



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

1 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Получение и внедрение в клиническую практику радиофармпрепаратов на основе радионуклида Ga68 для диагностики и динамики лечения различных типов онкологических и нейроэндокринных заболеваний методом ПЭТ/КТ
2. Заявитель	Республиканский диагностический центр Корпоративного фонда «University medical center»
3. Заявленные показания	Основные показания ПЭТ/КТ-диагностики с 68Ga-DOTA-TATE и 68Ga-DOTA-NOC: <ul style="list-style-type: none">•С – 34 Нейроэндокринная опухоль легкого•С – 37 Нейроэндокринная опухоль тимуса.•С – 16 Нейроэндокринная опухоль желудка.•С – 17.0 Нейроэндокринная опухоль 12-перстной кишки.•С–25 Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы.•С – 17 Нейроэндокринная опухоль тонкой кишки.•С – 76.0 Параганглиомы головы и шеи, брюшной полости и таза).•С–76-С-80 - Поиск первичной нейроэндокринной опухоли с двумя РФП – 68Ga-DOTA-TATE и 68Ga-DOTA-NOC. Основные показания ПЭТ/КТ с 68Ga-PSMA <ul style="list-style-type: none">•С – 61 Рак предстательной железы.
4. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК	ПЭТ КТ с ФДГ. С04.001.010-Позитронно-эмиссионная томография+компьютерная томография одной анатомической зоны-174 819,42 тг С04.002.010-Позитронно-эмиссионная томография+компьютерная томография всего тела-182 064,57 тг
5. Краткое описание, предварительная стоимость	68Ga-DOTA-TATE (DOTA-TATE, меченый галлием-68) и 68Ga-DOTA-NOC (DOTA-NOC, меченый галлием-68) – это радиофармпрепараты, предназначенные для диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО), имеющих соматостатиновые трансмембранные рецепторы (somatostatin seven-transmembrane-domain receptor, SSTR). ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и Ga68-DOTATATE всего тела-248197,2тг ПЭТ/КТ Ga68-DOTATATE –одной зоны – 145246,99 тг ПЭТ/КТ Ga68-ПСМА одной зоны – 110141,99 тг ПЭТ/КТ Ga68-DOTANOC всего тела – 180133,35 тг ПЭТ/КТ Ga68-DOTATATE и Ga68-DOTANOC всего тела-245553,35 тг
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	На базе Республиканского диагностического центра Корпоративного фонда «University medical center» имеется необходимое оборудование и специалисты для проведения ПЭТ/КТ. Генератор 68Ge/68Ga от производителя ЗАО «Циклотрон» (Россия) предназначенный для многократного получения раствора галлия-68 для изготовления радиофармпрепаратов для



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

2 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

	медицинских целей.
7. Результаты ОМТ	Чувствительность и специфичность метода ПЭТ/КТ с применением РФП на основе Ga68 является высокой и позволяет эффективно использовать его для диагностики злокачественных новообразований и заболеваний нейроэндокринных органов: рака ПЖ, нейроэндокринных опухолей легких, АКТГ секретирующих эктопических опухолей, рака ЩЖ, параганглиом и феохромоцитомы, а также для выявления метастазов. Метод имеет благоприятный профиль безопасности. Заявленная стоимость не превышает стоимость действующего тарифа и не требует дополнительных затрат. Стоимость диагностики с комбинацией двух лигандов и двух радифармпрепаратов не предполагает двукратного увеличения тарифа, при этом повышение затрат составляет 26 и 27% соответственно и является экономически выгодным. Представленная на экспертизу тема включает две технологии – получение и применение радиофармпрепаратов на основе радионуклида Ga68, в связи с чем, рекомендуется изменить название технологии на: «Применение радиофармпрепаратов на основе радионуклида Ga68 для диагностики онкологических и нейроэндокринных заболеваний методом ПЭТ/КТ».

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, факторы рисков

Нейроэндокринные опухоли (NET) включают гетерогенную группу новообразований, которые варьируют от доброкачественных и многоочаговых до высоко злокачественных и метастатических. Нейроэндокринные опухоли возникают из нейроэндокринных клеток, таких как клетки Кульчицкого или энтерохромаффинных клеток, которые широко распространены по всему телу, но сосредоточены в определенных областях. Менее двусмысленный термин «хорошо дифференцированная нейроэндокринная опухоль» предпочтительнее, чем «карциноид», для более точной передачи биологического поведения конкретного первичного участка, а не термин, связанный с индолентным заболеванием, характеризующимся избыточной секрецией серотонина¹.

NET может начинаться в любой части тела, включая:

- Легкие, являются наиболее распространенным местоположением нейроэндокринных опухолей. Около 30% NET встречаются в бронхиальной системе.
- Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Чаще всего развиваются в желудочно-кишечном тракте, особенно в тонкой кишке (19%), аппендиксе (4%) и толстой кишке (20%).
- Поджелудочная, приблизительно 7% NET могут развиваться в поджелудочной железе.

¹ <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hospital-edicine/neuroendocrine-tumors/>



- NET может также начаться в других органах. Примерно в 15% случаев первичный источник не может быть найден. Иногда NET могут развиваться в надпочечниках или на них (феохромоцитомы и параганглиомы), щитовидной железе, гипофизе².

Точная причина нейроэндокринных опухолей неизвестна. Опухолевые процессы начинаются в нейроэндокринных клетках, которые имеют признаки, сходные с таковыми у нервных клеток и гормон-продуцирующих клеток. Нейроэндокринные клетки находятся по всему телу.

Рост опухоли связан с изменениями (мутациями) в ДНК, в результате которых начинается пролиферация нейроэндокринных клеток.

Риск нейроэндокринных опухолей выше у людей, которые наследуют генетические синдромы, повышающие риск развития рака. Примеры включают в себя:

Множественная эндокринная неоплазия, тип 1 (MEN 1)

Множественная эндокринная неоплазия, тип 2 (MEN 2)

Болезнь фон Гиппеля-Линдау

Туберозный склероз

Neurofibromatosis³.

1.2. Популяция (характеристика, количество). Распространённость/заболеваемость.

NET возникают спорадически и при различных аутосомно-доминантных наследственных заболеваниях. Средний возраст пациентов со спорадической и множественной эндокринной неоплазией I типа составляет 60 и 28 лет соответственно. У женщин чаще встречаются первичные локализации в легких, желудке, червеобразном отростке или слепой кишке, в то время как первичные локализации в тимусе, поджелудочной железе, тонкой кишке и прямой кишке, чаще встречаются у мужчин. У кавказцев первичные опухоли легких чаще, а у афроамериканцев чаще ректальные.

NET считается относительно редким заболеванием, с частотой 3-5 случаев на 100000, и занимают второе место по распространенности (35 случаев на 100000) среди новообразований желудочно-кишечного тракта и превышают число злокачественных новообразований желудка, поджелудочной железы, пищевода и гепатобиллярной систем из-за их общего индолентного поведения.

В период с 1973 по 2004 год годовой показатель NET с поправкой на возраст значительно увеличился с 1 на 100 000 до 5 на 100 000, причем примерно 40% приходится на верхние отделы кишечника, 30% на средние отделы, 20% на нижние отделы и 10% не классифицируется. Увеличение, скорее всего, является вторичным по отношению к улучшению отчетности, повышению осведомленности и выполнению дополнительных процедур диагностики.

Множественные эндокринные неоплазии 1 типа (MEN1) - при этом аутосомно-доминантном наследственном заболевании пациенты имеют высокий риск (частота 80-100%) для NET поджелудочной железы. У субъектов MEN1 обычно развиваются мелкие, микроскопические и нефункциональные опухоли, и только у немногих (<13%) имеются симптомные проявления. Гастрономы, являются наиболее распространенными среди мужчин,

² <https://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumors/introduction>

³ <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/neuroendocrine-tumors/symptoms-causes/syc-20354132>



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

4 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

тогда как инсулиномы чаще встречаются в единичных случаях. Синдром Гиппеля-Линдау (VHL): 10-17% пациентов имеют диагноз NET поджелудочной железы.

Нейрофиброматоз I или болезнь Реклингхаузена (NF-1): до 10% пациентов развивают NET поджелудочной железы. Туберозный склероз (TS): NET иногда возникает у детей¹.

В таблице представлено распределение больных злокачественными новообразованиями с впервые в жизни установленным диагнозом по стадиям в Республике Казахстан.

Наименование локализации	Взято на учет в отчетном году больных злокачественными новообразованиями с впервые в жизни установленным диагнозом					
	абсолютные числа		из них по стадиям в %			
			I – II – III стадии		IV стадия	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Всего злокачественных новообразований из них:	35681	34499	83.9	84.3	11.5	11.4
- губа	151	142	97.4	100.0	2.7	0.0
- пищевод	1259	1191	93.2	93.6	6.8	6.4
- желудок	2667	2667	80.0	81.7	19.9	18.2
- прямая кишка	1409	1393	87.7	87.7	12.3	12.1
- гортань	407	400	93.6	94.8	6.4	5.0
- трахея, бронхи, легкие	3471	3622	76.2	76.7	23.7	23.3
- кожа	4603	3661	99.5	99.4	0.5	0.3
- молочная железа	4598	4338	95.4	96.0	4.3	3.7
- шейка матки	1713	1827	96.5	96.3	3.2	2.4
-злокачественные новообразования лимфотических тканей	744	693	71.0	72.7	8.3	7.9

Имеющаяся информация по статистике свидетельствует о том, что основной процент взятых на учет с впервые в жизни установленным диагнозом приходится на 1-3 стадии, при этом, нет возможности оценить, каков процент ранней и своевременной диагностики злокачественных новообразований.

В Казахстане показатель заболеваемости новообразованиями в 2017 году был 2128.9 на 100 000 населения, что составило в абсолютных показателях – 383993, из них в возрасте старше 18 лет – 361292, 15-17 лет – 3411, детский возраст 0-14 лет – 19290. Заболеваемость, с впервые установленным диагнозом составила 671.9 на 100 тыс населения, по сравнению с 2016 годом - 621.6 на 100 тыс населения. Самая высокая заболеваемость из расчета на 100 тыс населения приходится на Восточно- Казахстанскую область - 1309.0, наиболее благоприятный регион по данному показателю Атырауская область, с показателем - 244.0⁴.

1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет.

⁴ Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: Стат. жинақ.-Астана, 2018.-354б.-қазақша, орысша. ISBN 978-601-305-283-0.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

5 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Экономическое влияние злокачественных новообразований является значительным, при этом, наблюдается рост бремени. Общая ежегодная экономическая стоимость рака в 2010 году оценивалась примерно в 1,16 триллиона долларов США⁵.

Рак является основной причиной смертности среди детей, ежегодно диагностируется 300 000 новых случаев среди детей в возрасте 0-19 лет. Дети с онкологическими заболеваниями в странах с низким и средним уровнем дохода в четыре раза чаще умирают от этой болезни, чем дети в странах с высоким уровнем дохода. Это связано с тем, что их болезни не диагностируются, их часто заставляют отказаться от лечения из-за высоких затрат, а медицинским работникам, которым поручено их лечение, не хватает специальной подготовки⁶. Глобальная инициатива ВОЗ по борьбе с раком у детей, предусматривает содействие наращиванию потенциала в рамках национальных систем здравоохранения. Среди них - Детская исследовательская больница Св.Джуда в Соединенных Штатах, первый Сотрудничающий центр ВОЗ по детскому раку, который выделил 15 000 000 долларов США на поддержку реализации этой инициативы.

Стратегии ранней диагностики улучшают исходы рака, оказывая помощь на самой ранней стадии и, следовательно, являются важной стратегией общественного здравоохранения⁷.

2.Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее.

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с применением радиофармацевтического препарата 18F- фторид натрия

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с применением радиофармпрепарата 18F-фтордезоксиглюкоза представлены в соответствующих клинических протоколах⁸ и в Приказе Министра здравоохранения Республики Казахстан от 28 июня 2019 года № ҚР ДСМ-98, ПЭТ КТ с ФДГ.

2.2 Стоимость/Затраты.

С04.001.010-Позитронно-эмиссионная томография+компьютерная томография одной анатомической зоны-174 819,42 тг

С04.002.010-Позитронно-эмиссионная томография+компьютерная томография всего тела-182 064,57 тг

2.3. Недостатки.

- уровень облучения, полученный при ПЭТ, подобен уровню, полученному при КТ. При совмещении ПЭТ и КТ в одном исследовании доза радиоактивного облучения значительно возрастает.

- поскольку радионуклиды, используемые при ПЭТ, выделяют радиацию в течение короткого периода времени, ПЭТ можно проводить, только если радионуклид вырабатывается рядом, и его можно быстро получить⁹.

⁵ <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

⁶ <https://www.who.int/cancer/childhood-cancer/en/>

⁷ <https://www.who.int/cancer/media/news/early-diagnosis/en/>

⁸ <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly>

⁹ <https://www.msmanuals.com/ru>



- дорогостоящий метод, низкая доступность;
 - не всегда получается анатомически точно локализовать найденный патологический очаг и приходится дополнительно проводить КТ или МРТ;
 - наличие ряда противопоказаний;
 - метод чувствителен к движениям пациента во время обследования¹⁰.

Указанные недостатки метода относятся в целом к методу ПЭТ/КТ, не зависимо от применяемого радиофармпрепарата.

3. Вмешательство

3.1 Необходимость внедрения.

Циклотронные РФП является одними из дорогостоящих препаратов, для производства которых требуется целый радиохимический комплекс. На сегодняшний день по всему миру быстро развивается применение генераторных ПЭТ-препаратов и для диагностики, и для терапии.

Радиофармацевтические препараты на основе ⁶⁸Ga:

1. ⁶⁸Ga-DOTA-TATE
2. ⁶⁸Ga-DOTA-TOC
3. ⁶⁸Ga-DOTA-NOC
4. ⁶⁸Ga-DOTA-PSMA
5. ⁶⁸Ga-DOTA-NAP и т.д.

РФП НА ОСНОВЕ ⁶⁸Ga планируемые для внедрения в клиническую практику на базе РДЦ КФ «УМС» ⁶⁸Ga-DOTA-TATE (DOTA-TATE, меченый галлием-68) и ⁶⁸Ga-DOTA-NOC (DOTA-NOC, меченый галлием-68) – это радиофармпрепараты, предназначенные для диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО), имеющих соматостатиновые трансмембранные рецепторы (somatostatin seven-transmembrane-domain receptor, SSTR).

По данным литературы, в 50-90% случаев на поверхности злокачественных клеток НЭО наблюдается значительное увеличение количества SSTR. Именно сверхэкспрессия SSTR и является основой для визуализации НЭО при ПЭТ/КТ с использованием радиофармпрепаратов (РФП).

В мире для диагностики НЭО используются несколько РФП, меченых галлием 68: ⁶⁸Ga-DOTA-TATE, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TOC и ⁶⁸Ga-DOTA-LAN. Самыми распространенными среди них являются первые два: ⁶⁸Ga-DOTA-TATE и ⁶⁸Ga-DOTA-NOC.

Большой спектр РФП обусловлен различиями в подтипе соматостатиновых рецепторов, которые присутствуют в конкретной НЭО. Существует шесть различных подтипов SSTR (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Сродство (аффинитет) РФП к тому или иному типу рецепторов и определяет выбор диагностического индикатора.

Согласно последним данным подтипы SSTR2a и SSTR2b встречаются в большинстве НЭО. Это означает, что самым распространенным РФП, который может быть использован при ПЭТ/КТ для визуализации НЭО, является ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. Вторым по значимости принято считать ⁶⁸Ga-DOTA-NOC.

3.2 Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации.

¹⁰ <https://sibmeda.ru/directories/diagnostic-methods/element/pozitronno-emissionnaya-tomografiya-pet/>



Ga-68 является легкодоступным генератором диагностического трехвалентного радиометалла с удобными характеристиками маркировки. Ga-68 получают из системы генератора Ge-68/Ga-68 на основе TiO₂, период полураспада которой составляет 288 дней. Теперь доступна полностью автоматизированная GMP-совместимая система синтеза на основе кассеты и запуска с простым управлением (EZAG, Берлин, Германия) для ежедневного рутинного производства радиофармацевтических препаратов, меченных Ga-68. Последующая обработка радионуклидных генераторов Ge-68/Ga-68 с использованием катионообменной смолы обеспечивает получение химически и радиохимически чистого Ga-68 ($97 \pm 2\%$) в течение нескольких минут, готового к маркировке на месте с высоким общим выходом продукта. Единственным наиболее важным аспектом ПЭТ/КТ является его способность количественно определять заболевание на молекулярном уровне; для количественного подхода Ga-68 и PET/CT явно превосходят гамма-излучающие радионуклиды и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (SPECT)¹¹.

Основные показания ПЭТ/КТ-диагностики с ⁶⁸Ga-DOТА-TATE и ⁶⁸Ga-DOТА-NOC:

- С – 34 Нейроэндокринная опухоль легкого
- С – 37 Нейроэндокринная опухоль тимуса.
- С – 16 Нейроэндокринная опухоль желудка.
- С – 17.0 Нейроэндокринная опухоль 12-перстной кишки.
- С – 25 Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы.
- С – 17 Нейроэндокринная опухоль тонкой кишки.
- С – 76.0 Параганглиомы головы и шеи (реже брюшной полости и таза).
- С – 76 - С-80 Поиск первичной нейроэндокринной опухоли (в этой ситуации лучше выполнять исследование с двумя РФП – ⁶⁸Ga-DOТА-TATE и ⁶⁸Ga-DOТА-NOC).

Основные показания ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga- PSMA

- С – 61 Рак предстательной железы.

Противопоказания к использованию нового Метода:

- Беременность.
- Грудное вскармливание.
- Возраст до 18 лет.

3.3 История создания, различные модели/версии/модификации.

Первый опытный ПЭТ / КТ-сканер был введен в эксплуатацию в 1998 году. Он был спроектирован и изготовлен компанией CTI PET Systems в Ноксвилле, штат Теннесси (ныне Siemens Molecular Imaging), а затем прошел клиническую оценку в университете Питтсбурга. Первая конструкция включала однослойный спиральный компьютерный томограф (Somatom AR.SP; Siemens Medical Solutions, Forchheim, Германия) и вращающийся сканер ECAT ART (CTI PET Systems, Ноксвилл, Теннесси). Первый коммерческий сканер ПЭТ/КТ, был Discovery LS (GE Healthcare) в начале 2001 года, конструкция, которая включала 4-секционный КТ-сканер, который на самом деле был КТ-сканером самого высокого уровня с точки зрения

¹¹ Richard P. Baum, Harshad R. Kulkarni. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy - The Bad Berka Experience. Journal List Theranosticsv.2(5); 2012: 437-447. PMC3360197. Published online 2012 May 7. doi: 10.7150/thno.3645



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

8 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

количества строк детектора. За этим последовал через несколько месяцев Biograph (Siemens Medical Solutions), а затем несколько позже Gemini (Philips Medical Solutions). Во всех случаях встроенные КТ-сканеры имели средний и высокий уровень числа и производительности ряда детекторов, полностью способные к высокому уровню изображения тела¹². С 2001 года практически все ПЭТ-сканеры физически комбинируются с анатомическим устройством визуализации, таким как КТ или, а с 2010 года, МР-сканер. Вторая модальность не только обеспечивает анатомическую структуру с высоким пространственным разрешением, которая точно связана с функциональным изображением PET, но также может использоваться для улучшения качества изображения PET. Исторически развитие клинической ПЭТ/КТ происходило в середине 1990-х годов, примерно в то время, когда изучалась концепция доклинической ПЭТ/МР. Впоследствии клиническая ПЭТ/КТ превратилась в доклиническое устройство ПЭТ/КТ, а спустя некоторое время доклинические конструкции ПЭТ/МР стали реальностью в клинической области¹³.

⁶⁸PSA-11, меченный Ga, был разработан профессором Michael Eisenhut и Matthias Eder, доктором медицины в Немецком центре исследования рака (DKFZ) в Гейдельберге, Германия. Профессор Уве Хаберкорн, который руководит клиникой ядерной медицины в Гейдельберге, впервые применил новый метод трассировки четыре года назад (2013). Между тем, несколько сотен таких случаев во всем мире показали, что меченный ⁶⁸Ga PSMA-11 обнаруживает рецидив рака простаты при высоком уровне чувствительности при сканировании ПЭТ/КТ. Обнаружение метастазов в лимфатических узлах ниже порога других обычных методов визуализации. Наряду с этим, ученые занимаются диагностикой фтор-18, ¹⁸F-меченого PSMA-1007. В некоторых странах, например в Японии, вообще не используют галлий-68. Фтор-18 имеет более длительный период полураспада, чем галлий-68: около 110 минут против всего лишь 68 минут. Несмотря на это, все еще будет место для галлия-⁶⁸, потому что не в каждом центре есть циклотрон, и центры без циклотрона будут продолжать работать с произведенным генератором ⁶⁸Ga-меченым PSMA-11. Первоначальные результаты показывают, что ¹⁸F-меченные PSMA-1007 и ⁶⁸PSMA-11, меченный Ga, схожи по структуре, биораспределению и поглощению клетками рака предстательной железы¹⁴.

Галлий-68 является одним из первых позитрон-излучающих радионуклидов, которые были применены в клинической медицине, начиная с начала 1960-х годов (Anger and Gottschalk, 1963), задолго до [¹⁸F] -фтордезоксиглюкозы (ФДГ) (Ido T). 1978). Из-за одновременных достижений в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и радиосинтетической доступности ⁶⁸Ga-меченных агентов с использованием стандартных методов дня Gottschalk et al. начал применять ⁶⁸Ga клинически, первоначально для процессов в центральной нервной системе (Anger and Gottschalk, 1963 ; Schaer et al., 1966). К концу 1970-х, однако, ⁶⁸Визуализация ПЭТ на основе Ga была отодвинута на второй план в пользу новых агентов, которые использовали ^{99m}Tc для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (СПЕКТ) и ¹⁸F для PET. Одной из причин этой временной задержки в разработке ⁶⁸Ga-PET могло быть то, что первые ⁶⁸Ga-генераторы обеспечивали ⁶⁸Ga в комплексе с

¹² David W. Townsend. Combined PET/CT: the historical perspective. Semin Ultrasound CT MR. 2008 Aug; 29(4): 232–235. doi: 10.1053/j.sult.2008.05.006

¹³ Terry Jonesa and David Townsendsb. History and future technical innovation in positron emission tomography. J Med Imaging (Bellingham). 2017 Jan; 4(1): 011013. Published online 2017 Mar 31. doi: 10.1117/1.JMI.4.1.011013.

¹⁴ <https://www.siemens-healthineers.com/magazine/mso-pet-ct-imaging.html>



этилендиаминтетрауксусной кислотой (EDTA), так что разрушение комплекса было необходимо для приготовления радиофармацевтических препаратов. Это делало радиоактивную маркировку утомительной, отнимающей много времени и достигаемой в целом с низкой урожайностью. В то время 68 Ga-генераторы использовали 68 Ga (III) в гидратированной форме до следующего поколения 68 Ge / Генераторы 68 Ga стали коммерчески доступными, что позволило удобно элюировать катионные 68 Ga разбавленной кислотой (0,1 M HCl). Разработка этих генераторов недавно была подробно рассмотрена Maescke et al. (Fani et al., 2008). Асти и соавт. (Asti et al., 2008) описана эффективная очистка элюата 68 Ge / 68 Ga [решающий этап мечения (Zhernosekov et al., 2007)], который был применен для производства 68 Ga-1,4,7 , 10-тетра-azacyclododecane-1,4,7,10-тетрауксусной кислоты-D-Phe 1 -Tyr 3 -октреотида, (68 Ga-DOТАТОС), наиболее широко используемым 68ПЭТ радиофармпрепарат на основе Ga (Prata, 2012). Эта методика очистки также использовалась для оптимизации 68 -меточных Ga-меток для DOТА-дериватизированных пептидов и подходит для клинического применения. Декристофоро и соавт. описали полностью автоматизированный синтез для 68 Ga-меченных пептидов с высоким воспроизводимым выходом (Decristoforo et al., 2007)¹⁵.

3.4. Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

Подготовленным кадровым потенциалом и материально-техническим обеспечением для внедрения, в частности для проведения ПЭТ/КТ располагает Республиканский диагностический центр Корпоративного Фонда «University Medical Center». Планируется использовать генератор, производства ЗАО «Циклотрон» (Россия) для производства радиофармпрепарата на основе Ga68, на сегодняшний день указанный генератор не зарегистрирован в Государственном реестре ЛС, ИМН и МТ.

3.5 Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.

Повышение качества радионуклидной диагностики, расширение охвата населения РК высокотехнологичными услугами ПЭТ-исследований позволит увеличить раннюю диагностику и эффективность лечения, продолжительность жизни онкологических больных, снизить смертность в РК.

Реализация предлагаемой технологии позволит:

- улучшить качество предоставляемых диагностических услуг в клиниках за счет внедрения новых РФП;
- улучшить медико-экономические показатели метода радионуклидной диагностики за счет сокращения трудозатрат в клиниках и увеличения числа пациентов, которые могут пройти обследование;
- расширить ассортимент РФП, которые будут востребованы врачами за счет устранения барьеров связанных с освоением методов приготовления новых РФП в клиниках.
- оказывать специализированную медицинскую помощь с применением высокотехнологичных методов диагностики и оценки эффективности лечения онкологических больных.

¹⁵ Sangeeta Ray Banerjee, Ph.D. and Martin G. Pomper, M.D., Ph.D. Clinical Applications of Gallium-68. Appl Radiat Isot. 2013 Jun; 0: 2–13. Published online 2013 Feb 20. doi: 10.1016/j.apradiso.2013.01.039.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

10 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

3.6 Опыт использования в мире (какие производители).

В настоящее время пять поставщиков по всему миру предлагают проекты ПЭТ/КТ: GE Healthcare, Hitachi Medical, Philips Medical Systems, Toshiba Medical Corporation и Siemens Medical Solutions. Технические характеристики и характеристики компонентов ПЭТ зависят от поставщика. Биограф HI-REZ TruePoint (Siemens Medical Solutions) предлагает хорошее пространственное разрешение в 3D с кристаллами LSO 4 мм × 4 мм × 20 мм 9; оригинальный дизайн Biograph был основан на детекторах LSO 6,4 мм × 6,4 мм × 25 мм. Biograph в настоящее время предлагается с 6, 40 и 64-срезов КТ сканеры. Discovery LS, оригинальный дизайн ПЭТ / КТ от GE Healthcare, совмещал сканер Advance NXi PET с 4, 8 или 16-срезовым КТ10. Открытие ST (GE Healthcare) имеет 6,2 мм × 6,2 мм × 30 мм детекторами BGO в сочетании с КТ сканера 4, 8 или 16-среза; в отличие от Discovery LS, порт PET-сканера теперь соответствует размерам КТ-сканера. Discovery STE с более высоким разрешением имеет 4,7 мм × 6,3 мм × 30 мм BGO-детекторов в сочетании с 8 или 16-срезовыми КТ-сканерами; обнаружения ДКТ является КТЭ настроен с КТ сканера 64-среза. Gemini GXL (Philips Medical) состоит из 4 мм (в плоскости) и 6 мм (в осевом направлении) пикселей детектора ГСО глубиной 30 мм; Gemini также представляет собой открытую конструкцию с возможностью физического разделения сканеров КТ и ПЭТ для доступа к пациенту. Gemini GXL включает в себя 6 или 16-секционный компьютерный томограф. Самым последним дополнением к конструкциям ПЭТ/КТ является Gemini TF, первый коммерческий сканер ПЭТ Time-of-Flight (TOF) 11. Gemini TF имеет детекторы LYSO 4 мм × 4 мм × 22 мм и в сочетании с 16 или 64-секционный компьютерный томограф. Все конструкции, кроме Discovery LS, имеют порт для пациента диаметром 70 см для КТ и ПЭТ, что в некоторой степени облегчает сканирование пациентов с лучевой терапией в положении для лечения. Gemini и Biograph собирают данные PET только в режиме 3D, тогда как серия Discovery включает в себя выдвижные перегородки и может собирать данные как в режиме 2D, так и в 3D. К 2008 году более 2500 ПЭТ/КТ-сканеров в настоящее время работают по всему миру. Таким образом, с 2002 года ПЭТ/КТ является одним из наиболее быстро растущих методов медицинской визуализации, конкурируя с ростом МР в 1980-х и 1990-х годах¹².

В настоящее время несколько генераторов ^{68}Ge / ^{68}Ga имеются в продаже у дистрибьюторов в России, Европе, США и других странах. Благодаря доступности и надежности коммерческих генераторных систем, а также эффективным и удобным этапам очистки, ^{68}Ga может стать таким же полезным для ПЭТ, как $^{99\text{m}}\text{Tc}$ доказал для визуализации СПЕКТ. Существует много примеров использования ^{68}Ga -меченных радиотрасеров, в том числе многих, которые в настоящее время клинически полагаются на $^{99\text{m}}\text{Tc}$, например, для перфузии и функции миокарда, кровотока, почечной функции и функции печени (Baum and Rosch, 2011; Fani et al., 2008; Roesch and Riss, 2010; Rosch and Baum, 2011; Wadas et al., 2010). ^{68}Ga радиопептидов на основе Ga были доклинически протестированы на предмет нацеливания на соматостатин (Froidevaux et al., 1999), бомбезин (Schuhmacher et al., 2005b) и рецепторы меланокортина 1 (Froidevaux et al., 2004). Поскольку их фармакокинетика хорошо согласуется с коротким физическим периодом полураспада изотопа, пептиды на основе ^{68}Ga все чаще признаются в качестве нового класса радиофармацевтических препаратов, демонстрирующих очень быстрый клиренс крови и быструю локализацию мишени. Короткий физический период



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

11 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

полураспада ^{68}Ga ($t_{1/2} = 68$ мин) обеспечивает улучшенную дозиметрию и повторное получение изображений, что делает эти агенты идеальными для клинического использования. В США есть два объекта, в которых в настоящее время внедряется ^{68}Ga -DOTATOC, один в Университете Вандербильта по заявке на исследование нового лекарственного средства, где недавно завершился этап I, а другой в Университете Айовы по согласованию с местный комитет по исследованию радиоактивных наркотиков (Грэм и Менда, 2011) [15].

3.7 Опыт использования в Казахстане.

Применение радиофармпрепаратов на основе радионуклида Ga^{68} для диагностики и динамики лечения различных типов онкологических и нейроэндокринных заболеваний методом ПЭТ/КТ в Республике Казахстан предлагается впервые.

3.8 Затраты/Стоимость.

Расходные материалы, лекарственные средства, химические реактивы, перевязочные материалы, одноразовые принадлежности и медицинская услуга				
наименование	Ед.изм.	Кол-во	цена, тенге	сумма, тенге
Генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	шт	1	4124820	4124820
Фильтры стерилизующие 0,22 мкм (в уп.100 шт)	уп	1	50620	50620
Картриджи RP – C ₁₈ Sep-ПАК (в уп.20 шт.)	уп.	1	33465	33465
Картриджи для определения апироген.	уп.	1	345564	345564
Пластинки хроматографические iTLC-SG	уп.	1	79375	79375
Прекурсоры: DOTA-TATE	мг	1	96497,45	96497,45
DOTA-NOC	мг	1	221250,0	221250,0
DOTA-PSMA	мг	1	344166,6	344166,6
Ацетат натрия (<i>pharm-grade</i>)	кг	1	63000	63000
Ацетат аммония	кг	1	22700	22700
Трифторуксусная кислота (<i>HPLC-grade</i>)	мл	100	96500	96500
Лимонная кислота (<i>pharm-grade</i>)	кг	1	1250	1250
ИТОГО:				5479208,05

Согласно нормативно-техническому паспорту генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ от производителя ЗАО «Циклотрон» (Россия) Генератор галлия-68 ($T_{1/2} = 67,71$ мин) предназначен для



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

12 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

многократного получения раствора галлия-68 для изготовления радиофармпрепаратов для медицинских целей. Вышеуказанные расходы рассчитаны на год. Запланировано проведения 5 ПЭТ/КТ-исследования с помощью РФП галлия – 68 в день.

В расчёте 270 рабочих дней в год: 1350 исследований в год.

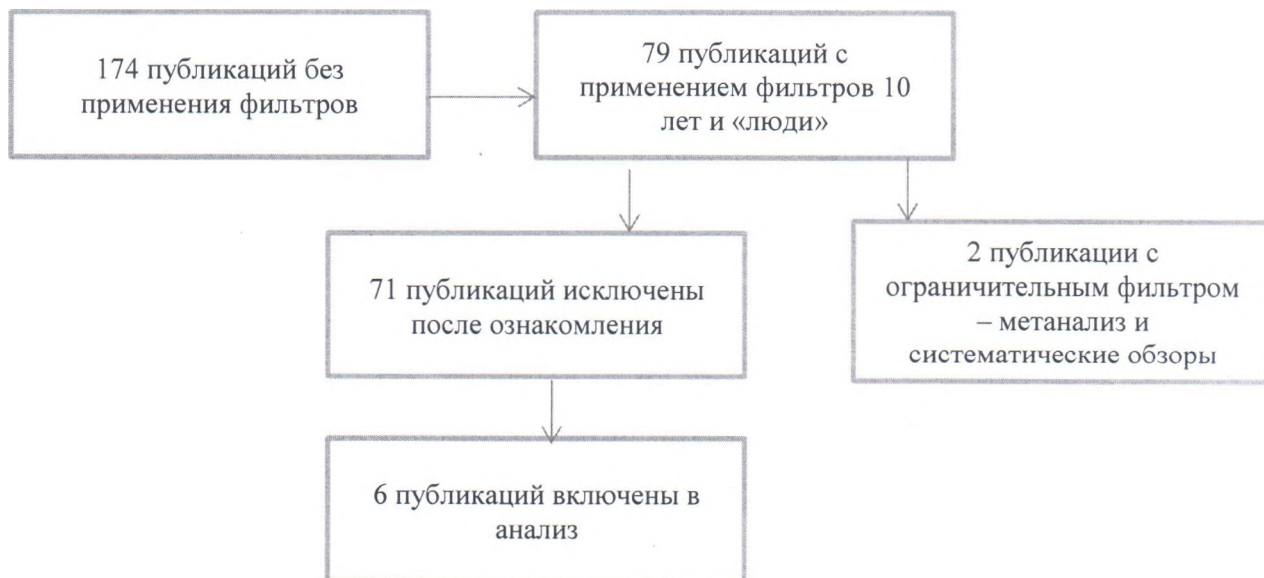
Расходы на расходные материалы, лекарственные средства, химические реактивы составляет: 5479208,05 тенге.

4. Поиск доказательств

4.1 Поиск (Ключевые слова).

При проведении поиска литературы использовались следующие ключевые слова: «Ga68», «Positron emission tomography with Ga68», «Safety of PET/CT Ga 68», «cost-effectiveness of PET/CT Ga68».

Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронных базах данных доказательной медицины через PubMed. По результатам поиска с применением ограничительных фильтров по сроку – последние 10 лет, «люди» количество публикаций составило 79 источников.



Также проведен поиск в других поисковых системах для обнаружения дополнительных источников. В базе Cochrane library было обнаружено три исследования, из которых в анализ включено 1 исследование. Также в анализе был использован 1 отчет по оценке доказательств, посвященный клинической и экономической эффективности позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием радиотрасеров фтора или галлия с PSMA при рецидивирующем раке простаты. Дополнительно, для оценки безопасности были использовано 2 исследования.

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

Анализ данных опубликованных за период с 2010 по 2015 гг., посвященных роли холиновой ПЭТ/КТ, новых появляющихся радиофармпрепаратов и новых устройств



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

13 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

визуализации представлен в систематическом обзоре литературы (2016). На этапе восстановления частота обнаружения холиновым ПЭТ варьирует от 4% до 97%, в основном в зависимости от места рецидива и уровня простат-специфического антигена. Показано, что как 68-галлиевый (68Ga)-специфический мембранный антиген, так и 18F-флуцикловин более точны в выявлении рецидивирующего заболевания по сравнению с радиоактивно меченым холиновым ПЭТ/КТ. В частности, Ga68-PSMA имеет уровень обнаружения 50% и 68%, соответственно, для уровней простат-специфического антигена <0,5 нг/мл и 0,5-2 нг/мл. Кроме того, 68Ga-PSMA PET/магнитно-резонансная томография продемонстрировала особенно высокую точность обнаружения рака предстательной железы, чем PET/CT¹⁶.

Систематический обзор, основанный на анализе 77 пациентов с эктопической АКТГ-секретирующей опухолью, которые подвергались ПЭТ-визуализации с использованием различных радиофармацевтических препаратов, включая 18FFDG, аналоги соматостатина, меченные 68Ga (68GaDOTATOC и 68Ga-DOTATATE), 18F-DOPA и 11Chydroxytryptophan показал, что аналоги соматостатина, меченные 68Ga, являются эффективными ПЭТ-радиофармпрепаратами для выявления нейроэндокринных опухолей, которые сверхэкспрессируют рецепторы соматостатина на своей клеточной поверхности. Результаты были показаны в одноцентровом исследовании, в котором 68Ga-DOTATATE PET обнаружил эктопические АКТГ-секретирующие опухоли у 4 из 6 пациентов. В частности, у 2 пациентов с отрицательной КТ 68Ga-DOTATATE PET локализовал очаг поражения. Ozkan и соавт. также продемонстрировали, что 68Ga-DOTATATE PET/CT может быть многообещающим методом визуализации для этого показания. В исследовании Gilardi et al., поражения с соматостатиновыми рецепторами были обнаружены у всех 5 пациентов с эктопическими АКТГ-секретирующими опухолями, которым была проведена 68GaDOTATOC PET/CT. Venkitaraman et al. продемонстрировали, что этот метод был очень эффективен для выявления нейроэндокринных опухолей легких у 3 пациентов с синдромом Кушинга из-за эктопической секреции АКТГ, у которых была отрицательная ПЭТ/КТ 18F-FDG. Хотя использование 68Ga-меченных аналогов соматостатина значительно повысило чувствительность функциональной визуализации при обнаружении нейроэндокринных опухолей по сравнению с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией и 18F-FDG PET, Endocrine 123 18F-FDG может сохранять важную роль в ведении пациентов с нейроэндокринными опухолями, благодаря его высокой прогностической ценности и более высокой чувствительности при определении степени заболевания, особенно при злокачественных и высокодифференцированных опухолях¹⁷.

В отчете по оценке доказательств, посвященном клинической и экономической эффективности позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием радиотрасеров фтора или галлия с PSMA при рецидивирующем раке простаты представлено 2 систематических обзора, которые суммировали доказательства точности диагностики, частоты

¹⁶ Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, Stief C, Thalmann GN, Picchio M. New Clinical Indications for (18)F/(11)C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol. 2016 Jul;70(1):161-175. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.029. Epub 2016 Feb 2. Review. PMID: 26850970

¹⁷ Santhanam, P., Taieb, D., Giovanella, L., & Treglia, G. (2015). PET imaging in ectopic Cushing syndrome: a systematic review. Endocrine, 50(2), 297–305. doi:10.1007/s12020-015-0689-1. Epub 2015 Jul 25. Review. PMID: 26206753



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

14 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

обнаружения болезни или клинической применимости ^{68}Ga PSMA PET. Оба обзора также включали некоторые данные о результатах других ПЭТ-трассеров или другие методы визуализации. В использованных двух систематических обзорах, в которых изучался ПЭТ ^{68}Ga -PSMA, авторы систематических обзоров отмечали, что этот метод визуализации имеет неизменно высокую специфичность, а сообщаемые показатели обнаружения указывают на то, что этот индикатор может обнаружить заболевание даже при низких уровнях PSMA. Данные, полученные из двух систематических обзоров, также указывают на то, что ПЭТ ^{68}Ga PSMA обычно имеет более высокую чувствительность и специфичность, чем другие методы визуализации. Показатели чувствительности варьировали от 76% до 93%, а специфичности - от 50% до 100%. Однако, небольшая популяция исследований, выявленные риски смещения и отсутствие исследований, сравнивающих трассеры непосредственно друг с другом, затрудняют непосредственное сравнение их эффективности, и формальное статистическое сравнение диагностической точности невозможно¹⁸.

Остальные публикации, посвященные оценке использования радиофармпрепарата на основе галлия-68 представлены небольшими исследованиями, проведенными в основном среди пациентов со злокачественными новообразованиями щитовидной железы (1 исследование), предстательной железы (5 исследований), параганглиомой и феохромоцитомой (1 исследование), также 2 исследования, посвященные оценке безопасности ^{68}Ga -PET/CT.

Ретроспективный анализ проспективного исследования, в котором 237 пациентам был проведен ПЭТ/КТ ^{68}Ga DOTATATE в рамках обследования на метастатические и неизвестные первичные нейроэндокринные опухоли. Типы поглощения в щитовидной железе (очаговые/диффузные) и уровни максимального стандартизированного поглощения (SUVmax) были оценены и сравнены с фоновым поглощением в печени и слюнных железах. В результате, из 237 пациентов, 11% имели атипичное поглощение щитовидной железой, обнаруженное с помощью ^{68}Ga DOTATATE PET/CT. Не было никаких существенных клинических или биохимических изменений, связанных с атипичным поглощением щитовидной железы, 54% пациентов имели положительное очаговое поглощение, а 46% пациентов имели диффузное поглощение. Из 14 пациентов с атипичным очаговым поглощением у 71% были узлы щитовидной железы на соответствующей стороне, что было обнаружено с помощью анатомической визуализации. У трех из 10 пациентов (21%) обнаружен папиллярный рак щитовидной железы, а у семи (70%) были аденоматоидные узелки. Из 12 пациентов с диффузным повышенным поглощением у шести (50%) в анамнезе был гипотиреоз, у пяти (42%) был хронический лимфоцитарный тиреоидит, и у одного (8%) был нетоксический мультинодулярный зоб. Таким образом, пациенты со случайным очаговым аномальным поглощением щитовидной железы при ПЭТ/КТ-исследовании ^{68}Ga DOTATATE должны пройти дальнейшую клиническую оценку, чтобы исключить диагноз рака щитовидной железы, это определяет значимость метода ПЭТ/КТ-исследовании ^{68}Ga DOTATATE в качестве диагностического теста для выявления заболеваний щитовидной железы¹⁹.

¹⁸ Healthtechnology.wales. (2019). [online] Available at: <http://www.healthtechnology.wales/wp-content/uploads/2019/01/EAR005-PSMA-PET-CT.pdf> [Accessed 18 Oct. 2019].

¹⁹ Nockel P, Millo C, Keutgen X, Klubo-Gwiedzinska J, Shell J, Patel D, Nilubol N, Herscovitch P, Sadowski SM, Kebebew E. The Rate and Clinical Significance of Incidental Thyroid Uptake as Detected by Gallium-68 DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Thyroid*. 2016 Jun;26(6):831-5. doi: 10.1089/thy.2016.0174. Epub 2016 May 6. PMID: 27094616



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

15 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Ретроспективный обзор результатов 23 пациентов с доказанными параганглиомой и феохромоцитомой, которым проводили DOTATATE и FDG PET/CT. Оценивались интенсивность поражения и характер поглощения. DOTATATE и F-18 FDG были положительными в большинстве случаев заболевания (96,2% против 91,4%), хотя интенсивность поглощения была значительно выше при DOTATATE со средним значением SUV 21 по сравнению с 12,5 для FDG ($p < 0,001$). SUVmax на FDG F-18 был значительно выше ($p < 0,001$) в клинически агрессивных случаях. I-123/I-124 MIBG обнаружил меньшее количество поражений (30,4%). В целом, Ga-68 DOTATATE PET/CT обнаружил аналогичное количество, но имеет значительно больший контраст поражения с фоном по сравнению с F-18 FDG PET/CT. В сочетании с высокой специфичностью, удобством для пациента и относительно низкой стоимостью, DOTATATE PET/CT следует считать идеальным исследованием первой линии для визуализации PGL/PCC. В зависимости от результатов DOTATATE и клинического вопроса, FDG и MIBG остаются полезными и, в некоторых случаях, могут обеспечить более точную постановку диагноза, характеристику заболевания и выбор руководства для лечения²⁰.

Сравнение диагностической чувствительности PS-PET/CT GaMA-68 и SPECT/CT PSMA Tc-99m у пациентов с раком предстательной железы проводилось у 14 пациентов с гистологически подтвержденным раком предстательной железы, которые были проспективно набраны для проведения Ga-68 PSMA PET/CT и Tc-99m. Средний возраст пациентов составил $67,21 \pm 8,15$ лет, а средний уровень ПСА составил 45,18 нг / мл (диапазон = 1,51-687 нг/мл). Были определены SUVmax всех поражений и размер лимфатических узлов со связанностью PSMA на ПЭТ/КТ Ga-68 PSMA. В общей сложности 46 поражений были обнаружены на ПЭТ/КТ Ga-68 PSMA, локализованных на предстательной железе ($n=10$), лимфатических узлах ($n=24$) и костях ($n=12$). Из них Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT обнаружил 36 поражений: предстательная железа = 10/10 (100%), лимфатические узлы = 15/24 (62,5%) и кости = 11/12 (91,7%) с общей чувствительностью 78,3%. Поражения, обнаруженные на Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT, были больше по размеру ($P < 0,001$) и имели более высокое SUVmax ($P < 0,001$), как измерено на Ga-68 PSMA PET/CT, по сравнению с теми поражениями, которые не были обнаружены. Все лимфатические узлы размером более 10 мм были обнаружены, в то время как Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT обнаружил только 28% узлов менее 10 мм. Ga-68 PSMA PET/CT продемонстрировал более высокую чувствительность с общим показателем 78,3% в диагностике рака предстательной железы²¹.

Сравнение эффективности 18F DCFPyL PET/рентгеновская компьютерная томография (КТ) была выполнена в дополнение к 68Ga Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT. Проводилась у 14 отобранных пациентов с рецидивом рака предстательной железы. Все подозрительные поражения, идентифицированные 68Ga Ga-PSMA-HBED-CC, также были обнаружены с помощью 18F DCFPyL. У трех пациентов наблюдались

²⁰ Chang CA, Pattison DA, Tothill RW, Kong G, Akhurst TJ, Hicks RJ, Hofman MS. (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDG PET/CT in Paraganglioma and Pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity. Cancer Imaging. 2016 Aug 17;16(1):22. doi: 10.1186/s40644-016-0084-2. PMID: 27535829

²¹ Lawal IO, Ankrah AO, Mokofo NP, Vorster M, Maes A, Sathekge MM. Diagnostic sensitivity of Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT in prostate carcinoma: A comparative analysis with Ga-68 PSMA PET/CT. Prostate. 2017 Aug;77(11):1205-1212. doi: 10.1002/pros.23379. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28649735



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

16 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

дополнительные поражения с использованием 18F DCFPyL PET/CT. Среднее SUV_{max} в конкордантных 18F DCFPyL PSMA-позитивных поражениях было значительно выше по сравнению с 68Ga Ga-PSMA-HBED-CC (14,5 против 12,2, $p=0,028$, $n=15$), Среднее отношение опухоли к фону ($n=15$) было значительно выше для 18F DCFPyL по сравнению с 68Ga Ga-PSMA-HBED-CC с использованием почки, селезенки или околоушной железы в качестве контрольных органов ($p=0,006$, $p=0,002$, $p=0,008$), но при использовании печени ($p=0,167$) или средостения ($p=0,363$) в качестве контрольных органов значимых различий обнаружено не было.

Таким образом, 18F DCFPyL PET/CT обеспечил высокое качество изображения и визуализировал небольшие поражения простаты с превосходной чувствительностью. 18F DCFPyL представляет собой многообещающую альтернативу 68Ga Ga-PSMA-HBED-CC для визуализации PSMA-PET/CT при рецидиве рака предстательной железы²².

Сравнительное исследование эффективности сканирования костей с Tc-99m MDP и Ga-68 PSMA PET/CT, для выявления костного метастазирования у пациентов с раком простаты проводилось на ретроспективном анализе результатов 28 пациентов с раком предстательной железы, которым проводили оба метода, и сканирование костей, и PSMA PET/CT в течение 90 дней. Двумя опытными врачами-ядерщиками все поражения костей были оценены как отрицательные (оценка 0), положительные (оценка 1) или подозрительные (оценка 2) для метастазирования. При обследовании всего тела методом сканирования костей чувствительность составила-72,7%, специфичность-52,9%, положительная прогностическая ценность (PPV)-50%, отрицательная прогностическая ценность (NPV)-75% и точность-60,7%. Для PSMA PET/CT, результаты составили: чувствительность-90,9%, специфичность-100%, положительная прогностическая ценность-100%, отрицательная прогностическая ценность-94,4% и точность-96,4%. Показатели для анатомических регионов тела составили - чувствительность, специфичность, PPV, NPV и точность составляли 76,2%, 80,9%, 57,1%, 91,1% и 79,8% соответственно для метода сканирования кости и 85,7%, 100%, 100%, 95,5% и 95,4% соответственно, для PSMA PET/CT. Таким образом, ПЭТ/КТ Ga-68 PSMA показало, что обладает более высокой чувствительностью, специфичностью и точностью по сравнению со сканированием костей с точки зрения выявления метастазов в костях у пациентов с раком предстательной железы. Следовательно, может быть методом выбора для пациентов с подозрением на метастазы опухоли, несмотря на отрицательные результаты сканирования костей и обычные результаты визуализации²³.

Описание метастатических моделей и частоты пораженных участков рака предстательной железы, а также оценка частоты доброкачественных результатов Ga68 - PSMA методом PET/CT в большой популяции пациентов являлось целью

²² Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Stockter S, Fischer T, Schomäcker K, Schmidt M, Dietlein F, Zlatopolskiy BD, Krapf P, Richarz R, Neubauer S, Drzezga A, Neumaier B. Comparison of [(18F)]DCFPyL and [(68)Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. Mol Imaging Biol. 2015 Aug;17(4):575-84. doi: 10.1007/s11307-015-0866-0.

²³ Uslu-Beşli L, Sağar S, Akgün E, Asa S, Şahin OE, Demirdağ Ç, Güner E, Khosroshahi BR, Karayel E, Pehlivanoglu H, Aygün A, Uslu İ, Talat Z, Sönmezoglu K. Comparison of Ga-68 PSMA positron emission tomography/computerized tomography with Tc-99m MDP bone scan in prostate cancer patients. Turk J Med Sci. 2019 Feb 11;49(1):301-310. doi: 10.3906/sag-1807-4.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

17 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

ретроспективного анализа исследований ПЭТ/КТ 68Ga-PSMA, проведенных в двух третичных медицинских центрах в течение 24 месяцев. Анализировалась частота и местонахождение патологических очагов 68Ga-PSMA, подозрительных на злокачественное образование, а также неожиданных доброкачественных очагов повышенной активности 68Ga-PSMA. Было проведено 445 исследований 68Ga-PSMA у 438 мужчин (средний возраст 72,4 года, диапазон 51-92 года) с раком предстательной железы, направленных на биохимические исследования (n=270, 61%), стадией заболевания высокого риска (n=12, 25%), оценка ответа (n=30,7%), последующее наблюдение (n=22, 5%) и с подозрением на метастазы в кости (n=11,2%). Локализация острых процессов 68Ga-PSMA наблюдались в 319 исследованиях (72%), в 181 исследовании (67%) биохимический рецидив, в 94 исследованиях на стадии (84%) (p <0,05), в 22 исследованиях для оценки ответа (73%), 10 последующих исследований (45%) и у пяти пациентов с подозрением на метастазы в кости (45%). Поражения 68Ga-PSMA чаще всего выявлялись в предстательной железе (n=193, 43%), в локально-регионарном распространении (n=51, 11%), в брюшно-тазовых узлах (n=129, 29%) и отдаленных метастазах (n=158, 36%), включая метастазы в кости (n = 11, 25%), отдаленная лимфаденопатия (n=29, 7%) и другие органы (n=18, 4%). Отдаленные 68Ga-PSMA-чувствительные метастазы обычно наблюдались у пациентов с биохимическим рецидивом (14/21 поражений), но не наблюдались у пациентов, направленных для постановки (p <0,013). В 81 исследовании было 96 незлокачественных очагов 68Ga-PSMA, наиболее часто встречающихся в реактивных лимфатических узлах (n=36, 38%), незлокачественных поражениях костей (n=21, 22%), узлах щитовидной железы (n=9, 9%), ганглиях (n=9, 9%) и в легких (n=8, 8%). Распределение острых метастатических поражений 68Ga-PSMA сходно с данными, ранее сообщавшимися, в основном, по результатам вскрытия с сопоставимыми показателями выявления, что указывает на то, что 68Ga-PSMA PET/CT является точным инструментом обнаружения у пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Если это подтверждается дальнейшими проспективными исследованиями, в руководства следует включить ПЭТ/КТ 68Ga-PSMA, чтобы оценить степень заболевания у этих пациентов²⁴.

Одно исследование, обнаруженное в Cochrane Library, это проспективное многоцентровое исследование, в котором оценивалась тактика лечения пациентов, перенесших Ga68 PSMA PET/CT в 4 австралийских центрах. Основной вопрос состоял в том, чтобы определить, изменится ли (и в какой степени) их план ведения пациентов на основе результатов сканирования PSMA PET/CT. За период с января 2015 года по июнь 2016 года 431 пациент имел подготовленные специалистами планы лечения PSMA до и после Ga68. Сканирование было выполнено для первичной стадии у 25% пациентов и для повышения PSA после операции и/или лучевой терапии у 75% пациентов. В результате, после PSMA клиницисты указали, что сканирование привело к изменению планового ведения у 51% пациентов. У пациентов с признаками биохимического рецидива было отмечено большее изменение плана лечения (64% после операции, 69% после лучевой терапии) по сравнению с первичной стадией (23%). Предварительный анализ показал, что

²⁴ Keidar Z, Gill R, Goshen E, Israel O, Davidson T, Morgulis M, Pirmisashvili N, Ben-Haim S. 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients - patterns of disease, benign findings and pitfalls. Cancer Imaging. 2018 Nov 1;18(1):39. doi: 10.1186/s40644-018-0175-3.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

18 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

при сканировании PSMA было выявлено заболевание, которое ранее не подозревалось в ложе предстательной железы (30% пациентов), локальных региональных лимфатических узлах (36% пациентов) и отдаленных последствий (16% пациентов). ПЭТ/КТ-сканирование Ga68 PSMA позволяет обнаружить ранее не подозреваемое заболевание и меняет запланированное клиническое ведение у высокой доли пациентов с раком простаты. Выявляемость была намного больше у пациентов с биохимическим рецидивом после операции или лучевой терапии, по сравнению с первичной стадией²⁵.

Сравнительная оценка безопасности и эффективности 68Ga-DOTATATE ПЭТ / КТ по сравнению с 111 In-pentetreotide 68 Ga-DOTATATE PET / CT и 111 In-pentetreotide получена при обследовании 78 из 97 последовательно включенных пациентов с известными или предполагаемыми легочными или гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями. Безопасность и токсичность были измерены путем сравнения показателей жизнедеятельности, значений химического состава сыворотки, или связанные с вмешательством медицинские осложнения до и после инъекции 68GaDOTATATE. Ни у одного участника не было зарегистрировано событий, требующих лечения. Легкими, преходящими событиями были тахикардия у 1, повышение уровня аланина трансаминазы у 1 и гипергликемия у 2 участников. Клинически значимых аритмий не было²⁶.

Отчет, включающий результаты по безопасности и точности 68 Ga-DOTATOC PET/CT у детей и молодых людей, включает 3 проспективных клинических испытания в период с 15.11.2012 по 06.11.2016. Пациентов оценивали на предмет возможных нежелательных явлений до выписки из ПЭТ-центра и последующего телефонного звонка через 24 часа. Лабораторные параметры были получены в течение 24 часов до и в течение одной недели после ПЭТ / КТ и включали гематологические, почечные и печеночные (билирубин, AST, ALT) тесты. Неблагоприятные события были оценены в соответствии с СТЕP-AERS. Двадцать шесть подходящих детей и молодых людей были включены в этот анализ. У всех пациентов была известная, недавно резецированная или подозреваемая солидная опухоль; известные диагнозы включали нейроэндокринную опухоль, феохромоцитому, параганглиому, менингиому, медуллобластому, супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль и нейробластому. Самому младшему субъекту было 16 месяцев, а старшему - 29 лет (средний возраст: 16 лет); 18 пациентов были в возрасте 18 лет или моложе, а 8 пациентов были в возрасте 19-29 лет. Из девяти зарегистрированных АЕ ни один не был выше, чем 1 класс, и ни один не был связан с 68 Ga-DOTATOC. Лабораторные показатели до и после сканирования, включая общий анализ крови, азот мочевины крови, креатинин, аспартатаминотрансферазу (AST), аланина

²⁵ Roach P, Francs R, Emmett L, McCarthy M, Scott A Clinical management intent of Ga68 PSMA PET/CT imaging in prostate cancer: an Australian multicentre study. Journal of nuclear medicine. Conference: society of nuclear medicine and molecular imaging annual meeting, SNMMI 2017. United states, 2017, 58(no pagination) | added to CENTRAL: 30 September 2017 | 2017 Issue 9

²⁶ Stephen A. Deppen, Eric Liu, Jeffrey D. Blume, Jeffrey Clanton, Chanjuan Shi, Laurie B. Jones-Jackson, Vipul Lakhani, Richard P. Baum, Jordan Berlin, Gary T. Smith, Michael Graham, Martin P. Sandler, Dominique Delbeke, and Ronald C. Walker. Safety and Efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med 2016; 57:708–714.DOI: 10.2967/jnumed.115.163865



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

19 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

трансаминазу (ALT) и билирубин, были получены у 20 субъектов. Наблюдалось однократное снижение гемоглобина и однократное увеличение AST; лечение не требовалось, и ни одно из них не было признано клинически значимым или связанным с 68 Ga-DOTATOC²⁷.

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

В результате поиска не было выявлено доказательств, которые оценивали бы экономическую эффективность метода ПЭТ/КТ на основе радионуклида Ga68 для диагностики онкологических и нейроэндокринных заболеваний.

По данным ввода в эксплуатацию, ПЭТ-КТ на основе 11C-холина в Уэльсе в настоящее время обходится в 1 285 фунтов стерлингов каждая. Сканирование ПЭТ-КТ на основе 68Ga-PSMA введено в эксплуатацию в Университетских колледжах Лондона по цене 1658 фунтов стерлингов каждая. Дополнительные удельные затраты на сканирование, составляющие 373 фунта стерлингов для 68Ga-PSMA по сравнению с 11C-холином, могут недооценивать влияние затрат на полное сканирование из-за несоответствия организационных соображений¹⁸.

Расчеты, представленные заявителем на основе применения РФП Ga68, представляется возможным сравнить с действующими тарифами, основанными на применении радиофармпрепарата F-18 FDG, с учетом разных лигандов и их комбинаций:

№	Объем	1 анатомическая зона	Все тело
1	ПЭТ/КТ F-18 FDG	174 819,42 тг	182 064,57 тг
2	ПЭТ/КТ Ga68-DOTATATE	145 246,99 тг	
3	ПЭТ/КТ Ga68-PSMA	110 141,99 тг	
4	ПЭТ/КТ Ga68-DOTANOC		180 133,35 тг
5	ПЭТ/КТ Ga68-DOTATATE+ DOTANOC (2 лиганда)		245 553,35 тг
6	ПЭТ/КТ F-18 FDG+ ПЭТ/КТ Ga68-DOTATATE (2 РФП)		248 197,20 тг

Сравнительный анализ действующих тарифов и представленных заявителем расчетов свидетельствует о том, что затраты на заявленную технологию не превышают стоимость действующего тарифа и не требуют дополнительных затрат. Однако в действующем перечне, не представлены тарифы на методы, использующие комбинацию двух лигандов и комбинацию двух радиофармпрепаратов. При этом, стоимость исследования с комбинацией лигандов увеличивается только за счет добавления стоимости дополнительного лиганда на 26%. Стоимость исследования с комбинацией 2-х РФП подразумевает удельные дополнительные затраты на включение второго РФП и повышение тарифа на 27%. Таким образом, заявленные тарифы на комбинированные

²⁷ Chenue Abongwa, Sarah Mott, Blanca Schafer, Parren McNeely, Ghada Abusin, Thomas O'Dorisio, Gideon Zamba, M Sue O'Dorisio, and Yusuf Menda. Safety and accuracy of 68Ga-DOTATOC PET/CT in children and young adults with solid tumors. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2017; 7(5): 228–235. Published online 2017 Nov 1. PMID: 29181270



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№309 от 10 октября 2019г.

20 из 21

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

исследования не предполагают двукратного увеличения тарифа и представляется экономически выгодным.

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

Согласно пункту 12 (10) Главы 14 статьи 71 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения» радиофармацевтические лекарственные препараты, изготовленные непосредственно в организациях здравоохранения на месте их применения, не подлежат к государственной регистрации.

Лабораторный регламент проведения контроля качества и сертификации радиофармацевтических лекарственных препаратов, получаемых на основе генератора ^{68}Ga в рамках интегрированной системы управления качеством, охраны труда и окружающей среды утвержден приказом Директора РДЦ КФ «УМС» № ___ от 2019 года

Планируется использовать генератор, производства ЗАО «Циклотрон» (Россия) для производства радиофармпрепарата на основе ^{68}Ga , на сегодняшний день указанный генератор не зарегистрирован в Государственном реестре ЛС, ИМН и МТ.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности.

Чувствительность и специфичность метода ПЭТ/КТ с применением РФП на основе ^{68}Ga для диагностики злокачественных новообразований и заболеваний нейроэндокринных органов является высокой и составляет, чувствительность 76-93% и специфичность 50-100% для PSMA и в ряде случаев превышает показатели других радиофармпрепаратов, в частности F-18 FDG, позволяет диагностировать новообразования при низких показателях экспрессии специфических антигенов. При сканировании костей с PSMA PET/CT чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность и точность составили 85,7%, 100%, 100%, 95,5% и 95,4% соответственно. Таким образом, ПЭТ/КТ ^{68}Ga PSMA обладает высокой чувствительностью, специфичностью и точностью с точки зрения выявления метастазов в костях у пациентов с раком предстательной железы.


Использование ^{68}Ga значительно повысило чувствительность функциональной визуализации при обнаружении нейроэндокринных опухолей легких, АКТГ секретирующей эктопической опухоли, щитовидной железы, параганглиомы и феохромоцитомы.

5.2. Выводы о клинической безопасности.

Метод ПЭТ/КТ с применением ^{68}Ga обладает благоприятным профилем безопасности, исследования показывают, что при его применении нежелательных явлений, требующих вмешательства и лечения, не зарегистрировано.

5.3. Выводы об экономической эффективности.

Доказательств, оценивающих экономическую эффективность метода ПЭТ/КТ на основе радионуклида ^{68}Ga для диагностики онкологических и нейроэндокринных заболеваний при проведении поиска не обнаружено. Представленные заявителем расчеты свидетельствует о том, что затраты на заявленную технологию не превышают стоимость действующего аналога с

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рациональной клинической практики	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№309 от 10 октября 2019г.	21 из 21
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

использованием F-18 FDG и не требуют дополнительных затрат. Стоимость диагностики с комбинацией двух лигандов и двух радифармпрепаратов не предполагают двукратного увеличения тарифа, повышение затрат составляет 26 и 27% соответственно и является экономически выгодным.

5.4. Преимущества и недостатки метода.

Преимущества:

- обеспечивает молекулярную визуализацию первичных очагов НЭО и их метастазов с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью.
- Предоставляет количественные и воспроизводимые данные (SUV), которые можно использовать для отбора пациентов для радионуклидной терапии пептидными рецепторами (PRRNT) и оценки ответа на терапию.
- Небольшая продолжительность исследования и выдачи результатов (60-90 мин.)
- короткоживущий радионуклид, распадающийся на 89% за счет позитронного излучения
- Длинный физический $t_{1/2}$ исходного радионуклида (270,8д) позволяет использовать генератор на срок до одного года, устраняя необходимость в циклотроне на месте, обеспечивая экономичность, а также удобство
- Низкая радиационная нагрузка (10-12 мЗв)¹¹
- синтез 68 Ga-DOТА-пептидов является относительно простым и экономичным и не требует циклотрона²⁸.

Недостатки:

- энергия испускаемого позитрона из 68 Ga выше, чем у 18 F (максимальная энергия = 0,63 МэВ, среднее = 0,25 МэВ), наиболее широко используемого изотопа ПЭТ, что потенциально может привести к снижению разрешения [15].

6. **Конфликт интересов у авторов отчета отсутствует.**

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ



З. Жолдасов

Главный специалист-аналитик
отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ



Г. Мухаметжанова

Ведущий специалист отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ



Ж. Салпынов

Руководитель ЦРИЛСиМТ



А. Табаров

²⁸ Punit Sharma, Harmandeep Singh, Chandrasekhar Bal, and Rakesh Kumar. PET/CT imaging of neuroendocrine tumors with 68Gallium-labeled somatostatin analogues: An overview and single institutional experience from India. Indian J Nucl Med. 2014 Jan-Mar; 29(1): 2–12.doi: 10.4103/0972-3919.125760