



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 257 от 29 августа 2018 года

1 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Радиохирургический метод лечения заболеваний ЦНС с применением аппарата Гамма-нож
2. Заявитель	АО «Национальный центр нейрохирургии», № 08-1-207 от 19 февраля 2018 года
3. Заявленные показания	Патологические образования головного мозга, сосудистые патологии, тройничная невралгия, функциональные расстройства головного мозга.
4. Компараторы, применяемые в РК	Альтернативные методы лечения, применяемые в Казахстане: Согласно Приказа и.о. Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 30 декабря 2015 года № 1082 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи» Приложению 8 Тарификатор медицинских услуг: 39.512 Коагуляция или ушивание сосудов головного мозга (аневризмы) – 829 852 тг 01.39 Прочие формы рассечения головного мозга – 806 248 дет., 706 358 тг взросл. D92.241.026 Интенсивно-модулированная лучевая терапия первичных и вторичных (метастатических) опухолей центральной нервной системы D92.320.024 Дистанционная лучевая терапия
5. Краткое описание, предварительная стоимость	При использовании гамма-ножа на голову пациента после специальной подготовки, надевается специальный шлем, в котором имеются излучающие головки из радиоактивного кобальта. Из этих излучающих головок пучки радиации сходятся в одной точке, которая заранее определена. Излучение от 196 или 201 источников Со60 проходит через отверстия в коллиматорных шлемах к выбранной целевой точке. При этом излучение каждого отдельного пучка не оказывает повреждающего действия на мозг, но сходясь в изоцентре, они создают высокую суммарную дозу, достаточную для гибели опухоли или облитерации сосудистой мальформации. Предварительная стоимость за один пролеченный случай 2 000 000 тг.
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения	Для проведения вмешательства в медицинских организациях РК должно быть: 1) наличие специалистов: нейрохирурги,



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 257 от 29 августа 2018 года

2 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

вмешательства	онкорадиологи, радиофизики 2) наличие необходимой материально-технической базы (Аппарат Гамма-нож, КТ, МРТ, ангиограф)
7.Результаты ОМТ	Радиохирургический метод лечения заболеваний ЦНС с применением аппарата Гамма-нож является клинико-экономически эффективным и безопасным методом лечения при патологических образованиях головного мозга, сосудистых патологий, тройничной невралгии, функциональных расстройствах головного мозга.

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков.

К показаниям относят следующие заболевания:

- патологические образования головного мозга (Аденома гипофиза, гемангиобластома, гемангиоперицитомы, герминомы, глиальные опухоли (глиома, астроцитомы, глиобластомы мультиформная), гломусные опухоли, краниофарингиомы, менингиомы; метастазы – одиночные и множественные; невринома, невринома слухового нерва (акустическая невринома), пинеалома, хордома).
- сосудистые патологии (артериовенозные мальформации головного мозга, гемангиома, кавернома)
- тройничная невралгия, функциональные расстройства головного мозга.

1.1.1 Первичные опухоли головного мозга представляют собой гетерогенную группу доброкачественных и злокачественных опухолей, возникающих в тканях головного мозга или в пограничных участках. Опухоли головного мозга являются важной причиной заболеваемости и смертности как у взрослых, так и у детей, часто приводящих к тяжелой инвалидности и являющиеся тяжелым бременем как для семьи, так и для системы здравоохранения в целом. Эпидемиология таких опухолей плохо изучена, так как существует ограниченность данных, опубликованных по заболеваемости и распространенности во всем мире. Четкое понимание этого может помочь в улучшении планирования распределения ресурсов здравоохранения и наиболее лучшего понимания в географических различиях. За последние 20 лет был опубликован только один систематический обзор распространенности опухолей головного мозга во всем мире. В опубликованном в 1998 году статье рассмотрены методология и результаты исследований, в том числе не только первичные, но и вторичные внутричерепные опухоли. Стандартизованная по всему миру частота заболеваемости для всех первичных опухолей головного мозга, зарегистрированная в этом обзоре, варьировала от 4,3 до 18,6 на 100 000 в год. К сожалению, этот обзор имел методологические ограничения. Авторы искали только англоязычные статьи, опубликованные с 1966 по 1995 год (включая данные, собранные с 1935 по 1991 год). Для поиска использовалась только одна библиографическая база данных (Medline), и формальный мета-анализ показателей заболеваемости не выполнялся. Также была отмечена неоднозначность методологии и результатов различных исследований, включенных в обзор¹.

¹ Paula de Robles, Kirsten M. Fiest, Alexandra D. Frolkis, Tamara Pringsheim, Callie Atta, Christine St. Germaine-Smith, Lundy Day, Darren Lam, and Nathalie Jette The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 257 от 29 августа 2018 года

3 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

1.1.2. АВМ (аневризмы) - это сосудистые аномалии в виде клубка патологических сосудов разного диаметра. Капиллярная сеть в них отсутствует. Кровоток в аневризме повышен в связи с отсутствием имеющегося в нормальных условиях капиллярного сопротивления. В результате повышенного кровотока через артериовенозное соустье (шунты) происходит обкрадывание участков мозга, которые кровоснабжаются артериями, питающими артериовенозную аневризму. Кровь, поступившая в бассейн аневризмы, быстро сбрасывается в синусы мозга и покидает их. Получающая недостаточное питание мозговая ткань подвергается гипоксии, что приводит к появлению неврологических симптомов выпадения и раздражения².

1.1.3. Тригеминальная невралгия или невралгия тройничного нерва, согласно Национальному институту неврологических расстройств и инсульта – это хроническое неврологическое заболевание, которое поражает тройничный нерв. Типичная или «классическая» форма расстройства (так называемый «Тип 1») вызывает экстренную, спорадическую, внезапную мучительную лицевую боль, которая длится от нескольких секунд до двух минут. Такие атаки могут происходить в быстрой последовательности. «Атипичная» форма расстройства (называемая «Тип 2») характеризуется постоянной болью, жжением, колющей болью с меньшей интенсивностью, чем Тип 1. Обе формы боли могут возникать у одного и того же человека, иногда в то же время³.

Основными причинами невралгии тройничного нерва являются:

- механическое сдавливание кровеносными сосудами, опухолью, склеротической бляшкой (при рассеянном склерозе),
- повреждение непосредственно тройничного нерва вследствие травмы,
- последствия травмы или патологическое развитие челюсти,
- воспалительные процессы по ходу нерва,
- инфекционные заболевания⁴.

1.2. Популяция (характеристика, количество).

Распространённость/заболеваемость.

По данным ВОЗ ежегодно от цереброваскулярных заболеваний (*сосудистые заболевания мозга*) умирают около 5млн.человек⁵.

В общей популяции сосудистые мальформации встречаются с частотой 10-15 случаев на 100 тыс. населения в год и часто становятся причиной внутримозговых кровоизлияний и других неврологических нарушений⁶.

Распространенность невралгии тройничного нерва (НТН) достаточно велика и составляет до 30 - 50 больных на 100 000 населения, а заболеваемость по данным ВОЗ находится в пределах

review and meta-analysis. Neuro Oncol. 2015 Jun; 17(6): 776–783.. Published online 2014 Oct 13. doi:

10.1093/neuonc/nou283 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4483114/>

²Нейрохирургия: учебник. - 2-е изд., перераб. и доп. -С.В. Можаяев, А.А. Скоромец, Т.А. Скоромец. 2009. - 480 с. : ил.

³ <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Trigeminal-Neuralgia-Fact-Sheet>

⁴ <https://aksimed.ua/nevralgiya-trojnichnogo-nerva>

⁵ Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы, З.А.Суслина, НИИ Неврологии РАМН, г.Москва, 2007

⁶Сосудистые мальформации головного мозга в практике невролога и нейрохирурга, Л.А.Дзяк,

http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30383869#pos=0;281



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 257 от 29 августа 2018 года

4 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

2 - 4 человек на 10 000 населения. По данным ВОЗ во всем мире невралгией тройничного нерва страдает более 1 миллиона человек⁷.

1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет.

Патологические образования головного мозга, сосудистые патологии, тройничная невралгия, функциональные расстройства головного мозга снижают качество жизни, могут привести к инвалидизации и преждевременной смерти человека.

Как правило, люди обращаются на поздних стадиях заболевания, что приводит как к прямым, так и к косвенным издержкам со стороны государства, а также к ухудшению качества жизни пациентов и их близких.

2. Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее.

В Казахстане применяются медикаментозное лечение и традиционное хирургическое удаление, а также лучевая терапия. В данном отчете предлагаемый метод сравнивается с дистанционной лучевой терапией (D92.320.024), интенсивно-модулированной лучевой терапией (IMRT) (92.241) опухолей центральной нервной системы, с хирургическим вмешательством.

2.2. Стоимость/Затраты.

В рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи по Перечню КЗГ дистанционная лучевая терапия (D92.320.024) и интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT) входят в перечень услуг/манипуляций подлежащих оплате по стоимости КЗГ основного диагноза с дополнительным возмещением затрат, а стоимость хирургических вмешательств варьируется в зависимости от манипуляции (39.512 Коагуляция или ушивание сосудов головного мозга (аневризмы) - 829 852 тг; 01.39 Прочие формы рассечения головного мозга – 806 248-дет., 706 358 тг-взросл.).

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения.

Курс стандартной лучевой терапии длится от 2-х недель до 2-х месяцев. В зависимости от локализации и характера опухоли, пациенту понадобится от 1 до 10 и более фракций. Продолжительность сеансов составляет 15-30 минут.

Радиохирургия же или стереотаксическая радиохирургия (СРХ) является медицинской процедурой, которая состоит в однократном облучении высокой дозой ионизирующего излучения доброкачественных и злокачественных опухолей, артериовенозных мальформаций (АВМ), и др. патологических очагов с целью их уничтожения или приостановки их функционирования. Методика подразумевает высокоточную доставку и целевое поражение к опухоли излучения в обход здоровых, рядом расположенных тканей.

Также СРХ представляет собой важную альтернативу открытым хирургическим процедурам, особенно для пациентов, которые не в состоянии перенести операцию.

3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации.

К показаниям относят следующие заболевания:

⁷ В.М. Тюрников, «Когда болит лицо» кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ГУ НИИ неврологии РАМН, <http://www.neurology.ru/nauchno-populyarnye-stati/kogda-bolit-lico>



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 257 от 29 августа 2018 года

5 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

– патологические образования головного мозга (Аденома гипофиза, гемангиобластома, гемангиоперицитомы, герминомы, глиальные опухоли (глиома, астроцитомы, глиобластомы мультиформной), гломусные опухоли, краниофарингиома, менингиома; метастазы – одиночные и множественные; невринома, невринома слухового нерва (акустическая невринома), пинеалома, хордома).

– сосудистые патологии (артериовенозные мальформации головного мозга, гемангиома, кавернома)

– тройничная невралгия, функциональные расстройства головного мозга.

Выделяют **три основных метода СРХ** в каждом из которых источником излучения служат разные приборы/оборудование:

Гамма-нож - для облучения органа-мишени используется 192 или 201 пучок четко сфокусированных гамма-лучей.

Линейные ускорители - используются с целью доставки высокоэнергетических рентгеновских лучей (фотонных пучков).

Протонная терапия - радиохирургия тяжелыми частицами - сейчас проводится лишь в некоторых центрах Северной Америки⁸.

Описание метода:

При использовании гамма-ножа на голову пациента после особой подготовки, надевается специальный шлем, в котором имеются излучающие головки из радиоактивного кобальта. Из этих излучающих головок пучки радиации сходятся в одной точке (изоцентре). Излучение от 196 или 201 источников Cob60 проходит через отверстия в коллиматорных шлемах к выбранной целевой точке. При этом излучение каждого отдельного пучка не оказывает повреждающего действия на мозг, но сходясь в изоцентре, они создают высокое суммарное излучение, достаточное для того, чтобы вызвать желаемый биологический эффект в патологическом очаге. Точность наведения составляет менее 0,5 мм, что полностью исключает облучение здоровых тканей мозга.

В основе СРХ лежит тот же принцип, что и для других методов лучевой терапии. На самом деле, лечение не устраняет опухоль, а лишь повреждает ДНК патологических клеток и клеточных мембран, в результате которого клетки теряют способность к воспроизведению. Такая методика позволяет хирургу получить доступ даже к самой труднодоступной опухоли мозга, при этом не влияя на окружающие ткани мозга. Это малоинвазивная технология, которая позволяет получить доступ к опухоли мозга без вскрытия черепной коробки.

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

Идея «Гамма-ножа» была впервые предложена известным функциональным нейрохирургом профессором Л. Лекселлом (L.Leksell) из Швеции, более полувека назад. Первые исследования по применению пучков протонов в стереотаксической радиохирургии начали Бёрье-Ларсон (швед. Bögje Larsson) из Уппсальского университета, Ладислав Стейнер (рум. Ladislau Steiner), нейрохирург румынского происхождения и Ларс Лекселл из Каролинского института в 1950-х.

⁸ <http://www.pet-ct.su/StereotacticradiosurgerySRS/>



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 257 от 29 августа 2018 года

6 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

Первый Гамма-нож, использующий в качестве источника ионизирующего излучения кобальт-60, был построен в 1967 в Каролинском институте и 12 лет применялся шведскими нейрохирургами⁹.

Изначально «Гамма-нож» предназначался для решения задач узкой направленности, связанных с функциональной нейрохирургией, и, по сути, являлся одним из инструментов, обеспечивавших деструкцию выбранной мишени в глубинных структурах мозга. Врачи-нейрохирурги восприняли появление данного аппарата с изрядной долей скептицизма. Однако уже в середине 80-х годов XX века, с появлением первого опыта применения «Гамма-ножа» в нейроонкологии, отношение к нему стало постепенно меняться и гамма-нож стал равноправной лечебной опцией в нейрохирургическом арсенале. В настоящее время во всем мире накоплен успешный опыт лечения «Гамма-ножом» более чем 1,1 миллиона пациентов с различными опухолевыми и сосудистыми заболеваниями головного мозга¹⁰.

Основные производители:

Elekta AB (основной производитель).

Varian Medical Systems, Inc.

Huiheng Medical, Inc.

Cyber Medical Corporation Limited.

Masep Infini Global, Inc.

Nordion, Inc.

Hokai.

ET Medical Group.

American Shared Hospital Services¹¹.

3.3 Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

Для проведения вмешательства в медицинских организациях РК должно быть:

- наличие специалистов: нейрохирурги, онкорadiологи, радиофизики
- наличие необходимой материально-технической базы (Аппарат Гамма-нож, КТ, МРТ, ангиограф)

В Казахстане зарегистрирован Радиотерапевтический комплекс для стереотаксической радиохирургии новообразований и функциональных поражений головного мозга гамма-нож Leksell Gamma Knife® модель PERFEXION™ № РК-МТ-7№011564¹²

3.4 Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.

Метод представляет собой важную альтернативу открытым хирургическим процедурам, особенно для пациентов, которые не в состоянии вынести операцию, а также является альтернативой стандартной лучевой терапии, требующей многократного применения, что позволит сократить затраты.

К косвенным преимуществам относятся снижение инвалидизации, затраты на нахождение в стационаре. Предлагаемая методика позволит сохранить жизнь неоперабельным больным, повысит качество и продолжительность жизни пациентов.

⁹History and Technical Overview. Development of the Gamma Knife

<https://med.virginia.edu/neurosurgery/services/gamma-knife/for-physicians/history-and-technical-overview>

¹⁰<https://lgk-russia.ru/about/whatis/producer/>

¹¹<https://www.persistencemarketresearch.com/market-research/gamma-knife-market.asp>

¹²http://www.ndda.kz/category/search_prep



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 257 от 29 августа 2018 года

7 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

3.5 Опыт использования в мире (какие производители).

В связи с перспективностью применения Гамма-ножа в нейроонкологии в 1975 в Каролинском институте был установлен 2-й Гамма-нож. В начале 1980-х Гамма-ножи были установлены в Буэнос-Айресе (Аргентина), Шеффилде (Великобритания) и в США (Университет Питсбурга и Виргинский университет)¹³.

С момента ввода в эксплуатацию суммарное количество больных, прооперированных с помощью Гамма-ножа, достигло 1000 000¹⁴. Всего в мире работает около 300 установок Гамма-нож, из них половина — в США и Японии, 56 — в Китае. На постсоветской территории первый Гамма-нож был установлен в 2005 в Российской Федерации в НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко¹⁵. В настоящее время в России имеется уже 6 аппаратов¹⁶.

3.6 Опыт использования в Казахстане.

В Казахстане данный метод внедряется впервые.

3.7 Затраты/Стоимость.

Предварительная стоимость – 2 000 000 тенге за один пролеченный случай.

4 Поиск доказательств

4.1 Поиск (Ключевые слова).

При проведении поиска литературы использовались следующие ключевые слова: Gamma Knife, Stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, Arteriovenous malformations, Brain Metastases, Trigeminal Neuralgia, Central Nervous System

Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронных базах данных доказательной медицины через PubMed. По результатам поиска без применения фильтров количество публикаций составило 14797 источников. Также были использованы данные из клинического руководства NICE, AmeriHealth Caritas, бразильского сообщества радиотерапевтов.

При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 5 лет (с 2014 по 2018 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, имеющие дизайн систематических обзоров или мета-анализов, РКИ.

Исследования для включения, отобранные из обнаруженных источников литературы описаны в нижеследующей таблице:

Популяция, пациенты	Пациенты с патологическими образованиями головного мозга/сосудистыми патологиями/тройничной невралгией
Вмешательство	Стереотаксическая радиохирургия (гамма-нож)
Альтернативное вмешательство	Традиционная хирургия/стандартная лучевая терапия
Исходы	Выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, влияние метастазов, летальный исход.

¹³History and Technical Overview. Development of the Gamma Knife

<https://med.virginia.edu/neurosurgery/services/gamma-knife/for-physicians/history-and-technical-overview/>

¹⁴<https://lgk-russia.ru/about/whatis/producer/>

¹⁵ Павел Иванов. Гамма-нож не режет а лечит (рус.). Информационно-справочный ресурс о центрах МРТ, центрах радиохирургии и лучевой терапии. Проверено 10 марта 2014.

¹⁶<https://rossaprimavera.ru/news/d62b4ffb>



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 257 от 29 августа 2018 года

8 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

- эффективности и безопасности	Анализ эффективности затрат
- экономической эффективности	
Источники	<ul style="list-style-type: none">- систематические обзоры- мета-анализы- РКИ- руководства- анализ эффективности затрат

В итоге были отобраны высококачественные исследования (систематические обзоры и мета-анализы) путем ограничительного фильтра, которые соответствуют вышеописанным критериям.



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

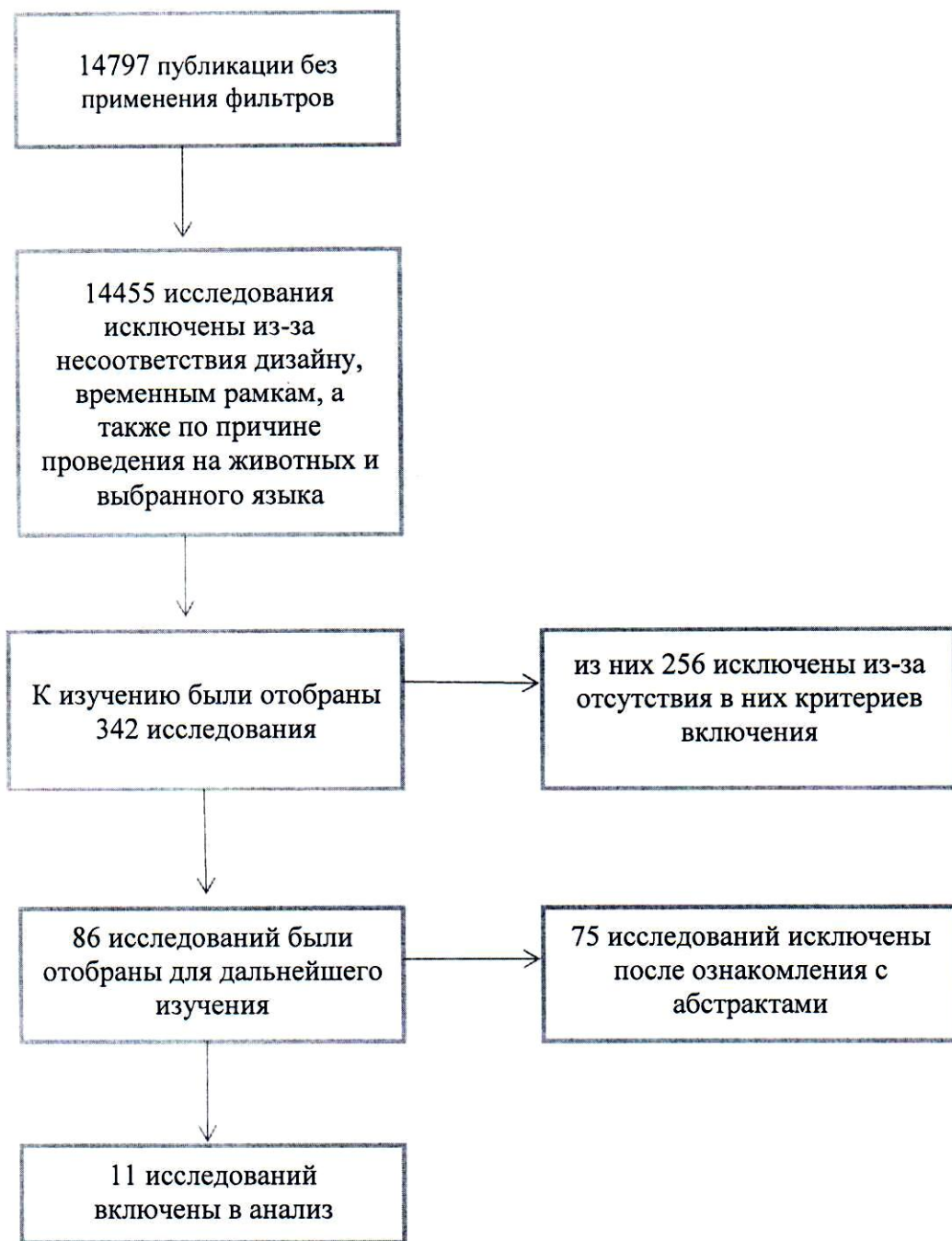
Номер экспертизы и дата


Страница

№ 257 от 29 августа 2018 года

9 из 17

Отчет оценки медицинской технологии



	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 257 от 29 августа 2018 года	10 из 17
Отчет оценки медицинской технологии		

4.2. Эффективность и безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)

4.2.1. В клиническом регламентирующем документе (отчет оценки медицинской технологии) AmeriHealth Caritas¹⁷ «Стереотаксическая радиохирургия и стереотаксическая радиотерапия тела (Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy), опубликованном в 2015 году и пересмотренном в 2018 году, рассмотрена клиническая эффективность, показания к применению, безопасность и клинико-экономическая эффективность применения данных методов. Данный отчет содержит систематический обзор, клиническое руководство, основанное на данном обзоре, и экономический анализ.

Выводы:

AmeriHealth Caritas отобрала 37 систематических обзора и 34 клинических руководства, несмотря на наличие ряда экономических исследований, ни одно из них не оценивало экономическую эффективность стереотаксической радиохирургии (СРХ) или стереотаксической радиотерапии тела (СРТТ) на основе данных эффективности рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) с использованием текущих оценок затрат с точки зрения США. Поэтому выводы из существующих исследований связаны с высокой степенью погрешности и, вероятно, могут измениться с появлением новых данных.


Большинство исследований были сериями случаев взрослых с интракраниальными показаниями, получавшими лечение гамма-ножом, что доказывает преобладание в применении гамма-ножа в клинической практике. Доказательства, основанные на РКИ, были доступны при следующих показаниях:

- СРХ в качестве дополнения к лучевой терапии всего мозга (РТМ) у лиц с одним метастазом в области головного мозга или с четырьмя или менее метастазами.
- Сравнение СРХ, дополненного к наружной дистанционной лучевой терапии и кармустину, с наружной дистанционной лучевой терапией и кармустином, только у пациентов с недавно диагностированной злокачественной глиомой.
- Сравнение СРХ с другими подходами для лечения рецидива / прогрессирования метастаз в мозг.
- Сравнение клинического подхода с клиническим подходом в комбинации интервенционной терапией у взрослых с небольшими АВМ размером менее 3 см

а) Имеются доказательства, свидетельствующие об эффективности применения СРХ для лечения внутримозговых опухолей, и наличии преимуществ применения СРХ в сравнении с лучевой терапией. Речь идет о таких опухолях, которые не подходят для хирургического лечения из-за места поражения или неоперабельного пациента в отношении его состояния здоровья или которые не подходят для менее сложных форм лучевой терапии, таких как РТМ или конформная лучевая терапия.

б) Имеются доказательства, свидетельствующие об эффективности применения СРХ для лечения малых артериовенозных мальформаций (АВМ) головного мозга с максимальным объемом 10 см³ или максимальный диаметр 3 см у лиц с высоким хирургическим риском.

¹⁷ AmeriHealth Caritas является дочерней организацией Independence Blue Cross, самой крупной страховой компании в США. Одним из продуктов AmeriHealth Caritas является экспертиза и разработка клинических регламентирующих документов/отчет оценки медицинских технологий.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 257 от 29 августа 2018 года	11 из 17
Отчет оценки медицинской технологии		

с) Имеются доказательства, свидетельствующие об эффективности применения СРХ для лечения классической невралгии тройничного нерва (НТН) у пациентов, невосприимчивых к медицинской терапии, которые продолжают испытывать боль.

d) Не было найдено достаточно доказательств безопасности и эффективности применения СРХ при других показаниях

К отчету приложено резюме о результатах всех исследований.¹⁸

4.2.2. В клиническом руководстве NICE, опубликованном в 2004 году приводятся данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности применения СРХ при НТН. Данный метод был объектом проведения систематического обзора, проведенного по заказу NICE и завершено в январе 2004 года. В обзоре сообщалось, что между 33% и 90% пациентов достигли полного обезболивания сразу после стереотаксической радиохирургии с использованием гамма-ножа. После среднего периода наблюдения 18 месяцев доля пациентов с рецидивом боли колебалась от 0% до 34%, в среднем 14%.

К наиболее распространенному осложнению относится онемение лица, встречавшегося у 8% (139/1757) пациентов. Сообщалось о новой или усугубленной дисфункции тройничного нерва у 4% (66/1757) пациентов. Лицевая парестезия наблюдалась у 2% (33/1757) пациентов. Менее распространенные осложнения включали неприятную дисанестезию, потерю вкуса, онемение роговицы и глухоту¹⁹.

4.2.3. В систематическом обзоре 2018 года авторы Mendelson ZS и др. сравнили эффективность гамма-ножа (GKS) с микроваскулярной декомпрессией (MVD) при невралгии тройничного нерва. Группа MVD включала 18 статей с 2650 пациентами, а группа GKS включала 25 статей с 2846 пациентами. Было обнаружено, что MVD имеет значительно более высокий уровень начальных безболезненных исходов (неврологический институт Барроу I степени) по сравнению с группой GKS (92,22% против 61,46%, P <0,0001). Было также установлено, что MVD имеет значительно более высокий уровень долгосрочных безболезненных результатов при последнем наблюдении по сравнению с GKS (79,37% против 41,62%, P <0,0001). Было установлено, что MVD имеет аналогичную скорость безболезненного рецидива по сравнению с GKS (14,93% против 19,38%, P = 0,2536). Авторы пришли к выводу, что MVD может быть более эффективным вмешательством, чем GKS из-за более высоких показателей начальных безболезненных исходов и долгосрочных безболезненных исходов. Существует потребность в более последовательном представлении данных о результатах лечения невралгии тройничного нерва²⁰.

4.2.4. В систематическом обзоре 2017 года Fetcko K с соавторами оценили эффективность - общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и осложнения после проведения СРХ при глиомах высокой степени злокачественности. Были найдены двадцать

¹⁸ Policy Title: Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy, AmeriHealthCaritas// Clinical policy number: 09.03.03 <https://amerihealthcaritasdc.com/pdf/provider/resources/clinical/policies/090303-stereotactic-radiosurgery-stereotactic-body-radiotherapy.pdf>

¹⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg85>

²⁰ Pain-Free Outcomes and Durability of Surgical Intervention for Trigeminal Neuralgia: A Comparison of Gamma Knife and Microvascular Decompression Mendelson ZS1, Velagala JR1, Kohli G1, Heir GM2, Mammis A1, Liu JK3.// World Neurosurg. 2018 Apr;112:e732-e746. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.141. Epub 2018 Jan 31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29382615>



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 257 от 29 августа 2018 года

12 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

девять исследований, где была применена СРХ при рецидивирующих глиомах, и 16 исследований, где была применена СРХ при впервые диагностированных глиомах. При рецидивирующих глиомах средняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составляли 5,42 месяца (3-16 месяцев) и 20,19 месяцев (9-65 месяцев) соответственно; суммарная частота некроза радиации составила 5,9% (0-44%); и общий показатель неврологических осложнений составил 3,3% (0-23%). При впервые диагностированных глиомах общие медианные показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составили 7,89 месяцев (5,5-11 месяцев) и 16,87 месяца (9,5-33 месяца) соответственно; коэффициент некроза составлял 6,5% (0-33%); и общий показатель неврологических осложнений составил 1,5% (0-25%).

Результаты показывают, что СРХ является потенциально относительно безопасным вариантом лечения глиом высокой степени злокачественности. Что касается эффективности в настоящее время, имеются неадекватные данные в пользу применения СРХ в качестве стандарта лечения при впервые диагностированных или рецидивирующих глиомах. Необходимо продолжить исследования, чтобы более четко определить терапевтическую роль СРХ²¹.

4.2.5. В руководстве по лечению метастаз в ЦНС с использованием радиохирургии бразильского сообщества радиотерапевтов 2017 года имеются данные об эффективности и безопасности применения радиохирургии (гамма-ножа). Приводятся следующие рекомендации и выводы:

- Радиохирургия имеет низкий показатель осложнений и связан с низкой частотой побочных эффектов (Уровень доказательств – В).
- Радиохирургию предпочтительно проводить у пациентов имеющих максимум четыре поражения и максимальным диаметром 4 см (Уровень доказательств – А, В).
- В сравнении с методом облучения всего головного мозга радиохирургия снижает риск нейрокогнитивного снижения и может положительно влиять на качество жизни пациентов (Уровень доказательств – А, В).
- Радиохирургия эффективна для лечения пациентов с метастазами в головном мозге, даже у пациентов с гистологически радиорезистентными первичными опухолями (Уровень доказательств – В).
- После традиционной операции адьювантная радиохирургия может использоваться для замены лучевой терапии всего мозга (Уровень доказательств – А, В)²².

4.2.6. В систематическом обзоре 2017 года McGonigal A с соавторами оценили эффективность гамма-ножа в лечении эпилепсии. В обзор вошли 55 исследований. Авторы основываясь на доказательствах 2-го уровня (проспективные исследования) пришли к выводу, что, радиохирургия является эффективным методом борьбы с судорогами при срединной

²¹ Survival and complications of stereotactic radiosurgery: A systematic review of stereotactic radiosurgery for newly diagnosed and recurrent high-grade gliomas. Fetcko K1, Lukas RV, Watson GA, Zhang L, Dey M.// Medicine (Baltimore). 2017 Oct;96(43):e8293. doi: 10.1097/MD.0000000000008293. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29068998>

²² Guidelines for the treatment of central nervous system metastases using radiosurgery, Brazilian Society of Radiotherapy (SBRT), Marta GN1, Baraldi HE1, Moraes FY1.// Rev Assoc Med Bras (1992). 2017 Jul;63(7):559-563. doi: 10.1590/1806-9282.63.07.559. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302017000700559&lng=en&nrm=iso&tlng=en



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 257 от 29 августа 2018 года

13 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

височной эпилепсии, что, возможно, приводит к превосходным нейропсихологическим результатам и показателям качества жизни у отдельных субъектов по сравнению с микрохирургией. Радиохирургия имеет лучшее соотношение риск-польза для небольших гипоталамических гамартом по сравнению с хирургическими методами²³.

4.2.7. В систематическом обзоре 2018 года, авторы Chung LK и др. сравнили СРХ с традиционной хирургией при заболевании Нейрофиброматоз 2 типа. Результаты: Было выявлено 974 пациента (485 СРХ, 489 хирургия). Средний показатель 5-летнего локального контроля для СРХ составил 75,1%, а средняя частота рецидивов для операции составила 8,1%. Средняя частота сохранения слуха и лицевого нерва составила 40,1% и 92,3% соответственно, для СРХ и 52,0% и 75,7%, соответственно, для хирургии. Показатели сохранения слуха были выше после операции, чем после СРХ ($P = 0,006$), тогда как показатели сохранения лицевого нерва были выше после СРХ, чем после операции ($P < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что СРХ представляется безопасной и эффективной альтернативой хирургии при Нейрофиброматозе 2 типа. Хотя уровень сохранности слуха был выше в когорте хирургических вмешательств, СРХ продемонстрировала высокие показатели локального контроля и значительно более низкие осложнения лицевого нерва. Поэтому некоторые пациенты могут больше получить пользы используя СРХ, чем традиционную хирургию²⁴.

4.2.8. Систематический обзор и мета-анализ, опубликованный в 2017 году, был проведен Pinzi V и др. с целью изучения эффективности и безопасности применения радиохирургии при интракраниальных менингиомах. Частота контроля заболевания колебалась от 87,0% до 100,0% через 5 лет и с 67,0% до 100,0% через 10 лет. Коэффициент выживаемости без прогрессирования составлял 78,0% - 98,9% и 53,1% - 97,2% через 5 и 10 лет, соответственно. Общий контроль симптомов составил 92,3%, общая токсичное воздействие, вызванное облучением составила 8,1%. Авторы пришли к выводу, что радиохирургию можно рассматривать как безопасное и эффективное лечение. Необходимо прилагать усилия для стандартизации определения локального и симптоматического контроля и токсичности для правильного сравнения различных графиков лечения²⁵.

4.3. Безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)

4.3.1. В руководстве по лечению метастаз в ЦНС с использованием радиохирургии бразильского сообщества радиотерапевтов 2017 года имеются данные об эффективности и безопасности применения радиохирургии (гамма-ножа). Приводятся следующие рекомендации и выводы:

²³ Radiosurgery for epilepsy: Systematic review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) practice guideline., McGonigal A1, Sahgal A2, De Salles A3, Hayashi M4, Levivier M5, Ma L6, Martinez R7, Paddick I8, Ryu S9, Slotman BJ10, Régis J11.// Epilepsy Res. 2017 Nov;137:123-131. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.08.016. Epub 2017 Sep 20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28939289>

²⁴ A Systematic Review of Radiosurgery Versus Surgery for Neurofibromatosis Type 2 Vestibular Schwannomas., Chung LK1, Nguyen TP1, Sheppard JP1, Lagman C1, Tenn S2, Lee P3, Kaprealian T4, Chin R2, Gopen Q5, Yang I6., World Neurosurg. 2018 Jan;109:47-58. doi: 10.1016/j.wneu.2017.08.159. Epub 2017 Sep 4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28882713>

²⁵ Radiosurgery for intracranial meningiomas: A systematic review and meta-analysis., Pinzi V1, Biagioli E2, Roberto A2, Gali F2, Rizzi M3, Chiappa F2, Brenna G4, Fariselli L5, Floriani I2.// Crit Rev Oncol Hematol. 2017 May;113:122-134. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.005. Epub 2017 Mar 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427502>



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 257 от 29 августа 2018 года

14 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

- Гамма-нож является безопасным методом с низким процентом побочных эффектов (Уровень доказательств – В).
- Радиохимию предпочтительно проводить у пациентов имеющих максимум четыре поражения и максимальным диаметром 4 см (Уровень доказательств – А, В).
- В сравнении с методом облучения всего головного мозга радиохимию снижает риск нейрокогнитивного снижения и может положительно влиять на качество жизни пациентов (Уровень доказательств – А, В).

4.3.2. Систематический обзор и мета-анализ, опубликованный в 2017 году, был проведен Pinzi V и др. с целью изучения эффективности и безопасности применения радиохимию при интракраниальных менигиомах. Частота контроля заболевания колебалась от 87,0% до 100,0% через 5 лет и с 67,0% до 100,0% через 10 лет. Коэффициент выживаемости без прогрессирования составлял 78,0% -98,9% и 53,1% -97,2% через 5 и 10 лет, соответственно. Общий контроль симптомов составил 92,3%, общая токсичное воздействие, вызванное облучением составила 8,1%. Авторы пришли к выводу, что радиохимию можно рассматривать как безопасное и эффективное лечение. Необходимо прилагать усилия для стандартизации определения локального и симптоматического контроля и токсичности для правильного сравнения различных графиков лечения²⁶.

4.3.3. В клиническом руководстве NICE, опубликованном в 2004 году приводятся данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности применения СРХ при НТН. Данный метод был объектом проведения систематического обзора, проведенного по заказу NICE и завершено в январе 2004 года. В обзоре сообщалось, что между 33% и 90% пациентов достигли полного обезболивания сразу после стереотаксической радиохимию с использованием гамма-ножа. После среднего периода наблюдения 18 месяцев доля пациентов с рецидивом боли колебалась от 0% до 34%, в среднем 14%.

К наиболее распространенному осложнению относится онемение лица, встречавшегося у 8% (139/1757) пациентов. Сообщалось о новой или усугубленной дисфункции тройничного нерва у 4% (66/1757) пациентов. Лицевая парестезия наблюдалась у 2% (33/1757) пациентов. Менее распространенные осложнения включали неприятную дисанестезию, потерю вкуса, онемение роговицы и глухоту²⁷.


4.4. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д)

4.4.1. Wellis и соавторы проанализировали прямые затраты на микрохирургическое лечение внутричерепной патологии потенциально пригодных для радиохимию, используя данные за 1998-1999 годы. Их анализ показал, что первичные затраты на микрохирургию превышали затраты на радиохимию, по установленным показаниям²⁸.

²⁶ Radiosurgery for intracranial meningiomas: A systematic review and meta-analysis., Pinzi V1, Biagioli E2, Roberto A2, Galli F2, Rizzi M3, Chiappa F2, Brenna G4, Fariselli L5, Floriani I2.// Crit Rev Oncol Hematol. 2017 May;113:122-134. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.005. Epub 2017 Mar 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427502>

²⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg85>

²⁸ Wellis G, Nagel R, Vollmar C, Steiger HJ. Direct costs of microsurgical management of radiosurgically amenable intracranial pathology in Germany: an analysis of meningiomas, acoustic neuromas, metastases and arteriovenous malformations of less than 3 cm in diameter. Acta Neurochir (Wien) 2003;145(4):249-55. PubMed: PM12748884

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 257 от 29 августа 2018 года	15 из 17
Отчет оценки медицинской технологии		

4.4.2. Ohinmaa предоставила сметы расходов по применению гамма-ножа, кибер-ножа и , СК и линейного ускорителя в Альберте. Значительной разницы в затратах между гамма-ножом и линейным ускорителем не было, тогда как кибер нож но был значительно дороже. С точки зрения пациента, технология гама-нож была равна приблизительно одной шестой стоимости микрохирургии. С социальной точки зрения использование гамма-ножа и линейного ускорителя позволит экономить средства даже при наличии только 100 пациентов в год²⁹.

4.4.3. В ретроспективном исследовании, включающем пациентов одного медицинского учреждения в течение 3 лет с по меньшей мере 12 месяцами после метастазов в головном мозге, акустических невромах или АВМ. Затем затраты на лечение были суммированы и сопоставлены с известными средними расходами для гамма-ножа в том же учреждении. Средние 12-месячные затраты на лечение пациентов с метастазами в мозге, акустическими невромами и АВМ с использованием открытой хирургии составили 55 938 долларов США, 67 538 долларов США и 78 332 доллара США соответственно. Средние затраты на лечение метастазов в головном мозге, акустическими невромами и АВМ с помощью гама ножа составили 12 000 долларов США, 37 840 долларов США и 46 293 доллара США соответственно. Это свидетельствует о том, что затраты на лечение с использованием гамма-ножа составляли в среднем 58,8%, 44,0% и 40,9% от стоимости открытой хирургии при метастазах головного мозга, акустических невромах и АВМ, соответственно. Выводы: Гамма-нож – экономичный метод первой линии, альтернатива открытой хирургии для лечения метастатических поражений головного мозга, акустических невром и АВМ у отдельных пациентов. Этот результат соответствует предыдущим исследованиям, которые также показывают, что радиохирургия является более рентабельным лечением метастазов в головном мозге и акустических невром, когда пациенты хорошо подходят для любого подхода. Дальнейшие проспективные исследования необходимы, чтобы показать, что этот результат действителен в других учреждениях³⁰.

4.5. Другие аспекты (социальные/правовые/этические аспекты)

Заключение ЛЭК Заявителем представлено не было. С точки зрения социальных аспектов, данная технология повысит качество жизни пациентов и снизит инвалидность.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности.

Имеются доказательства, свидетельствующие об эффективности применения СРХ:

- для лечения внутричерепных опухолей, и наличии преимуществ применения СРХ в сравнении с лучевой терапии;
- для лечения малых артериовенозных мальформаций (АВМ) головного мозга с максимальным объемом 10 см³ или максимальный диаметр 3 см у лиц с высоким хирургическим риском;

²⁹ Ohinmaa A. Cost estimation of stereotactic radiosurgery: application to Alberta. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) 2003;32. Available: <http://www.ihe.ca/documents/hta/ip14.pdf> (accessed 2008 May 8).

³⁰ A cost comparative study of Gamma Knife radiosurgery versus open surgery for intracranial pathology, Caruso JP1, Moosa S1, Fezeu F1, Ramesh A1, Sheehan JP2.// J Clin Neurosci. 2015 Jan;22(1):184-8. doi: 10.1016/j.jocn.2014.08.012. Epub 2014 Nov 28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444994>



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 257 от 29 августа 2018 года

16 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

- для лечения классической невралгии тройничного нерва (НТН) у пациентов, невосприимчивых к медицинской терапии, которые продолжают испытывать боль;
- для лечения глиом высокой степени злокачественности;
- при лечении метастазов (предпочтительно проводить у пациентов имеющих максимум четыре поражения и максимальным диаметром 4 см;
- в борьбе с судорогами при срединной височной эпилепсии;
- при лечении Нейрофиброматоза 2 типа.

5.2. Выводы о клинической безопасности.

Гамма-нож является безопасным методом с низким процентом побочных эффектов. (Уровень доказательств – В). При применении радиохиругии при интракраниальных менингиомах коэффициент выживаемости без прогрессирования составлял 78,0% -98,9% и 53,1% -97,2% через 5 и 10 лет, соответственно. К наиболее распространенному осложнению при лечении невралгии тройничного нерва относится онемение лица, встречавшегося у 8% (139/1757) пациентов. Сообщалось о новой или усугубленной дисфункции тройничного нерва у 4% (66/1757) пациентов. Лицевая парестезия наблюдалась у 2% (33/1757) пациентов.

5.3. Выводы об экономической эффективности.

Несмотря на дороговизну метода гамма-нож является экономически эффективной альтернативой открытой хирургии для лечения метастатических поражений головного мозга, акустических невром и АВМ у отдельных пациентов

Преимущества и недостатки метода.

Преимущества метода:

- Неинвазивный метод в сравнении с открытой/микро хирургией;
- Однократная процедура, не требует нескольких курсов в отличие от стандартной лучевой терапии;
- Метод позволяет избежать лучевого повреждения здоровой мозговой ткани вне видимых границ опухоли или артерио-венозной мальформации;
- В сравнении с методом облучения всего головного мозга радиохирургия снижает риск нейрокогнитивного снижения.

Недостатки метода:

— нет доказательств по применению при образованиях больших размеров (больше чем три см диаметр).

**Эксперт по оценке
медицинских технологий**

**Главный специалист-аналитик
отдела ОМТ ЦРИЛСiMT**

 **А.А.Сасыкова**
 **К.К.Гаитова**



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 257 от 29 августа 2018 года

17 из 17

Отчет оценки медицинской технологии

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

А.Б.Карагизова

Руководитель ЦРИЛСиМТ

А.Б.Табаров