

УДК 541.6+544.1

ПУТЬ К ВНЕДРЕНИЮ ТЕХНОЛОГИИ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ОНКОЛОГИЮ. ГДЕ МЫ СЕЙЧАС?

© 2024 г. М. С. Гусакова^{1,*}, М. В. Патрушев¹¹Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

*E-mail: mariia.gusakova.msc@gmail.com

Поступила в редакцию 17.06.2024 г.

После доработки 18.06.2024 г.

Принята к публикации 18.06.2024 г.

Высокопроизводительное секвенирование следующего поколения (next-generation sequencing, NGS) изменило клиническую онкологическую практику. В течение последних двух десятилетий эта технология прошла путь от первых онкогеномных проектов и клинических испытаний до внедрения в практические онкологические рекомендации комплексного геномного профилирования опухоли (comprehensive genomic profiling, CGP). Однако, несмотря на это, во всем мире NGS-исследования, за редким исключением, представлены коммерческими продуктами, которые не одобрены к клиническому использованию. Законодательное регулирование молекулярно-генетических исследований на основе NGS-технологии, предназначенных для клинического использования, значительно уступает скорости появления новых технологий. Например, между стартом первого онкогеномного проекта и одобрением первой в мире таргетной онкологической NGS-панели для проведения комплексного геномного профилирования прошло 11 лет. Данный обзор посвящен анализу внедрения NGS-технологии в онкологию и появлению регулирования таких молекулярных тестов с формированием рекомендаций для российской нормативной практики.

DOI: 10.56304/S1992722324602076

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. От первой пары “сопутствующей диагностики” и таргетного препарата до комплексного геномного профилирования опухоли

2. Зарубежный опыт национального регулирования “сопутствующей диагностики” как нормативной основы для внедрения NGS-исследований в клиническую онкологическую практику

2.1. “Сопутствующая диагностика” в США и Японии

2.2. Развитие “сопутствующей диагностики” в Европейском Союзе

3. Медицинские изделия *in vitro* и “сопутствующая диагностика” в России

4. Развитие национальных моделей регулирования комплексного геномного профилирования опухолей в клинической онкологической практике

5. Выбор модели регулирования для российской нормативной практики

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

Ключевыми инструментами персонализированной медицины являются молекулярно-генетические тесты (МГТ), позволяющие выбрать терапию для пациента. Исследование *in vitro*, использующееся для выбора определенного лекарственного препарата на основании идентификации конкретного биомаркера, называют “сопутствующей диагностикой” (CDx, companion diagnostic). Онкология является основной областью разработки и внедрения таких диагностических решений, что связано с накоплением новых знаний о биологии злокачественных новообразований и успехом использования таргетных и иммунотерапевтических противоопухолевых препаратов.

В 1998 г. была одобрена первая пара “1 CDx—1 препарат”, что стало точкой отсчета начала эры персонализированной онкологии и вызвало волну новых одобрений и клинических испытаний. Появление в 2005 г. первой коммерческой платформы высокопроизводительного секвенирования Roche [1] открыло возможности для использования принципиально нового подхода в молекулярных исследованиях опухолевого генома. В отличие от предыдущих диагностических методов высоко-

производительное секвенирование следующего поколения (next-generation sequencing, **NGS**) обеспечивает широкий охват опухолевых геномов и высокую скорость исследований. За последние 20 лет с момента инициации первых онкогеномных проектов на основе NGS-технологии количество ежегодно одобряемых противоопухолевых лекарственных средств увеличилось с 7,4 до 56 (на 757%). Этот прирост практически полностью обеспечен только таргетными и иммунотерапевтическими противоопухолевыми препаратами [2].

Тесты нового типа на основе NGS-технологии, позволяющие за одно исследование оценить множество биомаркеров и сделать выводы относительно возможности применения целого списка лекарственных средств, пришли на смену традиционной модели CDx. Однако их широкое внедрение в клиническую практику сдерживается отставанием изменений в нормативном регулировании таких исследований. От начала применения таргетной терапии в рутинной онкологической практике на основе результатов МГТ потребовалось 15 лет на разработку и внедрение общего регулирования CDx в США и Японии [3, 4]. В Европейском Союзе через 18 лет было принято первое нормативное решение, однако переходный период к политике регулирования CDx будет еще продолжаться до 2026 г. [5]. Первые и единственные инциденты одобрения NGS-исследований опухолевой ткани в виде комплексного геномного профилирования (**CGP**) с последующим формированием отдельных механизмов надзора за такими сложными диагностическими решениями произошли недавно, в 2017 г. в США и 2021 г. в Японии [4]. Временной разрыв между началом использования МГТ на основе NGS-технологии и появлением соответствующего нормативного регулирования связан с высокой сложностью стандартизации процессов секвенирования, биоинформатического анализа, а также интерпретации результатов.

В настоящее время, несмотря на ограниченный опыт внедрения NGS в мировую медицинскую практику, клинические онкологические рекомендации включают в себя указания на использование этого метода исследований [6, 7]. Тем не менее использование этих тестов в большинстве случаев законодательством не регулируется. Это приводит к тому, что медицинское сообщество вынуждено использовать доступные методы исследования на базе NGS, у которых нет одобрения к клиническому использованию. Таким образом, цель данного обзора — анализ существующих моделей регулирования молекулярно-генетических тестов на основе NGS-технологии в различных странах (США, Японии, Европейском Союзе (ЕС) и России) и разработка рекомендаций по оптимизации регулирования этой технологии в России.

1. ОТ ПЕРВОЙ ПАРЫ “СОПУТСТВУЮЩЕЙ ДИАГНОСТИКИ” И ТАРГЕТНОГО ПРЕПАРАТА ДО КОМПЛЕКСНОГО ГЕНОМНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ ОПУХОЛИ

Впервые пара “CDx—препарат” была одобрена **FDA** (Food and Drug Administration, Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) в 1998 г. Это был препарат трастузумаб и соответствующее ему иммуногистохимическое (**ИГХ**) исследование (“HercepTest”) [8]. Вслед за этим решением практически ежегодно в клиническую онкологическую практику внедрялись новые “биомаркер-ориентированные” методы лечения и соответствующие МГТ. Примерами следующих ключевых одобрений в 2001 и 2003 г. являются иматиниб (“Гливек”) и гефитиниб (“Иресса”) [9].

Опыт применения таргетных препаратов и анализ практики их использования продемонстрировали необходимость учета различных генетических альтераций опухолевого генома, которые требуется исследовать при выборе лекарственных средств. Это могут быть первичные мутации чувствительности или резистентности в лекарственной мишени препарата, вторичные и третичные мутации, возникшие на фоне проводимого лечения, изменения в перекрестных сигнальных путях опухолевой клетки [10–13]. Для них по мере открытия разрабатывались новые CDx [14]. Однако вскоре стало ясно, что количество генетических альтераций, требующих исследований, может быть слишком велико для ИГХ, **FISH** (fluorescence in situ hybridization) и ПЦР-решений. Например, ПЦР-метод оказался недостаточным для исследования одного гена *EGFR* по своим возможностям, как только выяснилось о пуле гетерогенных инсерций 20 экзона, в обнаружении которых эта технология имеет частоту ошибок более 50% [15]. При этом параллельно с одобрением первых таргетных лекарственных препаратов в начале 2000-х гг. проводилось более 30 исследований таргетных препаратов, направленных на новые гены-мишени, *HER2*, *BCR-ABL/c-KIT/PDGFR*, *VEGFR2*, *RAF*, *mTOR*, *MEK*, *CDK4/6* [9]. Впоследствии для всех указанных молекулярных мишеней были одобрены препараты, ставшие стандартными терапевтическими опциями в клинической онкологической практике [16–22]. Было очевидно, что эти 30 генов составляют лишь небольшую часть опухолевого генома и количество таргетных биомаркеров будет стремительно расти.

Завершившийся в 2003 г. проект “Геном человека” простимулировал разработку новых технологических решений для секвенирования генома. Результатом таких усилий стало появление технологии NGS [23, 24]. Она позволила проводить миллионы или даже миллиарды прочтений гено-

ма за один запуск в течение нескольких дней или часов. В 2005 г. на рынке была представлена первая коммерческая NGS-платформа 454/Roche [25, 26]. Стоимость секвенирования генома человека к 2006 г. уменьшилась в 50000 раз относительно затрат в проекте “Геном человека”, в котором использовалось секвенирование по Сэнгеру (секвенирование первого поколения) [27]. Таким образом, были преодолены первые барьеры на пути к широкому распространению NGS-технологии в качестве основного инструмента будущих геномных проектов.

В 2006 г. в рамках инициативы по исследованию опухолевых геномов от рабочей группы “Национального консультативного совета по борьбе с раком” США (The National Cancer Advisory Board’s working group) стартовал проект под названием “Атлас генома рака” (“The Cancer Genome Atlas”, TCGA) [28, 29]. TCGA продолжается по настоящее время и предоставляет самые масштабные по глубине и информативности мультиомиксные опухолевые данные для исследователей по всему миру [30].

В 2008 г. первый промежуточный анализ молекулярного портрета глиобластом стал результатом трехлетнего пилотного периода TCGA-проекта. В результате анализа 601 гена методом Сэнгера были выявлены новые клинически значимые альтерации генов *ERBB2*, *NF1* и *TP53*. В результате исследования транскриптомного и метиломного профиля глиобластом был открыт гипермутаторный молекулярный фенотип у опухолей с метилированным промотором MGMT, формирование которого связано с возникновением дефицита системы репарации MMR (Mismatch Repair System) после лечения [31]. Отметим, что анализ TCGA, направленный на первичные опухоли центральной нервной системы, стал основой для обновления молекулярно-гистологической классификации глиом от ВОЗ (WHO CNS5, 2021 г.) [32]. Таким образом, была продемонстрирована польза от мультиомиксных подходов в исследованиях злокачественных новообразований в отличие от односторонних решений в виде анализа только одного генома, транскриптома или метилома. После презентации результатов пилотной работы TCGA даже скептики, сомневавшиеся в оправданности прилагаемых усилий и потенциальной информативности секвенирования геномов злокачественных новообразований, изменили свое мнение в сторону поддержки продолжения работ [33].

В 2009 г. в проекте произошла смена используемых технологий в анализе опухолевого генома, на первое место вышло полногеномное секвенирование с использованием технологии подготовки библиотек на основе гибридизационного захвата (hybridization capture). С помощью такого

подхода рабочей группе TCGA удалось увеличить количество прочитанных генов более чем в 10 раз (>6000 генов). Это привело не только к расширению исследуемых областей опухолевых геномов, но и к кратному ускорению работ. В 2013 г. количество исследуемых биообразцов составило 20 тыс., а число новых анализируемых типов опухолей в проекте возросло с двух до восьми [28, 34–41].

Большой объем данных, поступающих от организаций-участников проекта со всего мира, стал причиной разработки открытой платформы по обмену данными и подходов по их гармонизации. Основой стал ресурс cBioPortal (<https://www.cbioportal.org/>) [42]. Сегодня эта платформа содержит более двухсот исследований, включая все проекты TCGA, и позволяет объединять и исследовать *in silico* клинико-геномные данные онлайн на портале или выгружать обработанные данные для локального анализа [43–47].

После завершения исследования 12 групп опухолей впервые был выполнен “pan-cancer”-анализ, продемонстрировавший значительную общность в молекулярном профиле опухолей различного органного происхождения [48]. Это стало первым шагом к появлению “опухоль-агностического” (“tumor-agnostic”) подхода в биомаркерных исследованиях. Комплексное геномное профилирование как диагностический инструмент, позволяющий осуществить одновременно поиск множества потенциально клинически значимых геномных альтераций, стал катализатором внедрения этого принципа в клиническую практику. “Tumor-agnostic”-терапия в онкологическом сообществе определена сегодня как стратегия лечения, выбранная с учетом изменений опухолевого генома, которые позволяют достичь терапевтических целей независимо от гистологического происхождения злокачественного новообразования [42, 45]. NGS-технология как инструмент, позволяющий осуществить одновременно поиск множества потенциально клинически значимых геномных альтераций, стала катализатором внедрения этого принципа.

Главными результатами описанных выше изменений стали расширение списка клинически значимых опухолевых биомаркеров и трансформация алгоритмов противоопухолевого лечения. Например, в 2024 г. в клинических рекомендациях для немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) рекомендовано исследовать следующий набор генетических альтераций: EGFR-мутации (20–21 экзона, инсерции 20 экзона EGFR), ALK-, ROS1-, RET-, NTRK-перестройки, KRAS-, BRAF-, HER2-мутации, пропуск 14 экзона MET, HER2-амплификация [49]. Выбор системной терапии первой линии для пациентов с НМРЛ полностью зависит от результатов молекулярно-генетического исследования. Если использовать традици-

онные CDx, то для выполнения указанного объема исследований необходимо перебрать от восьми различных тестов. Ряд биомаркеров требует использования только NGS-исследования. CGP рака легкого при его доступности рекомендовано использовать в первую очередь. Кроме аденокарциномы легкого, также обстоит дело с выбором терапии первой линии в случае билиарного рака и злокачественных опухолей без первично выявленного очага [50].

С момента начала исследования опухолевых геномов при помощи NGS количество достоверно клинически значимых и потенциальных биомаркеров, прямо или опосредованно влияющих на реализацию терапевтического потенциала противоопухолевого лечения, кратно возросло. Высокая потребность в CGP в клинической онкологии покрывается сегодня различными решениями в виде неодобренных для использования коммерческих продуктов, разработанных различными лабораториями. NGS-исследования сложны для стандартизации, это препятствует разработке мер регулирования таких исследований [51]. С учетом рисков, которые может нести за собой неверный выбор или пропуск значимой генетической альтерации ввиду ложноположительных или ложноотрицательных результатов теста, существует острая необходимость в CGP, прошедших необходимые меры контроля безопасности и клинической эффективности. Сложность формирования регулирования для таких исследований выражается в том, что в мире пока существуют единичные примеры одобрения CGP к клиническому использованию от национального регулятора, которые произошли в течение последних 6 лет, в частности FoundationOne CDx (США) и OncoGuide NCC (Япония) [3, 52].

Таким образом, проблема обеспечения клинически адекватного объема МГТ лежит далеко за пределами исследований изменений в отдельных генах. Список генетических событий и ассоциированных с ними препаратов, обнаружение которых может в корне изменить терапевтическую стратегию, уже крайне широк для традиционной модели CDx. Пропуск значимых альтераций потенциально оставляет пациентов без эффективной терапии [53]. Результаты анализа и сравнения клинических и омиксных данных злокачественных новообразований постепенно приближают медицинское сообщество к формированию онкологического диагноза в первую очередь на основании молекулярного профиля опухоли [54–59]. Для того чтобы полноценно использовать полученные знания о генетических изменениях в опухолевом геноме и связанных с ними результатах терапевтического выбора, необходимо внедрение в рутинную онкологическую практику CGP как клинического диагностического инструмента *in vitro* [60]. Путь таких моле-

кулярно-генетических исследований к пациенту лежит через изменение и адаптацию устоявшихся регуляторных мер или разработку отдельных решений *de novo*. Чтобы обеспечить внедрение в клиническую практику достоверно безопасных и эффективных тестов типа CGP, прошедших установленные процедуры контроля и регистрации, необходимо создание новых нормативных подходов.

2. ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ “СОПУТСТВУЮЩЕЙ ДИАГНОСТИКИ” КАК НОРМАТИВНОЙ ОСНОВЫ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ NGS-ИССЛЕДОВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКУЮ ОНКОЛОГИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

NGS-исследования в онкологии предназначены для управления терапевтическими решениями. Поэтому нормативно-правовые модели регулирования CDx в различных странах являются фундаментом для внедрения NGS-тестов в клиническую онкологическую практику. Рассмотрение практики регулирования CDx дает представление о нормативной модели регулирования “препарат-ассоциированных” молекулярно-генетических исследований. При внедрении NGS-исследований в онкологическую практику необходимо соблюдение нормативных мер, регламентированных регулятором относительно CDx. Таким образом, препятствия к внедрению NGS в клиническую онкологию могут заключаться в политике регулирования CDx, что требует анализа.

Прежде чем говорить об отдельном регулировании CDx, необходимо обозначить ее место среди медицинских диагностических изделий. Коммерческие тесты, производимые в промышленном масштабе, и исследования, которые разрабатываются одной лабораторией *de novo* для внутреннего использования (**LDT**, *laboratory developed test*), составляют вместе медицинские диагностические изделия *in vitro*. Среди них по функции можно выделить группу тестов, предназначенных для “биомаркер-ориентированного” выбора лекарственных средств, которые и являются в общем (не в правовом) понимании CDx.

Определение CDx длительно не было официально закреплено и для нее не существовало особых регуляторных мер как для отдельной группы молекулярных исследований *in vitro*. Термин “CDx” употреблялся наравне с другими синонимами и тесно связан с появлением первых таргетных противоопухолевых препаратов [61]. Фармпроизводителям для выявления таргетной популяции с конкретным молекулярным фенотипом опухолей уже на первых этапах исследований требовался диагностический инструмент, гарантирующий результат и безопасность для пациента. А дальнейшее клиническое использование лекар-

ственного препарата подразумевало доступ врача к тесту, который предоставляет сведения о биомаркере с подтвержденной аналитической и клинической надежностью. Таким образом, был предопределен сценарий нормативного регулирования CDx как диагностического медицинского изделия *in vitro*, разработанного и выведенного на рынок совместно с целевым лекарственным препаратом. Это произошло в США и Японии, странах-лидерах по разработке и выводу на рынок новых противоопухолевых препаратов и соответствующих им диагностических МГТ [62, 63]. Примеры этих государств являются опорными в политике национального надзора, направленной на CDx. Совсем недавно регулирование CDx появилось в ЕС.

2.1. “Сопутствующая диагностика” в США и Японии

Регуляторные модели CDx в США и Японии похожи и исторически развивались они одновременно [53, 64]. Первые шаги по выделению CDx как будущей отдельной группы медицинских тестов *in vitro* были заложены FDA. В 2005 г. на конференции, посвященной использованию фармакогеномики и ее регулированию в разработке лекарственных средств, FDA и ряд профильных организаций сосредоточили свое внимание на совместной разработке терапевтических лекарств и связанных диагностических тестов как на подходе, гарантирующем качество и безопасность сопроводительного молекулярного тестирования при использовании в клиническом контексте [65, 66]. В результате принятых соглашений сложился образ традиционной модели CDx как “1 CDx—1 препарат”, в рамках которой требуется коллаборация только одного производителя теста и лекарственного средства соответственно.

С тех пор в течение почти 10 лет до 2014 г. со стороны FDA в этой области не принимались новые регуляторные меры. Эти тесты попадали под общее регулирование для медицинских диагностических исследований *in vitro* со стороны центров услуг страховой медицины США “Medicare” и “Medicaid” (CMS или “Centers for Medicare & Medicaid Services”) в соответствии с “Поправками о совершенствовании клинических лабораторий” (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) [67]. Этот нормативный путь надзора актуален и по настоящий момент, однако предъявляемые требования к медицинским изделиям отличаются от предъявляемых FDA. В рамках правоприменения требований CLIA на диагностические тесты выдается разрешение к клиническому использованию на основании аналитической валидации, но нет регламента для клинической валидации. FDA считает, что этих требований недостаточно, пробелы в такой си-

стеме регулирования представляют риск для общественного здравоохранения [68, 69].

В 2014 г. FDA опубликовал документ “Сопутствующие диагностические устройства *in vitro*”, где определяет CDx (companion diagnostic) как медицинское устройство, диагностическое средство *in vitro*, которое предоставляет информацию, необходимую для безопасного и эффективного применения соответствующего лекарственного или биологического препарата [70]. Среди целей CDx обозначены такие главные направления, как выбор лекарственного средства, прогнозирование нежелательных явлений и мониторинг терапии с целью управления лекарственным режимом. В самом документе законодательно утверждена традиционная модель CDx как “1 CDx—1 препарат” и намеренно закреплён исключительный путь выхода CDx в клиническую практику только после совместного клинического испытания с ассоциированным с CDx препаратом [61, 71]. Так регулятор простимулировал производителей CDx и лекарственных средств к сотрудничеству с самых ранних этапов разработки терапевтического решения. Но такое решение одновременно ограничивает других потенциальных производителей МГТ. Таким образом, после введения особых нормативных мер для CDx на рынке стали доступны исследования, которые прошли по пути CDx, и тесты, используемые на основании CMS/CLIA-регуляции, без одобрения FDA. Разделение сферы влияния между регуляторами, различия в необходимых этапах валидации и уровнях клинических доказательств безопасности и эффективности создали неясность в предъявляемых требованиях к производителям и являются причиной споров по настоящий момент [72].

Также мировым лидером по развитию нормативного регулирования сопутствующей диагностики *in vitro* является Япония. За год до FDA Агентством по лекарственным препаратам и медицинским изделиям Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) были даны схожие определение и цели CDx [63]. PMDA, так же как и FDA, принимает ряд решений, намеренно объединяющих производителей лекарственного средства и диагностического теста с ранних этапов разработки диагностических изделий, требуя одновременной подачи заявок и на регистрацию препарата, и CDx к клиническому использованию [63]. В сфере регулирования CDx решения PMDA фактически являются зеркальным отражением FDA [61].

Говоря о различиях в регулировании “препарат-ориентированных” тестов между двумя странами, в Японии каждый тест без исключения должен быть одобрен PMDA и Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения

Таблица 1. CDx и нормативные требования в США, Японии, ЕС, Китае и России

Страна	Регуляторный орган	Наличие законодательно закрепленного определения CDx	Совместная разработка с лекарственным средством	Класс риска
США [8, 108]	FDA	Да (2014 г.)	Да	III (высокий)
Япония [8, 108]	PMDA	Да (2013 г.)	Да	III (высокий)
ЕС [8, 108]	EMA	Да (2017 г.)	Не требуется	C — высокий индивидуальный риск и/или умеренный риск для общественного здоровья)
Китай [8, 108]	NMPA	Нет Опубликованы проекты документов	Нет Опубликованы проекты документов	III (высокий)
Россия [114, 115]	Министерство здравоохранения Росздравнадзор	Нет	Не требуется	2б — высокий индивидуальный риск и/или умеренный риск для общественного здоровья)

перед применением в клинических условиях. В США лаборатории, сертифицированные в соответствии с CLIA, могут использовать LDT в качестве CDx, которые не были представлены на одобрение FDA и не получили статус CDx [4].

Отметим, что с появлением политики регулирования CDx в обеих странах национальный орган управления здравоохранением начал определять ее как медицинское изделие высокого риска (класс III) (табл. 1) [8]. Отнесение к классу III указывает на то, что ошибки диагностики при использовании этого изделия могут угрожать здоровью и жизни пациента, поэтому перед применением в клиническом контексте CDx должно пройти через клинические испытания, продемонстрировав свою надежность и эффективность. Однако ввиду описанных выше причин в США это не касается LDT, которые направлены на те же цели, что и CDx, но разрешены к использованию на основании других нормативных требований. Этот факт лежит в основе противоречия в системе регулирования “препарат-ассоциированных” диагностических изделий *in vitro* в США.

2.2. Развитие “сопутствующей диагностики” в Европейском Союзе

В 2017 г. взамен предшествующей директиве (98/79/EC) был принят “Регламент Европейского Союза о медицинских устройствах для диагностики *in vitro*” (EC) 2017/746 (In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation, **IVDR**). Впервые CDx была выделена как отдельная группа медицинских изделий *in vitro*. Это первое европейское

нормативное признание тестов, направленных на выявление биомаркеров, связанных с лекарственными препаратами в качестве CDx [73]. Для того чтобы подготовиться к этому переходу производителей CDx, документ был введен в тестовом режиме на 5 лет с окончательным плановым вступлением в полную силу в 2022 г. Ранее в директиве 98/79/EC все исследования *in vitro* относились к низкому риску и подлежали процедуре “самосертификации” производителем [74–76]. Новый регламент 2017/746 ввел широкий спектр строгих требований к научной достоверности, аналитическим и клиническим характеристикам, а также к деятельности по постмаркетинговому надзору на протяжении всего срока действия диагностики *in vitro*. То есть CDx стали относиться к медицинским изделиям с высоким индивидуальным риском (риск C) (табл. 1) [8]. Таким образом, теперь необходимо выполнение регистрации новых CDx через национальный регулятор, который консультируется в данном вопросе с Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), а также повторной оценки и регистрации уже существующих на рынке CDx как медицинских устройств для диагностики *in vitro* с целью контроля их эффективности и безопасности.

Переход к новому регламенту регулирования CDx продлен до 2026 г. [5]. Компаниям дали дополнительное время на получение статуса CDx для соответствующих коммерческих медицинских изделий *in vitro*. Одна из причин задержки по реализации новых правил и переходу на регулирование препарат-ориентированных тестов на основании IVDR 2017/746 — это количественный

недостаток специализированных уполномоченных национальных центров, осуществляющих оценку соответствия тестов перед их размещением на рынке [77]. Рынок медицинских изделий *in vitro* в ЕС достаточно большой, и тестов, которым требуется по новым правилам получить статус CDx для продолжения продаж, много. Соответственно задержки с получением статуса могут привести к уходу с рынка ряда тестов, что может стать причиной снижения доступности МГТ для онкологических пациентов.

LDT также попадают под регулирование новым регламентом 2017/746. Это первая попытка гармонизации регулирования как коммерческих медицинских изделий *in vitro*, так и LDT по приведению их к единым требованиям качества и безопасности. Разработанные классы риска распространяются как на коммерческие тесты, так и на LDT. Европейский биомедицинский альянс (BioMed Alliance) считает, что нормативные требования должны быть проработаны для LDT лучше, так как новые стандарты могут резко сократить их количество на рынке ввиду высокой сложности. Также сообщество опасается, что это может привести к монополизации рынка CDx, и призывает принять меры [5, 77].

Внедрение IVDR 2017/746 в ЕС основано на опыте США и Японии [8]. При этом это отдельный уникальный путь, в котором ЕС отказался от обязательного закрепления сотрудничества фармпроизводителя и производителя CDx. В регистрационном свидетельстве CDx указывается международное непатентованное наименование препаратов, а не торговое. Проведение клинических исследований не является обязательным при достаточном количестве аналитических и научных свидетельств безопасности и клинической эффективности. Формируется основа, в которой LDT, направленные на те же цели, что и CDx, будут приведены к единым требованиям аналитической и клинической валидности, обеспечивая справедливый доступ всех пациентов к медицинским изделиям (МИ) *in vitro* соответствующего качества. Эти отличия контрастируют с регулированием CDx в США и Японии [73].

3. МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ *IN VITRO* И “СОПУТСТВУЮЩАЯ ДИАГНОСТИКА” В РОССИИ

В Российской Федерации (РФ) в настоящее время CDx не выделяется из других медицинских диагностических изделий *in vitro*. Нет специфического регулирования для тестов, предназначенных для выбора лекарственного препарата. Согласно Федеральному закону “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21.11.2011 № 323-ФЗ (Статья 38. Медицинские изделия) все МИ для диагностики *in vitro* должны

пройти государственную регистрацию, за исключением “...медицинских изделий, которые предназначены для диагностики заболеваний путем проведения исследований образцов биологического материала человека вне его организма, изготовлены в медицинской организации и применяются в медицинской организации, их изготовившей (далее — незарегистрированные медицинские изделия для диагностики *in vitro*)” [78].

Категория тестов, указанная выше в определении в качестве исключения, в международной практике соответствует общему определению LDT [79]. С 2022 г. после вступления в законную силу Постановления Правительства РФ от 24 ноября 2021 г. № 2026 “О незарегистрированных медицинских изделиях для диагностики *in vitro*” для них выделены отдельные нормативные меры, позволяющие получить разрешение к использованию в клинических условиях [80]. Это решение обозначило начало регулирования LDT в России. Однако стоит уточнить, что цель использования незарегистрированных МИ *in vitro* в Постановлении Правительства № 2026 ограничена только диагностикой заболеваний, что делает невозможным применение этого нормативного пути к молекулярно-генетическим исследованиям, предназначенным для выбора лекарственных средств.

Процедура регистрации МИ *in vitro* предусматривает результаты технических испытаний и клинико-лабораторных испытаний, которые могут быть объединены в один этап. Регистрация и проведение клинического исследования не являются обязательными, не выделяется особых положений для тестов, направленных на выбор лекарственных средств (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2021 г. № 885н “Об утверждении порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий”) [81].

Порядок проведения лабораторных исследований в клинической практике с 2021 г. определяется Приказом Министерства здравоохранения РФ от 18 мая 2021 г. № 464н “Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований” [82]. Правила не учитывают технологических различий тестов и особенностей их использования. Медицинские изделия *in vitro* делятся на классы риска в соответствии с 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” (“Номенклатурная классификация медицинских изделий по видам”). Отметим, что определения соответствующих классов риска коррелируют с данными в IVDR 2017/746 ЕС. В “Номенклатурной классификации медицинских изделий по видам” впервые отдельно указана цель применения МИ *in vitro* для выбора противоопухолевой терапии,

которые отнесены к категории риска 26. Это соответствует отнесению CDx к классу C в IVDR 2017/746 (табл. 1).

Несмотря на отсутствие специфического регулирования, через разработку отдельной политики для CDx пациентам в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) с 2020 г. доступны молекулярно-генетические исследования по профилю “онкология”. Эти исследования и есть в большинстве своем классические CDx по их назначению. Это стало возможно благодаря отдельному включению молекулярно-генетических исследований для диагностики онкологических заболеваний и выбора противоопухолевой лекарственной терапии в Программу государственных гарантий, которая является основой для оказания помощи в рамках ОМС [83]. Перечень МГТ, которые могут попасть в тарифные соглашения в регионах РФ, а значит, будут доступны пациентам за счет средств ОМС, утвержден Приказом Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017 г. № 804н “Об утверждении номенклатуры медицинских услуг” [84]. В номенклатуру включена значительная часть МГТ из российских клинических онкологических рекомендаций, но список на сегодня пока не является исчерпывающим [85]. Таким образом, в Российской Федерации имеются все предпосылки для будущего формирования регуляторных мер относительно CDx, в частности направленных на использование в онкологии, которые могут стать основой прозрачного управления качеством и безопасностью таких МИ *in vitro* на рынке.

4. РАЗВИТИЕ НАЦИОНАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ РЕГУЛИРОВАНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ГЕНОМНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Высокопроизводительное секвенирование следующего поколения, появившись на пороге клинической практики, создало ряд уникальных проблем, выходящих за рамки длительно существовавших основ по аналитической и клинической валидации МГТ и процедур их государственной регистрации. Множество различных преаналитических факторов, связанных с образцами опухолевых тканей, а также сложность и гетерогенность соматических изменений опухолевого генома, необходимость специфических биоинформатических решений, неопределенность в алгоритмах интерпретации делают онкологические NGS-исследования отдельным объектом надзора [86]. Несмотря на это, внимание национальных органов управления здравоохранением все еще направлено на общие принципы регулирования таких изделий и не сосредоточено на отдельных технологиях диагностики *in vitro*. Суще-

ствуют лишь отдельные примеры стран, в которых на сегодня сформированы механизмы одобрения молекулярных исследований в виде CGP опухоли с целью дальнейшего применения как медицинского диагностического изделия в клинической онкологической практике.

В ходе анализа международной практики удалось выделить несколько глобальных сценариев возникновения нормативного пути по внедрению NGS-исследований в клиническую практику. Первым примером являются меры, принятые в США и Японии. В этих странах первые одобрения CGP произошли на фоне сформированного регулирования CDx [3, 87]. В ЕС нормативная база для NGS-исследований в онкологической практике формируется параллельно на фоне внедрения регулирования CDx. При этом каждая страна отдельно формирует свои нормативные решения, используя текущее законодательство относительно CDx как основу [51, 88]. Подход Китайской Народной Республики отличается от представленных выше тем, что национальный надзор за клиническими NGS-исследованиями в клинической практике сразу был сформирован отдельно для онкологического направления, а выделение нормативной базы для CDx все еще находится в проектных документах [8]. Российская Федерация является примером, где нет отдельных законодательных решений для CDx, но появляются первые временные руководящие принципы от надзорных органов по клиническому использованию NGS-тестов и формируется практика одобрений первых единичных исследований к клиническому использованию [89].

История развития регулирования клинических NGS-исследований в США началась параллельно с обсуждением будущего закона о CDx. В 2011 г. FDA заявило, что любая стратегия регулирования клинических испытаний, основанная на высокопроизводительном геномном секвенировании, выиграет от новых и научно согласованных подходов к аналитической проверке [90]. Первые рекомендации по контролю качества NGS-исследований в клинических лабораториях были сформированы в 2012 г. рабочей группой “Секвенирование следующего поколения: стандартизация клинических испытаний” (Nex-stoCT). Nex-stoCT сообщила о том, что на текущий момент лаборатории могут разрабатывать свои NGS-тесты, основываясь на регулировании CMS и CLIA, но их нормативные решения трудно адаптировать к исследованиям на основе высокопроизводительного секвенирования следующего поколения. Рекомендации рабочей группы включили в себя четыре направления, а именно процессы валидации исследований, процедуры контроля качества, независимую оценку эффективности тестов, а также эталонные (референсные) материалы. Обсуждения ограничивались только

рассмотрением лабораторных и биоинформатических процессов. Nex-stoCT не ставила задачу дать рекомендации по интерпретации вариантов и их сообщению пациентам [91]. Решения, подобные Nex-stoCT, были предложены параллельно в ряде стран ЕС и Австралии от их национальных профессиональных сообществ [92]. Отметим, что все эти решения относятся только к исследованию наследственных генетических изменений и не предназначены для использования в диагностике соматических опухолевых геномных альтераций.

На следующий год после первых рекомендаций от Nex-stoCT одобрен первый секвенатор Miseq (Illumina) для клинического использования [93]. В это время все еще не было ни одного NGS-исследования, которое получило бы разрешение для использования в клинической практике. Тем не менее, несмотря на отсутствие механизмов надзора от национального регулятора для клинических NGS-исследований, в лабораториях активно внедрялись новые услуги. В 2014 г. согласно опросу среди 261 клинических лабораторий в 60 были внедрены МГТ для исследования опухолевых биомаркеров на основе NGS, а к 2015 г. 119 лабораторий планировали включить такие исследования в список услуг [94].

Учитывая нарастающие масштабы использования NGS в клинических лабораториях, не удивительно, что после публикации документа FDA “Сопутствующие диагностические устройства *in vitro*” ряд авторов раскритиковали его решение. Это было вызвано тем, что закрепленная документом традиционная модель CDx не включала в свой сценарий появления сопутствующей диагностики на основе NGS-технологии [95].

Компания “Foundation Medicine” и Мемориальный онкологический центр Слоан-Кеттеринг (MSKCC) при активном взаимодействии с FDA первыми проложили путь к получению разрешения к клиническому использованию комплексного геномного профилирования опухоли. В 2017 г. FDA впервые в мире были одобрены таргетные онкологические NGS-панели “среднего размера”. Ими стали MSK-IMPACT (468 генов) и FoundationOne CDx (324 гена) [3, 96]. Эти панели направлены на максимальный целевой охват известных клинически значимых областей опухолевых геномов, предоставляя возможность в одном исследовании получить информацию об опухолевых соматических однонуклеотидных заменах, изменениях копииности генов, хромосомных aberrациях в виде генных перестроек или слияний. Эти тесты также предоставляют информацию о микросателлитном статусе опухоли и опухолевой мутационной нагрузке. Оба производителя онкологических NGS-панелей выбрали технологию подготовки библиотек в виде гибри-

дизационного захвата, сообщив о том, что только такое решение позволяет охватить сложные гетерогенные изменения опухолевого генома [96]. Для выполнения исследований MSK-IMPACT и FoundationOne CDx необходимы рутинные для клинической онкологической практики опухолевые образцы в виде фиксированных в формалине парафиновых блоков (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded).

История одобрения MSK-IMPACT и FoundationOne CDx отражает противоречия регулирования CDx в США и сложности ее использования относительно CGP. Оба теста изначально являются LDT, каждый из которых прошел свой путь аналитической и клинической валидации. Тест компании “Foundation Medicine” по результату процедуры одобрения FDA получил статус CDx [3]. Он был исследован в совместных клинических испытаниях с рядом таргетных и иммунотерапевтических лекарственных средств и в его регистрационном показании указано 15 торговых наименований лекарственных препаратов, для которых тест является CDx [97, 98]. CMS, выполнив экспертизу совместно с FDA, объявили о том, что готовы возмещать затраты при использовании теста у пациентов с распространенным метастатическим заболеванием, которым ранее расширенное NGS-исследование не проводилось [98].

В регистрационном документе таргетной панели MSK-IMPACT ясно обозначено, что тест “не является окончательным или предписывающим для использования какого-либо конкретного терапевтического продукта”. Другими словами, он не является CDx с позиции регулятора. Тест может быть использован в клинической практике, но не будет покрываться страховыми выплатами CMS. Непризнание MSK-IMPACT как аналогичного или эквивалентного теста по уровню доказательности, безопасности и клинической эффективности как исследование с CDx-статусом (в данном случае как равного тесту Foundation One CDx) и отказ CMS вызвали волну споров и недопониманий [99, 100]. Тест соответствует требованиям CMS/CLIA. Но панель не была опробована в клинических испытаниях совместно с лекарственными средствами, что противоречит законодательному определению CDx [96]. При этом накоплено достаточно клинических свидетельств о пользе теста в рамках использования в самом исследовательском центре. Тест используется для выбора таких же лекарственных препаратов, как и FoundationOne CDx. В настоящий момент для MSK-IMPACT продолжается путь к получению статуса CDx [99].

Япония следом за США прошла первый рубеж по внедрению комплексного геномного профилирования в клиническую онкологическую практику в 2018 г. Агентство по фармацевтике и меди-

цинскому оборудованию Японии одобрило OncoGuide NCC как CGP, а FoundationOne CDx – в качестве CGP и CDx для всех солидных опухолей [52, 101]. Доступ пациентов в Японии к CGP за счет средств государственного страхования не ограничен достижением статуса CDx, который является еще более строгим и консервативным, чем в США. Это произошло благодаря тому, что для CGP был создан отдельный “национальный трек” от разработки до использования теста в клинических целях с соответствующими регуляторными решениями. Определение CGP опухоли закреплено законодательно. Получить исследование можно только в уполномоченных онкологических центрах, в которых есть соответствующие лаборатории и экспертные группы, способные интерпретировать результат [102, 103]. В Японии сразу было решено организовать централизованный национальный обмен геномными данными, полученными в результате CGP, а также связанными с ними клиническими результатами. Каждый результат исследования и информация о пациенте должны быть зарегистрированы в “Центре геномики рака и передовой терапии” (C-CAT) национального онкологического центра Японии [101]. Весь практический опыт использования CGP, а также сами геномные данные единообразно консолидируются в C-CAT и не теряются из-за разрозненных, несогласованных подходов отдельных центров.

В 2020 г. был одобрен первый CGP-тест для опухолевого профилирования на основе жидкостной биопсии FoundationOneLiquid CDx [104]. Жидкостная биопсия (liquid biopsy) означает жидкий образец ткани, обычно кровь. Для проведения исследования опухолевого генома в рамках FoundationOneLiquid CDx выделяют и исследуют свободно-циркулирующую ДНК (cell-free circulating DNA), среди которой часть представлена циркулирующей опухолевой ДНК (circulating tumor DNA, ctDNA) [105]. FoundationOneLiquid CDx также был одобрен к клиническому использованию PMDA в Японии [106]. Появление возможности проведения опухолевого геномного профилирования на основе ctDNA-анализа является прорывом в молекулярной диагностике. Пациенты, у которых недостаточно опухолевого материала или отсутствует возможность выполнить биопсию, получили шанс для исследования биомаркеров и подбора терапевтических опций.

Противоположным США и Японии является пример развития национального регулирования NGS-исследований в онкологии в Китае. В этой стране указанные нормативные меры формировались без взаимосвязи с политикой, направленной на CDx. После четырехлетнего периода подготовки в 2019 г. экспертная группа, включая “Комитет по биомаркерам опухолей”, “Китайское общество клинической онкологии” и “Ки-

тайский консорциум действенных геномов”, предложила консультативные рекомендации по клиническому использованию технологии NGS в персонализированной онкологии [107]. В этом же году Национальное управление медицинской продукции Китая (National Medical Products Administration, NMPA) опубликовало документ “Общие рекомендации по техническому обзору регистрации и оценке производительности реагентов, используемых для тестирования генетических мутаций, связанных с опухолями (высокопроизводительное секвенирование)” (“Registration technical review general guideline for performance evaluation of the reagents used for tumor related genetic mutation test (high-throughput sequencing)”) [108]. При этом общее регулирование CDx находится на этапе рассмотрения проектных документов и сосредоточено только на МГТ, предназначенных для клинической онкологической практики.

В Российской Федерации пока не существует отдельного регулирования медицинских изделий *in vitro* на основе NGS. Ежегодно увеличивается количество NGS-тестов, доступных в качестве исследовательских коммерческих продуктов. Росздравнадзором в 2022 и 2023 г. одобрены первые NGS-исследования. Компанией “ОнкоАтлас” была разработана короткая панель для определения наследственных и соматических генетических альтераций (“Соло ABC”, включающий в себя гены *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* и *CHEK2*) [109]. Этот тест прошел процедуру государственной регистрации как медицинское изделие, и при наличии установленного тарифа на NGS-исследование мутаций в этих генах в определенном субъекте РФ тест может быть использован в рамках оказания бесплатной медицинской помощи. Примерно в это же время на основании другого ранее обозначенного нормативного пути, а именно для незарегистрированных МИ *in vitro*, было одобрено исследование клинического экзозома, предназначенного для исследования наследственных моногенных заболеваний [110].

В 2024 г. исследование генов *BRCA1/2* методом NGS может быть оплачено за счет средств ОМС уже в 10 регионах, что в 5 раз больше, чем два года назад. В это же время впервые в тарифных соглашениях двух регионов (г. Москва, Свердловская область) появились молекулярно-генетические исследования в виде коротких мультигенных таргетных NGS-панелей для НМРЛ, а также в тарифных соглашениях Республики Башкортостан сформирован широкий перечень опухолей-ассоциированных биомаркеров, которые могут быть исследованы NGS-тестами [111–119]. Таким образом, в России в различных регионах начинают внедряться NGS-исследования, которые для онкологических пациентов доступны за счет средств ОМС, несмотря на то, что только один производитель зарегистрировал свой МГТ как

медицинское изделие. Соответственно необходимость отдельного регулирования молекулярно-генетических исследований на основе высокопроизводительного секвенирования в РФ является острым вопросом, требующим решения в ближайшие годы.

5. ВЫБОР МОДЕЛИ РЕГУЛИРОВАНИЯ ДЛЯ РОССИЙСКОЙ НОРМАТИВНОЙ ПРАКТИКИ

Основной тренд в клинической молекулярной диагностике в онкологии — стремление к расширению доступности CGP для онкологических пациентов. Врачи и пациенты готовы использовать коммерческие исследовательские тесты, не разрешенные для клинического использования национальным регулятором, в попытке извлечь новые сведения о биологии опухоли, которые могут помочь с терапевтическим решением. Большая часть пациентов с распространенными и рецидивирующими метастатическими злокачественными новообразованиями приходят к “точке” в истории заболевания, когда только расширенное геномное исследование опухоли может быть единственным источником информации о новой подходящей терапевтической опции.

При анализе мирового опыта становится ясно, что общий трек внедрения CGP опухоли в клиническую практику лежит через формирование специфичной для этого типа тестов траектории одобрения уполномоченным национальным регуляторным органом. Несмотря на то что CGP дает информацию о множестве различных биомаркеров прогностического, диагностического и предиктивного характера с разным уровнем доказательности, прежде всего такое исследование рассматривается как инструмент для охвата максимального количества препарат-ассоциированных биомаркеров. Выделение регулирования CDx является шагом, который позволяет отделить группу МИ *in vitro*, предназначенных для выбора терапевтической опции на основе выявленных биомаркеров. Это дает возможность конкретизировать как общие требования для таких исследований, так и метод-специфичные, а также определить отдельные меры по регистрационному пути и дальнейшему надзору. Поэтому начало пути CGP в клиническую практику во многих странах тесно связано с развитием политики регулирования CDx как отдельного типа МИ *in vitro*.

В США и Японии регуляторы имеют наибольший опыт по регулированию CGP. Они обеспечили путь к одобрению CGP через трансформацию регулирования консервативной традиционной модели “сопутствующей диагностики” и возникновение национального управления молекулярно-генетическими исследованиями на ос-

нове NGS-технологий с отдельным фокусом на онкологическом направлении.

Свой путь проходят страны, которые длительно не имели или не имеют регулирования CDx и только начинают создавать нормативное регулирование NGS-технологии в клинической практике. Сюда относятся примеры ЕС, Китая и РФ. Опыт каждой страны имеет свои преимущества и недостатки, которые могут быть учтены при формировании последовательных шагов к регулированию CGP в России. Ближе всего текущее положение по регулированию МИ *in vitro* в РФ сейчас находится к примеру ЕС. Новый регламент ЕС 2017/746 включил в себя определение CDx, установил для нее класс риска С, что обозначило необходимость обязательной регистрации таких МИ *in vitro* и запрет на процедуру “самосертификации”. В РФ все МИ *in vitro* должны пройти государственную регистрацию, за исключением LDT, для которых с 2022 г. есть отдельный путь выхода в клиническую практику. Класс риска 2b для МИ *in vitro* в российском законодательстве соответствует классу С в регламенте ЕС. При этом вместо CDx в российской классификации рисков указаны тесты, используемые “при скрининге для выбора пациентов для избирательной терапии или для диагностики, например, рака”. Как и в России, в ЕС введенный регламент не требует для МИ *in vitro* класса С проведения клинических испытаний. Также отметим одно из ключевых отличий регулирования CDx в ЕС — это отсутствие обязательного закрепления выхода CDx в клиническую практику из совместных испытаний с лекарственным средством. Этот путь более благоприятен для производителей CDx и делает саму регуляторную модель проще для реализации.

Еще одно преимущество IVDR 2017/746 в том, что в этом документе сразу происходит унификация требований к техническим и клиническим показателям безопасности и эффективности для CDx и LDT. Раздвоение регулирования LDT и CDx на примере практики США может приводить к проблемам, связанным с неуверенностью регулятора в сопоставимом качестве LDT и CDx и отказом в страховых выплатах за LDT. Эта проблема уже достаточно обострена в вопросе возмещения затрат за использование клинических тестов на основе NGS-технологии.

Отметим, что еще в 2014 г. ЕС инициировал обсуждения о необходимости перехода к регулированию CDx. Только в 2017 г. был опубликован новый регламент 2017/746, завершение переходного периода планировалось в 2022 г., но он продлен еще на пять лет для продолжения оформления статуса CDx производителями. Причина задержки связана с наличием сформированного большого рынка CDx и единичных уполномочен-

ных национальных центров, которые компетентны в оценке статуса CDx и могут проводить ее регистрацию.

Для российской практики сейчас существует “окно возможности” для своевременного начала поэтапного внедрения регулирования CDx одновременно с развитием собственного рынка. Уже сейчас есть механизмы планирования молекулярно-генетических исследований на федеральном и региональном уровнях. Тесты на основе NGS-технологии стали появляться в списках услуг, доступных пациентам в рамках ОМС. Задержка решений, направленных на формирование специализированного нормативного регулирования таких диагностических изделий, приведет к ситуации, когда множество тестов без пройденной процедуры одобрения будут активно использоваться в клинической практике для выбора противоопухолевой терапии. Учитывая опыт других рассмотренных в работе стран, наиболее оптимально параллельное развитие как общего национального регулирования CDx, так и формирование отдельных нормативных подходов, направленных на внедрение и использование CGP в клинической онкологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокопроизводительное секвенирование следующего поколения постепенно занимает центральное место среди методов молекулярно-генетических исследований в онкологии. Молекулярный профиль опухоли становится ключевой отправной точкой в определении тактики лечения врачом-онкологом. Организация регулирования молекулярно-генетических исследований на основе NGS-технологии является сложной задачей для любой системы национального здравоохранения, которая требует направленного преобразования регуляторных мер по обеспечению безопасности и клинической эффективности МГТ. Здравоохранение РФ находится на пороге модернизации нормативной модели регулирования медицинских диагностических изделий *in vitro*, в которой появится свое место для исследований на основе NGS-технологии. Изменения в алгоритмах выбора лечения злокачественных новообразований являются ключевой движущей силой этих перемен, однако отдельных мер для онкологического направления в настоящий момент нет. Примеры из международной практики должны быть критически оценены перед формированием собственных регулирующих решений.

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ “Курчатовский институт”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mandlik J.S., Patil A.S., Singh S. // J. Pharm. Bioallied Sci. 2024. V. 16. P. S41.
https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_838_23
2. Scott E.C., Baines A.C., Gong Y. et al. // Nat. Rev. Drug Discov. 2023. V. 22. P. 625.
<https://doi.org/10.1038/s41573-023-00723-4>
3. Allegritti M., Fabi A., Buglioni S. et al. // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2018. V. 37. P. 47.
<https://doi.org/10.1186/s13046-018-0702-x>
4. Kohno T. // Cancer Sci. 2018. V. 109. P. 507.
<https://doi.org/10.1111/cas.13486>
5. Kahles A., Goldschmid H., Volckmar A.-L. et al. // Pathologie (Heidelb). 2023. V. 44. P. 73.
<https://doi.org/10.1007/s00292-022-01176-z>
6. Покатяев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е. и др. // Практические рекомендации RUSSCO. Ч. 1. Злокачественные опухоли. 2023. Т. 13. № 3s2. С. 555.
7. Riely G.J., Wood D.E., Ettinger D.S. et al. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2024. V. 22. P. 249.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2204.0023>
8. Valla V., Alzabin S., Koukoura A. et al. // Biomark Insights. 2021. V. 16.
<https://doi.org/10.1177/11772719211047763>
9. Fischer O. // Curr. Opin. Chem. Biol. 2003. V. 7. P. 490.
[https://doi.org/10.1016/s1367-5931\(03\)00082-6](https://doi.org/10.1016/s1367-5931(03)00082-6)
10. Bauer S., George S., von Mehren M., Heinrich M.C. // Front Oncol. 2021. V. 11. P. 672500.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.672500>
11. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. et al. // N. Engl. J. Med. 2004. V. 350. P. 2129.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>
12. Rotow J.K., Lee J.K., Madison R.W. et al. // J. Thorac. Oncol. 2024. V. 19. P. 22.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.1453>
13. Hsu H.-C., Thiam T.K., Lu Y.-J. et al. // Oncotarget. 2016. V. 7. P. 22257.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.8076>
14. Center for Devices and Radiological Health. List of cleared or approved companion diagnostic devices. U.S. Food and Drug Administration.
<https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools>
15. Ou S.-H.I., Hong J.-L., Christopoulos P. et al. // J. Thorac. Oncol. 2023. V. 18. P. 744.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.01.086>
16. Abourehab M.A.S., Alqahtani A.M., Youssif B.G.M. et al. // Molecules. 2021. V. 26. P. 6677.
<https://doi.org/10.3390/molecules26216677>
17. Nagasaka M., Balmanoukian A.S., Madison R. et al. // Lung Cancer. 2022. V. 164. P. 52.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.12.022>
18. Cohen M.H., Williams G., Johnson J.R. et al. // Clin. Cancer Res. 2002. V. 8. P. 935.
19. Casak S.J., Fashoyin-Aje I., Lemery S.J. et al. // Clin. Cancer Res. 2015. V. 21. P. 3372.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0600>
20. Hasskarl J. // Recent Results Cancer Res. 2014. V. 201. P. 373.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-54490-3_23

21. *Wright C.J., McCormack P.L.* // *Drugs*. 2013. V. 73. P. 1245.
<https://doi.org/10.1007/s40265-013-0096-1>
22. *Hunter R.J., Park J., Asprey K.J. et al.* // *J. Pharm. Technol.* 2023. V. 39. P. 298.
<https://doi.org/10.1177/87551225231205153>
23. *Adessi C., Matton G., Ayala G. et al.* // *Nucleic Acids Res.* 2000. V. 28. P. E87.
<https://doi.org/10.1093/nar/28.20.e87>
24. *Reinartz J., Bruyns E., Lin J.-Z. et al.* // *Brief Funct. Genomic Proteomic.* 2002. V. 1. P. 95.
<https://doi.org/10.1093/bfgp/1.1.95>
25. *Margulies M., Egholm M., Altman W.E. et al.* // *Nature*. 2005. V. 437. P. 376.
<https://doi.org/10.1038/nature03959>
26. *Akintunde O., Tucker T., Carabetta V.J.* // *Genomics*. 2023.
<https://doi.org/10.48550/arXiv.2305.08724>
27. *Goodwin S., McPherson J.D., McCombie W.R.* // *Nat. Rev. Genet.* 2016. V. 17. P. 333.
<https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>
28. The Cancer Genome Atlas (TCGA) Timeline & Milestones. National Cancer Institute. NCI.
<https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga/history/timeline-milestones>
29. *Garber K.* // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. V. 97. P. 1322.
<https://doi.org/10.1093/jnci/dji324>
30. The Cancer Genome Atlas homepage.
<https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>
31. *The Cancer Genome Atlas Research Network* // *Nature*. 2008. V. 455. P. 1061.
<https://doi.org/10.1038/nature07385>
32. *Zakharova G., Efimov V., Raevskiy M. et al.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 24. P. 157.
<https://doi.org/10.3390/ijms24010157>
33. *Kaiser J.* // *Science*. 2008. V. 321. P. 267.
<https://doi.org/10.1126/science.321.5885.26a>
34. *The Cancer Genome Atlas Network* // *Nature*. 2012. V. 487. P. 330.
<https://doi.org/10.1038/nature11252>
35. *The Cancer Genome Atlas Research Network* // *Nature*. 2012. V. 489. P. 519.
<https://doi.org/10.1038/nature11404>
36. *The Cancer Genome Atlas Network* // *Nature*. 2012. V. 490. P. 61.
<https://doi.org/10.1038/nature11412>
37. *The Cancer Genome Atlas Research Network* // *N. Engl. J. Med.* 2013. V. 368. P. 2059.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301689>
38. *The Cancer Genome Atlas Research Network* // *Nature*. 2013. V. 497. P. 67.
<https://doi.org/10.1038/nature12113>
39. *The Cancer Genome Atlas Research Network* // *Nature*. 2013. V. 499. P. 43.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.075>
40. *Brennan C.W., Verhaak R.G.W., McKenna A. et al.* // *Cell*. 2013. V. 155. P. 462.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.034>
41. *The Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein J.N., Collisson E.A. et al.* // *Nat. Genet.* 2013. V. 45. P. 1113
<https://doi.org/10.1038/ng.2764>
42. *Offin M., Liu D., Drilon A.* // *ASCO Educational Book*. 2018. V. 38. P. 184.
https://doi.org/10.1200/EDBK_200831
43. cBioPortal for Cancer Genomics homepage.
<https://www.cbioportal.org/>
44. *Unberath P., Knell C., Prokosch H.-U. et al.* // *Stud. Health Technol. Inform.* 2019. V. 258. P. 46.
45. *Cerami E., Gao J., Dogrusoz U. et al.* // *Cancer Discov.* 2012. V. 2. P. 40.
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0095>
46. *Tomczak K., Czerwińska P., Wiznerowicz M.* // *Contemp. Oncol.* 2015. V. 19. P. A68.
<https://doi.org/10.5114/wo.2014.47136>
47. *Lee H., Palm J., Grimes S.M., Ji H.P.* // *Genome Med.* 2015. V. 7. P. 112.
<https://doi.org/10.1186/s13073-015-0226-3>
48. *Hoadley K.A., Yau C., Wolf D.M. et al.* // *Cell*. 2014. V. 158. P. 929.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.049>
49. *Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др.* // *Практические рекомендации RUSSCO. Ч. 1. Злокачественные опухоли*. 2023. Т. 13. № 3s2. С. 42.
<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-42-65>
50. *Moore D.C., Guinigundo A.S.* // *J. Adv. Pract. Oncol.* 2023. V. 14. P. 15.
<https://doi.org/10.6004/jadpro.2023.14.3.17>
51. *Van Valckenborgh E., Hébrant A., Antoniou A. et al.* // *Arch. Public Health.* 2018. V. 76. P. 49.
<https://doi.org/10.1186/s13690-018-0295-z>
52. *Aoyagi Y., Kano Y., Tohyama K. et al.* // *PLoS One*. 2022. V. 17. P. e0266112.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266112>
53. *Sathiyapalan A., Ellis P.M.* // *JCO Oncology Practice*. 2023. V. 20. P. 7.
<https://doi.org/10.1200/OP.23.00669>
54. *Simon R., Roychowdhury S.* // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2013. V. 12. P. 358.
<https://doi.org/10.1038/nrd3979>
55. *Bagaev A., Kotlov N., Nomie K. et al.* // *Cancer Cell*. 2021. V. 39. P. 845. P. e7.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.04.014>
56. *Chen F., Zhang Y., Gibbons D.L. et al.* // *Cancer Cell*. 2018. V. 24. P. 2182.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3378>
57. *Möhrmann L., Werner M., Oles M. et al.* // *Nat. Commun.* 2022. V. 13. P. 4485.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-31866-4>
58. *Neapolitan R., Horvath C., Jiang X.* // *BMC Cancer*. 2015. V. 15. P. 516.
<https://doi.org/10.1186/s12885-015-1484-6>
59. *Li Y., Kang K., Krahn J.M. et al.* // *BMC Genomics*. 2017. V. 18. P. 508.
<https://doi.org/10.1186/s12864-017-3906-0>
60. *Hou J., Li H., Ma S. et al.* // *Biomark. Res.* 2022. V. 10. P. 21.
<https://doi.org/10.1186/s40364-022-00372-6>
61. *Olsen D., Jørgensen J.T.* // *Front. Oncol.* 2014. V. 4. P. 105.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00105>

62. Center for Devices and Radiological Health. In Vitro Companion Diagnostic Devices – Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. U.S. Food and Drug Administration. USA. 2020. <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/companion-diagnostics>
63. *Mankoff D., Edmonds C., Farwell M. et al.* // *Semin. Nucl. Med.* 2016. V. 46. P. 47. <https://doi.org/0.1053/j.semnucmed.2015.09.002>
64. *Омельяновский В.В., Имянитов Е.Н.* Молекулярно-генетические исследования в онкологии. М.: Наука, 2021. 208 с.
65. *Hinman L.M., Huang S.-M., Hackett J. et al.* // *Pharmacogenomics J.* 2006. V. 6. P. 375. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500392>
66. *Mansfield E.A.* // *Clin. Cancer Res.* 2014. V. 20. P. 1453. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1954>
67. *Offit K., Sharkey C.M., Green D. et al.* // *J. Clin. Oncol.* 2023. V. 41. P. 11. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00995>
68. Center for Devices, Radiological Health. Framework for regulatory oversight of laboratory developed tests (LDTs). U.S. Food and Drug Administration. USA. 2019. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/framework-regulatory-oversight-laboratory-developed-tests-ldts>
69. *Walker Q.* // *J. Law Biosci.* 2017. V. 4. P. 21. <https://doi.org/10.1093/jlb/lxx001>
70. Center for Devices, Radiological Health. In vitro companion diagnostic devices – guidance for industry and FDA. U.S. Food and Drug Administration; USA. 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/in-vitro-companion-diagnostic-devices>
71. *Kang S., Woo J., Kim N. et al.* // *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2023. V. 30. P. 447. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2023.08.008>
72. *Luh F., Yen Y.* // *NPJ Genom Med.* 2018. V. 3. P. 28. <https://doi.org/10.1038/s41525-018-0067-2>
73. *Hermans A., Maliepaard M., Boon W. et al.* // *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2022. V. 22. P. 583. <https://doi.org/10.1080/14737159.2022.2087508>
74. Regulation (EU). 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj/eng>
75. *Wollenhaupt C., Sudhop T., Knoess W.* // *Diagnostics (Basel).* 2023. V. 13. P. 2037. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13122037>
76. *Pignatti F., Ehmann F., Hemmings R. et al.* // *Clin. Cancer Res.* 2014. V. 20. P. 1458. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1571>
77. The European Hematology Association (EHA). Implementation of the new EU Regulation for In Vitro Diagnostic Medical Devices: a ticking time bomb for the diagnostic sector. The European Hematology Association (EHA). <https://ehaweb.org/organization/newsroom/news-and-updates/biomed-alliance-ivdr-statement/>
78. Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21.11.2011 № 323-ФЗ <https://base.garant.ru/12191967/>
79. Center for Devices, Radiological Health. Laboratory Developed Tests. In: U.S. Food and Drug Administration USA: 2024. <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/laboratory-developed-tests>
80. Постановление Правительства РФ от 24.11.2021 № 2026 “О незарегистрированных медицинских изделиях для диагностики in vitro”. <https://base.garant.ru/403129623/>
81. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30.08.2021 № 885н “Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий”. <https://docs.cntd.ru/document/608935477>
82. Приказ Минздрава России от 18.05.2021 № 464н (ред. от 23.11.2021) “Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований”. <https://base.garant.ru/403137375/>
83. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2023 г. № 2353 “О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов” <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408223431/>
84. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.10.2017 № 804н “Об утверждении номенклатуры медицинских услуг”. <https://base.garant.ru/71805302/>
85. Молекулярно-генетические исследования в онкологии: проблемы законодательства при внедрении МГИ в программу ОМС // Вместе против рака. Фонд поддержки противораковых организаций. <https://protiv-raka.ru/analytics/molekulyarno-geneticheskie-issledovaniya-v-ramkah-oms-realnost-ili-budushhee/>
86. *Jennings L.J., Arcila M.E., Corless C. et al.* // *J. Mol. Diagn.* 2017. V. 19. P. 341. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.01.011>
87. *Jørgensen J.T.* // *Transl. Oncol.* 2021. V. 14. P. 101063. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101063>
88. *Wise J., Furness M., McWilliams S. et al.* // *Drug Discov. Today.* 2019. V. 24. P. 2120. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.07.002>
89. Методические рекомендации “Медицинские изделия для *in vitro* диагностики на основе секвенирования следующего поколения (NGS). Общие требования. Аналитические характеристики. Ч. 1.” ФГБУ “Национальный институт качества” Росздравнадзора. <http://cmkee.ru/activities/ekspertnaya-deyatelnost/>
90. *Kaufman D., Curnutte M., McGuire A.L.* // *J. Law Med. Ethics.* 2014. V. 42(S1). P. 5. <https://doi.org/10.1111/jlme.12158>
91. *Gargis A.S., Kalman L., Berry M.W. et al.* // *Nat. Biotechnol.* 2012. V. 30. P. 1033. <https://doi.org/10.1038/nbt.2403>
92. *Bennett N.C., Farah C.S.* // *Cancers.* 2014. V. 6. P. 2296. <https://doi.org/10.3390/cancers6042296>

93. *Collins F.S., Hamburg M.A.* // N. Engl. J. Med. 2013. V. 369. P. 2369.
<https://doi.org/10.1056/NEJMp1314561>
94. *Nagarajan R., Bartley A.N., Bridge J.A. et al.* // Arch. Pathol. Lab. Med. 2017. V. 141. P. 1679.
<https://doi.org/10.1056/NEJMp1314561>
95. *Pant S., Weiner R., Marton M.J.* // Front. Oncol. 2014. V. 4. P. 78.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00078>
96. *Cheng D.T., Mitchell T.N., Zehir A. et al.* // J. Mol. Diagn. 2015. V. 17. P. 251.
<https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2014.12.006>
97. *Salman N.N.* // J. Appl. Biomater. 1990. V. 1. P. 259.
<https://doi.org/10.1002/jab.770010312>
98. Center for Drug Evaluation, Research. FDA grants marketing approval to FoundationOne CDx in vitro diagnostic. U.S. Food and Drug Administration. USA. 2018. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-marketing-approval-foundationone-cdx-in-vitro-diagnostic>
99. *Ray T.* MSKCC to Seek CDx Status From FDA for Markers on Cancer NGS Panel // GenomeWeb 2018 <https://www.genomeweb.com/reimbursement/mskcc-seek-cdx-status-fda-markers-cancer-ngs-panel>
100. *Ratner M.* // Nat. Biotechnol. 2018. V. 36. P. 12.
<https://doi.org/10.1038/nbt0218-124>
101. *Yoshii Y., Okazaki S., Takeda M.* // Life. 2021. V. 11. P. 796.
<https://doi.org/10.3390/life11080796>
102. *Sunami K., Naito Y., Komine K. et al.* // Cancer Sci. 2022. V. 113. P. 3995.
<https://doi.org/10.1111/cas.15517>
103. *Ando Y., Shimoi T., Suzuki T. et al.* // Cancer Biol. Med. 2024. V. 21. P. 4.
<https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0219>
104. *Woodhouse R., Li M., Hughes J. et al.* // PLoS One. 2020. V. 15. P. e0237802.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237802>
105. *Nikanjam M., Kato S., Kurzrock R.* // J. Hematol. Oncol. 2022. V. 15. P. 131.
<https://doi.org/10.1186/s13045-022-01351-y>
106. *Kohno T., Kato M., Kohsaka S. et al.* // Cancer Discov. 2022. V. 12. P. 2509.
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0417>
107. *Zhang X., Liang Z., Wang S. et al.* // Cancer Biol. Med. 2019. V. 16. P. 189.
<https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0142>
108. Feedback needed for CDx guideline by China NMPA // China Med Device 2020. <https://chinameddevice.com/feedback-needed-for-cdx-guideline-by-china-nmpa/>
109. Регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2023/20034. <https://nevacert.ru/reestry/med-reestr/rzn-202320034-69055>
110. <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/news/34060>
111. Тарифное соглашение в системе обязательного медицинского страхования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры на 2024 год. <https://www.ofoms.ru/news/docs>
112. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2024 г. <https://base.garant.ru/408518149/>
113. Тарифное соглашение в сфере обязательного медицинского страхования на территории Брянской области на 2024 г. <https://base.garant.ru/408380923/>
114. Приказ Минздрава России от 07.07.2020 № 686н "О внесении изменений в приложения № 1 и № 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2012 г. № 4н "Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий". https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_359668/
115. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 06.06.2012 № 4н "Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий". https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_132477/