



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

Центр стандартизации здравоохранения

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов*

Номер экспертизы и дата

Страница

*№-164 от 2 ноября
2016г.*

1 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

На основании заявки АО «Казахский ордена «Знак почета» научно-исследовательский институт глазных болезней» (далее – Заявитель) произведена экспертиза медицинской технологии «Селективная интраартериальная химиотерапия ретинобластомы» на соответствие критериям безопасности, эффективности и качества предложенного метода диагностики.

Объект экспертизы: новый метод лечения «Селективная интраартериальная химиотерапия ретинобластомы», предложенный Заявителем для применения на территории Республики Казахстан на 17 страницах.

Заявителем были представлены следующие материалы:

1. Заявка на применение нового метода диагностики, лечения и медицинской реабилитации – 4 стр.
2. Заявка на включение медицинской технологии в Перечень технологий ВСМП на 2016 год – 5 стр.
3. Стандартизированная операционная процедура «Селективная интраартериальная химиотерапия ретинобластомы» – 6 стр.
4. Рецензия (2 шт.) на технологию «Селективная интраартериальная химиотерапия ретинобластомы» – 2 стр.

Информации о наличии лицензии на осуществление деятельности по соответствующему профилю Заявителем **представлено не было.**

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

Критерии экспертизы: клиническая эффективность и безопасность новой технологии.

Содержательная часть:

Ретинобластома – злокачественная опухоль оптической части сетчатки, развивающаяся преимущественно у детей раннего возраста. Опухоль нейроэпителиального происхождения. Ретинобластома может иметь различную степень роста, солитарные и множественные очаги в одном или



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

Центр стандартизации здравоохранения

**Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов**

Номер экспертизы и дата

Страница

**№-164 от 2 ноября
2016г.**

2 из 11

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

обоих глазах. Удельный вес в структуре врожденных заболеваний глаз составляет примерно 0,7%, а среди всех злокачественных опухолей детского возраста от 1,1 до 3,8%. Среди всех внутриглазных опухолей у детей частота ретинобластомы достигает 31,7-35%, а среди злокачественных внутриглазных опухолей – 90-95%.

Опухоль представляет угрозу не только в виде утраты зрения, но и в виде высокой смертности вследствие метастазирования и развития вторых злокачественных новообразований в других органах.

При отсутствии лечения ретинобластомы в течение 1-2 лет возможен летальный исход [1]. В последнее десятилетие в мире резко изменился алгоритм лечения ретинобластомы. Показания к удалению глаза значительно сузились, тогда, как в Республике Казахстан стандартом лечения данного заболевания является удаление глаза (энуклеация) с последующей системной полихимиотерапией. Отсутствие глаза и пожизненное ношение глазного протеза вызывает серьезный психологический дискомфорт у больных и социальную дезадаптацию, особенно у детей и лиц трудоспособного возраста. В связи с этим, лечение и реабилитация пациентов с данной патологией являются не только медицинской, но и значимой социальной проблемой. Поиск наиболее эффективных, функционально-сохранных методов лечения является сегодня особенно актуальным. Одним из путей поиска новых эффективных методов лечения является использование селективной интраартериальной химиотерапии (далее – СИАХТ), которая в мире признана методом первого выбора при ретинобластоме и явилась альтернативой энуклеации.

СИАХТ впервые описана Т. Yamane в 2004 году и заключается в селективной катетеризации внутренней сонной артерии и введении катетера в устье глазной артерии. В период временной окклюзии выполняется серия ангиограмм и через катетер непосредственно в глазную артерию вводятся химиопрепараты Мелфалан, Карбоплатин, Топотекан, таким образом, осуществляется адресная доставка химиопрепарата к опухоли [2, 3]. Использование низких доз химиопрепаратов сводят к минимуму частоту побочных эффектов. Метод показал высокую эффективность. Так за 9 лет применения СИАХТ в США частота энуклеаций сократилась с 95% до 7,4 % [4].



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

Центр стандартизации здравоохранения

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов*

Номер экспертизы и дата

Страница

*№-164 от 2 ноября
2016г.*

3 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

В настоящее время метод СИАХТ при ретинобластоме успешно применяется более чем в 45 странах мира в качестве метода первого выбора [5].

Техника проведения. В условиях общей анестезии и гепаринизации (внутривенно вводится гепарин 751 ЕД/кг) производится трансфеморальная катетеризация внутренней сонной и глазной артерии. После установки микрокатетера в устье глазной артерии пораженного глаза проводят суперселективную ангиографию, на основе которой оценивается адекватность положения кончика катетера. Химиопрепарат вводят с помощью инфузомата в течение 10-15 минут. При проведении двусторонней СИАХТ (тандем-терапии) катетер оттягивают назад и вводят в другую глазную артерию, подтверждают ангиографически положение кончика катетера и вводят препарат [6]. Интраназально вводят адреналин для снижения коллатерального кровотока в слизистой носа и местно альфа-адреномиметик с целью минимизации гиперемии лобной зоны, сыпи и отека в месте разветвления надблоковой артерии. При двустороннем лечении или комплексной терапии Мелфаланом, Карбоплатином и Топотеканом пациенты получают внутривенно стероиды с последующим пероральным применением.


По завершению процедуры вновь проводят ангиографию, как глазной артерии, так и мозговых сосудов с целью исключения тромбоэмболических осложнений.

В качестве первичного агента используется Мелфалан, доза которого коррелируется в зависимости от возраста ребенка: 4 мг у детей до 1 года, 5 мг – у детей 1-3 лет, 7,5 мг – старше 3 лет. Дополнительно при недостаточном клиническом эффекте или рецидиве вводят Топотекан в дозе 1 мг и/или Карбоплатин 30 мг [7].

Противопоказания к использованию СИАХТ:

Относительные:

- 1) поражение переднего отрезка;
- 2) гемофтальм;
- 3) вторичная глаукома;
- 4) некроз опухоли с асептическим целлюлитом орбиты;
- 5) фтизис глаза;

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан	
	Центр стандартизации здравоохранения	
Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-164 от 2 ноября 2016г.	4 из 11
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

- 6) экстрабульбарный рост опухоли;
- 7) сопутствующая соматическая патология.

Абсолютные:

- 1) патология сосудов головного мозга;
- 2) аллергическая реакция на химиопрепарат.

Альтернативными методами диагностики в данном случае в Республике Казахстан могут выступать удаление глазного яблока и системная химиотерапия. Учитывая тот факт, что СИАХТ в настоящее время в Республике Казахстан не проводится, сравнить эффективность данных методов и сделать вывод о клинической эффективности технологий в Республике Казахстан возможно лишь на основе зарубежных публикаций, что будет представлено в разделе «Клиническая эффективность и безопасность».

Заявителем указывается, что технология требует высокого уровня подготовки медицинского персонала (врач-хирург, имеющий квалификацию по специальностям «Ангиохирургия (рентгенохирургия, интервенционная хирургия)», врач-офтальмохирург, врач-онколог высшей квалификационной категории).

Требуемое оборудование:

- 1. Нейроангиографическая установка (например, Siemens, Axiom Artis).
- 2. Микрокатетер Prowler 10 (Codman&Shurtleff Inc) – направитель Transend 0,010 дюймов (Stryker).

При проведении СИАХТ используются следующие лекарственные средства: Топотекан и Карбоплатин, имеющие регистрацию в Республике Казахстан. Мелфалан согласно информации, представленной на сайте Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, в Республике Казахстан не зарегистрирован (http://www.dari.kz/category/search_prep).

Торговое название	Дата регистрации	Дата истечения	Лекарственная форма
Топотекан	03.03.2014	03.03.2019	Концентрат для приготовления раствора для инфузий



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

Центр стандартизации здравоохранения

**Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-164 от 2 ноября
2016г.

5 из 11

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

Топотекан	03.03.2014	03.03.2019	Концентрат для приготовления раствора для инфузий
Карбоплатин	08.12.2014	08.12.2019	Концентрат для приготовления раствора для инфузий
Карбоплатин	12.04.2012	12.04.2017	Концентрат для приготовления раствора для инфузий

В приказе Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан № 689 «Об утверждении списка лекарственных средств, изделий медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, подлежащих закупке у Единого дистрибьютора на 2016 год» от 27 августа 2015 года представлена стоимость Топотекана (<http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500012010>).

№	Наименование лекарственного средства	Характеристика	Единица измерения
654	Топотекан	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 2,5 мг	флакон
655	Топотекан	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 4 мг	флакон

Как итог вышепредставленной информации, Заявителем указывается, что **метод может быть внедрен** на базе Научного центра педиатрии и детской хирургии (далее – НЦПиДХ), имеющего соответствующую материально-техническую базу для проведения СИАХТ. В НЦПиДХ имеются отделения ангиохирургии, детской онкологии, реанимации и интенсивной терапии, внедрена интервенционная хирургия, что позволяет проводить данный вид лечения детям с ретинобластомой и выхаживать их в послеоперационном периоде.

Клиническая эффективность и безопасность:

Анализ клинической эффективности метода проводился на основе поиска и отбора соответствующих публикаций в Базе данных MEDLINE. Поиск публикаций проводился по следующим поисковым запросам: «Селективная интраартериальная химиотерапия» (Selective intra-arterial chemotherapy) и «Ретинобластома» (Retinoblastoma). Уточнение



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

Центр стандартизации здравоохранения

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов*

Номер экспертизы и дата

Страница

*№-164 от 2 ноября
2016г.*

6 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

«Ретинобластома» было использовано с целью большей конкретизации метода, т.к. в заявке Заявителя идёт указание именно на лечение данного вида злокачественных новообразований.

Временные ограничения на давность публикации не выставлялись. При проведении оценки предлагаемого Заявителем метода принимались во внимание все возможные типы публикаций, т.к. при первоначальном выставлении фильтра на исследования типа «систематический обзор», «мета-анализ» и «рандомизированное клиническое исследование», было найдено только 2 публикации.

Таким образом, анализировались все доступные публикации, содержащие запросы «Селективная интраартериальная химиотерапия» и «Ретинобластома» без учёта типа и давности проведения исследования.

Suzuki S, Yamane T, Mohri M в публикации «Селективные офтальмологические артериальные инъекции в качестве терапии ретинобластомы: долгосрочный прогноз» (2011 год) представили результаты проведенного ретроспективного исследования. Авторами были проанализированы результаты лечения **343** пациентов (408 глаз) с 1988 по 2007 годы. Методом лечения в данном случае выступала СИАХТ, вводимый препарат – Мелфалан. Как указывают авторы публикации, успешность проведения лечения составила 98,8%. Частота развития осложнений составила 1,3% в течение 5 лет, 4,8% в течение 10 лет, и 5,8% за 15 лет. Таким образом, авторы делают вывод, что СИАХТ является безопасным и эффективным методом лечения ретинобластом (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21715012>).

В систематический обзор 2014 года (SJ Smith, BD Smith, and BG Mohny) были включены 10 исследований, описывающих результаты лечения **295** пациентов с более 1280 проведенными инъекциями. Средний период наблюдения составила 74 месяца (от 2 до 91 месяца). Побочные эффекты наблюдались у 38 пациентов, у 17 пациентов наблюдались значительные побочные эффекты, такие, как: потеря зрения, отслоение сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело, катаракта, фтизис глазного яблока и т.д., у 21 – незначительными. В качестве вывода авторы



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

Центр стандартизации здравоохранения

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов*

Номер экспертизы и дата

Страница

*№-164 от 2 ноября
2016г.*

7 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

утверждают, что значительные осложнения являются достаточно редким явлением, которое можно снизить с помощью тщательного соблюдения техники выполнения процедуры и режима дозирования препарата (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0061192/>).

В публикации Yamane T, Kaneko A, Mohri M (2004 год) анализируется не эффективность лечения с помощью СИАХТ, а сложность проведения данной процедуры с технической точки зрения. Авторы указывают, что ими было пролечено **187** пациентов. Успешность в техническом осуществлении катетеризации наблюдалась в 97,51% случаев. Авторы указывают, что метод безопасен и при правильном осуществлении не вызывает каких-либо значительных осложнений (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15108036>).

В публикации 2011 года под названием «Внутриартериальная химиотерапии для лечения ретинобластомы: Четырехлетний опыт» (Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP) приведены результаты лечения **78** пациентов (95 глаз) с 2006 по 2010 годы. Успешность выполнения процедуры была в 98,5% случаев. В 70% случаев после проведенного лечения не было необходимости в проведении дополнительного вмешательства. Авторы так же, как и в предыдущей публикации, указывают на безопасность и эффективность данного метода лечения (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320950>).

Michaels ST, Abruzzo TA, Augsburger JJ описывают результаты лечения **17** пациентов (19 глаз) с 2008 по 2013 годы. По информации, представленной авторами, в 11 из 19 случаев глаз удалось сохранить. Кроме того, авторы указывают, что при увеличении дозировки и курса лечения противоопухолевыми препаратами возможно развитие системных побочных эффектов (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583615>).

Peterson EC, Elhammady MS, Quintero-Wolfe S (2011 год) описывают результаты лечения **15** пациентов (17 глаз) с ретинобластомой. Успешность выполнения манипуляции наблюдалась во всех случаях. 76% случаев лечения были успешны (данный процент связан с тем, что лечению были подвергнуты сложные далеко зашедшие случаи). В 54% случаев



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

Центр стандартизации здравоохранения

**Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-164 от 2 ноября
2016г.

8 из 11

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

положительный эффект был достигнут после однократного введения Мелфалана. Как указывают авторы, при сложных и резистентных к лечению случаях ретинобластом в 100% случаев прибегают к энуклеации, при использовании же СИАХТ этот процент можно снизить до 23,5% (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294621>).

Публикация 2012 года (Muen WJ, Kingston JE, Robertson F) описывает серию случаев из **14** пациентов (15 глаз). Средний возраст пациентов составил 31,5 месяцев, продолжительность наблюдения в среднем составила 8,7 месяцев. Как результат, контроль над опухолью был достигнут в 12 из 15 случаев (80%). Как указывают авторы, СИАХТ является эффективным методом лечения, однако имеющим высокий уровень развития побочных эффектов, что также должно учитываться при выборе тактики лечения (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197434>).

В статье «Селективное офтальмологическое интраартериальное введение Мелфалана для лечения ретинобластомы: обзор 4-летнего периода» (2015 год) описан результат применения СИАХТ на **12** пациентах (17 глаз) с 2010 по 2013 годы. Как пишут авторы, регрессия опухоли наблюдалась в 12 из 17 случаев. В 12 из 17 случаев наблюдались местные побочные эффекты, такие, как отёки, паралич глазодвигательного и отводящего нервов, кровоизлияние в стекловидное тело, отслоение сетчатки. 2 пациента умерли. Таким образом, СИАХТ является эффективным способом лечения, особенно на ранних стадиях заболевания, применение метода на более поздних стадиях заболевания повышает риск развития осложнений (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465196>).

Экономическая эффективность

В статье Mario Zanaty, Guilherme Barros, Nohra Chalouhi 2014 года приводится следующая информация об экономической эффективности СИАХТ: самой недорогой стратегией лечения ретинобластомы является энуклеация (48 000\$ в 2012 году), далее следует СИАХТ (160 000\$) и системная химиотерапия (253 000\$). В случае необходимости лечения 2 глаз стоимость проведения СИАХТ может достигать до 430 000\$. Эти расходы



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

Центр стандартизации здравоохранения

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов*

Номер экспертизы и дата

Страница

*№-164 от 2 ноября
2016г.*

9 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*


отражают только лишь больничные расходы и не включают в себя стоимость последующего лечения, профилактику осложнений и иные косвенные расходы. Хотя энуклеация и является самым экономически эффективным способом лечения ретинобластомы, к нему рекомендуется прибегать только в самых крайних случаях, т.к. при удалении глазного яблока значительно страдает качество жизни пациента (<https://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/869604/>).

Учитывая отсутствие опыта применения данной методики в Республики Казахстан, сделать вывод об экономической эффективности не представляется возможным, однако, принимая во внимание международные данные по клинической эффективности данного метода, можно предположить, что более эффективный метод лечения, позволяющий сохранить орган зрения является действенным механизмом снижения затрат на повторное лечение в будущем.

При проведении информационного поиска по заданной тематике были найдены лишь публикации, описывающие результаты когортных исследований, случаев или серии случаев. Учитывая тип найденных публикаций, медицинская технология «Селективная интраартериальная химиотерапия ретинобластомы» имеет уровень доказательности «А».

Выводы:

1. СИАХТ является изученным и активно применяемым методом речения злокачественных новообразований.
2. По данным различных авторов, данный метод лечения является эффективным и безопасным.
3. При наличии обученных специалистов, вероятность технической погрешности при выполнении данного метода лечения крайне низкая.
4. При проведении СИАХТ существует достаточно высокая вероятность развития местных побочных эффектов.
5. СИАХТ является новым для Республики Казахстан методом.
6. Условия для внедрения данного метода диагностики в Республике Казахстан имеются.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан	
Центр стандартизации здравоохранения		
Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-164 от 2 ноября 2016г.	10 из 11
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

Преимущества метода:

1. Сохранение глаза, как анатомического органа, и зрительных функций у детей с ретинобластомой.
2. Снижение частоты побочных эффектов и осложнений системной полихимиотерапии вследствие использования низких доз химиопрепаратов при СИАХТ.

Недостатки метода:

1. Необходимость наличия высококвалифицированного персонала.
2. Необходимость наличия специального оборудования.

Заключение:

В настоящее время мировым медицинским сообществом накоплен большой клинический опыт проведения лечения ретинобластом с помощью селективной интраартериальной химиотерапии. Данный метод лечения ретинобластом имеет уровень доказательности «А».

Таким образом, медицинская технология «Селективная интраартериальная химиотерапия ретинобластомы» является новым для Республики Казахстан, эффективным и безопасным методом лечения ретинобластом и рекомендуется для рассмотрения Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

При проведении экспертизы конфликта интересов зарегистрировано не было.

Список использованных источников:

1. Shields C. L., Fulco E.M., Arias J.D., Alarcon C., Pellegrini M., Rishi P., Kaliki S., Bianciotto C.G., Shields J.A. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy // Eye. – 2013. – Vol. 27,- p. 253–264.



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-164 от 2 ноября 2016г.	11 из 11
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

2. Abramson DH, Shields CL, Munier FL, Chantada GL Treatment of Retinoblastoma in 2015: Agreement and Disagreement // JAMA Ophthalmol. 2015 Sep 17;1-7. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.3108.

3. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. // Int J Clin Oncol. 2004;9:69-73.

4. Abramson D.H., Fabius A.W.M., Issa R., Francis J.H., Marr B.P., Dunkel I.J., Gobin Y.P. Advanced Unilateral Retinoblastoma: The Impact of Ophthalmic Artery Chemosurgery on Enucleation Rate and Patient Survival at MSKCC / PLoSONE, 2015, 10 (12):e0145436.doi:10.1371/journal.pone.0145436.

5. Abramson D.H., Daniels A.B., Marr B.P., Francis J.H., Brodie S.E., Dunkel I.J., Gobin Y.P. Intra-Arterial Chemotherapy (Ophthalmic Artery Chemosurgery) for Group D Retinoblastoma // PLoS ONE, 2015, 11(1):e0146582.doi:10.1371/journal.pone.0146582.

6. Abramson D H, Marr B P, Francis J H, Dunkel I J, Fabius A W M, Brodie S E, et al Simultaneous Bilateral Ophthalmic Artery Chemosurgery for Bilateral Retinoblastoma (Tandem Therapy). // PLoSONE, 2016, 11(6):e0156806.doi:10.1371/journal.pone.0156806.

7. Tuncer S, Sencer S, Kebudi R, Tanyıldız B, Cebeci Z, Aydın K. Superselective intra-arterial chemotherapy in the primary management of advanced intra-ocular retinoblastoma: first 4-year experience from a single institution in Turkey. // Acta Ophthalmol. 2016 May 23. doi: 10.1111/aos.13077.

**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.