в печень составляют 83% случаев. Прогноз пациентов с прогрессирующим КРР может быть улучшен, если предотвратить метастазирование в печень. Целью когортного исследования Zheng et al. (2016) было изучение эффективности проведения химиотерапии через имплантацию инфузионной помпы в печеночную артерию (ЧИИС) при метастазах в печень у пациентов с КРР III стадии после лечебной резекции. В исследование были включены 287 пациентов с КРР III стадии, перенесших радикальную резекцию с 2002 по 2008 год. Пациенты были разделены на 2 группы: 1) комбинированная терапия (резекция и 2 цикла ЧИИС и 4 цикла системной химиотерапии); 2) монотерапия (резекция и 6 циклов системной химиотерапии). Все случаи наблюдались в течение 5 лет или до смерти. Общая 5-летняя выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБ), выживаемость без метастазов в печени и общие показатели метастазов в печени сравнивались ретроспективно. Значительные различия были обнаружены в общей 5-летней выживаемости (комбинированная терапия- 70,71%; монотерапия - 57,14%; $P = 0,014$), выживаемость без прогрессирования (комбинированная терапия- 69,29%; монотерапия - 55,78%; $P = 0,021$) и выживаемость без метастазов в печени (комбинированная терапия- 70%; монотерапия - 56,46%; $P = 0,019$). Авторы пришли к

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№345 от 23.07.2020	13 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

заклучению, что профилактическая адьювантная ЧИИС может предотвратить метастазы в печень и улучшить прогноз пациентов с КРР III стадии после лечебной резекции.²³

Liu et al. (2015) провели мета-анализ и систематический обзор, чтобы изучить долгосрочные результаты имплантации инфузионной помпы (ЧИИС) в печёночную артерию. Мета-анализ включал в себя 1057 пациентов и 9 исследований: 6 рандомизированных и 3 когортных исследования. Пациентам в экспериментальной группе была проведена резекция печени, а затем химиотерапия посредством ЧИИС и плюс системная химиотерапия, тогда как пациентам в контрольной группе была проведена только резекция печени или резекция печени совместно с системной химиотерапией. Пациенты, которые лечились с помощью адьювантной ЧИИС имели более высокие показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) (ОР (Hazard ratio-Относительный риск) 0,75; 95% ДИ: 0,56-0,99; p=0,048; I²=37,1%, p=0,122) и 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВП) (ОР 0,61; 95% ДИ: 0,48-0,79; p=0,000; I²=21,0%, p=0,275) по сравнению с пациентами, лечившихся без имплантации инфузионной помпы, что свидетельствует о значительном преимуществе вспомогательной ЧИИС с точки зрения выживаемости. Авторы данного мета-анализа считают, что адьювантная ЧИИС будет особенно эффективна среди пациентов с высоким риском рецидива, но требуются дополнительные клинические исследования, подтверждающие данное заключение. Касательно побочных эффектов наиболее часто сообщаемыми гематологическими событиями терапии ЧИИС были нейтропения (в диапазоне 3,8-18 %) и тромбоцитопения (диапазон 1,9 –6.7 %). Наиболее типичными негематологическими побочными эффектами были тошнота (диапазон 5,7– 55,4 %), диарея (диапазон 1,9. -29%), рвота (диапазон 3,8 – 11,1 %), стоматит (диапазон 11,0 -57,6 %), гепатотоксичность (диапазон 13.9 -30,0 %), и билиарный склероз (диапазон 2,3 –28.6 %). Летальных исходов обнаружено не было. Одно исследование сообщила о проблеме, связанной с катетером, а именно сбой инфузионной системы (19 %).²⁴

Koerkamp et. al. (2017) провели схожее исследование, чтобы изучить вопрос о том, была ли периоперационная химиотерапия артериальной инфузионной помпы (ЧИИС) связана с улучшением показателей общей выживаемости (ОВ) у пациентов, которым была выполнена полная резекция метастазов колоректального рака печени (КРР). Пациенты, которым была сделана полная резекция КРР в период с 1992 по 2012 год, были включены в одноцентровую перспективную базу данных. Все пациенты, получившие имплантацию инфузионной помпы в печеночную артерию (ЧИИС), также проходили

²³ <https://sci-hub.se/10.2147/OTT.S116815>

²⁴ <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00384-015-2246-2>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№345 от 23.07.2020	14 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

периоперационную системную химиотерапию. В общей сложности 2368 пациентов прошли полную резекцию КРР, со средним сроком наблюдения 55 мес. Медиана общей выживаемости (ОВ) для пациентов в группе ЧИИС (n = 785) 67 мес. в сравнении с 44 месяцами в группе без ЧИИС (n = 1 583; P < .001). ОВ в 10 лет составила 38,0% в группе ЧИИС и 23,8% в группе без ЧИИС. Для пациентов, получавших современную системную химиотерапию (n = 1442), медиана ОВ составила 67 месяцев с ЧИИС и 47 месяцев без ЧИИС (P < .001). Скорректированное отношение рисков (ОР) показал более длительную ОВ с ЧИИС: 0,67 (95% ДИ, 0,59 - 0,76; P < .001). Пациенты, получившие ЧИИС, имели среднюю ОВ примерно на 2 года дольше, чем пациенты без ЧИИС.²⁵

Chan et. al., (2015) провели систематический обзор и мета-анализ, включавший 11 исследований. Общее количество пациентов- 1514. Средний возраст- 61 (диапазон 53-66). Полная или частичная реакция на терапию ЧИИС была отмечена в среднем у 50% пациентов, в диапазоне 26-73%. Более того, после неoadъювантной терапии ЧИИС, 250 пациентов с нерезектабельными опухолями стали операбельными, что позволило им провести печеночную резекцию (коэффициент конверсии 18%, диапазон 5-35%). Согласно медианным значениям заболеваемости, наиболее распространенной симптоматикой, относящегося к ЧИИС, была усталость, тошнота, рвота и гепатотоксичность. Смертность в 90-дневный период составила 2% (в диапазоне 0-6%). После ЧИИС общая выживаемость (ОВ) пациентов составила 24 месяца, а 1-, 2-, 3- и 5-летняя выживаемость - 76%, 51%, 29% и 11% соответственно. Медиана общей выживаемости для пациентов, которым после неoadъювантной ЧИИС была произведена печеночная резекция по сравнению с теми, кому данная операция произведена не была 53 и 16 месяцев, соответственно. Медиана 1-, 3- и 5-летней выживаемости у пациентов, перенесших операцию 96%, 71% и 49% по сравнению с 80%, 17% и 3% у пациентов, которым не произведена операция. Авторы данного мета-анализа и систематического обзора пришли к заключению, что имплантация инфузионной системы в сочетании с текущей системной химиотерапией может позволить некоторым пациентам с нерезектабельными метастазами колоректального рака пройти резекцию и обеспечить долгосрочную выживаемость.²⁶

Ещё один мета-анализ Zacharias et al., (2015) сравнил эффективность различных видов терапии, а именно имплантацию инфузионной помпы (ЧИИС) в печёночную артерию, радиоэмболизацию (РЭ) и транскатетерную артериальную химиоэмболизацию (ТАСЕ) среди пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печень. Из отобранных 90 исследований, 52 были выбраны для анализа ЧИИС (n = 3000 пациентов), 24 для анализа РЭ (n = 1268), 14 для анализа ТАСЕ (n= 1038). Медиана ОВ

²⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5466010/>

²⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26133575/>



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

<i>Отдел оценки технологий здравоохранения</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№345 от 23.07.2020</i>	<i>15 из 26</i>
<i>Отчет оценки медицинской технологии</i>		

(95% ДИ) для пациентов, получающих терапию первой линии РЭ 29.4 vs ЧИИС 21.4 vs ТАСЕ 15.2 месяца. Использование терапии совместно с системной химиотерапии показала следующие показатели ОВ: ТАСЕ 15.9 (14.8–17.2) vs ЧИИС 22.5 (20.4–24.5) vs РЭ 19.7 (15.9–23.6). При анализе конверсии в резектируемую во всех исследованиях, независимо от линии терапии и внепеченочных заболеваний, ЧИИС имел самый высокий коэффициент конверсии 15% (13-17), за которым следовали ТАСЕ 4% (2-7) и РЭ 2% (1-4). Токсичность 3-4 класса в группе ЧИИС составила 40%, 19% в группе РЭ и 18% в группе ТАСЕ, которая была впоследствии увеличена с добавлением системной химиотерапии. Таким образом, ЧИИС имела более высокий показатель токсичности. Вдобавок технические проблемы, связанные с помпой, привели к прекращению лечения в 11% случаев. Согласно другим источникам, частота терминации лечения 6,5–8% для ЧИИС и 20% для ЧИИС в сочетании с системной химиотерапией. Распространенными причинами прерывания были тромбоз / окклюзия катетера, смещение катетера и окклюзия / тромбоз артерий печени. Авторы пришли к заключению, что три способа одинаково эффективны у пациентов с неоперабельным КРР с незначительными различиями в выживаемости. Вдобавок токсичность варьируется в зависимости от различных стратегий и должна быть важным фактором в критерии отбора пациентов для ЧИИС.²⁷

Согласно Moran et. al. (2018), гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) имеет частоту рецидивов до 70% в течение 5 лет после резекции, которая в свою очередь пагубно снижает выживаемость пациента. Роль адьювантной терапии остается противоречивой, поэтому целью данного мета-анализа и систематического обзора являлась оценка выживаемости без прогрессирования (ВБ) и общей выживаемости пациентов с ГЦК. Одиннадцать ретроспективных когортных исследований с 680 участниками были включены в мета-анализ: 325 пациентам (47,79%) была проведена резекция с последующим применением адьювантной терапии ЧИИС и 355 пациентам (52,20%) проведена только резекция. Мета-анализ показал, что ОВ дольше у пациентов, перенесших резекцию и ЧИИС в сравнении с группой пациентов, перенесших только резекцию: 1 год (Относительный риск (ОР), 0,54; 95% ДИ, 0,31-0,94; P = 0,030), 3 год (ОР, 0,53; 95% ДИ, 0,41-0,69; P < 0,01) и 5 лет (ОР, 0,69; 95% ДИ, 0,58-0,83; P < 0,01;). Касательно ВБ, пациенты в экспериментальной группе (резекция и адьювантная ЧИИС) показали хороший результат по сравнению со второй группой: 1 год (ОР, 0,52; ДИ - 0,37-0,73; P < 0,01), 3 год (ОР - 0,76; ДИ - 0,63-0,92; P < 0,01), и 5 лет (ОР - 0,80; ДИ - 0,68-0,94; P < 0,01). Мета-анализ Moran et. al. (2018) показал, что адьювантная терапия ЧИИС улучшает ОВ и ВБ после резекции, особенно при опухолях ≥ 7 см.²⁸ Схожее

²⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26448327/>

²⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575028/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№345 от 23.07.2020

16 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

рандомизированное исследование было проведено в 2015 году, в котором участвовали 85 пациента с гепатоцеллюлярной карциномой (42 экспериментальная группа, 43 контрольная группа). Экспериментальная группа прошла терапию ЧИИС начиная с 3 недели после операции с интервалом в 4 недели. Все пациенты находились под наблюдением в течение 3 лет. Частота внутривенных рецидивов в группе ЧИИС и в контрольной группе составила 19,05% и 39,53%, соответственно ($P < 0,05$). Выживаемость без прогрессирования (ВБ) составила 57,14% и 44,19%, соответственно ($P < 0,05$). Общая выживаемость (ОВ) 66,67% и 46,51% ($P < 0,05$). В группе ЧИИС побочных эффектов выше класса 3 отмечено не было. Данное исследование подтверждает тот факт, что ЧИИС эффективно и безопасно предотвращает внутривенные рецидивы и улучшает прогноз у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой после лечебной резекции.²⁹

В исследовании Allen et. al. (2015) были рассмотрены технические осложнения и долговечность инфузионных помп в одном медицинском учреждении. В общей сложности инфузионная помпа интраоперационно была размещена у 544 пациентов. В первый год по различным причинам перестало работать 9% систем, во 2-й год - 16%. Различные виды осложнений (миграция катетера, тромбоз катетера, кровотечения, нагноение подкожного кармана) были выявлены у 22% пациентов (28% в группе с нестандартной артериальной анатомией и 19% в группе с обычной анатомией, 70% осложнений - в первые 30 дней после операции). Кроме того, отмечалось значительное снижение осложнений по мере совершенствования метода (25% - в первые 8 лет использования, 18% - в последующие 8 лет); стоит отметить, что у хирургов с небольшим опытом установки порт-систем наблюдалось значительно большее число осложнений (31% - при опыте менее 25 вмешательств против 19% - при опыте более 25 вмешательств). Медиана выживаемости у пациентов в этом исследовании составила 24 месяца. Автор пришел к заключению, что технические осложнения, связанные с помпой, были низкими и большинство из ранних осложнений были решаемы. Частота осложнений также снижалась по мере накопления опыта учреждения. Долгосрочная долговечность насосной функции была превосходной.³⁰


4. Экономический обзор

4.1. Методы, стратегия поиска по экономической эффективности

В PubMed по ключевым словам поиска ("Hepatic Arterial Infusion"[All Fields] AND "Cost effectiveness"[All Fields]) или ("Hepatic Arterial Infusion"[All Fields] AND "Cost"[All

²⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25911881/>

³⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15978444/>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№345 от 23.07.2020	17 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

Fields])) без ограничений по типу публикации, подходящих исследованию найдено не было.

4.2. Результаты по экономической эффективности (опубликованные экономические оценки, экономические расчеты с учетом данных Казахстана, стоимость существующих методов в Казахстане).

Исследовательская группа “Рак и лейкемия группа В” (The Cancer and Leukemia Group В (CALGB)) провели рандомизированное исследование в 2005 году, чтобы сравнить терапию ЧИИС и системную химиотерапию, а именно их стоимость, влияние на продолжительность жизни и качество жизни пациентов с метастазами колоректального рака в печени. В течение первых 18 месяцев пребывания в стационаре составляли самую высокую долю общих расходов (47%) в группе терапии ЧИИС, в то время как амбулаторные посещения были основным компонентом затрат (40%) в группе системной химиотерапии. В обеих группах не протокольная химиотерапия, проводимая после прогрессирования, составляла примерно половину всех затрат на амбулаторное лечение. Согласно отчету, анализ экономической эффективности показал, что применение терапии ЧИИС (флоксуридин) в сравнении с системной химиотерапии (5-фторурацил и лейковорин) приводит к дополнительному приросту 0,46 QALY., дополнительным затратам \$50,867. Большая часть различия в расходах между терапиями обусловлена повышенными затратами на стационарное лечение и проведение хирургических манипуляций. Инкрементальный коэффициент «затраты-эффективности» (ICER) равен \$112,924 (согласно курсу за 2005 год) за один QALY.³¹ Авторы пришли к заключению, что метод ЧИИС привел к существенному увеличению QALY, который выгодно отличается на фоне других широко распространенных видов лечения рака в Соединенных Штатах.

Согласно материалам заявки полная стоимость одного пролеченного случая терапией ЧИИС составит - 5.366.505,41 тг. Стоимость имплантируемой инфузионной помпы 3 800 000 тг.

К альтернативным методам лечения можно отнести внутриартериальную химиоэмболизацию печени (TACE) (39.7916), химиоэмболизацию печеночных артерий при гепатоцеллюлярной карциноме (39.7949) и полихимиотерапию (99.25). Согласно Приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 сентября 2018 года № ҚР ДСМ-10 (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 7 сентября 2018 года № 17353.), тариф на «Эндоваскулярную химиоэмболизацию опухолей печени, поджелудочной железы, матки» составляет 945 904,07 тг (стационарная помощь) и 709 431,14 тг (стационарозамещающая помощь). Основной составляющей тарифа является стоимость микросфер для заполнения химиотерапевтическими препаратами,

³¹ [https://sci-hub.se/10.1016/S1098-3015\(10\)67251-8](https://sci-hub.se/10.1016/S1098-3015(10)67251-8)



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№345 от 23.07.2020

18 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

используемые для эмболизации, которые закупаются и ввозятся в РК по контрактам с поставщиками по цене в долларах по курсу на момент ввоза, что приводит к значительному увеличению фактических затрат на проведение процедуры. Эндоваскулярная химиоэмболизация первичных и вторичных метастатических опухолей различных локализаций и Химиоэмболизация печеночных артерий при гепатоцеллюлярной карциноме, включены в Перечень услуг/манипуляций подлежащих оплате по стоимости КЗГ основного диагноза с дополнительным возмещением затрат.

Трансартериальная химиоэмболизация является стандартом лечения для пациентов при промежуточной стадии ГЦР (BCLC B), когда выявляются множественные опухолевые образования размером более 3 см и функциональное состояние печени соответствует классу А по Чайлд-Пью.³² При промежуточной стадии ГЦР BCLC B (Barcelona-Clinic Liver Cancer staging classification) злокачественное образование является нерезектабельным/неоперабельным, но без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов и без внепеченочных проявлений заболевания.³³ Если учитывать, что диффузные изменения и внепеченочное метастазирование позволяют провести радикальное хирургическое лечение лишь в 10-25% случаев и то, что ХЭ применяется у 50%-60% пациентов с промежуточной стадией ГЦР в качестве терапевтического средства, то приблизительное число в пациентов, нуждающихся в ХЭ в Казахстане составит 463 пациента.³⁴ Вдобавок в Российском исследовании Серегин (2013) указано, что метод химиоэмболизации в среднем состоит из 3 до 7 процедур.³⁵ Общая стоимость курса химиоэмболизации (стационарная помощь) составляет 2 837 712,21 тг (3 курса) - 6 621328, 49 тг (7 курсов) без учета стоимости микросфер. Таким образом, проведение химиоэмболяции для 463 пациентов обойдется в зависимости от количества курсов, при минимальном количестве курсов - 1млрд 313 млн 860 656 тг (с учетом 3-х курсов терапии), при максимальном количестве курсов 3 млрд 065 млн 674 864 тг (с учетом 7 курсов терапии) без учета стоимости затрат на микросферы. Полная стоимость одного пролеченного случая терапией ЧИИС составит - 5.366.505,41 тг. Однако, объективное сравнение сравниваемых подходов затруднено, ввиду того, что расчеты на ХЭ представлены без учета стоимости микросфер, которые по-видимому будут значительно утяжелять стоимость процедуры. Сравнение расходов с полихимиотерапией не проводится, в связи с тем, что данный метод включается в программу лечения пациентов при применении ЧИИС.

³²https://www.umedp.ru/articles/gepatotsellyulyarnyy_rak_pecheni_sovremennyye_metody_dagnostiki_i_lecheniya.html

³³ http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_pecheni_pr2018.pdf

³⁴ <https://a-kenes.kz/wp-content/uploads/M-03-17-4.pdf>

³⁵ file:///C:/Users/user/Downloads/Ujkh_2013_3_5.pdf



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№345 от 23.07.2020

19 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

№	Наименование	Стоимость (тенге)
1	Заработная плата	561 049,93
2	Отчисления	50 006,96
3	Расходные материалы	4 353 599,97
4	Питание	94 552,11
5	Медицинские услуги	85 116,17
6	Накладные расходы	222 180,28
	Итого	5 366 505,41

5. Важность для системы здравоохранения (психологические, социальные и этические аспекты; организационные и профессиональные последствия; экономические последствия: последствия для ресурсов, анализ влияния на бюджет)

- Заявляемая технология позволит увеличить продолжительность жизни пациентов с первичными и вторичными злокачественными новообразованиями печени,
- Улучшить качество жизни пациентов с первичными и вторичными злокачественными новообразованиями печени,
- Способствует конверсии нерезектабельных злокачественных образований печени в резектабельные, что приведет к возможности проведения радикального хирургического вмешательства,
- Применение технологии после радикальных резекций печени в качестве адьювантной терапии, послужит снижению рецидивов заболевания в печени и увеличению безрецидивной выживаемости.
- Снижает нагрузку на стационарные больницы.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№345 от 23.07.2020

20 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

- Позволяет проводить региональную химиотерапию в амбулаторных условиях посредством инъекции высоких доз химиопрепаратов.

Заявителем представлены следующие аспекты касательно косвенных и социальных издержек процедуры: для диагностических тестов важно включить лечение ложноположительных случаев, задержки с лечением ложноотрицательных случаев и лечение осложнений неопределенных болезней.

Данная технология требует закупки специальных помп и лапароскопических аппаратов и инструментариев. Согласно заявке, цена одной помпы составляет 3 800 000 тг. на одного пациента, что является дополнительной нагрузкой на бюджет здравоохранения. В заявке не предоставлена информация о производителе и характеристиках помпы.

Согласно заявке, целевой популяцией для ЧИИС являются пациенты с нерезектабельными первичными и вторичными (метастатическими) злокачественными новообразованиями печени. Вдобавок ЧИИС рекомендуется в виде адьювантной терапии после радикальной резекции печени. По данным КазНИИОиР из зарегистрированных в 2018 году 32 228 новых случаев злокачественных новообразований (ЗН), 1020 случаев (5,5 на 100 000 человек) являются новообразованиями в печени. Полная стоимость одного пролеченного случая терапией ЧИИС составит – 5 366 505,41 тг. Таким образом, внедрение ЧИИС требует дополнительных расходов в размере 5 млрд 473 млн 835 518 тг.

6. Обсуждение (краткое изложение результатов, обсуждение релевантности, ограничения исследования)

Анализ клинической эффективности показал, что данная технология позволит увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с первичными и вторичными злокачественными новообразованиями печени. ЧИИС способствует конверсии нерезектабельных злокачественных образований печени в резектабельные, что приведет к возможности проведения радикального хирургического вмешательства. Систематический обзор и мета-анализ Chan et. al., (2015) выявил, что процент конверсий нерезектабельных опухолей в резектабельные примерно 18% после ЧИИС (диапазон 5-35%). Ещё один мета-анализ Zacharias et al., (2015) подтвердил тот факт, что ЧИИС имел самый высокий коэффициент конверсии 15% (95% ДИ 13-17) по сравнению с TACE 4 (2-7)% и РЭ 2 (1-4)%. Ещё одно преимущество ЧИИС заключается в том, что он может быть использован после радикальных резекций печени в качестве адьювантной терапии и может послужить снижению рецидивов заболевания и увеличению безрецидивной выживаемости. Более того, ЧИИС может использоваться совместно с системной химиотерапией и также



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№345 от 23.07.2020

21 из 26

Отчет оценки медицинской технологии

увеличить общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Согласно исследованию Zheng et. Al. (2016), 5-летняя выживаемость была равна данным показателям для двух видов лечения: (комбинированная терапия (резекция, ЧИИС и ХТ), 70,71%; монотерапия (резекция и ХТ) - 57,14%; $P = 0,014$); выживаемость без прогрессирования (комбинированная терапия, 69,29%; монотерапия - 55,78%; $P = 0,021$); выживаемость без метастазов в печени (комбинированная терапия, 70%; монотерапия - 56,46%; $P = 0,019$). Схожие результаты, доказывающие преимущество ЧИИС в комбинации с системной химиотерапией были получены в мета-анализе и систематическом обзоре Liu et al. (2015). Также исследование Koerkamp et. al. (2017) выявило, что медиана общей выживаемости (ОВ) для пациентов в группе ЧИИС ($n = 785$) 67 мес. в сравнении с 44 месяцами у пациентов в контрольной группе ($n = 1\ 583$; $P < .001$). Однако токсичность 3-4 класса в группе ЧИИС составила 40%, что является высоким, чем в группе РЭ (19%) и ТАСЕ (18%). Вдобавок технические проблемы, связанные с помпой, привели к прекращению лечения в 11% случаев. Согласно другим источникам, частота терминации лечения примерно 6,5–8% для ЧИИС и 20% для ЧИИС в сочетании с системной химиотерапией. Распространенными причинами прерывания тромбоз / окклюзия катетера, смещение катетера и окклюзия / тромбоз артерий печени. Несмотря на эти факторы, ЧИИС снижает нагрузку на стационарные больницы и позволяет проводить региональную химиотерапию в амбулаторных условиях посредством инъекции высоких доз химиопрепаратов.

Анализ экономической эффективности показал, что затраты на ЧИИС (12983,50 \$ США) превышают ПГП (9 812 \$ США), но не превышают двукратный ПГП. Таким образом, терапию ЧИИС нельзя назвать экономически эффективной, но данная технология является приемлемой.

Касательно доказательной базы, используемой в пункте 3.2 (результаты по клинической эффективности и безопасности), 3 исследования имели уровень доказательности А, 3 исследования уровень доказательности В, 1 исследование уровень доказательности С и 1 исследование уровень доказательности Д. Главным ограничением в исследованиях была неоднородность (гетерогенность) отбора пациентов, протоколов лечения и сбора результатов. Эта гетерогенность не позволяла проводить дальнейшие анализы и адекватные сравнения между различными видами лечения.

7. Выводы, преимущества и недостатки метода

Преимущества:

- Региональное применение химиотерапии (химиотерапия в изолированном органе, в данном случае в печени),



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№345 от 23.07.2020	22 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

- Конверсия нерезектабельных ЗН печени в резектабельные,
- Снижение рецидивов заболевания в печени,
- Возможность применения высоких доз химиотерапии,
- Возможность длительной региональной химиотерапии в амбулаторных условиях,
- Малоинвазивность вмешательства.

Недостатки:

- Возможность развития осложнений, таких как артериальный тромбоз, кровотечение,
- Повышенная токсичность в сравнении с альтернативными методами лечения (ТАСЕ, РЭ),
- Неполная перфузия печени химиопрепаратом,
- Необходимость достаточного опыта и квалификации,
- Экстрагепатическая перфузия,
- Дороговизна инфузионной помпы,
- Технические проблемы, связанные с помпой, которые могут привести к терминации лечения (тромбоз / окклюзия катетера, смещение катетера и окклюзия / тромбоз артерий печени.)

8. Приложения (список литературы, таблицы, рисунки)

Allen, P. J., Nissan, A., Picon, A. I., Kemeny, N., Dudrick, P., Ben-Porat, L., ... Paty, P. B. (2005). Technical Complications and Durability of Hepatic Artery Infusion Pumps for Unresectable Colorectal Liver Metastases: An Institutional Experience of 544 Consecutive Cases. *Journal of the American College of Surgeons*, 201(1), 57–65.
doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.03.019

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 68(6), 394-424.
<https://doi.org/10.3322/caac.21492>

Cancer. Who.int. (2020). Retrieved 1 July 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

Chan, D. L., Alzahrani, N. A., Morris, D. L., & Chua, T. C. (2015). Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases. *Surgical Oncology*, 24(3), 162–171. doi:10.1016/j.suronc.2015.06.014



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

<i>Отдел оценки технологий здравоохранения</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№345 от 23.07.2020</i>	<i>23 из 26</i>
<i>Отчет оценки медицинской технологии</i>		

Dasgupta, P., Henshaw, C., Youlden, D., Clark, P., Aitken, J., & Baade, P. (2020). Global Trends in Incidence Rates of Primary Adult Liver Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers In Oncology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00171>

Groot Koerkamp, B., Sadot, E., Kemeny, N., Gönen, M., Leal, J., & Allen, P. et al. (2017). Perioperative Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy Is Associated With Longer Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score Analysis. *Journal Of Clinical Oncology*, 35(17), 1938-1944. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.8346>

Huang, S., Wu, Y., Tang, C., Feng, W., Xu, Y., Bao, Y., Zheng, Y. (2015). Prophylactic Hepatic Artery Infusion Chemotherapy Improved Survival After Curative Resection in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Hepatogastroenterology*, Volume 137, 122-5. PMID: 25911881

Liu, W., Song, Q., & Xing, B. (2015). A systematic review and meta-analysis to reappraise the role of adjuvant hepatic arterial infusion for colorectal cancer liver metastases. *International Journal Of Colorectal Disease*, 30(8), 1091-1102. <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2246-2>

Liver. Source: GLOBOCAN 2018. Gco.iarc.fr. (2020). Retrieved 1 July 2020, from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>.

Moran, A., Ramos, L. F., Picado, O., Pendola, F., Sleeman, D., Dudeja, V., ... Yakoub, D. (2018). Hepatocellular carcinoma: resection with adjuvant hepatic artery infusion therapy vs resection alone. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Surgical Oncology*. doi:10.1002/jso.25338

Weeks, J., Romanus, D., Herndon, J., Schrag, D., Mayer, R., & Kemeny, N. (2005). PCN13 COST-EFFECTIVENESS OF HEPATIC ARTERY INFUSION FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER (CALGB 9481). *Value in Health*, 8(6), A37. doi:10.1016/s1098-3015(10)67251-8

Zacharias, A., Jayakrishnan, T., Rajeev, R., Rilling, W., Thomas, J., & George, B. et al. (2015). Comparative Effectiveness of Hepatic Artery Based Therapies for Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 10(10), e0139940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139940>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№345 от 23.07.2020	25 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

[%D0%94%D0%95%D0%A2%D0%95%D0%98%CC%86 %D0%9D%D0%9E%D0%94%D0%93%D0%9E.pdf](#)

Инфляция в Казахстане. Fin-plus.ru. (2020). Retrieved 2 August 2020, from https://fin-plus.ru/info/inflation_index/kazakhstan/.

Клинический Протокол Диагностики И Лечения Гепатобластомы У Детей. Rcrz.Kz. (2020). Retrieved 1 July 2020, From Http://Www.Rcrz.Kz/Docs/Clinic_Protocol/2016/2%D0%Bf%D0%B3%D0%9f%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%8f%D0%93%D0%B5%D0%Bc%D0%B0%D1%82%D0%Be%D0%Bb%D0%Be%D0%B3%D0%B8%D1%8f/1%20%D0%93%D0%B5%D0%Bf%D0%B0%D1%82%D0%Be%D0%B1%D0%Bb%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%Be%D0%Bc%D0%B0%20%D1%83%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%B9.Pdf

Прейскурант цен - КазНИИОиР. КазНИИОиР. (2020). Retrieved 16 July 2020, from <https://onco.kz/prejskurant-tsen-2/>.

Рак печени - КазНИИОиР. КазНИИОиР. (2020). Retrieved 1 July 2020, from <https://onco.kz/obshhie-tipy-raka/rak-pecheni/>.

Рак печени: лечение, симптомы, диагностика рака печени 4 степени - клиника ЛИСОД в Киеве, Украине. Lissod.com.ua. (2020). Retrieved 1 July 2020, from <https://www.lissod.com.ua/about-cancer/cancer-types/rak-pecheni/>.

Рак печени (печеночноклеточный). (2018). Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Retrieved 2 August 2020, from http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_pecheni_pr2018.pdf

Серегин А.А., Зайцев А.И., Шарабрин Е.Г., Рыхтик П.И., Чичканова А.С., Шкалова Л.В., Загайнов В.Е. (2013). Рентгеноэндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии при очаговых поражениях печени. «Украинский Журнал Хирургии». Retrieved 2 August 2020, from file:///C:/Users/user/Downloads/Ujkh_2013_3_5.pdf

Таразов П.Г. Артериальная химиоинфузия в лечении нерезектабельный злокачественных опухолей печени: Обзор литературы // Вопросы онкологии. 2000. Т. 46. № 5. С. 521–528.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№345 от 23.07.2020	26 из 26
Отчет оценки медицинской технологии		

Таразов П.Г. Артериальная Инфузия И Эмболизация В Лечении Нерезектабельных Злокачественных Опухолей Печени. Вопросы Онкологии 2004

Шаназаров Н.А., Туганбеков Т.У., Малаев Н.Б., Нурсеитов И.Е.. Варианты Ангиоархитектоники Злокачественных Новообразований Печени И Ее Влияние На Возможность Выбора Диаметра Микросфер (обзор литературы). (2020). Retrieved 2 August 2020, from. <https://a-kenes.kz/wp-content/uploads/M-03-17-4.pdf>

Ведущий специалист
отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

Кусманова А.Ж.

Главный специалист отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

Салпынов Ж.Л.

Начальник отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

Жолдасов З.К.

Руководитель ЦЭиОТЗ

Табаров А.Б.