

	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
	№ 344 от 26.06.2020	1 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

1. Название отчета	Селективный скрининг детей методом тандемной масс-спектрометрии для диагностики наследственных болезней обмена
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Жусупова Анар магистр гуманитарных и социальных наук внешний эксперт
3. Заявитель	ТОО «Центр молекулярной медицины»
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликта интересов нет
5. Заявленные показания	E70 Нарушения обмена ароматических аминокислот E71 Нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью и обмена жирных кислот E72 Другие нарушения обмена аминокислот E74 Другие нарушения обмена углеводов E87 Другие нарушения водно-солевого обмена или кислотно-щелочного равновесия E88 Другие нарушения обмена веществ D55 Анемия вследствие ферментных нарушений D80- D89 Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм H31 Другие болезни сосудистой оболочки глаза P00 Поражения плода и новорожденного, обусловленные состояниями матери, которые могут быть не связаны с настоящей беременностью E70-E90 Нарушения обмена веществ
6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	Альтернативных методов в Республике Казахстан нет

Краткая информация о технологии

Масс-спектрометрия – аналитический метод, с помощью которого можно получать как качественную (структура), так и количественную (молекулярная масса или концентрация) информацию анализируемых молекул после их преобразования в ионы. В настоящее время методом тандемной масс-спектрометрии, который наиболее широко используется для выявления врожденных нарушений обмена веществ, является бутилирование аминокислот, ацилкарнитинов и свободного карнитина. Это обеспечивает широкий спектр анализов и высокую пропускную способность. Материал для исследования – сухие пятна крови, взятые по стандартной методике на фильтровальной бумаге.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 344 от 26.06.2020	2 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

По данным, представленным Заявителем, стоимость одной единицы услуги составляет 38 475,89 тенге. Стоимость оборудования, включая набор для тандемной масс-спектрометрии, 3 вида растворов и набор реагентов, составляет 25 158 662,5 тенге.

Резюме (результат экспертизы)

Тандемная масс-спектрометрия является уникальным методом, который в результате одного исследования сухой капли крови может выявить более 20 заболеваний. Основываясь на отсутствие побочных эффектов и противопоказаний, высокую чувствительность и специфичность тандемной масс-спектрометрии, можно сделать вывод о том, что тандемная масс-спектрометрия является клинически эффективным и безопасным методом. Предполагаемые общие затраты на скрининг 71 новорожденных для подтверждения диагноза составят – 2 731 788, 19 тенге, однако для определения экономической эффективности новой технологии требуются дополнительные крупномасштабные высококачественные исследования.

Список аббревиатур и сокращений

НБО – наследственные болезни обмена;
 МС/МС – тандемная масс-спектрометрия;
 ЖХ – жидкостная хроматография;
 ICER – коэффициент эффективности дополнительных затрат;
 QALY – показатель, отражающий скорректированные на качество жизни годы.
 Cysta – цистатионин;
 tHcy – общий гомоцистеин;
 Met – метионин;
 MCADD – дефицит среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы;
 PKU – фенилкетонурия;
 IVA – изовалериановая ацидемия;
 MMA – метилмалоновая ацидемия;
 PA – пропионовая ацидемия;
 MSUD – болезнь кленового сиропа;
 MCD – множественный дефицит карбоксилазы.

1. Цель отчета заключается в проведении оценки клинической эффективности, безопасности и экономической эффективности селективного скрининга детей методом тандемной масс-спектрометрии для диагностики наследственных болезней обмена.

2. Описание проблемы

2.1. Описание заболевания (причины, факторы риска)

Врожденные болезни обмена веществ являются фенотипически и генетически гетерогенными нарушениями, вызванными дефектами клеточного обмена. Также носят название наследственных болезней обмена (НБО). Большинство НБО обусловлено дефектом либо фермента, либо транспортного белка, либо кофакторами, что приводит к

	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
	№ 344 от 26.06.2020	3 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

аномалиям синтеза или катаболизма белков, углеводов, жиров и комплексных молекул. Проблемы возникают в связи с накоплением токсических промежуточных метаболитов, проксимальных к метаболическому блоку, отсутствием основных продуктов или накоплением продуктов обмена. На сегодняшний день выявлено более 1000 различных видов НБО. Несмотря на то, что в отдельных случаях заболевание встречается редко, суммарный показатель случаев имеет тенденцию к росту и составляет 1 к 800. Некоторые НБО поддаются лечению с многообещающими результатами, к их числу относятся нарушения обмена органических и аминокислот и нарушения окисления жирных кислот. Пораженные младенцы обычно рождаются нормальными, симптомы могут проявляться от нескольких часов до недели в зависимости от степени тяжести заболевания. Симптомы зачастую не носят конкретного характера, как, например, плохое питание и вялость, которые могут привести к опасным для жизни осложнениям¹. Без ранней диагностики и соответствующего лечения эти заболевания могут привести к умственной отсталости, физическим недостаткам и даже смерти².

Широкое разнообразие НБО обусловлено многими факторами, такими как окружающая среда, этническая принадлежность, критерии выявления НБО и источники образцов. В арабском регионе высокий показатель распространенности НБО объясняется большим количеством кровосмесительных браков³.

2.2. Эпидемиологические данные (заболеваемость, распространенность и т.д.)

Большинство эпидемиологических данных по НБО предоставляются в рамках программ скрининга групп повышенного риска и расширенного скрининга новорожденных. Например, предполагаемая заболеваемость НБО в Великобритании составила 1 случай на 784 живорождений, в Канаде – 1:2500, в Италии – 1:3707, в Саудовской Аравии 1:666, в Гонконге – 1:4122. Распространенность заболевания составила 3.2% в Индии, 3.5-4.2% в Сингапуре, 11.2% в Таиланде, 6.6% в континентальном Китае и около 0.8% в Гонконге. В ходе различных исследований программ расширенного скрининга новорожденных, зарегистрированы случаи нарушения обмена органических и аминокислот и нарушения окисления жирных кислот в количестве 1 на 400058 в континентальном Китае, 1:5882 в Тайване, 1:2000 в Корее, 1:9330 в Японии, 1:3600 в Индии, 1:6000 в Австралии, 1:2400 в Германии и 1:4000 в Америке⁴.

В Китае каждый год рождается около 20 млн. новорожденных, среди них у 400-500 тысяч выявляется НБО, и частота этих нарушений остается очень высокой. С 2000 по 2009

¹ Yunus ZM. et al. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: outcome and challenges // *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(9):1031-1039. doi:10.1515/jpem-2016-0028

² Thiboonboon K. et al. An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand // *PLoS ONE.* 2015. 10(8): e0134782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134782>

³ Ma S. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in newborns from Xinxiang city in China. // *J Clin Lab Anal.* 2020;34(5):e23159. doi:10.1002/jcla.23159

⁴ Mak CM. et al. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(6):142-162. doi:10.3109/10408363.2013.847896

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 344 от 26.06.2020	4 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

год в Тайване было обследовано 1 495 132 новорожденных, 170 пациентам был поставлен диагноз НБО. Общий показатель заболеваемости составил 1:6219⁵.

Хотя заболеваемость НБО считается низкой и варьирует среди различных этнических групп, большое количество случаев выявляется в Северной Америке и среди европейского населения с частотой 40.00 и 29.51 на 100 000 живорождений, соответственно, тогда как заболеваемость НБО в азиатских популяциях варьируется между 16.08-26.35 на 100 000 живорождений⁶.

По данным, представленным биотехнологической компанией Genzyme, занимающейся диагностикой и лечением редких наследственных заболеваний (Гоше, Помпе, мукополисахаридоз 1 типа, Фабри) в Республике Казахстан общее количество пациентов всех форм – от самых легких до тяжелых – составляет около 900 человек. Количество же выявленных больных значительно меньше, примерно 1% от этой цифры⁷.

2.3. Современная ситуация в Казахстане (в мире)

Сведения о пролеченных больных НБО в разрезе диагнозов МКБ-10 за 2016 год представлены в Таблице 1⁸.

По данным Республиканской медикогенетической консультации распространенность РКУ в Казахстане в среднем составляет 1:22500 новорожденных. По данным из обращения Общественного Фонда «Help Today» по состоянию на 2019 год в Казахстане зарегистрировано 167. пациентов с диагнозом – Фенилкетонурия.

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

Описание

Программы массового и селективного скрининга применяются для раннего диагностирования НБО. Массовый скрининг новорожденных на НБО – это скоординированная комплексная система, состоящая из обучения, скрининга, наблюдения за атипичными результатами исследования, подтверждающего тестирования, диагностики, лечения и оценки периодических результатов и эффективности. Для проведения селективного скрининга на НБО направляются дети в возрасте до 18 лет при выявлении одного из основных критериев (симптомов) либо двух и более дополнительных критериев.

Основные критерии (симптомы):

- внезапное ухудшение клинического состояния ребенка после периода нормального развития;

⁵ Yang CJ. et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. // *BMC Pediatr.* 2018;18(1):110. Published 2018 Mar 13. doi:10.1186/s12887-018-1090-2

⁶ Thiboonboon K. et al. An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand. // *PLoS ONE.* 2015. 10(8): e0134782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134782>

⁷ <https://zoi.kz/populiarnie/interesno/1323-zabolevaniya-redkie-no-metkie.html>

⁸ Сведения о пролеченных больных в разрезе диагнозов МКБ-10 за 2016 год в Республике Казахстан.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 344 от 26.06.2020	5 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

- гепатомегалия (гепатоспленомегалия);
- метаболический ацидоз;
- множественные переломы;
- детская смертность в семье от заболеваний со сходными симптомами.

Дополнительные критерии (симптомы): 1. Кардиомиопатия. 2. Гипогликемия. 3. Тромбоцитопения. 4. Повышение уровня печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ) более чем в 1,5 раза от нормы. 5. Повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 2 раза от нормы. 6. Снижение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) ниже возрастной нормы. 7. Метаболический алкалоз. 8. Повышение кетоновых тел в крови и (или) моче. 9. Аномальный запах мочи, тела, ушной серы, любой необычный запах. 10. Нарушения роста волос, алопеция. 11. Резистентные к терапии судороги. 12. Костно-суставные аномалии (тугоподвижность суставов, деформация грудной клетки, рахитоподобные изменения). 13. Грыжи (пупочная, пахово-мошоночная). 14. Частые срыгивания (рвота). 15. Дистонии, гиперкинезы⁹.

Конечной целью скрининга и последующих мероприятий является снижение заболеваемости и смертности от данных расстройств. За последние два десятилетия тандемная масс-спектрометрия стала ключевой технологией в области скрининга новорожденных¹⁰.

МС/МС – аналитический метод, в котором работают два масс-спектрометра в тандеме для обнаружения соединений по соотношению масса-заряд частиц через массовую фрагментацию. Первый масс-спектрометр используется для разделения соединений, а второй – для идентификации. Целевые соединения селективно ионизируются, а их характерные ионы отделяются их соотношением масса-заряд от гетерогенной матрицы. Выбранные первичные ионы сталкиваются с молекулами нейтрального газа (например, аргона) в соединительной камере столкновения. Этот процесс будет производить фрагменты, которые затем идентифицируются во втором масс-спектрометре. Профиль фрагментации является пептидной картой каждого соединения, что обеспечивает высокую чувствительность и специфичность обнаружения. Это дает возможность точному количественному определению целевых соединений в сложной биологической матрице. При проведении скрининга новорожденных на аминокислоты и ацилкарнитины нет необходимости сочетать метод с высокоэффективной жидкостной хроматографией или газовой хроматографией, и это значительно сокращает время анализа в расчете на одну пробу с часа до нескольких минут¹¹.

⁹ Селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ : метод. рекомендации / Департамент здравоохранения г. Москвы ; Сост. Н.Л. Печатникова, Н.О. Брюханова, О.Е. Потехин и др. — Москва, 2017. — 24 с.

¹⁰ Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(1):157-176. doi:10.1515/cclm-2012-0472

¹¹ Mak CM. et al. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(6):142-162. doi:10.3109/10408363.2013.847896

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 344 от 26.06.2020	6 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

Перечень НБО, диагностируемых у новорожденных в возрасте 1-5 дней методом МС/МС:

- нарушения обмена аминокислот:
 - фенилкетонурия;
 - болезнь кленового сиропа;
 - гомоцистинурия;
 - гиперметионинемия;
 - цитруллинемия;
 - аргинин-янтарная аминокислотурия;
 - тирозинемия 1 типа;

- нарушения окисления жирных кислот:
 - дефицит среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот;
 - дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью;
 - дефицит короткоцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот;
 - дефицит множественной ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот;
 - дефицит карнитина-пальмитоилтрансферазы;
 - дефицит длинноцепочечной гидроксид-ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот;
 - дефицит трифункционального белка;

- нарушения обмена органических кислот:
 - глутаровая ацидемия 1 типа;
 - пропионовая ацидемия;
 - метилмалоновая ацидемия;
 - изовалериановая ацидемия;
 - дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА лиазы;
 - дефицит 3-метилкротонил КоА карбоксилазы¹².

Ожидаемый эффект от внедрения

Согласно данным заявителя, внедрение метода МС/МС к существующей программе неонатального скрининга без создания новой организационной структуры расширит перечень диагностируемых НБО с 2 до 49.

Ранний скрининг и диагностика МС/МС могут помочь снизить смертность и заболеваемость среди детей с НБО. Возникновение инвалидности или смерть и другие серьезные последствия НБО у детей может быть предотвращено путем раннего выявления и своевременного лечения, что позволит улучшить состояние здоровья новорожденных и

¹² Hannon HW. et al. Using Tandem Mass Spectrometry for Metabolic Disease Screening Among Newborns. - <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5003a1.htm#tab1>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 344 от 26.06.2020	7 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

снизить частоту врожденных дефектов, а также снизить экономическое бремя на пациентов, семью и общество¹³.

2.5. История создания, различные модели /версии/ модификации.

В начале 1990-х годов появление МС/МС и парадигмы «один тест – много болезней» привело к революционным изменениям в скрининге новорожденных. Хотя масс-спектрометрия была изобретена в 1909 году, она была введена в общее применение только в последние два десятилетия. Данный метод был далее усовершенствован с введением мультиквадрупольной технологии Yost и Enke в 1978 году и создания сопряжения с электроспрей-ионизацией для органических соединений Yamashita и Fenn в 1984 году. В 1990 году Millington впервые применил электроспрей-ионизацию-МС/МС для обнаружения ацилкарнитинов. Chase et al. также адаптировали те же настройки МС/МС для анализа аминокислот на сухих каплях крови¹⁴.

2.6. Опыт использования в мире (какие производители).

В настоящее время МС/МС регулярно используется в таких развитых странах, как Соединенные Штаты, Канада, Германия и Испания, а также в странах Латинской Америки, включая Мексику, Бразилию и Коста-Рику¹⁵. В Германии скрининг на основе МС/МС начал проводиться с 2001 года. В Австралии скрининг впервые был проведен в 1998 году, за 1998-2012 гг. участниками скрининга стали более 1.4 миллиона новорожденных¹⁶.

В континентальном Китае, в Шанхае МС/МС для диагностики НБО была внедрена в 2003 году. С того времени обследовано в общей сложности 269 341 новорожденных, у которых было выявлено 14 типов НБО, что составило 74 случая с частотой встречаемости 1:3640. В целом, в Китае более 50 скрининговых центров по НБО ввели программу скрининга с МС/МС¹⁷.

В регионе Среднего Востока-Северной Африки только Катар, Саудовская Аравия и Объединенные Арабские Эмираты приняли национальный расширенный скрининг новорожденных с использованием МС/МС¹⁸.

¹³ Yang CJ, Wei N, Li M, et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):110. Published 2018 Mar 13. doi:10.1186/s12887-018-1090-2

¹⁴ Mak CM. et al. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(6):142-162. doi:10.3109/10408363.2013.847896

¹⁵ Céspedes N. et al. Reference values of amino acids, acylcarnitines and succinylacetone by tandem mass spectrometry for use in newborn screening in southwest Colombia // *Colomb. Med.* vol.48 no.3 Cali July/Sept. 2017 <http://dx.doi.org/10.25100/cm.v48i3.2180>

¹⁶ Moorthie S. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(6):889-898. doi:10.1007/s10545-014-9729-0

¹⁷ Yang CJ. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):110. Published 2018 Mar 13. doi:10.1186/s12887-018-1090-2

¹⁸ Khneisser I. et al. Cost-benefit analysis: newborn screening for inborn errors of metabolism in Lebanon. *J Med Screen.* 2015;22(4):182-186. doi:10.1177/0969141315590675

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 344 от 26.06.2020	8 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

2.7. Опыт использования в Казахстане, кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

По информации заявителя необходимая материально-техническая база для селективного скрининга на НБО методом МС/МС включает:

1. Система скрининга QSight™210MD тандемный масс-спектрометр.
2. Наборы с растворами для исследования NeoBase2 Non-Derivatized MSMS(номер изделия 3044-0010) и NeoLSD MSMS Kit (номер изделия 3093-0010).
3. Раствор для исследования сукцинилацетона NeoBase 2 (номер изделия 3046-0010)
4. Устройство для прокалывания, способное прокалывать диски из фильтровальной бумаги диаметром 3.2 мм (1/8 дюйма) [к примеру, устройство для прокалывания Wallac DBS (номер изделия 1296-071), Panthera-Puncher™ 9 (номер изделия 2081-0010) или ручное устройство для прокалывания (номер изделия 10457593)].
5. Встряхиватель инкубатора TriNEST™ (номер изделия 1296-0050) или эквивалент.
6. Центрифуга для микропланшета, пригодная для планшетов с глубокими лунками и 700xg.
7. Выпариватель микропланшета с нагреванием воздуха с подачей сухого профильтрованного воздуха или сухого газообразного азота.
8. Устройство ультразвукового разрушения в ванночке.
9. Мешалка (к примеру, вращающаяся мешалка или качающаяся мешалка).
10. Химический вытяжной шкаф.

В дополнение к системе требуется следующее:

- пипеточный дозатор (30–300 мкл)
- микродозаторы
- пипетки или градуированные цилиндры для измерения объемом реактивов в мл
- резервуары для реактивов
- фильтрованная бумага, содержащая устройство сбора образца (DBS карту), соответствующее действующим местным нормам
- ацетонитрил класса жидкостной хроматомасс-спектрометрии
- метанол класса жидкостной хроматомасс-спектрометрии
- вода клинического лабораторного назначения (CLRW, CLSI) или эквивалентная деионизированная вода.

Вместе с тем технология может быть внедрена:

- в стационарах, в поликлиниках, имеющих медико-генетическую лабораторию специального оснащения и обученного специалиста лаборатории.

Технология на сегодняшний день применяется на базе ТОО «Центр Молекулярной Медицины» г. Алматы. С 2019 года было проведено 1000 бесплатных исследований пациентам из разных регионов РК (расходные материалы приобретены за счет ТОО «ЦММ»).

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 344 от 26.06.2020	9 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

3. Клинический обзор

3.1. Методы, стратегия поиска по клинической эффективности и безопасности

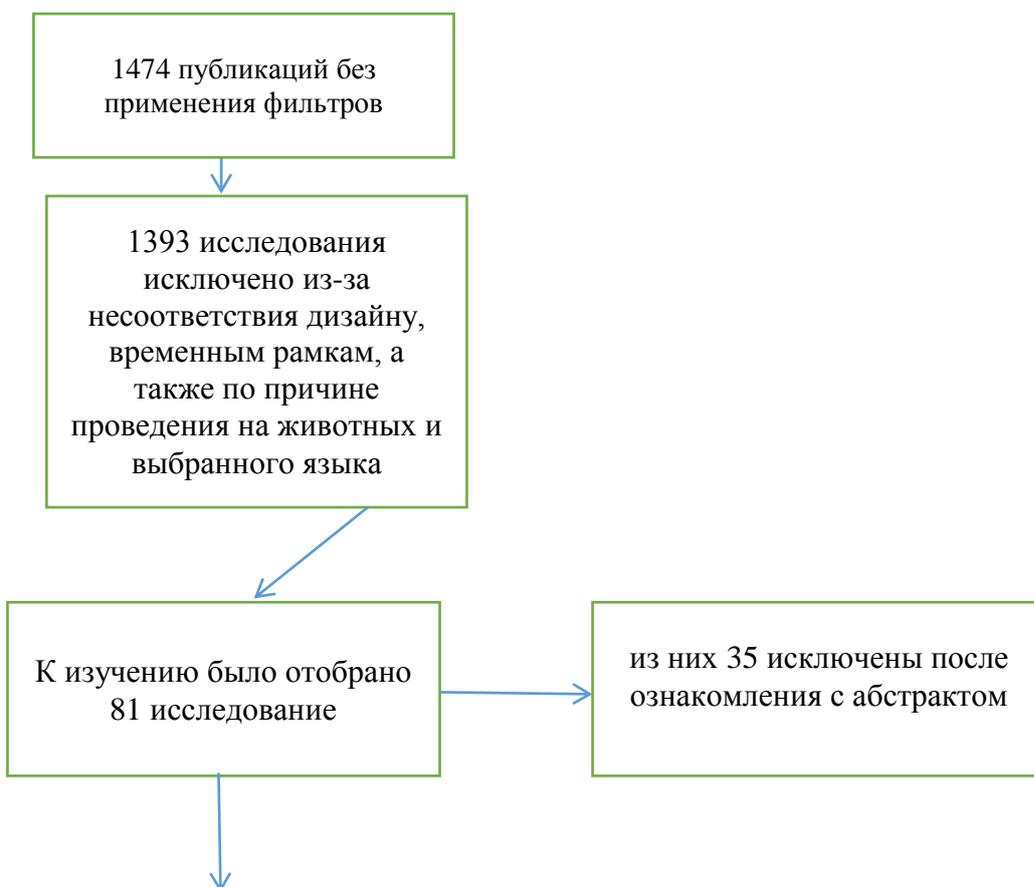
Для проведения систематического поиска использовались следующие ключевые слова: “inborn error of metabolism” and “tandem mass spectrometry”.

Поиск проводился в базах данных PubMed, Cochrane Library и Google Scholar. При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 10 лет (с 2011 по 2020 гг.), проведенные на человеке, имеющие дизайн клинических исследований, руководств, мета-анализов, РКИ, обзоров и систематических обзоров.

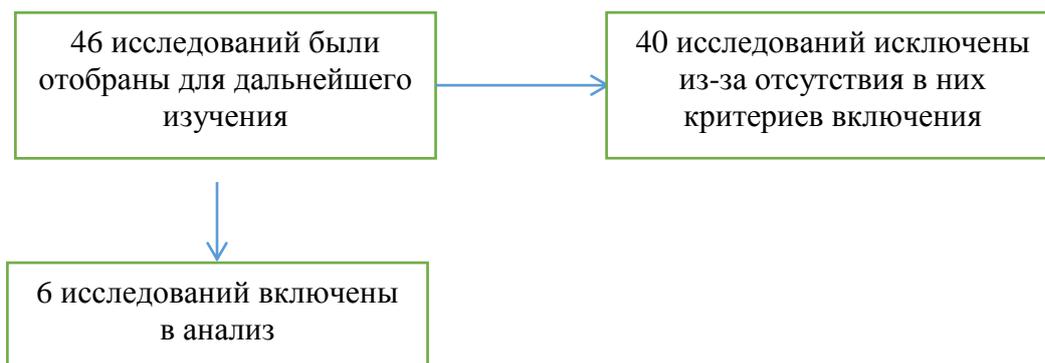
Модель P.I.C.O.

Population	Новорожденные
Intervention	Тандемная масс-спектрометрия
Comparator	Отсутствует
Outcome	Клиническая эффективность и безопасность, чувствительность и специфичность

В итоге были отобраны исследования путем ограничительного фильтра, которые соответствуют вышеописанным критериям.



	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 344 от 26.06.2020	10 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		



3.2. Результаты по клинической эффективности и безопасности.

Исследование Xin-wen Huang et al. (2011) было направлено на определение влияния расширенного скрининга новорожденных с использованием тандемной масс-спектрометрии (МС/МС) на общую частоту выявления НБО в провинции Китая и оценку исхода пациентов, которым диагностирована НБО. Забор сухих каплей крови проводился в период 3-6 дней жизни новорожденного. 129 415 новорожденных были обследованы на 26 видов НБО. У 23 новорожденных подтвердился диагноз НБО, из них 13 – с аминокацидезией, 6 – с органической ацидезией и 4 – с нарушениями окисления жирных кислот. Распространенность составила 1:5626. Положительная прогностическая значимость составила 2.10%, специфичность 99.72 % и чувствительность 100%. 17 детей оставались бессимптомными во время наблюдения. У 5 пациентов установлено отставание в физическом и умственном развитии. Авторы пришли к выводу, что скрининг с использованием МС/МС является ценным профилактическим методом, который дает возможность диагностировать и лечить до появления симптомов НБО¹⁹.

Josef Bártil et al. (2014) провели РКИ для одновременного определения уровня цистатионина, общего гомоцистеина и метионина в сухих каплях крови методом жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС) для улучшения определения пациентов с нарушениями обмена гомоцистеина и витамина В. С этой целью пробы сухих каплей крови смешивают с раствором изотопно меченных внутренних стандартов. Аналиты были получены с использованием метанола/0.1% муравьиной кислоты/0.5 моль/л дитиотреитола. Экстракт был введен в систему ЖХ-МС/МС, функционирующей в режиме MRM. Аналитическая эффективность метода, использующего сухие капли крови соответствует своему назначению. В сравнении с уровнем Cysta, tHcy и Met в плазме, данный метод показал отрицательное отклонение между -3.8% и -42.2% из-за более низкой концентрации данных аналитов в эритроцитах. Уровень tHcy и соотношение Met/ Cysta в сухих каплях крови позволили четко выявить 12

¹⁹ Xin-wen Huang et al. Screening for Neonatal Inborn Errors of Metabolism by Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry and Follow-Up // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2011;49(10):765-770.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 344 от 26.06.2020	11 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

пациентов с нарушениями транссульфурации и с генетическими дефектами и дефектами ремитилирования. В соответствии с заключением авторов, легкость сбора крови и транспортировки проб сухих капель крови может способствовать улучшению диагностических процедур у пациентов с нервно-психическими расстройствами и тромбозом. Следовательно, такой подход может облегчить выявление и упростить наблюдение за пациентами с гомоцистинурией²⁰.

В исследовательской поддержке Laila A Selim et al. (2014) проведена оценка распространенности НБО и основных клинических исследований по выявлению НБО методом МС/МС среди педиатрических пациентов высокого риска, поступавших в больницу в течение 5 лет, а также сравнение бремени заболевания в Египте в отсутствие национальной программы скрининга наследственных болезней обмена с другими популяциями. В рассматриваемом периоде установлено 3380 детей с подозрением на НБО на основе клинической/лабораторной картины, им проведена диагностика МС/МС. Подтверждающее тестирование проведено в соответствии с помеченными анализатами, полученными МС/МС с использованием различных типов проб, таких как плазма или урина или различными техниками, такими как ЖХ/МС. У относительно большого количества пациентов (203/3380 (6%)) подтверждены 17 разных видов НБО. В среднем возраст больных варьировался от 2.5 месяцев до 6.6 лет с отставанием в общем развитии и необратимыми неврологическими повреждениями в качестве характерных особенностей (75.9% и 65.5%, соответственно). В соответствии с заключением авторов, разработка общенациональной программы скрининга на НБО с использованием МС/МС является обязательной для раннего выявления данных потенциально поддающихся лечению нарушений, оперативного и своевременного терапевтического вмешательства и предотвращения разрушительных неврологических исходов²¹.

Исследование Zabedah Md Yunus et al. (2016) было направлено на определение целесообразности проведения скрининга новорожденных на НБО с использованием тандемной масс-спектрометрии (МС/МС) и влияние на частоту его выявления в Малайзии. В период проведения исследования с июня 2006 года по декабрь 2008 года 30 247 новорожденным с 11 государственных больниц Малайзии проведен скрининг на 27 врожденных нарушений обмена органических, жирных и аминокислот методом МС/МС. Пробы сухой капли крови были собраны в промежуток времени от 24 часов до 7 дней с согласия родителей. По ошибочным результатам тестирование проводилось повторно для подтверждения диагноза. Авторы установили предельные значения для аминокислот и ацилкарнитов. По результатам тестирования у 8 новорожденных подтвердилась НБО, из них у 2-х – диагноз был упущен. Частота выявления НБО в данном исследовании составила 1 на 2916 новорожденных. Чувствительность и специфичность МС/МС составили 80% и 99%, соответственно. Авторы пришли к выводу, что скрининг

²⁰ Josef Bártil et al. Simultaneous Determination of Cystathionine, Total Homocysteine, and Methionine in Dried Blood Spots by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry and Its Utility for the Management of Patients With Homocystinuria // *Clin Chim Acta*. 2014;437:211-217. doi:10.1016/j.cca.2014.07.028

²¹ Laila A Selim et al. Selective screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Egyptian children: a 5 year report. *Clin Biochem*. 2014;47(9):823-828. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.04.002

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 344 от 26.06.2020	12 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

новорожденных на НБО методом МС/МС является ценной профилактической стратегией, позволяющей проводить диагностику и раннее лечение НБО до появления симптомов с целью профилактики умственной отсталости и физических недостатков²².

Chi-Ju Yang et al. (2018) провели исследование с целью подтверждения значимости ранней диагностики НБО методом МС/МС. Сухие капли крови 100 077 новорожденных, взятые в 2014-2015 гг. исследованы МС/МС. Результаты скрининга далее подтверждались клиническими симптомами и биохимическим анализом в комбинации с выявлением врожденного дефицита органической кислоты, аминокислоты, или метаболизма жирных кислот и анализ ДНК. Пороговые значения установлены методом процентиля. Результаты скрининга показали, что 98 764 новорожденных являются здоровыми, и 56 из 1313 новорожденных с подозрением на НБО окончательно поставлен данный диагноз. Среди этих 56 новорожденных у 19 (1:5267) установлены нарушения аминокислотного обмена, у 26 (1:3849) – нарушения обмена органических кислот, у 11 (1:9098) – нарушения окисления жирных кислот. Кроме того, у 54 пациентов с НБО обнаружены мутации, у остальных 2 новорожденных с НБО определена аргининемия. Согласно заключению авторов, 55 случаев НБО подтверждены с помощью скрининга новорожденных методом МС/МС. Ранняя диагностика и лечение является критически важным для выживаемости и здоровья детей с НБО. Рекомендуется внедрение общенациональной программы скрининга новорожденных с использованием метода МС/МС²³.

Исследование Shujun Ma et al. (2020) было направлено на определение распространенности НБО с помощью расширенного скрининга новорожденных методом МС/МС в районе Синьсян (провинция Хэнань, Китай). Сухие капли крови 50 112 новорожденных оценивались на НБО. Диагноз подтверждался на основе клинических признаков, традиционных лабораторных анализов и показателей органических кислот в моче методом ЖХ/МС. Результаты показали, что 31 новорожденному была диагностирована НБО, включая 16 случаев аминокислотных нарушений (51.6%), 9 случаев нарушения обмена органических кислот (29.0%) и 6 случаев нарушения бета-окисления жирных кислот (19.4%). Общий показатель распространенности НБО составила 1/1617. В заключении авторы отмечают, что расширенный скрининг новорожденных методом МС/МС является важным для ранней диагностики НБО²⁴.

4. Экономический обзор

4.1. Методы, стратегия поиска по экономической эффективности

Для проведения систематического поиска использовались следующие ключевые слова: “inborn error of metabolism” and “tandem mass spectrometry” and “cost-effectiveness”.

22 Yunus ZM. et al. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: outcome and challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(9):1031-1039. doi:10.1515/jpem-2016-0028

23 Chi-Ju Yang et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China // *BMC Pediatr.* 2018;18(1):110. Published 2018 Mar 13. doi:10.1186/s12887-018-1090-2

24 Shujun Ma et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in newborns from Xinxiang city in China. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(5):e23159. doi:10.1002/jcla.23159

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 344 от 26.06.2020	13 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

Поиск проводился в базах данных PubMed, Cochrane Library и Google Scholar. При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 10 лет (с 2011 по 2020 гг.), проведенные на человеке.

Результаты поиска литературы



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

Françoise F Hamers и Catherine Rumeau-Pichon (2012) провели анализ затраты-эффективности универсального скрининга новорожденных с применением МС/МС на наличие дефицита среднепочечной ацил-КоА дегидрогеназы (MCADD) во Франции. Авторы создали модель решений для оценки затраты-эффективности с точки зрения перспектив развития общества и продолжительности жизни. Как затраты, так и последствия для здоровья были дисконтированы в размере 4% годовых. Модель

	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
	№ 344 от 26.06.2020	14 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

применялась к французской когорте новорожденных. Также авторы провели односторонний анализ чувствительности и моделирование наихудшего сценария. Результаты показали, что скрининг на MCADD во Франции предотвратит 5 смертельных случаев и возникновение неврологических нарушений у 2 детей младше 5 лет в год, в результате приведет к 128 приобретенным годам жизни или 138 QALY. Дополнительные расходы в расчете на один год оценены в 2,5 миллионов €, снижается до 1 миллиона € если расширение скрининга комбинируется с заменой технологии, используемой в настоящее время для скрининга PKU методом MC/MC. ICER был оценен в 7580€/QALY. Анализ чувствительности показал, что хотя результаты устойчивы к изменениям параметров, модель наиболее чувствительна к затратам на неврологические нарушения, распространенности MCADD, эффективности скрининга и стоимости скрининговых тестов. Наихудший сценарий предполагает ICER в размере 72000€ на приобретенный QALY. В соответствии с заключением авторов, хотя Франция не определила никакого порогового значения для оценки того, является ли осуществление медицинского вмешательства эффективным распределением государственных ресурсов, расширение французской программы скрининга новорожденных включением MCADD представляется экономически эффективным²⁵.

В исследовании Kittiphong Thiboonboon et al. (2015) провели анализ, направленный на определение затраты-эффективности скрининга новорожденных методом MC/MC в Таиланде. Анализ полезности затрат, включающий дерево решений и модель Маркова, использовался для оценки затрат в тайских батах (THB), клинические результаты в продолжительности жизни (LY) и QALY были представлены в качестве ICER. Результаты также были пересчитаны в международные доллары (I\$) с помощью паритетов покупательной способности (PPP) (1 I\$ = 17.79 THB по состоянию на 2013 год). Сравнение проводилось между 1) расширенной программой скрининга новорожденных с использованием MC/MC на шесть приоритетных заболеваний: фенилкетонурию (PKU), изовалериановую ацидемию (IVA), метилмалоновую ацидемию (ММА), пропионовую ацидемию (РА), болезнь кленового сиропа (MSUD) и множественный дефицит карбоксилазы (MCD); и 2) существующей в настоящее время практикой скрининга на PKU. Сравнение исходов и затрат на лечение до и после клинических проявлений было проанализировано чтобы проиллюстрировать потенциальную пользу раннего лечения больных детей. Для иллюстрации затрат на осуществление программы в течение 10 лет был проведен анализ влияния на бюджет. Скрининг на PKU основывался на пробе Гутри. По результатам исследования ICER скрининга новорожденных с использованием MC/MC составил 1 043 331 THB в расчете на приобретенный QALY (58 647I\$ на приобретенный QALY). Потенциальная польза раннего выявления в сравнении с поздним выявлением дала значительные результаты для пациентов с PKU, IVA, MSUD и MCD. Анализ влияния на бюджет показал, что затраты на осуществление этой программы составят примерно 2700 млн бат (152 млн \$ США) за 10 лет. Чувствительность и специфичность пробы Гутри

²⁵ Hamers FF, Rumeau-Pichon C. Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France. *BMC Pediatr.* 2012;12:60. Published 2012 Jun 8. doi:10.1186/1471-2431-12-60

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 344 от 26.06.2020	15 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

составили 98.50% и 99.50%, соответственно. Чувствительность и специфичность МС/МС – 100%. Авторы сделали вывод, что при нынешнем пороговом уровне скрининг новорожденных с использованием МС/МС в тайском контексте не является экономически выгодным. Однако лечение пациентов, у которых рано выявлены PKU, IVA, MSUD и MCD, считается благоприятным. Анализ влияния на бюджет показал, что осуществление программы потребует значительных затрат в условиях ограниченных ресурсов²⁶.

Khneisser I. et al. (2015) провели анализ затрат и выгод скрининга новорожденных методом МС/МС на НБО в Ливане. Средние затраты на ожидаемую помощь при НБО в группе пациентов в возрасте от 0 до 18 лет с ранним и поздним диагностированием были рассчитаны с 2007 по 2013 гг. Денежная стоимость раннего выявления НБО с использованием МС/МС сравнивалась с денежной стоимостью клинического «позднего выявления», включая затраты на диагностику и госпитализацию. В рассматриваемом периоде обследовано 126000 новорожденных. Частота выявляемых случаев составила 1:1482, что объясняется высоким уровнем кровного родства в Ливане. Установлено, что при раннем диагностировании пациенты госпитализируются один раз в первые 5 лет, тогда как поздно диагностируемые пациенты госпитализируются в течение этого периода 3 раза. Затраты на каждую госпитализацию в среднем с продолжительностью в 5 дней составляет около 1500\$ США для раннего диагностирования против 2500\$ США для позднего диагностирования. По результатам скрининга прямые затраты на лечение сократились вдвое, составляя в среднем 31 631\$ США на каждый выявленный случай. Эта разница более чем покрывает расходы на запуск программы скрининга новорожденных. Авторы пришли к заключению, что хотя созданная модель не учитывает косвенных выгод от улучшения качества жизни тех, кто проходит раннюю диагностику, можно утверждать, что прямые и косвенные затраты, сэкономленные за счет раннего выявления этих нарушений, достаточно важны для обоснования финансируемого государством всеобщего скрининга, особенно в развивающихся государствах с высоким уровнем кровного родства между родителями²⁷.

В Тарификаторе медицинских услуг, утвержденного приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 сентября 2018 года № ҚР ДСМ-10 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования» стоимость одного анализа методом МС/МС (№1101, код В09.802.019) составляет 38475,89 тенге²⁸. Стоимость оборудования, включая набор для

²⁶ Kittiphong Thiboonboon et al. An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand. // 2015. PLoS ONE 10(8): e0134782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134782>

²⁷ Khneisser I. et al. Cost-benefit analysis: newborn screening for inborn errors of metabolism in Lebanon. *J Med Screen.* 2015;22(4):182-186. doi:10.1177/0969141315590675

²⁸ Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 сентября 2018 года № ҚР ДСМ-10 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования»

	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
	№ 344 от 26.06.2020	16 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

тандемной масс-спектрометрии, 3 вида растворов и набор реагентов, составляет 25 158 662,5 тенге. Полная калькуляция представлена в Таблице 2 и Таблице 3.

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

Внедрение метода не несет за собой этических последствий. Согласно Заявителю, заявляемая технология скрининга новорожденных на НБО имеет значимый социальный эффект в снижении младенческой и детской заболеваемости, смертности и инвалидности.

В рамках настоящего отчета, был проведен анализ влияния на бюджет внедрения скрининга новорожденных на наличие НБО в Республике Казахстан. Была рассчитана общая сумма затрат на селективный скрининг всех новорожденных методом МС/МС. Данные о количестве новорожденных в год были взяты из статистического сборника «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2018 году». Примерное количество новорожденных, нуждающихся в скрининге на НБО, были взяты из Рекомендаций Совета Европейского союза и составляет 6-10%²⁹.

	Общие параметры
Рождается живыми в год*	397799,00
Примерное количество новорожденных нуждающихся в скрининге (10% от общего количества)	39 779,9
Стоимость 1 скрининг теста	38475,89 тенге
Общая сумма затрат на селективный скрининг	1 530 567 056,611 тенге

Для определения распространенности НБО в Казахстане были взяты данные Xin-wen Huang et al. с соавторами (2011 г.) о результатах скрининга в провинции Китая (самый большой охват новорожденных).

	Общие параметры
Рождается живыми в год*	397799,00
Частота НБО	1/5626
Число НБО в год	71

Общие затраты на скрининг 71 новорожденных для подтверждения диагноза составят – 2 731 788, 19 тенге.

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

²⁹ COUNCIL RECOMMENDATION of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02)

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 344 от 26.06.2020	17 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

В настоящее время тандемная масс-спектрометрия применяется для скрининга новорожденных на НБО практически во всех развитых странах. Наш отчет включил 6 исследований по клинической эффективности и безопасности, а также 3 исследования по экономической эффективности новой технологии, опубликованные в 2011-2020 годы. Только в исследовании Laila A Selim et al. (2014) МС/МС проводилась для подтверждения диагноза у 3380 детей в возрасте от 2,5 месяцев до 6.6 лет на основе клинической/лабораторной картины, по результатам МС/МС 17 разных видов НБО подтвердилось только у 6%. В остальных исследованиях забор сухих каплей крови проводился в течение первых 24 часов-6 дней жизни новорожденного. В исследовании с охватом 129 415 новорожденных, положительная прогностическая значимость МС/МС составила 2.10%, специфичность 99.72 % и чувствительность 100%, в другом исследовании, включившего 30 247 пациентов, специфичность и чувствительность составили 99% и 80%. Авторы всех исследований, в заключении отмечают необходимость и критическую важность внедрения национальной (общенациональной) программы скрининга новорожденных с использованием МС/МС для раннего выявления потенциально поддающихся лечению нарушений, оперативного и своевременного терапевтического вмешательства и предотвращения разрушительных неврологических исходов и физических недостатков.

В исследовании Kittiphong Thiboonboon et al. по затраты-эффективности скрининга новорожденных с использованием МС/МС ICER составил 58 6471\$ на приобретенный QALY. Потенциальная польза раннего выявления в сравнении с поздним выявлением дала значительные результаты для пациентов с PKU, IVA, MSUD и MCD. Анализ влияния на бюджет показал, что затраты на осуществление этой программы составят примерно 152 млн \$ США за 10 лет. Чувствительность и специфичность МС/МС – 100%. Авторы сделали вывод, что при нынешнем пороговом уровне скрининг новорожденных с использованием МС/МС в тайском контексте не является экономически выгодным. Однако лечение пациентов, у которых рано выявлены PKU, IVA, MSUD и MCD, считается благоприятным. Khneisser I. et al. провели анализ затрат и выгод скрининга новорожденных методом МС/МС на НБО в Ливане. Денежная стоимость раннего выявления НБО с использованием МС/МС сравнивалась с денежной стоимостью клинического «позднего выявления», включая затраты на диагностику и госпитализацию. Обследовано 126000 новорожденных. По результатам скрининга прямые затраты на лечение сократились вдвое, составляя в среднем 31 631\$ США на каждый выявленный случай. Эта разница более чем покрывает расходы на запуск программы скрининга новорожденных. Авторы пришли к заключению, что хотя созданная модель не учитывает косвенных выгод от улучшения качества жизни тех, кто проходит раннюю диагностику, можно утверждать, что прямые и косвенные затраты, сэкономленные за счет раннего выявления этих нарушений, достаточно важны для обоснования финансируемого государством всеобщего скрининга.

Проведенный нами анализ влияния на бюджет показал, что при введении селективного скрининга новорожденных методом МС/МС, затраты государства на скрининг составит 1 530 567 056,611 тенге в год. Общие затраты на скрининг 71 новорожденных для подтверждения диагноза составят – 2 731 788, 19 тенге. В данном

	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
	№ 344 от 26.06.2020	18 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

случае следует отметить, что нами не учитывались государственные расходы, связанные с уходом за детьми с НБО, которые могут сократиться благодаря раннему выявлению НБО методом МС/МС и предотвращению серьезных последствий НБО, связанных с несвоевременным лечением.

Ни в одном исследовании не сообщалось о побочных явлениях и противопоказаниях МС/МС.

Ограничения, в виде малого количества исследований с небольшим охватом пациентов, уровня достоверности данных в представленных исследованиях и рисков случайных ошибок, а также широкое применение МС/МС для скрининга новорожденных во многих странах мира указывают на необходимость проведения дальнейших крупномасштабных исследований по экономической эффективности рассматриваемой технологии.

7. Выводы, преимущества и недостатки метода

Тандемная масс-спектрометрия является уникальным методом, который в результате одного исследования сухой капли крови может выявить более 20 заболеваний. Основываясь на отсутствие побочных эффектов и противопоказаний, высокую чувствительность и специфичность тандемной масс-спектрометрии, можно сделать вывод о том, что тандемная масс-спектрометрия является клинически эффективным и безопасным методом. Для определения экономической эффективности новой технологии требуются дополнительные крупномасштабные высококачественные исследования.

Уровень доказательности – В.

Преимуществами МС/МС являются быстрое тестирование, высокая чувствительность и безопасность, высокая пропускная способность и минимальный объем пробы³⁰.

Нет данных **по недостаткам** технологии. Ограничением является дополнительные расходы государства на закуп реактивов для анализа.

8. Приложения (список литературы, таблицы, рисунки)

Таблица 1. *Сведения о пролеченных больных НБО за 2016 год*

№ п/п	Диагноз МКБ-10		Всего проле- чено	Проведено койко-дней	Средняя длительность пребывания больных	Всего умерло	летальность (%)
	Наименование	Код					

³⁰ Yang CJ. et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):110. Published 2018 Mar 13. doi:10.1186/s12887-018-1090-2

	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
	№ 344 от 26.06.2020	19 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

A	B	C	1	8	9	10	12
1	Классическая фенилкетонурия	E70.0	2	13	6,5	0	0,0
2	Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью	E71.1	1	9	9,0	1	100,0
3	Ацидоз	E87.2	1	9	9,0	0	0,0
4	Болезни накопления гликогена (Болезнь Помпе)	E74.0	13	160	12,3	0	0,0
5	Другие сфинголипидозы	E75.2	12	138	11,5	1	8,3
6	Мукополисахаридоз I типа	E76.0	8	75	9,4	0	0,0

Таблица 2. *Затраты на технологию в тенге*

Затраты на заработную плату медицинского персонала + социальные отчисления на единицу услуги	1. Спец. лаборатории - 1020 2. Лаборант - 420 3. Санитарка - 150 Социальные отчисления - 175				
Итого ЗП на единицу	1765				
Амортизация оборудования на единицу услуги	3922				
	Расходные материалы, лекарственные средства, химические реактивы, перевязочные материалы, одноразовые принадлежности и медицинская услуга				
	наименование	единица измерения	количество	цена, тенге	сумма, тенге
1	Набор для неderivatизированной тандемной массспектрометрии NeoBase (Non-derivatized MSMS Kit)	набор	850	8656500	10 184,12
2	Аналитический раствор без derivatизации NeoBase (Non-derivatized Assay Solutions)	набор	850	1465952,5	1 724,65
3	Раствор для определения наличия сукцинилacetона NeoBase (Succinylacetone Assay Solution)	набор	850	1435500	1688,82
4	Наборы реагентов НЕО ЛБН МС/МС для определения липидов при лизосомных накопления веществ в сухих пятнах крови на масс	набор	850	10400850	12236,29



**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

№ 344 от 26.06.2020

20 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

5	Растворы NeoBase 2 Assay Solutions 4. Растворитель Neo MSMS Flow Solvent*	набор	850	3199860	3 764,54
6	Комплект растворов для обслуживания МС/МС Qsight™ предназначен для технического обслуживания масс-спектрометров Qsight. PE-1015, ППГ (пол.), 2E-5M, 15 мл – 1 шт. PE-1016B, ППГ (пол.), 2E-6M (пустая бутылка для разбавления), 15 мл – 1 шт. PE-1009, ППГ (пол.), 2E-7M, 15 мл – 1 шт. PE-1010, Буфер для разбавления ППГ (пол.) (50:50 вода:метанол, с 0,1 % муравьиной кислоты и 2 мМ ацетата аммония), 100 мл – 1 шт. PE-1020, ППГ (отр.), 1E-5M, 30 мл – 1 шт. PE-1005, Маточный стандартный раствор резерпина (1 нг/мкл), 30 мл – 1 шт. PE-1001, Резерпин (100 пг/мл), 15 мл – 1 шт. PE-1012, Буфер для разбавления резерпина (50:50 вода:ацетонитрил и 0,1 % уксусная кислота), 100 мл – 1 шт. PE-1007, Таурохолевая кислота (0,2 нг/мкл) (200 пг/мкл), 30 мл – 1 шт. PE-1014, Растворитель для промывки (50:50 вода:ацетонитрил и 0,1 % уксусной кислоты), 30 мл – 1 шт. PE-1019, Муравьиная кислота, 1 мл – 5 шт	шт	1	2196,31	2196,31
7	Шприц, объемом 1 мл. с фиксированным наконечником, Гамильтон #81316 – 3 шт. Длина иглы: 2 дюйма (51 мм) Внутренний диаметр иглы: 0.0161 дюйма (0.41 мм) Наружный диаметр иглы: 0.0283 дюйма (0.72 мм) Внутренний диаметр корпуса: 0.181 дюйма (4.61 мм) Наружный диаметр корпуса: 0.355 дюйма (9.02 мм)	шт	1	605	605
8	Перчатки 1 пара	пар	1	80	80
9	Наконечники 1 (1-10 мл)	шт	1	74	75
10	Наконечники 1 (200- 1000 мкл)	шт	1	4	4
11	Наконечники 1шт (200 мкл)	шт	1	7	7
12	Маска 1 шт	шт	1	10	10
13	Пипетка дозатор 8 канальный 1 (30-300мкл)	шт	6762	108200	16
14	Пипетка дозатор 8 канальный 1(200-1000 мкл)	шт	5925	23700	4
15	Пипетка дозатор одно канальный 1 (1000-100000 мкл)	шт	6567	59100	9
16	DBS карты-сухое пятно	шт	1	185	185

	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
	№ 344 от 26.06.2020	21 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

ИТОГО Расходные ТМЦ					32788,89
ВСЕГО всех затрат на единицу услуги					38475,89

Таблица 3. **Сведения о полной курсовой стоимости применения заявляемой технологии с расчетами**

	Наименование	Ед.изм	Средний Курс EUR	Цена,EUR	Цена в тенге
1	Набор для неderivatизированной тандемной массспектрометрии NeoBase (Non-derivatized MSMS Kit)	набор	435	19900	8656500
2	Аналитический раствор без derivatизации NeoBase (Non-derivatized Assay Solutions)	набор	435	3370	1465952,5
3	Раствор для определения наличия сукцинилацетона NeoBase (Succinylacetone Assay Solution)	набор	435	3300	1435500
4	Наборы реагентов НЕО ЛБН МС/МС для определения липидов при лизосомных накопления веществ в сухих пятнах крови на масс	набор	435	23910	10400850
5	Растворы NeoBase 2 Assay Solutions 4. Растворитель Neo MSMS Flow Solvent*	набор	435	7356	3199860

Список литературы

1. Céspedes N. et al. Reference values of amino acids, acylcarnitines and succinylacetone by tandem mass spectrometry for use in newborn screening in southwest Colombia // Colomb. Med. vol.48 no.3 Cali July/Sept. 2017 <http://dx.doi.org/10.25100/cm.v48i3.2180>
2. Chi-Ju Yang et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China // BMC Pediatr. 2018;18(1):110. Published 2018 Mar 13. doi:10.1186/s12887-018-1090-2
3. COUNCIL RECOMMENDATION of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02) - <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>
4. Hamers FF, Rumeau-Pichon C. Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France. *BMC Pediatr.* 2012;12:60. Published 2012 Jun 8. doi:10.1186/1471-2431-12-60
5. Hannon HW. et al. Using Tandem Mass Spectrometry for Metabolic Disease Screening Among Newborns. - <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5003a1.htm#tab1>

	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
	№ 344 от 26.06.2020	22 из 23
Отчет оценки медицинской технологии		

6. Josef Bártil et al. Simultaneous Determination of Cystathionine, Total Homocysteine, and Methionine in Dried Blood Spots by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry and Its Utility for the Management of Patients With Homocystinuria // *Clin Chim Acta*. 2014;437:211- 217. doi:10.1016/j.cca.2014.07.028

7. Khneisser I. et al. Cost-benefit analysis: newborn screening for inborn errors of metabolism in Lebanon. *J Med Screen*. 2015;22(4):182-186. doi:10.1177/0969141315590675

8. Laila A Selim et al. Selective screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Egyptian children: a 5 year report. *Clin Biochem*. 2014;47(9):823-828. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.04.002

9. Ma S. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in newborns from Xinxiang city in China. // *J Clin Lab Anal*. 2020;34(5):e23159. doi:10.1002/jcla.23159

10. Mak CM. et al. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(6):142- 162. doi:10.3109/10408363.2013.847896

11. Moorthie S. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(6):889- 898. doi:10.1007/s10545-014-9729-0

12. Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(1):157-176. doi:10.1515/cclm-2012-0472

13. Shujun Ma et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in newborns from Xinxiang city in China. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(5):e23159. doi:10.1002/jcla.23159

14. Thiboonboon K. et al. An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand // *PLoS ONE*. 2015. 10(8): e0134782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134782>

15. Xin-wen Huang et al. Screening for Neonatal Inborn Errors of Metabolism by Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry and Follow-Up // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2011;49(10):765-770.

16. Yang CJ. et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. // *BMC Pediatr*. 2018;18(1):110. Published 2018 Mar 13. doi:10.1186/s12887-018-1090-2

17. Yunus ZM. et al. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: outcome and challenges // *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(9):1031- 1039. doi:10.1515/jpem-2016-0028

18. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 сентября 2018 года № ҚР ДСМ-10 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования»

19. Редкие наследственные (орфанные) заболевания в Казахстане // МедФарМаркет. - <https://zoi.kz/populiarnie/interesno/1323-zabolevaniya-redkie-no-metkie.html>



**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

№341 от 24 июня 2020 года

23 из 23

Отчет оценки медицинской технологии

20. Селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ : метод. рекомендации / Департамент здравоохранения г. Москвы ; Сост. Н.Л. Печатникова, Н.О. Брюханова, О.Е. Потехин и др. — Москва, 2017. — 24 с.

21. Сведения о пролеченных больных в разрезе диагнозов МКБ-10 за 2016 год в Республике Казахстан

Внешний эксперт

А.Е. Жусупова

**Главный специалист
Отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ**

М.Разбекова

Начальник отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

З.К. Жолдасов

Руководитель ЦЭиОТЗ

А.Б. Табаров