



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№333 от 05.06.2020	1 из 21

Отчет оценки технологии здравоохранения

1. Название отчета	Послойная трансплантация роговицы с использованием консервированного графта
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Жолдасов Заид Каримович, начальник отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ, к.м.н.
3. Заявитель	АО «Казахский НИИ глазных болезней»
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликт интересов отсутствует
5. Заявленные показания	H 18.1 Кератопатия буллезная H 18.2 Другие отеки роговицы H 18.3 Изменения оболочек роговицы H 18.4 Дегенерации роговицы H 17.9 Рубец и помутнение роговицы неуточненные
6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	11.61- Послойная кератопластика с аутоимплантатом (147 795,63 тг-дети и 130 483,63 тг-взр) 11.63-Сквозная кератопластика с аутотрансплантатом (147 795,63 тг-дети и 130 483,63 тг-взр) 11.62 - Другие виды послойной кератопластики (345 060,98 тг) 11.64 - Другие виды сквозной кератопластики (345 060,98 тг)

Краткая информация о технологии (структурированная)

Послойная эндотелиальная кератопластика (Послойная трансплантация роговицы). Под термином «послойная эндотелиальная кератопластика» в настоящее время принято понимать совокупность хирургических методик, применяемых для лечения пациентов с патологией эндотелия роговицы и характеризующихся селективной заменой его трансплантатом задних слоев донорской роговицы. DSAEK (Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty): задняя автоматизированная послойная кератопластика. DMEK (Descemet's membrane endothelial keratoplasty): эндотелиальная кератопластика десцеметовой оболочки.

Резюме (результат экспертизы)

Послойная эндотелиальная кератопластика при сравнении со сквозной кератопластикой в целом имеет сопоставимые результаты по восстановлению показателей зрительных функций, при этом демонстрирует убедительные преимущества по показателям частоты отторжения трансплантата и его выживаемости. Однако сквозная кератопластика остается операцией выбора при заболеваниях роговицы, связанных с повреждением всех слоев роговицы. Экономическая целесообразность выбора материала для послойной кератопластики, с учетом способа и источника получения при эквивалентной клинической эффективности и безопасности зависит от количества планируемых операций. В условиях здравоохранения РК на текущий период доступным и



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№333 от 05.06.2020	2 из 21

Отчет оценки технологии здравоохранения

экономически целесообразным источником донорского материала являются готовые консервированные роговицы (графты) банка глаз.

Список аббревиатур и сокращений

АО «Казахский НИИ глазных болезней» - Акционерное общество «Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней»

DSAEK - Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty, автоматизированная послойная кератопластика десцеметовой оболочки

DMEK - Descemet's membrane endothelial keratoplasty, эндотелиальная кератопластика десцеметовой оболочки.

ЭЭД - эндотелиально-эпителиальная дистрофия

БК - буллезная кератопатия

PKP (PK) - penetrating keratoplasty, сквозная кератопластика

LK – lamellar keratoplasty, послойная кератопластика

DALK - Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, глубокая передняя пластинчатая кератопластика

WMD - weighted medium difference, средневзвешенная разница

OP – отношение рисков

ЭК - эндотелиальная кератопластика

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

UCVA - uncorrected visual acuity, неоткорректированная острота зрения

SE - spherical equivalent, сферический эквивалент

BCVA – best corrected visual acuity, лучшая коррекция остроты зрения

ECD - endothelial cell density, плотность эндотелиальных клеток

CMA - cost minimization analysis, анализ минимизации затрат

1. Цель отчета – оценка клинической эффективности, безопасности и экономической целесообразности применения послойной кератопластики с использованием консервированного графта.

2. Описание проблемы

2.1.Описание заболевания (причины, факторы риска)

Заболевания роговицы ведут к образованию стойких помутнений и, как следствие, значительному снижению зрения и инвалидности, при этом около 80% случаев роговичной слепоты обратимы. По данным КазНИИ глазных болезней в Казахстане удельный вес первичной инвалидности от болезней роговицы составляет 13,6%, а среди инвалидов I группы – 17,3%. Значительную долю в структуре заболеваний роговицы занимает эндотелиально-эпителиальная дистрофия (ЭЭД), или буллезная кератопатия (БК) – полиэтиологическое заболевание, связанное с потерей эндотелиальных клеток. Заболевание характеризуется развитием хронического отека роговицы с последующим нарушением ее трофики, образованием стойких помутнений, снижением остроты зрения, развитием изнуряющего болевого синдрома, нередко заканчиваются функциональной и анатомической гибелю глаза. В 80% случаев ЭЭД носит ятрогенный характер, связано с предшествующей хирургией со вскрытием глазного яблока и чаще всего – это хирургия



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№333 от 05.06.2020	3 из 21

Отчет оценки технологии здравоохранения

катаракты¹. Наиболее частыми причинами развития буллезной кератопатии являются механическая травма эндотелиального слоя роговицы при проведении интраокулярных хирургических вмешательств и эндотелиальная дистрофия Фукса. К хроническому отеку роговицы могут также приводить герпетический дисковидный кератит и реакция тканевой несовместимости после кератопластики. В этих случаях эндотелиальные клетки являются непосредственными мишеними воспалительного процесса. Неспецифическое воспаление, такое как послеоперационный и травматический иридоциклит, а такжеuveitis, вызванный другими причинами, может также обусловливать нарушение функции эндотелия².

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

Эндотелиальная дистрофия роговицы различной этиологии является одним из ведущих показаний к кератопластике в мире. По данным Ассоциации глазных банков США (ЕВАА) частота выполнения эндотелиальной кератопластики у пациентов с патологией эндотелия роговицы с 2005 г. возросла в несколько раз и к 2009 г. достигла 45% от всех выполненных в стране кератопластик. Из них в 7-31% случаях – по поводу вторичной ЭЭД (псевдофакичная и афакичная кератопатия), в 10-25% – по поводу первичной дистрофии Фукса в сочетании с операций факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы³.

2.3. Современная ситуация в Казахстане (в мире)

По данным НИИ глазных болезней РК в Казахстане в настоящее время в листе ожидания донорского материала зарегистрировано 1,5 тысячи пациентов, 21% из которых – больные с буллезной кератопатией. Ввиду патогенеза развития кератопатии, связанного с предшествующей хирургией, большинство пациентов, нуждающихся в трансплантации эндотелиального слоя роговицы, составляют пожилые пациенты после хирургии катаракты.

В Казахстане, современная методика факоэмульсификации катаракты на уровне международных стандартов впервые начала применяться в 1997 году в КазНИИГБ и к настоящему времени достигла практически 100%, в регионах РК внедрение ФЭК началось с 2003 года и происходит до настоящего времени. Однако, и по сей день в Казахстане существуют регионы, где данная технология не получила широкого распространения, соответственно офтальмологи продолжают использовать устаревшие травматичные технологии, поддерживая высокий уровень распространенности буллезной кератопатии как сейчас, так и в ближайшем будущем.

¹<https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BA%D0%B5%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%8F/15347>

² Труфанов С.В. и соавт. Хирургическое лечение буллезной кератопатии: современные подходы и тенденции. Офтальмология/Ophthalmology in Russia. 2018;15(3):242–247. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-242-247>

³ Малюгин, Б.Э. и соавт. Эндотелиальная кератопластика (обзор литературы). Офтальмохирургия.– 2013.– № 1.– С. 66-72.



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

<i>Отдел оценки технологий здравоохранения</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№333 от 05.06.2020</i>	<i>4 из 21</i>

Отчет оценки технологии здравоохранения

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

Современные механические микрокератомы со сменными головками позволяют отказаться от мануальной техники расслоения трансплантата, которая является технически сложной и малопредсказуемой в отношении его толщины и равномерности. Модификации послойной эндотелиальной кератопластики позволяют выполнять срез на различной глубине (50, 90, 130, 200, 300, 350, 400, 450, 500 мкм) и варьировать толщину трансплантата. Последний вводится в переднюю камеру глаза через лимбальный туннельный разрез роговицы длиной около 5 мм в сложенном виде и фиксируется методом воздушной тампонады передней камеры в ложе, сформированном путем выполнения десцеметорексиса. Методика позволяет создать ультратонкий трансплантат, толщиной в центральной зоне около 130 мкм. Специальное приспособление по типу инжектора (глайд) имеет воронковидную форму, в которую укладывается трансплантат эндотелием кверху. После этого устройство переворачивается, его кончик вводится в переднюю камеру. Трансплантат подхватывается микропинцетом, введенным через парацентез с противоположной стороны, и втягивается в переднюю камеру. Полное сохранение стромы роговицы реципиента способствует сохранению полноценной трофики и иннервации роговицы, и, следовательно, более быстрому восстановлению в послеоперационном периоде. Отсутствие вертикального сквозного рубца обеспечивает высокую механическую прочность и меньшую приверженность к травмам, а также низкие значения послеоперационного астигматизма и более высокие зрительные функции.

Техника проведения. Обработка операционного поля по стандартной методике. Отслаивание эндотелия по намеченной разметке крючком sinsky, удаление отсепарированного лоскута и введение в переднюю камеру инжектора с загруженным граffтом эндотелия, а также дальнейшее разглаживание и центрирование трансплантата, заполнение передней камеры 20% газом гексафторида серы и дальнейшая фиксация в течение 20 минут.

Показаниями к применению являются: кератопатия буллезная, другие отеки роговицы, изменения оболочек роговицы, дегенерации роговицы, рубец и помутнение роговицы.

Внедрение малоинвазивных методов послойной эндотелиальной кератопластики в модификации DSAEK / DMEK позволяют:

- сократить число осложнений, возможных при альтернативном более травматичном методе с заменой всех слоев роговицы, разгерметизацией глазного яблока по типу «открытого неба»
- улучшить функциональные исходы трансплантации роговицы
- применение консервированного граffта сократит время ожидания донорской роговицы
- снизить риск развития реакции отторжения трансплантата
- снизить количество случаев инвалидности по зрению



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№333 от 05.06.2020</i>	<i>5 из 21</i>

Отчет оценки технологии здравоохранения

- сократить период пребывания пациента в стационаре и реабилитационный период с 12 мес. после сквозной кератопластики до 3-6 мес. при послойной эндотелиальной кератопластике.

Трансплантация роговицы, которая восстанавливает зрение у пациентов с больными или поврежденными роговицами, имеет огромные экономические преимущества. Предполагается, что успешная пересадка роговицы может привести к экономии в размере 77 000 долл. США во избежание прямых медицинских расходов, связанных со слепотой, и 214 000 долл. США во избежание потери производительности в течение жизни пациента⁴.

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

История развития кератопластики уходит в прошлые века. В 1935 году Филатов В.П. создал при Украинском НИИ экспериментальной офтальмологии (Одесса) первый в мире глазной банк. Несмотря на то, что при многих патологиях сквозная кератопластика остается «золотым стандартом», в последние годы широкое распространение получила послойная кератопластика. Если в 80-е годы послойная кератопластика выполнялась в 3 раза чаще, чем сквозная, то в последнее время ситуация изменилась и количество выполненных послойных кератопластик возросло в 15 раз⁵, т.е. послойная кератопластика постепенно вытесняет сквозную кератопластику. Этот факт связан с развитием новейших технологий, а также с возможностью использовать для послойной кератопластики не только аллогенную роговицу, но и альтернативные гетеротопические биоматериалы⁶. Впервые описание методики задней послойной кератопластики появляется в литературе в 1956 г., когда C.W. Tillet осуществил пересадку эндотелия роговицы и задних слоев стромы. В 1972 году J.I. Barglaquer разработал и опубликовал методику автоматизированной эндотелиальной послойной кератопластики. Переломный момент в развитии задней послойной кератопластики связан с именем G.R. Melles, который в 1998 г. внедрил ряд нововведений в методику Tillet. Он предложил проводить операцию через лимбальный туннельный разрез длиной 9 мм. Позднее G.R. Melles опубликовал методику складывания трансплантата в дупликатуру, что позволило имплантировать его в переднюю камеру через разрез 5 мм. Техника выполнения десциметорексиса с полным сохранением стромы роговицы реципиента была предложена тем же автором в 2004 г. В 2006 г. M. Gorovoy предложил способ получения трансплантата при помощи микрокератома. Современные механические микрокератомы со сменными головками позволяют выполнять срез на различной глубине (50, 90, 130, 200, 300, 350, 400, 450, 500 мкм) и варьировать толщину трансплантата. Автор назвал данную технику DSAEK

⁴ The Lewin Group. Cost-Benefit Analysis of Corneal Transplant. Final Report. Prepared for:Eye Bank Association of America. September 9, 2013

⁵ Tan D., Mehta J. Future directions in lamellar corneal transplantation // Cornea. — 2007. — Vol. 26, №1. — P. 21-28.

⁶ Кадыров Р.З., Шангина О.Р. Трансплантационные материалы для послойной кератопластики. Практическая медицина. 2018, том 16, № 4, С. 161-163)



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№333 от 05.06.2020</i>	<i>6 из 21</i>

Отчет оценки технологии здравоохранения

(Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty). В 2008 г. M. Bursin et al. предложил оригинальную модель глайдера (Bursinglide), позволяющего проводить имплантацию через разрез 4,0 мм. В 2006 г. G.R. Melles et al. предложил метод изолированной трансплантации десцеметовой мембранны. Методика была названа DMEK (Descemet's membrane endothelial keratoplasty)⁷. В 2007 г. Cheng Y. с соавт. Впервые успешно выполнена задняя автоматизированная послойная кератопластика с применением фемтосекундного лазера (FS-DSAEK) у пациентки с буллезной кератопатией на фоне артифакции⁸.

Опыт использования в мире (какие производители).

На сайте Американской Ассоциации глазных банков размещен перечень из 104 банков⁹.

В 2012 году было выявлено 184 576 трансплантаций роговицы, выполненных в 116 странах. Они были получены из 283 530 роговиц и хранились в 742 банках глаз. Основными показаниями были дистрофия Фукса (39% всех выполненных трансплантаций роговицы), первичный отек роговицы, чаще всего поражающий пожилых людей; кератоконус (27%) - заболевание роговицы, которое медленно деформирует роговицу у молодых людей; и последствия инфекционного кератита (20%). В Соединенных Штатах с $199,10^{-6}$ трансплантациями роговицы на душу населения наблюдалась самая высокая частота трансплантаций, за ней следовали Ливан ($122,10^{-6}$) и Канада ($117,10^{-6}$), в то время как средний показатель в 116 странах, где трансплантировались, составлял $19,10^{-6}$. Роговицы были закуплены только в 82 странах. Только США и Шри-Ланка экспортировали большое количество донорских роговиц. Около 53% населения мира не имели доступа к трансплантации роговицы¹⁰.

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

В настоящее время КазНИИ глазных болезней имеется операционная, оснащенная необходимым оборудованием и инструментарием для проведения DMEK, DSAEK. В РК проведено 7 операций эндотелиальной кератопластики, все операции без осложнений.

3. Клинический обзор

3.1. Методы, стратегия поиска по клинической эффективности и безопасности

Поиск доказательств осуществлялся в международных базах данных Pubmed, Cochrane Library.

⁷ Паштаев Н.П. и соавт.. Задняя послойная кератопластика (Обзор литературы). ISSN 1810-0198. Вестник ТГУ, т.21, вып.4, 2016.

⁸ Малюгин Б.Э. и соавт. Эндотелиальная кератопластика (обзор литературы). Офтальмохирургия.– 2013.– № 1.– С. 66-72.

⁹ <https://restoresight.org/who-we-are/find-an-eye-bank/>

¹⁰ Philippe Gain, Rémy Jullienne, Zhiguo He et al. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. AMA Ophthalmol. 2016;134(2):167-173. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.4776



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№333 от 05.06.2020</i>	<i>7 из 21</i>

Отчет оценки технологии здравоохранения

Применение методологии PICO:

Целевой контингент - patients with keratopathy

Вмешательство - endothelial keratoplasty with canned donors graft, endothelial corneal transplant, canned graft lamellar keratoplasty

Компаратор - endothelial keratoplasty with autograft, lamellar autotransplant keratoplasty

Результат - clinical efficacy, safety

Поиск и отбор исследований осуществлялся с применением ограничительных фильтров с глубиной поиска – 10 лет, исследования, проведенные на людях, публикации на английском языке, систематические обзоры и мета-анализы. В результате было обнаружено 31 публикация, после ознакомления с абстрактами в описание было включено 2 систематических обзора и 1 мета-анализ, сравнивающие эффективность и безопасность сквозной и послойной кератопластики при кератопатиях, 2 систематических обзора и 1 мета-анализ при кератоконусе. Для сравнительной оценки эффективности и безопасности применения донорской роговицы, заготовленной и полученными различными способами было отобрано 6 публикаций: РКИ-1, проспективная серия случаев-2, ретроспективная серия случаев-2 и опрос удовлетворенности хирургов-1.

3.2. Результаты по клинической эффективности и безопасности.

Систематический обзор, проведенный с целью проведения количественного мета-анализа современной мировой литературы, сравнивал основные хирургические результаты сквозной кератопластики (РКР) с послойными операциями по кератопластике. В обзор вошли 22 статьи. Три исследования были рандомизированными клиническими испытаниями, а остальные 19 исследований были когортными исследованиями. Размеры выборки варьировались от N=38 до 1370 со средним размером выборки N=271. Средняя оценка качества исследований была на высоком уровне. Для РКР по сравнению с передними послойными процедурами (LK) объединенное отношение шансов для отторжения составило 3,56 (95% ДИ: 1,76–7,20). Полное отсутствия эффекта и объединенное отношение шансов неудачных РКР против LK было 2,85 (95% ДИ: 0,84–9,66). Для задних послойных процедур, отношение шансов для отторжения при РКР по сравнению с LK было 1,52 (95% ДИ: 1,00–2,32). Суммарное отношение шансов для полной неудачи РКР по сравнению с задними послойными процедурами составило 2,09 (95% ДИ: 0,57–7,59). Таким образом, результаты показали, что как для передних, так и для задних послойных кератопластик отношения шансов, сравнивающие отторжение цельных трансплантатов роговиц к послойным процедурам (как передним, так и задним по отдельности), были значительно выше в группе РКР. Что касается полной неудачи, группа РКР также имела более высокий риск отсутствия эффекта, чем группы с послойной операцией, но это не было статистически значимым ни в одном случае (переднем или заднем). Авторы предполагают, что причинами более высоких показателей отторжения при РКР по сравнению с послойными трансплантатами могут служить отсутствие донорских эндотелиальных клеток (передние пластинчатые трансплантаты), а также



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№333 от 05.06.2020</i>	<i>8 из 21</i>

Отчет оценки технологии здравоохранения

пересадка меньшего количества тканей (передние и задние пластинчатые трансплантаты) и меньшая травматичность, следовательно, меньший объем воспаленной ткани¹¹.

В мета-анализе 2016 года, сравнивалась эффективность и безопасность глубокой передней пластинчатой кератопластики (DALK) по сравнению с сквозной кератопластикой (PK) для пациентов с патологией стромы роговицы без эндотелиальных аномалий. Анализ включал, пять рандомизированных контролируемых исследований, в том числе 409 глаз (217 глаз в группе DALK и 192 глаза в группе PK). В плане полученных результатов, относительно эффективности результаты показали, что послеоперационный логарифм минимального угла разрешения был значительно лучше при PK, чем для DALK (средневзвешенная разница (WMD)=0,04, доверительный интервал 95% (ДИ), 0,01-0,07, P=0,005 и WMD = 0,12, 95% ДИ 0,05-0,18, P=0,0007 соответственно), при этом, доля пациентов, у которых послеоперационная острота зрения была лучше скорректирована ≥ 20/40 статистически не различалась (отношение риска (OP)=0,97, 95% ДИ, 0,89-1,07, P=0,57). Не было никаких существенных различий в показателях рефракционной ошибки ни по сферическому эквиваленту, ни по астигматизму (P=0,11 и P=0,25, соответственно). Процент потери эндотелиальных клеток в группе PK был значительно выше по сравнению с группой DALK (средневзвешенная разница =(-8,75, 95% ДИ, от -15,25 до -2,25, p=0,008). Группа DALK ассоциировалась со значительно более низкой частотой отторжения трансплантата и отторжения эндотелия, чем группа PK (OP=0,48, 95% ДИ, 0,28-0,82, P=0,007 и OP=0,07, 95% ДИ, 0,01-0,35, P=0,001, соответственно). Полученные результаты показали, что DALK в сравнении с PK по показателям восстановления функций зрительного анализатора является сопоставимой, за исключением функции минимального угла разрешения. По показателям отторжения эндотелия и трансплантата превосходит PK, соответственно является более безопасной при патологии стромы роговицы без эндотелиальных нарушений¹².

Одним из важных вопросов, является принятие решения по тактике в отношении пациентов, после неудачной сквозной кератопластики. Сравнивали выживаемость трансплантата, частоту отторжения трансплантата и результаты остроты зрения после эндотелиальной кератопластики (ЭК) с результатами повторной сквозной кератопластики (PK) после неудачной PK. Проведен обзор рандомизированных клинических исследований (PKI) и сравнительных когортных исследований. Четыре сравнительных когортных исследования (n=649 глаз), сравнивающих результаты ЭК с повторным PK после неудачного PK, были включены в этот обзор. Эти исследования были признаны высококачественными, с оценкой NOS от 6 до 9. Группа ЭК показала значительно более низкий риск отторжения трансплантата, чем группа повторных PK [0,43 (95% ДИ: 0,23-0,80, P=0,007)]. Кроме того, не наблюдалось значительных различий в сравнении выживаемости трансплантата и остроты зрения (значения P варьировались от 0,81 до

¹¹ Akanda, Z. Z., Naeem, A., Russell, E., Belrose, J., Si, F. F., & Hodge, W. G. (2015). Graft Rejection Rate and Graft Failure Rate of Penetrating Keratoplasty (PKP) vs Lamellar Procedures: A Systematic Review. PLOS ONE, 10(3), e0119934. doi:10.1371/journal.pone.0119934

¹² Chen G, Tzekov R, Li W, Jiang F, Mao S, Tong Y. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Cornea. 2016 Feb;35(2):169-74. doi: 10.1097/ICO.0000000000000691.



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№333 от 05.06.2020	9 из 21

Отчет оценки технологии здравоохранения

0,97). Таким образом, эндотелиальная кератопластика демонстрирует преимущества перед повторной РК, на фоне предшествующей неудачной РК и позволяет снизить риск отторжения трансплантата, однако, не имеет существенных преимуществ в выживаемости трансплантата или остроте зрения¹³.

Согласно действующего клинического протокола 2016 года - Кератоконус (Н18.6), одним из методов лечения кератоконуса, является трансплантация роговицы (сквозная кератопластика). Однако в исследованиях описываются сравнительные данные по применению сквозной кератопластике и послойной. Снижение частоты отторжения трансплантата после глубокой передней пластинчатой кератопластики (DALK) привлекло внимание многих хирургов к этой методике при кератоконусе. Систематический обзор, сравнивающий проникающую кератопластику и глубокую переднюю пластинчатую кератопластику для лечения кератоконуса включал 18 исследований (в том числе 2 РКИ), сравнивал DALK (965 глаз) и РК (2402 глаза) при кератоконусе. В РКИ были получены убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что логарифм минимального угла (LogMAR) лучшей коррекции остроты зрения (BCVA) был выше в период после 6 месяцев и больше LogMAR неоткорректированной остроты зрения (UCVA) при РК; снижение рефракционного астигматизма и отторжения с DALK и отсутствие различий в сферическом эквиваленте (SE) и кератометрическом астигматизме. Более того, имелись слабые данные, свидетельствующие о лучшем значении BCVA \geq 0 LogMAR после РК, и не было различий в плотности эндотелиальных клеток между этими двумя методами. Таким образом, обзор свидетельствует о том, что на момент сбора данных, нет однозначных результатов, так как наблюдается снижение отторжения и рефракционного астигматизма при DALK, но при этом, лучшие визуальные результаты с РК¹⁴. Показатели 1-, 3- и 5-летние показатели выживаемости трансплантата при DALK составили 100% (99,9-100%, P <0,001), 92,9% (89,8-95,9%, P <0,001) и 90,4% (86,0- 0,948%, P <0,001) соответственно¹⁵.

Оценка эффективности и безопасности глубокой передней пластинчатой кератопластики по сравнению с проникающей кератопластикой при кератоконусе описана в мет-анализе 2015 года, включавшем 16 клинических испытаний с участием 6625 глаз, в том числе 1185 глаз в группе DALK и 5440 глаз в группе сквозной кератопластики (PKP). Послеоперационный показатель лучшей коррекции остроты зрения (BCVA) в группе PKP был значительно лучше, чем в группе DALK (OR=0,48; 95% ДИ; p <0,001). В группе DALK было меньше случаев отторжения трансплантата, чем в группе PKP (OR=0,28; 95% ДИ; p<0,001). Тем не менее, частота неудачных трансплантаций была одинаковой между группами DALK и PKP (OR = 1,05; 95% CI от 0,81 до 1,36; p = 0,73). Не было значимых

¹³ Wang F, Zhang T, Kang YW, He JL, Li SM, Li SW. Endothelial keratoplasty versus repeat penetrating keratoplasty after failed penetrating keratoplasty: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017 Jul 3;12(7):e0180468. eCollection 2017.
doi: 10.1371/journal.pone.0180468.

¹⁴ Henein C, Nanavaty MA. Systematic review comparing penetrating keratoplasty and deep anterior lamellar keratoplasty for management of keratoconus. Cont Lens Anterior Eye. 2017 Feb;40(1):3-14. doi: 10.1016/j.clae.2016.10.001. Epub 2016 Oct 29.

¹⁵ Guan M, Zhao W, Zhang Y, Geng Y, Chen Z, Feng L, Li D, Yuan L. Graft survival rate of deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Jul;97(28):e11404. doi:10.1097/MD.00000000000011404.



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№333 от 05.06.2020	10 из 21

Отчет оценки технологии здравоохранения

различий во вторичных исходах сферического эквивалента (SE) ($p=0,70$), астигматизме ($p=0,14$) и центральной толщины роговицы (CCT) ($p=0,58$) между группами DALK и PKP. Количество эндотелиальных клеток (ECC) в группе DALK было значительно выше, чем в группе PKP ($p<0,001$). Были проанализированы послеоперационные осложнения, высокое внутриглазное давление (высокое ВГД) и катаракта, в группе DALK было меньше случаев осложнений, чем в группе PKP (высокое ВГД, OR 0,22, 95% ДИ 0,11-0,44, $P<0,001$) (катаракта, OR 0,22; 95% ДИ 0,08-0,61, $P=0,004$). Не было зарегистрировано случаев кровоизлияния и эндофталмита. Таким образом, DALK не показал лучшие результаты по восстановлению зрительных функций по сравнению с PKP, однако был лучше по показателям безопасности¹⁶.

Henein C и Nanavaty MA (2017) в систематическом обзоре использовали данные 18 исследований (включая 2 PKI) и сравнивали DALK (965 глаз) и PK (2402 глаза) при кератоконусе. В PKI были получены убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что LogMAR BCVA лучше в возрасте ≥ 6 месяцев и лучше LogMAR UCVA при PK; при DALK наблюдалось уменьшение рефракционного астигматизма и отторжения и отсутствовали различия в SE и кератометрическом астигматизме. Более того, имелись слабые данные, свидетельствующие о лучшем значении $BCVA \geq 0$ LogMAR после PK, и не было различий в показателе плотности эндотелиальных клеток между этими двумя методами. Авторы пришли к заключению, что несмотря на популярность DALK среди хирургов при кератоконусе, очень мало высококачественных PKI. Существующие ограниченные данные подтверждают снижение отторжения и рефракционного астигматизма при DALK, но лучшие результаты зрительных функций при PK¹⁷.

Таким образом, при кератоконусе не существует убедительных доказательств клинических преимуществ по восстановлению зрительных функций глубокой передней пластиначатой кератопластики перед сквозной, единственными доказанными преимуществами были более низкая частота осложнений и выживаемости трансплантата, что в целом не позволяет рекомендовать послойную кератопластику при кератоконусе.

Отсутствие сравнительных исследований, по применению послойной кератопластики с использованием донорской роговицы и аутотрансплантации, связанной с тем, что использование роговицы парного органа применяется в исключительных случаях, при условии целостности роговицы парного слепого глаза (с атрофией зрительного нерва, необратимыми изменениями сетчатки и т.д.) продиктовало необходимость сравнения клинических исходов послойной кератопластики с применением готовой донорской роговицы, консервированных специалистами банка глаз, открытых в разных странах мира с операциями с применением донорских роговиц, приготовленных самими хирургами.

¹⁶ Liu H, Chen Y, Wang P, Li B, Wang W, Su Y, Sheng M. Efficacy and safety of deep anterior lamellar keratoplasty vs. penetrating keratoplasty for keratoconus: a meta-analysis. PLoS One. 2015 Jan 29;10(1):e0113332. doi: 10.1371/journal.pone.0113332. eCollection 2015.

¹⁷ Henein C, Nanavaty MA. Systematic review comparing penetrating keratoplasty and deep anterior lamellar keratoplasty for management of keratoconus. Cont Lens Anterior Eye. 2017 Feb;40(1):3-14. doi: 10.1016/j.clae.2016.10.001. Epub 2016 Oct 29.



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№333 от 05.06.2020</i>	<i>11 из 21</i>

Отчет оценки технологии здравоохранения

Chen ES, at all. (2008) в проспективной, не сравнительной, интервенционной серии случаев исследовали 100 донорских роговиц 100 реципиентам с целью оценки влияния донорских характеристик на результаты клинической эффективности DSAEK. Средний возраст доноров составлял $57,6 \pm 10,8$ года, среднее время от смерти до консервирования составляло $9,8 \pm 3,2$ часа, среднее время от смерти до имплантации составляло $94,5 \pm 33,5$ часа, а среднее время от разреза до имплантации составляло $26,0 \pm -17,4$ часа. Средняя толщина остаточного стромального слоя составила 169 ± 36 мкм. Средняя плотность эндотелиальных клеток (ECD) после резки составила $2709 +/- 292$ клеток / мм (2) ($n = 100$). В подгруппе доноров, у которых были доступны плотности эндотелиальных клеток до и после резекции ($n = 80$), среднее значение ECD до вырезания составляло 2743 ± 253 клеток / мм (2), а среднее значение ECD после вырезания составляло $2644 \pm 1. -257$ кл / мм (2). Эта средняя потеря клеток 3,7% была статистически значимой ($P <0,001$). Во всей серии из 100 глаз был только 1 вывих. Первичных сбоев трансплантата не было. Это свидетельствовало о том, что использование предварительно обработанной ткани в DSAEK имело низкую частоту ранних послеоперационных осложнений, таких как вывих трансплантата (1%) и первичная недостаточность трансплантата (0%). Широкий диапазон характеристик донора, таких как возраст донора, время смерти до трансплантации, время до трансплантации и толщина линзы донора, приводили к превосходной адгезии ткани и прозрачности трансплантатов¹⁸.

Nakagawa H at all. (2014) провели ретроспективный анализ серии сравнительных случаев операций 134 глаз 128 пациентов, перенесших DSAEK с применением нарезанного роговичного графта, поставляемыми банком роговицы. Основными критериями оценки были оценка потеря плотности эндотелиальных клеток (ECD), связанных с международной доставкой, послеоперационной ECD, восстановление визуальных функций и осложнений. В результате, средняя потеря ECD в 40 донорских роговицах при международной доставке составила 2,3%. Через 6, 12, 24 и 36 месяцев после операции средняя ECD донорских роговиц, транспортированных на международном уровне, составила 2038, 1933, 1670 и 1431 клеток/мм (2), соответственно. Средняя потеря ECD через 6, 12, 24, 36 месяцев после DSAEK составила 30%, 34%, 44% и 51% соответственно. Дооперационный логарифм минимального угла разрешения (logMAR) наилучшей остроты зрения с поправкой на зрение составил $1,40 \pm 0,55$, а через 12 месяцев после DSAEK - $0,22 \pm 0,19$. Осложнения включали вывих трансплантата в 12 глазах (8,9%) и отторжение трансплантата в 3 глазах (2,2%). Таким образом, было показано, что результаты DSAEK с применением транспортированной донорской роговицы были приемлемыми и что дополнительная потеря эндотелиальных клеток, связанная с транспортировкой, была минимальной и не влияла на клинические результаты¹⁹.

¹⁸ Chen ES; Terry MA; Shamie N; Hoar KL; Friend DJ. Precut tissue in Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty donor characteristics and early postoperative complications. Ophthalmology, ISSN: 1549-4713, 2008 Mar; Vol. 115 (3), pp. 497-502;

¹⁹ Nakagawa H, Inatomi T, Hieda O, Sotozono C, Yokoi N, Iliakis B, Miller TD, Ulrickson C, Kinoshita S. Clinical outcomes in descemet stripping automated endothelial keratoplasty with internationally shipped precut donor corneas. Am J Ophthalmol. 2014 Jan;157(1):50-55.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.09.016. Epub 2013 Nov 7.



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

<i>Отдел оценки технологий здравоохранения</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№333 от 05.06.2020</i>	<i>12 из 21</i>

Отчет оценки технологии здравоохранения

Рандомизированное проспективное, двойное слепое клиническое исследование сравнивало результаты операции DSAEK с использованием трансплантата роговичной оболочки глаза, предоставленной глазным банком с трансплантатом, нарезанным хирургом. Было собрано двадцать пар донорских роговиц. Одна роговица из каждой пары была рандомизирована, чтобы быть предварительно вырезанной в глазном банке для использования на следующий день. Хирург нарезал роговицу во время операции, используя сопоставимый микрекератом и протокол. Роговицы были случайным образом распределены на 40 субъектов, имеющих DSAEK в одном центре. Средний возраст субъектов составлял 71 ± 12 лет, и у 90% была дистрофия Фукса. Средняя потеря эндотелиальных клеток составила 32% через шесть месяцев и 34% за один год; эти две группы не отличались статистически значимым количеством в любой момент времени ($P = 0.10$ и $P = 0.79$, соответственно). Каждая группа испытала два ранних вывиха (10%), и трансплантаты были успешно перенесены со вторым воздушным пузырем. Через шесть месяцев у 28 из 35 пациентов (80%) было лучше скорректированное зрение 20/40 или лучше, за исключением пяти пациентов (12%) с ранее существовавшими проблемами сетчатки ($P=0.48$). В обеих группах наблюдался умеренный гиперметропический сдвиг ($P=0.82$), и ни в одной из них не было статистически значимого увеличения среднего показателя преломления ($P=0.63$). Эти результаты показали, что роговица, предоставленная банком глаза, обеспечивала сходную потерю эндотелиальных клеток, визуальные и рефракционные результаты и частоту отслойки по сравнению с тканью, вскрытой хирургом²⁰.

В дальнейшем, была проведена оценка влияния донорского материала, полученного разными способами с различными временными характеристиками на клинические результаты в проспективном, не сравнительном, интервенционном исследовании серии случаев, которое оценивало трансплантацию 100 донорских роговиц 100 пациентам при операции DSAEK. Характеристики доноров и результаты визуальной, рефракционной, топографической и зеркальной микроскопии были проанализированы через 6 и 12 месяцев. Был проведен корреляционный анализ, сравнивающий характеристики донорского материала с клиническими исходами. Послеоперационные остроты зрения с лучшей зрительной коррекцией (BSCVA), рефракционный астигматизм, топографическая кератометрия (K) и плотность эндотелиальных клеток (ECD) измерялись проспективно, а затем сравнивались с предоперационными значениями. Улучшение остроты зрения от предоперационного до послеоперационного в глазах без сопутствующей патологии не коррелировало с какой-либо характеристикой донорского материала. Большая потеря эндотелиальных клеток коррелировала с более высокими предоперационными уровнями ECD ($P < 0,001$) и с тенденцией к более длительной резекции до хирургического вмешательства через 6 месяцев ($P = 0,049$) и 12 месяцев ($P = 0,051$). Это свидетельствовало о том, что предварительно нарезанная донорская ткань роговицы предоставленная Eye Banks для использования в хирургии DSAEK обеспечивает

²⁰ Marianne O Price 1, Kashif M Baig, Jacob W Brubaker, Francis W Price Jr. Randomized, Prospective Comparison of Precut vs Surgeon-Dissected Grafts for Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Am J Ophthalmol. 2008 Jul;146(1):36-41. doi: 10.1016/j.ajo.2008.02.024.



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№333 от 05.06.2020</i>	<i>13 из 21</i>

Отчет оценки технологии здравоохранения

улучшение зрения без значительного изменения астигматизма. Потеря донорских эндотелиальных клеток от 6 до 12 месяцев стабильна и сравнима с сообщениями, касающихся тканей, которые были вырезаны во время операции²¹.

Ragunathan S и соавт. (2014) провели сравнение результатов операции DSAEK с применением донорского трансплантанта, нарезанного хирургом с готовым граffтом, нарезанным лаборантами из Датского банка глаз. Определяли плотность эндотелиальных клеток (ECD) и лучшую остроту зрения (BCVA). Через 1 год после операции снижение плотности эндотелиальных клеток (ECD) была одинаковой в обеих группах, в среднем $25,9 \pm 14\%$ в группе с трансплантантом нарезанным хирургом и $22,9 \pm 17\%$ в группе с использованием граffта, приготовленным банком ($p=0,33$). Средняя толщина центрального трансплантата составляла 172 ± 6 мкм в трансплантатах, вырезанных хирургом, и 182 ± 6 мкм в предварительно вырезанных трансплантатах ($p = 0,30$). BCVA была похожа на роговицу с разрезом хирурга; составляющий $0,25 \pm 0,02$ logMAR и $0,24 \pm 0,02$ logMAR соответственно ($p=0,59$). Индекс асимметрии трансплантата составил $1,48 \pm 0,02$ для хирургического разреза и $1,44 \pm 0,02$ для предварительно вырезанных трансплантатов. Не было никаких существенных различий в частоте осложнений в обеих группах. Корреляции между BCVA и центральной толщиной трансплантата или индексом трансплантата в обеих группах не наблюдалось. Консервированные, нарезанные донорские роговицы сравнимы с нарезанными хирургом трансплантатами по ECD, толщине и асимметрии трансплантата и частоте послеоперационных осложнений²².

Опрос хирургов с целью оценки степени удовлетворенности тканью роговицы 1-го банка глаз для автоматической эндотелиальной кератопластики (DSAEK) включал 53 хирурга по всей территории США, провели опрос среди 19 респондентов для 197 случаев DSAEK с использованием подготовленной ткани аллотрансплантата роговицы из банка глаз Айовы Лайонс. Ткань была признана приемлемой в 98% зарегистрированных случаев DSAEK. О трудностях с прецизионной тканью (например, отсутствие прилипания передней крышки к задней пластинке, трудности децентровки, подрыв переднего края) сообщалось примерно в 10% случаев. В 23% случаев при смещении трансплантанта была проведена процедура перебазирования. Донорская линза прилипала, что приводило к дегидратации роговицы, в 86% случаев. Хирурги объявили успешную процедуру в 92% случаев. Из 14 неудачных случаев качество донорской ткани было основной причиной только в 1 случае. Это свидетельствовало о том, что использование предварительно обработанной ткани для DSAEK не связано с повышенным риском осложнений, связанных с подготовкой ткани²³.

²¹ Terry MA; Shamie N; Chen ES; Phillips PM; Hoar KL; Friend DJ. Precut tissue for Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty: vision, astigmatism, and endothelial survival, Ophthalmology, ISSN: 1549-4713, 2009 Feb; Vol. 116 (2), pp. 248-56;

²² Ragunathan S, Ivarsen A, Nielsen K, Hjortdal J. Comparison of organ cultured precut corneas versus surgeon-cut corneas for Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. Cell Tissue Bank. 2014 Dec;15(4):573-8. doi: 10.1007/s10561-014-9429-x. Epub 2014 Feb 14.

²³ Kitzmann AS; Goins KM; Reed C; Padnick-Silver L; Macsai MS; Sutphin JE. Eye bank survey of surgeons using precut donor tissue for descemet stripping automated endothelial keratoplasty., Cornea. ISSN: 1536-4798, 2008 Jul; Vol. 27 (6), pp. 634-9;



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№333 от 05.06.2020	14 из 21

Отчет оценки технологии здравоохранения

4. Экономический обзор

4.1. Методы, стратегия поиска по экономической эффективности

Поиск данных по оценке экономической эффективности осуществлялся в международной базе данных Pubmed с применение ключевых слов: lamellar keratoplasty, endothelial keratoplasty, Precut Tissue for Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty, cost effectiveness . Было обнаружено 24 публикации, из которых в описание было включено 6 источников.

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

Глубокая передняя пластинчатая кератопластика для лечения кератоконуса ассоциируется с более низким уровнем послеоперационных осложнений по сравнению с сквозной кератопластикой, при этом, эта технология является более дорогой процедурой. В связи с чем, было проведено исследование, направленное на определение экономической эффективности глубокой передней пластинчатой кератопластики (DALK) по сравнению с проникающей кератопластикой (PK) для лечения кератоконуса. Это был дополнительный анализ затрат и полезности в группе пациентов с тяжелым кератоконусом, который проводился с использованием данных о стоимости и результатах за 1 год, полученных от 148 пациентов с кератоконусом, представляющих 102 случая PK и 46 DALK за период с января 1991 года по январь 2009 года в Сингапурском национальном глазном центре. В течение анализируемого периода PK была процедурой с более низкими затратами и имела прирост стоимости и полезности 3750 долларов за год жизни с поправкой на качество по сравнению с отсутствием хирургического лечения. По сравнению с PK DALK имеет дополнительный прирост с учетом качества жизни в 0,8 года и дополнительные расходы в размере 2420 долларов США, при этом коэффициент затрат и полезности увеличивается на 3025 долларов США в год с учетом качества²⁴.

Трехлетние данные по операциям DSEK и PK составили 7476 и 7236 долларов соответственно. Откорректированное с помощью регрессии улучшение остроты зрения для PK по сравнению с отсутствием вмешательства составило -0,613 логарифма единиц минимального угла разрешения (logMAR) ($P<0,001$), а для DSEK относительно PK оно составило -0,199 единиц logMAR ($P=0,045$). Маржинальный прирост полезности с поправкой на регрессию для PK по сравнению с отсутствием вмешательства составил 0,128 QALY ($P<0,001$), а для DSEK относительно PK -0,046 QALY ($P=0,031$). Это привело к тому, что ICER составили 56 409 долларов США за QALY для PK по сравнению с отсутствием вмешательства и 5209 долларов США за QALY для более дорогих DSEK по сравнению с PK. Таким образом, чтобы максимизировать социальные выгоды для здоровья при фиксированных ресурсах, DSEK должна быть предпочтительной стратегией,

²⁴ Koo TS, Finkelstein E, Tan D, Mehta JS. Incremental cost-utility analysis of deep anterior lamellar keratoplasty compared with penetrating keratoplasty for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol. 2011 Jul;152(1):40-47.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2011.01.017. Epub 2011 May 12.



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№333 от 05.06.2020	15 из 21

Отчет оценки технологии здравоохранения

чтобы добиться большего прироста QALY, предоставляя DSEK как можно большему количеству пациентов, вместо предоставления PK²⁵.

Анализ экономической эффективности выполненный с точки зрения стороннего плательщика с 5-летним периодом времени оценивал вероятности исходов и осложнений DSAEK и PK в США. Модель учитывала затраты и коммунальные услуги, рассматривались расходы на подготовку донорской ткани, хирургическое вмешательство, последующее наблюдение, послеоперационные осложнения и процедуры. Анализ базового варианта показал, что DSAEK дешевле в сравнении с PK (9362 долл. США против 10 239 долл. США), с большей полезностью (3,15 против 2,47 лет с поправкой на качество). Анализ чувствительности показал, что даже при частоте отказов трансплантата для DSAEK, приближающейся к показателям для PK, DSAEK все равно уменьшит затраты. Изменение частоты дислокаций в нашей модели показало, что даже при скоростях дислокации, приближающихся к 50%, DSAEK остается менее дорогостоящим. Кроме того, если процент отклонения DSAEK достигнет 28%, DSAEK останется доминирующей процедурой по сравнению с PK. Таким образом, DSAEK по сравнению с PK имеет более благоприятные исходы стоимости и полезности, однако более длительное отслеживание результатов DSAEK обеспечит более точную информацию относительно долгосрочной экономической эффективности процедуры²⁶. В Нидерландах, средние суммарные начальные затраты на одного пациента составили 7607 евро (10 498 долларов США) для DALK и 6552 евро (9042 долларов США) для PK. Коэффициент прироста эффективности затрат составлял 9977 евро (13 768 долл. США) на каждого клинически улучшенного пациента, основанного на вопроснике по зрительному функционированию и 6900 евро (9522 долл. США) на пациента с потерей 20% клеток максимально. У пациентов с послойной кератопластикой коэффициент дополнительной эффективности затрат составлял 5250 евро (7245 долларов США) на пациента. Таким образом, DALK является более дорогостоящим и более эффективным по сравнению с PK. Результаты, основанные на опроснике, были в пользу DALK, а потеря эндотелиальных клеток у пациентов с DALK оставалась стабильной через 6 месяцев, тогда как потеря клеток у пациентов с PK продолжалась. Кроме того, процедуры DALK, выполняемые без перфорации десцеметовой мембраны, были более эффективными. Однако, авторы подчеркивают, что поскольку неизвестно, сколько общество готово заплатить за дополнительного улучшенного пациента, экономическая эффективность DALK в течение ограниченного периода наблюдения в 12 месяцев неясна. Экономическая эффективность DALK может

²⁵ Bose S, Ang M, Mehta JS, Tan DT, Finkelstein E. Cost-effectiveness of Descemet's stripping endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty. Ophthalmology. 2013 Mar;120(3):464-470. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.08.024. Epub 2012 Nov 20.

²⁶ Prabhu SS, Kaakeh R, Sugar A, Smith DG, Shtein RM. Comparative cost-effectiveness analysis of descemet stripping automated endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty in the United States. Am J Ophthalmol. 2013 Jan;155(1):45-53.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.06.014. Epub 2012 Sep 8



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№333 от 05.06.2020	16 из 21

Отчет оценки технологии здравоохранения

улучшиться с течением времени из-за меньшего количества отторжений трансплантата^{27 28}.

Сравнение затрат, связанных с тремя способами подготовки донорской роговицы: когда, хирург срезает роговицу в день операции, роговица предварительно обрезается в удаленном учреждении квалифицированным специалистом, или предварительно вырезанная роговица приобретается в глазном банке оценивалось в период с 2009 по 2013 год. Использование готовой донорской роговицы сокращало продолжительность хирургического вмешательства каждой трансплантации на 13,1 минуты (Стандартная ошибка(SE) 3,5 минуты). Предварительно разрезанная ткань экономит время, рабочую нагрузку и затраты для хирургов и медицинского центра. Более короткое хирургическое время также приносит пользу пациенту с меньшей хирургической продолжительностью и, следовательно, более коротким сроком анестезии. Более короткое хирургическое время экономит затраты для центра и хирурга, и экономия времени потенциально может быть направлена на другие источники производительности для центра. Например, хирург, который выполняет 4 предварительных пересадки, экономит 52 минуты, и это дополнительное время может быть использовано для выполнения 5-й пересадки или других операций. Расходы на DSAEK были самыми высокими для подхода, предусматривающего вырезание и подготовку роговицы хирургом (13 965 долл. США за процедуру), за которым следовало приобретение предварительно вырезанной и подготовленной роговицы другим специалистом (12 659 долл. США), а затем установка предварительно нарезанной роговицы, приобретенной в банке (12 421 долл. США). Более высокие процедурные затраты при подходе к хирургии были в значительной степени обусловлены более длительной процедурой (хирургия = 72,54 минуты, предварительная обработка = 59,45 минуты, P<0,001) и более высокой платой хирургу. Не было никаких доказательств различий в клинических исходах между трансплантатами, которые были предварительно нарезаны или вырезаны хирургом. Пороговый анализ показал, что, если число случаев было ниже 31 в год, стратегия, которая привела к наименьшей стоимости, заключалась в приобретении предварительно вырезанной роговицы из банка глаз. Если бы было более 290 случаев в год, самым дешевым вариантом была бы установка аппарата для предварительной резки. Авторы пришли к заключению, что центрам, которые проводят большое количество трансплантаций роговицы (более 290 случаев), более эффективно создать собственное учреждение для проведения нарезки²⁹.

Ввиду того, что показания к операциям сквозной и послойной эндотелиальной кератопластики и отбор пациентов для этих двух вмешательств имеют принципиальные

²⁷ Biggelaar FJ, Cheng YY, Nuijts RM, Schouten JS, Wijdh RJ, Pels E, Cleynenbreugel H, Eggink CA, Zaal MJ, Rijneveld WJ, Dirksen CD. Economic evaluation of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty in The Netherlands. Am J Ophthalmol. 2011 Mar;151(3):449-59.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.012. Epub 2011 Jan 13.

²⁸ Biggelaar FJ, Cheng YY, Nuijts RM, Schouten JS, Wijdh RJ, Pels E, Cleynenbreugel H, Eggink CA, Rijneveld WJ, Dirksen CD. Economic evaluation of endothelial keratoplasty techniques and penetrating keratoplasty in the Netherlands. Am J Ophthalmol. 2012 Aug;154(2):272-281.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2012.02.023. Epub 2012 Apr 27.

²⁹ Yong KL, Nguyen HV, Cajicom-Uy HY, Foo V, Tan D, Finkelstein EA, Mehta JS. Cost Minimization Analysis of Precut Cornea Grafts in Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Medicine (Baltimore). 2016 Feb;95(8):e2887. doi: 10.1097/MD.0000000000002887.



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№333 от 05.06.2020</i>	<i>17 из 21</i>

Отчет оценки технологии здравоохранения

различия, сравнение экономической эффективности в условиях здравоохранения Республики Казахстан не имеет необходимости.

Оценка клинической эффективности и безопасности операции послойной эндотелиальной кератопластики, в зависимости от способа поставки донорской роговицы:

- готовой, нарезанной роговицы, поставляемой банком глаз;
- нарезанной специалистом отдельной лаборатории;
- забор и нарезка роговицы осуществляется самим хирургом,

показала сопоставимые результаты, в связи с чем, для оценки экономической эффективности была проведена сравнительная оценка затрат операций с использованием различных источников получения донорского материала.

Заявленная стоимость вмешательства составляет 1 244 371 тенге, из них стоимость граffта (DMEK, DSAEK) составляет 695430 тенге.

Изготовление имплантата для кератопластики и склеропластики из oculis (1 глаз) - 8169,89 тенге

	Заявленная стоимость вмешательства	Стоимость граffта	Тариф послойной кератопластики	Тариф на изготовление имплантата из oculis (1 глаз)	КЗГ	Общие затраты
Расходы на 1 пациента	1 244 371	695 430	345 060	8 170	105 977	459 207
Расходы в год (50 пациентов)	62 218 550	34 771 500	17 253 000	408 494	5 298 867	22 960 362
CMA (на 1 пациента)	+785 164					
CMA в год	+39 258 189					

Таким образом, для лечения 1 пациента с кератопатией с применением нарезанной роговицы банка глаз потребуются дополнительные затраты 785 164 тенге при сравнении с действующими тарифами на изготовление имплантата, вмешательства и основной нозологии.

Учитывая, что пособие по инвалидности II группы в РК составляет 45438 тг., соответственно расходы на содержание одного инвалида по зрению в течение года составляет 545 256 тенге и согласно данным МЗ РК на период 2016 года количество инвалидов по зрению было 56000 и ежегодно в Казахстане регистрируется около 2000 случаев впервые выявленной инвалидности по зрению, то дополнительные затраты на применение граffта будут оправдаными.



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№333 от 05.06.2020	18 из 21

Отчет оценки технологии здравоохранения

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

На сегодняшний день только в США функционирует более 70 глазных банков, объединенных в Единую ассоциацию и обеспечивающих материалом для кератопластики территорию Америки, а также стран Европы и Азии, что позволяет зарубежным офтальмологам активно развивать не только традиционную хирургию роговицы, но и разрабатывать и внедрять инновационные технологии селективной кератопластики. В Российской Федерации процесс заготовки и поставки донорского материала связан с большими трудностями, обусловленными как несовершенным законодательством, так и крайне ограниченным числом разрозненных глазных банков, которые обслуживают только те лечебные учреждения, на базе которых они были созданы. В России, единственным общедоступным является глазной банк «Айлаб», благодаря которому с 2014 года, после длительного перерыва, возобновили операции по пересадке роговицы, что позволило решить важнейшие медико-социальные проблемы большой группы пациентов с тяжелыми заболеваниями роговицы³⁰.

В Республике Казахстан Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 сентября 2006 года № 415 «Об утверждении правил изъятия, консервации, проведения трансплантации тканей и (или) органов (части органов) от человека к человеку, от трупа к человеку и от животного к человеку», утратил силу приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2009 года № 623. Вопросы донорства и трансплантологии регламентируются Кодексом Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения», Раздел 7. Донорство и трансплантация. Однако, практически, обеспечение нуждающихся пациентов донорским материалом в Республике Казахстан, крайне ограничено.

Согласно данным КазНИИ глазных болезней в РК существует высокая потребность в операции по трансплантации роговицы, в Казахстане в настоящее время в листе ожидания донорского материала находится почти 1,5 пациентов, 21% из которых – больные с буллезной кератопатией, ежегодно в РК выполняется около 19 тыс. экстракций катаракты и потребность в послойной эндотелиальной кератопластике составляет около 50 пациентов ежегодно, при этом отсутствие донорского материала и банка глаз является серьезной проблемой для пациентов³¹. Поэтому, применение консервированного донорского материала, полученного из специального банка глаз другой страны, на сегодняшний день является единственным решением проблемы.

КазНИИ глазных болезней является держателем лицензии на импорт и контракта №6 от 20.12.2017 года с LIONS EYE INSTITUTE FOR TRANSPLANTANT&RESEARCH на поставку консервированных донорских роговиц (графтов).

³⁰ Сенченко Н.Я и соавт. Результаты применения «Материала для восстановления роговицы» при разных видах кератопластики. Практическая медицина. Офтальмология. ТОМ 1. 23 АВГУСТА, 2017.

³¹ <https://transplant.kz/ru/novosti/133-transplantatsiya-glaza-v-kazakhstane.html>



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

<i>Отдел оценки технологий здравоохранения</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№333 от 05.06.2020</i>	<i>19 из 21</i>

Отчет оценки технологии здравоохранения

Из всех офтальмологических заболеваний только два диагноза входят в перечень заболеваний, при которых граждане Республики Казахстан направляются на лечение за рубеж за счет бюджетных средств, это: злокачественные новообразования глаза, требующие радиохирургического лечения (гамма-нож, радиоактивные аппликаторы) и кератопротезирование (Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 30 июня 2015 года № 544 «Об утверждении Правил направления граждан Республики Казахстан на лечение за рубеж за счет бюджетных средств»).

Таким образом, обеспечение доступности донорских роговиц является важным шагом в решении медико-социальных и психологических проблем для пациентов теряющих зрение, внедрение и применение вмешательства и позитивные результаты по восстановлению зрительных функций у потенциальных пациентов позволит снизить расходы государства в части выплаты пособий по инвалидности.

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

Основные операции по трансплантации роговицы делятся на сквозные и послойные, каждая из которых имеет свои показания. Послойная эндотелиальная кератопластика (DMEK, DSAEK) применяется пациентам с несостоительностью эндотелия роговицы: вторичные эпителиально-эндотелиальные дистрофии (ЭЭД) (послеоперационные) и первичные ЭЭД Фукса. Сквозная кератопластика применяется при остальных видах поражения роговицы, когда есть необходимость замены всех ее слоев (бельма, кератоконус, рубцы). Сравнительный анализ двух вмешательств, свидетельствует о том, что в целом, они имеют сопоставимые результаты по клинической эффективности. По безопасности, эндотелиальная послойная кератопластика имеет некоторые преимущества в плане частоты отторжения, вывиха трансплантата, что, по-видимому, объясняется отсутствием донорских эндотелиальных клеток, меньшим количеством пересаживаемых тканей и меньшей травматичностью и объемом воспаленной ткани. Однако, не смотря на это, оба метода являются востребованными, выбор осуществляется с учетом показаний при каждой конкретной клинической ситуации.

При послойной эндотелиальной кератопластике, существует несколько разновидностей (передняя послойная кератопластика (DALK), десцеметовая мембранный эндотелиальная кератопластика (DMEK) и десцеметовая автоматизированная эндотелиальная кератопластика (DSAEK)) вмешательств, в зависимости от объема трансплантируемого материала, локализации и способа нарезки трансплантата, сравнение этих методов между собой не являлось целью данного отчета.

Не зависимо от метода (DALK, DMEK и DSAEK) послойная эндотелиальная кератопластика подразумевает применение части (слоя) донорской роговицы. Существует три способа получения трансплантата, это готовая, нарезанная, консервированная роговица, поставляемая банком глаз; роговица, нарезанная специалистом отдельной лаборатории; роговица, забор и нарезку которой осуществляет сам хирург; Сравнение этих результатов эндотелиальной кератопластики в зависимости от способа и источника получения трансплантата показало, что они имеют одинаковую клиническую эффективность и безопасность, при этом имеются различия в выборе источника и способа получения, с точки зрения экономической целесообразности. В условиях крупных



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

<i>Отдел оценки технологий здравоохранения</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№333 от 05.06.2020</i>	<i>20 из 21</i>

Отчет оценки технологии здравоохранения

клинических центров, число операций в которых достигает более 290 в год, более целесообразной стратегией является установка и применение собственного аппарата для автоматической нарезки подготовленным специалистом. Сравнительные расчеты, затрат в условиях здравоохранения Казахстана, показали, что для лечения 1 пациента с кератопатией с применением нарезанной роговицы банка глаз потребуются дополнительные затраты 785 164 тенге при сравнении с действующими тарифами на изготовление имплантата, вмешательства и основной нозологии. Однако, с учетом того, что на сегодняшний день в Казахстане крайне ограниченные источники и способы получения имплантата, данное вмешательство является единственной альтернативой и технологией выбора для проведения послойной эндотелиальной кератопластики. При этом расходы, связанные с содержанием одного инвалида по зрению в течение 1 года, составляющие 545256 тг обосновывают важность внедрения метода.

Использованные исследования (систематические обзоры и мета-анализ) для сравнительного анализа сквозной и послойной кератопластики по системе оценки были высокого уровня, уровень доказательности – А.

Для сравнения клинической эффективности и безопасности методов послойной кератопластики в зависимости от типа, метода и способа получения, применяемого имплантата, из доступных источников, были включены исследования двойное слепое РКИ, проспективные не сравнительные серии случаев, ретроспективные сравнительные исследования. Уровень доказательности – В.

7. Выводы, преимущества и недостатки метода

1. Послойная эндотелиальная кератопластика при сравнении со сквозной кератопластикой в целом имеет сопоставимые результаты по восстановлению показателей зрительных функций, при этом демонстрирует убедительные преимущества по показателям частоты отторжения трансплантата и его выживаемости, что свидетельствует о ее большей безопасности. Однако, это не позволяет полностью заменить сквозную кератопластику, которая остается операцией выбора при некоторых заболеваниях роговицы, связанных с повреждением всех слоев роговицы.

2. Оценка эффективности и безопасности материала для послойной имплантации в зависимости от способа и источника получения свидетельствует о сопоставимых результатах, имеются различия по экономической целесообразности получения имплантатов, которые зависят от количества планируемых операций в год. В условиях здравоохранения РК на текущий период доступным и экономически целесообразным источником донорского материала являются готовые консервированные роговицы (графты) банка глаз.

Преимущества:

- доказанная клиническая эффективность и безопасность
- отсутствие необходимости организации специальной лаборатории по забору, заготовке, нарезке имплантата и обучения специалистов
- гарантия качества графта и отсутствие рисков, связанных с самостоятельным забором и заготовкой имплантата



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

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№333 от 05.06.2020	21 из 21

Отчет оценки технологии здравоохранения

- сокращение длительности операции и связанное с ним сокращение экспозиции наркоза, экономия рабочего времени хирурга

- доказанное отсутствие влияние сроков доставки и транспортировки на качество гrafta

Недостатки:

- сложности в организации нормативно-правовых основ для закупа и ввоза биологического материала
- высокая стоимость

Начальник отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

З. Жолдасов

Главный специалист отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

Ж. Салпынов

Главный специалист отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

М.Разбекова

Руководитель ЦЭиОТЗ

А. Табаров