



**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

№304 от 18.09.19

1 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Протонная лучевая терапия
2. Заявитель	ТОО «Национальный научный онкологический центр», вх. № 779 от 4 апреля 2019 года
3. Заявленные показания	C69.00-C69.92 Злокачественные новообразования глаза и его придаточного аппарата D31.00-D31.92 Доброкачественные новообразования глаза и его придаточного аппарата D09.20-D09.22 Карцинома глаза <i>in situ</i> C72.0-C72.1 Злокачественные новообразования спинного мозга D33.4 Доброкачественные новообразования спинного мозга D43.4 Новообразования неопределенного характера спинного мозга C70.1 Злокачественные новообразования оболочек спинного мозга D32.1 Доброкачественные новообразования оболочек спинного мозга D42.1 Новообразования неопределенного характера оболочек спинного мозга C41.9 Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей неуточненные C41.0 Злокачественные новообразования костей черепа и лица Другие редкие гистологии возникающие в основании черепа C22.0-C22.8 Злокачественные новообразования печени и втурипеченочных желчных протоков Солидные опухоли и опухоли ЦНС у педиатрических пациентов T66.XXXA* Повторное облучение после неэффективности предыдущей лучевой терапии при опухолях различных локализаций
4. Компараторы, применяемые в РК	Компаратором является фотонная лучевая терапия. D92.247.026 Дистанционная лучевая терапия с использованием фотонов на линейном ускорителе (187 669,72 тенге) D92.244.026 Лучевая терапия с модуляцией (изменением) интенсивности (флюенса) внутри пучка во время облучения рака молочной железы, органов головы и шеи (18351,81 тенге) D92.241.026 Интенсивно-модулированная лучевая терапия опухолей различных локализаций (25210,18 тенге) D92.231.026 Конформная лучевая терапия (12488,24 тенге)
5. Краткое описание, предварительная	Протонная терапия является одним из видов радиотерапии, при которой воздействие на опухоль осуществляется путем



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№304 от 18.09.19

2 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

стоимость	доставки разогнанных в ускорителе частиц протонов до облучаемого участка. Данная терапия предполагает безопасное использование контролируемой дозы ионизирующего излучения для лечения онкологических пациентов с целью доставки как можно большей необходимой дозы радиации до опухоли без повреждения окружающих тканей. Планируемые затраты, необходимые для проведения нового метода одному пациенту – 12 160 000 (двенадцать миллионов сто шестьдесят тысяч) тенге.
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	Для проведения вмешательства в медицинских организациях РК должно быть: 1) наличие обученных специалистов; 2) наличие необходимой материально-технической базы (в том числе, установка оборудования «Система протонной терапии»).
7. Результаты ОМТ	Протонная лучевая терапия является клинически эффективным и безопасным методом лечения онкологических заболеваний по заявленным показаниям ввиду низкой токсичности, улучшения показателей местного контроля и выживаемости. Уровень доказательности А. Сделать окончательный вывод по экономической эффективности технологии не представляется возможным из-за недостаточности конкретных цифр по затратам во включенных в экспертизу исследованиях. Однако предполагается, что полученный положительный клинический эффект оправдает ее высокую стоимость. Требуются дополнительные объемные исследования.

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков.

Рак глаза – общий термин, используемый для описания видов опухолей, возникающих в различных тканевых участках органа. Рак возникает, когда здоровые клетки вокруг глаза меняются и растут бесконтрольно, образуя массу, называемую опухолью¹. Точных причин возникновения большинства видов рака глаза – нет, однако известны факторы, которые могут повысить риск заболевания: раса/этническая принадлежность, цвет глаз, возраст и пол, наследственность, наличие родинок, слишком много воздействия солнечных лучей, определенные профессии, меланома кожи².

Опухоль позвоночника представляет собой аномальную массу ткани внутри или вокруг спинного мозга и/или позвоночника. Эти клетки бесконтрольно растут и размножаются, они не контролируются механизмами, которые контролируют здоровые

¹ <https://www.cancer.net/cancer-types/eye-cancer/overview>

² <https://www.nortonhealthcare.com/news/eye-cancer-risk-factors-prevention-and-symptoms>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№304 от 18.09.19	3 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

клетки. Первичные опухоли возникают в позвоночнике или спинном мозге, а метастатические или вторичные опухоли появляются в результате распространения рака из другого органа в позвоночник³. Известные факторы риска включают: наличие рака другой локализации, нарушение иммунной системы, наследственные заболевания, воздействие радиоволн или химических веществ промышленного назначения⁴.

Опухоли основания черепа – новообразования, которые могут возникнуть вдоль основания черепа или непосредственно под основанием черепа в таких областях, как пазухи⁵. Опухоли возникают вследствие запуска процесса аномального неконтролируемого деления клеток, которые в прошлом являлись нормальными составляющими самой ткани мозга, лимфатической ткани, кровеносных сосудов мозга, черепно-мозговых нервов, мозговых оболочек, черепа, железистых образований мозга (гипофиза и эпифиза)⁶.

Опухоль печени – новообразование, которое исходит из паренхиматозной ткани органа, сосудов печени либо желчевыводящих путей и формируется из-за нарушения процессов нормального деления печеночных клеток⁷. Факторы, повышающие риск развития рака печени включают: хроническая инфекция с ВГВ или ВГС, цирроз, некоторые наследственные заболевания печени, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, воздействие афлатоксинов, чрезмерное потребление алкоголя⁸.

1.2. Популяция (характеристика, количество).

Распространённость/заболеваемость.

Рак глаза. По оценкам Американского онкологического общества в 2019 году в США количество новых случаев заболевания раком глаза составило 3360 случаев (большая часть – меланома), а количество летальных исходов – 370⁹. В Великобритании количество новых случаев рака глаза в 2014-2016 годах в среднем достигло 805 случаев. В 2016 году из-за данного вида заболевания умерло 107 человек. В 2009-2013 годах 10-летняя выживаемость в Великобритании составила 60%¹⁰. В Канаде в 2016 году 290 канадцам диагностирован рак глаза. 67 больных раком глаза умерло в 2017 году¹¹.

³ <https://www.uptodate.com/contents/spinal-cord-tumors>

<https://www.cancercenter.com/cancer-types/spinal-cancer/risk-factors>

<https://www.mskcc.org/cancer-care/types/skull-base-tumors>

⁷ <https://albur.ru/bolezni/opuhol-pecheni>

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/liver-cancer/symptoms-causes/syc-20353659>

<https://www.cancer.org/cancer/eye-cancer/about/key-statistics.html>

¹⁰ <https://www.cancer.org/cancer/eye-cancer/about/key-statistics.html>
<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/eye-cancer>

¹¹ <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/eye-cancer>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№304 от 18.09.19

4 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

Опухоль позвоночника. В 2017 году в мире от опухолей головного мозга и нервной системы умерло 247 143 больных¹². Согласно прогнозам в США в текущем году количество больных со злокачественными опухолями головного мозга и спинного мозга, включая и взрослых, и детей, может достигнуть 23 820 больных. Количество умерших по данной причине составит приблизительно 17 760 человек¹³. В Канаде 5-летняя выживаемость пациентов с различными опухолями головного мозга составила 21%, спинного мозга – 71%¹⁴.

Опухоли основания черепа. По данным программы SEER (Течение, распространенность и исходы злокачественных новообразований) в США встречаемость хордомы составляет 0.08 на 10 000 населения; 32%, 33%, 29% и 6% случаев связаны с черепными узлами, подвижным участком позвоночника, крестцом и экстрааксиальной областью, соответственно¹⁵.

Опухоль печени. Рак печени является пятым самым встречающимся видом рака у мужчин и девятым у женщин. В 2018 году количество новых случаев рака печени достигло 840 000 случаев¹⁶. Стандартизированная по возрастам процентная доля больных раком печени в мире в 2017 году составила 0.01%. В 2017 году из-за рака печени в мире умерло 819 435 человек¹⁷.

Опухоли у детей. Каждый год диагностируемый рак у детей составляет менее 1% от всех видов рака. По прогнозам в 2019 году в США около 11 060 детям младше 15 лет диагностируется рак печени. Более 80% больных детей живут 5 лет и более. После аварий, рак является второй ведущей причиной смерти детей в возрасте 1-14 лет. Ожидается, что примерно 1 190 детей младше 15 лет умрут из-за рака в 2019 году¹⁸.

В соответствии со сведениями о пролеченных больных в разрезе диагнозов МКБ-10 за 2016 год в РК:

Наименование	МКБ-10	Всего пролечено	Всего умерло
Злокачественные новообразования глаза и его придаточного аппарата	C69.00-C69.92	113	2
Доброкачественные новообразования глаза и его придаточного аппарата	D31.00-D31.92	88	0
Злокачественные новообразования спинного мозга	C72.0-C72.1	79	1
Доброкачественные новообразования спинного	D33.4	176	0

¹² <https://ourworldindata.org/cancer>

¹³ <https://www.cancer.org/cancer/brain-spinal-cord-tumors-adults/about/key-statistics.html>

¹⁴ <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/brain-spinal/prognosis-and-survival/survival-statistics/?region=on>

¹⁵ Zhou J. et al. Comparison of the Effectiveness of Radiotherapy with Photons and Particles for Chordoma After Surgery: A Meta-Analysis. // World Neurosurg. 2018 Sep;117:46-53. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.209. Epub 2018 Jun 5. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29879512>

¹⁶ <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/liver-cancer-statistics>

¹⁷ <https://ourworldindata.org/cancer>

¹⁸ <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/key-statistics.html>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№304 от 18.09.19

5 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

мозга			
Новообразования неопределенного характера спинного мозга	D43.4	5	1
Злокачественные новообразования оболочек спинного мозга	C70.1	6	0
Добропачественные новообразования оболочек спинного мозга	D32.1	48	0
Новообразования неопределенного характера оболочек спинного мозга	D42.1	3	0
Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей неуточненные	C41.9	9	0
Злокачественные новообразования костей черепа и лица	C41.0	28	0
Злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков	C22.0-C22.7	401	23

1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет.

Экономическая нагрузка рака на государство значительна. Она включает прямые затраты, как затраты на лечение, и косвенные затраты, как затраты семьи и общества по причине потери трудоспособности или преждевременной смерти больного. Существуют также другие поддающиеся количественной оценке затраты на лечение рака, включая время людей, осуществляющих уход за больными, транспорт и помочь на дому. Затраты, связанные с раком, создают проблемы как в условиях развитых, так и в условиях стран третьего мира¹⁹.

Так, в исследовании Karimkhani C. et al. (2017) по глобальному бремени меланомы указано, что из-за данной болезни в 2015 году глобальный DALY (индекс отражающий число лет жизни, скорректированных с учетом нетрудоспособности) составил 1 596 262 (95% ДИ, 1 293 447–1 982 679) со стандартизированным по возрастам показателем в 23 DALY на 100 000 населения (95% ДИ, 18–28). Количество умерших больных меланомой составило 59 782 человека (95% ДИ, 47 602–72671) с показателем 1 случай в расчете на 100 000 населения. В структуре всех болезней, представленных в Глобальном бремени болезней, меланома связана с 0,065% от всех DALY²⁰.

2. Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее.

¹⁹ <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-burden-of-cancer-in-women.pdf>

²⁰ Karimkhani C. et al. The global burden of melanoma: results from Global Burden of Disease study 2015. // British Journal of Dermatology. 2017 Mar 30. doi: 10.1111/bjd.15510. - https://www.researchgate.net/publication/315777810_The_Global_Burden_of_Melanoma_Results_from_Global_Burden_of_Disease_Study_2015/link/5a1d4ecb0f7e9b2a5317130f/download



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№304 от 18.09.19

Страница

6 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

Альтернативным методом в Республике Казахстан выступает фотонная лучевая терапия.

2.2. Стоимость/Затраты.

По Приказу МЗ РК от 5 сентября 2018 года № КР ДСМ-10 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования»²¹:

D92.247.026 Дистанционная лучевая терапия с использованием фотонов на линейном ускорителе – 187 669,72 тенге;

D92.244.026 Лучевая терапия с модуляцией (изменением) интенсивности (флюенса) внутри пучка во время облучения рака молочной железы, органов головы и шеи – 18351,81 тенге;

D92.241.026 Интенсивно-модулированная лучевая терапия опухолей различных локализаций – 25210,18 тенге;

D92.231.026 Конформная лучевая терапия – 12488,24 тенге.

2.3. Недостатки.

Традиционная фотонная лучевая терапия направляет пиковую дозу в ткани под поверхностью кожи и поражает опухоль, но, выходя за пределы опухоли, она воздействует на нормальные ткани²².

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения.

Согласно Заявителю, на сегодняшний день протонная терапия является наиболее точным, безопасным и максимально щадящим методом лучевой терапии онкологических заболеваний. Ее преимущества над традиционной фотонной терапией обуславливает клиническую необходимость внедрения данной технологии.

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

Описание вмешательства.

Планирование протонной терапии направлено на установление размера области, углов гентри и энергии пучка.

Облучение протонами может быть двух видов: рассеивание или сканирование.

В случае рассеивания, пучок расширяется при помощи прибора рассеивания, энергии пучка комбинируются с механическими абсорберами и пучку задается форма путем размещения материалов, таких как коллиматоры и компенсаторы на пути движения протона.

²¹ <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800017353>

²² Leroy R. et al. Proton Therapy in Children: A Systematic Review of Clinical Effectiveness in 15 Pediatric Cancers. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 May 1;95(1):267-78. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.025. Epub 2015 Oct 17. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084646>



**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

№304 от 18.09.19

Страница

7 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

В случае сканирования, пучок раскачивается в боковом направлении над мишенью при помощи магнитов, вместо приборов рассеивания. Коллиматоры и компенсаторы длины пучка используются иногда для придания формы пучку в латеральном и дистальном направлении, но специфические приспособления для придания формы не всегда требуются, так как сканирующие магниты позволяют боковым движениям пучка комбинироваться с различными уровнями энергии, такая техника иногда называется протонная терапия с модулированной интенсивностью.

Основным требованием для всех видов облучения протонами является то, что используемый метод должен обеспечивать распределение рассчитанной дозы, предусмотренной планом протонной терапии. Распределение дозы протонного облучения чувствительно к изменениям глубины мишени и формы и таким образом, изменения анатомии пациента в течение лечения может требовать повторного планирования. Такое изменение должно быть задокументировано.

Точность облучения жизненно важна для надлежащего лечения. Поэтому, лучевая диагностика, такая как стереотаксическое рентгенологическое обследование или компьютерная томография должны использоваться для верификации точного и соответствующего положения пациента и мишени для каждой фракции лечения.

Требования к документированию:

Медицинские записи должны:

1. Зафиксировать наличие одного или нескольких показаний к применению;

2. Содержать назначение протонной терапии, которое должно определять цели плана лечения, включая специфические параметры доза-объем для мишени и близлежащих критических структур, а также правильно подобранные детали метода облучения протонами, такие как метод модуляции пучка, придания формы, и ожидаемые неопределенности в позиционировании и длине пучка.

3. Включать план лечения, подписанный врачом, которые соответствует назначенным параметрам доза-объем для CTV и окружающим органам риска с учетом ожидаемых неопределенностей.

4. Описывать методологию верификации позиции мишени, включая позиционирование пациента, иммобилизацию и использование визуального контроля.

5. Включать верификацию распределения запланированной дозы посредством независимой калькуляции или физического измерения дозы.

Показания:

- C69.00-C69.92 Злокачественные новообразования глаза и его придаточного аппарата;
- D31.00-D31.92 Доброположительные новообразования глаза и его придаточного аппарата
- D09.20-D09.22 Карцинома глаза *in situ*
- C72.0-C72.1 Злокачественные новообразования спинного мозга
- D33.4 Доброположительные новообразования спинного мозга
- D43.4 Новообразования неопределенного характера спинного мозга
- C70.1 Злокачественные новообразования оболочек спинного мозга
- D32.1 Доброположительные новообразования оболочек спинного мозга



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№304 от 18.09.19

8 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

- D42.1 Новообразования неопределенного характера оболочек спинного мозга
- C41.9 Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей неуточненные
- C41.0 Злокачественные новообразования костей черепа и лица
- Другие редкие гистологии возникающие в основании черепа
- C22.0-C22.8 Злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков
- Солидные опухоли и опухоли ЦНС у педиатрических пациентов
- T66.XXXA* Повторное облучение после неэффективности предыдущей лучевой терапии при опухолях различных локализаций.

Противопоказания:

- В случаях, когда метод протонной терапии не имеет преимуществ по сравнению с фотонной лучевой терапией, которая обеспечивает хорошие клинические результаты и низкую токсичность;
- Компрессия спинного мозга, синдром верхней полой вены, злокачественная обструкция дыхательных путей, плохо контролируемое кровотечение при злокачественных опухолях и другие экстренные клинические сценарии;
- Невозможность синхронизации с движением органа;
- Паллиативное лечение в клинических ситуациях, при которых толерантность здоровых тканей не должна быть превышена в ранее облученных областях²³.

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

В 1929 году в Калифорнийском университете, Беркли, Эрнест Лоуренс изобрел циклотрон. Через десять лет, в 1939 году он получает Нобелевскую премию за изобретение, его развитие и полученные результаты. Первое предположение о том, что энергетические протоны могут быть эффективным методом лечения, было выдвинуто Робертом Р. Уилсоном. Впервые лечение проводилось с ускорителями частиц, построенными для физических исследований, в частности в радиационной лаборатории Беркли в 1954 году и в Уппсале в Швеции в 1957 году. Со времени первой публикации, в которой сообщалось о клинических исходах протонной терапии после облучения гипофиза и главным образом в течение последних двух десятилетий, значительно возрос интерес к протонной терапии как альтернативе фотонной терапии²⁴.

3.3 Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

Для проведения вмешательства в медицинских организациях РК должно быть:

²³ Стандартизированная операционная процедура применения метода протонной терапии // ТОО «Национальный научный онкологический центр»

²⁴ Doyen J. et al. Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. // Cancer Treat Rev. 2016 Feb;43:104-12. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.12.007. Epub 2016 Jan 5. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26827698>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№304 от 18.09.19

9 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

➤ наличие радиологов, инженеров, медсестер, физиков и врачей-онкологов. Согласно Заявителю, задействованному персоналу будут проведены тренинги и даны необходимые клинические знания о протонной терапии для эффективного использования оборудования. Повышение квалификации и передача клинических знаний специалистам будет осуществляться в рамках проекта строительства Национального научного онкологического центра совместно со стратегическими партнерами центра, которые будут привлекаться в течение реализации проекта;

➤ установленная система протонной терапии. В комплект входят: циклотрон, система выбора энергии пучка, линия доставки пучка, гентри и оборудование обеспечения фиксированного пучка;

➤ помещения для установки оборудования.

3.4 Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.

В лечении онкологических больных основной целью является доставка дозы облучения в опухоль и удержание ее вне нормальных тканей. Протонная терапия дает возможность сделать большой шаг вперед в совершенствовании базового распределения дозы и направить большую часть излучения непосредственно в опухоль. Ожидается, что при меньшей токсичности в нормальных тканях врачи могут увеличить дозу облучения опухоли, что приводит к более высоким показателям излечения и минимальным побочным эффектам²⁵.

Общие побочные эффекты протонной терапии включают:

- быстрая утомляемость;
- проблемы с питанием и пищеварением;
- головные боли;
- выпадение волос вокруг облучаемой части тела;
- покраснение вокруг обрабатываемой части тела;
- болезненность вокруг облучаемой части тела²⁶.

3.5 Опыт использования в мире (какие производители).

В настоящее время использование ПЛТ для лечения различных видов рака в мире расширяется. В 2006 году в США было только 4 учреждения для протонной терапии, в 2016 году функционировало 16 центров²⁷.

В 2014 году Американское общество радиационной онкологии выпустило типовую политику по протонной терапии, в настоящее время лечение им гепатоцеллюлярной карциномы покрывается медицинским страхованием в США. В Японии ПЛТ покрывается только для педиатрических опухолей и опухолей костей и мягких тканей. ПЛТ рассматривается как возможный вариант лечения в некоторых клинических руководствах

²⁵ <https://www.proton-therapy.org/blog/debate-over-effectiveness-of-proton-therapy-versus-imrt-therapy-continues/>

²⁶ <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/proton-therapy/about/pac-20384758>

²⁷ Verma V. et al. Clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for gastrointestinal neoplasms: a systematic review. // J Gastrointest Oncol. 2016 Aug;7(4):644-64. doi: 10.21037/jgo.2016.05.06. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27563457>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№304 от 18.09.19

10 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

от Японского общества гепатологии и Национальной комплексной онкологической сети (НКОС) США. Руководства НКОС рекомендуют применять ПЛТ в специфических случаях. Корейская группа исследования рака печени также упоминает об эффективности ПЛТ в комментариях к текстам в своих руководствах²⁸. Ожидается, что к 2020 году в мире будет функционировать 91 центров, специализирующихся на проведении протонной лучевой терапии²⁹.

3.6 Опыт использования в Казахстане.

Опыт использования в Казахстане отсутствует.

3.7 Затраты/Стоимость.

По информации, представленной Заявителем, планируемые затраты на проведение протонной лучевой терапии одному пациенту составляет 12 160 000 (двенадцать миллионов сто шестьдесят тысяч) тенге.

4 Поиск доказательств

4.1 Поиск (Ключевые слова).

При проведении систематического поиска использовались следующие ключевые слова: “proton radiation therapy” and “tumor”.

Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронных базах данных доказательной медицины через PubMed. По результатам поиска без применения фильтров количество публикаций составило 6821 источника. Также были обнаружены 10 публикаций с помощью других поисковых систем.

При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 5 лет (с 2015 по 2019 гг.), проведенные на человеке, имеющие дизайн систематических обзоров, мета-анализов и руководств.

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

Популяция, пациенты	пациенты с доброкачественными и злокачественными опухолями
Вмешательство	Протонная лучевая терапия
Альтернативное вмешательство	Фотонная лучевая терапия
Исходы - эффективности и безопасности	- снижение токсичности - осложнения - продолжительность пребывания в больнице - местный контроль

²⁸ Igaki H. et al. A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. // Int J Clin Oncol. 2018 Jun;23(3):423-433. doi: 10.1007/s10147-017-1190-2. Epub 2017 Sep 4. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28871342>

²⁹ Verma V. et al. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. // Cancer. 2016 May 15;122(10):1483-501. doi: 10.1002/cncr.29882. Epub 2016 Feb 1. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26828647>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№304 от 18.09.19

11 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

- экономической эффективности	- общая выживаемость - клинические преимущества - затраты на лечение
Источники	- мета-анализы и систематические обзоры

В итоге были отобраны исследования путем ограничительного фильтра, которые соответствуют вышеописанным критериям.





Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№304 от 18.09.19	12 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

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

В систематическом обзоре Verma V. et al. (2016) по клиническим исходам и токсичности протонной лучевой терапии (ПЛТ) при новообразованиях в ЖКТ произведен поиск публикаций в PubMed, EMBASE, абстрактов с заседаний Американского общества радиационной онкологии, Кооперативной группы по лучевой терапии заряженными частицами и Американского общества клинической онкологии за период 2000-2015 гг. Было проанализировано 38 оригинальных исследований. Хотя результаты ПЛТ непосредственно несопоставимы с историческими данными, исходы примерно отражают предыдущие данные со сниженной токсичностью ПЛТ при некоторых видах новообразований. Для рака пищевода ПЛТ ассоциируется со снижением токсичности, постоперационных осложнений и сокращением дней пребывания в больнице в сравнении с фотонной терапией, местный контроль (МК) и общая выживаемость при применении обоих методов оказались сопоставимыми. При раке поджелудочной железы данные по количественной выживаемости при резецированных/не резецированных случаях схожи с существующими данными фотонной терапии, в то время как ≥ 3 степень тошноты/рвоты и послеоперационных осложнений численном меньше при ПЛТ. Самые весомые данные в поддержку ПЛТ при гепатоцеллюлярной карциноме исходят из исследований фазы II, продемонстрировавших очень низкую токсичность, и исследований фазы III по ПЛТ против трансarterиальной хемоэмболизации, показавших тенденцию к повышению МК и выживаемости без прогрессирования с ПЛТ, наряду с меньшим количеством госпитализаций после проведения лечения. Данные по выживаемости и токсичности при холангiocарциноме, метастазах в печени и забрюшинной саркоме также эквивалентны данным при применении фотонной терапии. Авторы пришли к выводу, ПЛТ обладает потенциалом для достижения существенного снижения токсичности, связанной лечением, без негативного влияния на выживаемость и местный контроль при множественных злокачественных новообразованиях ЖКТ³⁰.

Систематический обзор Doyen J. et al. (2016) был направлен на обобщение результатов применения протонной терапии в лечении онкологических заболеваний. При поиске литературных источников в PubMed показаниями в качестве ключевых слов выбраны хордома, хондросаркома, увеальная меланома, ретинобластома, менингиома, глиома, невринома, аденона гипофиза, медуллобластома, эпендимома, краниофарингиома и носовая полость. По результатам поиска обнаружено несколько ретроспективных исследований, сообщающих результаты протонной терапии в лечении рака по следующим показаниям: опухоли глаза, носа, черепа и детские опухоли. Применение протонной терапии по названным показаниям обусловлено дозиметрическими преимуществами, обеспечивающими лучший охват опухоли и сохранение органа в группе риска по сравнению с фотонной терапией. Клинические результаты также эффективны как при фотонной терапии с лучшим профилем токсичности при опухолях у детей (когнитивные и

³⁰ Verma V. et al. Clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for gastrointestinal neoplasms: a systematic review. // J Gastrointest Oncol. 2016 Aug;7(4):644-64. doi: 10.21037/jgo.2016.05.06. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27563457>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№304 от 18.09.19	13 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

эндокринные функции, радиационно-индуцированный рак) и лучшим контролем опухоли при опухолях носовой полости. Согласно заключению авторов, протонная терапия показала хорошие результаты при опухолях глаза, носа, черепа, опухолях у детей и параспинальных опухолях. Из-за некоторых дозиметрических преимуществ, протонная терапия может быть предложена для лечения других видов рака³¹.

Doyen J. et al. (2016) также провели систематический обзор, в котором сравнивались клинические исходы и дозиметрические характеристики протонной и фотонной лучевой терапии. Виртуальные исследования показали превосходство (лучшее достижение цели и/или органа высокого риска введенной дозой) ПЛТ над фотонной терапией в большинстве торакальных и брюшных злокачественных опухолей. Потенциальными преимуществами ПЛТ могут быть: снижение токсичности (в том числе радиационно-индуцированного рака), повышение контроля над опухолью за счет повышения дозы, гипофракционирование. Также авторами указано, что высокая стоимость ПЛТ как проблема может быть решена путем точного выбора пациента, что делает ПЛТ экономически эффективной процедурой. По заключению авторов, ПЛТ обладает большими преимуществами в сравнении с фотонной терапией при различных видах рака³².

Leroy R. et al. (2016) провели систематический обзор для оценки клинической эффективности протонной терапии для 15 видов рака у детей. Поиск исследований по клиническим исходам ПЛТ, опубликованных в период с 2007 по 2015 гг., произведен в Medline (через OVID), EMBASE, и the Cochrane Library. Идентифицировано 23 первичных исследования с охватом 650 пациентов. Среднее время наблюдения составило 19-91 месяцев. Среди публикаций не было рандомизированных исследований, большинство из них из-за методологических ограничений имели низкий уровень клинической доказательности. Так, для ретинобластомы было обнаружено очень низкое доказательство того, что ПЛТ может снизить частоту вторичных злокачественных новообразований. При хондросаркоме, хордоме, крациофарингиоме, эпендимоме, эстезионевробластоме, саркоме Юинга, герминоме ЦНС, глиоме, медуллобластоме, остеосаркоме и рабдомиосаркоме не было получено достаточных данных для применения или отказа от ПЛТ. Для саркомы малого таза, паренхиматозной опухоли pineальной железы, примитивной нейроэктодермальной опухоли и саркомы мягких тканей «взрослого типа» исследований, отвечающих критериям включения, не обнаружено. Однако авторы утверждают, что ПЛТ уменьшает дозу облучения до нормальных тканей и органов. Для определения

³¹ Doyen J. et al. Indications and results for protontherapy in cancer treatments. // *Cancer Radiother.* 2016 Oct;20(6-7):513-8. doi: 10.1016/j.cancrad.2016.06.005. Epub 2016 Sep 7. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614508>

³² Doyen J. et al. Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. // *Cancer Treat Rev.* 2016 Feb;43:104-12. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.12.007. Epub 2016 Jan 5. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26827698>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№304 от 18.09.19	14 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

долгосрочной эффективности и негативного воздействия ПЛТ при вышеперечисленных 15 видах рака необходимы качественные клинические исследования³³.

Verma V. et al. (2017) оценивая клинические исходы и профиль токсичности, в систематическом обзоре всесторонне изучили имеющиеся доказательства в отношении повторного облучения с применением протонной лучевой терапии (ПЛТ). Авторами проанализированы 14 оригинальных исследований по злокачественным новообразованиям ЦНС (n=6), головы/шеи (n=4), и ЖКТ (n=2). ПЛТ при рецидивирующем увеальной меланоме достиг 5-летнего сохранения зрения на 55%; при хордоме повторное облучение привело к 2-летнему местному контролю и общей выживаемости на 85% и 80%, соответственно. Многочисленные исследования повторного облучения с ПЛТ при глиоме у взрослых не показывают токсичности ≥3 степени. 2 исследования по опухолям ЦНС у детей продемонстрировали безопасность и эффективность ПЛТ с общей токсичностью класса 3 и достижением долгосрочной общей выживаемости. ПЛТ при злокачественных новообразованиях головы/шеи показала соответствующий локальный/локорегиональный контроль и благоприятный профиль токсичности по сравнению с традиционными методами на основе фотонов, включая низкую (9-10%) частоту установки питательной трубки. ПЛТ при рецидивирующем раке легких может достичь благоприятных показателей выживаемости с ожидаемой токсичностью/осложнениями повторного облучения, в особенности при сопутствующей химиотерапии и центрально локализованных рецидивах. ПЛТ при злокачественных новообразованиях ЖКТ привела к лишь нескольким серьезным осложнениям. Таким образом, ПЛТ является особо безопасным методом повторного облучения для эффективного лечения рецидивирующего заболевания³⁴.

Целью систематического обзора и гипотезообразующего мета-анализа Chi A. et al. (2017) была оценка эффективности гипофракционированной лучевой терапии заряженными частицами (ЛТЗЧ) по сравнению с фотонной стереотаксической лучевой терапией (СЛТ) для ранней стадии немелкоклеточного рака легкого (РС НМРЛ). Соответствующие исследования были идентифицированы с помощью обширного поиска в базах данных PubMed, Medline, Google-scholar и Cochrane library с 2000 по 2016 гг. Сравнивались результаты выживаемости и профиль токсичности. По результатам поиска отобраны 72 исследования по СЛТ и 9 исследований по гипофракционированной ЛТЗЧ. В однофакторном мета-анализе последняя ассоциировалась с повышенной общей выживаемостью (ОВ; p=0.005) и выживаемостью без прогрессирования (ВБП; p=0.01). Преимущество ОВ не достигло своей статистической значимости после включения операбельности в итоговый многомерный мета-анализ (p=0.01); тогда как 3-летнему локальному контролю благоприятствует ЛТЗЧ (p=0.03). Хотя гипофракционированная ЛТЗЧ приводит к дополнительным клиническим улучшениям в сравнении с фотонной

³³ Leroy R. et al. Proton Therapy in Children: A Systematic Review of Clinical Effectiveness in 15 Pediatric Cancers. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 May 1;95(1):267-78. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.025. Epub 2015 Oct 17. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084646>

³⁴ Verma V. et al. Systematic assessment of clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for reirradiation. // Radiother Oncol. 2017 Oct;125(1):21-30. doi: 10.1016/j.radonc.2017.08.005. Epub 2017 Sep 20. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28941560>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№304 от 18.09.19

Страница

15 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

СЛТ, статистически значимого преимущества ЛТЗЧ над СЛТ в выживаемости при РС НМРЛ не наблюдалось³⁵.

Igaki H. et al. (2018) провели систематический обзор для определения клинической ценности протонно-ионной лучевой терапии для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Был проведен поиск литературных источников, опубликованных в 1983-2016 гг., по исследуемой теме в базе данных MEDLINE. Первичными исходами были выбраны местный контроль, общая выживаемость и поздние лучевые заболевания. В общей сложности 13 когорт из 11 статей были отобраны из первоначальной серии данных из 78 статей. Сообщенные актуариальные показатели местного контроля варьировали от 71.4 до 95% через три года, а общие показатели выживаемости от 25 до 42.3% через пять лет. Поздние тяжелые лучевые заболевания были редкостью, и в общей сложности среди 787 пациентов, включенных в этот анализ, было зарегистрировано 18 пациентов с поздними побочными эффектами ≥ 3 степени. Протонно-ионная терапия для ГЦК ассоциировалась с хорошим местным контролем с ограниченной вероятностью возникновения тяжелых заболеваний³⁶.

В мета-анализе Zhou J. et al. (2018) проведено сравнение фотонной терапии, протонной терапии и углерод-ионная терапия при хордоме. В нескольких базах данных были идентифицированы исследования, в которых сообщалось о применении традиционной лучевой терапии (ТЛТ), стереотаксической лучевой терапии (СЛТ), протонной терапии и углерод-ионной терапии. Модель постоянных эффектов использовалась для выполнения мета-анализа 3-, 5- и 10-летней общей выживаемости. Тест χ^2 использовался для сравнения суммарной оценки по каждому типу лечения. По результатам обзора в мета-анализ включено 25 исследований 1983-2016 гг. Возрастной диапазон пациентов составил 13-58 лет. Результаты показали, что 3-, 5-, и 10-летняя общая выживаемость выше при СЛТ, протонной терапии и углерод-ионной терапии, чем при ТЛТ. 10-летняя общая выживаемость выше при протонной терапии в сравнении с СЛТ.

Вид лучевой терапии	3-летняя общая выживаемость	5-летняя общая выживаемость	10-летняя общая выживаемость
ТЛТ	70%	46%	21%
СЛТ	92%	81%	40%
Протонная терапия	89%	78%	60%
Углерод-ионная терапия	93%	87%	45%

Согласно заключению авторов, лучевая терапия заряженными частицами была более эффективной после операции при хордоме по сравнению с ТЛТ. Через 10 лет

³⁵ Chi A. et al. Comparison of particle beam therapy and stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: A systematic review and hypothesis-generating meta-analysis. // *Radiother Oncol.* 2017 Jun;123(3):346-354. doi: 10.1016/j.radonc.2017.05.007. Epub 2017 May 22. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28545956>

³⁶ Igaki H. et al. A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. // *Int J Clin Oncol.* 2018 Jun;23(3):423-433. doi: 10.1007/s10147-017-1190-2. Epub 2017 Sep 4. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28871342>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№304 от 18.09.19	16 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

протонная терапия оказалась более эффективной, чем СЛТ. Однако в будущем анализы должны включать в себя больше исследований для обеспечения точного мета-анализа и лучшего изучения прогнозов³⁷.

В систематическом обзоре Matloob SA. et al. (2016) по эффективности протонной лучевой терапии при лечении хордомы основания черепа результаты исследования также показали улучшение в плане выживаемости и местного контроля. По выводу авторов ПЛТ является рекомендуемым пост-операционным методом лечения хордомы основания черепа³⁸.

Kammerer et al. (2018) провели систематический обзор литературы для оценки протонной терапии при распространенном раке молочной железы (РМЖ). Обзор включил 13 исследований, отвечающих критериям включения. По результатам исследования, протонная терапия показала лучшую способность поражения цели, чем фотоны, даже в сравнении с интенсивной модуляционной лучевой терапией (включая статическую или ротационную ИМРТ или томотерапию). При применении протонной терапии объемы, получающие 95% дозы, составляли около 98%, при низких объемах, получающих 105% дозы. Протонная терапия часто снижала среднюю сердечную дозу в 2 или 3 раза, то есть 1Гр при протонной терапии против 3Гр при традиционной 3D и 6 Гр при ИМРТ. Легкие были лучше защищены протонной терапией, чем фотонной. Кожная токсичность, наблюдаемая при двукратном рассеянии, улучшена при применении протонной терапии. В заключение авторы отмечают, что протонная лучевая терапия снижает среднюю сердечную дозу при облучении РМЖ, и, таким образом уменьшает позднюю сердечно-сосудистую токсичность. Скорее всего, большие клинические исследования подтверждают клиническую пользу протонной терапии³⁹.

Учитывая радиоиндуцированный риск развития вторичного рака и потенциальные нейрокогнитивные и функциональные изменения при фотонной лучевой терапии, Lesueur P. et al. (2019) провели систематический обзор существующих клинических литературных источников об использовании протонной терапии в качестве метода облучения при шейных и внутричерепных доброкачественных опухолях. По результатам обзора включено 24 исследования. Большинство исследований касалось менингиом низкой степени злокачественности ($n = 9$). Исследования, касающиеся невриномы ($n = 4$), аденомы гипофиза ($n = 5$), параганглиомы ($n = 5$) или крациофарингиомы ($n = 1$), проводились реже. Независимо от показаний, долгосрочный локальный контроль был систематически выше в 90% и эквивалентен серии с обычной лучевой терапией. Авторы пришли к выводу, что протонная терапия является безопасным методом лечения шейных

³⁷ Zhou J. et al. Comparison of the Effectiveness of Radiotherapy with Photons and Particles for Chordoma After Surgery: A Meta-Analysis. // World Neurosurg. 2018 Sep;117:46-53. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.209. Epub 2018 Jun 5. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29879512>

³⁸ Matloob SA. et al. Proton beam therapy in the management of skull base chordomas: systematic review of indications, outcomes, and implications for neurosurgeons. // Br J Neurosurg. 2016 Aug;30(4):382-7. doi: 10.1080/02688697.2016.1181154. Epub 2016 May 13. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27173123>

³⁹ Kammerer E. et al. Proton therapy for locally advanced breast cancer: A systematic review of the literature. // Cancer Treat Rev. 2018 Feb;63:19-27. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.11.006. Epub 2017 Nov 24. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29197746>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№304 от 18.09.19	17 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

и внутричерепных доброкачественных опухолей у взрослых. Необходимы рандомизированные или проспективные когорты с долгосрочной когнитивной оценкой для определения реальной роли протонной терапии в лечении названных опухолей⁴⁰.

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

В систематическом обзоре Doyen J. et al. (2016) отмечено, что клинические преимущества протонной терапии уравновешивают ее стоимость с фотонной терапией, особенно при детских опухолях⁴¹.

Систематический обзор Verma V. et al. (2016) был направлен на анализ клинических исследований по затратам и экономической эффективности протонной терапии. По результатам поиска отобраны 18 оригинальных исследований, опубликованных в 2000-2015 гг. Экономическая эффективность для рака предстательной железы – наиболее распространенного диагноза, который в настоящее время лечится с помощью ПЛТ, является субоптимальной. ПЛТ оказалась самой затрато-эффективной технологией для некоторых видов опухолей мозга у детей. Затраты на лечение РМЖ протонной терапией повышенны, но предпочтительны для тщательно отобранных пациентов с левосторонним РМЖ с высоким риском сердечной токсичности и в сравнении с брахитерапией для ускоренного облучения молочной железы заряженными частицами. При немелкоклеточном раке легкого (НМКРЛ) наибольшие преимущества с точки зрения экономической эффективности при использовании ПЛТ наблюдались для местнораспространенных, но не ранних стадий опухолей. ПЛТ обладает лучшей затрато-эффективностью при лечении пациентов с опухолями головы/шеи, имеющих высокий риск возникновения острой токсичности слизистых. Однаковая затрато-эффективность ПЛТ, энуклеации и брахитерапии установлена при лечении пациентов с увеальной меланомой. В соответствии с заключением автором, ПЛТ является экономически эффективным методом при лечении детей с опухолями мозга, а также раком пациентов с РМЖ, местнораспространенным НМКРЛ, опухолями головы/шеи. Тем не менее, ПЛТ экономически не эффективна при РПЖ и ранней стадии НМКРЛ⁴².

Schroedel FR. et al. (2017) провели систематический обзор затрат и экономической эффективности новых технологий: робот-ассистированной лапароскопической простатэктомии (РАЛП), интенсивно-модулированной лучевой терапии (ИМЛТ) и протонной лучевой терапии (ПЛТ) при лечении рака простаты. Обзор проводился в

⁴⁰ Lesueur P. et al. Proton therapy for treatment of intracranial benign tumors in adults: A systematic review. // *Cancer Treat Rev.* 2019 Jan;72:56-64. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.11.004. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30530009>

⁴¹ Doyen J. et al. Indications and results for protontherapy in cancer treatments. // *Cancer Radiother.* 2016 Oct;20(6-7):513-8. doi: 10.1016/j.canrad.2016.06.005. Epub 2016 Sep 7. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614508>

⁴² Verma V. et al. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. // *Cancer.* 2016 May 15;122(10):1483-501. doi: 10.1002/cncr.29882. Epub 2016 Feb 1. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26828647>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№304 от 18.09.19	18 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

соответствии с заявлениями и протоколами PRISMA (Предпочтительные сообщения о результатах исследований для систематических обзоров и мета-анализов) в базах данных Medline, Embase, и Web of Science (временные рамки публикаций – период с января 2001 года по июль 2016 года). Отобраны 49 статей, в которых сравнивались затраты на лечение РАЛП, ИМЛТ и ПЛТ с затратами на стандартное лечение. Результаты показали, что ПЛТ затратнее, чем ИМЛТ с точки зрения плательщиков (средняя сумма медицинского страхования составила \$32 428 против \$18 575) и социального развития (включая прямые и косвенные затраты, в среднем вышло €13 491 против €5 477) и ее затрато-эффективность остается неясной, учитывая ограничительные сравнительные данные об исходах. Авторы сделали вывод, что лечение новыми технологиями в сравнении с традиционными методами является более дорогостоящим, но точная разница в затратах остается неясной из-за низкого качества исследований⁴³.

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. Учитывая уникальность и инновационность оборудования, его ввоз в Республику Казахстан планируется без проведения государственной регистрации в соответствии с подпунктом 7) пункта 3 статьи 80 Кодекса «О здоровье народа и системе здравоохранения», согласно которому допускается ввоз на территорию РК не зарегистрированных в стране лекарственных средств и медицинских изделий на основании заключения (разрешительного документа), выданного уполномоченным органом, если они предназначены для внедрения инновационных медицинских технологий.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности и безопасности.

1. ПЛТ обладает потенциалом для достижения существенного снижения токсичности, связанной лечением, без негативного влияния на выживаемость и местный контроль при множественных злокачественных новообразованиях ЖКТ;

2. Гипофракционированная ПЛТ приводит к дополнительным клиническим улучшениям в сравнении с фотонной СЛТ, статистически значимого преимущества ПЛТ над СЛТ в выживаемости при РС НМРЛ не наблюдалось;

3. При лечении ГЦК сообщенные актуариальные показатели местного контроля варьировали от 71.4 до 95% через три года, а общие показатели выживаемости от 25 до 42.3% через пять лет. Поздние тяжелые лучевые заболевания были редкостью, и в общей сложности среди 787 пациентов было зарегистрировано 18 пациентов с поздними побочными эффектами ≥3 степени.

⁴³ Schroeck FR. et al. Cost of New Technologies in Prostate Cancer Treatment: Systematic Review of Costs and Cost Effectiveness of Robotic-assisted Laparoscopic Prostatectomy, Intensity-modulated Radiotherapy, and Proton Beam Therapy. // Eur Urol. 2017 Nov;72(5):712-735. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.028. Epub 2017 Mar 31. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28366513>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
		19 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

4. При хордоме в сравнении ПЛТ с традиционной лучевой терапией 10-летняя выживаемость составила 60% против 21%, 3-летняя выживаемость – 89% против 70%, 5-летняя выживаемость – 78% против 46%, соответственно.

5. Протонная терапия показала хорошие результаты при опухолях глаза, носа, черепа, опухолях у детей и параспинальных опухолях. Из-за некоторых дозиметрических преимуществ, протонная терапия может быть предложена для лечения других видов рака.

6. ПЛТ при рецидивирующей увеальной меланоме достигла 5-летнего сохранения зрения на 55%; при хордоме повторное облучение привело к 2-летнему местному контролю и общей выживаемости на 85% и 80%, соответственно.

Уровень доказательности А.

5.2. Выводы об экономической эффективности.

1. Клинические преимущества протонной терапии уравновешивают ее стоимость с фотонной терапией, особенно при детских опухолях;

2. ПЛТ является экономически эффективным методом при лечении детей с опухолями мозга, а также раком пациентов с РМЖ, местнораспространенным НМКРЛ, опухолями головы/шеи.

3. ПЛТ затратнее, чем ИМЛТ с точки зрения плательщиков (средняя сумма медицинского страхования составила \$32 428 против \$18 575) и социального развития (включая прямые и косвенные затраты, в среднем вышло €13 491 против €5 477) и ее затрато-эффективность остается неясной, учитывая ограничительные сравнительные данные об исходах.

Уровень доказательности В.

5.3. Преимущества и недостатки метода.

Клинические преимущества протонной лучевой терапии над фотонной терапией заключаются в снижении долгосрочной токсичности и сохранении нормальных тканей при облучении⁴⁴.

Существенных недостатков не выявлено.

Главный специалист отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

А. Жусупова

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

З. Жолдасов

Руководитель ЦРИЛСиМТ

А. Табаров

⁴⁴ Leroy R. et al. Proton Therapy in Children: A Systematic Review of Clinical Effectiveness in 15 Pediatric Cancers. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 May 1;95(1):267-78. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.025. Epub 2015 Oct 17. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084646>