



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 337 от 12.06.2020

1 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

1. Название отчета	Системная радионуклидная терапия костных метастазов самарием ^{153}Sm , оксабифор
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Разбекова М.К., Master of Public Health - главный специалист отдела оценки технологий здравоохранения Центра экономики здравоохранения и оценки технологий здравоохранения РЦРЗ
3. Заявитель	ТОО «Национальный научный онкологический центр»
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликты интересов отсутствуют
5. Заявленные показания	Костный метастаз при раке молочной железы, предстательной железы и легкого
6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	Ненаркотические и наркотические анальгетики

Краткая информация о технологии (структурированная)

Самарий, ^{153}Sm оксабифор – радиофармпрепарат с β и γ излучением, который применяется для уменьшения боли при костных метастазах. Благодаря прикрепленной молекуле оксабифора, радионуклид отличается высокой точностью попадания в очаг костных метастазов, где активно производится костный материал, гидроксипатит. Далее, путем радиоактивного воздействия на ДНК раковых клеток приводит к их разрушению и, тем самым, регрессу или стабилизации метастазов. Как следствие, уменьшаются проявления основного симптома костных метастазов, боли, которая присутствует у более половины пациентов со злокачественными новообразованиями.

Резюме (результат экспертизы)

Результаты исследования клинической эффективности и безопасности лечения боли, вызванной костными метастазами, самарием, ^{153}Sm оксабифором показали целесообразность применения радиофармпрепарата. Обнаружено, что самарий, ^{153}Sm оксабифор заметно превосходит стандартную терапию наркотическими и ненаркотическими анальгетиками и снижает их потребление. Стоит отметить, что клиническая эффективность может быть различной в зависимости от локализации опухоли: повышенная при костных метастазах рака молочной железы и предстательной железы, пониженная при раке легкого. Среди нежелательных явлений чаще всего возникает тромбоцитопения и лейкоцитопения первой и второй степени и редко третьей степени, при этом, миелотоксичность нивелируется к 8 неделе после применения



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 337 от 12.06.2020	2 из 26
Отчет оценки технологии здравоохранения		

радиофармпрепарата. Применение самария, ^{153}Sm оксабифор может снизить потенциальные затраты на анальгетики стандартной терапии и, в целом, увеличивает затраты на терапию в пределах 20% (стационарное лечение) и 41% (стационарорзамещающее лечение) от стоимости тарифа основного заболевания.

Список аббревиатур и сокращений

СНГ – Содружество независимых государств

ОР – отношение рисков

ДИ – доверительный интервал

TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа

EDTMP – ethylene diamine tetramethylene phosphonate (оксабифор, левидронам)

CADTH – Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (Канадское агентство лекарств и технологий в здравоохранении)

РМЖ – рак молочной железы

РПЖ – рак предстательной железы

РЛ – рак легкого

1. Цель отчета

Изучить клиническую эффективность и безопасность, экономическую эффективность самария, ^{153}Sm оксабифор в паллиативном лечении костных метастазов для оценки целесообразности включения в клиническую практику и перечень возмещения.

2. Описание проблемы

2.1. Описание заболевания (причины, факторы риска)

Костные метастазы – распространенное и серьезное осложнение среди онкологических больных. Боль при костных метастазах является основной проблемой и может присутствовать до 90% пациентов с данными состояниями^{1,2}. Ранняя локализация костных метастазов находится чаще всего в позвоночнике, тазовых костях и ребрах, а в своем дальнейшем развитии они распространяются по всему осевому скелету (грудина, череп) в 80% случаев³.

Лечение боли при костных метастазах происходит поэтапно: нестероидные анальгетики, далее наркотические болеутоляющие, зачастую скомбинированные с радиотерапией, хирургией, химиотерапией, гормональным лечением, а также бисфосфонатной и радионуклидной терапией⁴.



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 337 от 12.06.2020	3 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

Развитие костных метастазов.

Концепция развития метастазов была впервые предположена английским хирургом Stephen Paget в 1889 году⁵. В ходе аутопсии он обнаружил самую высокую распространенность костных метастазов у пациентов с раком молочной железы, чем у других видов онкологий. Тем самым, он выдвинул идею, что для возникновения метастазов необходимы взаимоотношения между раковыми клетками («семена») и благоприятной средой в той или иной части тела («почва»). Эта гипотеза дала начало многим исследованиям, которые в свою очередь обнаружили этапы возникновения метастазов: интравазация, экстравазация, латентность опухоли и развитие микрометастаза и макрометастаза.

Первый этап развития метастаза (интравазация) подразумевает собой побег раковой клетки от первичной опухоли и дальнейшее проникновение в просвет кровеносного или лимфатического сосуда. В этом процессе эпителиальные раковые клетки приобретают мезенхимальные характеристики для потери связи с другими клетками в опухоли, вырабатывают протеолитические ферменты для миграции сквозь опухоль, а после попадания в сосуды избегают апоптоза путем повышенной экспрессии рецептора тирозинкиназы и подавления иммунных клеток.

Следующий этап (экстравазация) наступает, когда раковая клетка проникает в ту или иную ткань, выбор которой зависит от кровяного/лимфатического потока и молекулярного сигнала. В случае с костными метастазами от рака молочной железы локализация в грудном позвонке объясняется венозным дренажом молочной железы, связывающимся в свою очередь с венозным сплетением Батсона в грудном отделе позвоночника⁶. Что же касается рака легкого, который часто метастазирует по всему скелету, то здесь имеет влияние наличие венозного дренажа из пульмонарной вены в левый участок сердца и дальнейшее распространение в системной циркуляции⁷. А в ситуации с костным метастазом рака предстательной железы, который чаще всего встречается в поясничном отделе позвоночника, крестце и тазе, играет большую роль наличие венозного оттока предстательной железы через тазовое сплетение⁸.

Как только раковые клетки оказываются в кости, наступает формирование двух процессов: остеолитический (разрушение костной ткани) и остеобластический (рост костной ткани)⁹. Причем оба процесса в основном происходят одновременно¹⁰. Однако, в зависимости от вида первичного рака тот или иной процесс доминирует в костных метастазах. К примеру, при раке молочной железы превалируют остеолитические процессы, которые, в свою очередь, резко повышают риск перелома костей¹¹. В то время как у пациентов с раком предстательной железы чаще всего встречаются остеобластические процессы, которые тоже увеличивают хрупкость костей, но из-за измененной костной структуры и с меньшим риском перелома¹². Эти процессы



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 337 от 12.06.2020

4 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

активируют ряд клеток (остеокласты, остеобласты, Т-клетки, Б-клетки, миелоидные супрессорные клетки), которые участвуют в формировании новых костных структур (остеобласты), разрушении кости (остеокласты, Т-клетки, Б-клетки), и подавлении иммунного ответа (миелоидные супрессорные клетки). Таким образом, наблюдается активное формирование и разрушение костной ткани в метастазах, которые и являются целью для онкологических терапий.

Как упомянуто ранее, костные метастазы зачастую вызывают серьезную боль у пациентов, что сказывается на их качестве жизни, выживаемости и дальнейшей терапии¹³. Возможные причины появления боли включают: повреждения в нейронах, которые изменяют восприимчивость к механической стимуляции и воспалению; активацию болевых рецепторов от повышенного производства раковыми клетками альфа фактора некроза опухоли (TNF- α), простогландинов, эндотелинов, интерлейкинов, эпидермального фактора роста, трансформина, тромбоцитов; повышение уровня кислотности в кости из-за разрушения тканей остеокластами, которые активируют рецепторы боли¹⁴.

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

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируют 18,1 миллионов новых случаев рака и 9,6 миллионов смертей от данной группы заболеваний¹⁵. Боли присутствуют у более чем 55% пациентов с первичным раком и более 66% с метастазами. Из второй группы 30% страдают от серьезной боли. Высокой заболеваемостью костными метастазами отличаются пациенты с раком молочной железы, предстательной железы, а также легкого. Упомянутые категории пациентов составляют до 80% случаев развития костных метастазов¹⁶.

2.3. Современная ситуация в Казахстане (в мире).

Среди самых распространенных видов рака в Казахстане в 2018 году оказались рак молочной железы (37,2/100 000), рак легкого (21,6/100 000), рак шейки матки (15,7/100 000), желудка (15,7/100 000), прямой кишки (15,4/100 000), а также предстательной железы (12,8/100 000)¹⁷. Касательно смертности от вышеперечисленных видов онкологии, то список немного меняется: рак легкого (19,4/100 000), рак молочной железы (14,8/100 000), рак желудка (13,4/100 000), рак прямой кишки (10,5/100 000) и рак предстательной железы (7/100 000).

С 2011 по 2015 годы была реализована государственная программа «Саламатты Қазақстан» и Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы. За этот период были увеличены показатели выявления онкологических больных на ранних стадиях, с 50,1% до 53,5%¹⁸. Тем не менее, на 1 января 2018 года количество пациентов со злокачественными образованиями, которые состоят на



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 337 от 12.06.2020	5 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

диспансерном учете, было зарегистрировано как 181 344 человек. Учитывая, что диагностика онкологических заболеваний улучшилась, вполне ожидается дальнейший рост выявления новообразований как на ранних, так и на более поздних стадиях, тем самым увеличивая спрос на эффективную и своевременную терапию, включая и паллиативную. Паллиативная терапия для раковых больных проводится как в отделениях при онкологических диспансерах, так и хосписах.

В Казахстане онкологические пациенты с симптомами боли от заболевания проходят лечение согласно клиническому протоколу «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимся хроническим болевым синдромом» от 3 мая 2019 года¹⁹. Авторы протокола рекомендуют трехступенчатую терапию в зависимости от прогрессивности ощущения боли. Первая ступень включает неопиоидные анальгетики при слабых болях – парацетамол, ацетилсалициловая кислота, метамизол натрия и нестероидные противовоспалительные препараты, (ибупрофен, диклофенак натрия, кетопрофен, кеторолак), комбинированные препараты нестероидных противовоспалительных лекарственных средств. На второй ступени рекомендуется применять слабые опиоды: трамадол, пероральные опиоды в дополнение к первой ступени (неопиоды) – оксикодон/наллоксон (≤ 20 мг). А при дальнейших умеренных и сильных болях рекомендуют опиоидные анальгетики (морфина сульфат, оксикодон/наллоксон, фентанил) в комбинации с неопиоидными анальгетиками первой ступени.

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

Радионуклидная терапия один из методов паллиативного лечения боли при костных метастазах по всему скелету. Радиофармпрепараты включают стронций, ⁸⁹Sr хлорид, самарий, ¹⁵³Sm оксабифор, радий (²²⁹Ra), рений (¹⁸⁶Re). Самарий, ¹⁵³Sm оксабифор (левидронам, EDTMP - ethylene diamine tetramethylene phosphonate) – радионуклид с небольшим β (E=233 keV) и γ (103 keV) излучением, который широко используется при остеобластических костных метастазах, чаще всего рака молочной и предстательной желез²⁰⁻²¹. Он вводится внутривенно (стандартная доза 1 mCi/kg) в течение 1 минуты. До введения (1000 мл) и в течение 6 часов после введения (1000 мл) дополнительно вводится физиологический раствор.

Согласно данным производителя QUADRAMET®²¹, показание к применению самария, ¹⁵³Sm оксабифор - снятие боли при костных метастазах у онкологических пациентов.



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 337 от 12.06.2020

6 из 26


Отчет оценки технологии здравоохранения

Противопоказания: гиперчувствительность к молекуле оксабифора или схожим фосфонатным веществам, беременность. К дополнительным рассмотрениям относят пациентов с проблемами сердечнососудистой системы из-за возможного влияния на ритм сердца и с почечной недостаточностью, что может привести к более длительному выведению радионуклида из организма. Более того, члены Европейской Ассоциации Ядерной Медицины не рекомендуют использование радионуклида при следующих показателях анализа крови: гемоглобин < 90 г/л, лейкоциты < $3,5 \cdot 10^9$, тромбоциты < $100 \cdot 10^9$. Также специалисты рекомендуют минимальную прогнозируемую выживаемость пациентов в 4 месяца, так как действие радионуклида происходит не сразу.

За относительно короткий период полураспада, 46,3 часа, самарий, ^{153}Sm оксабифор быстро достигает костных участков с гидроксиапатитом, который интенсивно производится в костных метастазах. К примеру, подобный захват еще характерен для бисфосфатов и технеция, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, использующимися для лечения костных метастазов и их визуализации соответственно. Причем именно γ -излучение и позволяет визуализировать нахождение радиофармпрепарата после его введения. Более того, прикрепленная к изотопу молекула оксабифора обеспечивает высокую чувствительность радионуклида к регионам с костными метастазами, где идет повышенное формирование костной ткани, в отличие от здоровых участков. Причем захват радиофармпрепарата здоровыми тканями остаются незначительными (17:1)²². Тем самым, радиационная токсичность по большей части затронет регионы с костным метастазом.

В течение 30 минут после введения самария, ^{153}Sm оксабифора в крови наблюдается уменьшение радиоактивности на $15 \pm 8\%$ от изначальной дозы^{20,22,23}. Период выведения из организма несвязанного радиофармпрепарата через мочу составляет 4-6 часов (35% изначальной дозы), в то время как прикрепленный к гидроксиапатиту в костных метастазах самарий, ^{153}Sm оксабифор будет находиться около 20-30 дней. Пенетрация β -частиц самария, ^{153}Sm оксабифора в мягких и костных тканях составляет 3,1 мм и 1,7 мм соответственно. С точки зрения механизма действия самария, ^{153}Sm оксабифора стоит учесть, что радионуклид не токсичен для неактивных (спящих) раковых клеток, находящихся в фазе G0, тем самым, повышая риска повторного роста метастазов и появления боли. Также, самарий, ^{153}Sm оксабифор поражает лишь одну цепочку ДНК раковых клеток, и потребуются около 100-1000 повреждений для гибели раковой клетки, что может привести к их восстановлению.

Касательно безопасности, рекомендуется учитывать радиоактивность мочи в течение 6 часов с максимальной ликвидацией следов уринации^{20,22,23}. Далее, у пациентов может наблюдаться резкая вспышка боли в течение первых 3-10 дней после введения радиофармпрепарата возможно из-за активной гибели раковых клеток возле очагов воспаления и костных повреждений. Однако, Sartor и соавт.³⁷ не нашли статистически

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 337 от 12.06.2020	7 из 26
Отчет оценки технологии здравоохранения		

значимого увеличения в сравнении с плацебо (относительный риск 0,74 (95% ДИ 0,27-2,06). Также, одним из самых распространенных нежелательных явлений считаются подавление формирования клеток костного мозга и гибель клеток. Резкое снижение клеток наблюдается в течение 3-8 недель, но в последующие 8 недель постепенно восстанавливается (у 90% пациентов)²⁴. Анемия и тромбоцитопения наблюдается у 5-10% пациентов. Тромбоциты падают на 25%, а лейкоциты на 20%. При увеличении стандартной дозы с 1 мCi/кг до 3 мCi/кг тромбоцитопения продолжается в еще более длительное время, а также происходит более интенсивная радиация всего скелета. Далее, не было замечено токсичности для почек и мочевого пузыря, выпадения волос (алопеции), но была обнаружена гипокальцемия из-за повышенного уровня оксабифора. Среди ожидаемых результатов считается, что снижение боли наступает у 83% пациентов в течение 2 недель и продолжается от 4 до 40 недель.

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

Самарий, ¹⁵³Sm оксабифор производится путем помещения оксида самария-152 в ядерный реактор, чтобы получился радиоактивный изотоп ¹⁵³Sm. Распад самария, ¹⁵³Sm в стабильный атом европиума-153 (¹⁵³Eu) вырабатывает два типа излучения, α и β , которые и уничтожают раковые клетки²⁰⁻²³. После того, как в 1987 William Goeckeler было обнаружено, что для более точного попадания изотопа к очагам костных метастазов и его незначительного высвобождения из кости необходима молекула оксабифора, новый радионуклид начал изучаться как потенциальный радиофармпрепарат для костных метастазов.

2.6. Опыт использования в мире (какие производители).

С начала 1990-х и с 1997 года самарий, ¹⁵³Sm оксабифор был утвержден для применения пациентам с различными костными метастазами в Европе и Соединенных Штатах Америки²⁰⁻²³ соответственно. Среди стран Содружества независимых государств применяется в России и Узбекистане, а в Украине применяется другой радиофармпрепарат (⁸⁹Sr)²⁵⁻²⁹. С начала создания самария, ¹⁵³Sm оксабифора радиофармпрепарат не приобретал существенные изменения или модификации. Производимый в Соединенных Штатах Америки и в Европе самарий, ¹⁵³Sm оксабифора носит название QUADRAMET®²¹. Срок годности радионуклида истекает через 56 часов после калибровки. На территории СНГ радионуклид производится филиалом АО "НИФХИ им. Л.Я. Карпова", Москва, Россия, со сроком годности не более 10 суток²⁸. В то время как в Узбекистане самарий, ¹⁵³Sm оксабифор производится ГП "Radiopreparat"²⁹. В Казахстане данный радиоизотоп не производится, но в Алматы находится научно-



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 337 от 12.06.2020	8 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

технический центр радиохимии и производства изотопов, который может иметь потенциал и для самария, ^{153}Sm оксабифора³⁰.

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

В клинической практике Казахстана радиофармпрепараты для снятия боли у пациентов с костными метастазами не применяются. Для осуществления онкологической помощи в Казахстане имеются следующие организации: Казахский НИИ онкологии и радиологии, 17 онкологических диспансеров, 2 онкологические отделения в составе многопрофильных больниц³¹.

Оказание высокотехнологичной лучевой терапии распределено в следующих онкологических центрах и диспансерах: КазНИИОиР - 47,2% населения страны, Медицинский центр ЗКГМУ г. Актобе -15,2% населения, Карагандинский Областной онкологический диспансер – 12,9%, Городской онкологический диспансер г. Нур-Султан – 12,4%, Региональный онкологический диспансер г. Семей – 12,3%. В 2016 году в стране число врачей-онкологов составило 526 человек (в 2015 году – 480 и в 2014 году - 440) и врачей-радиологов - 99 (93 – 2015г.).

На 1 января 2019 года в республике имеются 1034 койки для паллиативной помощи онкобольных, из них 435 находятся в составе отделений паллиативной помощи в онкологических диспансерах. Также, имеются 23 противоболевых кабинета. Более того, введены тарифы на услуги мобильной бригады больным с онкозаболеваниями и внесены в реестр гарантированного объема бесплатной медицинской помощи 16 фармпрепаратов для обезболивающей терапии.

3. Клинический обзор

3.1. Методы, стратегия поиска по клинической эффективности и безопасности

Для поиска данных по клинической эффективности и безопасности лечения боли при костных метастазах самарием, ^{153}Sm оксабифора были использованы следующие базы данных с ключевыми словами «Samarium-153», «pain»: EBSCOhost, PubMed, Cochrane, CADTH. Из 141 результата были выбраны 16 исследований (РКИ, «случай-контроль») за период с 1998 по 2017 годы, из которых 9 были подробно описаны, 2 были проведены на территории СНГ (Россия, Узбекистан), а также 3 систематических обзора с наибольшим покрытием исследований.

3.2. Результаты по клинической эффективности и безопасности.



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 337 от 12.06.2020

9 из 26


Отчет оценки технологии здравоохранения

Стандартная болеутоляющая терапия, состоящая из ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов применялась во всех группах исследования. Дополнительное введение самария, ^{153}Sm оксабифора позволяло сравнить показатели боли (визуальная шкала боли, шкала Крановского и др.) и потребление обезболивающих при стандартной терапии. Вдобавок, в некоторых исследованиях измеряли количество «вспышек боли» - временных прорывов боли, которые появляются на фоне контролируемой изначальной боли¹⁹. Основные сведения по исследованиям за период с 1998 по 2017 годы представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Общая таблица клинической эффективности самария, ^{153}Sm оксабифора по итогам исследований за период 1998-2017 годы^{32-38, 49, 55-61}.

Авторы	Год	Пациенты	Тип рака	Улучшение (%)
Serafini и соавт. ³⁵	1998	118	РПЖ, РМЖ и др.	72%
Tian и соавт. ³⁶	1999	105	РПЖ, РМЖ и РЛ	17,22-32,55%
Sartor и соавт. ⁴⁹	2004	152	РПЖ	55-70%
Sartor и соавт. ³⁷	2007	220	РПЖ, РМЖ и РЛ	70-80%
Kolesnikov-Gauthier и соавт. ³⁴	2017		РПЖ, РМЖ и РЛ	5,9-62,3%
Цыб и соавт. ³⁸	2006	173	РПЖ, РМЖ и РЛ	78,8-88,2%
Tsoukalas и соавт. ³³	2014	90	РПЖ, РМЖ и РЛ	35%
Galicchio и соавт. ³²	2014	39	РМЖ и РЛ	86%
Dolezal и соавт. ³⁶	2000	33	РПЖ, РМЖ и др.	71-74%
Wang и соавт. ³⁷	2003	9	РПЖ, РМЖ и др.	78%
Sapienza и соавт. ⁵⁸	2004	73	РПЖ, РМЖ	76%
Etchebehere и соавт. ⁵⁹	2004	58	РПЖ, РМЖ и др.	78%
Tripathi и соавт. ⁶⁰	2006	86	РПЖ, РМЖ и др.	73%
Liere и соавт. ⁶¹	2007	15	РПЖ, РМЖ	73%
Dolezal и соавт. ⁶²	2007	32	РПЖ	75%

Систематические обзоры рассматривали эффективность самария, ^{153}Sm оксабифора как болеутоляющее средство пациентам с костными метастазами. К примеру, Goyal и соавт.⁴⁸ после обсуждения результатов 9 исследований (РКИ, фазы I-III) также наблюдали миелотоксичность как основное нежелательное явление у пациентов после терапии самарием, ^{153}Sm оксабифора с частотой возникновения тромбоцитопении (количество клеток $< 100 * 10^9/\text{L}$) в 20-42%. Тем не менее, уровень тромбоцитов приходил в норму к 4 неделе после однократного введения радионуклида. Авторы также описывали двойное

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 337 от 12.06.2020	10 из 26
Отчет оценки технологии здравоохранения		

слепое рандомизированное исследование⁴⁹ использования самария, ¹⁵³Sm оксабифора в сравнении с плацебо среди пациентов с раком предстательной железы. Среди 152 участников исследования в группе самария, ¹⁵³Sm оксабифора наблюдалась статистически значимое пониженное ощущение боли ($p=0,008$), в 38%, в сравнении с 18% в группе плацебо. Более того, обнаружилось статистически значимое уменьшение потребления опиоидных анальгетиков в терапевтической группе ($p=0,0004$). Тромбоцитопения и лейкопения наблюдалась редко, в 3% и 5% случаев соответственно. Вдобавок, количество возникновения вспышек боли возникала с одинаковой частотой в обеих группах. Авторы систематического обзора также подробно описали рандомизированное исследование⁵⁰ (фаза III) эффективности и безопасности самария, ¹⁵³Sm оксабифора в дозах 0,5 mCi/kg (группа 1) и 1 mCi/kg (группа 2). У 55 пациентов с костными метастазами наблюдалось общее понижения ощущения боли к 4 неделе после введения радионуклида, 55% в группе 1 и 70% в группе 2. Кроме того, пациенты, получившие более высокую дозу самария, ¹⁵³Sm оксабифора (1 mCi/kg), статистически значимо ($p=0,026$) отличались в показателе качества сна. Надиры лейкоцитов и тромбоцитов достигались на 3-4 неделе, но уровни клеток нормализовывались к 8 неделе у пациентов обеих групп. В целом, авторы систематического обзора пришли к выводу, что самарий, ¹⁵³Sm оксабифора является рациональным методом в лечении боли у пациентов с костными метастазами, но не для увеличения общей выживаемости.

В систематическом обзоре Vody и соавт.⁵¹ самарий, ¹⁵³Sm оксабифора рассматривался как метод паллиативной терапии для пациентов с остеосаркомой и раком предстательной железы. Однако, в силу миелотоксичности, которая восстанавливается в течение как минимум 4 недель, авторы отмечают ограниченное использование наряду с химиотерапией и радиотерапией (не позднее, чем за 2 месяца), имеющие важную роль в лечении пациентов с новообразованием предстательной железы. Вдобавок, пациенты с компрессией спинного мозга, компрессионными переломами позвонков, почечной недостаточностью и с индексом общего состояния онкологического больного Карновского менее 50% не рекомендуются к прохождению терапией самарием, ¹⁵³Sm оксабифора, что также ограничивает использование радионуклида в качестве паллиативной помощи. Тем не менее, авторы пишут о возможном одновременном использовании самария, ¹⁵³Sm оксабифора с золедроновой кислотой или денозумабом, которое показало свою клиническую эффективность в уменьшении болевого синдрома и увеличении общей выживаемости соответственно.

Наряду с исследованиями и выводами, описанными выше, Longo и соавт.⁵² также рассматривают комбинированное использование самария, ¹⁵³Sm оксабифора с бисфосфонатом (золедроновая кислота) и препаратами химиотерапии (денозумаб, доцетаксел), в целом, для более эффективного лечения боли и продления жизни пациентов



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 337 от 12.06.2020

11 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

с костными метастазами. Поэтому, несмотря на ограниченное использование радионуклида с химиотерапией и радиотерапией, самарий, ^{153}Sm оксабифора изучается как препарат комплексной терапии пациентов с костными метастазами. В итоге, авторы пришли к выводу, что самарий, ^{153}Sm оксабифора показал значительную эффективность и в умеренных уровнях токсичность для паллиативного лечения пациентов преимущественно с остеобластическими костными метастазами.

Однако авторы проведенного ранее Кохрейновского систематического обзора⁵³ применения радиофармпрепаратов в лечении боли у пациентов с костными метастазами, основанный на 15 исследованиях радионуклидов (из них 5 с результатами самария, ^{153}Sm оксабифора), не пришли к однозначным выводам. Несмотря на то, что радиофармпрепараты рекомендованы Канадскими и Европейскими онкологическими ассоциациями для паллиативной помощи пациентам, качество исследований расценивалось как среднее и низкое. В ходе мета-анализа, проведенного авторами систематического обзора, был обнаружен небольшой клинический эффект радионуклидов в полном устранении боли (отношение рисков 2,10 (95% ДИ 1,32-3,35)) и полном/частичном исчезновении боли (отношение рисков 1,72 (95% ДИ 1,13-2,63)) в коротком и среднем временном промежутке. Авторы не обнаружили убедительных доказательств уменьшения потребления анальгетиков стандартной терапии в сравнении с плацебо, так же как и разницы в количестве вспышек боли. Статистически значимых различий между всеми радиофармпрепаратами (самария, ^{153}Sm оксабифор, стронций, ^{89}Sr , рений, ^{186}Re , и фосфор, ^{32}P) обнаружено не было. Нежелательные явления в виде тромбоцитопении и лейкопении наблюдались часто. Тем не менее, авторы предполагают, что применение радионуклидов при паллиативном лечении пациентов с костными метастазами может привести к полному исчезновению боли от 1 до 6 месяцев.

При анализе отдельных исследований было обнаружено следующее. Gallicchio и соавт.³² в исследовании «случай-контроль» изучали изменение в показателях боли между группой самария, ^{153}Sm оксабифора+стандартная болеутоляющая терапия и группой стандартная болеутоляющая терапия у пациентов с костными метастазами. Первая группа состояла из 21 человека со средним возрастом 65.7 ± 3 лет, из них 17 (81%) женщин (рак молочной железы) и 4 (19%) мужчин (рак легкого), тогда как вторая группа была поменьше, 18 человек со средним возрастом 64.3 ± 8 лет, из них 16 (89%) женщин. После введения самария, ^{153}Sm оксабифора (доза 1 мCi/kg) или солевого раствора для второй группы плацебо пациенты вели дневники ощущения боли на протяжении 8 недель. Боль оценивалась пациентом по визуальной аналоговой шкале (0-нет дискомфорта, боли, 10-самый худший дискомфорт, боль). Пациенты не должны были проходить радиотерапию или химиотерапию за последние 8 недель до начала исследования. Однако, стоит отметить параллельное лечение костных метастазов бисфосфонатами у 11 (52%) и 9 (50%) человек



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 337 от 12.06.2020	12 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

в первой и второй группе соответственно, тогда как среднее количество метастазов не отличалось между ними ($3,7 \pm 0,6$, $4,4 \pm 0,8$, $p=0,46$). Тем не менее, ввиду похожего количества пациентов на данной терапии в двух группах результаты не должны были сильно отличаться. В итоге, значительное уменьшение боли было обнаружено у 86% в первой группе и у 0% второй. Среди пациентов первой группы не были найдены существенные различия между пациентами разных видов костных метастазов (остеобластические, остеолитические, комбинированные). При оценке безопасности введения самария, ^{153}Sm оксабифора, было обнаружено снижение уровня тромбоцитов до 28% (надир числа клеток= $187 \cdot 10^9/\text{л}$) и лейкоцитов до 22% (надир числа клеток= $5,7 \cdot 10^9/\text{л}$). Тем не менее, надир клеток произошел на 3 неделе и восстановился к 6 неделе после начала паллиативного лечения. Также у 3 (14%) пациентов с раком молочной железы наблюдалась вспышка боли в течение первых 48 часов. С точки зрения применения стандартной болеутоляющей терапии, то 16 (76%) пациентов после введения самария, ^{153}Sm оксабифора и 2 (11%) человека во второй группе перестали принимать анальгетики ($p=0,001$). Более того, 66% пациентов второй группы увеличили потребление болеутоляющих средств. Таким образом, авторы показали, что после однократного введения самария, ^{153}Sm оксабифора значительно снижаются не только показатели боли, но и потребление стандартных анальгетиков на протяжении 8 недель.

Tsoucalas и соавт.³³ в исследовании «случай-контроль» изучали роль введения самария, ^{153}Sm оксабифора в паллиативном лечении боли при костных метастазах с длительностью в 1 месяц и различной болеутоляющей терапией (наркотические и ненаркотические анальгетики). Было изучено 53 пациента с применением самария, ^{153}Sm оксабифора (47,2% мужчин, 52,8% женщин) и 37 пациентов (45,9% мужчин, 54,1% женщин) на наркотических и ненаркотических болеутоляющих средствах. В первой группе преобладали пациенты возрастной категории 30-69 (58,5%), а во второй 50-69 лет (56,8%). Статистически значимых различий между показателями среднего возраста, гендерного распределения, видов рака обнаружено не было (молочная железа 49,1% (группа Самарий) и 40,5% (группа анальгетики), легкое 11,3% (группа Самарий) и 16,2% (группа анальгетики), предстательная железа 32,1% (группа Самарий) и 27% (группа анальгетики)). После однократного введения стандартной дозы самария, ^{153}Sm оксабифора (1 mCi/kg) в группе 1 все пациенты изучались на показатели боли (краткая греческая шкала боли, 0-нет боли, 10-невыносимая боль), депрессии (госпитальная шкала депрессии и беспокойства), качества жизни (краткая многомерная шкала качества жизни) и потребление анальгетиков. Результаты исследования показали, что между двумя группами не было найдено статистически значимых различий в показателях боли, $p=0,668$. Показатель боли снизился более, чем на 35% в группе Самарий и 31% в группе анальгетики. Однако, сравнения показателей в начале и конце исследования внутри



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Помер экспертизы и дата

Страница

№ 337 от 12.06.2020

13 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

каждой группы, показали существенное уменьшение ($p=0,005$). Дополнительные результаты по измерению депрессии и качества жизни также не выявили статистически значимой разницы между двумя группами, но выявили значительное увеличение в первом показателе для обеих групп и втором показателе для группы анальгетиков. Касательно применения ненаркотических и наркотических болеутоляющих, было обнаружено снижение дозировок морфина и фентанила (наркотические анальгетики) у пациентов после применения радионуклида, в то время как во второй группе тренд был противоположным. В итоге, безопасность радионуклида расценивалась как средняя, так как у более половины пациентов развилась миелотоксичность, но в основном с первой степенью (лейкоциты $3,0-3,9 \cdot 10^3/\text{мм}^3$, тромбоциты $75 \cdot 10^3/\text{мм}^3$). Таким образом, авторы заключили, что при сравнении степени уменьшения боли между применением самария, ^{153}Sm оксабифора и только анальгетиков разницы не наблюдалось, тогда как дозировки на самые сильные анальгетики (наркотические) существенно уменьшались в первой группе (Самарий).

В крупном ретроспективном исследовании Kolesnikov-Gauthier и соавт.³⁴ 370 пациентов с костными метастазами, получивших паллиативную терапию самарием, ^{153}Sm оксабифора, были изучены изменения по шкале боли и дозы болеутоляющих препаратов. Исследование включило пациентов (средний возраст 65 ± 12 лет) с первичным диагнозом рака молочной железы (153 (41,3%)), предстательной железы (155 (41,8%)), легкого (7,3%) и других новообразований (35 (9,5%)). На протяжении 30 дней авторы изучали эффект терапии, который оценивался по визуальной шкале боли, дозе опиоидных анальгетиков, а также нарушению сна из-за боли. Было обнаружено, что к концу исследования пациенты с раком молочной железы и предстательной железы больше всего чувствовали улучшение: 76 (62,3%) и 68 (57,6%) соответственно. В случае с раком легкого, наоборот, уменьшение боли наблюдалось только у 5,9% на 30 день. При исследовании изменения дозировки наркотических анальгетиков наблюдались различные результаты для пациентов рака молочной железы и предстательной железы.: уменьшение дозы было у 26,2% и 19,1% соответственно. Тем временем, увеличение дозы потребовалось у 17,5% пациентов с онкологией молочной железы и у 24,8% пациентов с новообразованием предстательной железы. При раке легкого у 75% участников исследования увеличили дозу опиоидных анальгетиков, снижение дозы не достигалось ни у одного пациента. С точки зрения безопасности, то лечение радионуклидом привело к 3 и 4 степени анемии у 3,7% пациентов, тромбоцитопении у 5,6% и нейтропении у 3%. Также, количество пациентов с тромбоцитопенией и нейтропенией 3 и 4 степени снизилось на 45 день после начала лечения до 1,3% и 2,2% соответственно. Кроме того, короткое увеличение боли было обнаружено у 13,1% пациентов. В целом, улучшение присутствовало у 53,1% пациентов, получивших паллиативную терапию самарием, ^{153}Sm оксабифора.



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 337 от 12.06.2020

14 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

Далее, по истечению нескольких месяцев после инъекции радионуклида в случае первоначальной положительной ответной реакции на терапию и возвращению боли некоторым пациентам было назначено повторное введение самария, ^{153}Sm оксабифора: 26 (44,8%) пациентам с раком молочной железы и 32 (55,2%) с новообразованием предстательной железы. Стоит добавить, что у всех пациентов на повторном лечении самарием, ^{153}Sm оксабифора применялись опиоидные анальгетики. В целом, на 30 день после начала второго курса терапии улучшение наблюдалось у 64,3% пациентов. Дозы анальгетиков были уменьшены у 33,3% и увеличены у 16,7% пациентов. Таким образом, авторы заключили, что радионуклид самарий, ^{153}Sm оксабифора является эффективным, низкотоксичным препаратом для лечения боли, позволяющий уменьшить потребление наркотических обезболивающих, что особенно важно при одновременном применении нескольких лекарственных средств.

В более раннем рандомизированном двойном слепом исследовании Serafini и соавт.³⁵ изучали действие радиофармпрепарата сроком до 16 недель, при условии, что пациенты не должны были принимать радиотерапию, химиотерапию или бисфосфонаты. Было три группы: плацебо (39), группа Самарий-доза 0,5 мCi/кг (40) и группа Самарий-доза 1 мCi/кг (39). Распределение мужчин и женщин было схожее, 70-82% и 18-30% соответственно, также как и средний возраст 63-65 лет. Во всех трех группах преобладали пациенты с раком предстательной железы (58-74%), молочной железы (10-28%), тогда как процент пациентов с раком легкого оставался низким (3-5%). Статистически значимая разница с плацебо была обнаружена у группы с более высокой дозой радионуклида, 1 мCi/кг. Также, в течение первых 4 недель именно в этой группе у 72% пациентов наблюдалась снижение боли и у 31% - значительное или полное исчезновение боли. К 16 неделе уменьшение боли сохранялось у 43% пациентов группы Самарий-доза 1 мCi/кг. Употребление опиоидных анальгетиков статистически не различалось между тремя группами. Однако, у группы Самарий - 1 мCi/кг была найдена корреляция между уменьшением применения анальгетиков и показателя боли, тем самым предполагая влияние радионуклида на этот симптом. Далее, надир лейкоцитов и тромбоцитов произошел на 4-5 неделе после начала лечения, но уровень клеток вернулся к первоначальному уровню к 8 неделе. Ни у кого из пациентов не наблюдался уровень миелотоксичности 3 и 4 степени. Кроме того, среди других нежелательных явлений авторы отмечали короткое увеличение боли у 7,5% пациентов, а также тошноту, рвоту, запоры, астению, отечность, которые могли быть из-за других сопутствующих лекарственных препаратов. Таким образом, авторы выяснили, что самарий, ^{153}Sm оксабифора активно снижает боль у пациентов с костными метастазами, и позитивный эффект может длиться до 16 недель.



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница


№ 337 от 12.06.2020

15 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

Если ранее описанные исследования в основном изучали пациентов с костными метастазами рака молочной железы и предстательной железы, то Tian и соавт.³⁶ изучали по большей части больных с новообразованием легкого (41/105) в рандомизированном одинарном слепом мультицентровом исследовании. При этом, доля пациентов с раком молочной железы, предстательной желез и пищевода составляла 13,3%, 11,4% и 14,3% соответственно. На протяжении 16 недель авторы изучали уменьшение показателя боли (на базе шкалы боли и времени измерения) и дозы опиоидных анальгетиков в двух группах: пациенты с полученной дозой самария, ¹⁵³Sm оксабифора равную 0,5 mCi/kg (группа 1) и 1 mCi/kg (группа 2). В итоге, за 16 недель у пациентов с раком легкого наблюдалось самое небольшое снижение показателя боли среди четырех видов рака (17,22%), в то время как для рака молочной и предстательной желез изменение было схоже, 21,49% и 20,75% соответственно. Самое высокое изменение было у пациентов с раком пищевода, 32,55%. Паллиативное лечение радионуклидом привело к снижению применения анальгетиков меньше, чем на треть у 21,3%, более чем на половину у 29,8%, а 31,9% пациентов совсем прекратили использование анальгетиков, в то время как никаких изменений не произошло у 17%. Стоит отметить, что наряду со стандартными ненаркотическими и наркотическими обезболивающими средствами, авторы использовали китайские травы для уменьшения ощущения боли, что также могло повлиять на результаты. Вспышка боли возникла у 23,8% пациентов. Оценка нежелательных явлений показала, что уровень лейкоцитов упал у 44,3% в пределах $1,5-5,5 \cdot 10^9$ /л, а тромбоцитов у 34,3% в районе $9,0-16,2 \cdot 10^{10}$ /л. Супрессия клеток возникала в среднем на 7 день после начала лечения и продолжалась в течение 3-5 недель. Кроме того, у 8,5% пациентов наблюдался повышенный уровень фермента печени, аланин-аминотрансферазы. В целом, авторы отмечают самое высокое снижение боли самарием, ¹⁵³Sm оксабифора при костных метастазах у пациентов с раком пищевода, молочной железы, предстательной железы и самое низкое при раке легкого. В ситуации с результатами пациентов с новообразованием легкого авторы не ассоциируют наблюдение с определенным фактором, а только предполагают дальнейшее изучение с большей выборкой и репрезентативности данных.


Как упомянуто выше, при паллиативном лечении боли самарием, ¹⁵³Sm оксабифора возможно многократное использование радионуклида. К примеру, Sartor и соавт.³⁷ изучали эффективность радиофармпрепарата при его применении от 1 и более раза в проспективном исследовании «случай-контроль». Авторы сравнивали эффект радионуклидной терапии в лечении боли при однократном и многократном применении. Всего было изучено 220 пациентов, среди которых диагностированные раком 70% предстательной железы, молочной железы 14%, легкого 4% и другими онкологиями 12%. Из них 25% получило несколько доз радионуклида - предстательная железа (89%),

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 337 от 12.06.2020	16 из 26
Отчет оценки технологии здравоохранения		

молочной железа (9%) и другие виды (5%). Пациенты были разделены на 3 группы согласно количеству введенных доз (1, 2 и 3 введения). На протяжении 4 недель у 70% пациентов с одной дозой радионуклида было отмечено снижение боли. После второй и третьей дозы на 4 неделю показатель снизился на 63% и 80% от изначального. Снижение уровня лейкоцитов и тромбоцитов наблюдалось до 4 недели, но авторы отмечают восстановление уровня клеток к 8 неделе применения у 90% пациентов. Тромбоцитопения третьей степени наблюдалась у 11%, 12%, и 17% после первой, второй и третьей дозы радиофармпрепарата соответственно. Таким образом, авторы заключили, что многократное применение самария, ^{153}Sm оксабифора при паллиативном лечении боли при костных метастазах относительно эффективно и безопасно.

При обзоре исследований, проведенных на территории СНГ, была обнаружена публикация об использовании самария, ^{153}Sm оксабифора при злокачественных новообразованиях в кости при трех видах рака: молочной и предстательной желез, а также легкого в исследовании «случай-контроль». В России Цыб и соавт.³⁸ изучали влияние радионуклида на боль при костных метастазах рака молочной и предстательной желез в течение 3 месяцев. 118 женщинам (средний возраст 50,7 лет) и 53 мужчинам (средний возраст 65,1 лет) был введен самарий, ^{153}Sm оксабифора в дозировке 1-1,5 mCi/kg. У женщин было отмечено снижение боли различной степени в 88,1% через 1 месяц, в 84,7% через 2 месяца и в 78,8% через 3 месяца. Среди мужчин наблюдался похожий тренд: 88,2%, 84,2% и 78,9% соответственно. Качество жизни по шкале Карновского изменилось от начала до конца исследования с 64,2% до 68,7% у женщин и с 62,3% до 68,5% у мужчин. Более того, авторами была прослежена динамика метастатического процесса в костях. Так, стабилизация, снижение и увеличение образования метастазов были равны 58,9%, 24,4%, 16,7% у женщин и 58,4%, 22,6% и 18,9% соответственно у мужчин. Лейкоцитопения и тромбоцитопения второй-третьей степени развилась у 28,8% и 13,6% женщин (первые 2 недели) и 21,4% и 7,9% мужчин (первая неделя). Таким образом, авторы пришли к заключению об эффективности радиофармпрепарата в лечении боли при костных метастазах и его низкой миелотоксичности.

В Узбекистане Расулова и соавт.³⁹ изучали комбинацию радионуклида с бисфосфонатом, золедроновой кислотой, для лечения костных метастазов на протяжении 6-12 месяцев в исследовании «случай-контроль». Среди 43 женщин с раком молочной железы и 11 мужчин с раком предстательной железы (средний возраст 55 лет) авторы исследования обнаружили более высокую регрессию метастазов при комбинации радионуклида с бисфосфонатом (84,2%), чем при применении только самария, ^{153}Sm оксабифора (68%). Показатели снижения прогрессии и стабилизации также были лучше при комбинации (7,8% и 0%), чем при монотерапии радионуклидом (25% и 6,25%). Тем

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 337 от 12.06.2020	17 из 26
Отчет оценки технологии здравоохранения		

самым, авторы показали расширенное применение радионуклида в лечении костных метастазов наряду с уменьшением боли.

4. Экономический обзор

4.1. Методы, стратегия поиска по экономической эффективности

Для поиска опубликованных работ по оценке экономической эффективности паллиативного лечения костных метастазов самарием, ^{153}Sm оксабифора были использованы следующие базы данных: EBSCOhost, PubMed, Cochrane, CADTH. Ключевые слова: Samarium-153, cost-effectiveness.

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

В базах данных было найдено два результата, которые были на испанском и португальском языках³⁹⁻⁴⁰. Благодаря англоязычной версии абстракта статей, удалось выяснить, что в обоих исследованиях самарий, ^{153}Sm оксабифор сравнивался со стандартной болеутоляющей терапией (ненаркотические и наркотические анальгетики) при костных метастазах рака предстательной железы. В обоих случаях терапия самарием, ^{153}Sm оксабифора была выявлена как затратно-эффективная, уменьшая затраты на стандартную терапию и повышая эффективность лечения. Временной горизонт исследований был 4 месяца.

Далее, авторами Кохрейновского систематического обзора⁵³ также наблюдалась ограниченная доказательная база фармакоэкономических исследований использования радионуклида в лечении боли у пациентов с костными метастазами. Так, авторы приводят примеры стоимости различных терапий, применяемых в лечении костных метастазов в Великобритании на 2009 год: средняя стоимость одной инъекции самария, ^{153}Sm оксабифор составляла £ 1 300, тогда как 6-месячная терапия золедроновой кислотой (бисфосфонат) оценивалась в £ 570-1 560. Тем временем, стоимость 6-циклической цитотоксичной химиотерапии (эпирубицин, доцетаксел) находилась в диапазоне £ 1200-6000, а для паллиативной радиотерапии – £50-400. Однако, авторы систематического обзора настоятельно рекомендуют провести фармакоэкономическую оценку применения радиофармпрепаратов для уменьшения боли при костных метастазах для более своевременного понимания затрат и эффективности терапии.

Заявителем были предоставлены следующие данные:



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 337 от 12.06.2020

18 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

Таблица 2. Затраты на технологию⁴¹⁻⁴³

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена, тенге	Сумма, тенге
Инженер-химик	человек	1	4920	4920
Инженер-физик	человек	1	4920	4920
Врач радиолог	человек	1	6246	6246
Специалист сестринского дела	человек	1	5166	5166
Санитар	человек	1	3606	3606
Самарий, ¹⁵³ Sm оксабифор	шт	1	6382.20	6382.20
Шприцы	шт	2	9	18
Перчатки одноразовые	шт	2	130	260
Маска одноразовая	шт	2	45	90
Катетер	шт	1	100	100
Физиологический раствор	шт	1	240	240
Итого, тг				31 948.2*

*Итоговая сумма без учета затрат за транспортировку препарата из Узбекистана.

Стоимость лечения злокачественных новообразований молочной железы (МКБ-10 C50.0-50.9), легкого (МКБ-10 C 34.1-34.9) в стационаре равна 157 504.30 тг, в то время как стационарозамещающая терапия стоит 78 152.15 тг от 27.03.2020⁴⁴. В то же время, соответствующие тарифы для злокачественных новообразований предстательной железы (МКБ-10 C61) равны 182 022.61 тг и 91 011.31 тг. Бисмильдина и соавт.⁴⁵ провели расчет прогнозируемого количества развития костных метастазов среди самых распространенных видов онкологии в Казахстане. Используя ранее опубликованные международные данные и статистику по Казахстану за 2012 и 2014 годы, авторы выяснили, что костные метастазы могут возникнуть у 70% среди 4142 новых заболевших раком молочной железы, 70% из 1287 человек с раком предстательной железы и 35% из 3669 пациентов с раком легкого.

Кроме того, в силу схожести клинического состояния остеосаркомы к изученным костным метастазам, были введены дополнительные расчеты и на эту категорию. Тариф на стационарное лечение злокачественных новообразований кости (МКБ-10 C40.0-41.9) составляет 171 676.32 тг, а на стационарозамещающую терапию 85838.16 тг. Основываясь на предположениях исследования Бисмильдина и соавт.⁴⁵ и статистических показателей онкологической службы за 2018 год⁵⁴, были проведены расчеты затрат на пациентов с прогрессированием болезни в виде костных метастазов, кому может применяться обезболивание радиофармпрепаратом самария, ¹⁵³Sm оксабифор (Таблица 3).

В разрезе на затраты по типу онкологии, больше всего затрат потребуется на пациентов с раком молочной железы (27 999 402 тг) и раком легкого (27 579 305 тг). Тем



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 337 от 12.06.2020

19 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

временем, для группы пациентов с новообразованием предстательной железы показатель снизится в 3 раза (8 386 403 тг). Проведенные расчеты показали, что применение радиофармпрепарата увеличивает изначальный тариф не более чем на 20% и 41% среди стационарного и стационарозамещающего метода лечения соответственно.

Таблица 3. Затраты на лечение боли самарием, ^{153}Sm оксабифором.

Тип онкологии	Число заболевших, 2018 г.	Костные метастазы	Затраты		
			^{153}Sm оксабифор	Стационарное лечение	Стационарозамещающее лечение
Рак молочной железы	4648	876	27 999 402	138 036 769	68 492 544
Рак предстательной железы	1202	263	8 386 403	41 344 879	20 514 939
Рак легкого	3741	832	26 579 305	151 433 710	75 716 859
Остеосаркома	187	85	2 715 597	14 592 487	7 296 244
Итого, тг	9778	2056	65 680 707	345 407 845	172 020 587

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

Согласно стратегии «Казахстан-2050», развитие онкологической помощи в Казахстане является приоритетным направлением политики страны. Был разработан четырехступенчатый план развития онкологической помощи в 2018-2022 годы: профилактика и управление факторами риска; развитие высокоэффективной ранней диагностики; внедрение интегрированной модели оказания онкологической помощи; развитие кадрового потенциала и науки³¹. Развитие паллиативной помощи не только улучшит качество оказания онкологической помощи, но и улучшит качество жизни пациентов. Внедрение обезболивающей терапии на основе радиофармпрепарата самария, ^{153}Sm оксабифор в Казахстанскую практику лечения боли при костных метастазах, а также в перечень технологий возмещения имеет потенциал не только существенно улучшить качество лечения раковых больных страны, но и предоставить новые направления для дальнейшего развития онкологической помощи страны.

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

В ходе исследования были получены результаты клинической эффективности и безопасности и экономической эффективности лечения боли, вызванной костными



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 337 от 12.06.2020


20 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

метастазами, самарием, ^{153}Sm оксабифора. Обзор исследований за последние 20 лет показал, что радионуклид обладает значительным болеутоляющим свойством при костных метастазах в сравнении с анальгетиками стандартной терапии (наркотические и ненаркотические препараты). Более того, применение самария, ^{153}Sm оксабифора заметно снижает потребление анальгетиков, тем самым уменьшая нагрузку на организм из-за применения широкого спектра болеутоляющих и потенциальных затрат на препараты. Среди побочных действий была обнаружена средняя миелотоксичность для тромбоцитов и лейкоцитов в первые 2-3 недели после начала лечения. Однако к 6-8 неделе уровень клеток возвращается к изначальным показателям у большинства пациентов. С точки зрения экономической эффективности, изученность затрат при применении самария, ^{153}Sm оксабифора как обезболивающее средство при костных метастазах ограничена. Основываясь на статистических данных Казахстана за 2018 год, удалось рассчитать, что применение болеутоляющего самария, ^{153}Sm оксабифора при костных метастазах рака молочной железы, увеличит затраты на не более, чем 20% и 41% при стационарной и стационарозамещающей помощи соответственно. Больше всего затрат потребуются на пациентов с новообразованием молочной железы и легкого, тогда как для предстательной железы и остеосаркомы показатели меньше в 3 и более раза. Однако, расчеты только прогностические, тогда как реальные затраты могут быть намного больше, так как вычисления производились на основе пациентов с летальным прогрессированием болезни. Более того, в силу наблюдаемой пониженной клинической эффективности у пациентов с раком легкого применение и, следовательно, затраты могут быть меньше в этой категории пациентов.

Благодаря международному опыту использования самария, ^{153}Sm оксабифора как болеутоляющего средства у онкологических больных с костными метастазами было обнаружено, что радиофармпрепарат чаще всего применяется при раке молочной и предстательной желез и в некоторых случаях пищевода. Однако при раке легкого радионуклид не показал значительную разницу со стандартной терапией обезболивания, поэтому эффективность применения самария, ^{153}Sm оксабифора в паллиативной терапии при данном диагнозе может быть понижена в сравнении с раком молочной железы и предстательной железы. Kolesnikov-Gouthier и соавт.³⁴ Montesano и соавт.⁶³ рассуждали, что повышенная эффективность лечения самарием, ^{153}Sm оксабифора превалировала у пациентов с видами рака, ассоциированным с более успешным исходом. К примеру, в РК в 2018 году смертность от рака легкого, трахеи и бронхов была самой высокой, 12,9 случаев на 100 000 человек, в то время как для РМЖ и РПЖ эти показатели составляли 6,8 случаев и 2,0 случаев на 100 000 человек соответственно⁵⁴.

Учитывая высокую заболеваемость и смертность от рака молочной железы (заболеваемость 25,3/100 000 человек) и пищевода (заболеваемость 6,7/100 000,

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 337 от 12.06.2020	21 из 26
Отчет оценки технологии здравоохранения		


смертность 3,8/100 000 человек), а также в определенной мере предстательной железы (заболеваемость 6,5/100 000 человек) в Казахстане, то релевантность использования самария, ^{153}Sm оксабифора будет высокой для пациентов с костными метастазами именно этих категорий⁵⁴. В то же время, для рака легкого, который тоже лидирует среди этих двух показателей (заболеваемость 20,3/100 000 человек), использование радионуклида в лечении боли при костных метастазах может не предполагать высокой эффективности.

Основные ограничения данного исследования включают в себя различное использование шкалы оценки боли, небольшое количество исследований длительностью более 4 месяцев, недостаток фармакоэкономических исследований на английском языке, сложности с калькуляцией затрат на стандартное паллиативное лечение пациентов с болью от костных метастазов. В первом случае использовались разные методы оценки боли, которые диверсифицировали результаты и, тем самым, не позволяли обнаружить более точный показатель клинической эффективности радионуклида. Далее, большинство исследований было ограничено временными рамками, из-за которых картина более длительного болеутоляющего эффекта радиофармпрепарата раскрывается неполностью. Вследствие формирования и развития паллиативной помощи в стране имеются показатель тарифа койко-дня при оказании паллиативной помощи, однако имеющиеся некоторые пробелы в более точных расчетах затрат на каждую из терапий сравнения, сроков госпитализации при оказании паллиативной помощи не позволяют провести точные расчеты для полноценной оценки экономической эффективности.

7. Выводы, преимущества и недостатки метода

Таким образом, заявленная технология демонстрирует клиническую эффективность при оказании паллиативной терапии боли при костных метастазах рака молочной железы, предстательной железы и предполагаемую пониженную эффективность при костных метастазах рака легкого. Характерные для радиофармпрепарата нежелательные явления, проявляющиеся в основном в миелотоксичности средней степени носят временный характер и не осложняют течение заболевания. Ограниченное количество исследований по экономической эффективности самария, ^{153}Sm оксабифора свидетельствует о способности снижать потребность в наркотических и ненаркотических анальгетиках и затрато-эффективности метода. Расчет расходов на применение технологии в РК свидетельствует о повышении затрат на лечение соответствующих групп пациентов не более, чем на 20% и 41% от стоимости тарифа основного заболевания.

Основные преимущества метода: значительная эффективность в снижении боли у пациентов с костными метастазами; заметное уменьшение потребление ненаркотических и наркотических болеутоляющих средств; потенциальное снижение затрат на

	РГП на ЦХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 337 от 12.06.2020	22 из 26
Отчет оценки технологии здравоохранения		


стандартную терапию; длительный обезболивающий эффект после однократного применения.

Недостатки метода: короткий срок годности, ограничение в использовании при низком количестве кровяных клеток, потенциальная опасность из-за радиоактивности препарата, миелотоксичность, предполагаемая низкая клиническая эффективность для пациентов с костными метастазами рака легкого.


8. Приложения (список литературы, таблицы, рисунки)

Список литературы.

1. Levy M. H. Pharmacologic treatment of cancer pain //New England Journal of Medicine. – 1996. – Т. 335. – №. 15. – С. 1124-1132.
2. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment //Pain. – 1997. – Т. 69. – №. 1-2. – С. 1-18.
3. Nielsen O. S., Munro A. J., Tannock I. F. Bone metastases: pathophysiology and management policy //Journal of clinical oncology. – 1991. – Т. 9. – №. 3. – С. 509-524.
4. Handkiewicz-Junak D. et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2018. – Т. 45. – №. 5. – С. 846-859.
5. Akhtar M. et al. Paget's "Seed and Soil" theory of cancer metastasis: an idea whose time has come //Advances in anatomic pathology. – 2019. – Т. 26. – №. 1. – С. 69-74.
6. Maccauro G. et al. Physiopathology of spine metastasis //International journal of surgical oncology. – 2011. – Т. 2011.
7. Gilbert R. W., Kim J. H., Posner J. B. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment //Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1978. – Т. 3. – №. 1. – С. 40-51.
8. Kakhki V. R. D. et al. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors //Nuclear medicine review. – 2013. – Т. 16. – №. 2. – С. 66-69.
9. Mundy G. R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities //Nature Reviews Cancer. – 2002. – Т. 2. – №. 8. – С. 584-593.
10. Suva L. J. et al. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities //Nature Reviews Endocrinology. – 2011. – Т. 7. – №. 4. – С. 208.
11. Coleman R. E. Skeletal complications of malignancy //Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. – 1997. – Т. 80. – №. S8. – С. 1588-1594.
12. Roudier M. P. et al. Histopathological assessment of prostate cancer bone osteoblastic metastases //The Journal of urology. – 2008. – Т. 180. – №. 3. – С. 1154-1160.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 337 от 12.06.2020	23 из 26
Отчет оценки технологии здравоохранения		

13. Scully S. P. et al. Pathologic fracture in osteosarcoma: prognostic importance and treatment implications //JBJS. – 2002. – Т. 84. – №. 1. – С. 49-57.
14. Sabino M. A., Mantyh P. W. Pathophysiology of bone cancer pain //The journal of supportive oncology. – 2005. – Т. 3. – №. 1. – С. 15-24.
15. WHO guidelines for management of cancer pain. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/Infographic-cancer-pain-lowres.pdf>
16. Coleman R. E., Rubens R. D. The clinical course of bone metastases from breast cancer //British journal of cancer. – 1987. – Т. 55. – №. 1. – С. 61-66.
17. WHO. Kazakhstan: cancer in 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheets.pdf>
18. Государственная политика онкологической помощи. [Электронный ресурс]. URL: <https://strategy2050.kz/ru/news/52788/>
19. Клинический протокол «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимся хроническим болевым синдромом». [Электронный ресурс]. URL: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/%D0%A2%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D1%8F%D0%9F%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D0%B0%D1%8F%20%D0%BF%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C/%D0%9A%D0%9F%20%D0%A5%D0%91%D0%A1.pdf
20. Anderson P., Nuñez R. Samarium lexidronam (153Sm-EDTMP): skeletal radiation for osteoblastic bone metastases and osteosarcoma //Expert review of anticancer therapy. – 2007. – Т. 7. – №. 11. – С. 1517-1527.
21. QUADRAMET- samarium sm 153 lexidronam injection, solution. [Электронный ресурс]. URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=61e84808-0999-4923-910c-2a480d5f971a&type=display>
22. Samarium-153-EDTMP [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/lexidronam-samarium-sm-153>
23. Anderson P. M., Subbiah V., Rohren E. Bone-seeking radiopharmaceuticals as targeted agents of osteosarcoma: samarium-153-EDTMP and radium-223 //Current Advances in Osteosarcoma. – Springer, Cham, 2014. – С. 291-304.
24. Sartor O. et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer //Urology. – 2004. – Т. 63. – №. 5. – С. 940-945.
25. Доля О. П. и др. Динамика накопления и выведения 153Sm-оксабифора у больных с метастазами в кости при проведении радионуклидной терапии //Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2007. – Т. 16. – №. 2-4.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 337 от 12.06.2020	24 из 26
Отчет оценки технологии здравоохранения		

26. Расулова Н. В. и др. Оценка эффективности лечения костных метастазов самарием-153 оксабифором в сочетании с бисфосфонатами и при монорежиме с помощью полуколичественного анализа остеосцинтиграмм //Креативная хирургия и онкология. – 2014. – №. 1-2.
27. Войт Н. Ю. и др. Самарий 153Sm оксабифор в комплексной терапии метастатического поражения костей //Клиническая онкология. – 2011. – №. 4. – С. 102-106.
28. Самарий, Sm-153 Оксабифор. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.isotop.ru/production/medical/521/525/>
29. Самарий, Sm-153 Оксабифор. [Электронный ресурс]. URL: <http://shop.uzex.uz/ru/offers/item/386493>
30. Научно-технический центр радиохимии и производства изотопов. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.inp.kz/structure/science-tech-department/ntc-isotopes/>
31. Стратегический план Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии на 2017-2021 годы. [Электронный ресурс]. URL: http://onco.kz/wp-content/uploads/2017/12/SP_KazIOR_2017_2021.pdf
32. Gallicchio R. et al. Palliative treatment of bone metastases with samarium-153 EDTMP at onset of pain //Journal of bone and mineral metabolism. – 2014. – Т. 32. – №. 4. – С. 434-440.
33. Tsoucalas G. et al. Samarium-153Sm-EDTMP as an equivalent variant to pharmaceutical analgesic treatment //depression. – 2014. – Т. 1. – С. 2.
34. Kolesnikov-Gauthier H. et al. Efficacy and safety of 153 Sm-EDTMP as treatment of painful bone metastasis: a large single-center study //Supportive Care in Cancer. – 2018. – Т. 26. – №. 3. – С. 751-758.
35. Serafini A. N. et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 leixidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial //Journal of Clinical Oncology. – 1998. – Т. 16. – №. 4. – С. 1574-1581.
36. Tian J. et al. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China //European journal of nuclear medicine. – 1999. – Т. 26. – №. 1. – С. 2-7.
37. Sartor O. et al. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm- 153 leixidronam to patients with metastatic bone pain //Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. – 2007. – Т. 109. – №. 3. – С. 637-643.
38. Цыб А. Ф. и др. Радионуклидная терапия самарием-оксабифором, 153Sm при раке молочной и предстательной железы с метастазами в кости //Сибирский онкологический журнал. – 2006. – №. 3.
39. Velasco M. L. et al. Cost-effectiveness analysis of samario-153 (Quadramet) for the treatment of patients with prostate cancer and bone metastases //Clinical & translational oncology:



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 337 от 12.06.2020

25 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

- official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. – 2005. – Т. 7. – №. 5. – С. 198-204.
40. Macedo A. et al. Cost-effectiveness of samarium-153-EDTMP for the treatment of pain due to multiple bone metastases in hormone-refractory prostate cancer versus conventional pain therapy, in Portugal //Acta medica portuguesa. – 2006. – Т. 19. – №. 5. – С. 421-6.
41. Самарий, 153 Sm оксабифор №386493. [Электронный ресурс]. URL: <http://shop.uzex.uz/ru/offers/item/386493>
42. 1-курс узбекского сума к тенге (UZS/KZT) на 04.02.2020 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://freecurrencyrates.com/ru/convert-KZT-UZS>
43. Satu.kz. [Электронный ресурс]. URL: <https://satu.kz/>
44. Об утверждении тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования. [Электронный ресурс]. URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800017353>
45. Бисмильдина Г. С. и др. Эпидемиологические аспекты вторичных костных изменений у онкологических больных Республики Казахстан за 2012-2014 гг. //Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – №. 1-3. – С. 10-15.
46. Stiller C. A. et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project //European Journal of Cancer. – 2013. – Т. 49. – №. 3. – С. 684-695.
47. Всемирный банк-население Казахстана в 2014 году. [Электронный ресурс]. URL: https://www.google.com/publicdata/explore?ds=d5bncppjof8f9_&met_y=sp_pop_totl&idim=country:KAZ:UZB:KGZ&hl=ru&dl=ru
48. Goyal J., Antonarakis E. S. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases //Cancer letters. – 2012. – Т. 323. – №. 2. – С. 135-146.
49. Sartor O. et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer //Urology. – 2004. – Т. 63. – №. 5. – С. 940-945.
50. Resche I. et al. A dose-controlled study of 153Sm-Ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastase //European Journal of cancer. – 1997. – Т. 33. – №. 10. – С. 1583-1591.
51. Body J. J., Casimiro S., Costa L. Targeting bone metastases in prostate cancer: improving clinical outcome //Nature reviews Urology. – 2015. – Т. 12. – №. 6. – С. 340.
52. Longo J., Lutz S., Johnstone C. Samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate, a beta-emitting bone-targeted radiopharmaceutical, useful for patients with osteoblastic bone metastases //Cancer management and research. – 2013. – Т. 5. – С. 235.
53. i Figuls M. R. et al. Radioisotopes for metastatic bone pain //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2011. – №. 7.



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 337 от 12.06.2020

26 из 26

Отчет оценки технологии здравоохранения

54. Кайдарова Д.Р. et al. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год. – 2019.
55. Paes F. M., Serafini A. N. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain //Seminars in nuclear medicine. – WB Saunders, 2010. – Т. 40. – №. 2. – С. 89-104.
56. Doležal J. Systemic radionuclide therapy with samarium-153-EDTMP for painful bone metastases //Nuclear Medicine Review. – 2000. – Т. 3. – №. 2. – С. 161-164.
57. Wang R. F. et al. A comparative study of samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid with pamidronate disodium in the treatment of patients with painful metastatic bone cancer //Medical Principles and Practice. – 2003. – Т. 12. – №. 2. – С. 97-101.
58. Sapienza M. T. et al. Retrospective evaluation of bone pain palliation after samarium-153-EDTMP therapy //Revista do hospital das clínicas. – 2004. – Т. 59. – №. 6. – С. 321-328.
59. Etchebehere E. C. S. C. et al. Treatment of bone pain secondary to metastases using samarium-153-EDTMP //Sao Paulo Medical Journal. – 2004. – Т. 122. – №. 5. – С. 208-212.
60. Tripathi M. et al. Samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphonate therapy for bone pain palliation in skeletal metastases //Indian journal of cancer. – 2006. – Т. 43. – №. 2. – С. 86.
61. Liepe K., Kotzerke J. A comparative study of ¹⁸⁸Re-HEDP, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁵³Sm-EDTMP and ⁸⁹Sr in the treatment of painful skeletal metastases //Nuclear medicine communications. – 2007. – Т. 28. – №. 8. – С. 623-630.
62. Dolezal J., Vizda J., Odrázka K. Prospective evaluation of samarium-153-EDTMP radionuclide treatment for bone metastases in patients with hormone-refractory prostate cancer //Urologia internationalis. – 2007. – Т. 78. – №. 1. – С. 50-57.
63. Montesano T. et al. Società Editrice Universo //Clin Ter. – 2009. – Т. 160. – №. 3. – С. 193-199.

Главный специалист Отдела ОТЗ

Центра Экономики и ОТЗ

Главный специалист Отдела ОТЗ

Центра Экономики и ОТЗ

Начальник отдела ОТЗ

Центра Экономики и ОТЗ

И.о. Руководителя Центра Экономики и ОТЗ

М. Разбекова

Ж.Салпынов

З. Жолдасов

А. Табаров