

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>1 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

1. Название отчета	«Молекулярно-генетический анализ мутаций, химерных транскриптов и вариантов копийности в ключевых 52 генах связанных с развитием раковых опухолей (мультигенная диагностика) (диагностика мутаций в клетках опухоли, заключенных в парафиновый срез) методом секвенирования»
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Бейсахметов Еркнат, магистр общественного здравоохранения, главный специалист отдела оценки технологий здравоохранения ЦЭиОТЗ РГП на ПХВ «РЦРЗ»
3. Заявитель	РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликт интересов у авторов отчета отсутствует
5. Заявленные показания	<p>Молекулярно-генетический анализ мутаций, химерных транскриптов и вариантов копийности в ключевых 52 генах связанных с развитием раковых опухолей: Рак мочевого пузыря (C67)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Рак молочной железы (C50)</li> <li>➤ Колоректальный рак</li> <li>➤ Рак пищевода и желудка (C15, C16)</li> <li>➤ Рак эндометрия (C54)</li> <li>➤ Глиобластома (C71)</li> <li>➤ Рак почек (C64)</li> <li>➤ Рак печени (C22)</li> <li>➤ Рак головы и шеи (C76)</li> <li>➤ Меланома (C43-C44)</li> <li>➤ Мезотелиома (C45)</li> <li>➤ Немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого (C34)</li> <li>➤ Остеосаркома (C41)</li> <li>➤ Рак яичников (C56)</li> <li>➤ Рак поджелудочной железы (C25)</li> <li>➤ Рак простаты (C61)</li> <li>➤ Рак щитовидной железы (C73)</li> </ul>



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

**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№352 от 30.09.2020 года

2 из 20

**Отчет оценки медицинской технологии**

6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	В09.769.016 - молекулярно-цитогенетическое исследование с использованием ДНК-зондов (ФИШ-метод) цитологических препаратов, гистологических срезов (1 зонд) – 66 300,25 тенге В09.776.016 - Молекулярно-цитогенетическое исследование с использованием ДНК-зондов (ФИШ -метод) для определения ALK -положительных генов - 129 722,55 тенге В09.860.020 - Определение мутаций гена BRAF из биоптата опухолевой ткани методом ПЦР - 92 017,80 тенге В09.861.020 - Определение мутаций гена KRAS из биоптата опухолевой ткани методом ПЦР - 107 593,50 тенге В09.862.020 - Определение мутаций гена EGFR из биоптата опухолевой ткани методом ПЦР - 141 216,06 тенге
--	--

**Краткая информация о технологии (структурированная)**

Секвенирование следующего поколения (NGS) позволяет параллельно секвенировать и прочитать миллионы фрагментов ДНК. Данный метод позволил увеличить скорость считывания при больших объемах данных. Критическим отличием секвенирования Сангера (FISH) от NGS является объем секвенирования. По сравнению с предыдущим поколением, метод NGS позволил считать геном человека за один день, в то время как методом Сангера потребовалось более 10 лет, так как данная технология считывает каждый фрагмент ДНК последовательно. NGS является массивно параллельным методом, позволяющим секвенировать миллионы фрагментов одновременно за один прогон. Этот высокопроизводительный процесс преобразует в секвенирования от сотен до тысяч генов одновременно. Кроме того, NGS обладает большими возможностями для обнаружения новых или редких вариантов с помощью глубокого секвенирования.<sup>1</sup>

**Резюме (результат экспертизы)**

Согласно проведённому поиску клинической и экономической эффективности технологии «Молекулярно-генетический анализ мутаций, химерных транскриптов и вариантов копийности в ключевых 52 генах связанных с развитием раковых опухолей (мультигенная диагностика) (диагностика мутаций в клетках опухоли, заключенных в парафиновый срез) методом секвенирования» является эффективной технологией в определении мутаций генов у пациентов с разным типом рака. Более того, технология NGS

<sup>1</sup> Arsenic, R., Treue, D., Lehmann, A., Hummel, M., Dietel, M., Denkert, C., & Budczies, J. (2015). Comparison of targeted next-generation sequencing and Sanger sequencing for the detection of PIK3CA mutations in breast cancer. BMC clinical pathology, 15, 20. <https://doi.org/10.1186/s12907-015-0020-6>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>3 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

имеет более высокую точность определения мутации в сравнении с последовательными тестами, такими как FISH или RT-PCR. Основным преимуществом данной технологии является возможность секвенирования нескольких таргентных генов с меньшим объёмом биопсии, с меньшими финансовыми и временными затратами, по сравнению с секвенированием по Сэнгеру. Ориентировочная стоимость метода NGS составляет 216 761,61 тенге. Прогностическая нагрузка на бюджет составит 2,98 млрд тенге.

Уровень доказательности - В

#### **Список аббревиатур и сокращений**

NGS – next generation sequencing

SBS – секвенирование методом синтеза

НИОКР – Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы

WES – секвенирование всего экзозома

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

FISH – Флуоресцентная гибридизация in situ

RT-PCR – ПЦР в реальном времени

### **1. Цель отчета**

Оценка клинической эффективности и безопасности вмешательства, экономической целесообразности включения в списки возмещения.

### **2. Описание проблемы**

#### **2.1. Описание заболевания (причины, факторы риска)**

Раковые клетки отличаются от нормальных клеток тем что они могут бесконтрольно расти, становиться инвазивными, что позволяет им проникать и разрушать нормальные ткани организма. Рак является второй по значимости причиной смерти в мире. Но показатели выживаемости улучшаются для многих видов рака благодаря улучшениям в скрининге и лечении рака. Признаки и симптомы, вызванные раком, будут различаться в зависимости от того, какая часть тела поражена.<sup>2</sup>

По данным Национального института рака, существует более 100 видов рака. Рак возникает в результате трансформации нормальных клеток в опухолевые клетки в ходе многостадийного процесса, который обычно прогрессирует от предракового поражения до злокачественной опухоли. Эти изменения являются результатом взаимодействия между генетическими факторами человека и 3 категориями внешних агентов, в том числе: физические канцерогены, такие как ультрафиолетовое и ионизирующее излучение;

<sup>2</sup> What Is Cancer? (2015). National Cancer Institute/Retrieved September 24, 2020, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>4 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

химические канцерогены, такие как асбест, компоненты табачного дыма, афлатоксин (пищевой загрязнитель) и мышьяк (загрязнитель питьевой воды); биологические канцерогены, такие как инфекции от определенных вирусов, бактерий или паразитов.<sup>3</sup>

Обычно невозможно точно знать, почему у одного человека развивается рак, а у другого нет. Но исследования показали, что определенные факторы риска могут увеличить шансы человека на развитие рака.<sup>4</sup> ВОЗ через свое агентство по исследованию рака, Международное агентство по исследованию рака (МАИР), поддерживает классификацию возбудителей рака. Старение является еще одним фундаментальным фактором развития рака. Заболеваемость раком резко возрастает с возрастом, скорее всего, из-за увеличения риска для конкретных видов рака, которые увеличиваются с возрастом. Общее накопление риска сочетается с тенденцией к тому, что механизмы восстановления клеток становятся менее эффективными по мере взросления человека.<sup>5</sup>

Употребление табака, употребление алкоголя, нездоровое питание и отсутствие физической активности являются основными факторами риска развития рака во всем мире, а также четырьмя общими факторами риска для других неинфекционных заболеваний. Некоторые хронические инфекции являются факторами риска развития рака и имеют большое значение в странах с низким и средним уровнем дохода. Приблизительно 15% раковых заболеваний, диагностированных в 2012 году, были связаны с канцерогенными инфекциями, включая *Helicobacter pylori*, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус гепатита В, вирус гепатита С и вирус Эпштейна-Барр. Вирусы гепатита В и С и некоторые виды ВПЧ повышают риск развития рака печени и шейки матки соответственно. Инфекция с ВИЧ существенно увеличивает риск развития рака, такого как рак шейки матки.<sup>6</sup>

Данная технология используется для диагностики мутаций генов при 17 солидных злокачественных новообразованиях.

- Рак мочевого пузыря (C67)
- Рак молочной железы (C50)
- Колоректальный рак
- Рак пищевода и желудка (C15, C16)
- Рак эндометрия (C54)

<sup>3</sup> Cancer Statistics. (2018). National Cancer Institute Retrieved September 24, 2020, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>

<sup>4</sup> Risk Factors for Cancer. (2015). National Cancer Institute Retrieved September 24, 2020, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>

<sup>5</sup> IARC Monographs – List of Classifications by Cancer Site. (2012). IARC Retrieved September 24, 2020, from <https://www.iarc.fr/news-events/iarc-monographs-list-of-classifications-by-cancer-site/>

<sup>6</sup> Cancer. (2018, September 12). Retrieved September 24, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>5 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

- Глиобластома (C71)
- Рак почек (C64)
- Рак печени (C22)
- Рак головы и шеи (C76)
- Меланома (C43-C44)
- Мезотелиома (C45)
- Немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого (C34)
- Остеосаркома (C41)
- Рак яичников (C56)
- Рак поджелудочной железы (C25)
- Рак простаты (C61)
- Рак щитовидной железы (C73)

#### **2.1.1. Эпидемиологические данные (заболеваемость, распространенность и т.д.)**

Рак является второй из основных причин смерти в мире, и каждая шестая смерть по миру происходит из-за онкологических заболеваний. В 2018 году во всем мире было зарегистрировано 18,1 миллиона новых случаев заболевания и 9,6 миллиона случаев смерти от рака. Ожидается, что число новых случаев заболевания раком в год вырастет до 23,6 миллиона к 2030 году.<sup>7</sup>

#### **2.1.2. Современная ситуация в Казахстане (в мире)**

В 2018 году в Казахстане было диагностировано 32 228 новых случаев онкологических заболеваний, и число умерших от злокачественных образований по данным информационной системы ЭРОБ составило 14 369 человек. Наиболее распространенными видами рака у обоих полов являются: рак молочной железы, рак легких и бронхов, колоректальный рак, злокачественные новообразования желудка, шейки матки, пищевода, простаты, почки, яичника, поджелудочной железы, эндометрия и печени (перечислены в порядке убывания согласно оценкам новых случаев в 2018 году). Число смертей от рака (смертность от рака) составляет 78,1 на 100 000 мужчин и женщин в год (2018). Смертность

<sup>7</sup> Cancer. (2020). WHO. Retrieved August 10, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>6 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

от рака выше среди мужчин, чем среди женщин (86,8 на 100 000 мужчин и 70,0 на 100 000 женщин).<sup>8</sup>

### **2.1.3. Описание технологии (описание, показания, противопоказания, срок эксплуатации, побочные явления, ожидаемый эффект от внедрения).**

Секвенирование следующего поколения основано на способности секвенировать параллельно миллионы фрагментов ДНК, а внедрение технологии NGS привело к резкому увеличению скорости и объема секвенирования при меньших затратах. Сначала из образца пациента готовится ДНК-библиотека путем фрагментации, очистки и амплификации образца ДНК. Затем отдельные фрагменты физически изолируются путем прикрепления к твердым поверхностям или мелким бусинам. Полученные в результате данные последовательности выравниваются с помощью вычислений относительно «нормального эталонного» генома. Это позволяет обнаруживать множество изменений последовательности в одной реакции<sup>9</sup>

### **2.1.4. История создания, различные модели /версии/ модификации.**

Основополагающими методами в секвенировании ДНК был синтез дидеоксида Сангер и химическое расщепление Максам-Гилберта. Метод Максама-Гилберта основан на химической модификации ДНК и последующем расщеплении основания ДНК в местах, прилегающих к модифицированным нуклеотидам. При секвенировании используются специфические цепочки-концевые нуклеотиды (дидеоксидные нуклеотиды), в которых отсутствует группа 3'ОН. Таким образом, полимеразой ДНК не может быть сформирована связь фосфоидов, что приводит к разрыву растущей цепи ДНК в этом месте. ddNTPs маркируются радиоактивными или флуоресцентными метками для обнаружения в "секвенировальных" гелях или автоматизированных секвенировальных машинах, соответственно. Несмотря на то, что химия оригинального метода Максама-Гильберта была модифицирована для устранения токсичных реагентов, дидеоксидное секвенирование методом синтеза (SBS) стало стандартом секвенирования.

Метод секвенирования по методу Сенгер был разработан в 1977 г. Хотя по действующим стандартам NGS этот метод является относительно медленным, его усовершенствование, автоматизация и коммерциализация позволили сохранить его в качестве наиболее подходящего метода секвенирования для многих современных

<sup>8</sup> Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год (статистические и аналитические данные), КазНИИОиР, Алматы 2019. <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2018-god-statisticheskie-i-analiticheskie-materialy/>

<sup>9</sup> Hirsch, L. (n.d.). Fetal Medicine (Third Edition) (3rd ed., pp. 254-262) (Y. Yaron, Ed.). Fetal Medicine (Third Edition). doi:doi.org/10.1016/B978-0-7020-6956-7.00026-9

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>7 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

применений. В частности, замена ультратонких "слябинговых гелей" многоканальным капиллярным электрофорезом, разработка автоматизированных многоразовых капилляров и "электрокинетическая" загрузка образцов - все это способствовало повышению скорости и упрощению процесса Сэнгера. Наиболее значимыми инновациями в секвенировании Сэнгера стали: (1) разработка флуоресцентных (терминаторных) красителей, (2) использование термического циклического секвенирования для уменьшения количества необходимой входной ДНК и термостабильных полимераз для эффективного и точного включения красителей терминатора в растущие нити ДНК, и (3) разработка программного обеспечения для интерпретации и анализа последовательностей.<sup>10</sup>

В середине-конце 1990-х гг. были разработаны микрочипы в виде высокопараллельных анализов для измерения РНК и ДНК. В период с 2001 по 2006 год микрочипы позволили провести первый параллельный анализ ДНК и РНК в масштабе генома. В 2006 году начали появляться методы секвенирования второго и третьего поколений, которые позволили объективно исследовать миллиарды шаблонов ДНК и РНК. Несмотря на то, что прошло уже почти десятилетие, термин секвенирование следующего поколения остается популярным способом описания очень мощных методов секвенирования, которые позволяют проводить параллельно миллионы - триллионы наблюдений в течение одного прогона инструмента.<sup>11</sup>

## **2.2. Опыт использования в мире (какие производители).**

В зависимости от конечного пользователя рынок услуг NGS делится на больницы и клиники, академические и исследовательские институты, фармацевтическую и биотехнологическую промышленность и других конечных пользователей. Сегмент больниц и клиник занимал самую большую долю от общего рынка услуг NGS в 2019 году.

Географически глобальный рынок услуг NGS делится на пять регионов, а именно: Северная Америка, Европа, Азиатско-Тихоокеанский регион, Латинская Америка, Ближний Восток и Африка, с последующим анализом основных стран в этих регионах. На долю Северной Америки приходилась самая большая доля мирового рынка услуг NGS в 2019 году, за ней следуют Европа и Азиатско-Тихоокеанский регион. Наибольшая доля Североамериканского региона в основном связана с растущим бременем хронических и инфекционных заболеваний, увеличением расходов на НИОКР и различными государственными инициативами, поддерживающими исследования в области геномики в

<sup>10</sup> Slatko, B. E., Gardner, A. F., & Ausubel, F. M. (2018). Overview of Next-Generation Sequencing Technologies. Current protocols in molecular biology, 122(1), e59. <https://doi.org/10.1002/cpmb.59>

<sup>11</sup> Levy, S. E., & Myers, R. M. (2016). Advancements in Next-Generation Sequencing. Annual review of genomics and human genetics, 17, 95–115. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083115-022413>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>8 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

регионе. С другой стороны, в Азиатско-Тихоокеанском регионе прогнозируется самый высокий среднегодовой темп роста в течение прогнозируемого периода. Этот рост объясняется растущим распространением генетических заболеваний, ростом расходов на НИОКР, благоприятными государственными инициативами в отношении геномных исследований, ростом инвестиций в инфраструктуру здравоохранения и увеличением инвестиций основных игроков в этом регионе.

Некоторые из ключевых игроков, работающих на мировом рынке услуг NGS, - это Illumina, Inc. (США), Qiagen NV (Нидерланды), PerkinElmer, Inc. (США), Eurofins Scientific SE (Люксембург), Macrogen, Inc. (Южная Корея), Genotypic Technology Pvt. Ltd. (Индия), GENEWIZ, Inc. (США), Пекинский институт геномики (BGI) (Китай), SciGenom Labs Pvt. Ltd. (Индия), MedGenomeInc. (США), DNA Link, Inc. (Южная Корея), Otogenetics Corporation (США), Novogen Corporation (Китай), LGC Limited (Великобритания), CD Genomics (США) и SeqLL, Inc. (США) и другие.<sup>12</sup>

### **2.3. Опыт использования в Казахстане, кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.**

Для проведения вмешательства в медицинских организациях РК должно быть

- 1) наличие обученных специалистов, прошедших специализацию по молекулярно-генетическим методам лабораторной диагностики;
- 2) наличие необходимой материально-технической базы

На данный момент на территории Казахстана данное исследование не проводится ни в одной государственной лаборатории.

РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ обладает необходимыми условиями и оборудованием для проведения молекулярно-генетического анализа мутации.

## **3. Клинический обзор**

### **3.1. Методы, стратегия поиска по клинической эффективности и безопасности**

При проведении поиска использовались следующие ключевые слова: “NGS”, “next-generation sequencing”, “Cancer”, “NGS tumor detection”, “52 cancer related genes”. Все опубликованные источники литературы прошли идентификацию в электронной базе

<sup>12</sup> Ltd., M. (2020, June 23). Next-generation Sequencing (NGS) Services Market Worth \$13.1 Billion by 2025, Growing at a CAGR of 20.5% from 2019- Global Opportunity Analysis and Industry Forecasts by Meticulous Research®. Retrieved August 11, 2020, from <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/06/23/2051982/0/en/Next-generation-Sequencing-NGS-Services-Market-Worth-13-1-Billion-by-2025-Growing-at-a-CAGR-of-20-5-from-2019-Global-Opportunity-Analysis-and-Industry-Forecasts-by-Meticulous-Resea.html>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>9 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

PubMed. При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 10 лет (с 2010 по 2020 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, систематический обзор и мета анализ. Был найден один систематический обзор. Дополнительно был проведен поиск эффективности без ограничения по дизайну, по предварительному поиску было найдено 12 релевантных исследований. После предварительного анализа было выбрано 5 исследования.

Таблица 1. Методология PICO

Популяция, пациенты	Больные раком: Рак мочевого пузыря (C67) Рак молочной железы (C50) Колоректальный рак, Рак пищевода и желудка (C15, C16) Рак эндометрия (C54) Глиобластома (C71) Рак почек (C64) Рак печени (C22) Рак головы и шеи (C76) Меланома (C43-C44) Мезотелиома (C45) Немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого (C34) Остеосаркома (C41) Рак яичников (C56) Рак поджелудочной железы (C25) Рак простаты (C61) Рак щитовидной железы (C73)
Вмешательство	Секвенирование следующего поколения
Альтернативное вмешательство	FISH Определение мутаций в одном гене методом ПЦР
Исходы клинической эффективности и безопасности	- диагностическая эффективность, количество выявленных мутаций, чувствительность, специфичность
экономической эффективности	- прямые и косвенные затраты QALY
Источники	- мета-анализы - систематические обзоры - руководства

### 3.2. Результаты по клинической эффективности и безопасности.

Целью систематического обзора Tan et al., (2017) было оценка клинической и затраты эффективности секвенирования нового поколения (NGS) для улучшения лечения рака. Экономическая эффективность будет описано в пункте 4.2.

Был проведен поиск доказательств в базах данных PubMed, Medline и EMBASE. Авторы использовали метод PICO для стратегии поиска. В частности, популяция –

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>10 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

пациенты с злокачественными образованиями, вмешательство: NGS, сравнение - NGS со стандартным лечением, результат: целевая терапия.

Всего в данную оценку эффективности применения NGS при лечении онкологических заболеваний было включено 56 статей. В общей сложности ткани 21 823 пациентов были секвенированы при помощи NGS. В целом, около 90% тканей были успешно секвенированы, у 83% успешно секвенированных образцов были идентифицированы как имеющие по крайней мере 1 мутацию.

В 24 статьях сообщалось о пациентах, получавших таргетную терапию, на основании результатов анализа NGS. В рамках этих 24 статей 37% пациентов продолжали получать терапию, соответствующую их генетическому профилю. Исключая пациентов, у которых была мутация, на которую нельзя было воздействовать доступными лекарствами, сообщалось о следующих причинах отказа от таргетной терапии: (1) пациенты были либо стабильны, либо отвечали на текущее лечение, либо не было активного заболевания; (2) пациенты не соответствовали критериям отбора для участия в клинических испытаниях; (3) болезнь пациента была слишком запущена, или они не выжили, или состояние пациента ухудшилось и (4) пациент не мог получить доступ к подходящим клиническим испытаниям.

Согласно утверждениям авторов, NGS технологии показали свою эффективность в определении злокачественных новообразований, данная технология у 83% секвенированных определила по крайней мере 1 мутацию. Более того, 37% пациентов перешли на лечение, соответствующее их генетическому профилю.<sup>13</sup>

В ретроспективном исследовании Lee et al., (2018) оценили пригодность панели горячих точек рака V2 (CHV2) Ion AmpliSeq с использованием ткани клинических образцов с парафиновой вставкой (FFPE). В этом исследовании было проанализировано 35 образцов опухолей. Образцы опухолей были взяты из рака легких (n = 12), рака толстой кишки (n = 8), опухолей головного мозга (n = 6), рака щитовидной железы (n = 3), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (ГИСО, n = 2), рака молочной железы (n = 2), саркомы мягких тканей (n = 1) и меланомы кожи (n = 1). Образцы опухолей FFPE были собраны в четырех различных больницах в период с января 2014 года по декабрь 2016 года. Панель Ion Ampliseq Cancer Hotspot Panel v2 состоит из 207 амплифицированных фрагментов ДНК, охватывающих 2855 мутаций в 50 генах.

Из 35 образцов, которые были проанализированы на возможные мутации, 24 образца показали положительные результаты. Основными мутациями были EFGR, KRAS, NRAS,

<sup>13</sup> Tan, O., Shrestha, R., Cunich, M., & Schofield, D. J. (2018). Application of next-generation sequencing to improve cancer management: A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Clinical Genetics*, 93(3), 533–544. doi:10.1111/cge.13199

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>11 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

BRAF-1. Авторы утверждают, что во время проведения исследования, NGS показал ряд ограничений, в частности переменные ошибки в определении мутации (~0,1–15%), проблемы считывания с короткими длинами пар оснований. Авторы провели сравнение панели AmpliSeq и OFA. Коэффициент детерминации показал  $R^2 = 0.9976$ , что значит результаты сильно коррелировали.

В заключение следует отметить, что метод CHV2 NGS для анализа солидных опухолей может использоваться в обычном порядке и может заменить некоторые одиночные молекулярные тесты после прохождения строгого и тщательного процесса проверки.<sup>14</sup>

В исследовании Park et al., (2020), 30 пациентов с гастроинтестинальной стромальной опухолью (ГИСО) были проанализированы методом NGS на возможные мутации у 52 генов, связанных с опухолями.

Данный метод позволил определить горячие точки, однонуклеотидные варианты (SNVs), инделов (Indels), варианты количество копии (CNVs) Было найдено 43 патогенных варианта мутаций в 16 генах у 24 пациентов с ГИСО. Наиболее распространенными вариантами мутации были в генах *PIK3CA*, *PDGFRA*, и *JAK1*. Исходя из типов мутаций, большинство вариантов несли миссенс-мутации (60%, 26/43), за которыми следовали 8 сдвигов кадров, 6 нонсенсов, 1 стоп-лосс и 2 амплификации.

Данное исследование показало, что использования метода NGS с панелью раковых генов для эффективного выявления мутаций, может эффективно выявить возможные мутации у пациентов с ГИСО. Основываясь на результатах, можно назначить корректное лечение соответствующее их генетическому профилю.<sup>15</sup>

В исследовании Liu and Liu (2020), авторы собрали большое количество данных для определения молекулярно-диагностических характеристик NGS при раке легких и связи между NGS.

Для анализа кликопатологических характеристик из больницы Хебей (Китай) было собрано 1017 пациентов с раком легких с 15-ти генной панелью (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *MET*, *RET*, *ERBB2*, *KRAS*, *PIK3CA*, *KIT*, *ESR1*, *PDGFRA*, *DDR2*, *HRAS*, *NRAS*), обследованных методом NGS.

<sup>14</sup> Lee, A., Lee, S.-H., Jung, C. K., Park, G., Lee, K. Y., Choi, H. J., ... Lee, Y. S. (2018). Use of the Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel in clinical molecular pathology laboratories for analysis of solid tumours: With emphasis on validation with relevant single molecular pathology tests and the OncoPrint Focus Assay. *Pathology - Research and Practice*, 214(5), 713–719. doi:10.1016/j.prp.2018.03.009

<sup>15</sup> Park, J., Yoo, H. M., Sul, H. J., Shin, S., Lee, S. W., & Kim, J. G. (2020). Genetic Characterization of Molecular Targets in Korean Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of gastric cancer*, 20(1), 29–40. <https://doi.org/10.5230/jgc.2020.20.e2>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>12 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

Согласно результатам, у 74,63% пациентов с раком легкого была обнаружена хотя бы одна мутация. В тройку лидеров входят мутации EGFR (46,41%), KRAS (13,86%) и PIK3CA (10,03%). Мутации в EGFR, KRAS, PIK3CA, KIT, ESR1 и NRAS были связаны с гендерным различием ( $P < 0,05$ ). Мутации в EGFR чаще встречались у женщин, а другие гены чаще у мужчин. Гены ALK чаще встречались у пациентов моложе 60 лет, тогда как PIK3CA выявлялся у пациентов старше 60 лет ( $P < 0,05$ ). Среди 15 генов только EGFR был связан с патологической гистологией инвазивной аденокарциномы и имел самую высокую частоту мутаций (60,00%).

Метод NGS показал свою эффективность в определении мутации у пациентов с раком легких. У 75% пациентов была обнаружена хотя бы одна мутация. Более того, NGS позволил определить мутации, связанные с полом, возрастом и историей курения. Понимание этой информации может помочь стратифицировать лечения пациентов с раком легких.<sup>16</sup>

В когортном исследовании Dudley et al., (2016), оценивалось эффективность определения мутации поджелудочной железы при помощи методов NGS и FISH. Авторы проанализировали образцы желчного протока ( $n = 73$ ) и главного протока поджелудочной железы ( $n=8$ ) у 74 пациентов, перенесших эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию в Массачусетской больнице общего профиля (Бостон, Массачусетс) с апреля 2014 года по январь 2015 года.

В общей сложности, пациенты были проверены на возможные мутации в 38 генах. Цитологический тест выявил злокачественные новообразования у 24 пациентов. NGS определил мутации драйвера в 24 случаях (30%), включая KRAS (21 из 24 случаев), TP53 (14 из 24 случаев), SMAD4 (6 из 24 случаев) и CDKN2A (4 из 24 случаев). Чувствительность NGS и FISH составило 85% (ДИ 95%, 68% – 98%) и 76% (ДИ 95%, 58% – 89%) ( $p = 0.03$ ) и специфичность 98% (ДИ 95%, 87%–100%) и 90% (ДИ 95%, 77%–97%) ( $p = 0.45$ ) соответственно. Более того, NGS дало 8 ложноотрицательных результатов по сравнению с 11 ложноотрицательными результатами для цитологического исследования и 15 для FISH.

Согласно выводам, NGS имеет более высокую точность определения мутации по сравнению с FISH, однако требуются исследования с большой выборкой пациентов.<sup>17</sup>

<sup>16</sup> Liu, J., & Liu, Y. (2020). Molecular diagnostic characteristics based on the next generation sequencing in lung cancer and its relationship with the expression of PD-L1. Pathology, research and practice, 216(2), 152797. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152797>

<sup>17</sup> Dudley, J. C., Zheng, Z., McDonald, T., Le, L. P., Dias-Santagata, D., Borger, D., ... Iafrate, A. J. (2016). Next-Generation Sequencing and Fluorescence in Situ Hybridization Have Comparable Performance Characteristics in the Analysis of Pancreaticobiliary Brushings for Malignancy. The Journal of Molecular Diagnostics, 18(1), 124–130. doi:10.1016/j.jmoldx.2015.08.002

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>13 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

В исследовании Schluckebier et al., (2020) оценили эффективность NGS метода по сравнению с последовательными тестами, FISH и RT-PCR. Авторы разделили исследования на три стратегии: стратегия 1 соответствовала последовательным тестам с EGFR RT-PCR, затем FISH для ALK и ROS1. Стратегия 2 отличалась от 1 тем, что тестирование транслокации ALK и ROS1 выполнялось одновременно с помощью FISH. Стратегия 3 рассматривала единый тест NGS для генов EGFR, ALK и ROS1.

Согласно результатам, метод NGS показала более высокую вероятность правильного диагноза (сумма истинно положительных и отрицательных случаев) с 96,3% по сравнению с 72,6% для стратегии 2 и 68% для стратегии 1. Модель анализа решений также показала, что гипотетически выполнение 1000 тестов NGS даст 270 истинно положительных по EGFR случаев, 50 положительных случаев для ALK и 15 положительных случаев для ROS1. С другой стороны, 1000 тестов с использованием стратегии 2 для мутации EGFR плюс 500 тестов FISH дадут 240 истинно положительных случаев EGFR, 25 положительных случаев для ALK и 8 положительных случаев для ROS1. Что касается статуса производительности, NGS привел к 34 неубедительным тестам, а стратегия 2 с набором для мутации EGFR привела к 130 неубедительным случаям плюс 55 неубедительных случаев для FISH.<sup>18</sup>

В целом, оценка эффективности метода секвенирования нового поколения показал положительные результаты в определении генов, связанных со злокачественными новообразованиями. Данная технология позволяет найти хотя бы одну мутацию у более 80% пациентов (с уровнем доказательности I b). Определение мутации позволит назначить корректное лечение, соответствующее генетическому профилю пациента.

#### **4. Экономический обзор**

##### **4.1. Методы, стратегия поиска по экономической эффективности**

При проведении поиска использовались следующие ключевые слова: “NGS cost effectiveness”, “NGS cancer detection cost effectiveness”, “Cost efficiency”. Все опубликованные источники литературы прошли идентификацию в электронной базе PubMed. При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 10 лет (с 2010 по 2020 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, без ограничения по дизайну исследований.

А также использовались данные предоставленные заявителем.

<sup>18</sup> Schluckebier, L., Caetano, R., Garay, O.U. et al. Cost-effectiveness analysis comparing companion diagnostic tests for EGFR, ALK, and ROS1 versus next-generation sequencing (NGS) in advanced adenocarcinoma lung cancer patients. BMC Cancer 20, 875 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07240-2>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>14 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

#### **4.2. Результаты по экономической эффективности (опубликованные экономические оценки, экономические расчеты с учетом данных Казахстана, стоимость существующих методов в Казахстане).**

В исследовании Tan et al., (2018) клиническая эффективность, которого была описана выше, проведен анализ затрата эффективности метода NGS. Было обнаружено шесть статей по стоимости NGS и шесть статей об экономической эффективности. Методы калькуляции расходов сильно различались в этих статьях.

Анализ затрат показал, что средняя стоимость NGS на одну выборку составила 1609 долларов США (в диапазоне от 488 долларов США до 3 443 доллара США). Стоимость секвенирования, как правило, ниже, если оно выполняется собственными силами, по сравнению с аутсорсингом поставщика услуг.

Было отобрано шесть отчетов экономической эффективности, которые можно разделить на два типа. В трех статьях оценивалась экономическая эффективность рекомендаций пациентам получать целевую терапию, соответствующую их генетической мутации, выявленной с помощью NGS. В остальных трех статьях оценивалась экономическая эффективность использования NGS для направления пациентов или членов семей высокого риска на профилактическое лечение или более тщательное наблюдение. В двух из трех статей об экономической эффективности рекомендаций сообщалось, что NGS и целевая терапия не являются экономически эффективными при пороговом показателе ICER в размере 100 000 долларов США на год жизни с поправкой на качество (QALY). Li et al., провели моделирование дерева решений для сравнения рентабельности панели NGS из 34 генов с тестом на одноузловую мутацию BRAF V600, используя данные о пациентах с метастатической меланомой. Li et al., сообщили, что при методе NGS удалось сэкономить 8 943-долларов США и увеличить QALY на 0.0174 по сравнению с тестом на мутацию на одном участке. Кроме того, 5000 симуляций по методу Монте-Карло показали, что вероятность снижения затрат и увеличения QALY в стратегии генной панели NGS составляет 90,9% по сравнению с тестом на мутацию на одном участке.

В одном из исследования авторы смоделировали воздействие NGS в течении года. Полученный в результате ICER составил 479 303 долл. США за QALY по сравнению со стандартным лечением.

В двух из трех статей группы "скрининг" сообщалось, что использование NGS было экономически эффективным, только когда затраты на QALY не превышали 100 000 долларов США.

Несмотря на эффективность NGS метода для выявления мутации, необходимы более тщательные исследования экономической эффективности NGS, применяемого для лечения рака.

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>15 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

В исследовании Schluckebier et al., (2020), авторы провели оценку экономической эффективности исследования с использованием NGS (секвенирование следующего поколения) по сравнению с другими используемыми тестами, в которых используются RT-PCR и FISH (метод ФИШ).

Целевой группы являлись пациенты с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), аденокарцинома и пациенты на терапии первой линии. Были предприняты три стратегии: стратегия 1 соответствовала последовательным тестам с EGFR RT-PCR, затем FISH для ALK и ROS1. Стратегия 2 отличалась от 1 тем, что тестирование транслокации ALK и ROS1 выполнялось одновременно с помощью FISH. Стратегия 3 рассматривала единый тест NGS для генов EGFR, ALK и ROS1.

Использование NGS выявило дополнительную выгоду в 24% правильно диагностированных случаев при дополнительных затратах в 800,76 долларов. Сравнение стратегий 3 и 2 показало, что ICER для NGS в сравнении с последовательными тестами составлял 3479,11 долларов США за каждый обнаруженный правильный случай. Сравнение стратегий 2 и 1 (2:1) показало, что ICER составлял 961,46 доллара США для каждого правильного обнаруженного случая.

Анализ показывает, что стратегия NGS не является экономически эффективной по сравнению с другими. Авторы утверждают, что вероятность того, что NGS тест будет рентабельным, только если порог готовности платить будет выше 220 000 \$ США (таблица 1).

**Таблица 1:** Порог готовности платить



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

**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

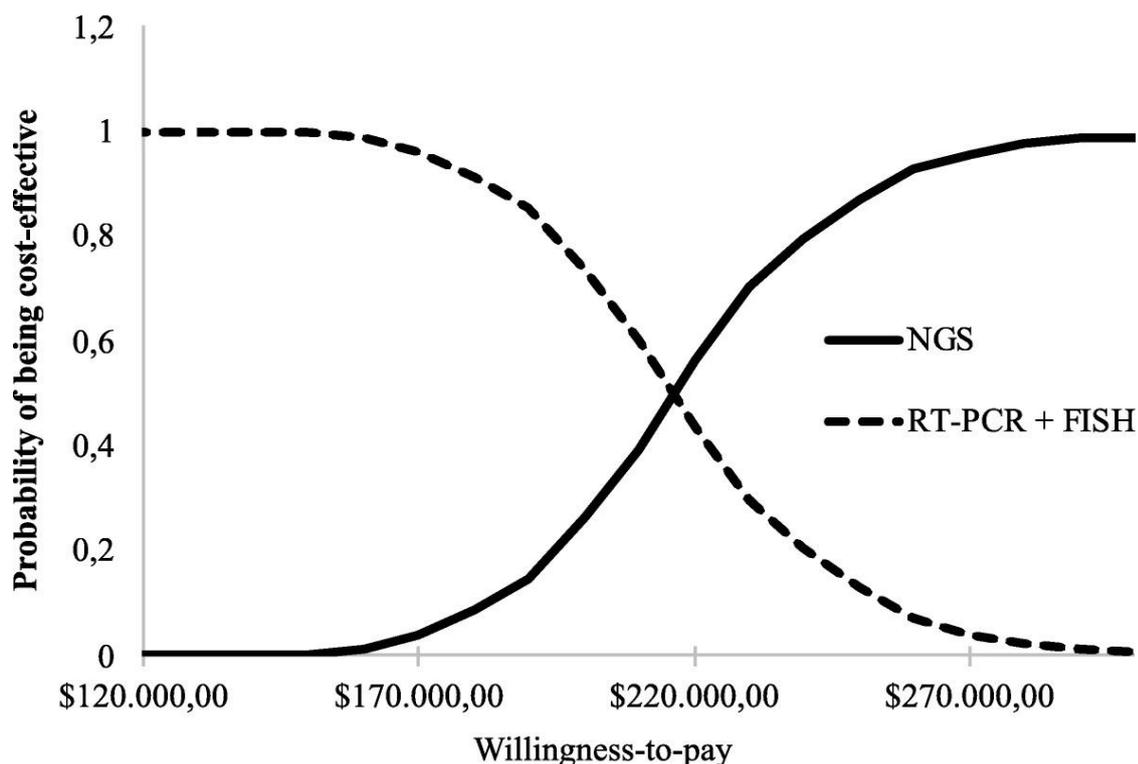
Номер экспертизы и дата

Страница

№352 от 30.09.2020 года

16 из 20

**Отчет оценки медицинской технологии**



Результаты показали, что применения NGS для определения мутации у пациентов с НМРЛ является экономически не эффективным. Все расчеты были сделаны в условиях Бразилии.<sup>19</sup>

Ориентировочная стоимость проведения полноэкзомного секвенирования ДНК человека с использованием NGS технологий (поиск мутаций наследственных заболеваний, определение мутаций при задержке психомоторного развития, расстройства аутистического спектра, неврологических расстройствах) в РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ составляет 216 761,61 тенге за одно исследование (в стоимость включены затраты на оплату труда задействованному персоналу, стоимость расходного материала и амортизацию оборудования).

Таблица 2. Ориентировочная стоимость полноэкзомного секвенирования ДНК человека с использованием NGS технологий

<sup>19</sup> Schluckebier, L., Caetano, R., Garay, O.U. et al. Cost-effectiveness analysis comparing companion diagnostic tests for EGFR, ALK, and ROS1 versus next-generation sequencing (NGS) in advanced adenocarcinoma lung cancer patients. BMC Cancer 20, 875 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07240-2>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>17 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

№	Наименование	Стоимость (тенге)
<b>1</b>	<b>Прямые затраты, в том числе:</b>	<b>195 089,25</b>
1.1	Затраты на оплату труда специалистов на проведение исследования	<b>1 679,16</b>
1.2	Затраты на лекарственные средства и одноразовые изделия медицинского назначения	<b>193 410,09</b>
<b>2</b>	<b>Затраты на амортизацию оборудования</b> (износ основных средств)	<b>19 945,83</b>
<b>3</b>	<b>Накладные расходы</b>	<b>1 726,53</b>
	<b>Итого</b>	<b>216 761,61</b>

Если проводить полноэкзомное секвенирование ДНК человека с использованием NGS технологий на выше перечисленные 17 нозологии (13747 случаев в 2018 году)<sup>20</sup>, продиагностированные в Казахстане, то прогностическая нагрузка на бюджет составит 2,98 млрд тенге. Если учесть тот факт, что возбудителем одного рака могут быть мутации в нескольких генах (таблица 1), то для аналогичного секвенирования ДНК человека по 17 нозологиям методом Сангера потребуется больше денег и времени. Для сравнения, чтобы определить все возможные мутации при раке груди у женщин методом NGS потребуется одно секвенирование и стоимость составит 216 761,61 тенге. Если секвенировать методом ФИШ или Сангера, то потребуется 15 загрузок и стоимость составит 1 096 800 тенге (B09.765.016 - Молекулярно-цитогенетическое исследование с использованием ДНК-зондов (ФИШ-метод) биологического материала (1 зонд) – 73 120,67).

Таблица 3. Мутации в генах, ассоциированные с раком<sup>21</sup>

Виды рака	Мутации в генах
Рак груди у женщин	<u>ATM</u> , <u>BARD1</u> , <u>BRCA1</u> , <u>BRCA2</u> , <u>BRIP1</u> *, <u>CHEK2</u> , <u>CDH1</u> , <u>NF1</u> , <u>NBN</u> , <u>PALB2</u> , <u>PTEN</u> , <u>RAD51C</u> *, <u>RAD51D</u> *, <u>STK11</u> , <u>TP53</u>
Рак груди у мужчин	<u>BRCA1</u> , <u>BRCA2</u> , <u>CHEK2</u> , <u>PALB2</u>

<sup>20</sup> <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2018-god-statisticheskie-i-analiticheskie-materialy/>

<sup>21</sup> Genes linked to cancers. (2020). Retrieved October 23, 2020, from <https://www.facingourrisk.org/info/hereditary-cancer-and-genetic-testing/genes-by-cancer-types>

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	Номер экспертизы и дата	Страница
	№352 от 30.09.2020 года	18 из 20
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

Колоректальный рак	<u>EPKAM</u> , <u>MLH1</u> , <u>MSH2</u> , <u>MSH6</u> , <u>PMS2</u> , <u>CHEK2</u> , <u>PTEN</u> , <u>STK11</u> , <u>MUTYH</u>
Рак эндометрия	<u>EPKAM</u> , <u>MLH1</u> , <u>MSH2</u> , <u>MSH6</u> , <u>PMS2</u> , <u>PTEN</u> , <u>STK11</u> , <u>TP53</u>
первичного рака брюшины и маточных труб	<u>ATM</u> *, <u>BRCA1</u> , <u>BRCA2</u> , <u>BRIP1</u> , <u>EPKAM</u> , <u>MLH1</u> , <u>MSH2</u> , <u>MSH6</u> , <u>NBN</u> *, <u>PALB2</u> , <u>RAD51C</u> ,
Рак желудка	<u>CDH1</u> , <u>STK11</u> , <u>EPKAM</u> , <u>MLH1</u> , <u>MSH2</u> , <u>MSH6</u> , <u>PMS2</u> *
Меланома кожи	<u>BAP1</u> (меланома глаза), <u>BRCA2</u> <u>CDK4</u> , <u>CDKN2A</u> , <u>PTEN</u> , <u>TP53</u>
Рак поджелудочной железы	<u>ATM</u> , <u>BRCA1</u> , <u>BRCA2</u> , <u>CDKN2A</u> , <u>EPKAM</u> *, <u>MLH1</u> , <u>MSH2</u> *, <u>MSH6</u> *, <u>PALB2</u> , <u>STK11</u> , <u>TP53</u>
Рак простаты	<u>ATM</u> , <u>BRCA1</u> , <u>BRCA2</u> , <u>CHEK2</u> , <u>EPKAM</u> *, <u>MLH1</u> *, <u>MSH2</u> *, <u>MSH6</u> *, <u>PALB2</u> , <u>PMS2</u> *

**5. Важность для системы здравоохранения (психологические, социальные и этические аспекты; организационные и профессиональные последствия; экономические последствия: последствия для ресурсов, анализ влияния на бюджет)**

Метод будет применяться для диагностики и прогнозирования опухолей. Данный метод позволит одновременно обнаружить мутации в нескольких генах, относящихся к солидным опухолям. Выявление герминальных мутаций у онкологических пациентов может существенно влиять на тактику их лечения, что окажет благоприятное влияние на прогноз заболевания. NGS также применим в области фармакогеномики с целью подбора персонализированного лечения и прогнозирования возможных нежелательных реакций (гиперчувствительности) на прием некоторых лекарственных препаратов.

Известно, что в процессе терапии первичная популяция злокачественных клеток может приобретать вторичные мутации, под влиянием различных факторов отбора в организме больного (иммунологическая селекция, действие цитостатических препаратов и

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
	<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>	
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>19 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

др.). Эти злокачественные субклоны с сочетаниями генных мутаций могут впоследствии приводить к рецидивам заболевания.<sup>22</sup>

Таким образом, внедрение и применение метода будет способствовать:

- Идентификации новых мутаций, для поиска новых генетических aberrаций и связанных с ними потенциальных терапевтических мишеней для различных локализаций опухоли
- Тестированию герминальных мутаций. Определение наследственного характера онкологического заболевания является важным условием для назначения адекватного лечения пациентов, а выявление мутаций в данных генах у здоровых людей позволяет оценить риск возникновения заболевания в течение жизни и проводить профилактические мероприятия с целью его ранней диагностики.
- Персонализированное лечение онкологических заболеваний. Клиническая значимость такого исследования для выбора тактики лечения и назначения соответствующих таргетных препаратов<sup>23</sup>

#### **6. Обсуждение (краткое изложение результатов, обсуждение релевантности, ограничения исследования)**

Согласно клинической безопасности и эффективности, метод NGS показал свою эффективность в определении мутации у пациентов с разным типом рака. Определение хотя бы одной мутации варьировалось от 75 % до 82 %. После проведения секвенирования методом NGS, более 30% пациентов начали получать лечение, соответствующее их генетическому профилю.

Анализ затрат эффективности показал, что средняя цена на проведения полноэкзомного секвенирования ДНК человека с использованием NGS технологий составляет 1600\$. Анализ экономической эффективности секвенирование методом NGS в совокупности с таргетной терапии не является экономически эффективным. Метод секвенирования NGS как скрининг может быть затратным эффективным если расходы на QALY не превысят 100000\$ в условиях Австралии. Также, анализ экономической эффективности в условиях Бразилии показал что, NGS является не рентабельным в сравнении с другими методами, и будет затратным эффективным только если порог готовности платить будет выше 200 000\$ США. Тем не менее, данный метод является менее затратным по сравнению с тестом на мутацию на одном участке.

<sup>22</sup> Секвенирование нового поколения и области его применения в онкогематологии. И. М. Бархатов, А. В. Предеус, А. Б. Чухловин. ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 4 ' 2 016 Т ОМ 11. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-4-56-63

<sup>23</sup> Next-Generation Sequencing (NGS): application in molecular genetic studies in oncology. Novikova E.I., Dr. Snigiryova G.P. FBSI "Russian Scientific Center of Roentgenology&Radiology" Ministry of Health Moscow, Profsovnaya 86, 117997

	<b>РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</b>	
<b>Центр экономики и оценки технологий здравоохранения</b>		
<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№352 от 30.09.2020 года</b>	<b>20 из 20</b>
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

Ограничением данного отчета является отсутствие исследования NGS технологии по каждой нозологии. Более того, отсутствуют исследования экономической эффективности в условиях Казахстана.

## 7. Выводы, преимущества и недостатки метода

Одним из главных преимуществ NGS метод является, то что NGS может точно и чувствительно секвенировать больше целевых генов с меньшим количеством ДНК, то есть потребуется меньшее количество образца биопсии, с меньшими финансовыми и временными затратами по сравнению с секвенированием по Сэнгеру. Одним из примеров является запущенный или метастатический колоректальный рак, который ассоциируется с KRAS дикого типа и поэтому лечится антителами против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), такими как цетуксимаб и панитумумаб. Данные пациенты часто становятся устойчивыми к анти-EGFR терапии, когда происходит каскадные мутации в генах KRAS, NRAS, PIK3CA или BRAF. Такой анализ сложно выполнить с помощью секвенирования по Сэнгеру, как практически (времяемко и затратно), так и технически (недостаточно ткани и низкая чувствительность). В то время как NGS может одновременно проверять все возможные мутации в этих 4 генах, а также в других генах для принятия терапевтического решения.<sup>24</sup> Для аналогичного теста методом определения мутации в генах последовательно потребуется в 4 раза больше времени и более 340 000 тенге. Более того, метод NGS имеет специфичность 100% и 99,75% чувствительность.<sup>25</sup>

Согласно проведенному поиску клинической и экономической эффективности технологии «Молекулярно-генетический анализ мутаций, химерных транскриптов и вариантов копийности в ключевых 52 генах связанных с развитием раковых опухолей (мультигенная диагностика) (диагностика мутаций в клетках опухоли, заключенных в парафиновый срез) методом секвенирования», метод является эффективным в определении мутации у пациентов с разным типом рака. Более того, технология NGS имеет более высокую точность определения мутации в сравнении с последовательными тестами, такими как FISH или RT-PCR. Ориентировочная стоимость метода NGS

<sup>24</sup> Dong, L., Wang, W., Li, A., Kansal, R., Chen, Y., Chen, H., & Li, X. (2015). Clinical Next Generation Sequencing for Precision Medicine in Cancer. *Current genomics*, 16(4), 253–263. <https://doi.org/10.2174/1389202915666150511205313>

<sup>25</sup> Bauer, P., Kandaswamy, K.K., Weiss, M.E.R. et al. Development of an evidence-based algorithm that optimizes sensitivity and specificity in ES-based diagnostics of a clinically heterogeneous patient population. *Genet Med* 21, 53–61 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0016-6>



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

**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№352 от 30.09.2020 года

21 из 21

**Отчет оценки медицинской технологии**

составляет 216 761,61 тенге. Прогностическая нагрузка на бюджет составит 2,98 млрд тенге.

**Преимущества:**

- Одновременное обнаружение нескольких генов, относящихся к солидным опухолям.
- Предназначено для поиска горячих точек, SNVs, Indels, CNVs и слияний генов из ДНК или РНК в одном рабочем процессе;
- Позволяет обнаруживать слияния генов NTRK1, NTRK2 и NTRK3;

**Недостатки:**

- Необходимость дорогостоящего оборудования
- Необходимость наличия обученных специалистов
- Высокая стоимость реагентов
- Необходимость применения всей панели (52 гена) при уже известной локализации опухоли
- В мире не существуют общепринятых критериев и инструкций по применению.
- Сложность интерпретации результатов вследствие большого количества вариантов с недоказанной клинической значимостью.

Ведущий специалист отдела ОТЗ  
ЦЭиОТЗ

Бейсахметов Е.Б.

Главный специалист отдела ОТЗ

Жусупова А.Е.

Начальник отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

Жолдасов З.К.

Руководитель ЦЭиОТЗ

Табаров А.Б.