



| RAPID HTA REVIEW |                |   |
|------------------|----------------|---|
| N° richiesta     | Data richiesta | Richiedente                                       |
| 139              | 05/02/2020     | AOUS - Chirurgia Generale ad Indirizzo Oncologico |

| Dati generali della tecnologia in valutazione  |                          |                          |                         |
|--|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <b>Nome commerciale</b>  |                          |                          |                         |
| KIT PIPAC  |                          |                          |                         |
| <b>Nome generico</b>   |                          |                          |                         |
| Sistema per chemioterapia intraperitoneale nebulizzata e pressurizzata (PIPAC)   |                          |                          |                         |
| <b>Nome fabbricante</b>  |                          |                          |                         |
| VERSAN & DAFNE M.D. S.R.L.   |                          |                          |                         |
| <b>Nome fornitore</b>  |                          |                          |                         |
| VERSAN & DAFNE M.D. S.R.L.   |                          |                          |                         |
| <b>RDM</b>   | <b>REF</b>               |                          |                         |
| 126365   | VDPP01                   |                          |                         |
| <b>Tipo</b>  | <b>Marchio CE (data)</b> | <b>Classe di rischio</b> | <b>Approvazione FDA</b> |
| II   | 30/07/2018               | IIA                      | No                      |
| <b>CND</b>   |                          |                          |                         |
| NON APPLICABILE (Kit assemblato)   |                          |                          |                         |
| <b>Campo di applicazione</b>   |                          |                          |                         |
| Chirurgia oncologica - carcinosi peritoneale   |                          |                          |                         |
| <b>Paziente target</b>   |                          |                          |                         |
| Pazienti con carcinosi peritoneale diffusa da neoplasie dello stomaco, del colon, dell'ovaio o da tumori primitivi del peritoneo, ad alto "peritoneal cancer index" (PCI) non suscettibili, quindi, a chirurgia citoreducente ed eventuale chemioterapia ipertermica intraperitoneale (HIPEC). |                          |                          |                         |
| <b>Indicazione d'uso</b>   |                          |                          |                         |
| Nebulizzazione intraperitoneale di liquidi in tecnica laparoscopica per il trattamento localizzato della carcinosi peritoneale.  |                          |                          |                         |
| <b>Principali competitor</b>   |                          |                          |                         |
| Attualmente la popolazione target viene trattata con chemioterapia sistemica (II e III linea) o con trattamenti palliativi (best supportive care).   |                          |                          |                         |

| Dettagli tecnologici  |
|---|
| <b>Descrizione</b>  |
| La chemioterapia intraperitoneale nebulizzata e pressurizzata (PIPAC) consiste nella nebulizzazione intracavitaria, con tecnica laparoscopica, di farmaci chemioterapici al fine di incrementare la penetrazione intracellulare ed interstiziale, potenziandone l'attività con riduzione dei dosaggi. Questa tecnica permette contestualmente l'esecuzione di eventuali biopsie o aspirazione del liquido ascitico. |
| Il KIT PIPAC comprende:   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• CapnoPen™ Steril Micro Injection Atomizer</li><li>• Set per filtraggio fumi in chirurgia laparoscopica</li><li>• Connettore con sistema autosigillante</li><li>• MicroCLAVE®Connector</li></ul>   |
| CapnoPen™ Steril (CND: V9099, RDM: 1685091, REF: 770-12) è un sistema composto da un micro atomizzatore in acciaio medico connesso ad un tubo integrato per l'alta pressione, indicato per la nebulizzazione di liquidi in  |



tecnica laparoscopica. CapnoPen™ deve essere inserito attraverso un trocar dal diametro di 10 mm e può essere collegata ad un iniettore ad alta pressione o ad una siringa ipodermica manuale disponibile in commercio. CapnoPen™ può funzionare in un range di pressione da 150 psi/10 bar a max 300 psi/20bar. Il flusso di infusione consigliato è 0,7 ml/sec.

**Elementi di innovazione**

CapnoPen™ Steril, nebulizzatore laparoscopico di farmaci ad alta pressione, è il dispositivo esclusivo per la tecnica PIPAC.

**Evidenze cliniche ed economiche**

**Studi clinici**

La ricerca PubMed condotta in data 14 Luglio 2020 con le parole chiave “intra-peritoneal AND chemotherapy AND pressurized AND PIPAC” ha selezionato 147 studi, di cui 12 (11 studi osservazionali monobraccio e una metanalisi) sono risultati pertinenti alla valutazione della chemioterapia intraperitoneale nebulizzata e pressurizzata (PIPAC) con impiego del nebulizzatore CapnoPen. Le principali caratteristiche degli studi clinici sono riassunte in Tabella 1.

La metanalisi pubblicata da Di Giorgio et al. nel 2019 [12] ha incluso 20 studi per un totale di 668 pazienti con carcinosi peritoneale correlata a diverse tipologie di tumore, sottoposti a PIPAC per un totale di 1480 cicli. Complessivamente è risultata una risposta mediana alla terapia del 43,70% (95% IC: 36,29-51,26). La sopravvivenza metanalitica è stata di 11,9 mesi (range da 2,8 a 26,6 mesi). Il 29% dei pazienti ha completato 3 cicli di PIPAC. La percentuale di eventi avversi gravi è stata del 10%. A 30 giorni dal trattamento sono stati riportati 7 decessi (1%), di cui 4 correlati alla PIPAC. Tuttavia, alcuni degli studi inclusi in questa metanalisi hanno usato un nebulizzatore diverso da CapnoPen (MicroPump o MIP) o non ne hanno specificato il nome.

**Tabella 1. Caratteristiche degli studi clinici che hanno valutato la procedura PIPAC tramite utilizzo del nebulizzatore CapnoPen.**

| Pazienti  | Intervento   | Comparator | Outcome   | Autore (anno)               |
|---|--|------------|---|-----------------------------|
| Pazienti con carcinosi peritoneale di varia origine sottoposti a terapia neoadiuvante prima del trattamento con CRS+HIPEC | PIPAC<br>(nebulizzatore CapnoPen)<br><br>(n=9 pazienti)                      | -          | Dopo ripetuti cicli di PIPAC (in media 3,5±0,9 cicli) è stata osservata regressione tumorale oggettiva che ha consentito il successivo trattamento con CRS+HIPEC. | Girshally et al. (2016) [1] |
| Pazienti con carcinosi peritoneale di origine colo-rettale  | PIPAC<br>(nebulizzatore CapnoPen)<br><br>(n=24 pazienti, 74 procedure PIPAC) | -          | Risposta tumorale oggettiva al trattamento: 67%.<br><br>Sopravvivenza mediana: 37,6 mesi.   | Ellebæk et al. (2020a) [2]  |



|  |   |   |   |                            |
|--|---|---|---|----------------------------|
| Pazienti con carcinosi peritoneale di varia origine    | PIPAC<br>(nebulizzatore CapnoPen)<br><br>(73 pazienti, 164 procedure PIPAC)   | - | Miglioramento del PCI al terzo ciclo di PIPAC: 64,5%.<br><br>Complicanze maggiori postoperatorie: 9,7%.<br><br>Mortalità a 30 giorni: 6,8%.<br><br>Completa scomparsa dei sintomi: 63,5%.   | Alyami et al. (2017) [3]   |
| Pazienti con carcinosi peritoneale di varia origine    | PIPAC-oxaliplatino 92mg/m <sup>2</sup><br>(nebulizzatore CapnoPen)<br><br>(101 pazienti, 251 procedure PIPAC)       | - | Il 47,5% dei pazienti ha ricevuto 3 cicli di PIPAC.<br><br>Dolore addominale postoperatorio: 22,8% dei pazienti. In 9 pazienti il dolore è stato di grado 3, di questi solo 3 pazienti (3%) hanno dovuto cambiare farmaco a causa di tale tossicità.<br><br>Sopravvivenza globale a 30 mesi: 62%. | Sgarbura et al. (2019) [4] |
| Pazienti con carcinosi peritoneale di origine gastrica | PIPAC alternata a chemioterapia sistemica<br><br>(nebulizzatore CapnoPen)<br><br>(42 pazienti, 163 procedure PIPAC) | - | OS mediana: 19,1 mesi (con follow up a 3 anni).<br><br>Morte a 30 giorni: 2 (4,7%).   | Alyami et al. 2020 [5]     |



|  |   |   |  |                             |
|--|---|---|--|-----------------------------|
|  |   |   | Complicanze maggiori a 30 giorni: 5 (3,06%).   |                             |
| Pazienti con carcinosi peritoneale di varia origine    | PIPAC<br>(nebulizzatore CapnoPen)<br><br>(40 pazienti, 100 procedure PIPAC) | - | OS mediana: 18,1 mesi.<br><br>PFS mediana: 7,4 mesi.<br><br>DCR: 35%.<br><br>Complicanze maggiori: 3 (2,4%).   | De Simone et al. 2020 [6]   |
| Pazienti con carcinosi peritoneale di varia origine    | PIPAC<br>(nebulizzatore CapnoPen)<br><br>(38 pazienti, 71 procedure PIPAC)  |   | Risposta completa o maggiore al trattamento: 9 pazienti su 21 (43%) che avevano ricevuto almeno 2 cicli di PIPAC.<br><br>Morte a 30 giorni: 1 caso (dovuto a progressione del tumore).<br><br>Complicanze intraoperatorie: 1 caso. | Ceribelli et al. (2020) [7] |
| Pazienti con carcinosi peritoneale di origine gastrica | PIPAC<br>(nebulizzatore CapnoPen)<br><br>(20 pazienti, 52 procedure PIPAC)  | - | Regressione istologica dopo il primo ciclo: 5 pazienti.<br><br>Regressione istologica dopo 2 cicli: 4 pazienti.<br><br>Risposta completa: nessuno.   | Ellebæk et al. (2020b) [8]  |



|   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
|   |   |   | Sopravvivenza mediana dopo il primo ciclo: 4,7 mesi.  |   |
| Pazienti con metastasi peritoneale di origine intestinale | PIPAC<br>(nebulizzatore CapnoPen)<br><br>(13 pazienti, 26 procedure PIPAC)  | - | OS mediana: 303 giorni (range 30-490).  | Gockel et al. (2020) [9]<br><br>(NCT03100708) |
| Pazienti con carcinosi peritoneale di varia origine       | PIPAC alternata a chemioterapia sistemica<br><br>(nebulizzatore CapnoPen)<br><br>(43 pazienti, 175 procedure PIPAC) | - | Cicli ripetuti di PIPAC non inducono tossicità renale acuta o cumulativa significativa.<br><br>In alcuni pazienti la funzione renale è rimasta stabile fino a 9 cicli di PIPAC. | Larbre et al. (2018) [10]                     |
| Pazienti con carcinosi peritoneale di varia origine       | PIPAC<br>(nebulizzatore CapnoPen)<br><br>(42 pazienti, 91 procedure PIPAC)  | - | Complicanze intraoperatorie: 1.<br><br>Morbilità globale a 30 giorni: 8,8%.<br><br>Degenza ospedaliera mediana: 3 giorni.   | Hübner et al. (2017) [11]                     |

Abbreviazioni: PIPAC, chemioterapia intraperitoneale nebulizzata e pressurizzata; CRS, cytoreductive surgery; HIPEC, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; PCI, indice di cancro peritoneale; OS, overall survival; PFS, progression free survival; DCR, disease control rate; IC, intervallo di confidenza.

**Sperimentazioni cliniche**

La ricerca sul sito <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> con la parola chiave "PIPAC", ultimo accesso 21 Luglio 2020, ha selezionato 26 studi clinici, tutti relativi alla chemioterapia intraperitoneale nebulizzata e pressurizzata, di cui 7 risultano completati.

**Linee guida**



Le più recenti linee guida AIOM (2019) sui tumori primitivi e secondari del peritoneo, in riferimento al tumore ovarico e alla carcinosi peritoneale, riportano che “il PIPAC è una metodica fattibile, sicura ed efficace nei casi di recidiva di malattia non operabile oltre la terza linea di chemioterapia sistemica e può essere raccomandato con questa indicazione. Essa garantisce un tasso di risposta del 69% e una durata media della sopravvivenza di 13,7 mesi con un miglioramento della qualità di vita. Non è stata descritta alcuna tossicità epatica, renale o ematologica significativa.” Tuttavia, queste linee guida concludono che attualmente questa tecnica non può essere raccomandata nella pratica quotidiana e rimane ancora una procedura di tipo sperimentale [13].

**Analisi di costo-efficacia**

Non disponibili.

Ricerca PubMed (sito: www.pubmed.org) condotta in data 21 Luglio 2020 con la parola chiave “(cost[titl] OR economic[titl]) AND PIPAC”.

**Report HTA**

Non disponibili.

**Benefici attesi**

Possibilità di trattare pazienti non candidabili ad interventi di peritonectomia associata ad HIPEC a causa della elevata disseminazione peritoneale della malattia, con minori effetti collaterali rispetto a quelli prodotti dalla chemioterapia sistemica; ripetibilità della procedura in caso di necessità; bassa invasività; monitoraggio della risposta alla chemioterapia locale tramite biopsia.

**Prezzo e costo terapia per paziente con previsioni annue**

| Prodotto (Fabbricante)                 | Prezzo unitario (euro) | Costo terapia per paziente (euro) | Quantità annua (n)                    | Spesa annua (euro) |
|--|------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| KIT PIPAC (VERSAN & DAFNE M.D. S.R.L.) | 3.300*                 | **                                | <b>Informazione<br/>confidenziale</b> |                    |

\*Fonte dato: Modulo 1.

\*\*Dipende dal numero di procedure eseguite.

**Prezzo e costo terapia per paziente con le alternative terapeutiche già in uso**

| Prodotto (Fabbricante) | Prezzo unitario (euro) | Costo terapia per paziente (euro)   |
|------------------------|------------------------|---|
| -                      | -                      | Irrilevante dal momento che l’alternativa terapeutica è costituita da una terapia di supporto |

**Rimborso procedura legata all’uso del dispositivo medico richiesto**

| Codice ICD9-CM di diagnosi principale (descrizione)             | Codice ICD9-CM di intervento (descrizione)   | Codice DRG (descrizione) | Tariffa (euro) |
|---|--|--------------------------|----------------|
| 197.6<br>Tumori maligni secondari di retroperitoneo e peritoneo | 54.21 Laparoscopia<br>99.25 Iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche per tumore<br>54.4 Asportazione o demolizione di tessuto peritoneale | 170                      | 9.074          |



| <b>Dati riassuntivi</b>   |                       |   |
|---|-----------------------|---|
| <b>Numero richiesta</b>   | <b>Data richiesta</b> | <b>Richiedente</b>                                |
|   | 05/02/2020            | AOUS - Chirurgia Generale ad indirizzo Oncologico |
| <b>Tecnologia in valutazione</b>  |                       |   |
| KIT PIPAC comprendente il nebulizzatore CapnoPen™ Steril (dispositivo esclusivo per la chemioterapia intraperitoneale nebulizzata e pressurizzata [PIPAC]).   |                       |   |
| <b>Eventuali esperti esterni coinvolti</b>  |                       |   |
| -   |                       |   |
| <b>Conclusioni</b>  |                       |   |
| <p>Attualmente il trattamento della carcinosi peritoneale prevede un approccio multimodale che comprende la chirurgia, la chemioterapia locale e sistemica, e il trattamento palliativo. La chirurgia citoreduttiva associata all'HIPEC risulta efficace in una percentuale rilevante di pazienti. Tuttavia, pazienti con elevata disseminazione peritoneale della malattia, non asportabile chirurgicamente, rimangono esclusi da questa possibilità di trattamento.</p> <p>La chemioterapia intraperitoneale nebulizzata e pressurizzata (PIPAC) è una tecnica innovativa emersa negli ultimi anni, che consente la somministrazione di chemioterapici all'interno della cavità peritoneale, combinando i vantaggi di un approccio laparoscopico (ripetibilità, bassa morbilità, minimo impatto sulla qualità della vita), con i vantaggi farmacocinetici della somministrazione intraperitoneale (maggiori concentrazioni locoregionali, minore tossicità sistemica).</p> <p>Il nebulizzatore laparoscopico CapnoPen™ Steril rappresenta il dispositivo esclusivo™ per la tecnica PIPAC dal 2015 (fino al 2015 veniva impiegato il MicroPump™ della Reger Medizintechnik, Rottweil, Germany) [14].</p> <p>La maggior parte delle evidenze ad oggi disponibili per la valutazione della tecnica PIPAC con nebulizzatore CapnoPen™ deriva da studi retrospettivi, comunque, grazie al crescente interesse verso questa procedura, sono in corso vari studi, anche prospettici e randomizzati, i cui risultati consentiranno di definire al meglio l'effettivo profilo di efficacia e sicurezza di questa tecnica per il trattamento della carcinosi peritoneale di varia origine.</p> <p>Ciò nonostante, ad oggi, come evidenziato anche dalle linee guida AIOM [13], la PIPAC rappresenta una opzione di trattamento, in alternativa alla sola chemioterapia sistemica, per quei pazienti non candidabili ad intervento chirurgico di peritonectomia + HIPEC. Pertanto alla luce di queste considerazioni si esprime parere favorevole.</p> |                       |   |
| <b>Data di redazione della scheda</b>   |                       |   |
| 14 Luglio 2020 (estensore: Laura Bartoli, Sabrina Trippoli)   |                       |   |
| <b>Data di revisione della scheda</b>   |                       |   |
| -   |                       |   |

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Girshally R, Demtröder C, Albayrak N, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):253. Published 2016 Sep 27. doi:10.1186/s12957-016-1008-0
2. Ellebæk SB, Graversen M, Detlefsen S, et al. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)-directed treatment of peritoneal metastasis in end-stage colo-rectal cancer patients. *Pleura Peritoneum.* 2020a;5(2):20200109. Published 2020 May 15. doi:10.1515/pp-2020-0109
3. Alyami M, Gagniere J, Sgarbura O, et al. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(11):2178-2183. doi:10.1016/j.ejso.2017.09.010



4. Sgarbura O, Hübner M, Alyami M, et al. Oxaliplatin use in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) is safe and effective: A multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(12):2386-2391. doi:10.1016/j.ejso.2019.05.007
5. Alyami M, Bonnot PE, Mercier F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer [published online ahead of print, 2020 Jun 9]. *Eur J Surg Oncol.* 2020;S0748-7983(20)30495-9. doi:10.1016/j.ejso.2020.05.021
6. De Simone M, Vaira M, Argenziano M, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Oxaliplatin, Cisplatin, and Doxorubicin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Clinical Trial. *Biomedicines.* 2020;8(5):102. Published 2020 Apr 30. doi:10.3390/biomedicines8050102
7. Ceribelli C, Debs T, Chevallier A, Piche MA, Bereder JM. Initial experience of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a French hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) expert center. *Surg Endosc.* 2020;34(6):2803-2806. doi:10.1007/s00464-020-07488-6
8. Ellebæk SB, Graversen M, Detlefsen S, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) of peritoneal metastasis from gastric cancer: a descriptive cohort study. *Clin Exp Metastasis.* 2020b;37(2):325-332. doi:10.1007/s10585-020-10023-5
9. Gockel I, Jansen-Winkel B, Haase L, et al. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in patients with peritoneal metastasized colorectal, appendiceal and small bowel cancer. *Tumori.* 2020;106(1):70-78. doi:10.1177/0300891619868013
10. Larbre V, Alyami M, Mercier F, et al. No Renal Toxicity After Repeated Treatment with Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Patients with Unresectable Peritoneal Metastasis. *Anticancer Res.* 2018;38(12):6869-6875. doi:10.21873/anticancer.13062
11. Hübner M, Teixeira Farinha H, Grass F, et al. Feasibility and Safety of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:6852749. doi:10.1155/2017/6852749
12. Di Giorgio A, Abatini C, Attalla El Halabieh M, et al. From palliation to cure: PIPAC for peritoneal malignancies. *Minerva Med.* 2019;110(4):385-398. doi:10.23736/S0026-4806.19.06081-6
13. Linee Guida AIOM 2019 Tumori primitivi e secondari del peritoneo [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019\\_LG\\_AIOM\\_Peritoneo.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Peritoneo.pdf)
14. Tate SJ, Torkington J. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy: a review of the introduction of a new surgical technology using the IDEAL framework. *BJS Open.* 2020;4(2):206-215. doi:10.1002/bjs5.50257

Copia del documento può essere scaricata dal sito Internet <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta>.

Redazione a cura del Gruppo di Lavoro Regionale Permanente sui Dispositivi Medici, Decreto n.7468 del 17-05-2018.