

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 291 от 24.06. 2019г.	1 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

1. Объект экспертизы	Молекулярно-генетическое исследование мутаций гена EGFR по ДНК из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки (FFPE)
2. Заявитель	КазНИИ онкологии и радиологии
3. Заявленные показания	Согласно Международной классификации болезней Десятого пересмотра МКБ-10: • Злокачественное новообразование бронхов и легкого (C34)
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 EGFR 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, определение 42 мутаций гена в 4 экзонах гена EGFR. Метод позволяет определить мутации в малом количестве исходного материала - от 10% содержания опухолевых клеток в образце из парафинового блока на основе автоматической детекции результата в режиме ПЦР real time. Стоимость 155 959, 3 тг. на 1 пац.
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	Врачи-генетики, специалисты лабораторий, лаборанты центра молекулярно-генетических исследований.
7. Результаты ОМТ	Молекулярно-генетическое исследование мутаций гена EGFR по ДНК (cobas EGFR test) из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки обладает высокой чувствительностью и специфичностью; метод хорошо обнаруживает замены экзона 18, делеции экзона 19, вставки и замены экзона 20 и замены экзона 21, но не обнаруживает другие мутации EGFR. Тестирование не требует дополнительного времени в процессе обработки образца, поскольку является ПЦР в режиме реального времени. Таким образом, это позволяет получать

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 291 от 24.06. 2019г.	2 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

	<p>высокопроизводительные результаты с экономией времени. Метод относительно безопасен в отношении риска контаминации в процессе ПЦР, что определяет не только надежность, но и простоту, так как не требует оборудования отдельной зоны ПЦР для детекции на геле и привлечения отдельного сотрудника с целью исключения контаминации. Метод имеет научную и клиническую значимость с целью проведения эффективной таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы для лиц с мутацией EGFR аденокарциномой легких.</p>
--	---

1. Описание заболевания

Рак легкого – это самая распространенная причина смертности от рака в Великобритании и в мире; с ежегодной заболеваемостью 35 000 и 1,7 млн. человек, соответственно¹. Примерно 85 % случаев приходится на немелкоклеточный рак легких, в то время как 15% на мелкоклеточный рак легких. Гистологически выделяют следующие подтипы немелкоклеточного рака: аденокарцинома (38,5% всех случаев рака легких), плоскоклеточный рак (20%) и крупноклеточный рак (3%)². Больные могут жить с раком легкого в течение многих лет, до тех пор, когда наличие рака станет очевидным. Ранний рак легкого, в большей степени, является бессимптомным; для того, чтобы плоскоклеточный рак достиг размера 30 мм, потребуется 8 лет. При наличии данного размера опухоли, рак может быть диагностирован. К моменту появления симптомов, риск метастазирования значителен³. Рак легкого имеет характерные стадии развития и клинические симптомы.

Согласно CANCER RESEARCH UK выделяют 4 стадии рака легкого :⁴

1 стадия свидетельствует о том, что рак имеет малые размеры. Отсутствуют метастазы в лимфатические узлы и в отдаленные органы человека. 1 стадию можно подразделить на 2 подстадии: А и В. 1А стадия указывает на то, что размер опухоли составляет 3см и меньше, а для 1В стадии размер опухоли находится в пределах между 3 и 4 см.

2 стадия рака легкого аналогично 1 стадии имеет подстадии А и В. 2А стадия означает, что размер опухоли составляет между 4 и 5 см, и раковые клетки в лимфатических узлах отсутствуют. Между тем для 2В стадии опухоли характерно:

- размер 5 см и наличие раковых клеток в области пораженного легкого;
- размер между 5 см и 7 см, но в лимфатических узлах отсутствуют раковые клетки;

¹Lung cancer: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance. (2019). BMJ, p.11514.

² Skříčková J, e. (2019). Lung cancer. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30441934> [Accessed 10 Jun. 2019].

³ Birring, S. (2005). Symptoms and the early diagnosis of lung cancer. Thorax, 60(4), pp.268-269.

⁴ Cancer research uk.org. (2019). Stages, types and grades | Lung cancer | Cancer Research UK. [online] Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/stages-types-grades> [Accessed 10 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>
	№ 291 от 24.06. 2019г.	3 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

- рак не находится ни в каких лимфатических узлах, но распространился в одну или несколько из следующих областей: грудная клетка, диафрагмальный нерв, средостение плевры и париетальный перикард;
- размер менее 7 см, но с наличием множественных опухолей в той же доле легкого.

3 стадия подразделяется на стадии А, В и С.

3А стадия может значить следующее:

- рак имеет размер до 5 см и распространился на лимфатические узлы в центре груди на той же стороне, что и опухоль;
 - размер опухоли составляет от 5 до 7 см, и в одной доле легкого есть более одной опухоли или рак распространился в грудную клетку, в диафрагмальный нерв и средостенную плевру с париетальным перикардом, или в лимфатические узлы в области легких;
 - размер рака легкого больше 7 см без распространения в лимфатические узлы, но с распространением в одну или несколько следующих зон: диафрагма, средостение, сердце, магистральный кровеносный сосуд, трахея, пищевод, позвоночник и другие;
- рак легкого находится в более чем одной доле одного и того же легкого и возможность наличия раковых клеток в лимфатических узлах вблизи пораженного легкого.

3В стадия может свидетельствовать о том, что:

- размер рака легкого составляет меньше 5 см и распространился в лимфатические узлы в одно из нижеуказанных мест: в противоположную сторону грудной клетки из пораженного легкого, в шейную область, выше ключицы;
- размер рака легкого составляет между 5 и 7 см с распространением в лимфатические узлы в центре грудной клетки;
- рак легкого любого размера, распространился в лимфатические узлы в центре груди и в лимфатические узлы в одно или несколько из нижеуказанных мест: грудная клетка, диафрагма, средостение плевры и париетальный перикард.

3С стадия может свидетельствовать о том, что:

- размер рака легкого между 5 и 7 см или же рак распространился в одно или несколько из нижеуказанных мест: диафрагмальный нерв, париетальный перикард и лимфатические узлы в центре груди на противоположной стороне от пораженного легкого или на верхушке легкого на той же стороне / противоположной стороне или выше ключицы;
- имеется более одной опухоли в другой доле одного и того же легкого.
- размер опухоли больше 7 см или имеется распространение в одну из следующих зон: диафрагма, средостение, сердце, трахея и др., а также с распространением в лимфатические узлы в центре груди на противоположной стороне от пораженного легкого или на верхушке легкого на той же стороне / противоположной стороне или выше ключицы
- имеются опухоли в более чем одной доле легкого

4 стадия – стадия запущенного рака легких. **4А стадия** характеризуется наличием рака в обоих легких, в плевре, в перикарде. Вокруг сердца и легких имеется жидкость,

	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>
	№ 291 от 24.06. 2019г.	4 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

содержащая раковые клетки. Это также может значить, что имеется единичная область рака, которая распространилась за пределы грудной клетки в лимфатический узел или в органы, например, в печень. Для **4В стадии** метастазы распространились в нескольких органах.

Обращая внимание на симптомы рака легких, выделяют следующие общие симптомы⁵:

- непроходящий кашель, который со временем усиливается
- постоянная боль в груди
- кровохарканье
- одышка, хрипы или хрипота
- повторные случаи пневмонии и бронхита
- отек шеи и лица
- потеря аппетита и веса
- усталость

Причины и факторы риска

Курение. Согласно Centers for Disease Control and Prevention, CDC (2019), курение является основополагающим фактором развития рака легких. В США, 80 и 90% смертей от рака легких связаны с табакокурением. Курильщики в 15-30 раз чаще заболевают раком легких или умирают от рака легких, чем не курильщики⁶. 72% случая рака легких в Великобритании вызваны курением : 71% - активным курением и 1% за счет воздействия табачного дыма в окружающей среде.⁷

Риск смерти от рака легких в 5 раз выше у курильщиков, выкуривающих 1-4 сигарет в день. Примерно в 12 раз выше у курильщиков, выкуривающих 8-12 сигарет в день. В 24 раза выше у курильщиков, выкуривающих 25 и более сигарет в день и в 39 раз выше у курильщиков, выкуривающих 42 и более сигарет в день по сравнению с некурильщиками⁸.

Радон. Международное агентство по исследованию рака (IARC) подчеркивает роль этого фактора риска в развитии рака.⁹ 5% случаев рака легких в Великобритании вызваны

⁵ Medlineplus.gov. (2019). Lung Cancer | Lung Cancer Symptoms | MedlinePlus. [online] Available at: <https://medlineplus.gov/lungcancer.html> [Accessed 10 Jun. 2019].

⁶ Cdc.gov. (2019). What Are the Risk Factors for Lung Cancer? | CDC. [online] Available at: https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm [Accessed 10 Jun. 2019].

⁷ Calculated by the Statistical Information Team at Cancer Research UK, 2018. Based on Brown KF, Rungay H, Dunlop C, et al. The fraction of cancer attributable to known risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the UK overall in 2015. British Journal of Cancer 2018.

⁸ Cancer Research UK. (2019). Lung cancer risk. [online] Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/risk-factors#ref-2> [Accessed 10 Jun. 2019].

⁹ International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 119. Accessed September 2017.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий		
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 291 от 24.06. 2019г.	5 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

ионизирующим излучением.¹⁰ По оценкам, 9% случаев смерти от рака легких в Европе связаны с воздействием радона в помещениях.¹¹

Профессиональные факторы. 13% случаев рака легких в Великобритании вызваны воздействием производственных факторов (Brown et al., 2015). Например, ежегодно приблизительно 6-8% случаев смерти от рака легких в Великобритании связаны с воздействием асбеста на рабочем месте (Cancer Research UK, 2019). Смертность от рака легких на 77% выше у лиц, которые подверглись воздействию асбестоза по сравнению с общей популяцией. 0,02% случаев рака легких в Великобритании вызваны воздействием двуокиси кремния (обычно при производстве стекла).¹² Риск рака легкого различается в разных отраслях. В исследованиях стандартизированного коэффициента смертности самая высокая суммарная оценка риска 1,48 (95% Доверительный Интервал (ДИ) 1,18–1,86) наблюдалась в горнодобывающей промышленности. Возможными причинами могут быть более высокий уровень воздействия двуокиси кремния и длительное пребывание рабочих в запыленной среде, в то время как самый низкий риск развития рака легких наблюдался на гончарных заводах с оценкой риска 1,14 (95% ДИ 1,05–1,23). Это может быть связано с тем, что глиняные покрытия уменьшают биологическую доступность токсичных кристаллических поверхностей диоксида кремния, тем самым уменьшая или снижая риск заболевания.¹³

Семейный анамнез и клинический анамнез. Мета-анализ показал, что риск заболевания раком легких на 82% выше у людей, у которых один из братьев имеет/ или имел рак легких; и на 25-37% выше у людей, у которых родитель имеет / имел данное заболевание.¹⁴ Риск заболевания раком легких на 43-57% выше у людей с пневмонией в анамнезе, с относительно низким риском (35-36%) у некурильщиков; риск рака легких на 47-52% выше у постоянно курящих людей с хроническим бронхитом в анамнезе (Cancer Research UK, 2019)

EGFR. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) принадлежит семье ErbB рецептора тирозинкиназы. Согласно Normanno et al. (2006), EGFR вовлечен в процесс патогенеза и прогрессирования различных типов карцином. EGFR и пептиды EGF часто подвергаются избыточной экспрессии при карциномах, индуцируя трансформацию клеток.¹⁵ Общая распространенность мутаций EGFR составила 32,3% (95%

¹⁰ Brown KF, Rungay H, Dunlop C, et al. The fraction of cancer attributable to known risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the UK overall in 2015. *British Journal of Cancer* 2018.

¹¹ Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005;330(7485):223.

¹² McCormack V, Peto J, Byrnes G, et al. Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality. *Br J Cancer* 2012;106(3):575-84.

¹³ Poinen-Rughooputh, S., Rughooputh, M. S., Guo, Y., Rong, Y., & Chen, W. (2016). Occupational exposure to silica dust and risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *BMC public health*, 16(1), 1137. doi:10.1186/s12889-016-3791-5

¹⁴ Coté ML, Liu M, Bonassi S, et al. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Eur J Cancer* 2012;48(13):1957-68.

¹⁵ Normanno, N., De Luca, A., Bianco, C., Strizzi, L., Mancino, M., Maiello, M., Carotenuto, A., De Feo, G., Caponigro, F. and Salomon, D. (2006). Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene*, 366(1), pp.2-16.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 291 от 24.06. 2019г.	6 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

Доверительный Интервал (ДИ) 30,9% до 33,7%) в Китае до 14,1%(95% ДИ: 12,7% до 15,5%) в Европе. Самый низкий процент возникновения мутации (<10%) обнаружен в следующих странах: Швейцария (6%), Австрия (7%), Греция (8,2%), Италия (в среднем 8,5%), Литва (9,2%) и Нидерланды (9,71%).¹⁶

Распространенность мутации EGFR вариабельна в различных этнических группах. Так, самая большая распространенность отмечается в Азиатско-индийской этнической и Азиатско-тихоокеанской этнических группах, 52% и 45%, относительно (Таблица 1)¹⁷

Таблица 1 -Распространенность мутации EGFR в различных популяциях пациентов с аденокарциномой легкого

Этническая группа	распространенность мутации EGFR	EGFR-положительные	EGFR-отрицательные	n (N)*
Азиатская/ Тихоокеанская группа	45	1547	1905	31 (3452)
Белые этнические группы	24	853	2681	10 (3534)
Афроамериканцы	20	19	78	3 (97)
Испанцы	17	65	307	4 (372)
Азиатско-индийская группа	52	114	106	1 (220)

* n, количество исследований; N, количество пациентов.

Общая распространенность мутации EGFR была выше у женщин (женщины против мужчин: 43,7% против 24,0%; Отношение шансов: 2.7, 95% ДИ: 2,5 до 2,9), у некурящих по сравнению с бывшими или нынешними курильщиками 49,3% против 21,5% (Отношение шансов: 3.7, 95% ДИ: 3,4 до 4,0), и у пациентов с аденокарциномой 38, 0% по сравнению с пациентами без аденокарциномы 11,7% (Отношение шансов: 4.1, 95% ДИ: 3,6 до 4,8).¹⁸

¹⁶ Szumera-Ciećkiewicz, A. et al (2013). EGFR mutation testing on cytological and histological samples in non-small cell lung cancer: a Polish, single institution study and systematic review. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24294366> [Accessed 21 Jun. 2019].

¹⁷ Lindeman, N., Cagle, P., Beasley, M., Chitale, D., Dacic, S., Giaccone, G., Jenkins, R., Kwiatkowski, D., Saldivar, J., Squire, J., Thunnissen, E. and Ladanyi, M. (2013). Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. Journal of Thoracic Oncology, 8(7), pp.823-859.

¹⁸ Zhang, Y., Yuan, J., Wang, K., Fu, X., Han, X., Threapleton, D., Yang, Z., Mao, C. and Tang, J. (2016). The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget, 7(48).

	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>
	№ 291 от 24.06. 2019г.	7 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

1.2. Популяция (характеристика, количество).

Во всем мире группы населения с высоким риском развития рака легких могут быть оценены на основе текущих показателей заболеваемости. Например, у мужчин самые высокие показатели заболеваемости раком легких наблюдались в Центральной и Восточной Европе и Северной Америке (65,7 и 61,2 на 100 000 населения, соответственно). У женщин самые высокие показатели заболеваемости раком легких были выявлены в Северной Америке и Северной Европе (35,6 и 21,3 на 100 000 соответственно) и, наоборот, среди мужчин и женщин самые низкие показатели заболеваемости наблюдались в Африке. Глобальный уровень заболеваемости раком легких с поправкой на возраст у женщин намного ниже, чем у мужчин (12,1 против 35,5 на 100 000 человек). Рак легких наблюдается с большей частотой у мужчин, чем у женщин.

Норвежская группа по изучению рака легких (NLCG) рекомендовала проводить тестирование на EGFR всех пациентов с немелкоклеточной карциномой легкого (NSCLC) с июня 2010 года.¹⁹ Другие международные онкологические организации, такие как Европейское сообщество медицинской онкологии (ESMO), Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Национальная онкологическая сеть (NCCN), также рекомендуют проводить тестирование с целью определения мутаций гена EGFR у пациентов с метастатическим NSCLC.²⁰

1.3. Распространённость/заболеваемость

Заболеваемость раком легких в Казахстане в абсолютных числах составила в 2015 г – 3940 случаев, в 2016 г – 3635; распространенность на 100 тыс. населения в 2015 г составила 22,5, а в 2016 г – 20,4. Смертность от рака легких составила в 2015 г – 2649 случаев, а в 2016 г – 2498 случаев, в 2015 г – 15,1, а в 2016 г – 14,0 на 100 тыс. населения (по материалам журнала Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2016 год (статистические материалы), Алматы, 2017)

1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет

Рак легких сопровождается с серьезным экономическим бременем для человека. Например, в Турции средняя общая стоимость рака легких на одного пациента составляет \$14,306. Между тем средняя общая стоимость всех прямых расходов равняется \$5890.

¹⁹Berg, J., Fjellbirkeland, L., Suhrke, P., Jebsen, P., Lund-Iversen, M., Kleinberg, L., Helgeland, L., Brustugun, O. and Helland, Å. (2015). EGFR mutation testing of lung cancer patients – Experiences from Vestfold Hospital Trust. *ActaOncologica*, 55(2), pp.149-155.

²⁰Roche.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	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 291 от 24.06. 2019г.	8 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

Сообщалось о высоких расходах и прямых медицинских затратах, связанных с лечением пациентов в стационарных условиях в Турции ²¹(Таблица 2)

Таблица 2-Стоимость лечения рака легких в Турции

Тип затрат	N	Всего	Среднее ±Стандартное Отклонение	Верхний и нижний пределы
Прямые медицинские расходы	103 ^a	\$564,490	\$5480 ± 4088	\$316–24,574
Дополнительные медицинские расходы	10	\$7755	\$775 ± 1097	\$3–3316
Прямые немедицинские расходы	103 ^a	\$34,415	\$334 ± 1324	\$5–13,500
Всего прямых расходов	103 ^a	\$606,660	\$5890 ± 4186	\$436–24,779
Общая стоимость рака легких	103 ^a	\$1,473,530	\$14,306 ± 17,705	\$771–104,079

a - пять пациентов умерли во время исследования, поэтому только 103 были включены в анализ затрат

Среди непрямых затрат можно выделить потерю трудоспособности, расходы по уходу (расходы, связанные с работой по дому и уходом за пациентом), личные расходы, потеря потенциального дохода из-за раннего выхода на пенсию по болезни было характерны для мелкоклеточного рака легких.

Расходы лечения рака легких в США составили 896,73 долл. США за одно посещение химиотерапии или 10 760,85 долл. США за весь курс лечения.

2.Существующие методы диагностики РЛ в Казахстане

Рентгенография. Первый диагностический этап при наличии любых признаков рака легких - это проведение рентгенографии органов грудной клетки. Рентгенографию можно провести в двух проекциях: снимок со спины или груди (то есть прямой) и снимок сбоку (то есть боковой). Больной облучается небольшой дозой рентгеновских лучей. Наличие рака легких не может быть подтверждено рентгенограммой органов грудной клетки, только подозрительные участки в легких могут быть выявлены.

²¹ Enstone, A., Greaney, M., Povsic, M., Wyn, R., Penrod, J. R., & Yuan, Y. (). The Economic Burden of Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics* - open, 2(2), 125–139. doi:10.1007/s41669-017-0045-0

	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>
	№ 291 от 24.06. 2019г.	9 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

Компьютерная томография (КТ) для обнаружения опухолей легких и метастазов используется компьютерная томография. Множество поперечных снимков всего тела может быть создано при помощи КТ. В сравнении с рентгенографией, КТ характеризуется большей чувствительностью при обнаружении легочных образований. Перед проведением сканирования в некоторых случаях внутривенно вводится контрастное вещество. Это помогает более четко увидеть органы и их положение.

Низкодозовая спиральная компьютерная томография (или спиральная КТ). Небольшие раковые опухоли в легких курящих людей и бывших курильщиков хорошо обнаруживаются с использованием спиральной КТ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ). При необходимости определения точного местоположения опухоли используется МРТ. В основе принципа работы МРТ лежит явление магнетизма. МРТ является безопасным методом диагностики, так как не сопровождается воздействием ионизирующей радиации. Метод позволяет получить детальные снимки с высоким разрешением. В результате, мельчайшие структурные изменения органов и тканей могут быть обнаружены.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). В ходе ПЭТ метаболическая активность и функционирование тканей может быть измерена. Для того чтобы получить снимки, используются короткоживущие радиоактивные препараты. Трехмерные изображения внутренних органов создаются при помощи ПЭТ. Виды клеток внутри конкретной опухоли и активный рост опухоли идентифицируются ПЭТ. Радиоактивный препарат с коротким периодом полураспада предоставляют пациентам при проведении ПЭТ. При этом количество излучения соответствует примерно двум рентгенограммам грудной клетки. В определенных тканях происходит накопление препарата с последующим выделением таких корпускул, как позитроны. Когда данные частицы сталкиваются с электронами, то в тканях образуется гамма-излучение. Данные гамма-лучи фиксируются гамма-лучами и фиксируют зону, где отмечается накопление радиоактивного препарата.

Цитологическое исследование мокроты. Исследование мокроты под микроскопом является простейшим методом постановки диагноза. При локализации опухоли в центральных отделах легких и затрагивании дыхательных путей, процедура позволит увидеть клетки опухоли. Данный метод не является затратным и безопасен. Однако метод имеет недостатки. Несмотря на наличие рака легких, клетки опухоли не всегда имеются в мокроте.

Бронхоскопия. Бронхоскопия – визуальное обследование дыхательных путей с помощью тонкого оптоволоконного зонда, позволяющее получить образец опухоли. Биопсия осуществляется в отношении опухолей, которые расположены в центральных участках легких или в крупных дыхательных путях.

Пункционная биопсия. При расположении опухоли в периферических отделах легких может быть использована пункционная биопсия. Местная анестезия тканей осуществляется до введения тонкой иглы через грудную стенку к патологическому очагу. Происходит всасывание клеток в шприц с последующим микроскопированием.

Плевральная пункция (торакоцентез). В некоторых случаях плевра затрагивается злокачественной опухолью. Как следствие этого, жидкость в пространстве между легкими и стенкой грудной полости накапливается. Далее производится забор данной

	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>
	№ 291 от 24.06. 2019г.	10 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

жидкости тонкой иглой, которая позволяет обнаружить раковые клетки и поставить диагноз.

Хирургические процедуры. Для получения образца опухолевой ткани должны быть использованы хирургические методики, если ни одна из описанных процедур не позволяет поставить диагноз. Обследование грудной полости между легкими с помощью хирургически введенного зонда с забором образца опухолевой ткани или лимфатических узлов.

Исследование крови. Биохимические или метаболические отклонения, сопутствующие росту опухоли могут быть обнаружены при помощи исследований крови. Например, повышенный уровень кальция или фермента щелочной фосфатазы может отмечаться при метастазах рака в кости.²²

3 Вмешательство

Метод молекулярно-генетического исследования мутаций гена EGFR 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 в реальном времени с использованием комплементарных пар праймеров и олигонуклеотидных зондов, помеченных флуоресцентными красителями. Метод позволяет определить мутации 4 экзонов гена EGFR (экзон 18: G719X, G719A, G719C, G719S), экзон 19: делеции и комплексные мутации, экзон 20: S7681, T7190M, и инсерции, экзон 21: L858R и L861Q). Для тестирования гена EGFR используется The Cobas® EGFR Mutation Test. Данный тест представляет собой количественный ПЦР-тест в реальном времени, который также является аллель-специфическим ПЦР-тестом.²³

3.1 Необходимость внедрения. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления

Возможность определить 42 мутации гена в 4 экзонах гена EGFR;

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. Внедрение необходимо для дифференцированного подхода в проведении терапии, а также в случаях развития мутации и резистентности к терапии, для возможности подбора новой терапии.

3.3 Стоимость/Затраты

155 959, 3 тг. на 1 пациента

²²КазНИИОиР. (2019). Раклегких - КазНИИОиР. [online] Available at: <https://onco.kz/obshhie-tipy-raka/rak-legkih/> [Accessed 12 Jun. 2019].

²³Hu, Y., Zhang, Q., Huang, Y., Liu, Y. and Chen, H. (2014). Comparison of Two Methods to Extract DNA from Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissues and their Impact on EGFR Mutation Detection in Non-small Cell Lung Carcinoma. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 15(6), pp.2733-2737.

	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>
	№ 291 от 24.06. 2019г.	11 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

3.4 Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения

Анализ мутаций гена EGFR по ДНК из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки, выполняется врачами-генетиками, специалистами лаборатории и лаборантами центра морфологических исследований. Вся материально-техническая база имеется; метод подается на одобрение и разрешение к применению в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) в виде высокотехнологичной медицинской услуги.

3.5 Опыт использования в мире (какие производители)

Cobas® EGFR Mutation Test является тестом ПЦР в режиме реального времени.²⁴ Первоначально метод ПЦР в режиме реального времени был внедрен в практику в 1996 году.²⁵

Первая версия теста cobas® EGFR Mutation Test была одобрена *Food and Drug Administration, FDA (США)* в 2013 году с целью обнаружения различных EGFR-специфичных мутаций в образцах опухолевой ткани для того, чтобы помочь врачам в обнаружении пациентов, в отношении которых ингибитор тирозинкиназы EGFR (Эрлотиниб) может быть применен.²⁶ Активация мутаций EGFR ассоциируется с ответом на терапию эрлотинибом. Широкомасштабное скрининг-исследование выявило мутации EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легких, которые впоследствии были рассмотрены в качестве кандидатов для терапии с эрлотинибом первого или второго ряда. Из 2105 обследованных пациентов, у 350 были обнаружены мутации EGFR, из них 217 пациентов получали эрлотиниб. У данных пациентов, эрлотиниб вызвал 70,6 % объективную частоту ответа. Делеционная мутация экзона 19 ассоциировалась с более высокой вероятностью ответа на терапию (отношение шансов 3.08; 95% ДИ 1.63–5.81; $p = 0.001$).²⁷ Однако, через 8-12 месяцев терапия немелкоклеточного рака легкого с мутациями гена EGFR ингибиторами тирозинкиназ 1 и 2 поколения (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) может терять свою клиническую эффективность. В большинстве случаев (60%) снижение эффективности вызвано мутацией T790M. Данная мутация вызывает резистентность к указанным препаратам. Таким образом, если заболевание прогрессирует, несмотря на применение ингибиторов тирозинкиназ, то рекомендуется

²⁴ Diagnostics. (2019). *cobas® EGFR Mutation Test v2*. [online] Available at: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-egfr-mutation-test-v2.html> [Accessed 23 Jun. 2019].

²⁵ <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>

²⁶ Labce.com. (2019). The cobas® EGFR Mutation Test v2 - LabCE.com, Laboratory Continuing Education. [online] Available at: https://www.labce.com/spg1580624_the_cobas_egfr_mutation_test_v2.aspx [Accessed 12 Jun. 2019].

²⁷ Pirker, R., Herth, F., Kerr, K., Filipits, M., Taron, M., Gandara, D., Hirsch, F., Grunenwald, D., Popper, H., Smit, E., Diel, M., Marchetti, A., Manegold, C., Schirmacher, P., Thomas, M., Rosell, R., Cappuzzo, F. and Stahel, R. (2010). Consensus for EGFR Mutation Testing in Non-small Cell Lung Cancer: Results from a European Workshop. *Journal of Thoracic Oncology*, 5(10), pp.1706-1713.

	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>
	№ 291 от 24.06. 2019г.	12 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

проведение тестирования на T790M. Пациенты с выявленной мутацией T790M, как правило, отвечают на терапию другим препаратом – осимертинибом.²⁸

Cobas EGFR Mutation Test имеет маркировку CE, что обеспечивает коммерческую доступность теста на территории Европейского Союза, а также в других странах, где признается данная маркировка (Roche, 2019). Производителем диагностических наборов теста является компания ТОО «Рош Казахстан»²⁹

Опыт использования в Казахстане

В применение на территории Казахстана внедряется впервые.

4 Поиск доказательств

4.1 Поиск (Ключевые слова)

Анализ технологии проводился на основе поиска и отбора соответствующих публикаций в базе данных Pubmed. Поиск проводился по следующим поисковым запросам: Были применены соответствующие фильтры Pubmed: Article types- Randomized Controlled Trials (рандомизированные контролируемые исследования), Systematic Review (систематические обзоры); Мета-анализы, Publication dates - 10 years (за 10 лет); Species - Humans (Люди). Ключевая фраза: «EGFR mutation testing» AND «lung cancer». По ключевой фразе было найдено 35 результатов. Из них было использовано 3 источника. Исключено 32 источника по причине – нерелевантные научные публикации (исследования лекарственных средств, плеврального выпота, исследование пептидной нуклеиновой кислоты, обнаружение циркулирующей в моче ДНК).

По поисковым терминам «EGFR mutation testing» AND «Real time PCR» обнаружено 2 источника; использован 1 источник. По терминам «Epidermal growth factor receptor» AND «Real time PCR» было выявлено 56 источников, из них был использован 1 источник (исследовательская статья). 55 источников исключено по причине – нерелевантные научные публикации (исследования рака груди, терапия рака груди, исследование астроцитомы, холестеатомы, исследование гена HER 2, 4, классификация псевдокиназа).

По поиску «Estimating asbestos-related lung cancer burden» было выявлено 5 источников, но использована была 1 статья.

Расширенный поиск литературы был осуществлен в Google Scholar, который дал возможность найти дополнительные статьи в Pubmed, однако, без применения фильтров.

В экспертизе были использованы материалы: Centers for Disease Control and Prevention (Центры по контролю и профилактике заболеваний США), благотворительной организации по исследованию рака в Великобритании Cancer Research UK, International Agency for Research on Cancer (Международное агентство по изучению рака), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Казахского научно-исследовательского

²⁸Определение мутации гена EGFR в тканях опухолей. [online] Helix.ru. Available at: <https://helix.ru/kb/item/12-067> [Accessed 20 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>
	№ 291 от 24.06. 2019г.	13 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

института онкологии и радиологии, производителя Roche и материалы сайтов исследовательских лабораторий.

Всего в анализе технологии «Молекулярно-генетическое исследование мутаций гена EGFR по ДНК из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки (FFPE)» было использовано 43 источника литературы.

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

Популяция, пациенты	Пациенты с немелкоклеточным раком легкого
Вмешательство	Молекулярно-генетическое исследование мутаций гена EGFR по ДНК из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки (FFPE)
Альтернативное вмешательство	Секвенирование Сэнгера
Исходы-клинической эффективности и безопасности-экономической эффективности	Применение эффективной таргетной EGFR терапии ингибиторами тирозинкиназы
Источники	Базы данных Pubmed, Google Scholar, BMJ, Medline Plus

4.2 Описание технологии, преимущества, недостатки

Описание технологии. Два среза ткани в FFPE толщиной 5 микрон были подготовлены для данного анализа. Один срез использовался для выделения ДНК, а другой – для подтверждения наличия опухолевого состава гематоксилином и эозином, которые выполняются патологом. Образцы ткани в FFPE депарафинизируются и производится экстракция ДНК согласно стандарту процедуры, который указан во вкладыше cobas® DNA Sample Preparation Kit (Roche Molecular Systems, Inc., USA). Образец инкубируется в течение 1 часа при температуре 56 °С, и еще 1 час при температуре 90 °С в присутствии протеазы и хаотропного буфера лизиса/ связывания, которая вызывает высвобождение нуклеиновых кислот, но оказывает протективное воздействие в отношении высвобожденной геномной ДНК от разрушения ферментами ДНК. Количество геномной ДНК спектрофотометрически определяют и доводят до фиксированной концентрации 2 нанограмм/ литр (нг / л.) Всего 150 нанограмм (нг) ДНК

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий		
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 291 от 24.06. 2019г.	14 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

требуется для анализа cobas EGFR. Целевая ДНК амплифицируется и подвергается детекции с помощью анализатора cobas®z480 (Roche Molecular Systems Inc.), который измеряет флюоресценцию, вызванную специфичными продуктами ПЦР.³⁰ В образцах опухолей с фиксированными формалином и в парафине присутствие мутаций выявляется с аналитической специфичностью не менее 95% с мутационно-специфическим пределом обнаружения не менее 5% уровня мутации.³¹

Преимущества

Cobas® EGFR на основе ПЦР обладает хорошей чувствительностью (72,1%) и отличной специфичностью (97,9%). Данные результаты сопоставимы с мета-анализом 3,000 человек, который оценивал диагностическую деятельность свободно циркулирующей ДНК по сравнению с тканями, в отношении которых используются различные методы, включая ПЦР. Высокая чувствительность теста cobas® v2 указывает, что пациенты с плазмо-положительной мутацией EGFR могут быть точно отобраны для получения ингибиторов тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в качестве терапии 1-ой линии. Указанная чувствительность является достаточной для клинического применения, потому что это позволит обнаружить мутации EGFR у более 70% пациентов. В дополнение к вышесказанному, в ходе тестирования используется ПЦР в режиме реального времени, то данный метод диагностики обеспечивает очень точное и воспроизводимое количественное определение копий генов. 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 анализам.³²

Недостатки

Недостаточность опухолевого материала может препятствовать обнаружению мутации EGFR (<10%); содержание опухоли оценивают до анализа и проводят макродиссекцию. Фиксирующие вещества, отличные от формалина или длительное время фиксации, могут привести к искаженным результатам (Thiele, 2019).

Обнаружение мутации зависит от целостности образца, количества изолированной ДНК и присутствия посторонних веществ. Образцы немелкоклеточной легочной карциномы, фиксированные в формалине и парафине, содержащие разрушенную ДНК могут влиять на способность теста обнаруживать мутации EGFR.

Cobas® EGFR Test утвержден для использования с 50 нг ДНК на 1 реакцию. Количество ДНК меньше чем 50 нг на реакцию не рекомендуется. В систематическом обзоре Ellis et

³⁰Kimura, 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.

³¹ 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].

³² Heid, C.A., Stevens, J., Livak, K.J. and Williams, P.M. (1996) Real Time Quantitative PCR. Genome Research, 6, 986-994.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий		
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 291 от 24.06. 2019г.	15 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

al. (2011) также подчеркивается, что есть необходимость в достаточном количестве исследуемого образца.³³

Cobas® EGFR Test обнаруживает мутации у пациентов с немелкоклеточным раком, у которых опухоли имеют замены экзона 18 (G719X), делеции экзона 19, вставки и замены экзона 20 (T790M, S768I) и замены экзона 21 (L858R, L861Q), но не обнаруживает другие мутации EGFR.³⁴

Альтернативное вмешательство

Общее описание метода. Секвенирование Сэнгера (или прямое секвенирование) является методом скрининга обнаружения мутаций. Метод секвенирования Сэнгера считается золотым стандартом техники секвенирования ДНК.³⁵ Секвенирование Сэнгера 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 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

Диагностическая эффективность. Чувствительность и специфичность метода секвенирования Сэнгера варьирует в пределах от 85 до 87% и от 91 до 95%, соответственно.³⁷ По сравнению с секвенированием Сэнгера, чувствительность cobas® EGFR относительно уступает ему примерно 72,1%, но специфичность – выше, 97,9%. Однако, следует отметить, что в отношении метода прямого секвенирования (секвенирование Сэнгера) чувствительность и точность являются переменными в зависимости от типа тестируемой мутации и экзона. Например, для мутации 19 экзона

³³Ellis, P., Blais, N., Soulieres, D., Ionescu, D., Kashyap, M., Liu, G., Melosky, B., Reiman, T., Romeo, P., Shepherd, F., Tsao, M. and Leighl, N. (2011). A Systematic Review and Canadian Consensus Recommendations on the Use of Biomarkers in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(8), pp.1379-1391.

³⁴ Accessdata.fda.gov. (2019). [online] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150047c.pdf [Accessed 16 Jun. 2019].

³⁵ 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.

³⁶ 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].

³⁷ Marabese, M., Broggin, M., Reijans, M., Gouedard, C., Maertens, G., Sablon, E., Ganzinelli, M., Garassino, M. and Murray, S. (2017). Abstract 3739: Comparison of technologies for EGFR analysis within a subset of a randomized clinical trial. *Clinical Research (Excluding Clinical Trials)*.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий		
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 291 от 24.06. 2019г.	16 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

(делеции) чувствительность и точность метода составили 100% и 100 %, в то время как для мутации 20 экзона (вставки) данные характеристики метода составили 67,7% и 99,2%³⁸.

Экономическая эффективность. Стоимость теста секвенирование Сэнгера 18,19,21 экзонов составляла £147, 50, в то время как секвенирование Сэнгера с последующим анализом длины фрагмента / ПЦР в реальном времени составила £140,00. Данная стоимость была основана на ценах, взимаемых лабораториями NHS в Англии и Уэльсе. Стоимость теста секвенирование Сэнгера является низкой по сравнению с Cobas EGFR mutation тестом [смотреть в пунктах 3.3 Стоимость/Затраты и 4.4. Экономическая эффективность Cobas EGFR mutation test].

Недостатки секвенирования Сэнгера. Это многоэтапный процесс, включающий экстракцию ДНК с последующей PCR амплификацией и секвенированием ДНК и интерпретацией данных, что занимает много времени.³⁹ В Соединенных Штатах, где доступно коммерческое тестирование ДНК, результаты секвенирования по Сэнгеру часто сообщаются в течение 2 недель, но в Западной Европе результаты могут сообщаться в течение 4 недель.⁴⁰ Помимо этого, потребность в большом количестве образца для анализа способствует ограниченной эксплуатации указанного метода (Raja and Warriar, 2017).

4.4. Экономическая эффективность Cobas EGFR mutation test

В систематическом обзоре Westwood et al. (2013), стоимость теста Cobas EGFR на мутацию рецептора эпидермального фактора роста по результатам он-лайн опроса в лабораториях в Англии и в Уэльсе составила £140. Средняя стоимость секвенирования Сэнгера и Cobas EGFR в отношении образцов с недостаточным содержанием опухолевых клеток составляет £130 (95% ДИ-£120 - £140).⁴¹

Согласно NICE (2018), общая стоимость процедуры тестирования EGFR, используя Cobas EGFR mutation test v2 (Roche) составила £189,05 (Таблица 3)⁴²

Мы полагаем, что вариация стоимости может быть объяснена тем, что данные Westwood et al. (2013) были получены путем онлайн-опроса и годами ранее, что может не отражать реальную стоимость данных тестов на текущий период времени.

³⁸ Angulo, B., Conde, E., Suárez-Gauthier, A., Plaza, C., Martínez, R., Redondo, P., Izquierdo, E., Rubio-Viqueira, B., Paz-Ares, L., Hidalgo, M. and López-Ríos, F. (2012). A Comparison of EGFR Mutation Testing Methods in Lung Carcinoma: Direct Sequencing, Real-time PCR and Immunohistochemistry. PLoS ONE, 7(8), p.e43842.

³⁹ 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.

⁴⁰ Walsh T., Lee M.K., Casadei S. et al. (2010) Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing, Proc Natl Acad Sci USA, 107 (28), 12629-12623

⁴¹ Westwood, M., Joore, M., Whiting, P., van Asselt, T., Ramaekers, B., Armstrong, N., Misso, K., Severens, J. and Kleijnen, J. (2014). Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation testing in adults with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technology Assessment, 18(32).

⁴² Nice.org.uk. (2018). The technologies | Plasma EGFR mutation tests for adults with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer | Advice | NICE. [online] Available at: <https://www.nice.org.uk/advice/mib137/chapter/The-technologies> [Accessed 17 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	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 291 от 24.06. 2019г.	17 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

Таблица 3-Стоимость Cobas EGFR mutation test v2 (Roche)

Cobas EGFR mutation test v2 (Roche)	
Амбулаторное посещение (по крови)	£6,00
Трубка для забора крови	£6,16
Cobas EGFR мутационный тест	£125,00 за тест
Набор для извлечения ДНК	£13,06 за тест
ПЦР в режиме реального времени	£38,83 за тест
Общая стоимость за тест	£189,05

В исследовании Towse et al. (2013) было установлено, что используя £32,500/QALY в качестве порога, мутационный тест cobas EGFR оказался экономически выгодным при дополнительных затратах на QALY, полученных в размере 18 394 фунтов стерлингов.⁴³

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

Правовой аспект. EGFR молекулярное тестирование следует использовать с целью отбора пациентов для таргетной EGFR терапии ингибиторами тирозинкиназы. Тестирование на мутацию EGFR следует осуществлять только в учреждениях с гарантией качества. В отношении тестирования EGFR в Европе должна проводиться аккредитация. Тест следует повторить, если обнаружена новая (незарегистрированная) мутация из-за возможности ложноположительного результата. Тест следует также повторить в случае получения плохих данных о последовательности генов (с первичной ПЦР и секвенирования) или другие критерии оценки качества не соблюдаются.

В случае неудачных испытаний существуют следующие варианты: повторить ПЦР и провести анализ фрагментов для 19-го экзона, который является очень чувствительным. В случае не обнаружения мутации гена EGFR, следует протестировать гены ALK и мутацию гена BRAFV600. Данные мутации способны вызвать немелкоклеточный рак легкого, но встречаются реже, по сравнению с мутациями EGFR [referto<https://helix.ru/kb/item/12-067>]

Предоставление отчета о мутации EGFR. Отчет о статусе мутации должен быть представлен молекулярным биологом в тесном сотрудничестве с патологом. Отчет должен содержать следующую информацию: детали об исследуемом блоке ткани, источнике образца, используемый метод биопсии, размер и качество образца, содержание опухоли в образце, используемая методология, проверенные экзоны и наличие / отсутствие мутации. Подробная информация об обнаруженных специфических мутациях и их значимости в отношении ответа на EGFR ингибиторы тирозинкиназы должна быть задокументирована. Другие соответствующие комментарии также должны быть зарегистрированы, чтобы помочь в интерпретации теста, например, аналитическая

⁴³Towse, A., Gavaghan, M., Strunz-McKendry, T., Garfield, S. and Poullos, N. (2013). Cost-Effectiveness of Cobas® EGFR Mutation Test Versus Sanger Sequencing in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic NSCLC: A Payer Perspective in the United Kingdom. Value in Health, 16(7), p.A410.

	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>
	№ 291 от 24.06. 2019г.	18 из 19
Отчет оценки медицинской технологии		

чувствительность теста (в плане процента опухолевых клеток в извлеченном образце). Количественные данные о мутациях также могут представлять ценность.

Социальный аспект. Все пациенты с немелкоклеточным раком легких могут быть протестированы, однако, основное внимание должно быть уделено пациентам с аденокарциномой или некурильщикам из-за того, что частота мутаций наиболее высока у данных пациентов.

Временные сроки являются важным фактором в лечении пациентов с поздними стадиями рака. Тестирование мутации EGFR должно быть завершено в течение еще 5-7 рабочих дней. Весь процесс от отбора проб (или заказа теста) до доступности результатов не должен занимать более 10 рабочих дней (Pirker et al., 2010)

5. Заключение и Выводы

1. Метод молекулярно-генетического исследования мутаций гена EGFR является высокоспецифичным (97,9%) с чувствительностью 72%. Данная чувствительность является достаточной для клинического применения, так как позволяет обнаружить мутации EGFR у более 70% пациентов. Обработка пробы после ПЦР не требуется, что предотвращает потенциальное загрязнение.
2. Детекция мутаций гена EGFR при помощи теста представляет потенциальную ценность в плане индивидуального подхода к лечению пациентов с раком легких. Пациенты с немелкоклеточным раком легких с мутацией EGFR смогут получить наибольший положительный эффект от лечения ингибиторами тирозинкиназы. Метод позволяет выявить новые мутации T790M, приводящие к прогрессированию заболевания, что дает возможность своевременно изменить тактику лечения.
3. Использование данного тестирования не может быть экстраполировано на общую популяцию. Тест Cobas EGFR следует применять селективно, т.е. только для конкретной популяции пациентов с немелкоклеточным раком легких, некурильщиков, женщин и в отношении лиц азиатского происхождения.
4. Метод Cobas EGFR в режиме ПЦР реального времени более практичен по сравнению с секвенированием Сэнгера, менее требователен к качеству исходного материала и его количеству (10% против 25% и более для метода Сэнгера) и позволяет заключать материал в парафиновые блоки. Метод Cobas EGFR в режиме ПЦР реального времени менее трудоемкий по сравнению с методом секвенирования Сэнгера.
5. Стоимость теста, которая заявляется КазНИИОР, намного выше по сравнению со стоимостью согласно Westwood et al. (2013) и NICE (2018), 155 959, 3 тг. против £140 и £189,05.



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 291 от 24.06. 2019г.

19 из 19

Отчет оценки медицинской технологии

**Ведущий специалист
Отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ**

Ж. Салпынов

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

З. Жолдасов

Руководитель ЦРИЛСиМТ

А. Табаров