



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 146 от 05.08.2016 г.

1 из 8

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

На основании заявки Акционерного общества «Казахский ордена «Знак почета» научно – исследовательский институт глазных болезней» (далее Заявитель) №34 от 1 февраля 2016 года, настоящим произведена экспертиза медицинской технологии «Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза при агрессивных формах ретинопатии недоношенных» на соответствие критериям безопасности, эффективности и качества предложенного метода лечения.

Объект экспертизы: новый метод лечения «Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза при агрессивных формах ретинопатии недоношенных», предложенный Заявителем для применения на территории РК на 11 страницах.

Заявителем были представлены следующие материалы:

- 1) заявка – 3 стр.
- 2) аннотация и описание метода – 10 стр.
- 3) рецензия – 2 стр.

Методы экспертизы: анализ соответствия критериям безопасности, эффективности и качества предложенной к рассмотрению медицинской технологии.

Критерии экспертизы: клиническая эффективность и безопасность медицинской технологии.

Содержательная часть:

Введение. Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных (ЗАРН) - является самой тяжелой, прогностически неблагоприятной быстро прогрессирующей и молниеносной формой заболевания сетчатки у недоношенных новорожденных. Основную группу риска заболевания ЗАРН составляют дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела [1].

Частота развития задней агрессивной РН колеблется от 7 до 24%, а эффективность ее лечения составляет от 60 до 72% в то время как за рубежом не превышает 45% [2].

Традиционным методом лечения задней агрессивной ретинопатией недоношенных является методика тотальной лазеркоагуляции сетчатки (ЛКС), (комбинация транссклеральной и транспупиллярной коагуляции), при которой вся площадь аваскулярной зоны покрывается «сливными» коагулятами. Данная методика является стандартом лечения агрессивной



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 146 от 05.08.2016 г.

2 из 8

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

ретинопатии недоношенных в Республике Казахстан на сегодняшний день. Однако предложенная методика лазерного лечения является агрессивным методом лечения. При локализации патологии в первой зоне отмечаются плохие визуальные результаты после лечения, а у 12 %, по исследованиям ETROP (early treatment of retinopathy of prematurity) Trial происходит прогрессирование заболевания и переходит в терминальные стадии. [3].

На сегодняшний день в мире существует альтернатива ЛКС – интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза (ИА) в витреальную полость при агрессивной ретинопатии недоношенных. В отличие от лазеркоагуляции при интравитреальном введении ИА не повреждается периферическая сетчатка и во многих случаях продолжается ее нормальная васкуляризация.

По своей сути, данная технология является хирургической манипуляцией, которая включает в себя перфорацию склеры в области плоской части цилиарного тела инъекционной иглой с последующим введением в стекловидное тело лечебной субстанции (какого-либо ингибитора ангиогенеза). В результате создается наибольшая концентрация в тканях глаза (в стекловидном теле остается до 51,4 % лекарственного вещества, в сетчатку и сосудистую оболочку проникает 13,2 % введенной дозы). При проведении данной процедуры при ЗАРН происходит размыкание артериовенозных шунтов по всей сетчатке, уменьшение сосудистой активности заболевания. По данным цифровой морфометрии улучшается состояние калибра ретинальных сосудов, уменьшение извитости и рассасывание множественных кровоизлияний, что в итоге приводит к регрессу заболевания [4].

Показанием к проведению данной технологии является фоновая ретинопатия и ретинальные сосудистые изменения (Н35.0).

Противопоказаниями к проведению данной технологии являются:

1. индивидуальная непереносимость лекарственного препарата пациентом
2. судорожный синдром
3. объемные процессы головного мозга.

Поиск данных проводился в базе данных PubMed, Cochrane Library и TRIP database. Поиск был проведен по ключевым словам: «ретинопатия



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 146 от 05.08.2016 г.

3 из 8

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

недоношенных», «интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза», «лазерная фотокоагуляция сетчатки», «анализ затраты-эффективность».

Клиническая эффективность и безопасность

По запросу «Retinopathy of Prematurity AND VEGF» было найдено 14 мета-анализов/систематических обзоров и 9 РКИ. Учитывая наличие исследований высокого методологического качества по данной технологии, в этом обзоре акцент будет сделан на их результатах.

Laura Pertl, Gernot Steinwender, Christoph Mayer, Silke Hausberger, Eva-Maria Pöschl, Werner Wackernagel, Andreas Wedrich, Yosuf El-Shabrawi, and Anton Haas проанализировали исследования, посвященные анализу безопасности интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при ретинопатии недоношенных. В данный обзор были включены 70 публикаций, преимущественно основанные на результатах небольших когортных исследований. Проводился анализ профиля сравнительной безопасности следующих ингибиторов ангиогенеза: бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберсепт, пегантаниб. Авторы проводили оценку как местных, так и системных осложнений, связанных с введением данной группы препаратов. Так, из 882 глаз 55 (6.2%) имели то или иное осложнение, требующее повторного лечения. Причинами потребности в повторном лечении являлись: рецидив неоваскуляризации в 32 случаях (58.2%), ретинальная геморрагия в 10 случаях (18.2%), отслойка сетчатки в 9 случаях (16.4%), и персистирующая «плюс» болезнь в 1 случае (1.8%). Не отмечалось корреляции между глазным осложнением и дозировкой препарата. Авторы делают вывод, что ИА являются безопасным методом лечения РН с точки зрения частоты развития глазных осложнений. [5].

В Кокрейновском обзоре *Sankar M, Sankar J, Mehta M, Bhat V, Srinivasan R.* объединили 3 РКИ, посвященных оценке клинической эффективности и безопасности интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза в лечении 1 типа РН (любая стадия РН в I зоне в сочетании с «плюс» болезнью, 3 стадия РН в I зоне с/без «плюс» болезни или 2 и 3 стадии РН в зоне II с «плюс» болезнью). Два исследования сравнивали интравитреальное введение бевацизумаба с традиционной лазерной фотокоагуляцией сетчатки в качестве монотерапии, в то время как третье исследование сравнивало интравитреальное введение пегантаниба в



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 146 от 05.08.2016 г.

4 из 8

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

сочетании с лазерным лечением с комбинацией лазерной фотокоагуляцией сетчатки и криотерапии. По результатам этих исследований был сделан вывод, что интравитреальное введение бевацизумаба снижает риск развития аномалий рефракции в детском возрасте при условии использования в качестве монотерапии, в то время как интравитреальное введение пегантаниба снижает риск развития отслойки сетчатки при комбинации с лазерным лечением [6].

Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, Tawansy KA, Mintz-Hittner NA доложили о результатах РКИ, целью которого являлось оценка рефракционных исходов недоношенных детей с РН в зонах I или II в стадии 3+ или ЗАРН. Все дети получали либо интравитреальные инъекции бевацизумаба или лазерную фотокоагуляцию сетчатки в ходе проспективного стратифицированного рандомизированного контролируемого мультицентрового исследования. В возрасте 2,5 лет проводилось исследование рефракции в условиях циклоплегии. Средний сферический эквивалент составил: зона I, -1.51 (3.42)Д в 52 глазах с введением бевацизумаба и -8.44 (7.57)Д в 35 глазах с лазерной фотокоагуляцией сетчатки ($P < .001$). Задняя зона II: -0.58 (2.53)Д в 58 глазах с бевацизумабом и -5.83 (5.87)Д в 66 глазах с лазерной фотокоагуляцией сетчатки ($P < .001$). Миопия очень высокой степени (≥ -8.00 D) наблюдалась в 52 (3.8%) глазах, получивших лечение бевацизумабом и в 18 из 35 глаз (51.4%), получивших лазерную фотокоагуляцию сетчатки ($P < .001$). Таким образом, авторы делают вывод, что интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза сопряжено с меньшим риском развития миопии в детские годы [7].

Autrata R, Krejčířová I, Senková K, Holouřová M, Doležel Z, Borek I. В ходе рандомизированного контролируемого испытания сравнили клиническую эффективность интравитреального введения пегантаниба в сочетании с лазерным лечением и комбинацию лазерной фотокоагуляции сетчатки с криотерапией. Исследование продлилось 2 года и включило в себя 52 глаза с 3+ стадией РН в зоне I и задней зоне II. Первичной конечной точкой исследования стало отсутствие рецидива 3+ РН. Благоприятный анатомический исход и стабильная регрессия РН в ходе последнего контрольного осмотра отмечались в 89.7% глаз из группы пегантаниба и лазерной фотокоагуляции и в 60.8 % глаз из группы лазерной



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 146 от 05.08.2016 г.

5 из 8

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

фотокоагуляции сетчатки и криотерапии. Регресс «плюс» болезни и развитие периферической васкуляризации сетчатки происходили значительно быстрее в группе пегантаниба+лазерной фотокоагуляции. Отсутствие рецидива заболевания (стадия 3+РН) было отмечено у 85.4% пациентов из группы пегантаниба+лазерной фотокоагуляции и у 50% из группы лазерной фотокоагуляции сетчатки + криотерапии. [8].

Экономическая эффективность

Не было найдено отчетов по оценке экономической эффективности интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при агрессивных формах ретинопатии недоношенных, но был найден отчет по оценке экономической эффективности раннего лечения ретинопатии недоношенных, где расчеты были выполнены на основе традиционной лазерной фотокоагуляции сетчатки. Затраты/эффективность раннего лечения РН составляют \$14 200 на один глаз с предотвращенной слепотой, в то время как затраты/эффективность пороговой ретинопатии недоношенных составляют \$6 200 на один глаз с предотвращенной слепотой. Таким образом, раннее лечение РН экономически эффективно. [9].

Планируемые затраты, необходимые для проведения нового Метода по данным Заявителя одному пациенту – 502 765 тенге

Условия, требования и возможности для проведения новой технологии в РК

В перечне документов, представленных «Заявителем», отсутствуют данные о наличии лицензии на осуществление деятельности по соответствующему профилю.

«Заявителем» был представлен перечень необходимых лекарственных средств и требования к материально-техническому оснащению для проведения данной технологии. Вместе с этим, имеется решение местного локально-этического комитета и положительная рецензия от профильного специалиста.

В представленном перечне отсутствуют данные о наличии государственной регистрации ЛС, ИМН и медицинской техники, необходимые для проведения новой технологии.



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 146 от 05.08.2016 г.

6 из 8

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

«Заявитель» указывает, что имеются врачи, имеющие квалификацию для выполнения данной технологии и необходимая материально-техническая база.

Выводы

Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза является технологией, показанной при фоновой ретинопатии недоношенных, включая агрессивные формы. Данная технология обладает целым рядом достоинств в сравнении с традиционным лазерным лечением: обеспечивает более стойкий регресс ретинопатии, позволяет снизить потребность в повторном лечении, уменьшает риск развития миопии высокой степени в более старшем возрасте, сохраняет периферическое зрение ребенку. Суть данной технологии заключается во введении в стекловидное тело ингибитора ангиогенеза, в результате чего создается его «депо» в тканях глаза и происходит постепенное высвобождение препарата, что в свою очередь ведет к размыканию артериовенозных шунтов по всей сетчатке и уменьшению сосудистой активности заболевания. По данным цифровой морфометрии, улучшается состояние калибра ретинальных сосудов, уменьшается степень извитости и происходит рассасывание множественных кровоизлияний, что в итоге приводит к регрессу заболевания.

Метод интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при ретинопатии недоношенных успешно применяется ведущими клиниками мира в течение последних десяти лет. Большинство найденных литературных источников относятся к публикациям результатов исследований, проведенных в течение последних 5 лет. Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза показано при 1 типе РН, подтверждением чему являются исследования высокого методологического качества, найденные в базах данных доказательной медицины. Многочисленные инъекции ингибиторов ангиогенеза, проводимые в ведущих офтальмохирургических центрах мира при этом типе РН, показывают высокую эффективность и безопасность описанного метода. Авторы найденных исследований сообщают о результатах интравитреального введения широкого спектра лекарственных препаратов (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберсепт, пегантаниб).



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 146 от 05.08.2016 г.

7 из 8

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

Перечисленные преимущества интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при ретинопатии недоношенных являются наглядными показателями его клинической эффективности и безопасности у данной категории детей. Тем не менее, нет свидетельств его экономической эффективности.

Таким образом, на основании всего вышеизложенного можно сделать вывод, что внедрение данной технологии в офтальмологическую практику значительно улучшит исходы лечения тяжелых форм РН.

Преимущества метода:

- является сравнительно малоинвазивным, несложным методом лечения ретинопатии недоношенных;
- обеспечивает стабилизацию процесса на сроки, превышающие показатели лазерной фотокоагуляции сетчатки;
- уменьшает потребность в повторном лечении данного заболевания;
- улучшает анатомические и функциональные исходы (сохранность периферического зрения, более благоприятный рефракционный статус).

Недостатки метода:

- является дорогостоящим;
- имеет ограничения при сопутствующей глазной и системной патологии.

Заключение

Таким образом, интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза является эффективным и безопасным методом лечения 1 типа ретинопатии недоношенных (любая стадия РН в I зоне в сочетании с «плюс» болезнью, 3 стадия РН в I зоне с/без «плюс» болезни или 2 и 3 стадии РН в зоне II с «плюс» болезнью). С целью проведения данной технологии могут использоваться бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберсепт, пегантаниб.

Медицинская технология «Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза при агрессивных формах ретинопатии недоношенных» является новым, безопасным методом с доказанной клинической эффективностью и недостаточно доказанной экономической эффективностью. Данная технология рекомендуется для рассмотрения Объединенной комиссией по качеству



на ИХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства
здравоохранения Республики Казахстан

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 146 от 05.08.2016 г.

8 из 8

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан.

Конфликт интересов отсутствует.

Список использованных источников:

1. В. В. Нероев, Коголева Л. В.; Катаргина Л. А. Особенности течения и
результаты лечения ретинопатии недоношенных первой зоны // Вестник
офтальмологии. - 2013. - Т. 129. № 3. - С. 24-27.

2. А. В. Баранов. Хирургическое лечение поздних стадий ретинопатии
недоношенных - последний шанс видеть. Сообщение 2. Анализ
функциональных результатов // Вестник офтальмологии. - 2012. - Т. 128, № 4.
- С. 19-25.

3. Терещенко А. В. и др. Паттерная лазерная коагуляция сетчатки в
лечении задней агрессивной ретинопатии недоношенных // Вестник
офтальмологии. - 2010. - Т. 126, № 6. - С. 38-43.

4. Kong L, Mintz-Hittner NA, Penland RL, Kretzer FL, Chévez-Barrios P.
Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy for
retinopathy of prematurity: a morphologic study. Arch Ophthalmol.
2008;126(8):1161-1163.

5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470662/>

6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26932750>

7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103848>

8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22669848>

9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117891>

Эксперт по оценке
медицинских технологий

Гизатуллина А.М.

Главный специалист ОМТ и КП

Мауенова Д.К.

Начальник отдела ОМТ и КП

Ташпагамбетова Н.А.

И.о. руководителя ЦСЗ

Нургалиева Ж.Т.