



**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

№290 от 07.06.2019 г.

1 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

1.Объект экспертизы	Брахитерапия внутриглазных новообразований
2. Заявитель	АО «Казахский ордена «Знак Почета» научно-исследовательский институт глазных болезней»
3. Заявленные показания	C69.2-злокачественные новообразования сетчатки C69.3 – злокачественные новообразования сосудистой оболочки
4. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК	Фокальная терапия: криотерапия, лазеркоагуляция, транспупиллярная термотерапия, Химиоредукция в сочетании с фокальной терапией, Энуклеация¹.
5. Краткое описание, предварительная стоимость	<p>Под общим наркозом выполняют разрез конъюнктивы, слизистую оболочку отсепаровывают кзади. С помощью транспупиллярной диафанскопии маркируют тень границы опухоли. Заранее выбранный офтальмоаппликатор (ОА) фиксируют к склере двумя швами, проведенными через его кольца. После фиксации ОА к склере на конъюнктиву накладывают непрерывный шов. Время контакта ОА со склерой зависит от толщины опухоли и мощности аппликатора. После операции на сутки накладывают бинокулярную повязку, что значительно ограничивает движения глаза и снижает вероятность смещения ОА. Через сутки проводят ультразвуковой контроль положения ОА по отношению к облучаемой мишени. При необходимости осуществляют соответствующую коррекцию экспозиции облучения с целью достижения расчетной дозы на верхушке опухоли. Удаляют ОА под местной анестезией в операционной по истечении времени экспозиции.</p> <p>Больного выписывают из стационара на 2–4-й день после удаления ОА. Острая лучевая реакция стихает через 4–8 недель, и наступает процесс резорбции опухоли, который длится от восьми до 24 месяцев².</p> <p>Заявленная стоимость составляет – 437 076,31 тенге.</p>
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	Метод может быть внедрен на базе Казахского НИИ онкологии и радиологии, имеющего соответствующую материально-техническую базу. -микроскоп офтальмологический операционный; -офтальмоаппликатор

¹ <https://diseases.medelement.com/disease ретинобластома-у-детей-2016/14829>

² http://www.umedp.ru/articles/brakhiterapiya_vnutriglaznykh_opukholey.html



**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

№290 от 07.06.2019 г.

2 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

	<p>Наркозный аппарат Dregerr “Fobius” GS Специалисты, владеющие навыками для проведения операций</p>
7. Результаты ОМТ	<p>Брахитерапия является относительно эффективным и безопасным методом в лечении наиболее злокачественных видов внутриглазных новообразований –uveальных меланом и ретинобластом. Метод не приводит к увеличению показателей 5 и 10-летней смертности (6-26%, в зависимости от размера опухоли) и является сопоставимым с энуклеацией. Высокий показатель отсутствия локальных рецидивов до 95,5%, сравнительно низкие показатели частоты осложнений 1,7-16%, возможность сохранения не только анатомически глазного яблока, но и его зрительных функций, экономическая доступность позволяют рассматривать данный метод в качестве альтернативы, существующим радикальным методам. В качестве аппликаторов чаще используются и наиболее изучены радиоактивный йод (I^{125}) или рутений ($Ru-106$). Рекомендации NICE, придерживаются выбора рутения, в качестве материала для аппликаций, так как он имеет более длительный период полураспада, что делает его экономически более выгодным и привлекательным, а строгий подход к критериям отбора пациентов для брахитерапии, с учетом размеров и локализации опухоли позволит добиться лучших результатов. Метод может быть рекомендован для включения в клинические протоколы и стандарты лечения злокачественных внутриглазных новообразований. Согласно заключению экспертизы на соответствие критериям ВТМУ технология набрала 7 баллов и соответствует критериям ВТМУ для включения в ГОБМП в качестве ВТМУ.</p>

1. Описание заболевания

1.1 Описание, причины заболевания, причины, факторы рисков

Как и при многих формах рака, точная причина меланомы глаза неизвестна. Исследователи предполагают, что множество факторов, включая генетические и экологические факторы, играют роль в развитии заболевания. Современные исследования показывают, что аномалии ДНК, лежат в основе злокачественной клеточной трансформации.

У лиц с меланомой глаза были выявлены несколько факторов риска, в том числе светлые глаза, светлая кожа и неспособность загорать или легко загорать. Люди, у которых есть другое расстройство, называемое синдромом диспластических невусов (также называемый синдромом атипичной родинки), подвержены большему риску



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№290 от 07.06.2019 г.

Страница

3 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

развития меланомы, включая глазную меланому, чем люди, у которых этого расстройства нет. Другие состояния, которые увеличивают риск развития меланомы глаза, включают атипичные кожные невусы, общие кожные невусы, кожные веснушки и радужную оболочку. Невусы или невусы - это нарости или следы на тканях, таких как кожа, которые обычно обесцвечиваются, а иногда поднимаются. Иногда их называют «веснушкой на глазу». Проблема глазных невусов заключается в том, существует ли риск того, что аномальная ткань станет раковой.

Меланома кожи была связана с воздействием ультрафиолетовых (УФ) лучей солнца. Тем не менее, исследования того, способствует ли воздействие ультрафиолетовых лучей глазной меланоме, неубедительны. Если ультрафиолетовые лучи влияют на развитие меланомы глаза, их влияние значительно меньше, чем на развитие меланомы кожи.

Отмечено, что изменения в некоторых генах происходят у некоторых пораженных лиц, чем у людей без глазной меланомы. Исследователи показали, что аномалии в хромосомах 3, 6, 8 и 1 являются общими в этих опухолях. Хромосомы находятся в ядре всех клеток организма. Они несут генетические характеристики каждого человека. Пары человеческих хромосом пронумерованы от 1 до 22, с неравной 23-й парой X и Y хромосом для мужчин и двумя X хромосомами для женщин.

Приблизительно у 50% людей наблюдается потеря (удаление или моносомия) генетического материала в одной хромосоме 3. Около 70% людей, которые испытывают распространение рака за пределами увеа (метастазирование), имеют эту моносомию. В хромосоме 3 находится ген, называемый геном BAP1 . Иногда люди с увеальной меланомой не имеют моносомии хромосомы 3, но у них есть измененная (мутированная) версия этого гена. Ген BAP1 - это ген-супрессор опухолей, который замедляет деление клеток, восстанавливает повреждение ДНК клеток и сообщает клеткам, когда умирать, - нормальный процесс, называемый апоптозом. Пациенты с измененным BAP1гены, как правило, имеют больший диаметр опухолей и более высокие показатели метастазирования, чем люди без этого изменения. Опухоли цилиарного тела также более тесно связаны с изменениями BAP1 .

Исследователи также определили, что другие гены, а именно EIF1AX и комбинированный ген SRSF2 / SF3B1 , также встречаются с большей частотой у людей с глазными меланомами. Другие гены, которые, как было показано, встречаются с большей частотой при меланоме глаза, чем можно было бы ожидать, включают гены GNAQ, GNA11, PLCB4 и CYSLTR2 .

Генетика увеальной меланомы до конца не изучена, и исследователи проводят исследования, чтобы лучше понять основные факторы, которые способствуют образованию и росту опухоли при этом заболевании. Поскольку исследователи раскрывают генетические компоненты увеальных меланом, это должно привести к лучшему, более целенаправленному лечению⁴.

Ретинобластома наследуется по аутосомно-доминантному типу, в основе развития ретинобластомы лежит мутация в гене RB1 – гена-супрессора опухолевого роста, инактивация которого в клетке приводит к злокачественной трансформации⁸.



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№290 от 07.06.2019 г.

4 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

1.2. Популяция (характеристика, количество).

Распространённость/заболеваемость.

Рак глаза является единственным глазным заболеванием, которое непосредственно угрожает жизни больного. Среднегодовой уровень заболеваемости (показатель новых случаев) в США составляет около 1/100 000 населения, а предполагаемый уровень распространенности (общее количество случаев) - около 12/100 000 населения. Коэффициент выживаемости лиц с локализованными опухолями глаза, получающих лечение на ранней стадии, составляет почти 80%³.

Меланома глаз - чрезвычайно редкая форма рака, которая поражает глаз с частотой 5 на миллион взрослых. Хотя это редкий случай, он является наиболее распространенным первичным раком глаза у взрослых.

Глазная меланома является наиболее распространенным первичным раком, поражающим глаза. Тем не менее, он диагностируется примерно у 2500 человек в Соединенных Штатах каждый год. Это около 5-6 человек на 1.000.000 человек в общей численности населения. Не смотря на то, что отмечена высокая заболеваемость среди лиц пожилого возраста, меланома глаза была отмечена и у детей. Заболевание чаще встречается у людей со светлой кожей и светлыми глазами. Частота встречаемости в 8-10 раз выше у лиц кавказского происхождения по сравнению с лицами африканского происхождения. Глазная меланома составляет около 3-4% всех людей с меланомой и меньше, чем меланома кожи⁴.

В Казахстане показатель всех заболеваний глаз зарегистрированных впервые в жизни в 2018 году составил 2484,5 на 100 тыс. населения⁵.

Эпидемиологические показатели, исследованные в республике, на момент 2002 года свидетельствуют о том, что опухоли глаз и придатков в общей онкологической структуре относительно редкое заболевание. В структуре опухолей глаз и придаточного аппарата интраокулярные опухоли составляют 36,7%, уровень заболеваемости у мужчин выше чем у женщин, высокий уровень заболеваемости зарегистрирован у мужчин в возрастных категориях 50-59 лет и 60-69 лет, линейный тренд заболеваемости у женщин идет к снижению, у мужчин к повышению. Заболеваемость органов зрения у лиц европейской национальности (0,85) статистически достоверно выше, чему казахов (0,22)⁶.

По данным 2017 года увеальная меланома, встречается преимущественно у взрослых (по статистике, на 1 млн чел. — 1,6 случаев) и ретинобластома — детская злокачественная опухоль сетчатки (на 22 тыс. новорожденных 1 случай)⁷. На конец 2018

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/860751>

⁴ <https://rarediseases.org/rare-diseases/ocular-melanoma/>

⁵ 2017 жыlda Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық Е40 сақтау үйымдарының қызметі=Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: Стат. жинақ.-Астана, 2018.-3546.-қазақша, орысша. ҚР Денсаулық сақтау министрлігі, 2018

⁶ <http://medical-diss.com/medicina/epidemiologicheskie-aspekte-zlokachestvennyh-opuholey-glaza-i-pridatochnogo-apparata-v-respublike-kazakhstan>

⁷ <https://365info.kz/2017/07/u-1-iz-22-tysyach-novorozhdennyh-diagnostiruyut-zlokachestvennyu-opuhol-glaza>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№290 от 07.06.2019 г.

5 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

года количество состоящих на диспансерном учете и выявленных впервые с диагнозомuveальная меланома в Казахстане составило 40 и 12 больных соответственно, с диагнозом ретинобластома – 88, впервые выявленных 11 пациентов, за прошедший год пролечено 204 пациента с диагнозамиuveальная меланома и ретинобластома.

Злокачественные опухоли сетчатки (ретинобластомы) развиваются преимущественно в детском возрасте, среди всех внутриглазных опухолей у детей частота данной патологии достигает 31,7-35%, а среди злокачественных внутриглазных опухолей – 90-95%. Частота выявления ретинобластомы в мире составляет от 1:11000 до 1:22000 живых новорожденных. В Казахстане 1:22000 новорожденных, причем у сельских детей ретинобластома развивается в 3 раза чаще. Ежегодно в мире диагностируется 8100 новых случаев ретинобластомы, из них 570-810 случаев среди новорожденных. Чаще имеет место одностороннее поражение, но в 25-40% случаев наблюдается и двусторонняя ретинобластома. В 95% случаев заболевают дети до 5 лет. Пик заболеваемости наблюдается в первые 3 года жизни ребенка. Выживаемость детей с ретинобластомой напрямую связана с уровнем экономического развития, 30% - в Африке, 60% – в Азии, 80% – в Латинской Америке, и 95-97% – в Европе и Северной Америке.⁸

1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет.

В 2011 году было оценено экономическое влияние нарушения зрения и слепоты в Ирландии, которое включало затраты на систему здравоохранения (прямые расходы), другие финансовые затраты для общества, такие как потеря трудоспособности из-за потери зрения (косвенные расходы) и бремя потери зрения на здоровье людей.

Прямая стоимость нарушения зрения и слепоты для ирландской системы здравоохранения оценивалась в 116,75 млн.евро в 2010 году. Это включало расходы на медицинские и хирургические услуги, как в государственных, так и в частных больницах, рецептурные расходы и другие расходы, включая осмотр глаз для слабовидящих, приборы (например, очки) и другие обследования и помощь, финансируемая государственной системой здравоохранения. Косвенная стоимость нарушения зрения и слепоты оценивается в 269,34 млн евро в общем объеме здравоохранения. Это составляет 70% от общей сметной стоимости и включает в себя три ключевых компонента: расходы на неформальный уход -108,25 млн евро (40%), доля смертности и потери благосостояния - 104,37 млн евро (39%) и потери производительности - 56,72 млн евро (21%). Сумма прямых и косвенных расходов составляет 386,08 млн.евро и представляет собой общую финансовую стоимость нарушения зрения и слепоты в Ирландии в 2010 году. Косвенная стоимость нарушения зрения и слепоты оценивается в 269,34 млн евро в общем объеме здравоохранения. Это составляет 70% от общей сметной стоимости и включает в себя три ключевых компонента: расходы на неформальный уход - 108,25 млн евро (40%), неплатежеспособные потери благосостояния - 104,37 млн евро (39%) и потери производительности - 56,72 млн евро (21%). С финансовой точки зрения, бремя болезней

⁸ http://pharmnews.kz/ru/article/retinoblastoma_13660



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№290 от 07.06.2019 г.

6 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

от нарушения зрения и слепоты в Ирландии оценивается как 1,76 млрд.евро в 2010 году. Общий сметный бюджет по уходу за глазами в Ирландии, использующий в основном данные за 2011 год, составляет приблизительно 156,8 млн евро. Предполагаемый общий бюджет по уходу за глазами в размере 156,8 млн евро составляет приблизительно 1,17% от общего бюджета здравоохранения. С учетом общей численности населения в 4,59 млн. человек в Ирландии в 2011 году (CSO, 2011), бюджет НИУ ВШЭ на душу населения на уход за глазами составляет € 34⁹.

2.Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее.

В Казахстане действует клинический протокол – Ретинобластома у детей 2016 года. Данный протокол регламентирует диагностику, лечение и реабилитацию при ретинобластоме у детей. Клинических протоколов по ретинобластоме у взрослых иuveальной меланоме в РК нет. Тактика лечения зависит от стадии заболевания, применяется риск-адаптированное лечение согласно Международным рекомендациям (IRSS).

Группы А и В – маленькие опухоли должны лечиться только локально. Стандартные опции для фокальной терапии включают: криотерапию, лазеркоагуляцию, транспупиллярную термотерапию и брахитерапию. Данный вид терапии можно комбинировать с другими видами лечения.

Виды фокального лечения при ICRBгруппе А и В

Локальная терапия	требования	Локализация	Максимальная длина и толщина опухоли
Криотерапия	Смотрите локализацию	Экваториальная или периферическая опухоль без обсеменения стекловидного тела	<2мм
Лазерная коагуляция	Смотрите локализацию	Заднее расположение опухоли без обсеменения стекловидного тела	<2мм
Брахитерапия	Криотерапия или лазер не подходят	Любая локализация в стороне от юкстапапиллярных опухолей	<4мм
Термохимиотерапия	В комбинации с химиотерапией с карбоплатином	Любая локализация, в основном центральные опухоли без обсеменения в	<4мм

⁹ NATIONAL CLINICAL PROGRAMME FOR OPHTHALMOLOGY. Model of Eye Care. Health Service Executive Irish College of Ophthalmologists, may, 2017.



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№290 от 07.06.2019 г.

7 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

	стекловидное тело	
Химиоредукция и/или фокальное лечение при ICRB группе В, С и D: Большие интраокулярные или макулярные ретинобластомы, которые невозможно пролечить одной фокальной терапией, рекомендуется лечить химиоредукцией в сочетании с фокальной терапией. При ICRB группе D и E показана первичная энуклеация, так как невозможно вылечить опухоль только химиоредукцией и локальной терапией. Попытка сохранения глаза повышают риски развития отдаленных метастазов ¹ .		

2.2 Стоимость/Затраты.

Согласно тарифам на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования, оплата которых осуществляется по клинико-затратным группам, энуклеация глазного яблока с синхронным введением имплантата в теоновую капсулу с прикреплением мышц оплачивается в размере 123 079,83 тенге у детей и 108 662,91 у взрослых. В действующем тарификаторе заболевания глаз, соответствующие злокачественным поражения присутствует только - Злокачественная меланома века, включая спайку век, с возмещением 132 457,34 тенге¹⁰.

2.3. Недостатки.

Недостатком существующих в РК фокальных методов лечения, криотерапии, лазерокоагуляции, транспупиллярной термотерапии, является ограничение по размеру опухоли при оценке показаний к лечению, данные методы используются при толщине опухоли до 3,5 мм. При этом, брахитерапия, применяется при толщине до 6,5 мм.

Химиоредукция, зависит от выбора препаратов, в любом случае, она оказывает системное действие с проявлением всех побочных эффектов, характерных для препаратов системного действия.

Энуклеация, имеет основной недостаток, это анатомическое отсутствие глаза после вмешательства, связанное с ним отсутствие зрения, имеющее критическое значение при сниженной зрительной функции интактного в отношении опухоли глаза, а также доставляющее психоэмоциональный дискомфорт.

3 Вмешательство

3.1 Необходимость внедрения. Увеальная меланома и ретинобластома, это опухоли, развитие которых непосредственно угрожает не только нарушением функции органа, но и как и все злокачественные новообразования метастазированием и летальным

¹⁰ Об утверждении тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 сентября 2018 года № КР ДСМ-10. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 7 сентября 2018 года № 17353.



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№290 от 07.06.2019 г.

8 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

исходом. Необходимо учитывать, что не только сами опухоли, но и лечение может приводить как к утрате самого органа, так и к нарушению функции. Поэтому, разработка и внедрение новых органосохраняющих методов лечения является актуальным и необходимым. Брахитерапия является методом, позволяющим сохранить не только анатомическую целостность органа, но и функциональную полноценность. Брахитерапия относится к фокальным методам лечения, что позволяет локализовать побочные эффекты вмешательства.

3.2 Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации.

Согласно описанию, представленному заявителем, операция выполняется под общим наркозом, осуществляется разрез конъюнктивы, слизистую оболочку отсепаровывают кзади. С помощью транспупиллярной диафаноскопии маркируют тень границы опухоли. Заранее выбранный офтальмоаппликатор (ОА) фиксируют к склере двумя швами, проведенными через его кольца. После фиксации ОА к склере на конъюнктиву накладывают непрерывный шов. Время контакта ОА со склерой зависит от толщины опухоли и мощности аппликатора. После операции на сутки накладывают бинокулярную повязку, что значительно ограничивает движения глаза и снижает вероятность смещения ОА. Через сутки проводят ультразвуковой контроль положения ОА по отношению к облучаемой мишени. При необходимости осуществляют соответствующую коррекцию экспозиции облучения с целью достижения расчетной дозы на верхушке опухоли. Удаляют ОА под местной анестезией в операционной по истечении времени экспозиции. Больного выписывают из стационара на 2–4-й день после удаления ОА. Острая лучевая реакция стихает через 4–8 недель, и наступает процесс резорбции опухоли, который длится от восьми до 24 месяцев.

Показания:

- опухоли сетчатки (ретинобластома)
- хориоидии (меланома, гемангиома ограниченная) толщиной не более 6,5 мм

Противопоказания к использованию нового Метода:

Абсолютные:

1. Превышение указанных размеров опухоли (6,5 мм)
2. Наличие удаленных метастазов
3. Прорастание опухоли за пределы склеры
4. Мультицентрический рост

Относительные противопоказания:

- тяжелые и средней тяжести заболевания крови (лейкопения, агранулоцитоз, пойкилоцитоз, анемия различного генеза, гемофилия и др.)
- острые воспалительные заболевания глаза и его придаточного аппарата



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№290 от 07.06.2019 г.

9 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

- гемофталм, глаукома, обширная отслойка сетчатки
- тяжелая сопутствующая соматическая и психическая патология.

Критерии отбора пациентов - пациенты с прозрачными преломляющими средами и средними размерами опухоли.

Брахитерапия может быть использована:

- в качестве основного лечения одиночной односторонней или двусторонней опухоли менее 15 мм в диаметр, которые расположены примерно в 2 мм от зрительного диска или центра макулы
- после химиотерапии.
- для лечения рецидивирующих или остаточных опухолей, которые не успешно контролируются хеморедукцией, фотокоагуляция, термотерапия, криотерапия или ДГТ.

Противопоказана:

- для опухолей, метастазировавших
- для задних опухолей с вовлечением диска зрительного нерва или макулы.

3.3 История создания, различные модели/версии/модификации.

С момента внедрения рутения-106 для брахитерапии прошло более 30 лет. Не смотря на это, рутений-106 остается широко используемым нуклидом для брахитерапии увеальной меланомы и стандартная лучевая терапевтическая доза осталась практически без изменений¹¹.

3.4 Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

Метод может быть внедрен на базе Казахского НИИ онкологии и радиологии, имеющего соответствующую материально-техническую базу.

- микроскоп офтальмологический операционный;
- офтальмоаппликатор
- наркозный аппарат Dregerr “Fobius” GS

Специалисты, владеющие навыками для проведения операций – Аубакирова А.С., Расулов И.Р.

3.5 Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.

Внедрение нового метода лечения внутриглазных опухолей, с учетом размера, локализации в качестве, как самостоятельного метода, так и комбинированной терапии, в случаях, когда монотерапия невозможна. Достижения эффекта отсутствия локальных рецидивов до уровня энуклеации 95%, снижения смертности до уровня мировых показателей после внедрения 6-26% при низкой частоте осложнений 1,7-16%.

Радиационные осложнения¹².

¹¹ <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.1999.770411.x>

¹² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578662/>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№290 от 07.06.2019 г.

Страница

10 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

Таблица: обзор радиационно-индуцированных осложнений переднего и заднего сегментов (количество случаев и значений, оцененных по методу Каплана-Мейера).

Осложнение	Общий показатель (%)	1 год после облучения (ДИ 95%)	2 года после облучения (ДИ 95%)	4 года после облучения (ДИ 95%)
катаракта	58 (40,6%)	25,3% (18,5–34,0%)	37,5% (29,2–47,2%)	50,3% (39,6–62,1)
глаукома	15 (10,5%)	5,4% (2,6–10,9%)	6,4% (3,2–12,5%)	8,1% (4,1–15,6%)
ретинопатия	24 (16,8%)	3,1% (1,2–8,1%)	6,9% (3,5–13,4%)	18,3% (11,0–29,5%)
Макулопатия	55 (38,5%)	18,3% (12,5–26,2%)	27,1% (19,9–36,2%)	42,6% (32,9–53,8%)
Оптическая невропатия	36 (25,2%)	16,5% (11,1–23,9%)	21,0% (14,9–29,2%)	32,8% (24,4–43,1%)
Отслоение сетчатки	27 (18,9%)	14,7% (9,7–21,8%)	14,7% (9,7–21,8%)	17,4% (11,6–25,5%)
Кровоизлияние в стекловидное тело	25 (17,5%)	6,2% (3,2–12,1%)	8,1% (4,4–14,6%)	12,7% (7,3–21,6%)
Опухолевая васкулопатия	30 (21,0%)	15,4% (10,2–22,9%)	17,4% (11,8–25,4%)	19,0% (12,9–27,5)

3.6 Опыт использования в мире (какие производители).

Примером брахитерапии (БТ) как первичного метода лечения могут служить случаи контактного облучения очагов ретинобластомы (РБ) среднего размера (3-6 мм), локализующихся кпереди от экватора глаза, преимущественно при одностороннем характере поражения. За всю историю применения БТ в лечении РБ имеются сообщения об использовании офтальмоаппликаторов (ОА) с изотопами I-125, Ru-106, Sr-90, Co-60, Pd-103 и Ir-192. Наиболее эффективными и отвечающими требованиям радиационной безопасности на сегодняшний день представляются ОА с изотопами йода (I-125), палладия (Pd-103), рутения (Ru-106) и стронция (Sr-90). Американское общество брахитерапии по результатам всемирного многоцентрового анализа результатов БТuveальных меланом и РБ 2013 г. отмечает, что I-125 и Pd-103 используется в наиболее крупных офтальмоонкологических центрах Северной Америки, I-125 и Ru-106 – в странах Европы, исключительно Ru-106 – в Японии, Ru-106 и Sr-90 – в России. При этом по результатам публикуемых исследований и практической деятельности этих центров существует значительный разброс рекомендуемых доз облучения, используемых в лечении РБ и параметров отбора опухолей в зависимости от типа радионуклида в ОА¹³.

3.7 Опыт использования в Казахстане.

В РК данный метод лечения не проводился, в июне 2019 г. планируется мастер-класс с вовлечением ангиохирурга и анестезиолога. В качестве ОА планируется применение рутения (Ru-106). В 2019 г. КазНИИ ГБ подал заявку на разработку Клинического протокола "Внутриглазные новообразования".

¹³ <https://eyepress.ru/article.aspx?20340>



**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

№290 от 07.06.2019 г.

11 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

3.8 Затраты/Стоимость.

Заявителями представлен сводный расчет стоимости протокола

№ п/п	№ согла- сно прика- зу №210	Код	Наименование услуги	Расходы									ВСЕГО
				Заработка- ная плата	Социальный налог 9,5% и соц. Отчисления 3,5%	ФСМС 1,5%	Питание	Мягкий инвентарь	Медикаменты и прочие средства мед. назначения	Износ оборудование	Вспомогатель- ные мед.услуги*	Коммунальные	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1			Брахитерапия при внутриглазных новообразованиях	28 157,35	3294,41	422,36	11 720,32	1 252,08	231 131,48	33 600,72	89 440,00	2 480,35	401 499,07

4 Поиск доказательств

4.1 Поиск (Ключевые слова).

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

Популяция, пациенты	Пациенты с увеальной меланомой, ретинобластомой
Вмешательство	• Брахитерапия
Альтернативное вмешательство	• криотерапия, лазеркоагуляция, транспупиллярная термотерапия • протонная лучевая терапия • Энуклеация.
Исходы- клинической эффективности и безопасности	- выживаемость - Локальный рецидив - энуклеация - осложнения
- экономической эффективности	Прямые и косвенные затраты QALY
Источники	- мета-анализы - систематические обзоры - руководства



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№290 от 07.06.2019 г.

12 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

В итоге были отобраны высококачественные исследования (систематические обзоры и мета-анализы), путем ограничительного фильтра, соответствующие вышеописанным критериям, 2 систематических обзора, 1 мета-анализ и исследования, описанные в клинических рекомендациях NICE.

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

Систематический обзор и мета-анализ, посвященный радиационной терапии заряженными частицами (СРТ) при увеальной меланоме 2013 года включал 27 исследований, из них 3 были РКИ. В одном РКИ сравнили ионную терапию гелием с брахитерапией йодом-12. В целом, 8809 пациентов с увеальной меланомой были включены в этот обзор. Среди них 7457 пациентов получили СРТ: 6718 пациентов получили протонную терапию, 623 получили терапию ионами геля и 116 получили терапию ионами углерода. В стандартную группу лечения, получавшую энуклеацию или брахитерапию йодом-125, входило 1352 пациента. Частота местных рецидивов была значительно ниже при СРТ, чем при брахитерапии (отношение шансов [ИЛИ] = 0,22, 95% доверительный интервал [ДИ], 0,21-0,23). Не было никаких существенных различий в уровне смертности или энуклеации. Результаты были надежными только в анализе множественной чувствительности. СРТ также был связан с более низким уровнем ретинопатии и формирования катаракты. Данные свидетельствуют о том, что при терапии заряженными частицами возможны лучшие результаты в отношении местного рецидива, ретинопатии и частоты образования катаракты. Общее качество доказательств низкое, и для обеспечения более достоверных данных необходимы более качественные исследования сравнительной эффективности.

В таблице показано объединенное отношение шансов (OR) смертности, энуклеации и локального рецидива опухоли среди пациентов, не получавших лечение, в сравнении с СРТ и брахитерапии с йодом-125. Не было обнаружено значительного снижения смертности (ОШ, 0,13; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,01-1,63) среди пациентов, получавших СРТ, по сравнению с пациентами, получавшими брахитерапию йодом-125. Объединенное OR показало сильное и значительное снижение локального рецидива опухоли, связанного с СРТ (OR, 0,22, 95% ДИ, 0,21-0,23). Мы не обнаружили существенных различий в последующем риске энуклеации (ОШ, 0,53, 95% ДИ, 0,23-1,18) между двумя процедурами.

Оценочная эффективность СРТ в сравнении с брахитерапией йодом-125 для увеальных меланом

результат	Количество пациентов	Количество включенных исследований	OR	Значение P	95% ДИ
Смерть	4127	9	0,13	+0,10	0,01-1,63
энуклеация	5108	13	0,53	+0,10	0,23-



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№290 от 07.06.2019 г.

13 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

1.18

Местный рецидив опухоли	5040	14	0,22	+0,00	0.21-0.23
-------------------------	------	----	------	-------	-----------

Больше всего сообщалось о пяти типах побочных эффектов протонной лучевой терапии: глаукома, лучевая ретинопатия, образование катаракты, невропатия зрительного нерва и энуклеация вследствие осложнений. Общий показатель глаукомы составил 0,25 (95% ДИ, 0,19-0,32), 0,28 для радиационной ретинопатии (95% ДИ, 0,15-0,41), 0,34 для формирования катаракты (95% ДИ, 0,15-0,53), 0,21 для невропатии зрительного нерва (95% ДИ, 0,04-0,38) и 0,02 для энуклеации вследствие осложнений (95% ДИ, 0,00-0,04). Мы скорректировали показатели лучевой ретинопатии, формирования катаракты, оптической невропатии и энуклеации на основе характеристик пациентов из исследования СОМ и сравнили эти показатели с показателями среди пациентов, получавших брахитерапию йодом-125 в исследовании СОМ. Мы обнаружили значительно более низкие показатели лучевой ретинопатии и формирования катаракты среди пациентов, получавших СРТ (0,28 против 0,42, 0,23 против 0,68 соответственно). Не было обнаружено существенных различий в частоте оптической невропатии и энуклеации вследствие осложнений.

Настоящий анализ показал, что риск энуклеации ($P = .10$) и смерти ($P=.10$) не был значительно ниже при СРТ, чем при брахитерапии йодом-125. Напротив, риск локального рецидива был заметно ниже при СРТ (ОШ=0,22), и этот результат был значительным ($P <0,01$).

Таким образом, имеющиеся данные позволяют предположить, что при терапии заряженными частицами возможно улучшение результатов в отношении местного рецидива, ретинопатии и частоты образования катаракты. Общее качество доказательств низкое, и для обеспечения более достоверных данных необходимы более качественные исследования сравнительной эффективности¹⁴.

Поиск с применением ключевого слова - uveal melanoma brachytherapy с ограничительными фильтрами: систематические анализы, мета-анализы, 10 лет, «люди» позволил обнаружить дополнительно 1 мета-анализ - «Долгосрочная выживаемость после лучевой терапии рутениевыми аппликаторами при увеальной меланоме. Мета-анализ исследований, включающих 1066 пациентов»

Результаты этого исследования можно сопоставить с результатами, полученными в мета-анализе выживаемости после энуклеации при увеальной меланоме в котором, после энуклеации показатель 5-летней смертности от всех причин составлял 16% для небольших опухолей, 32% для средних опухолей и 53% для больших опухолей. Авторы скорректировали смертность, на показатель смертности связанный с меланомой, чтобы оценить выживаемость по всем причинам путем (при необходимости) консервативного увеличения показателей, связанных с меланомой, на 6% (на основе более ранних сообщений, указывающих на разницу в 6–26% между показателями). Обратная

¹⁴ [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(12\)03446-3/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(12)03446-3/fulltext)



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№290 от 07.06.2019 г.

Страница

14 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

регулировка из этих данных выявила 5-летние оценки смертности от меланомы 15%, 30% и 50%, для пациентов с маленьким, средним и крупные опухоли соответственно. Эти показатели существенно выше, чем полученная в представленном мета-анализе 5-годовая оценка смертности от меланомы у 6% пациентов, получавших лучевую терапию рутениевыми аппликаторами для увеальной меланомы среднего размера и 26% для пациентов получавших лечение от крупных опухолей. Точно так же объединенные 5-летние показатели смертности от всех причин после энуклеации быть выше, чем смертность от всех причин после лучевой терапии аппликаторами, в обобщенной нами серии случаев, даже если учитывать округление, связанное с меланомой до 26% (например, 53% против 37% для крупных опухоли). Тем не менее, может присутствовать значительное, непризнанное смещение, рекомендуемое при сравнении показателей выживаемости на основе нерандомизированных данных¹⁵. Это отражает критерии выбора для брахитерапии с аппликациями рутения, так как многие глазные онкологи не выбирают это лечение для больших опухолей. Брахитерапия рутением используется для больших задних увеальных меланом только в некоторых центрах, где альтернативные методы, такие как I-125 или телетерапия, такая как протонная лучевая терапия или стереотаксическая радиохирургия, недоступны для лечения больших опухолей¹⁵.

Обнаруженный систематический обзор более раннего срока публикации в журнале Health Technology Assessment (2005 года) свидетельствует об отсутствии основательных исследований, для того чтобы смело сделать заключение и рекомендации по выбору предпочтительного метода лечения ретинобластомы у детей. Один из разделов был посвящен сравнению брахитерапии с методом внешней лучевой радиотерапии, это было два ретроспективных исследования внешней лучевой радиотерапии (EBRT) в сравнение с брахитерапией. Исследовалось 63 пациента, в возрасте от рождения до 5 лет (в среднем 12,5 месяцев), всех 5 стадий. Сообщалось о пяти исходах, включая неблагоприятные. Главный результат успешного лечения, определялся как отсутствие признаков заболевания. Находка, что EBRT в сочетании с брахитерапией, по-видимому, менее эффективна, не была удивительной, учитывая, что все пациенты, за исключением у одного из этой группы были классифицированы на исходном уровне как RE V, т.е. более поздней стадии. Медиана продолжительности наблюдения была также дольше в этой группе. EBRT и брахитерапия одинаково эффективны, хотя более высокий уровень катаракты в первом. Тем не менее, этот вывод не может считаться обоснованным вследствие ограничения дизайна исследования и в частности связанным с распределением пациентов¹⁶.

Национальное руководство по увеальной меланоме «Melanoma focus», опубликованное NICE в 2015 году определяет, что в большинстве центров брахитерапия является первым выбором лечения. В Европе рутений-106 является наиболее популярным изотопом, тогда как в США йод-125, как правило, является предпочтительным.

¹⁵ <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.1999.770411.x>

¹⁶ <https://pdfs.semanticscholar.org/78a1/90c0b55048aa1bff68d7f83d03b3620b773a.pdf>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№290 от 07.06.2019 г.

Страница

15 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

В настоящее время рутений-106 является единственным радиоизотопом, назначаемым для лечения увеальной меланомы в Великобритании¹⁷.

В данном руководстве сообщается о результатах брахитерапии с использованием рутениевых аппликаций в лечении меланомы маленьких и средних размеров с отличными 5-летними показателями местного контроля 95,6%, 93,6% и 98%, однако в этих исследованиях не сообщалось о 10-летних локальных контрольных показателях.

Также представлены результаты и заключения одного небольшого, нерандомизированного исследования, в котором, большие задние увеальные меланомы (толщина>/=8мм) были пролечены методом энуклеации или брахитерапии с использованием рутениевых аппликаций. Несмотря на низкий уровень контроля, 71% частота в группе рутениевых аппликаций и в группе более крупных опухолей с энуклеацией ($p <0,001$), показатели смертности от меланомы были одинаковыми в обеих группах (в 5 лет 20,5% и 28,1% $p = 0,6$ и в 10 лет года 46,2% и 44,0% $p = 0,9$). Авторы пришли к выводу, что брахитерапия с использованием рутения является безопасной альтернативой лечения, которое не ставит под угрозу выживание. Контроль опухоли методом местного лечения скомпрометирован, когда брахитерапия с рутением применяется к более крупным опухолям с контрольными показателями 71%, 82% и 86% в трех исследованиях (Bergman, Nilsson et al. 2005, Kaiserman, Kaiserman et al. 2009, Ritchie, Gregory и другие. 2012). Отсутствие реакции на брахитерапию с рутением было связано с увеальной меланомой> 5 мм в росте (Papageorgiou, Cohen et al. 2011). Критерии отбора для брахитерапии с аппликациями рутения различны между европейскими центрами, но существует общее мнение, что брахитерапия рутениевыми аппликаторами должна быть рекомендована по Рекомендации по увеальной меланоме (январь 2015) и ограничена увеальной меланомой ниже 7-8 мм в высоту (Bergman, Nilsson et al. 2005, Isager, Ehlers et al. 2006, Ричи, Грегори и соавт. 2012). Другими факторами риска местного рецидива / плохого контроля опухоли являются большой базальный диаметр, переднее местоположение, молодой пациент и фовеальное расположение (Isager, Ehlers et al. 2006, Papageorgiou, Cohen et al. 2011).

Визуальные осложнения от брахитерапии с рутением менее серьезны, чем сопутствующее повреждение брахитерапии с применением йода или протонная лучевая терапия (PBR или CPT). Риск послеоперационной дипlopии очень низок. Частота нарушений подвижности глаз после брахитерапии рутением в когорте увеальной меланомы, лечившихся в Лондоне, были редкими при 1,7% за 8 лет (Dawson, Sagoo et al. 2007). Заболеваемость радиационной катарактой низкая и составляет 16% (Маркони, де Castro et al. 2013). Частота возникновения неоваскулярной глаукомы (NVG) составляет всего 3% и связана со стадией TNM опухоли, т.е. она увеличилась после лечения более крупных опухолей (Summanen, Immonen et al. 1996, Маркони, де Кастро и соавт. 2013). В долгосрочной перспективе радиационное повреждение диска зрительного нерва и макулы может привести к нарушению центрального зрения. Прогностические факторы

¹⁷ <http://melanomafocus.com/wp-content/uploads/2015/01/Uveal-Melanoma-National-Guidelines-Full-v5.3.pdf>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№290 от 07.06.2019 г.

16 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

ухудшения зрения от радиационной макулопатии включают в себя: а) близость задней границы опухоли до фовеа; б) плохая острота зрения; и в) возраст <40 лет (Summanen, Иммонен и соавт. 1996, Roubertol, Roy et al. 2004, Bergman, Nilsson et al. 2005). Прогнозирующие факторы потери световосприятия, это близость к зрительному диску и увеличение размеров опухоли (Summanen, Immonen et al. 1995).

Ухудшение зрения, развитие катаракты и кровоизлияний в стекловидное тело связано с увеличением высоты опухоли, так как опухоли требуют более высокой дозы облучения для достижения контроля над опухолью (Summanen, Immonen et al. 1995, Summanen, Immonen et al. 1996). В целом, хорошие результаты визуального наблюдения наблюдаются после брахитерапии рутениевыми аппликаторами, особенно при передних опухолях. Дамато и его группа (Damato, Kacerek et al. 2005) сообщили о сохранении зрения 20/40 или в 55% случаев при 9 лет; потеря зрения коррелирует с: распространением задней опухоли ($p <0,001$), локализацией височной опухоли ($p =0,001$), увеличение высоты опухоли ($p = 0,01$) и старшего возраста ($p <0,01$).

Национальное руководство также сообщает о результатах более ранних исследований 2001 года по брахитерапии с применением йода-125, это исследования COMS "Small", "Medium", "Large". Основные результаты, которых сообщают, что нет РКИ для увеальных меланом мелких размеров, есть только наблюдение за 204 пациентами с маленькими меланомами хориоиди, высота 1-3 мм, диаметр до 5 мм выживаемость была сопоставима с общей выживаемостью общей популяции. Второе исследование, "Medium", наблюдало за пациентами (1137 больных) со средними размерами опухоли от 2,5 до 10 мм, которые были рандомизированы на группы, получавшие брахитерапию с йодом и энуклеацию, результаты были сопоставимы, в контрольных точках 5, 10 и 12 лет, смертность для пациентов, получавших брахитерапию, составляла 10%, 18% и 21%, а для пациентов с энуклеацией, составляли 11%, 17% и 17% соответственно. "Large", в этом исследовании пациенты были рандомизированы на группы получавшие внешнюю лучевую терапию до энуклеации (EBRT) 20/5 или только энуклеацию без ЕБРР, результаты показали, что лучевая терапия перед энуклеацией не дает преимуществ.

Потеря зрения после брахитерапии I-125 отчет COMS показал, что острота зрения в течение первых 3 лет после I-125 радиотерапии меланомы хориоиди уменьшалась в среднем примерно на две линии в год, у 49% пациентов была значительная потеря остроты зрения через 3 года. Факторами высокого риска для потери зрения были: высота опухоли > 5,0 мм; расстояние между опухолью и фовеальной аваскулярной зоной <2,0 мм; сахарный диабет; не куполообразная опухоль; и наличие связанной с опухолью отслойки сетчатки. У пациентов с крупные задние увеальные меланомы (> или = 8 мм толщиной) наиболее важные факторы риска для плохой остроты зрения, являются



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№290 от 07.06.2019 г.

17 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

инвазия в сетчатку меланомы, увеличение возраста пациента, использование изотопа I-125 и <2 мм расстояние до оптического диска.

Радиационная ретинопатия и образование катаракты - обычные осложнения через 3 года после брахитерапии с аппликацией I-125 хориоидальных меланом среднего размера, частота лучевой ретинопатии, лучевой папилопатии и экссудативной отслойки сетчатки составила 45%, 14% и 10% соответственно. 3-летняя частота отека кистозной макулы, кровоизлияния в стекловидное тело и энуклеации вследствие радиационной токсичности составила 17%, 12% и 4% соответственно. Риск осложнений переднего сегмента был много выше у пациентов, получающих лечение от крупных меланом, у этих пациентов 5-летний показатель образования катаракты, неоваскуляризация радужки и неоваскулярной глаукомы составили 69%, 62% и 60%, соответственно.

Развитие осложнений было связано с локализацией опухоли и дозой для неопухолевых структур. Доза более 90 Гр для макулы дали 63%-ную вероятность развития макулопатии ($P <0,01$). Опухоль больше чем на 4 мм значительно повышен риск развития лучевой макулопатии. Развитие радиационной катаракты также было связано с дозой; > 25 Гр на линзу дали риск развития катаракты 44% ($P <0,001$). За опухоли менее 4 мм от края диска имели 50% риск развития зрительной невропатии.

Biancietto и соавторы показали, что пролиферативная лучевая ретинопатия развилась в 7% глаз к 10 годам после I-125 аппликационной лучевой терапии увеальной меланомы. Было установлено, что риск метастазирования составляет 10% через 5 лет и 27% через 10 лет в исследовании пациентов, получавших I125 (1163). У пациентов, получавших крупные задние меланомы (> или == 8 мм), опухоль связанные метастазы показатель составлял 30% через 5 лет и 55% через 10 лет.

Другие факторы, влияющие на выбор брахитерапии:

В отчете COMS № 3 рассматривалось качество жизни после брахитерапии I-125 или энуклеации хориоиды при меланоме. Пациенты, получавшие брахитерапию, сообщали о значительно лучшей зрительной функции, чем пациенты лечение энуклеацией в отношении вождения и периферического зрения в течение до 2 лет после лечения, эта разница уменьшилась на 3–5 лет после лечения, параллельно со снижением остроты зрения в глазах, подвергнутых брахитерапии. Пациенты, получавшие брахитерапию, чаще имели симптомы тревоги во время наблюдения, чем пациенты, которых лечили энуклеацией.

Более глубокое проникновение γ -лучей I-125 (по сравнению с β -лучами Ru-106) позволяет лечить более крупные и толстые опухоли (высотой до 10 мм по I-126 по сравнению с высотой 5-7 мм (Ru-106), но за счет нанесения большего радиационного вреда здоровым окружающим тканям, развивается оптическая невропатия, макулопатия и потеря зрения.



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№290 от 07.06.2019 г.

18 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

SRS - стереотаксическая радиохирургия, особенно эффективна при юкстапапиллярных хориоидальных и тех опухолей, которые не подходят для лечения аппликацией рутением, метод продемонстрировал превосходную местную степень контроля опухоли 95,9% через 5 лет и 92,6% после 10 лет у пациентов с увеальной меланомой, получавших лечение SRS.

В Великобритании SRS используется для лечения глазных меланом с 1990-х годов в Sheffield Ocular Онкологическом центре. Было обнаружено, что первоначальное использование высокой изодозы при 70 Гр является эффективным, но связано с высокой частотой радиационных побочных реакций. Уменьшение изодозы с 70 Гр до 35 Гр привело к резкому снижению осложнения, потери зрения и спасение от энуклеации, не ставя под угрозу выживание пациента. Коэн и др. (Коэн, Картер и соавт. 2003) показали, что выживаемость без метастазирования после SRS была сопоставима с выживанием после энуклеации у пациентов, получавших лечение в Шеффилде (74% в группе стереотаксического лечения против 51% в группе группы лечения энуклеации в 5 лет, без существенных различий после многовариантного анализа). Наиболее частыми осложнениями, связанными с лечением, были: экссудативная ретинопатия (33,3%), NVG (18,7%), рентгеногенная ретинопатия (13,5%) и кровоизлияния в стекловидное тело (10,4%). Наблюдалось снижение остроты зрения, но глаз был сохранен у 90% пациентов, и авторы пришли к выводу, что SRS следует рассматривать как альтернативу для энуклеации хирургии. Chabert и др. (Chabert, Velikay-Parel и др. 2004) не продемонстрировали различий в качестве показателей жизни между брахитерапией и SRS для лечения увеальной меланомы.

Протонная лучевая терапия - PBR предлагает более направленную доставку излучения по сравнению с обычной лучевой терапией. Протоны достигают высоких показателей локального контроля опухоли у пациентов, которые считаются неподходящими для других форм консервативного лечения. Многочисленные исследования подтверждают этот высокий показатель местного контроля PBR: от 87% до 96% за 5 лет. На сегодняшний день существует только одна публикация сравнивающая локальный контроль опухолей после с использованием PBR, брахитерапии рутением и йодом. Уилсон и др. сообщили, что пациенты, получавшие брахитерапию с рутением, имели значительно больший риск местного рецидива опухоли, чем пациенты, получавшие брахитерапию с 125-йодной аппликацией ($P = 0,0133$; доверительный интервал [CI], 1,26-7,02; коэффициент риска 2,97) или лучевую терапию протонным лучом ($P = 0,0097$; ДИ 1,30-6,66; риск коэффициент, 2,94) (Уилсон и Хангерфорд, 1999). Не было значительной разницы в контроле опухоли между PBR и брахитерапия с аппликациями йода. Выживаемость без метастазирования после PBR составила 88,3% через 5 лет и 76,4% через 10 лет (Caucholle, Mammar et al. 2010), (Damato,



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№290 от 07.06.2019 г.

Страница

19 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

Касрекет et al. 2005). Аналогично, Дендейл и др. (Dendale, Lumbroso-Le Rouic и др. 2006) показали 5-й год общая выживаемость и выживаемость без метастазирования составляли 79% и 80,6% соответственно.

Транспупиллярная термотерапия (TTT) была использована в качестве основного лечения увеальной меланомы с некоторым успехом. Шилдс и др. сообщили о 4% рецидивов через 1 год, 12% через 2 года и 22% через 3 года. Серьезную озабоченность вызывает то, что после первичного ТТТ были сообщения о экстракулярном расширении. Поэтому жизненно важно, чтобы опухоли были тщательно отобраны для этого лечения. Рекомендуются значения для выбора опухолей для первичного ТТТ: высота опухоли не более 3,0 мм, базальный диаметр не более 10 мм и максимальная систолическая скорость опухоли при допплерографии не более 11,7 см / с (Яровой, Магарамов и др., 2010). Другие факторы риска местного рецидива включают амеланотическую пигментацию, наличие субретинальной жидкости, опухоли, прилегающие или нависающие над зрительным диском, опухоль требует более 3 сеансов ТТТ и вероятна неполная регрессия после первичного ТТТ. Транспупиллярная термотерапия может оказывать повреждающие воздействия на сетчатку, что приводит к потере зрения вскоре после лечения. Шилдс и др. сообщили о визуальных результатах в своих первых 100 случаях (Sagoo, Shields et al. 2011). Визуальный острота зрения была хуже у 42 глаз (42%). Другие визуальные угрожающие осложнения включают макулярную складку 11%, макулярный отек 4%, кровоизлияние в стекловидное тело 3%, окклюзия вен 8%, экссудативная отслойка сетчатки и неоваскулярная глаукома у 3%. Более глубокий некроз опухоли в основании увеальной меланомы был более вероятен при одновременной лучевой терапии (Kosciecki, Pecold et al. 2002). Следовательно, в центрах, где используется ТТТ, он используется в сочетании с брахитерапией, известной как «сэндвич» терапия, для улучшения местного контроля опухолей.

Это комбинированное лечение по-видимому, обеспечивает лучший 5-летний локальный контроль опухоли (96% против 83% $p = <0,034$), лучшее сохранение сферы глазного яблока (98% против 87% $p = <0,024$) и безрецидивную выживаемость (89% против 67% $p = <0,017$) по сравнению с рутениевой аппликацией в монотерапии опухолей среднего размера. Не было разницы в общей выживаемости пациентов / частоте метастазирования (Яровой, Магарамов и др. 2012).

Добавление ТТТ не приводило к значительному ухудшению остроты зрения (Drury, Chidgey et al. 2012), тем не менее через 1 и 4 года наблюдения визуальный исход был хуже у пациентов, которые получали «сэндвич» терапию по сравнению с теми, кто получал только брахитерапию. Адьювант ТТТ не улучшил локальный контроль опухоли юкстапапиллярной увеальной меланомы, пролеченной брахитерапией с аппликацией йода-125¹⁵.



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№290 от 07.06.2019 г.

20 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

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

Результаты Марковского моделирования, сравнивавшие лучевую радиотерапию протоном (РВТ), энуклеацию и брахитерапию продемонстрировали аналогичные расходы 22 772 долл. США (20 342 долл. США) для энуклеации, 24 894 долл. США (22 238 долл. США) за РВТ и 28 662 долларов (e25 604) за брахитерапию. Полученные QALY были почти идентичны на 2,918, 2,938 и 2,994 соответственно. Существовали широкие числовые отклонения, основанные на оценках, наблюдавшихся при одностороннем анализе чувствительности, и сомнительность предположения модели заключалась в том, что все рецидивы обязательно приводили к метастазированию или смерти. Анализ не разделял опухоли по размеру, а также не использовались последние данные, указывающие на то, что РВТ обеспечивает более высокую выживаемость по сравнению с энуклеацией и улучшением зрения, сохранение по сравнению с брахитерапией. В дополнение к установленным данным появляются улучшенные результаты с РВТ в сравнении с брахитерапией в фазе 3 испытания и будущие анализы СЕ соответственно могут быть более благоприятными¹⁸.

По сравнению с рутениевыми аппликаторами себестоимость лечения йодом намного выше из-за потребности в частой замене йодных зерен вследствие короткого периода полураспада 60 дней по сравнению с периодом полураспада 374 дня (Ру-106).

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

Материалы по стандартной операционной процедуре, описывающие социальные, правовые и этические аспекты метода заявителем не представлены.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности.

1. **Брахитерапия йодом (I125) и лучевая радиационная терапия СРТ:** Исследования свидетельствуют о том, что объединенное отношение шансов (OR) локальных рецидивов было меньше в группе СРТ по сравнению с брахитерапией I125, показатель смертности или показатель необходимости последующей энуклеации одинаковые, общее качество доказательств низкое, но при оценке множественной чувствительности устойчивое.

2. **Брахитерапия с йодом и энуклеация:** 5,10 и 12-ти летняя выживаемость были одинаковыми для опухолей средних размеров, и составила 10, 18 и 21 % для брахитерапии йодом.

3. **Брахитерапия рутением и энуклеация:** показатели 5-летней смертности с 6%-ой поправкой на меланому после энуклеации составили 15, 30 и 50% при маленьких, средних и больших размерах меланомы. Для брахитерапии с рутением 6 и 26% при средних и больших размерах, при этом, обобщенные данные всех исследований составили 14% для

¹⁸ <https://sci-hub.se/10.1002/cncr.29882>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№290 от 07.06.2019 г.

Страница

21 из 22

Отчет оценки медицинской технологии

5-летней смертности, и 22% для 10-летнего наблюдения. Контроль локальной эффективности при малых и средних размерах опухоли составил 95,5% и 93,6% при брахитерапии с рутениевыми аппликациями. При более крупных задних опухолях смертность при лечении брахитерапией с рутением и энуклеацией была одинаковой 20,5% и 28% для 5-летнего наблюдения, и 46,2% и 44% для 10-летнего наблюдения. Что позволяет судить о доказанной большей эффективности брахитерапии с рутением по сравнению с энуклеацией при средних размерах и о сопоставимости результатов при больших размерах опухоли.

4. **Брахитерапия и протонная лучевая терапия (PBR)**, всего одно исследование, сравнившее риск локального рецидива при применении рутения, йода или PBR, который оказался выше при применении рутения, общая выживаемость при PBR и брахитерапии йодом были одинаковые.

5.2. Выводы о клинической безопасности.

1. Осложнения, такие как ретинопатия и пострадиационная катаракта в группе терапии заряженными частицами (СРТ) меньше, чем в группе брахитерапии I125, общее качество доказательств низкое, но при оценке множественной чувствительности устойчивое. Развитие невропатии и необходимость последующей энуклеации, вследствие осложнений одинаковые в группах СРТ и брахитерапии.
2. Острота зрения в течение первых 3 лет после I-125 радиотерапии меланомы хориоидией уменьшалась в среднем примерно на две линии в год, у 49% пациентов была значительная потеря остроты зрения через 3 года.
3. Радиационная ретинопатия и образование катаракты - обычные осложнения, наблюдающиеся через 3 года после брахитерапии хориоидальных меланом среднего размера с аппликацией I-125. Частота лучевой ретинопатии, лучевой папилопатии и экссудативной отслойки сетчатки составила 45%, 14% и 10% соответственно. 3-летняя частота отека кистозной макулы, кровоизлияния в стекловидное тело и энуклеации вследствие радиационной токсичности составила 17%, 12% и 4% соответственно.
4. Осложнения при брахитерапии с рутением было меньше по сравнению с йодовыми аппликациями и протонной лучевой терапии. Нарушение подвижности глаза-1,7%, радиационная катаракта-16%, неоваскулярная глаукома-3%. Ухудшение зрения, развитие катаракты и кровоизлияний в стекловидное тело связано с увеличением высоты опухоли, так они требуют более высокой дозы облучения для достижения контроля над опухолью.

5.3. Выводы об экономической эффективности.

1. Исследования, в которых сравнивали лучевую радиотерапию протоном (РВТ), энуклеацию и брахитерапию продемонстрировали, что расходы на эти виды терапии были приблизительно одинаковыми и сопоставимыми, при полученных идентичных QALY.



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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских
технологий**

<i>Отдел оценки медицинских технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№290 от 07.06.2019 г.</i>	<i>22 из 22</i>

Отчет оценки медицинской технологии

- Себестоимость лечения рутениевыми аппликаторами значительно ниже себестоимости применения йодовых аппликаторов.

Преимущества и недостатки метода.

Побочные явления:

- хемоз конъюнктивы,
- отек периорбитальных тканей,
- гемофтальм частичный или субтотальный

Преимущества и недостатки метода

Преимущества:

- метод позволяет сохранить глаз, как анатомический орган
- при периферической локализации позволяет сохранить и зрение

Недостатки:

- особые условия транспортировки, хранения и утилизации офтальмоаппликатора.

6. Конфликт интересов

При проведении экспертизы конфликта интересов не было зарегистрировано.

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

З. Жолдасов

**Главный специалист-аналитик
отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ**

Г.Мухаметжанова

Руководитель ЦРИЛСиМТ

А. Табаров