



**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*

**№ 296 от 5.09.2019г.**

**1 из 18**

**Отчет оценки медицинской технологии**

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.Объект экспертизы                                             | Молекулярно-генетическое исследование мутаций гена BRAF 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 есмотра МКБ-10: <ul style="list-style-type: none"><li>• МЕЛНОМА И ДРУГИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ (C43-C44)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 4.Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в мире и в РК | Секвенирование по Сэнгеру                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 5. Краткое описание, предварительная стоимость                  | Метод молекулярно-генетического исследования мутаций гена BRAF по ДНК из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки (FFPE) с депарпарафинизацией и последующую амплификацию необходимых участков ДНК в режиме ПЦР в реальном времени с использованием комплементарных пар праймеров и олигонуклеотидных зондов, помеченных флюоресцентными красителями. Метод позволяет определять мутацию V600E гена BRAF.<br>Стоимость 103 203,1 тенге на одного пациента                                                                                                                                                                                                          |
| 6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства  | Врачи-генетики, специалисты лабораторий, лаборанты центра молекулярно-генетических исследований.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 7. Результаты ОМТ                                               | Метод cobas® 4800 BRAF V600 является высокочувствительным и высокоспецифичным в плане исследования мутаций гена BRAF. Необходимость молекулярно-диагностического исследования генов в режиме ПЦР реального времени распространяется на пациентов с прогрессирующей меланомой (неоперабельная стадия III и стадия IV) и пациентов с высоким риском рецидива (стадии IIIB и IIIC), имеет прогностический характер в плане определения выживаемости пациентов с BRAF мутацией и прогнозирования эффективности терапии ингибиторами BRAF. Метод является относительно доступным. Согласно заключению экспертизы на соответствие критериям ВТМУ технология набрала 4 балла и не соответствует критериям ВТМУ. |



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

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*№ 296 от 5.09.2019г.*

*Страница*

*2 из 18*

**Отчет оценки медицинской технологии**

## **1. Описание заболевания**

**Меланома** - это опухоль, вызванная злокачественной трансформацией меланоцитов. Меланоциты происходят из нервного гребня; следовательно, хотя меланомы обычно встречаются на коже, но могут возникать в других местах, куда мигрируют клетки нервного гребня, в таких как желудочно-кишечный тракт и мозг.

5-летний относительный показатель выживаемости для пациентов с меланомой стадии 0 составляет 97%, по сравнению с примерно 10% со стадией IV.

### **Признаки и симптомы**

Характеристики меланомы (известные под аббревиатурой ABCDE) включают следующее:

A: Асимметрия

B: Неровный край

C: Цветовые вариации: особенно красные, белые и синие тона в коричневых или черных очагах

D: Диаметр больше 6 мм

E: Увеличенная поверхность пигментных пятен над окружающей кожей

Кроме того, меланомы могут вызывать зуд, кровотечение, образование язв или развитие сателлитов.

### **Типы меланом**

**4 основных типа меланомы, классифицированные в соответствии с характером роста, следующие:**

1. **Поверхностная распространяющаяся меланома:** составляет приблизительно 70% меланом; обычно плоский, но может стать несимметричной и увеличиваться на более поздних стадиях; размер пораженной ткани в среднем 2 см в диаметре с пестрыми цветами, а также с периферическими насечками, углублениями или наличием насечек, и углублений.
2. **Узелковая меланома:** составляет приблизительно 15-30% диагнозов меланомы; опухоли, как правило, сине-черные, но в некоторых случаях могут не иметь пигмента.
3. **Злокачественная меланома лентиго:** представляет 4-10% меланом; опухоли часто больше 3 см, плоские и коричневые с заметными выемками по краям; они начинаются как маленькие, веснушчатые новообразования.



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

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 296 от 5.09.2019г.**

**3 из 18**

**Отчет оценки медицинской технологии**

4. **Аккрайальная лентигинозная меланома:** составляет 2-8% меланом у светло-коших и 35-60% у темнокожих людей; может появляться на ладонях и подошвах в виде плоских, коричневых или коричневых пятен с нерегулярными границами; субунгальные поражения могут быть коричневыми или черными с изъязвлениями на более поздних стадиях.<sup>1</sup>

**Стадии меланомы**

**Стадия 0** (или меланома *in situ*). Раковые клетки находятся только в верхнем или наружном слое кожи (эпидермис). Некоторые врачи описывают меланому *in situ* как предраковое состояние кожи.

**Стадия 1А.** Опухоль имеет толщину 0,8 мм или менее без изъязвления (нет поврежденной кожи или открытой раны) или опухоль имеет толщину более 0,8 мм, но не более 1 мм. Может быть изъязвление опухоли (поврежденная кожа с открытой раной).

**Стадия 1Б.** Опухоль имеет толщину более 1 мм, но не более 2 мм. Язвы опухоли нет.

**Стадия 2А.** Опухоль имеет толщину более 1 мм, но не более 2 мм. Имеется изъязвление опухоли или опухоль имеет толщину более 2 мм, но не более 4 мм. Язвы опухоли нет.

**Стадия 2Б.** Опухоль имеет толщину более 2 мм, но не более 4 мм. Имеется изъязвление опухоли или опухоль имеет толщину более 4 мм без изъязвления.

**Стадия 2С.** Опухоль имеет толщину более 4 мм с изъязвлением.

**Стадия 3.** Рак распространился на 1 или более лимфатических узлов вблизи места возникновения рака (регионарные лимфатические узлы). После того, как лимфатические узлы удалены и осмотрены патологом, раку может быть назначена стадия 3А, 3В, 3С или 3D.

**Это зависит от:**

1. количества лимфатических узлов, содержащих рак;
2. количества рака в лимфатических узлах;
3. если рак распространился на близлежащие участки кожи (опухоли-сателлиты) или лимфатические сосуды (при транзитных опухолях).

**Стадия 4.** Рак распространился на другие части тела (так называемые отдаленные метастазы), такие как легкие или печень.<sup>2</sup>

**1.2. Популяция (характеристика, количество).**

Меланома считается 19 - м наиболее распространенным раком в мире, с оценочными стандартизованными по возрасту показателями заболеваемости 2,8-3,1 на 100 000. Между странами имеются значительные различия в уровне заболеваемости, причем самые высокие показатели отмечаются в Австралии (37 на 100 000), а самые низкие-в Южной и

<sup>1</sup> Emedicine.medscape.com. (2019). *Melanoma: Practice Essentials, Overview, Indications and Guidelines*. [online] Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1295718-overview> [Accessed 19 Aug. 2019].

<sup>2</sup> www.cancer.ca. (2019). *Stages of melanoma skin cancer - Canadian Cancer Society*. [online] Available at: <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/staging/?region=on> [Accessed 19 Aug. 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*

*№ 296 от 5.09.2019г.*

*4 из 18*

**Отчет оценки медицинской технологии**

Центральной Азии (0,2 на 100 000). Эта тенденция объясняется различиями в расовом фенотипе кожи, а также различиями солнечной активности по всему миру; в Соединенных штатах (США), например, 98,2% случаев зарегистрированы среди светло - кожих людей. В отличие от других солидных злокачественных новообразований, где большинство случаев диагностируется в возрасте старше 65 лет, меланома поражает более высокую долю молодых пациентов, средний возраст которых составляет 57 лет.<sup>3</sup>

**Распространённость/заболеваемость**

BRAF - меланома, заболеваемость в абсолютных числах в 2015 г составила 355 , а в 2016 г- 341. Распространенность на 100 тыс. населения составила в 2015 г - 2,0, а в 2016 г - 1,9. Данные по распространенности патологий (данные взяты из журнала Показатели онкологической службы республики Казахстан за 2016 год (статистические материалы), Алматы, 2017). По данным 2015 года, в Казахстане на диспансерном учете с диагнозом «меланома» состояло 2238 человек, и ежегодно этим видом опухоли заболевают еще 320-350 человек.<sup>4</sup>

Согласно статистическим данным Республиканского центра электронного здравоохранения о меланоме в Республике Казахстан на конец 2018 года, количество впервые выявленных случаев с меланомой составило 355, а состоит на учете с диагнозом меланома кожи 2492 человека (Таблица 1)

**Таблица 1- Меланома в Республике Казахстан (на конец 2018 г)**

|   | <b>Статистические данные</b>                 | <b>Количество пациентов</b> |
|---|----------------------------------------------|-----------------------------|
| 1 | Ежегодно выявляется меланома кожи            | 350-400                     |
| 2 | Впервые выявленные в 2018                    | 355                         |
| 3 | Состоит на учете с диагнозом МК в РК         | 2492                        |
| 4 | Пациенты с меланомой кожи III-IV стадии в РК | 40                          |
| 5 | Умерло в 2018г от меланомы кожи              | 100                         |

**1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет**

Глобальная заболеваемость меланомой в 2015 году составила 351 880 случаев (95% ДИ 281 633–445 036) со стандартизованным по возрасту показателем в пять случаев на 100

<sup>3</sup> Ali, Z., Yousaf, N., & Larkin, J. (2013). Melanoma epidemiology, biology and prognosis. EJC supplements : EJC : official journal of EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer ... [et al.], 11(2), 81–91. doi:10.1016/j.ejcsup.2013.07.012

<sup>4</sup> Total.kz. (2019). Казахстанцы стали чаще заболевать раком кожи. [online] Available at: [https://total.kz/ru/news/zhizn/kazhstantsyi\\_stali\\_chasche\\_zabolevat\\_rakom\\_koji](https://total.kz/ru/news/zhizn/kazhstantsyi_stali_chasche_zabolevat_rakom_koji) [Accessed 20 Aug. 2019].



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

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 296 от 5.09.2019г.**

**5 из 18**

**Отчет оценки медицинской технологии**

000 человек (95% ДИ 4–7). Меланома была ответственна за 1 596 262 глобальных DALY, Годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности (95% ДИ 1 293 447–1 982 679) со стандартизованным по возрасту показателем 23 DALY на 100 000 человек (95% ДИ 18–28). Меланома также была причиной 59 782 случаев смерти в мире (95% ДИ 47 602–72 671) со стандартизованным по возрасту показателем смерти на 100 000 человек (95% ДИ 0,7–1).<sup>5</sup>

### **Роль мутации гена BRAF**

Мутации гена BRAF появляются на ранних этапах и способны привести к образованию предмеланомных невусов.<sup>6</sup> Мутации гена BRAF V600 приводят к конститутивной активации пути MAPK, стимуляции клеточного роста и подавлению проапоптотических сигналов, вызывая пролиферацию опухолевых клеток.<sup>7</sup>

Согласно Kit et al. (2016), мутации в гене BRAF становятся основополагающими в 40–80% случаев меланомы кожи. Имеется достоверная ассоциация между присутствием мутаций в гене и увеличением толщины опухоли по Бреслоу ( $p<0,05$ ). Данная характеристика признана одной из наиболее точных прогностических факторов на ранних стадиях развития меланомы кожи. В группе пациентов старше 50 лет с присутствием мутации BRAF ( $n=14$ ), толщина опухоли  $>4$  мм составила половину случаев по сравнению с группой без мутации BRAF ( $n=21$ ). Повышение частоты изъязвления опухоли на 20% наблюдалось в группе с мутацией BRAF по сравнению с группой лиц без данной мутации. Авторы утверждают, что наличие мутации можно считать неблагоприятным прогностическим фактором для пациентов с меланомой кожи.<sup>8</sup>

Согласно *BMJ Best practice*, приблизительно 40% меланом содержат активирующую мутацию в BRAF, чаще всего в V600. V600E составляет от 75% до 90% мутаций BRAF в меланоме.<sup>9</sup>

**В систематическом обзоре и мета - анализе Ny et al. (2018)**, данные из 59 исследований, представляющих 9 243 больных меланомой, были объединены. Наличие мутации BRAF было статистически значимо связано со снижением общей выживаемости Отношение

<sup>5</sup> Karimkhani, C., Green, A., Nijsten, T., Weinstock, M., Dellavalle, R., Naghavi, M. and Fitzmaurice, C. (2019). The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015.

<sup>6</sup> Shain AH, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions (Шайн А.Х. и соавторы).

Генетическая эволюция меланомы от предшествующих поражений). N Engl J Med. 2015;373(20):1926-36.

<sup>7</sup> Inamdar, G., Madhunapantula, S. and Robertson, G. (2010). Targeting the MAPK pathway in melanoma: Why some approaches succeed and other fail. Biochemical Pharmacology, 80(5), pp.624-637.

<sup>8</sup> Kit, O., VODOLAZHSKY, D., ZLATNIK, E., EFIMOVA, I., KOCHUEV, S. and PRZHDETSKY, Y. (2016). association between BRAF GENE MUTATION STATUS AND CLINICAL-MORPHOLOGICAL FEATURES OF CUTANEOUS MELANOMA. Кубанский научный медицинский вестник, [online] 3(158). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-mutatsionnogo-statusa-gena-braf-i-kliniko-morfologicheskikh-osobennostey-melanomy-kozhi> [Accessed 21 Aug. 2019].

<sup>9</sup> Menzies, A., Saw, R. and Fernandez-Peñas, P. (2019). Melanoma - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice. [online] Newbp.bmjj.com. Available at: <https://newbp.bmjj.com/topics/engb/268/investigations#referencePop75> [Accessed 6 Sep. 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*

*№ 296 от 5.09.2019г.*

*Страница*

*6 из 18*

**Отчет оценки медицинской технологии**

рисков Hazard Ratio [95% Доверительный Интервал (ДИ)]: 1,18, [1.07, 1.31]), со значительной гетерогенностью между исследованиями (I<sup>2</sup>: 57,0%). Хотя между исследованиями была отмечена значительная гетерогенность, общие результаты продемонстрировали более плохой прогноз и общую выживаемость у пациентов, имеющих мутации BRAF.<sup>10</sup>

**В систематическом обзоре и мета - анализе Ardekani et al. (2012)**, средняя распространенность мутации BRAF составила 9,6% в отчетах о колоректальном раке и 47,8% в отчетах о меланоме кожи. Авторы обнаружили, что мутация BRAF повышает риск смертности у пациентов с колоректальным раком более чем в 2 раза; Hazard Ratio =2,25 (95% ДИ, 1,82–2,83). Также было выявлено, что мутация BRAF повышает риск смертности у пациентов с меланомой в 1,7 раза (95% ДИ, 1,37–2,12).<sup>11</sup>

**Экономические расходы и меланома**

Bickers et al (2006) и Bradley et al (2008) использовали подход анализа влияния заболевания на человеческий капитал для оценки потерянной продуктивности в финансовом эквиваленте. Стоимость потерянной продуктивности оценивалась в \$2,9 миллиарда долларов в 2004 году и \$3,3 миллиарда долларов в 2010 году. Подход оценки человеческого капитала подразумевает оценку продуктивности труда и бытовой продуктивности, которую индивид вносит в общество.<sup>12</sup>

Другие авторы, такие как Doran et al. (2015) сообщают, что в Новом Южном Уэльсе (Австралия) прямые затраты на лечение меланомы составляли \$10,230 в 2015 году, в то время как \$34,567 пришлось на непрямые затраты.<sup>13</sup>

**Существующие методы диагностики меланомы в Казахстане**

**Диагностические критерии постановки диагноза**

**Жалобы и анамнез:**

наличие опухолевого образования кожи, изменение цвета и рост пигментного образования кожи, изменение размера, формы или цвета родинки или другого кожного нароста, увеличение периферических лимфатических узлов.

**Физикальный осмотр:**

Пальпация всех доступных групп лимфатических узлов (шейных, подмышечных, пахово-бедренных и др.);

<sup>10</sup> Ny, L., Nyakas, M., Hernberg, M., Koivunen, J., Oddershede, L., Yoon, M., Wang, X., Guyot, P. and Geisler, J. (2018). BRAF mutation as a prognostic marker for survival in malignant melanoma: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Oncology, 36(15\_suppl), pp.e21566-e21566.

<sup>11</sup> Safaei Ardekani, G., Jafarnejad, S., Tan, L., Saeedi, A. and Li, G. (2012). The Prognostic Value of BRAF Mutation in Colorectal Cancer and Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE, 7(10), p.e47054.

<sup>12</sup> Ekwueme, D., Guy, G., Li, C., Rim, S., Parelkar, P. and Chen, S. (2011). The health burden and economic costs of cutaneous melanoma mortality by race/ethnicity—United States, 2000 to 2006. Journal of the American Academy of Dermatology, 65(5), pp.S133.e1-S133.e12.

<sup>13</sup> Doran, C., Ling, R., Byrnes, J., Crane, M., Searles, A., Perez, D. and Shakeshaft, A. (2015). Estimating the economic costs of skin cancer in New South Wales, Australia. BMC Public Health, 15(1).



**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*

*№ 296 от 5.09.2019г.*

*Страница*

*7 из 18*

**Отчет оценки медицинской технологии**

Диагностика меланомы в ранних стадиях предусматривает прежде всего внимательное исследование образования на коже, выявленного пациентом, родственниками или медицинскими работниками при профилактическом осмотре, и всей кожи рутинным физикальным методом при хорошем освещении и использовании увеличительного стекла.

**Основные (обязательные) диагностические обследования:**

- сбор анамнеза;
- общее физикальное обследование;
- определение функциональной активности: общего состояния больного с оценкой качества жизни по Карновскому;
- определение уровня сознания по шкале Глазго (GCS);
- дерматоскопия с использованием специальной, с наличием градуировки или обычной лупы с подсветкой с увеличением до 10 раз;
- тонкоигольная функциональная (аспирационная) биопсия (при наличии увеличенных или измененных лимфатических узлов с целью подтверждения метастатического характера их поражения выполняется)
- Общий анализ крови (ОАК);
- Общий анализ мочи (ОАМ);
- биохимический анализ (билирубин, общий белок, АЛТ, АСТ, мочевина, креатинин, глюкоза, ЛДГ);
- МРТ головного мозга с контрастированием;
- Определение группы крови по системе АВО стандартными сыворотками;
- Коагулограмма;
- ЭКГ;
- Бактериологическое исследование на микрофлору: мазок из раны, зева, с поверхности распадающейся опухоли;
- Определение типа BRAF-мутации в опухоли

**Дополнительные диагностические обследования:**

- ПЭТ - КТ ( позитрон-эмиссионная томография-компьютерная томография);
- КТ органов грудной клетки;
- КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием;
- КТ органов малого таза;
- Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек);
- МРТ головного мозга с контрастированием;
- Сцинтиграфия костей скелета;
- УЗИ регионарных лимфоузлов;



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

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№ 296 от 5.09.2019г.*

*8 из 18*

**Отчет оценки медицинской технологии**

**Лабораторные исследования:**

**Цитологическое исследование** - характеризуется преобладанием в мазках опухолевых клеток округлой, неправильно округленной или овальной формы, расположенных разрозненно или в виде рыхлых скоплений и имеющих сходство с эпителиальными клетками. В ряде случаев опухолевые клетки довольно однородные, но чаще отмечается значительный их полиморфизм, они отличаются друг от друга по величине и форме, интенсивности окраски, количеству ядер и ядрышек, структуре хроматина. Встречаются отдельные опухолевые клетки с очень крупными интенсивно окрашенными ядрами, двуядерные и многоядерные клетки. Ядра многих клеток - лопастные, бобовидные, имеют неровные контуры, иногда отмечается почкование ядер и их фрагментация, встречаются фигуры митотического деления.

**Гистологическая картина** - неопластические меланоциты могут распространяться в дерме в стороны и вертикально, причем степень распространения и его направление предопределяют показания к лечению и прогноз.<sup>14</sup>

Обнаружение мутаций BRAF V600 можно достичь путем применения следующих методов: полимеразная цепная реакция в реальном времени (RT-PCR), секвенирование по Сэнгеру, пиросеквенирование, конформационный анализ и анализ плавления с высоким разрешением.<sup>15</sup>

## **2. Вмешательство**

Метод молекулярно-генетического исследования мутаций ген BRAF включает в себя выделение ДНК из опухолевых клеток, фиксированных в формалине и заключенных в парафиновые блоки (FFPE) с депарафинизацией и последующую амплификацию необходимых участков ДНК в режиме ПЦР в реальном времени с использованием комплементарных пар праймеров и олигонуклеотидных зондов, помеченных флуоресцентными красителями. Метод позволяет определить мутацию V600E гена BRAF.

Новый метод является займствованным.

Метод внедряется впервые на территории Республики Казахстан.

### **2.2. Необходимость внедрения. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления**

- 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

Мутационный тест BRAFV600 необходим, чтобы определить, может ли пациент быть кандидатом на терапию вемурафенибом. Принимая во внимание данные клинических

<sup>14</sup> Клинический протокол № 51 «Меланома кожи» (Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «11» января 2019 года)

<sup>15</sup> <https://oncologupro.esmo.org/Education-Library/Factsheets-on-Biomarkers/BRAF-in-Melanoma>



**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*

*№ 296 от 5.09.2019г.*

*Страница*

*9 из 18*

**Отчет оценки медицинской технологии**

испытаний, Ascierto et al (2012) подтверждают необходимость скрининга мутации BRAF-V600 у всех пациентов с прогрессирующей меланомой (неоперабельная стадия III и стадия IV), которые с наибольшей вероятностью могут получить пользу от лечения vemurafenibом. Пациенты с высоким риском рецидива (стадии IIIB и IIIC) также могут быть рассмотрены для скрининга мутаций.<sup>16</sup>

В настоящее время мутационный статус BRAF является единственным биомаркером, который предсказывает терапевтический ответ при прогрессирующей меланоме. Молекулярное тестирование мутаций BRAF у пациентов с прогрессирующей меланомой является стандартом для определения курса терапии. Тестирование рекомендуется Национальной комплексной сетью по борьбе с раком (NCCN) и руководствами по меланоме Европейского Общества медицинской онкологии. Однако, важно отметить, что руководство по клинической практике NCCN по онкологии (2017) не рекомендует тестировать первичную меланому кожи на мутацию BRAF, если это не требуется для введения системной терапии. Использование ингибиторов BRAF (например, vemurafenib) разрешается в отношении пациентов с мутацией BRAF V600, обнаруженной тестом, одобренным FDA.<sup>17</sup> В рандомизированном исследовании 675 пациентов с ранее не леченной метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E, Chapman et al. (2011) обнаружили, что через 6 месяцев общая выживаемость пациентов составила 84% (95% доверительный интервал ДИ, 78-89) в группе vemurafeniba.

В промежуточном анализе для оценки общей выживаемости и в окончательном анализе выживаемости без прогрессирования заболевания, применение vemurafenib было связано с относительным уменьшением риска смерти на 63% и на 74% при риске смерти или при риске прогрессирования заболевания. Распространенными побочными эффектами, связанными с vemurafenibом, были: артритальгия, сыпь, усталость, алопеция, кератоакантома или плоскоклеточный рак, светочувствительность, тошнота и диарея. Авторы утверждают, что vemurafenib показал улучшение показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов с ранее нелеченной меланомой с мутацией BRAF V600E.<sup>18</sup>

<sup>16</sup> Ascierto, P., Kirkwood, J., Grob, J., Simeone, E., Grimaldi, A., Maio, M., Palmieri, G., Testori, A., Marincola, F. and Mozzillo, N. (2012). The role of BRAF V600 mutation in melanoma. Journal of Translational Medicine, 10(1).

<sup>17</sup> Cheng, L., Lopez-Beltran, A., Massari, F., MacLennan, G. T., & Montironi, R. (2018). Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 31(1), 24–38. doi:10.1038/modpathol.2017.104

<sup>18</sup> Chapman, P., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J., Ascierto, P., Larkin, J., Dummer, R., Garbe, C., Testori, A., Maio, M., Hogg, D., Lorigan, P., Lebbe, C., Jouary, T., Schadendorf, D., Ribas, A., O'Day, S., Sosman, J., Kirkwood, J., Eggertmont, A., Dreno, B., Nolop, K., Li, J., Nelson, B., Hou, J., Lee, R., Flaherty, K. and McArthur, G. (2011). Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. New England Journal of Medicine, 364(26), pp.2507-2516.



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

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 296 от 5.09.2019г.**

**10 из 18**

**Отчет оценки медицинской технологии**

Анализируя биомаркеры пациенты, которые с наибольшей вероятностью ответят на таргетную терапию, могут быть определены. Дополнительная информация о течении и прогнозе заболевания также может быть получена.<sup>1920</sup>

Если у вас не был диагностирован рак, а результаты показывают, что имеется генетическая мутация BRAF, это не означает, что имеется рак, но предрасполагает к более высокому риску развития рака.<sup>21</sup>

### 3.3 Стоимость/Затраты

103 203,1 тенге на одного пациента

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

Врачи-генетики, специалисты лабораторий, лаборанты центра молекулярно-генетических исследований.

Вся материально-техническая база имеется.

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

Первоначально метод ПЦР в режиме реального времени был внедрен в практику в 1996 году.<sup>22</sup> Cobas Mutation Test имеет маркировку CE, что обеспечивает коммерческую доступность теста на территории Европейского Союза, а также в других странах, где признается данная маркировка.<sup>2324</sup>

Cobas (Roche) Mutation test также был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food Drug Administration, FDA) в США.<sup>25</sup> Производителем диагностических наборов теста является компания ТОО «Рош Казахстан».

<sup>19</sup> Barbour, A., Tang, Y., Armour, N., Dutton-Regester, K., Krause, L., Loffler, K., Lambie, D., Burmeister, B., Thomas, J., Smithers, B. and Hayward, N. (2014). BRAF mutation status is an independent prognostic factor for resected stage IIIB and IIIC melanoma: Implications for melanoma staging and adjuvant therapy. European Journal of Cancer, 50(15), pp.2668-2676.

<sup>20</sup> Picard, M., Pham Dang, N., D'Incan, M., Mansard, S., Dechelotte, P., Pereira, B., Mondie, J. and Barthelemy, I. (2014). Is BRAF a prognostic factor in stage III skin melanoma? A retrospective study of 72 patients after positive sentinel lymph node dissection. British Journal of Dermatology, 171(1), pp.108-114.

<sup>21</sup> Medlineplus.gov. (2019). BRAF Genetic Test: MedlinePlus Lab Test Information. [online] Available at: <https://medlineplus.gov/lab-tests/braf-genetic-test/> [Accessed 6 Sep. 2019].

<sup>22</sup> <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>

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

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

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



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

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*№ 296 от 5.09.2019г.*

*Страница*

*11 из 18*

**Отчет оценки медицинской технологии**

## **4 Поиск доказательств**

### **4.1 Поиск (Ключевые слова)**

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

При применении фильтров рандомизированные клинические испытания, мета - анализы, систематический обзор; временной интервал - 10 лет; объект исследования - люди и ключевых слов «BRAF Mutation» AND «Melanoma» было найдено рандомизированное клиническое испытание фазы 3 *Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation.*

При применении фраз поиска «BRAF mutation» AND «prognostic factor» AND «Melanoma», был найден систематический обзор и мета-анализ *BRAF mutation as a prognostic marker for survival in malignant melanoma: A systematic review and meta-analysis.*

При применении фраз поиска «Prognostic Value of BRAF Mutation» AND «Colorectal Cancer» AND «Melanoma» был найден систематический обзор и мета-анализ *The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis.*

Дальнейший поиск производился без применения данных фильтров с целью обнаружения дополнительных источников литературы и более расширенного поиска.

При применении ключевых фраз поиска « New generation of companion diagnostics» было найдено 26 источников литературы, из них использован 1 источник.

при применении ключевых фраз поиска « Comparison of testing methods» AND «Detection of BRAF V600E» было найдено 5 источников, из них 1 источник использован.

При применении ключевых фраз поиска «Molecular testing for BRAF mutations» AND «Melanoma» было найдено 234 публикации, использована 1 публикация.

Кроме базы данных PubMed были использованы материалы с веб-сайтов Medscape, FDA, Cancer.org, КазНИИОР. Параллельный поиск данных был произведен в Google Scholar и . ESMO Guidelines. Всего в экспертизу включены 44 источника.

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

|                                |                                                     |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Популяция,<br/>пациенты</b> | Пациенты с прогрессирующей меланомой (стадии 3 и 4) |
| <b>Вмешательство</b>           | Мутационный тест cobas® 4800 BRAF V600              |
| <b>Альтернативное</b>          | Секвенирование по Сэнгеру                           |



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

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№ 296 от 5.09.2019г.*

*12 из 18*

**Отчет оценки медицинской технологии**

|                                                                                   |                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>вмешательство</b>                                                              |                                                                                                                                                            |
| <b>Исходы-клинической эффективности и безопасност-экономической эффективности</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Определение пациентов для таргетной терапии ингибиторами BRAF</li><li>• Определение прогноза заболевания</li></ul> |
| <b>Источники</b>                                                                  | База данных Pubmed, Medscape, FDA, Google Scholar                                                                                                          |

#### **4.2        Описание технологии, преимущества, недостатки**

##### **Описание технологии.**

**Мутационный тест cobas® 4800 BRAF V600** представляет собой ПЦР-анализ в реальном времени, который выявляет мутации BRAF V600 в фиксированной в формалине ткани человека, залитой парафином (FFPET). Тест предназначен для выбора пациентов с целью лечения vemурафенибом отдельно или в сочетании с кобиметинибом, для лечения пациентов с меланомой с мутированной формой гена BRAF.

Кроме того, этот тест предназначен для выявления мутаций BRAF V600 в ткани папиллярной карциномы щитовидной железы (РТС) (не указывается для использования в США)<sup>26</sup>

Мутационный тест cobas® 4800 BRAF V600 основан на двух процессах: (1) ручная подготовка образцов для получения геномной ДНК из 96 фиксированных формалином, залитых парафином тканей (FFPET); (2) ПЦР-амплификация и обнаружение ДНК-мишени с использованием пары комплементарных праймеров и двух олигонуклеотидных зондов, меченных различными флуоресцентными красителями.

##### **Преимущества**

- cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test может быть осуществлен в течение <8 часов с момента получения образцов и до 94 образцов могут быть обработаны за 1 запуск.<sup>27</sup> В других источниках, продолжительность метода может занимать 1 день (Zhao et al. , 2019).

<sup>26</sup> Diagnostics. (2019). cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test. [online] Available at: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-4800-braf-v600-mutation-test.html> [Accessed 20 Aug. 2019].

<sup>27</sup> Diagnostics. (2019). cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test. [online] Available at: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-4800-braf-v600-mutation-test.html> [Accessed 1 Jul. 2019].



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

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 296 от 5.09.2019г.**

**13 из 18**

**Отчет оценки медицинской технологии**

- Возможность определения мутаций в малом количестве исходного материала - от 10% содержания опухолевых клеток в образце из парафинового блока
- Наборы мутаций cobas являются высоко воспроизводимыми (> 98%) в различных клинических лабораториях.<sup>28</sup>
- Высокая специфичность и чувствительность метода
- Автоматическая детекция результата в режиме ПЦР реального времени (по материалам заявки КазНИИОР)
- ПЦР в режиме реального времени не требует обработки пробы после ПЦР, что предотвращает потенциальное загрязнение при переносе продукта ПЦР и приводит к гораздо более быстрым и более высокопроизводительным анализам<sup>29</sup>

**Недостатки**

- Мутационная последовательность не определяется
- Фиксирующие вещества, отличные от формалина или длительное время фиксации, могут привести к искаженным результатам<sup>30</sup>
- На подготовку парафиновых блоков уходит примерно 4 дня.<sup>31</sup>

**Альтернативное вмешательство**

Секвенирование по Сэнгеру

**Общее описание метода**

Метод секвенирования Сэнгера, который обычно считается «золотым стандартом», был разработан в 1970-х годах и послужил основой для метода, использованного Вентером и др. В проекте «Геном человека» для создания первого проекта последовательности генома человека. Метод Сэнгера основан на включении дезоксинуклеотидтрифосфатов (dNTP; dATP, dCTP, dGTP и dTTP) в комплементарную цепь ДНК, которая точно соответствует денатурированной целевой цепи. Нуклеотидная последовательность обнаруживается путем обрыва цепи, что приводит к цепям ДНК переменной длины. Прекращение цепи происходит из-за включения 2', 3'-дидезоксинуклеотидтрифосфатов (ddNTPs), в которых отсутствует 3'-ОН и, следовательно, они не могут образовывать связь со следующим dNTP. Реакции с каждым из четырех ddNTP (ddATP, ddCTP, ddGTP и ddTTP), которые помечены радиоактивным фосфатным фрагментом или флуорофором, проходят параллельно и разрешаются с помощью электрофореза. Длина каждого продукта ДНК указывает, где кончалась цепь и какой нуклеотид был последним для

<sup>28</sup> <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737159.2014.910120?src=reccsys&journalCode=iero20>

<sup>29</sup> Heid, C.A., Stevens, J., Livak, K.J. and Williams, P.M. (1996) Real Time Quantitative PCR. Genome Research, 6, 986-994.

<sup>30</sup> 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].

<sup>31</sup> <https://captodayonline.com/productguides/instruments/ap-automation-august-2017/sakura-finetek-usa-tissue-tek-autotec-a120-automated-embedding-system-ap-automation-tissue-embedding-instruments-2017.html>



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

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*№ 296 от 5.09.2019г.*

*Страница*

*14 из 18*

**Отчет оценки медицинской технологии**

включения. Преимущества секвенирования по Сэнгеру включают надежность, доступность и доступность реагентов.<sup>32</sup>

**Диагностическая эффективность**

Секвенирование может быть хорошим выбором при исследовании небольшой области ДНК на ограниченном количестве образцов или геномных мишеньей (~20 или менее).<sup>33</sup> Ann et al. (2013) утверждают, что чувствительность cobas® 4800 BRAF V600 составляет приблизительно 99%, а специфичность варьирует в пределах 88 - 90,5 %.<sup>34</sup> Qu et al (2013) обнаружили, что чувствительность the cobas 4800 test была ниже по сравнению с методом Сэнгера. В 275 парафиновых образцах, в 35 и 43% случаях были обнаружены мутации V600. По сравнению с секвенированием по Сэнгеру, cobas 4800 показал 80,5% чувствительность и 99,4% специфичность. Интерес представляли 23 образца, которые были идентифицированы как «положительные», когда был использован метод Сэнгера, но не были обнаружены cobas 4800 test. Основываясь на данных результатах, авторы пришли к выводу, что секвенирование Сэнгера следует использовать в отношении образцов, которые были классифицированы как «отрицательные» cobas 4800 test.<sup>35</sup><sup>36</sup>

В более поздних исследованиях, Cheng et al. (2018) сообщают, что чувствительность cobas test для V600E составляет ~97%, а у секвенирования по Сэнгеру находится в пределах 92-98%. Незначительные различия наблюдались при анализе специфичности методов, >98 у cobas® 4800 BRAF V600 и 100 у секвенирования по Сэнгеру. Другими словами, у обоих методов наблюдается вариабельность чувствительности и специфичности. Тем не менее, метода являются высокочувствительными и высокоспецифичными (Таблица 2).

Время, затрачиваемое на анализ и получение результатов, составляет примерно <8 часов и 1 день для cobas® 4800 BRAF V600, а продолжительность процесса (получение результатов) секвенирования примерно 2 дня, в других источниках - от 2 до 5 дней.<sup>37</sup><sup>38</sup>

<sup>32</sup> Cheng, L., Lopez-Beltran, A., Massari, F., MacLennan, G. T., & Montironi, R. (2018). Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 31(1), 24–38. doi:10.1038/modpathol.2017.104

<sup>33</sup> <https://www.illumina.com/science/technology/next-generation-sequencing/ngs-vs-sanger-sequencing.html>

<sup>34</sup> Ahn, S., Lee, J., Sung, J. Y., Kang, S. Y., Ha, S. Y., Jang, K. T., ... Kim, K. M. (2013). Comparison of Three BRAF Mutation Tests in Formalin-Fixed Paraffin Embedded Clinical Samples. Korean journal of pathology, 47(4), 348–354. doi:10.4132/KoreanJPathol.2013.47.4.348

<sup>35</sup> Qu K, Pan Q, Zhang X, et al. Detection of BRAF V600 mutations in metastatic melanoma: comparison of the Cobas 4800 and Sanger sequencing assays. J Mol Diagn 2013;15:790–795.

<sup>36</sup> Cheng, L., Lopez-Beltran, A., Massari, F., MacLennan, G. and Montironi, R. (2017). Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. Modern Pathology, 31(1), pp.24-38.

<sup>37</sup> Kriegsmann, M., Arens, N., Endris, V., Weichert, W., & Kriegsmann, J. (2015). Detection of KRAS, NRAS and BRAF by mass spectrometry - a sensitive, reliable, fast and cost-effective technique. Diagnostic pathology, 10, 132. doi:10.1186/s13000-015-0364-3

<sup>38</sup> Angulo, B., Lopez-Rios, F. and Gonzalez, D. (2014). A new generation of companion diagnostics: cobasBRAF, KRASandEGFRmutation detection tests. Expert Review of Molecular Diagnostics, 14(5), pp.517-524.



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

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 296 от 5.09.2019г.**

**15 из 18**

**Отчет оценки медицинской технологии**

Секвенирование по Сэнгеру - это многоэтапный процесс, включающий экстракцию ДНК с последующей PCR амплификацией и секвенированием ДНК и интерпретацией данных, что занимает много времени.

Стоимость cobas® 4800 BRAF V600 составила 103 203,1 тенге на одного пациента, в то время как стоимость секвенирования по Сэнгеру составила £175.<sup>39</sup>

При сопоставлении методов, анализируя предел обнаружения мутаций, была обнаружена вариабельность у cobas® 4800 BRAF V600, где минимальный предел составил 5%, а максимальный -7% для V600E.

Что касается секвенирования по Сэнгеру, то здесь предел обнаружения составил 6,6%. Секвенирование по Сэнгеру также способно определить наличие точечной мутации или небольшой делеции/ дублирования, что можно считать преимуществом данной методики.<sup>40</sup>

Jurkowska et al (2015) сравнили воспроизводимость секвенирования Сэнгера с воспроизводимостью cobas® 4800 BRAF V600. Среди 236 образцов, фиксированных в формалине и залитых парафином, секвенирование Сэнгера обнаружило мутацию V600E в 60,9% образцов, а cobas 4800 test обнаружил данную мутацию в 61% образцах. При этом наблюдалось 95,2% согласие между двумя тестами. Секвенирование по Сэнгеру также обнаружило 10 мутаций не -V600E, в то время как cobas 4800 обнаружил 6 мутаций.

Стандартная ПЦР/ метод секвенирования не смогли обнаружить данные 6 случаев, 5 из которых были идентифицированы как V600E положительные по тесту cobas 4800.<sup>41</sup>

Lopez-Rios et al (2013) также сравнивали секвенирование Сэнгера с тестом cobas 4800. Используя секвенирование по Сэнгеру были получены недостоверные результаты в 8 из 116 образцов против 0 из 232 образцов, полученные cobas 4800 test. Процент совпадения положительных результатов с секвенированием по Сэнгеру составил 97,7%, а процент совпадения отрицательных результатов составил 95,3%.<sup>42</sup>

<sup>39</sup> Bisschop, C., Ter Elst, A., Bosman, L. J., Platteel, I., Jalving, M., van den Berg, A. Schuuring, E. (2018). Rapid BRAF mutation tests in patients with advanced melanoma: comparison of immunohistochemistry, Droplet Digital PCR, and the Idylla Mutation Platform. Melanoma research, 28(2), 96–104. doi:10.1097/CMR.0000000000000421

<sup>40</sup> Gomes, A. and Corf, B. (2018). Pediatric Cancer Genetics.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323485555000053>

<sup>41</sup> Jurkowska M, Gos A, Ptaszyński K, et al. Comparison between two widely used laboratory methods in BRAF V600 mutation detection in a large cohort of clinical samples of cutaneous melanoma metastases to the lymph nodes. Int J Clin Exp Pathol 2015;8: 8487–8493.

<sup>42</sup> Lopez-Rios F, Angulo B, Gomez B, et al. Comparison of testing methods for the detection of BRAF V600E mutations in malignant melanoma: pre-approval validation study of the companion diagnostic test for vemurafenib. PLoS ONE 2013;8:e53733.



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

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№ 296 от 5.09.2019г.*

*16 из 18*

**Отчет оценки медицинской технологии**

**Таблица 2- Сравнительная характеристика cobas® 4800 BRAF V600 и секвенирования по Сэнгеру**

| Параметры                                            | cobas® 4800 BRAF V600                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | секвенирование по Сэнгеру                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Чувствительность</b>                              | 80,5- 99%<br><br>~97% для V600E<br>Cheng et al. (2018)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 92–98%<br><br>Cheng et al. (2018)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Специфичность</b>                                 | >98                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Продолжительность</b>                             | <8 часов или 1 день                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2-5 дней                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Стоимость</b>                                     | 103 203,1 тенге на одного пациента                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | £175 в отношении пациентов с прогрессирующей меланомой                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Limit of detection (%)<br/>Предел обнаружения</b> | 5–7 для V600E; >35 для V600K                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 6,6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Преимущества и Недостатки</b>                     | <p><b>Преимущества:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Автоматическая детекция в режиме ПЦР реального времени</li><li>• Снижение риска контаминации образца</li></ul> <p><b>Недостатки:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Мутационная последовательность не определяется</li><li>• Не применимо для обнаружения новых неизвестных мутаций</li><li>• Фиксирующие вещества, отличные от формалина или длительное время</li></ul> | <p><b>Преимущества:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• способно определить наличие точечной мутации или небольшой делеции/дублирования</li><li>• хороший выбор при исследовании небольшой области ДНК на ограниченном количестве образцов</li></ul> <p><b>Недостатки:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Автоматической детекции не имеет</li><li>• Низкочастотные мутации (&lt; 10%) в</li></ul> |



**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*

*№ 296 от 5.09.2019г.*

*Страница*

*17 из 18*

**Отчет оценки медицинской технологии**

|  |                                                   |                                                                                             |
|--|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | фиксации, могут привести к искаженным результатам | опухолевых образцах не могут быть определены с помощью секвенирования<br>Трудоемкий процесс |
|--|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|

#### **4.4. Экономическая эффективность Cobas BRAF mutation test**

Стоимость теста cobas® 4800 BRAF V600 составит 103 203,1 тенге на одного пациента. Поиск литературы об экономической эффективности cobas® 4800 BRAF V600 у пациентов с меланомой не дал результатов.

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

##### **Выбор пациента**

В соответствии с европейской лицензией на vemурафениб, дабрафениб и траметиниб, мутационное тестирование BRAF рекомендуется пациентам с диагнозом неоперабельная или метастатическая меланома. Европейские рекомендации утверждают, что тестирование мутаций первичной опухоли у пациентов без метастазов BRAF не рекомендуется.<sup>43</sup>

##### **Выбор метода**

Все методы, используемые для выявления мутаций BRAF, имеют свои преимущества и недостатки, и выбор использования одного по сравнению с другим обычно основывается на текущей местной практике и на опыте в различных клинических лабораториях.<sup>44</sup>

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

<sup>43</sup> Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, et al. ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23(Suppl 7):vii86-91.

<sup>44</sup> Gonzalez D, Fearfield L, Nathan P, et al. BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: recommendations from an expert panel. Br J Dermatol 2013;168:700-7.



**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*

*№ 296 от 5.09.2019г.*

*18 из 18*

**Отчет оценки медицинской технологии**

**Выводы**

1. У cobas® 4800 BRAF V600 и у секвенирования по Сэнгеру наблюдается вариабельность чувствительности (80,5- 99% для cobas® 4800 BRAF V600 и 92–98% для секвенирования по Сэнгеру) и специфичности (>98 % для cobas® 4800 BRAF V600 и 100% для секвенирования по Сэнгеру). Однако, оба метода являются высокочувствительными и высокоспецифичными.
2. Секвенирование по Сэнгеру следует использовать в отношении образцов, которые были классифицированы как «отрицательные» cobas 4800 test.
3. Необходимость молекуллярно-диагностического исследования генов в режиме ПЦР реального времени распространяется на пациентов с прогрессирующей меланомой (неоперабельная стадия III и стадия IV) и пациентов с высоким риском рецидива (стадии IIIB и IIIC), имеет прогностический характер в плане определения выживаемости пациентов с BRAF мутацией и прогнозирования эффективности терапии ингибиторами BRAF.

**Ведущий специалист  
Отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ**

**Ж. Салынов**

**Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ**

**З. Жолдасов**

**Руководитель ЦРИЛСиМТ**

**А. Табаров**