

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	1 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

1. Объект экспертизы	Молекулярно-генетическое исследование мутаций гена NRAS/ BRAF по ДНК из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки (FFPE)
2. Заявитель	КазНИИ онкологии и радиологии
3. Заявленные показания	<p>Согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра МКБ-10:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Злокачественное новообразование ободочной кишки (C18) • Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения (C19) • Злокачественное новообразование прямой кишки (C20)
4. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в мире и в РК	<ul style="list-style-type: none"> • Секвенирование Сэнгера
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Метод молекулярно-генетического исследования мутаций гена NRAS/ BRAF включает в себя выделение ДНК из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки (FFPE) с депарафинизацией и последующую амплификацию необходимых участков ДНК в режиме ПЦР реального

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	2 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

	<p>времени с использованием комплементарных пар праймеров и олигонуклеотидных зондов, помеченных флюоресцентными красителями.</p> <p>Стоимость 119 254,6 тг.</p>
<p>6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства</p>	<p>Врачи-генетики, специалисты лабораторий, лаборанты центра молекулярно-генетических исследований.</p>
<p>7. Результаты ОМТ</p>	<p>Метод молекулярно-генетического исследования мутаций гена NRAS/ BRAF обладает высокой чувствительностью и специфичностью. NRAS и BRAF могут выступать в качестве независимых прогностических предикторов эффективности таргетной терапии колоректального рака, что позволяет рационально проводить персонафицированную лекарственную терапию.</p> <p>Согласно заключению экспертизы на соответствие критериям ВТМУ технология набрала 4 балла и не соответствует критериям ВТМУ.</p>

1. Описание заболевания

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	3 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

Согласно American Cancer Society (2019), **колоректальный рак** - это рак, который берет свое развитие в толстой или прямой кишке. Рак толстой кишки и рак прямой кишки часто группируются вместе по причине наличия между собой общих черт. В большинстве случаев, колоректальный рак начинается с роста наростов на внутренней оболочке толстой или прямой кишки. Данные наросты называются полипами.

Некоторые типы полипов могут со временем дать начало развитию рака (обычно в течение нескольких лет), однако не все полипы малигнизируются. Вероятность превращения полипа в рак зависит от типа полипа. Выделяют 2 основных типа полипов:

- **Аденоматозные полипы (аденомы):** эти полипы иногда превращаются в рак, поэтому аденомы называют предраковым состоянием.
- **Гиперпластические полипы и воспалительные полипы:** эти полипы встречаются чаще, но в целом они не являются предраковыми.¹


Обращая внимание на симптомы, выделяют следующие общие симптомы

кровотечение из прямой кишки, диарея или запор ("изменение привычной работы кишечника") потеря веса, боль в животе и анемия.²

Причины и факторы риска

¹ Cancer.org. (2019). What Is Colorectal Cancer?. [online] Available at: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html> [Accessed 27 Jun. 2019].

² Astin, M., Griffin, T., Neal, R., Rose, P. and Hamilton, W. (2011). The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. British Journal of General Practice, 61(586), pp.e231-e243.

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	4 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

Согласно BMJ Practice, колоректальный рак может быть вызван воздействием следующих факторов: социодемографических факторов, факторов образа жизни, медицинских факторов.³

Социодемографические факторы:

❖ Пожилой возраст

В Великобритании с 2009 по 2011, 43% случаев колоректального рака были диагностированы у пожилых пациентов (≥ 75 лет) и 95% у пациентов в возрасте 50 лет и старше. Возрастные показатели заболеваемости резко возрастают после 50 лет. Самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются в возрастной группе старше 85 лет (Thrumurthy et al., 2016).

❖ Мужской пол


Мета-анализ 17 исследований прогрессирующего рака прямой кишки во всех возрастных группах (n = 924 932 пациента) показал, что у мужчин риск рака значительно выше, чем у женщин (относительный риск 1,83 (95% Доверительный интервал 1,69 до 1,97) (Thrumurthy et al., 2016).

Факторы образа жизни

❖ Потребление красного мяса

В ходе мета - анализа 24 проспективных исследований было выявлено, что относительный риск развития колоректального рака для самого

³ Thrumurthy, S., Thrumurthy, S., Gilbert, C., Ross, P. and Haji, A. (2016). Colorectal adenocarcinoma: risks, prevention and diagnosis. BMJ, p.i3590.

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	5 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

значительного потребления красного мяса составил 1,22 (95% Доверительный интервал от 1,11 до 1,34).

Относительный риск на каждые 100 г / день увеличения потребления составил 1,14 (от 1,04 до 1,24). Риск рака увеличивается линейно с увеличением потребления мяса до 140 г / день (Thrumurthy et al., 2016).


❖ **Ожирение**

13% случаев рака кишечника в Великобритании были связаны с ожирением. Мета-анализ 43 исследований (n= 9 000 000 человек) выявил относительный риск 1,33 (1,25-1,42) для людей с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 30) по сравнению с людьми с нормальным ИМТ. Была обнаружена сильная ассоциативная связь ИМТ у мужского пола по сравнению с женским полом. У женщин она способна варьировать в зависимости от менопаузы и от применения гормонозаместительной терапии (Thrumurthy et al., 2016).

❖ **Алкоголь**

11% рака кишечника в Великобритании были связаны с чрезмерным потреблением алкоголя. Мета-анализ 61 когортного исследования и исследований «случай-контроль» показал, что по сравнению с лицами редко употреблявшими алкоголь или вообще не употреблявшими, лица, употреблявшие от 1,6 до 6,2 алкогольных напитков ежедневно имели на 21% выше риск (95% ДИ от 1,13 до 1,28) рака кишечника.

52% риск рака наблюдался у употреблявших 6,2 алкогольных напитков в день. В общем, риск развития рака кишечника увеличился к 7% на единицу алкоголя, потребляемого ежедневно (Thrumurthy et al., 2016).

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	6 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

❖ Табакокурение

8% рака кишечника в Великобритании связано с табакокурением.


Мета-анализ 28 проспективных исследований и 1 463 796 субъектов показывает, что у нынешних курильщиков риск заболевания раком кишечника на 20 % выше (95% ДИ от 1,10 до 1,30) по сравнению с некурильщиками.

Мета-анализ 106 обсервационных исследований выявил, что бывшие курильщики имеют на 18% более высокий риск развития рака кишечника (95% ДИ 1.11 до 1.25), чем лица, которые никогда не курили табачные изделия. Риск развития рака кишечника увеличивается на 7-11% на каждые 10 выкуренных сигарет (Thrumurthy et al., 2016).

Медицинские факторы

❖ Семейный анамнез

20% рака кишечника связано с наследственными факторами, за исключением семейного аденоматозного полипоза и наследственного неполипозного колоректального рака. Мета-анализ 59 исследований показал, что риск развития рака кишечника был на 80% выше у людей с больным близким родственником. Популяционный риск населения 1,8% для 50-летнего возраста увеличился до 3,4% (95% ДИ от 2,8 до 4,0%) по крайней мере с одним пострадавшим родственником или 6,9% (от 4,5 до 10,4%) с двумя и более родственниками. Мета-анализ 27 исследований показал, что относительный риск 3,87 (2.40 до 6.22) для пациентов с больных

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	7 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		


родственником, который был диагностирован до достижения им 45 лет (Thrumurthy et al., 2016).

- ❖ **Наличие колоректальных аденом и полипов**
- ❖ **Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)**

Мета-анализ когортных исследований показал, что пациенты с ВЗК (язвенный колит или колит Крона) на 70% больше подвержены риску развития колоректального рака по сравнению с общей популяцией. Риск увеличивается с увеличением течения и степени болезни. Лица у которых наблюдалось ВЗК в течение 20 лет имеют 5%-ый риск развития рака кишечника (Thrumurthy et al., 2016).

- ❖ **Диабет.** В мета-анализе 15 исследований (n=2 593 935 пациентов) было обнаружено, что наблюдалась связь диабета с 30% риском развития колоректального рака, относительный риск 1,30 (1,20 до 1,40). Пациенты с диабетом также имели значительные показатели смертности от рака кишечника (относительный риск 1,26 (от 1,05 до 1,50). Однако наблюдалась неоднородность между исследованиями (P=0.04) (Thrumurthy et al., 2016).

1.2. Популяция (характеристика, количество).

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	8 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

Пациенты с колоректальным раком

По данным Информ бюро (2019), в Казахстане в 2006 году количество больных с колоректальным раком составило 2328 случаев, то в 2017-2018 годах заболевших уже более 3000 человек. За 12 лет прирост составляет 30%.⁴

Мутации генов BRAF/ NRAS и колоректальный рак

BRAF


В мета-анализе Li Y and Li W (2017), анализ 24 исследований (n=13043 пациентов) показал, что существует значительная связь между мутацией BRAF и женским полом (Отношение шансов, ОШ = 1.87; 95% ДИ = 1,66–2,09). Мета-анализ не выявил наличия корреляционной связи между мутацией BRAF и метастазированием колоректального рака в лимфатические узлы (ОШ = 0.74; 95% ДИ = 0.47–1.17).⁵ Встречаемость мутации BRAF у пациентов с колоректальным раком – от 4 до 18%.⁶

В систематическом обзоре и мета - анализе Clancy et al. (2013) (n = 9885 пациентов), наблюдалась связь BRAF–ассоциированного колоректального рака с проксимальным расположением опухоли (ОШ = 5, 222, 95% ДИ 3, 801–7, 174, P < 0,001), с опухолями класса T4 (ОШ = 1,761, 95% ДИ 1,164–2,663, P = 0,007), с плохой дифференциацией опухоли (ОШ = 3,816, 95% ДИ

⁴ Малакшинова, А. (2019). Около 15 тысяч казахстанцев умерло от рака в 2018 году. [online] Informburo.kz. Available at: <https://informburo.kz/novosti/okolo-15-tysyach-kazahstancsev-umerli-ot-raka-v-2018-godu.html> [Accessed 27 Jun. 2019].

⁵ W, L. (2019). BRAF mutation is associated with poor clinicopathological outcomes in colorectal cancer: A meta-analysis. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28611337> [Accessed 25 Jun. 2019].

⁶ Cuyle, P. and Prenen, H. (2016). Current and future biomarkers in the treatment of colorectal cancer. Acta Clinica Belgica, 72(2), pp.103-115.

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	9 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

2,714–5,365, $P < 0,001$). Обратная связь колоректального рака была выявлена у представителей мужского пола (ОШ = 0.623, 95% ДИ 0,505–0,769, $P < 0.001$), у лиц с возрастом постановки диагноза до 60 лет (ОШ = 0.453, 95% ДИ 0,280–0,733, $P = 0.001$) и раком прямой кишки (ОШ = 0,266, 95% ДИ 0,122–0,422, $P < 0,001$).⁷

BRAF мутации часто наблюдаются при колоректальном раке с микросателлитной нестабильностью. Примерно 50% микросателлитно-нестабильных опухолей имеют данную мутацию.⁸ Микросателлитная нестабильность — термин, обозначающий особое состояние клетки, в котором клетка обладает повышенной склонностью к мутациям.⁹ Частота встречаемости BRAF при солидном раке составляет 5–22 %.¹⁰


В систематическом обзоре и мета - анализе Chen et al. (2014), 11,675 пациентов с колоректальным раком были проанализированы на наличие **связи между мутацией BRAFV600E и полом**. Из 5489 женщин, 753 (13.7%) были положительными на данную мутацию. 497 (8,0%) из 6186 мужчин были BRAFV600E –положительными. Была обнаружена значительная связь между наличием мутации BRAFV600E и женским полом (ОШ=1,71; 95% ДИ=1,42–2,07). 4 исследования (n=2982) были проанализированы на выявление **связи между BRAFV600E и возрастом**. Из 1631 пациента возрастной группы 60

⁷ Clancy, C., Burke, J., Kalady, M. and Coffey, J. (2013). BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Disease*, 15(12), pp.e711-e718.

⁸ Orlandi, A., Calegari, M., Inno, A., Berenato, R., Caporale, M., Niger, M., Bossi, I., Di Bartolomeo, M., de Braud, F. and Pietrantonio, F. (2015). BRAF in metastatic colorectal cancer: the future starts now. *Pharmacogenomics*, 16(18), pp.2069-2081.

⁹ Источник: <https://www.euroonco.ru/glossary-a-z/mikrosatellitnaya-nestabilnost> © Европейская клиника онкологии


¹⁰ Tie, J. and Desai, J. (2014). Targeting BRAF mutant metastatic colorectal cancer: clinical implications and emerging therapeutic strategies. *Targeted Oncology*, 10(2), pp.179-188.

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	10 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

лет и старше, 303 (18,6%) были BRAFV600E –положительными по сравнению с 91 (6.7%) у 1351 пациентов младше 60 лет. Объединенный анализ выявил значительную связь между мутацией BRAFV600E и возрастом 60 лет и старше (ОШ = 2,29; 95% ДИ = 1,13-4,61).

Только в одном исследовании (n=582 пациента) в систематическом обзоре и мета - анализе Chen et al. (2014) была проанализирована **связь между мутацией BRAFV600E и потреблением алкоголя**. Из 146 непьющих, 36 (24,7%) были BRAF V600E - положительными по сравнению с 61 (13,2%) из 436 пациентов, употреблявших алкоголь. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между мутацией BRAF V600E и потреблением алкоголя (ОШ = 1,87; 95% ДИ = 1,17-2,98). Тринадцать исследований (n=5023 пациента) были проанализированы на наличие связи **между мутацией BRAFV600E и дифференцировкой колоректального рака**. Из 766 пациентов с опухолью плохой степени дифференцировки, 196 (25,6%) были BRAF V600E положительными, а 342 (8,0%) из 4257 пациентов были BRAFV600E-положительными с хорошо или умеренно дифференцированным колоректальным раком. В ходе анализа была выявлена значительная связь между мутацией BRAFV600E и плохой степенью дифференцировки рака (ОШ = 3,89; 95% ДИ = 2,94-5,17).

6 исследований (n=2526) подлежали анализу на **наличие мутации BRAFV600E и гистологическим типом ткани** (слизистая гистология). Из 392 пациентов со слизистым типом ткани, 76 (19.4%) были BRAFV600E-положительными, тогда как из 2134 пациентов с не слизистой гистологией 173 (8.1%) были BRAFV600E-положительными. Наблюдалась значительная

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	11 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

связь между BRAFV600E мутацией и слизистой гистологией (ОШ = 2,99; 95% ДИ=2,20–4,07) (Chen et al. , 2014)

Двадцать исследований (n=9813 пациентов) были проанализированы на наличие связи между мутацией BRAFV600E и расположением колоректальной опухоли. Из 4007 пациентов с опухолями в проксимальном отделе толстой кишки, 865 (21,6%) были BRAF V600E-положительными по сравнению с 276 (4,8%) из 5806 пациентов с опухолями дистального отдела толстой кишки или прямой кишки. Выявлена достоверная связь между мутацией BRAFV600E и расположением опухоли в проксимальном отделе толстой кишки (ОШ = 4,85; 95% ДИ = 3,59-6,56).¹¹


В систематическом обзоре и мета - анализе Ardekani et al. (2012) установлено, что мутация BRAF повышает риск смертности у больных колоректальным раком более чем в два раза; HR = 2,25 (95% ДИ 1,82-2,83). Кроме того, выявлено, что мутация BRAF также повышает риск смертности у больных меланомой в 1,7 раза (95% ДИ 1,37-2,12).¹²

NRAS

NRAS – это ген, который играет ключевую роль в сигнальном пути митоген-активированной протеинкиназы. Мутации, активирующие NRAS были найдены в кодонах 12, 13 и 61 при различных видах рака, включающие меланому (15-20%), колоректальный рак (1-6%), рак легких (1%),

¹¹ Chen, D., Huang, J., Liu, K., Zhang, L., Yang, Z., Chuai, Z., Wang, Y., Shi, D., Huang, Q. and Fu, W. (2014). BRAFV600E Mutation and Its Association with Clinicopathological Features of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE, 9(3), p.e90607.

¹² Safaee Ardekani, G., Jafarnejad, S., Tan, L., Saedi, A. and Li, G. (2012). The Prognostic Value of BRAF Mutation in Colorectal Cancer and Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE, 7(10), p.e47054.

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	12 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

гепатоцеллюлярную карциному (10%), миелоидный лейкоз (14%) и рак щитовидной железы (7%). Мутации в гене NRAS вызывают устойчивость к анти - NRAS терапии, таким препаратам, как цетуксимаб и химиотерапии, и являются прогностическими показателями плохой выживаемости у пациентов с метастатическим колоректальным раком.¹³ Согласно American Cancer Society, препараты цетуксимаб (Cetuximab) и панитумумаб (Panitumumab) не оказывают терапевтического эффекта при колоректальном раке с мутациями в генах KRAS, NRAS или BRAF. Поэтому врачи обычно проверяют опухоль на наличие изменений в указанных генах перед лечением и применяют данные препараты только в отношении людей, у которых отсутствуют мутации.¹⁴ Другими словами, молекулярный профиль опухоли является важным в оценке прогноза развития заболевания и принятия решений о выборе противоопухолевой терапии.¹⁵

Встречаемость NRAS мутации в популяции составляет 2,5%–5%.¹⁶ Значительная экспрессия NRAS была связана с плохой выживаемостью (Hazard ratio: 1,36, 95% ДИ 1,15–1,61) и с плохой выживаемостью без прогрессирования болезни (HR: 1,75, 95% ДИ: 1,04–2,94).


В когортном исследовании Jauhri et al. (2017), частота встречаемости мутаций NRAS составила 7/112 (6,25%) у пациентов с колоректальным раком. Только у одного пациента были выявлены две мутации NRAS (G60E, T58I) одновременно. NRAS мутации часто встречались у женщин (5/7,

¹³ <https://diacarta.com/products/qclamp-gene-mutation-detection-tests/nras>

¹⁴ <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/treating/targeted-therapy.html>

¹⁵ <http://price.genomed.ru/?testid=1096>

¹⁶ Bohanes, P., LaBonte, M., Winder, T. and Lenz, H. (2011). Predictive Molecular Classifiers in Colorectal Cancer. *Seminars in Oncology*, 38(4), pp.576-587.

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	13 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

71,4%), чем у мужчин (2/7, 28,6%) и в прямой кишке (5/7, 71,4%), чем толстой кишке (2/7, 28,6%).¹⁷ Irahara et al. (2010) утверждали, что NRAS мутации были обнаружены в 5 (2,2%) случаях из 225 случаев колоректального рака и при левостороннем раке, возникающем у женщин.¹⁸

1.3. Распространённость/заболеваемость


Рак ободочной кишки, заболеваемость в абсолютных числах в 2015 г - 1724, в 2016 г - 1706, распространенность на 100 тыс. населения в 2015 г - 9,8, в 2016 г - 9,6, смертность в 2015 г - 747, в 2016 г - 767. Распространенность на 100 тыс. населения в 2015 г - 4,3, в 2016 г - 4,3. Заболеваемость раком прямой кишки в абсолютных числах в 2015 г - 1424, в 2016 г - 1452, распространенность на 100 тыс. населения в 2015 г - 8,1, в 2016 г - 8,2, смертность в 2015 г - 782, в 2016 г - 717.

1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет

Систематический обзор и мета - анализ Therkildsen et al. (2014) выявил, что по всему миру, колоректальный рак ежегодно поражает 1 миллион человек и является причиной более чем 600 000 смертей. Примерно у 20% пациентов была болезнь с метастазами на момент постановки диагноза и у

¹⁷ Jauhri, M., Bhatnagar, A., Gupta, S., BP, M., Minhas, S., Shokeen, Y. and Aggarwal, S. (2017). Prevalence and coexistence of KRAS, BRAF, PIK3CA, NRAS, TP53, and APC mutations in Indian colorectal cancer patients: Next-generation sequencing-based cohort study. Tumor Biology, 39(2), p.101042831769226.

¹⁸ Irahara, N., Baba, Y., Nosho, K., Shima, K., Yan, L., Dias-Santagata, D., Iafrate, A., Fuchs, C., Haigis, K. and Ogino, S. (2010). NRAS Mutations Are Rare in Colorectal Cancer. Diagnostic Molecular Pathology, 19(3), pp.157-163.

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	14 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		


еще 20% пациентов метастазы появились в течение периода наблюдения.¹⁹ В другом исследовании Sharp et al. (2018), 41% пациентов сообщил о том, что испытывали финансовый стресс на фоне рака. 39% утверждали, что испытывали финансовые трудности. 32% сообщали о наличии финансового стресса и финансовых трудностей одновременно. После учета социально-демографических и клинических факторов пациентов было установлено, что шансы низкого качества жизни, связанного со здоровьем, были значительно выше у пациентов, которые испытывали нервное напряжение об их финансовом состоянии после диагностики рака по сравнению с пациентами, которые не наблюдали наличие финансового стресса (ОШ = 2,54 (95% ДИ, 1,62–3,99)). Шансы на низкое качество жизни также были значительно выше у больных с финансовыми трудностями после постановки диагноза (ОШ = 1,73 (95% ДИ, 1,09–2,72)). Отношение шансов для лиц, которые испытывали как финансовый стресс, так и финансовые трудности составили 2,59 (95% ДИ, 1.59–4.22). Другими словами, финансовый стресс и финансовые трудности имеют прямую связь с наступлением исхода (низкое качество жизни).²⁰

2. Существующие методы диагностики КР в Казахстане

С 50-ти летнего возраста, мужчины и женщины должны каждые 5 лет проходить ректороманоскопию. При наличии положительного результата — рекомендуется проходить колоноскопию и ирригоскопию с двойным контрастированием. Данные исследования позволяют обнаружить

¹⁹ Therkildsen, C., Bergmann, T., Henrichsen-Schnack, T., Ladelund, S. and Nilbert, M. (2014). The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica*, 53(7), pp.852-

²⁰ Sharp, L., O'Leary, E., O'Ceilleachair, A., Skally, M. and Hanly, P. (2018). Financial Impact of Colorectal Cancer and Its Consequences. *Diseases of the Colon & Rectum*, 61(1), pp.27-35.

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	15 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

доброкачественные полипы и злокачественные новообразования.
Дополнительные методы диагностики: анализ кала на скрытую кровь, определение в крови онкомаркеров РЭА и СА19.9.²¹

3 Вмешательство

Метод молекулярно-генетического исследования мутаций гена NRAS/ BRAF включает в себя выделение ДНК из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки (FFPE) с депарафинизацией и последующую амплификацию необходимых участков ДНК в режиме ПЦР реального времени с использованием комплементарных пар праймеров и олигонуклеотидных зондов, помеченных флюоресцентными красителями.


3.1 Необходимость внедрения. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления

- Возможность определить 11 мутаций гена в экзонах гена BRAF и 25 мутаций гена в 3 экзонах гена NRAS.
- Возможность определения мутаций в малом количестве исходного материала-от 10% содержания опухолевых клеток в образце из парафинового блока
- Высокая специфичность и чувствительность метода
- Автоматическая детекция результата в режиме ПЦР реального времени

3.3 Стоимость/Затраты

119254,6 тг на одного пациента

²¹ КазНИИОиР. (2019). Колоректальный рак - КазНИИОиР. [online] Available at: <https://onco.kz/obshhie-tipy-raka/kolorektalnyj-rak/> [Accessed 1 Jul. 2019].

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	16 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

3.4 Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения

Врачи-генетики, специалисты лабораторий, лаборанты центра молекулярно-генетических исследований. По данным Заявки КазНИИОР, учреждение обладает всеми необходимыми условиями и оборудованием для проведения молекулярно-генетического исследования мутаций генов NRAS/ BRAF по ДНК из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки (FFPE).


3.5 Опыт использования в мире (какие производители) и в Казахстане

Первоначально метод ПЦР в режиме реального времени был внедрен в практику в 1996 году.²²

Cobas Mutation Test имеет маркировку CE, что обеспечивает коммерческую доступность теста на территории Европейского Союза, а также в других странах, где признается данная маркировка.^{23,24} Cobas (Roche) Mutation test

²² <https://www.thermofisher.com/kz/en/home/brands/thermo-scientific/molecular-biology/molecular-biology-learning-center/molecular-biology-resource-library/spotlight-articles/history-pcr.html>

²³ Roche.ru. (2019). Тест-система для выявления мутаций рецептора эпидермального фактора роста (cobasEGFRMutationTest) компании Рош, обеспечивающая персонализированный подход к терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), получает маркировку CE. [online] Available at: <https://www.roche.ru/ru/prjess-zjentr/news/news-2011-12-05.html> [Accessed 19 Jun. 2019].

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	17 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

также был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food Drug Administration, FDA) в США.²⁵

Производителем диагностических наборов теста является компания ТОО «Рош Казахстан».

4 Поиск доказательств


4.1 Поиск (Ключевые слова)

При проведении поиска литературы была использована база данных PubMed. В ходе поиска литературы были применены фильтры поиска: тип исследования - рандомизированные клинические испытания, мета - анализы, систематический обзор; временной интервал-10 лет; объект исследования-люди. При использовании ключевых слов поиска:

- BRAF, NRAS AND Colorectal cancer было найдено 28 источников литературы, из них использован 1;
- BRAF AND Colorectal cancer было найдено 145 источников, из них использовано 4;
- NRAS AND Colorectal cancer было найдено 147 источников, из них использован 1;

²⁴ Ahn, S., Lee, J., Sung, J., Kang, S., Ha, S., Jang, K., Choi, Y., Kim, J., Oh, Y. and Kim, K. (2013). Comparison of Three BRAF Mutation Tests in Formalin-Fixed Paraffin Embedded Clinical Samples. Korean Journal of Pathology, 47(4), p.348.

²⁵ Barbara Angulo, Fernando Lopez-Rios & David Gonzalez (2014) A new generation of companion diagnostics: cobas BRAF, KRAS and EGFR mutation detection tests, Expert Review of Molecular Diagnostics, 14:5, 517-524, DOI: 10.1586/14737159.2014.910120


	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>
	№292 от 12.07.2019г.	18 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

- BRAF mutation AND Colorectal cancer cancer был найден 191 источник, из них использовано 2;
- BRAF mutation AND prognosis in colorectal cancer [рандомизированные клинические испытания, мета - анализы, систематический обзор; временной интервал-5 лет; объект исследования-люди] было найдено 55 источников, из них использовано 3.

Кроме базы данных PubMed были использованы материалы с веб-сайтов NICE, FDA, Cancer org, КазНИИОР и другие. Параллельный поиск данных был произведен в Google Scholar и BMJ. Всего в экспертизу вошло 46 источников литературы.

Формулировка PICO (Patient, Population, or Problem), Intervention, Comparison, Outcome

Популяция, пациенты	Пациенты с колоректальным раком
Вмешательство	Метод молекулярно-генетического исследования мутаций гена NRAS/ BRAF включает в себя выделение ДНК из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки (FFPE) Cobas Mutation Test
Альтернативное	Секвенирование по Сэнгеру

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	19 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		


вмешательство	
Исходы-клинической эффективности и безопасности-экономической эффективности	Влияние на течение и терапию колоректального рака
Источники	Базы данных Pubmed, Google Scholar, BMJ

4.2 Описание технологии, преимущества, недостатки

Описание технологии.


Cobas NRAS/ BRAF Mutation Test –это метод ПЦР в режиме реального времени.

Мутационный тест cobas 4800 BRAF V600 основан на двух процессах: (1) ручная подготовка образца для получения геномной ДНК из фиксированной формалином, парафиновой ткани (FFPET); (2) ПЦР-амплификация и детекция целевой ДНК с использованием комплементарной пары праймеров и двух олигонуклеотидных зондов, помеченных различными флуоресцентными красителями. Один зонд предназначен для обнаружения

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	20 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

последовательности BRAF V600 wild type, а другой - для обнаружения последовательности мутаций V600E. Образцы FFPEТ обрабатываются, и геномная ДНК изолируется при помощи набора подготовки образца ДНК cobas. Депарафинизированный участок 5-м образца FFPEТ лизируют инкубацией при повышенной температуре с протеазой и хаотропным буфером лизиса / связывания, который высвобождает нуклеиновые кислоты и защищает высвобожденную геномную ДНК от ферментов. Далее в лизисную смесь добавляют изопропанол, который затем центрифугируют через колонку со вставкой из стекловолоконного фильтра. Во время центрифугирования геномная ДНК связывается с поверхностью стекловолоконного фильтра. Несвязанные вещества, такие как соли, белки и другие клеточные примеси, удаляются центрифугированием. Адсорбированные нуклеиновые кислоты промываются и смешиваются с водным раствором. Спектрофотометрически определяется количество геномной ДНК и корректируется с учетом установленной концентрации. ДНК-мишень амплифицируется и детектируется на анализаторе cobas z480 с использованием реагентов амплификации и детекции, предусмотренных в наборе для тестирования мутаций cobas 4800 BRAF. Тест на мутацию cobas^o 4800 BRAF V600 использует праймеры. Полностью ген BRAF не амплифицируются. z05ДНК полимеразы используется для целевой амплификации.²⁶

²⁶ Accessdata.fda.gov. (2019). [online] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/P110020c.pdf [Accessed 1 Jul. 2019].

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	21 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

Целевая ДНК амплифицируется и подвергается детекции с помощью анализатора cobas®z4800 (Roche Molecular Systems Inc.), который измеряет флюоресценцию, вызванную специфичными продуктами ПЦР.²⁷


Преимущества

- по аналитической способности, cobas test превосходит секвенирование по Сэнгеру в плане диагностической точности и чувствительности. cobas test имеет высокую чувствительность (>99%) и специфичность (88% - 90,5%) в отношении детекции BRAF V600E мутации²⁸. Однако, наблюдается противоречивое мнение авторов Zhao et al. (2019) касательно специфичности метода в пользу высокой специфичности секвенирования (97%) по сравнению с cobas.
- cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test может быть осуществлен в течение <8 часов с момента получения образцов и до 94 образцов могут быть обработаны за 1 запуск.²⁹ В других источниках, продолжительность метода может занимать 1 день (Zhao et al. , 2019).

²⁷ Kimura, H., Ohira, T., Uchida, O., Matsubayashi, J., Shimizu, S., Nagao, T., Ikeda, N. and Nishio, K. (2014). Analytical performance of the cobas EGFR mutation assay for Japanese non-small-cell lung cancer. Lung Cancer, 83(3), pp.329-333.

²⁸ Ahn, S., Lee, J., Sung, J. Y., Kang, S. Y., Ha, S. Y., Jang, K. T., ... Kim, K. M. (2013). Comparison of Three BRAF Mutation Tests in Formalin-Fixed Paraffin Embedded Clinical Samples. Korean journal of pathology, 47(4), 348–354. doi:10.4132/KoreanJPathol.2013.47.4.348

²⁹ Diagnostics. (2019). cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test. [online] Available at: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-4800-braf-v600-mutation-test.html> [Accessed 1 Jul. 2019].

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	22 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

- Возможность определения мутаций в малом количестве исходного материала - от 10% содержания опухолевых клеток в образце из парафинового блока
- Наборы мутаций *sofas* являются высоко воспроизводимыми (> 98%) в различных клинических лабораториях.³⁰
- Высокая специфичность и чувствительность метода
- Автоматическая детекция результата в режиме ПЦР реального времени (по материалам заявки КазНИИОР)

ПЦР в режиме реального времени не требует обработки пробы после ПЦР, что предотвращает потенциальное загрязнение при переносе продукта ПЦР и приводит к гораздо более быстрым и более высокопроизводительным анализам³¹

Недостатки


- Перекрестная реактивность с вариантами мутаций BRAF
- Мутационная последовательность не определяется
- Не применимо для обнаружения новых неизвестных мутаций³²
- Фиксирующие вещества, отличные от формалина или длительное время фиксации, могут привести к искаженным результатам³³

³⁰ <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737159.2014.910120?src=recsys&journalCode=iero20>

³¹ Heid, C.A., Stevens, J., Livak, K.J. and Williams, P.M. (1996) Real Time Quantitative PCR. *Genome Research*, 6, 986-994.

³² Curry, J., Torres-Cabala, C., Tetzlaff, M., Bowman, C. and Prieto, V. (2012). Molecular Platforms Utilized to Detect BRAF V600E Mutation in Melanoma. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 31(4), pp.267-273.

³³ Thiele, E. (2019). EGFR Mutation Testing (Lung Cancer) - histogenex.com. [online] Histogenex.com. Available at: <https://www.histogenex.com/egfr-mutation-testing> [Accessed 13 Jun. 2019].

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	23 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

- Недостаточное количество опухолевого образца может препятствовать обнаружению мутации гена NRAS. Более 25 % опухолевых клеток требуется для анализа экзона мутации NRAS. Содержание опухолевых клеток оценивают до проведения анализа с проведением макродиссекции.³⁴
- На подготовку парафиновых блоков уходит примерно 4 дня.³⁵


Альтернативное вмешательство

Общее описание метода

Секвенирование по Сэнгеру (или прямое секвенирование) является методом скрининга обнаружения мутаций. Метод секвенирования Сэнгера считается золотым стандартом техники секвенирования ДНК. Секвенирование по Сэнгеру является широко используемым методом, но существует много вариантов его выполнения. Как правило, после выделения ДНК из образца, ее амплифицируют с помощью ПЦР. Затем продукт ПЦР очищают и упорядочивают в прямом и обратном направлении. В реакции секвенирования используются дидезоксинуклеотиды, помеченные цветными красителями, которые рандомизированно прекращают синтез ДНК, создавая фрагменты ДНК различной длины. Затем, продукт реакции секвенирования очищают и анализируют с помощью капиллярного электрофореза. Все этапы

³⁴ <https://www.histogenex.com/kras-mutation-testing>

³⁵ <https://captodayonline.com/productguides/instruments/ap-automation-august-2017/sakura-finetek-usa-tissue-tek-autotec-a120-automated-embedding-system-ap-automation-tissue-embedding-instruments-2017.html>

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	24 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

дублируются для уверенности в том, что выявленная мутация действительно существует. Следует отметить, что секвенирование работает только тогда, когда количество жизнеспособных опухолевых клеток составляет 25% и более данного опухолевого образца.^{36,37} В дополнение к этому, по сравнению с cobas test, секвенирование не может определять низкочастотные мутации (< 10%).³⁸

Диагностическая эффективность

- Чувствительность секвенирования по Сэнгеру составляет 97,2%, а специфичность - 95,2%.³⁹
- Секвенирование может быть хорошим выбором при исследовании небольшой области ДНК на ограниченном количестве образцов или геномных мишеней (~20 или менее).⁴⁰
- Это многоэтапный процесс, включающий экстракцию ДНК с последующей PCR амплификацией и секвенированием ДНК и интерпретацией данных, что занимает много времени.⁴¹ Продолжительность

³⁶ Perrier, L., Heinz, D., Baffert, S., Zou, Z., Durand Zaleski, I., Rouleau, E., Wang, Q., Haddad, V., Bringuier, P., Merlio, J., Caumont, C., Lacroix, L., Marino, P. and Borget, I. (2015). Cost Of Genome Analysis: The Sanger Sequencing Method. Value in Health, 18(7), p.A353


³⁷ Nice.org.uk. (2019). 5 Outcomes | EGFR-TK mutation testing in adults with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. [online] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg9/chapter/5-Outcomes> [Accessed 17 Jun. 2019].

³⁸ Ishige, T., Itoga, S. and Matsushita, K. (2018). Locked Nucleic Acid Technology for Highly Sensitive Detection of Somatic Mutations in Cancer. Advances in Clinical Chemistry, pp.53-72.

³⁹ Zhao, J., Liu, P., Yu, Y., Zhi, J., Zheng, X., Yu, J. and Gao, M. (2019). Comparison of diagnostic methods for the detection of a BRAF mutation in papillary thyroid cancer. Oncology Letters.

⁴⁰ <https://www.illumina.com/science/technology/next-generation-sequencing/ngs-vs-sanger-sequencing.html>

⁴¹ Raja, T. and Warriar, N. (2017). Epidermal growth factor receptor mutation testing: From conventional to real-time diagnosis of lung cancer. Indian Journal of Cancer, 54(5), p.9.

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	25 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

процесса (получение результатов) составляет примерно 2 дня, в других источниках - от 2 до 5 дней.^{42 43}


Как видно из Таблицы 1, чувствительность cobas test выше (99,3 %), чем у секвенирования по Сэнгеру (97,2%) в исследовании мутации гена BRAF. Наблюдается вариабельность специфичности cobas test по сравнению с секвенированием. Время, затрачиваемое на анализ и получение результатов, составляет примерно <8 часов и 1 день для cobas и 2 дня для секвенирования.

Таблица 1- Сравнительная характеристика cobas NRAS / BRAF test и секвенирование по Сэнгеру


Параметры	cobas test	секвенирование по Сэнгеру
Чувствительность	BRAF test : 99,3%	97,2%
Специфичность	BRAF test: 88-90,5%	95,2%
Продолжительность	<8 часов или 1 день	2-5 дней
Стоимость	119 254 тг	\$500 USD
Количество необходимого материала	Возможность определения мутаций в малом количестве исходного материала - от 10% содержания опухолевых клеток в образце из	Может быть хорошим выбором при исследовании небольшой области ДНК на ограниченном количестве образцов или

⁴² Kriegsmann, M., Arens, N., Endris, V., Weichert, W., & Kriegsmann, J. (2015). Detection of KRAS, NRAS and BRAF by mass spectrometry - a sensitive, reliable, fast and cost-effective technique. *Diagnostic pathology*, 10, 132. doi:10.1186/s13000-015-0364-3

⁴³ Angulo, B., Lopez-Rios, F. and Gonzalez, D. (2014). A new generation of companion diagnostics: cobasBRAF, KRASandEGFRmutation detection tests. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 14(5), pp.517-524.

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	26 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

	парафинового блока	геномных мишеней (~20 или менее).
Преимущества и Недостатки	<p style="text-align: center;">Преимущества:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Автоматическая детекция в режиме ПЦР реального времени • Снижение риска контаминации образца <p style="text-align: center;">Недостатки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Перекрестная реактивность с вариантами мутаций BRAF • Мутационная последовательность не определяется • Не применимо для обнаружения новых неизвестных мутаций • Фиксирующие вещества, отличные от 	<p style="text-align: center;">Недостатки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Автоматической детекции не имеет • Низкочастотные мутации (< 10%) в опухолевых образцах не могут быть определены с помощью секвенирования • Трудоемкий процесс

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	27 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

	формалина или длительное время фиксации, могут привести к искаженным результатам <ul style="list-style-type: none"> • Недостаточное количество опухолевого образца может препятствовать обнаружению мутации гена NRAS. 	
--	---	--


По сравнению с Cobas NRAS/ BRAF mutation test, метод секвенирования по Сэнгеру испытывает трудности в оценке исследуемого образца при малом содержании опухолевого материала в образце (ниже 20–30%).⁴⁴

4.4. Экономическая эффективность Cobas NRAS/ BRAF mutation test и секвенирования по Сэнгеру

Стоимость теста составляет 119 254 тг на одного пациента.

Данных о стоимости секвенирования Сэнгера в диагностике колоректального рака и его экономической эффективности не было найдено. Однако, были найдены данные об общей стоимости секвенирования без указания

⁴⁴ Loree, J. M., Kopetz, S., & Raghav, K. P. (2017). Current companion diagnostics in advanced colorectal cancer; getting a bigger and better piece of the pie. *Journal of gastrointestinal oncology*, 8(1), 199–212. doi:10.21037/jgo.2017.01.01

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	28 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

конкретной нозологии, что составляет \$500 USD за 1 Mb. Представляется трудным оценить затраты, связанные с процессами секвенирования после фактического запуска секвенирования, поскольку они требуют участия разных специалистов от молекулярных и вычислительных биологов до генетических консультантов, патологов и клиницистов.⁴⁵

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


Рекомендуемый уровень внедрения. Медицинские организации республиканского и областного уровня. Метод выносится на обсуждение о применении на территории Республики Казахстан в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи в качестве высокотехнологичной медицинской услуги (ВТМУ).

Критерии отбора пациентов. Пациенты, имеющие колоректальный рак и лица, соответствующие следующим критериям, могут быть допущены к генетическому тестированию:

- Если у пациента был диагностирован рак толстой кишки
- Если у пациента имелся другой первичный синдром Линча, ассоциированный раком
- Иммуногистохимия опухоли толстой кишки указывает на потерю окрашивания несоответствующего репаративного белка (ов) [то пациента следует направить на генетическое тестирование мутаций зародышевой линии]
- Если у пациента имеется отягощенный семейный анамнез: наличие рака кишечника или синдрома Линча.⁴⁶
- Наличие дополнительных факторов риска: женский пол, возраст старше 50 лет, наличие микросателлитной нестабильности, плохой

⁴⁵ Next Generation DNA Sequencing: A Review of the Cost Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 Feb 6. Appendix 5, Summary of findings – cost-effectiveness of next generation sequencing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274079/>


⁴⁶ Services.nhslothian.scot. (2019). Patients with a personal or family history of colon cancer. [online] Available at: <https://services.nhslothian.scot/clinicalgeneticsservice/Referrals/Pages/Patients-with-a-personal-or-family-history-of-colon-cancer.aspx> [Accessed 27 Jun. 2019].

	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>
	№292 от 12.07.2019г.	29 из 30
Отчет оценки медицинской технологии		

степени дифференцировки опухоли, и проксимальное расположение опухоли в кишечнике.

Выводы

1. Использование молекулярно-генетического исследования мутаций гена BRAF по ДНК из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки (FFPE) является высокочувствительным (99%) и высокоспецифичным методом в отношении выявления у пациентов мутаций гена BRAF. Поиск исследований для выявления показателей чувствительности и специфичности метода при детекции мутаций NRAS не дал результатов.
2. Исследование мутаций гена NRAS/ BRAF по ДНК из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки (FFPE) позволяет осуществлять автоматическую детекцию образцов исследования в режиме реального ПЦР и определять мутации в малом количестве исходного материала – от 10% содержания опухолевых клеток в образце из парафинового блока.
3. Мутации BRAF и NRAS являются мутациями с низкой частотой встречаемости в исследуемой популяции, встречаемость BRAF составляет 4-22%, а NRAS – 2,5 - 5%, что ограничивает целесообразность проведения данного молекулярно-генетического тестирования для широкого применения, но позволяет формировать молекулярный портрет опухолевого процесса и оценить прогноз выживаемости пациента, что имеет практическую значимость в принятии решения о выборе противоопухолевой терапии для целевой группы пациентов.

	РГП на ИХВ «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>
	№292 от 12.07.2019г.	29 из 29
Отчет оценки медицинской технологии		

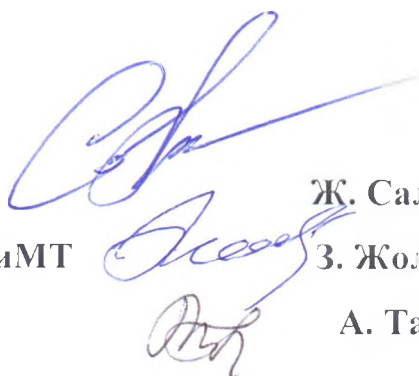
4. С экономической точки зрения, стоимость проведения молекулярно-генетического исследования мутаций гена NRAS/ BRAF по ДНК из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки (FFPE) является более экономически эффективной по сравнению с дорогостоящим методом секвенирования.

Ведущий специалист

Отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

Руководитель ЦРИЛСиМТ



Ж. Салпынов

З. Жолдасов

А. Табаров