



**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

№-237 от 19 мая 2018 г.

1 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Медицинская технология «Локальная интравитреальная химиотерапия ретинобластомы»
2. Заявитель	АО «Казахский ордена «Знак почета» научно-исследовательский институт глазных болезней»
3. Заявленные показания к применению	Опухоли сетчатки (злокачественные) С 69.2
4. Альтернативные методы (компараторы), применяемые в РК	16.41 Энуклеация глазного яблока с синхронным введением имплантата в теоновую капсулу с прикреплением мышц ~ 123 тыс. тенге D16.410.328 Изготовление глазного протеза (стекло) 9 560,10 (ежегодно); 16.49 Другие виды энуклеации глазного яблока ~101 тыс тенге + D16.410.328 Изготовление глазного протеза (стекло) 9 560,10 (ежегодно)
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Сущность метода заключается в интравитреальном введении химиопрепарата. По данным Заявителя стоимость одного вмешательства составляет 299 660 тенге.
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	Для применения технологии «Локальная интравитреальная химиотерапия ретинобластомы» требуется следующее минимально необходимое оборудование: Микроскоп офтальмологический операционный; - криоаппликатор - наркозный аппарат Требования к специалистам: врач-офтальмохирург, имеющий высшую квалификационную категорию и специализацию по: 1) «Детской офтальмологии». 2) «Офтальмоонкологии» 3) «Микрохирургии глаза» 4) «Витреоретинальной хирургии. Современных методах лечения заболеваний органа зрения, сопровождающихся неоваскуляризацией».
7. Результаты ОМТ	Медицинская технология «Локальная интравитреальная химиотерапия ретинобластомы» 1. Является изученным и активно применяемым методом лечения злокачественных новообразований. 2. Данный метод лечения является эффективным и безопасным. 3. При наличии обученных специалистов, вероятность технической погрешности при выполнении данного метода лечения крайне низкая. 4. При проведении ЛИВХТ существует вероятность развития побочных эффектов в виде обсеменения, которую можно

	<p align="center">РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</p>	
<p align="center">Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий</p>		
<p>Отдел оценки медицинских технологий</p>	<p align="center"><i>Номер экспертизы и дата</i></p>	<p align="center"><i>Страница</i></p>
<p align="center">Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии</p>		<p align="center">№-237 от 19 мая 2018 г.</p>
<p align="right">2 из 11</p>		

	<p>избежать путем соблюдения техники безопасности</p> <p>5. ЛИВХТ является новым для Республики Казахстан методом.</p> <p>6. Условия для внедрения данного метода диагностики в Республике Казахстан имеются.</p>
--	---

Описание заболевания

Описание, причины заболевания, причины факторов рисков.

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

Популяция. Распространённость/заболеваемость.

Ретинобластома является наиболее распространенным новообразованием глаза в детском возрасте, составляющим от 2,5% до 4% всех педиатрических онкологических заболеваний, две трети диагностируются до 2 лет и 95% до 5 лет¹.

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

При отсутствии лечения ретинобластомы в течение 1-2 лет возможен летальный исход². Продвинутое заболевание с массивной опухолью, инвазивным в окружающие структуры, подвергается наибольшему риску метастазов. Во всем мире выживаемость параллельна экономическому развитию, поскольку выживаемость при ретинобластоме составляет приблизительно 30% в Африке, 60% в Азии, 80% в Латинской Америке и 95-97% в Европе и Северной Америке³.

История создания, различные модели/версии/модификации.

Опухоль, известная в настоящее время как ретинобластома, была впервые описана Петрасом Пауиусом в 1597 году⁴. Энуклеация была впервые рекомендована для лечения ретинобластомы в 1809 году Джеймсом Уордропом, офтальмологом из Эдинбурга, после чего этот метод лечения использовался почти два столетия. Первоначально названная грибовыми гематодами, опухоль была впервые названа Р. Б. Верхоффом, и с 1926 года она упоминается под этим названием⁵.

Активное изучение ретинобластомы начало развиваться более четырех десятилетий назад. 1970-х годах энуклеация была важна для улучшения прогноза жизни.


¹ Young JL, Smith MA, Roffers SD, et al. Retinoblastoma. SEER Monograph. 1999: 73–78.

² Shields C. L., Fulco E.M., Arias J.D., Alarcon C., Pellegrini M., Rishi P., Kaliki S., Bianciotto C.G., Shields J.A. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy // Eye. – 2013. – Vol. 27, - p. 253–264

³ Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. Br J Ophthalmol. 2009;93:1129–1131. [PubMed]

⁴ Dunphy EB. The Story of Retinoblastoma. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1964;68:249–264. [PubMed]

⁵ Albert DM. Historic review of retinoblastoma. Ophthalmology. 1987;94:654–662. [PubMed]

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-237 от 19 мая 2018 г.	3 из 11
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		


Энуклеация по-прежнему остается методом выбора при ретинобластоме, особенно в Азии и Африке. В 1980-х годах была широко распространена внешняя лучевая терапия (EBRT), но позже при наблюдении данных пациентов выявились высокие риски вторичных раковых заболеваний, вызванных радиацией, которые в свою очередь привели к сокращению использования этого метода. В 1990-х годах системную интравитреальную терапию (ИВТ) химиопрепаратами вводили агентами винкристина, этопозида и карбоплатина. настоящее время ИВТ по-прежнему распространена во всем мире для контроля внутриглазной ретинобластомы, а также профилактики системных метастазов. В 2000-х годах был изучен интерес к внутриартериальной химиотерапии⁶.

В последнее десятилетие в мире резко изменился алгоритм лечения ретинобластомы. Показания к удалению глаза значительно сузились, тогда, как в Республике Казахстан стандартом лечения данного заболевания является удаление глаза (энуклеация) с последующей системной полихимиотерапией. Отсутствие глаза и пожизненное ношение глазного протеза вызывает серьезный психологический дискомфорт у больных и социальную дезадаптацию, особенно у детей и лиц трудоспособного возраста. В связи с этим, лечение и реабилитация пациентов с данной патологией являются не только медицинской, но и значимой социальной проблемой. Поиск наиболее эффективных, функционально-сохранных методов лечения является сегодня особенно актуальным. Одним из путей поиска новых эффективных методов лечения является локальная интравитреальная химиотерапия (далее – ЛИВХТ) мелфаланом и топотеканом, которая получила мировое признание и явилась альтернативой энуклеации.

Целенаправленная локальная терапия при ретинобластоме широко признана в качестве текущего инструмента управления заболеванием с целью увеличения доступности лекарственного средства в месте расположения опухоли. Эффект химиопрепарата в несколько раз выше по сравнению с системной доставкой химиотерапевтических лекарств при низкой системной токсичности. Несмотря на огромные успехи в спасении жизни, спасение глаз при продвинутых формах ретинобластомы, особенно с активными формами остается проблемой. Гипоксическая среда в стекловидном теле делает опухолевые клетки устойчивыми к химиотерапии. Прямая доставка химиотерапевтических препаратов в стекловидную полость помогает преодолеть эти проблемы и постепенно принимается во всем мире.

Принцип ЛИВТ заключается в достижении максимальной концентрации лекарственного средства в непосредственной близости от опухоли для максимального терапевтического эффекта с наименьшей системной концентрацией. Введение интравитреальных химиотерапевтических препаратов относится к началу 1960 года, когда Эриксон и Розенгрэн обрабатывали шесть глаз интравитреальной инъекцией 0,3-0,4 мм³ тиотепа, вводили тонкую канюлю 0,3 мм через заднюю часть цилиарного тела. Однако по

⁶ Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy
C L Shields, E M Fulco, J D Arias, C Alarcon, M Pellegrini, P Rishi, S Kaliki, C G Bianciotto, J A Shields Eye (Lond) 2013 Feb; 27(2): 253–264. Published online 2012 Sep 21. doi: 10.1038/eye.2012.175 Correction in: Eye (Lond). 2013 Feb; 27(2): 288.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан		
Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий			
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	№-237 от 19 мая 2018 г.		4 из 11
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии			

окончании данной серии случаев, он не сделал окончательного вывода⁷. В дополнение к этой серии случаев Эриксон и др. провел эксперименты в лаборатории и изучил токсические эффекты азотной горчицы, тиотепа, циклофосамида и метотрексата у подопытных животных и пришли к выводу, что кроме азотной горчицы, другие лишены токсичности в глазах кролика⁸. Позже в 1995 году Seregard et al. восстановили провели витрэктомия и продолжали введение тиотепа каждую неделю до общей дозы 10-14 мг. Авторы отметили отсутствие клинического ответа только на инъекции, требующие витрэктомии. Из трех глаз один глаз подвергся энуклеации, и все были лишены орбитального рецидива и системных метастазов при среднем наблюдении в течение 54 месяцев вышеуказанную методику и дважды вводили 2 мг / 0,5 мл тиотепа в три глаза в течение 2-х недель, а затем. Однако один энуклеированный глаз показал пролиферацию жизнеспособных опухолевых клеток⁹. Даже после этих первоначальных отчетов была нерешительность среди медицинской общественности проводить внутриглазные процедуры в глазах при ретинобластоме в течение многих лет, поскольку это влечет за собой риск распространения опухоли и высокий риск системных метастазов и даже смерти. Карциоглу подчеркнул риск распространения опухоли после тонкой иглоукалывающей цитологии с иглой 25 и 27 калибра, прививая осознание и осторожность при введении глаз при активной ретинобластоме¹⁰.

В начале 1990-х годов Kingston et al из Лондона признали, что специфический протокол ИВТ, классически используемый для нейробластомы, особенно эффективен для ретинобластомы. При доставке до EBRT для расширенной ретинобластомы группы V ИВТ увеличил контроль опухоли со спасением глаза от 30 до 70%¹¹.

Интравитреально использование мелфалана недавно приобрело популярность во всем мире, и различные авторы считают его эффективным методом для лечения ретинобластомы. Этот препарат является алкилирующим агентом цитотоксического азотного горчицевого производного, который ингибирует синтез ДНК и РНК, который первоначально использовался для множественной миеломы, злокачественной меланомы и рака яичников. Inomata и Kaneko изучили влияние 12 противораковых препаратов для лечения онкологических заболеваний глаза и обнаружили, что мелфалан является наиболее чувствительным¹².

⁷ Ericson LA, Rosengren BH. Present therapeutic resources in retinoblastoma. Acta Ophthalmol (Copenh) 1961;39:569-76. [PubMed]


⁸ Ericson L, Karlberg B, Rosengren BH. Trials of intravitreal injections of chemotherapeutic agents in rabbits. Acta Ophthalmol (Copenh) 1964;42:721-6. [PubMed]

⁹ Seregard S, Kock E, Af Trampe E. Intravitreal chemotherapy for recurrent retinoblastoma in an only eye. Br J Ophthalmol. 1995;79:194-5. [PMC free article] [PubMed]

¹⁰ Karciglu ZA, Gordon RA, Karciglu GL. Tumor seeding in ocular fine needle aspiration biopsy. Ophthalmology. 1985;92:1763-7. [PubMed]

¹¹ Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy C L Shields, E M Fulco, J D Arias, C Alarcon, M Pellegrini, P Rishi, S Kaliki, C G Bianciotto, J A Shields Eye (Lond) 2013 Feb; 27(2): 253-264. Published online 2012 Sep 21. doi: 10.1038/eye.2012.175 Correction in: Eye (Lond). 2013 Feb; 27(2): 288.

¹² Inomata M, Kaneko A. In vitro chemosensitivity assays of retinoblastoma cells. Int J Clin Oncol. 2004;9:31-5. [PubMed]

	<p>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</p>	
<p>Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий</p>		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-237 от 19 мая 2018 г.	5 из 11
<p>Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии</p>		

Помимо мелфалана, применяли другие химиотерапевтические средства: метотрексат, карбоплатин и топотекан. Kivelä et al . проводили интравитреальную инъекцию метотрексата (400 мкг) в 5 глазах. Он состоял из частых инъекций 20-27 раз в течение 12 месяцев с фазой индукции и полным ответом¹³. Проблема с метотрексатом заключается в необходимости многочисленных инъекций до 22 или более за протокол в течение 1 года по сравнению с мелфалан с 4-6 инъекциями в течение 2-3 месяцев.

Другим эффективным химиопрепаратом при ретинобластоме является топотекан. Топотекан гидрохлорид, ингибитор топоизомеразы-1 оценивается как потенциальный агент для лечения ретинобластомы и все еще находится в экспериментальной фазе. Роль периокулярного топотекана при внутриглазном для лечения ретинобластомы и внутривенном введении для открытого экстраокулярного заболевания ранее сообщалась и имела ограниченную токсичность В своей недавней серии исследований Ghassemi et al . исследовал влияние интравитреального топотекана в сочетании с мелфаланом в 9 глазах и обнаружил, что комбинация обоих агентов была эффективной¹⁴.

Описание вмешательства, показания, противопоказания.

В операционной с соблюдением условий асептики и антисептики в условиях общей анестезии после инстилляций анестетика и дезинфицирующего средства проводится 3-х кратная обработка операционного поля с наложением векорасширителя. Выполняется обтурация слезной точки.

В 3,5-4,0 мм от лимба в зоне свободной от опухолевых отсеков вводится игла в полость стекловидного тела перпендикулярно склере до середины витреальной полости. Мелфалан в дозе 20 мкг в 0,1-0,15 физиологического раствора вводится в течение 5 секунд при визуализации кончика иглы через микроскоп.

С целью профилактики диссеминации опухоли проводится криоаппликация в месте инъекции во время извлечения иглы по 6 секунд циклов «замораживания-отмораживания» трехкратно.


Глазное яблоко промывается дистиллированной водой, губительно действующей на опухолевые клетки. Конъюнктивальными пинцетами захватывается передний отдел теноновой капсулы в 1 мм от лимба и проводится покачивание глазного яблока в течение нескольких секунд, чтобы препарат равномерно распространился по витреальной полости. Закапываются антибактериальные капли.

Для последующих инъекций выбираются другие участки склеры. Во всех случаях в послеоперационном периоде на двое суток назначаются ингибиторы карбоангидразы в инстилляциях с целью профилактики повышения внутриглазного давления, на пять суток – комбинация из антибактериальных и противовоспалительных препаратов.

После получения интравитреальной химиотерапии пациенты будут направлены к онкологу на системную полихимиотерапию.

¹³Kivelä T, Eskelin S, Paloheimo M. Intravitreal methotrexate for retinoblastoma. Ophthalmology. 2011;118:1689.e-6. [PubMed]

¹⁴ The role of intravitreal chemotherapy for retinoblastoma Fairouz P Manjandavida, Carol L Shields Indian J Ophthalmol. 2015 Feb; 63(2): 141–145. doi: 10.4103/0301-4738.154390

	<i>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>	
<i>Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий</i>		
<i>Отдел оценки медицинских технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№-237 от 19 мая 2018 г.</i>	<i>6 из 11</i>
<i>Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии</i>		

По данным Заявителя при ретинобластоме необходимо проведение приблизительно 6 курсов системной полихимиотерапии. Стоимость одного курса полихимиотерапии составляет примерно 1 млн. тенге.

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

Противопоказания к использованию ИВХТ:

- 1) Вторичная неоваскулярная глаукома
- 2) Опухоли высотой более 4 мм
- 3) Плотное субретинальное и внутриглазное кровоизлияние
- 4) Некроз опухоли с асептическим целлюлитом орбиты
- 5) Фтизис глаза
- 6) Прорастание опухоли в орбиту
- 7) Аллергическая реакция на химиопрепарат.

Существующие методы лечения/диагностики /реабилитации в Казахстане Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее.

Альтернативными методами лечения в данном случае в Республике Казахстан могут выступать удаление глазного яблока и системная химиотерапия и селективная интраартериальная химиотерапия, а также лучевая терапия.

Учитывая что ЛИВХТ в настоящее время в Республике Казахстан не проводится, сравнить эффективность данных методов и сделать вывод о клинической эффективности технологий возможно лишь на основе зарубежных публикаций, что будет представлено в разделе «Клиническая эффективность и безопасность».

Заявителем указывается, что технология требует высокого уровня подготовки медицинского персонала (врач - офтальмохирург, имеющий высшую квалификационную категорию и специализацию: Детская офтальмология», «Офтальмоонкология», «Микрохирургия глаза», «Витреоретинальная хирургия. Современные методы лечения заболеваний органа зрения, сопровождающиеся неоваскуляризацией»).

Требуемое оборудование:

- Микроскоп офтальмологический операционный;
- криоаппликатор;
- наркозный аппарат.

По данным Заявителя в Каз НИИ ГБ имеются все условия для применения данного метода.

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



**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

№-237 от 19 мая 2018 г.

7 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Торговое название	Дата регистрации	Дата истечения	Лекарственная форма	Дозировка
Топотекан	03.03.2014	03.03.2019	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	1 мг/1 мл
Топотекан	03.03.2014	03.03.2019	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	4 мг/4 мл

Поиск доказательств

Стратегия поиска – систематический поиск в базах Cochrane, MEDLINE, EMBASE, NICE.

Ключевые слова. Retinoblastoma, Intravitreal melphalan and/or topotecan, Intravitreal chemotherapy

Сравниваемые исходы:


Интраоперационные показатели эффективности и безопасности, отсутствие рецидивов в средне- и долгосрочном периоде наблюдения, послеоперационная боль, длительность возвращения к повседневной жизни.

Ограничение по датам публикаций и языку публикации не применялось.

Эффективность и безопасность:

SJ Smith et al в 2013 году¹⁵ опубликовали результаты систематического обзора, целью которого было изучить потенциальный риск развития экстраокулярной диссеминации опухоли после ИВХТ у пациентов с ретинобластомой. Обзор включил 14 исследований, в которых были описаны 1304 случая ИВХТ на 315 глазах у 304 пациентов с ретинобластомой, из которых только в одном исследовании был зарегистрирован всего один случай экстраокулярного метастазирования опухоли в котором ИВХТ не могла быть исключена как потенциальная причина развития метастазирования. Таким образом, пропорция пациентов после ИВХТ у которых развилась экстраокулярная диссеминация опухоли при средней длительности наблюдения 72,1 месяца составила 0,0007 (95% ДИ 0,0008-0,0236). При этом у субпопуляции пациентов получивших ИВХТ с соблюдением безопасной техники инъекции и стандартного режима дозирования химиопрепарата (347 инъекций, средняя длительность наблюдения 19,6 месяцев) не было зарегистрировано ни одного случая метастазирования опухоли. В выводах авторы указывают, что локальное и системное **распространение опухоли после ИВХТ при ретинобластоме встречается крайне редко** и не может рассматриваться в качестве препятствия для применения ИВХТ у тщательно отобранной когорты пациентов в качестве части мульти-модальной органосохраняющей терапии при ретинобластоме.

¹⁵ Smith SJ, Smith BD Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review British Journal of Ophthalmology 2013;97:1231-1236.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-237 от 19 мая 2018 г.	8 из 11
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		


В систематическом обзоре *SJ Smith et al* 2014 года¹⁶, описываются побочные эффекты ИВХТ при ретинобластоме. В обзор всего включено 1287 интравитреальных инъекций, проведенных на 306 глазах у 295 пациентов, средний срок наблюдения составил 74,1 месяца. 261 пациент (88,5%) получали относительно стандартные дозы ИВТ мелфалана (8-30 мкг). Окулярные побочные эффекты наблюдались у 38 пациентов - 3% (из них 17 значимых, 21 незначительных побочных эффектов). Пропорция пациентов у которых развились потенциально значительные побочные эффекты составила 0,031 (8/261; 95% ДИ 0,013-0,06). Среди этих восьми пациентов у троих развилась атрофия радужной оболочки, у 2-х хориоретинальная атрофия и кровоизлияние в стекловидное тело, у одного отслоение сетчатки. У остальных 9 пациентов со значительными побочными явлениями у пяти развилось нарушение зрения в связи с увеличением дозы химиопрепарата, у троих развились осложнения часто ассоциирующиеся с конкурентной терапией и у одного развилась отслойка сетчатки. Авторы пришли к выводу, что значительные **очулярные осложнения после ИВХТ при ретинобластоме развиваются редко** и риск их развития может быть снижен путем соблюдения безопасной техники инъекции и соблюдения стандартных режимов дозирования.

Наиболее важным побочным эффектом ИВХТ является экстраокулярное распространение опухоли. Оно может появиться вследствие хирургических инструментов при удалении из глаза или рефлюкса зараженной стекловидной области в месте инъекции или после операции из-за роста опухоли вдоль тракта иглы. Экстраокулярное распространение опухоли можно предотвратить с помощью ультразвукового биомикроскопического выбора и контроля места инъекции, чтобы избежать инъекции непосредственно в опухоль; парацентез передней камеры, чтобы создать временную гипотонию и избежать рефлюкса пораженной стекловидной области в месте инъекции, вторичной по отношению к изменениям внутриглазного давления; тройная криотерапия с замораживанием-оттаиванием на месте инъекции и проведение субконъюнктивальной химиотерапии (карбоплатин) до введения интравитреальной химиотерапии. Другие серьезные побочные эффекты включают атрофию радужки, стекловидное кровоизлияние и хориоретинальную атрофию. Незначительные побочные эффекты включают кратковременный конъюнктивит, кратковременный кератит, отек роговицы, катаракту, воспаление глаз, и эпителиальные изменения сетчатки¹⁷.

C.L Shields в 2015 году с соавторами в своем исследовании описывают осложнения при проведении разных видов химиотерапии ретинобластомы. Окулярные побочные эффекты ИВХТ были детально изучены. Наиболее часто встречающийся побочный эффект включает пятно на месте максимальной концентрации лекарственного средства и, как сообщается, составляет 18-43%. **Brodie et al** . сообщил, что фотопический ERG не изменился в глазу после инъекции мелфалана, что указывает на сохранение функции сетчатки после дозировки 20-30 мкг и наоборот, **Francis et al** . в их клиническом исследовании на 16 пациентах, которые получали 30 мкг, еженедельные инъекции

¹⁶ Smith SJ, Smith BD, Mohny BG Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review British Journal of Ophthalmology 2014;98:292-297.

¹⁷ Kaliki S, Shields CL. Retinoblastoma: Achieving new standards with methods of chemotherapy. Indian Journal of Ophthalmology. 2015;63(2):103-109. doi:10.4103/0301-4738.154369.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий		
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№-237 от 19 мая 2018 г.	9 из 11
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

интравитреальных мелфалана (n = 107), говорят об уменьшенной амплитуде ЭРГ во всех случаях, указывающих на резкую постоянную токсичность сетчатки, и было установлено, что она не является прогрессирующей после завершения лечения. Осложнения, сообщенные Kivelä et al., с метотрексатом включали переходный конъюнктивит, кратковременный кератит, фокальную линзовидную непрозрачность и умеренное стекловидное кровоизлияние в серии из 6 случаев после 131 инъекции. Связанные незначительные осложнения интравитреальной инъекции мелфалана включают в себя кратковременную эритему участка инъекции, суб-конъюнктивальное кровоизлияние и легкое кровоизлияние в стекловидное тело. Автор оценил энуклеированные глаза который получил одну инъекцию 50 мкг и обнаружил тяжелый глиоз, окклюзию сосудов, некроз сетчатки и неоваскуляризацию сетчатки и сосудистой оболочки. Эти глаза лишены жизнеспособных клеток RB. Из 7 глаз, энуклеированных, глаза (n = 2), которые получали небольшую дозу (8-10 мкг) мелфалана, содержали жизнеспособные опухолевые клетки¹⁸.

Согласно, *Munier F.L.* (2013 г) введение ЛИВХТ (в сочетании с внутриартериальной химиотерапией, если источник сетчатки недоступен для фокальной терапии) показывает выживаемостью глаз до 95%.

ЛИВХТ предполагает безопасный и эффективный вариант спасения глаза. В предварительном отчете авторы указывают что амплитуды фотопической ЭРГ не изменялись по сравнению с теми, которые были зарегистрированы до интравитреальных инъекций.

В выводах авторы указывают что ЛИВХТ не заменяет стандартную терапию для глаз группы C и D, но они ожидают, что применение ЛИВХТ в глазах группы C и D может значительно уменьшить воздействие системной или внутриартериальной химиотерапии, а также показания к EBR и / или энуклеации¹⁹.


Экономическая эффективность/ Результаты экономической оценки.

В статье Mario Zanaty, Guilherme Barros, Nohra Chalouhi 2014 года приводится следующая информация об экономической эффективности интраартериальной химиотерапии (ИАХТ): самой недорогой стратегией лечения ретинобластомы является энуклеация (48 000\$ в 2012 году), далее следует ИАХТ (160 000\$) и системная химиотерапия (253 000\$). В случае необходимости лечения 2 глаз стоимость проведения ИАХТ может достигать до 430 000\$. Эти расходы отражают только лишь больничные расходы и не включают в себя стоимость последующего лечения, профилактику осложнений и иные косвенные расходы. Хотя энуклеация и является самым экономически эффективным способом лечения ретинобластомы, к нему рекомендуется прибегать только в самых крайних случаях, т.к. при удалении глазного яблока значительно страдает качество жизни пациента (<https://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/869604/>).

При проведении информационного поиска по заданной тематике были найдены лишь публикации, описывающие результаты когортных исследований, случаев или серии

¹⁸ The role of intravitreal chemotherapy for retinoblastoma Fairouz P Manjandavida, Carol L Shields Indian J Ophthalmol. 2015 Feb; 63(2): 141–145. doi: 10.4103/0301-4738.154390

¹⁹ Munier FL. Classification and Management of Seeds in Retinoblastoma Ellsworth Lecture Ghent August 24th 2013. Ophthalmic Genetics. 2014;35(4):193-207. doi:10.3109/13816810.2014.973045.

	<p><i>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i></p>		
<p><i>Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий</i></p>			
<i>Отдел оценки медицинских технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№-237 от 19 мая 2018 г.</i>		<i>10 из 11</i>
<p><i>Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии</i></p>			

случаев по клинической эффективности данного метода и систематический обзор описывающий профиль безопасности данного метода. Учитывая тип найденных публикаций, медицинская технология «Локальная интравитреальная химиотерапия ретинобластомы» имеет уровень доказательности «В», ввиду относительно недавнего применения в практике.

Выводы:

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

Преимущества метода:

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


Недостатки метода:

1. Необходимость наличия высококвалифицированного персонала.

Заключение:

Приоритетами в лечении ретинобластомы являются сохранение жизни, сохранение глазного яблока и сохранение зрения в этом конкретном порядке. Минимизация побочных эффектов и осложнений лечения также имеет первостепенное значение у этих очень молодых пациентов. Энуклеация остается окончательным лечением ретинобластомы, особенно у большинства пациентов с односторонней болезнью. Однако потеря глаз связана со значительной социальной стигмой в определенных кругах. Кроме того, двусторонняя энуклеация является разрушительным вариантом для пациентов с двусторонним поражением. Таким образом, хотя энуклеация и является самым экономически эффективным способом лечения ретинобластомы, к нему рекомендуется прибегать только в самых крайних случаях, т.к. при удалении глазного яблока значительно страдает качество жизни пациента. Одним из методов предотвращающих энуклеацию глаза является - Локальная интравитреальная химиотерапия ретинобластомы.

Медицинская технология «Локальная интравитреальная химиотерапия ретинобластомы» является новым для Республики Казахстан, эффективным и безопасным методом лечения ретинобластом и рекомендуется в качестве части мульти-модальной

	<p align="center">РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</p>	
<p align="center">Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий</p>		
<p>Отдел оценки медицинских технологий</p>	<p align="center"><i>Номер экспертизы и дата</i></p>	<p align="center"><i>Страница</i></p>
	<p align="center">№-237 от 19 мая 2018 г.</p>	<p align="center">11 из 11</p>
<p align="center">Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии</p>		

органосохраняющей терапии при ретинобластоме у тщательно отобранной когорты пациентов.

У авторов экспертизы конфликта интересов при проведении экспертизы зарегистрировано не было.

Эксперт по оценке
медицинских технологий



Л. Кошербаева

Главный специалист отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ



Д. Мауенова

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ



К. Гаитова

Руководитель ЦРИЛСиМТ



А. Табаров