

아시아 태평양 지역 내 차세대 염기서열 분석의 가치 실현

차세대 염기서열 분석의 가치 인식과
품질 보증 및 표준화를 위한 콜 투 액션

1 목차

2	서문	03 →
3	요약	04 →
4	소개	06 →
5	차세대 염기서열 분석의 가치	08 →
6	차세대 염기서열 분석을 위한 모범 사례 가이드라인 및 참고 자료	10 →
7	과제 및 권장 사항	19 →
8	차세대 염기서열 분석을 위한 품질 고려 사항	24 →
9	차세대 염기서열 분석 이니셔티브	26 →
10	맺음말	28 →
11	용어 및 약어	29 →
12	저자 및 도움을 주신 분	30 →
13	참고문헌	32 →

2 서문

Guardant Health, Illumina, Janssen, Roche, Thermo Fisher Scientific 및 Vazyme과 함께 준비한 이 보고서를 공유하게 된 것을 매우 자랑스럽게 생각합니다.

차세대 염기서열 분석(NGS)의 혁신력과 영향력은 의심의 여지가 없지만, 품질과 적합성을 보장하기 위해 워크플로우 최적화, 커스터마이징 및 데이터 분석을 표준화할 방법에 대한 여러 이해 관계자의 시각이 필요합니다.

이 논문에 제시된 권장 사항은 아시아 태평양(APAC) 지역에서 NGS 검사의 표준화와 품질을 촉진하고 지원하기 위한 것입니다. 이러한 권장 사항에 도달하기 위해 전문가들은 다음과 같은 주요 문제에 대해 논의했습니다. NGS가 중요한 이유는 무엇입니까? NGS의 가치를 보장하려면 어떤 품질 표준화가 필요하며 이를 구현할 방법은 무엇입니까?

전 세계의 모범 사례를 활용해 지역 전체의 품질 보증 수립을 위한 첫 단계로 아시아 태평양 지역을 위한 맞춤형 권장 사항을 이 논문에서 제시합니다. 이 논문과 이에 포함된 권장 사항은 주로 규제 전문가/정책 전문가를 위한 것입니다. 단, 업계 전문가, 암 연구자, 병리학자, 의사 협회 및 환자 등 다른 이해 관계자는 NGS의 가치와 해당 지역 내 NGS의 활용에 권장되는 방법을 파악하면 도움이 될 것입니다.

이 기초 단계를 수행함으로써 조화롭고 표준화된 일련의 검사 절차 토대를 마련하길 희망합니다. 궁극적으로 NGS는 의료 시스템 내에서 개선된 환자 결과 및 비용 효율성 측면 모두를 확인할 수 있는 수치화 된 가치이므로 중요합니다.

저희는 협회의 회원들과 함께 이 작업을 계속하길 기대합니다.



Harjit Gill
CEO
Asia Pacific Medical Technology Association(APACMed)

3 요약

NGS 기술의 발전, 비용 감소 및 정밀 의학에 대한 아시아 태평양 정부의 집중도가 높아짐에 따라 NGS가 종양학 진단 및 치료 의사 결정의 패러다임을 바꿀 기회가 생겼습니다.

이를 현실로 만들기 위해서는 NGS의 가치 강화와 품질 보증 및 표준화 필요성에 초점을 맞춘 효과적이고 시장에 적합한 국가 정책 전략을 수립해야 합니다.

저희 APACMed 협회에서는 NGS를 임상적으로 유의미하고 실행 및 재현 가능한 결과를 정확하게 보고하는 검사로 정의합니다.

이를 위해 2022년 5월, APACMed는 암 연구자, 병리학자, 유전학자, 규제 기관/정책 전문가 및 업계 전문가 등 지역 및 국제 전문가와 두 차례에 걸친 회의를 소집했습니다.

광범위한 토론 이후, 참가자들은 NGS 검사의 품질을 보장하기 위한 일련의 권장 사항에 동의했습니다. 권장 사항은 아시아 태평양의 모든 시장에서 실용적이고 달성 가능하도록 고안되었습니다. 품질의 최소 기준을 설정하는 과정은 지역 규제의 차이를 고려해야 한다고 인정되었습니다.

품질 외에도 회의의 참가자들은 기존 의료 시스템의 몇 가지 여러 구성 요소가 NGS의 진정한 가치 실현을 방해하고 있다고 강조했습니다. 이러한 구성 요소는 향후 성명서의 주요 논점으로 고려될 것입니다. 예를 들어 NGS 검사에 대한 보험 급여의 부족은 환자에 대한 높은 본인 부담금 및 의사의 인식 부족, 낮은 가용성/맞춤식 치료에 대한 보장 범위 부족과 같은 접근 장벽 발생 등을 야기합니다. NGS의 품질을 시행하는 것은 더 나은 NGS에의 접근과 궁극적으로 암 환자의 더 나은 치료를 위한 토대를 마련할 첫 기초 단계입니다.



과제

분자 검사 절차 표준화 및 품질 부족

- IASLC의 조사에 따르면 품질과 표준화의 부족은 높은 비용에 이어 아시아 내 폐암 환자의 분자 검사에 대해 두 번째로 빈번한 장벽이었습니다. 현재 많은 아시아 태평양 국가 내 가이드라인이 부족하다는 점을 고려해 볼 때 NGS 품질 가이드라인을 수립할 필요가 있습니다.

▶▶▶ 권장 사항

공공 기관은 전체 워크플로우에 걸쳐 NGS의 표준화 및 품질을 보장하기 위한 가이드라인을 게시해야 합니다.

과제

NGS 검사를 수행하는 실험실 규제 가이드라인의 일관성 부족

- 모든 시장이 NGS 기반 검사를 수행하는 실험실에 대한 규정을 공식화한 것은 아닙니다. 일부 실험실은 자체적으로 규제하도록 되어 있습니다. 그 결과로 인해 동일한 샘플을 사용하는 실험실 간에 NGS 검사 결과의 차이가 관찰되어 실험실의 역량 및 결과에 대한 사용자의 신뢰에 대한 우려가 제기되었습니다.

▶▶▶ 권장 사항

공공 기관은 표준화 및 품질을 보장하기 위해 국제 인증/증명 수용을 포함하여 NGS 실험실에 적용할 공인 인증/증명 목록을 수립해야 합니다.

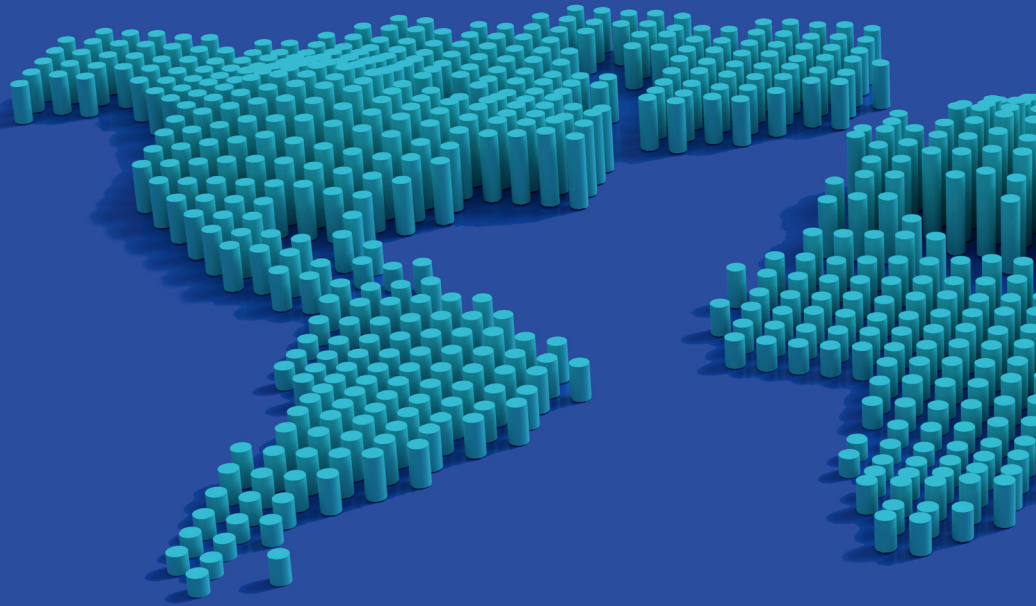
과제

환자에게 바람직하지 않은 결과

- 미국 FDA는 검사실 자체 개발 검사(LDT)의 품질 보증 부족이 바람직하지 않은 결과를 초래할 수 있다는 많은 사례 연구를 발표했습니다. 임상 사용 시 검사의 성능 검증이 부족하여 환자가 부적절하게 치료된 여러 사례가 있었습니다.

▶▶▶ 권장 사항

공공 기관은 일반적인 임상적 활용의 경우, 명확한 임상 유용성이 있는 검증된 검사(사전 분석, 분석, 임상 유효성)만 수행하도록 제한해야 합니다.



4 소개

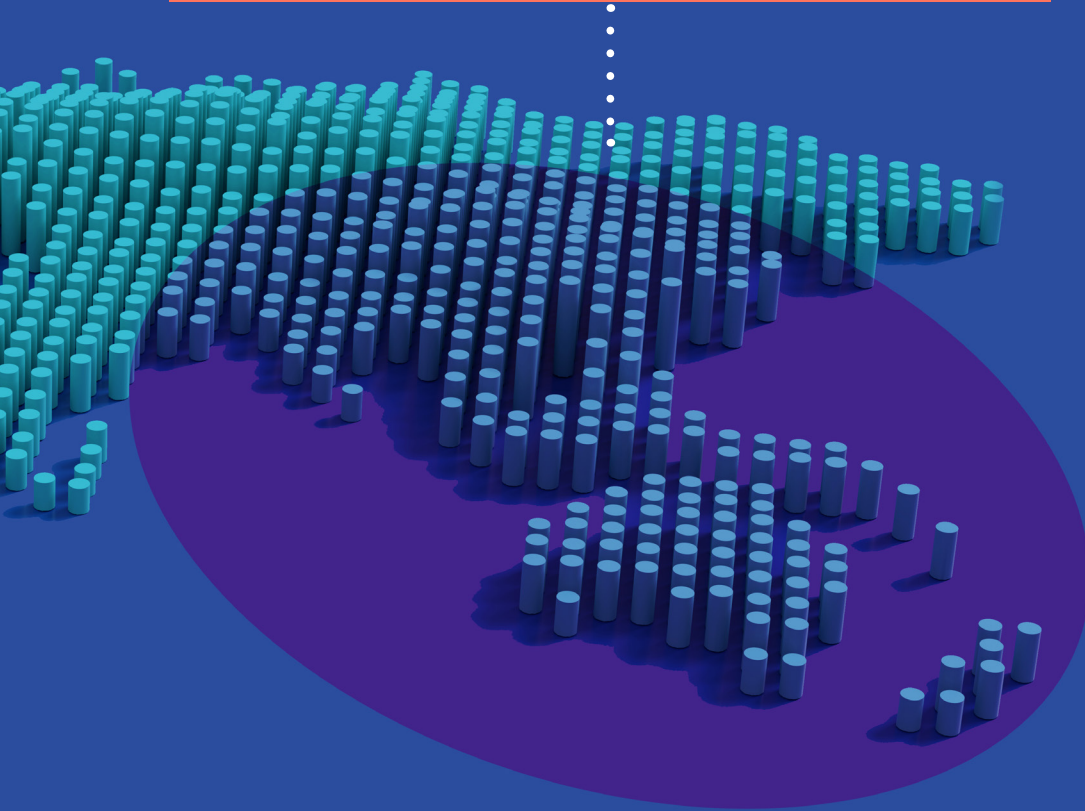
아시아 태평양 지역의 암 부담율은 높습니다. 2020년에는 580만 명이 사망했으며¹ 이는 전 세계에서 암으로 인한 사망의 거의 50%를 차지합니다.² NGS 검사의 발전과 검사 비용의 감소는 이 기술이 환자에게 효과적인 치료법을 맞춤 제공하고¹ 모니터링 개선을 위한 암 재발 위험 평가를 제공함으로써² 증가하는 암 인구에 대한 종양 진단 및 치료의 패러다임을 바꿀 가능성이 있음을 의미합니다. 시퀀싱 기술의 발전으로 NGS 검사 플랫폼의 빠른 임상 도입이 이루어졌고, “개인 맞춤형” 또는 “정밀” 의학의 약속이 실현되었습니다. 다른 체외 진단(IVD)과 마찬가지로 고품질의(즉, 정확하고 신뢰할 수 있는) NGS 검사는 공중보건을 보호하고 증진하기 위한 주요 토대입니다. 부정확한 NGS 검사는 의료 시스템에 불필요한 비용을 부과하고 환자 관리를 위태롭게 할 수 있는 오진 및/또는 잘못된 치료로 이어질 수 있습니다. 더 많은 아시아 태평양 정부가 NGS가 핵심 기둥 중 하나가 되는 정밀 의학(예: Australia Cancer Plan, Singapore’s PRECISE)의 국가적 이니셔티브를 주도함에 따라 NGS 기술의 잠재력을 최대한 활용하기 위해 NGS 개발 및 사용에 대한 품질과 표준화를 고려할 필요가 있습니다.

NGS의 품질 및 표준화의 구현 및 시행은 NGS 검사가 정확하고 신뢰할 수 있으며 임상적으로 유의미함을 임상에게 보장하는 데 도움이 됩니다. 미국, 유럽 및 조기에 이를 도입한 일부 아시아 태평양 시장에서는 상세한 NGS 품질 및 가이드라인을 수립했습니다. 그러나 많은 아시아 태평양 시장은 임상 사용을 위한 NGS 품질 표준을 아직 정의하지 않았습니다.

International Association for the Study of Lung Cancer(IASLC)에서 수행한 연구에 따르면 많은 아시아 참가자들은 품질과 표준화의 부족이 비용 다음으로 두 번째로 빈번하게 나타나는 분자 검사의 장벽이라는 사실에도 불구하고 현재 시장에서 NGS를 포함하는 분자 검사의 품질을 다룰 전략이 없다고 보고했습니다.³

이는 아시아 태평양 내 NGS의 품질과 표준화를 수립하고 시행해야 함을 강조합니다. 이 논문은 의료 시스템 내에서 환자 결과와 비용 효율성 측면에서 NGS의 가치와 이점을 설명하고 아시아 태평양 내 NGS에 대한 품질 표준을 설정하기 위한 필요 조치를 제공합니다.

아시아 태평양 지역에서 암으로 인한 사망자 580만 명



회의와 본 논문에 걸쳐 차세대 염기서열(NGS)이라는 용어는 DNA 또는 RNA의 서열을 결정하는 고처리량 기술을 의미합니다.

임상용 NGS*의 정의는 다음과 같습니다.

- ▶▶▶ **검사 용도:** 예후, 스크리닝, 치료 결정, 미세잔존암 검사 및 재발 모니터링 목적을 위한 NGS를 포함합니다.
- ▶▶▶ **검사 유형:** 소형 유전자 패널, 핫스팟 패널, 종합 유전체 프로파일링(CGP), 전장 유전체 분석(WGS), 전장 엑솜 분석(WES)을 포함합니다.
- ▶▶▶ **질병 유형:** 종양학

* 조직 및 액체 샘플을 모두 포함하고 내부 검사 실험실 및 해외 실험실을 포함하여 전장 NGS 프로세스에 대한 모든 제공업체를 포함합니다

5 차세대 염기서열 분석의 가치

NGS는 아시아 태평양 지역에서 개선된 환자 결과와 비용 효율성을 제공할 가능성이 있습니다.

NGS는 다음을 수행할 수 있습니다.

- 환자에게 임상 시험을 포함하여 효과적인 개인 맞춤식 치료 요법을 적용할 수 있도록 하고 표준 검사보다 좀 더 유효한 생체지표를 식별할 수 있습니다.
- 진단 시간을 단축하고 진단 및 재발 모니터링에 대한 결과의 정확도를 높일 수 있습니다.
- 입원 방문, 입원 기간, 치료 비용 및/또는 부정확한 검사로 인한 낭비를 줄이고 치료를 시작하기 전에 잠재적인 치료 내성 변이를 식별하여 의료 시스템 내에서 비용 효율성을 개선할 수 있습니다.

본 논의에 참여한 전문가들은 NGS 검사의 가치와 이점을 인정했습니다.

NGS는 아래에 제공된 예시에서 볼 수 있듯이 아시아 태평양 지역에서 개선된 환자 결과와 비용 효율성을 제공할 가능성이 있습니다. 두 번의 논의를 통해 소집된 전문가들은 수치화할 수 있는 이점이 NGS의 중요성과 가치를 요약하고 아시아 태평양 지역 전체에 적용할 수 있다는 데 동의했습니다.



환자 결과 개선

▶▶▶ NGS는 환자에게 효과적인 개별 맞춤식 치료 요법과 적절한 임상 시험을 적용하여 암 환자의 생존율(PFS, OS)을 높이고 삶의 질을 개선함으로써 환자 결과를 개선할 수 있습니다.

- 2020년 NGS 검사에 따라 그에 맞는 치료 요법을 받은 담도암(BTC) 환자를 대상으로 한 연구에서 기존 치료 요법(예: 화학 요법/수술)으로 치료받은 환자에 비해 무진행생존기간(PFS)이 더 길고 질병 통제율이 더 높은 것으로 나타났습니다. 이는 담도암에 대한 전반적인 예후가 낮다는 것을 보여줍니다.⁴ NGS 검사에 따라 그에 맞는 치료 요법을 받은 환자는 질병 통제율이 61% 대 35%로 더 높았고, 무진행생존기간은 4.3개월로 NGS 검사를 받지 않고 맞춤 치료를 받지 않은 환자의 3개월과 차이가 있었습니다.
- 2021년 MAST 연구는 진행성 고형암 환자에서 NGS 검사를 사용하여 임상 결과가 개선되었음을 입증했습니다. 일치하는 요법을 받은 환자는 표준 요법을 받은 환자의 2.76개월에 비해 PFS 중앙값이 6.47개월로 더 높았습니다.⁵
- 미국의 말기암 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 NGS에 따라 상응하는 표적 치료를 받은 환자의 전체 생존 중앙값은 51.7주, 대조군은 25.8주였습니다.⁶

▶▶▶ NGS는 비NGS 검사에 비해 보다 많은 유효한 생체지표를 식별하여 환자 결과를 개선할 수 있으며 현재의 표준 치료를 이미 다 받은 환자에게 특히 중요한 더 많은 치료 옵션을 제공합니다.

- 한국의 진행성 비소세포폐암(NSCLC) 환자를 대상으로 한 연구에서 조직 NGS 패널을 사용하면 유효한 변이의 84%가 검출된 것으로 나타났습니다. 이에 비해 조직 기반 단일 유전자 검사를 사용한 경우, 65%가 검출되었습니다. 이 연구는 또한 유효한 유전자 변이가 있는 추가 환자를 검출하기 위해 조직 기반 NGS 및 단일 유전자 검사 외에도 순환 종양 DNA(ctDNA) 기반 NGS 검사를 사용할 때의 이점을 보여줍니다.⁷
- NGS 검사는 높은 민감도와 특이성을 제공하는데 이는 진단 결과의 정확성을 보장하는 데 매우 중요하기 때문에 거짓양성 또는 거짓음성 결과를 줄일 수 있습니다. 잘못된 결과는 환자 치료에 해로울 수 있으므로 이는 중요합니다. 비소세포폐암 환자 사이에서 EGFR 유전자의 변이를 포괄적으로 식별하는 PCR과 NGS의 능력을 조사한 미국 연구는 일반적으로 사용되는 PCR 검사가 EGFR 변이를 보유한 627명의 환자(NGS 검사로 식별됨) 중 305명(48.6%)만 식별했을 것이라는 것을 입증했습니다.⁸
- 흑색종 환자의 경우, BRAF 억제제는 BRAF V600 변이 진행성 흑색종 환자에서 높은 반응률을 보였습니다. NGS를 사용한 CGP 검사는 PCR 기반 방법으로는 변이가 발견되지 않은 환자 중 37%에서 BRAF 변이를 식별할 수 있었습니다.⁹

▶▶▶ NGS는 잠재적인 재발을 모니터링하는 예측적 가치를 제공하여 환자 결과를 개선할 수 있습니다.

- NGS는 암 재발을 예측하는 생체지표를 감지할 수 있어 의사가 재발을 사전에 모니터링할 수 있습니다. 결과적으로 조기 발견의 기회가 증가할 수 있으며, 이는 환자 결과 개선과 관련이 있습니다.¹⁰
- 예를 들어 혈장에만 있는 순환 종양 DNA에 대한 NGS는 사후 치료 목적으로 결장암 수술 환자를 모니터링하는 데 도움이 되어 재발 위험이 높은 환자를 식별할 수 있습니다. 이러한 경우, 종양 조직이 제거되었으므로 NGS는 종양 조직 없이 재발을 예측할 수 있는 옵션을 제공합니다. 이는 또한 종양의 크기를 줄이기 위해 선행보조요법으로 치료되었기 때문에 수술에서 남은 종양 조직이 적은 경우에도 유용합니다.¹¹

NGS가 제공하는 가치의 범위는 임상 시나리오(예: 암의 유형 및 단계), 치료 가능성, 효능 및 치료 패러다임에 따라 다릅니다.



비용 효율성

▶▶▶ NGS는 입원 방문, 입원 기간, 치료 비용 및/또는 부정확한 검사로 인한 낭비를 줄여 의료 시스템 내에서 비용 효율성을 개선할 수 있습니다.^{15,16}

- 2018년 미국 연구에 따르면 NGS로 시험하고 이에 따라 상응하는 표적 치료를 받은 말기 암 환자의 주간 치료 비용은 USD 2,720인 반면, NGS와 이에 따른 표적 치료를 받지 않은 환자의 주간 치료 비용은 USD 3,453인 것으로 나타났습니다.¹⁷
- 전이성 비소세포폐암 미국 환자를 분석한 결과, 유전체 프로파일링에 대해 NGS를 사용하는 것이 PCR 검사 전략과 비교했을 때 변이에 대해 양성으로 확인된 환자가 더 많아졌고 환자당 평균 검사 비용이 낮아졌으며 (NGS의 경우 \$4,932, PCR의 경우 \$6,605) 적절한 표적 치료 시작까지의 시간이 단축되는 것으로 나타났습니다(NGS의 경우 2주, PCR의 경우 6주). 이는 전이성 비소세포폐암에 대한 약 1,119개의 검사를 포함한 100만 회원의 가상 적용 범위를 기반으로 집계되었습니다.¹⁸

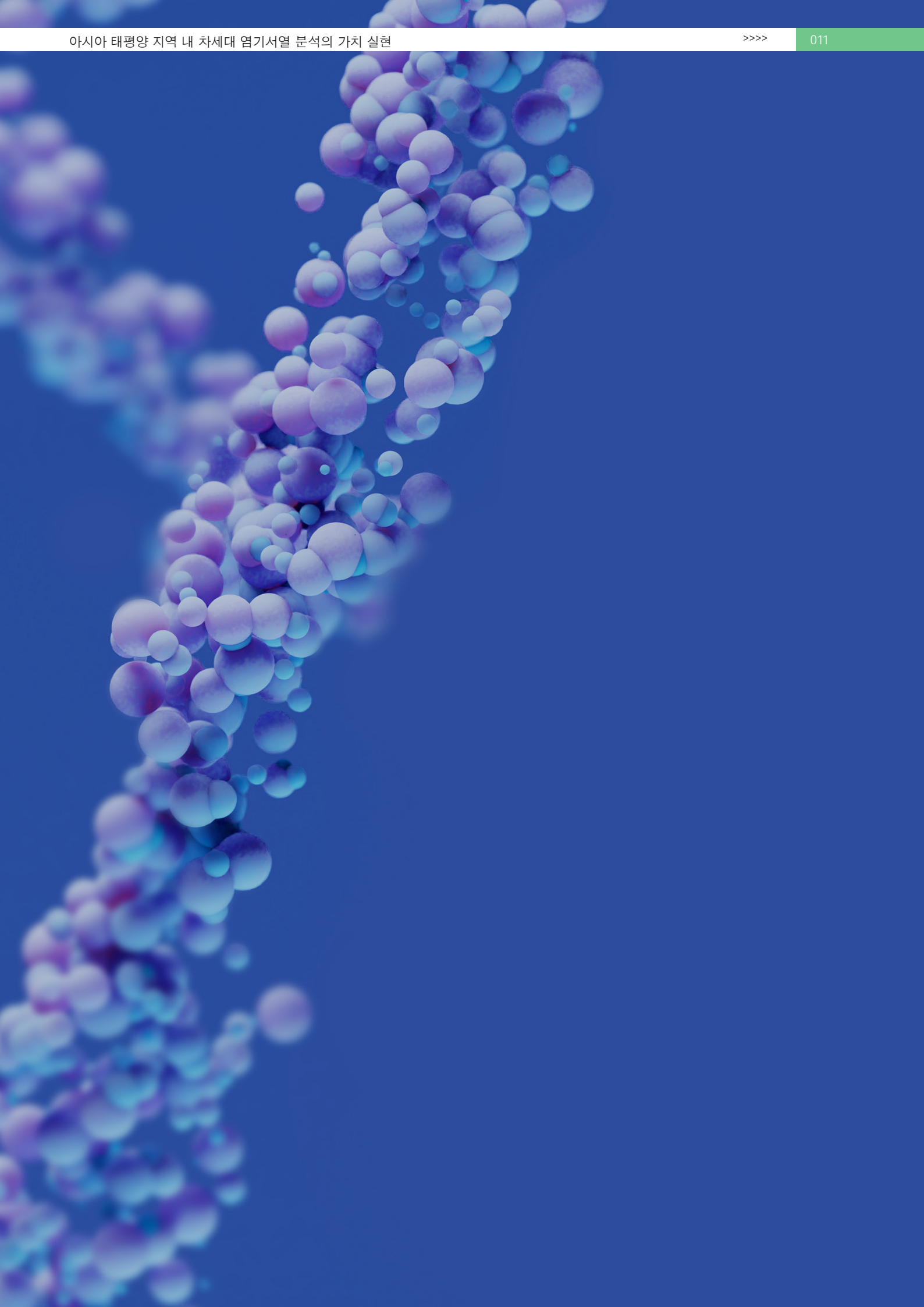
▶▶▶ NGS는 치료 저항성 변이를 식별하여 의료 시스템의 비용 효율성을 잠재적으로 향상시킬 수 있습니다.

- NGS는 검사 통합¹² 및 생검 필요성 감소^{13,14}로 비용을 상쇄시킬 수 있습니다.
- 치료 저항성 변이의 조기 발견은 비효율적인 치료를 시작하는 환자와 관련된 비용을 줄일 수 있는 잠재력이 있습니다. 예를 들어 항EGFR 항체 요법은 진행성 결장암을 치료하는데 사용되지만 KRAS 유전자에 특정 변이가 있는 환자는 이러한 요법의 이점을 얻지 못합니다. 따라서 항EGFR 치료에 적합한 진행성 결장암 환자는 치료 전에 이러한 저항 변이에 대해 검사를 받아야 합니다. 그러나 '유전자 선택적' 핫스팟 검사를 사용하는 KRAS 변이 검사는 CGP 검사에서 식별된 KRAS 비코돈 12/13 변이가 있는 환자의 88%를 선별할 수 없었습니다.¹⁹

▶▶▶ NGS는 임상 시험 등록을 늘려 비용을 상쇄할 수 있습니다.

- NGS 결과 전후 환자의 추이를 조사한 관찰 영향 연구 결과, 실험적 치료를 사용하는 임상 시험에 참여하자는 제안이 크게 증가한 것으로 나타났습니다. NGS 분석 후 비율은 5%(n = 614명 중 31명)에서 28%(n = 614명 중 178명)로 증가했습니다.⁷⁶ 별도의 3년 후향적 비용 전환 분석 연구에 따르면 1단계 임상 시험에 등록된 환자의 경우, 지불인에게 발생하는 환자당 약 \$25,000의 비용편익이 있을 수 있습니다.⁷⁷
- 등록이 지연/연장됨에 따라 임상 시험 비용이 증가한다는 사실을 고려할 때 NGS를 사용하면 적격 환자 식별을 더 빠르게 가속화할 수 있고, 궁극적으로 전체 비용에 긍정적인 영향을 미칠 수 있습니다. 일본의 GOZILA 연구에 따르면 다양한 생체지표 기반 임상 시험 코호트에 대한 환자를 식별하기 위한 스크리닝 검사로 조직 NGS를 포함했으며, 액체생검 NGS를 추가하면 등록이 가속화되고 조직 NGS와 유사한 결과가 나타났습니다.⁷⁸ 등록을 가속화하기 위한 스크리닝 검사로서 액체생검 NGS의 유용성을 뒷받침하는 여러 다른 연구가 있습니다.⁷⁹





6 차세대 염기서열 분석을 위한 모범 사례 가이드라인 및 참고 자료

이전 섹션에서는 다른 방법과 비교하여 NGS의 가치와 이점을 정의했습니다. 그러나 NGS에는 다양한 품질 표준이 있습니다. NGS의 이점을 최대한 활용하려면 일련의 품질 표준을 충족해야 합니다. 이 모범 사례 가이드라인 섹션은 NGS가 준수해야 하는 품질 표준을 정의합니다.

NGS 검사 워크플로우의 모든 단계에서 품질을 보장해야 합니다. NGS 검사 품질에 대한 가이드라인이 필요한 워크플로우에는 여러 포인트가 있습니다.

모범 사례 가이드라인은 미국, 유럽 및 조기에 NGS를 도입한 일부 아시아 태평양 시장을 포함한 특정 시장에 이미 수립되어 있으며 이는 아시아 태평양 내 임상 및 품질 지침의 시행을 안내하는 예시를 제공합니다.

회의 참가자들은 NGS 검사 워크플로우의 모든 단계에서 품질이 보장되어야 한다는 데 동의했습니다.

NGS 검사 워크플로우에는 아시아 태평양 지역에서 NGS의 표준을 설정하는 데 지침이 필요한 몇 가지 중요한 포인트가 있습니다. 이러한 각 단계에서 미국, 유럽 및 NGS를 조기에 도입한 일부 아시아 태평양 시장(예: 일본 및 한국)을 포함한 특정 시장의 가이드라인은 이미 수립되어 있습니다. 이러한 시장에서 시행된 지침의 예는 다음 페이지에 제공됩니다.

달성 목표

지침 표준

<p>검사의 정확성, 재현성 및 반복성 보장</p>	 <p>NGS 검사를 위한 품질 가이드라인</p>
<p>일관성 있고 신뢰할 수 있는 데이터 분석 및 해석 지원</p>	 <p>NGS 검사 데이터 분석 및 해석을 위한 품질 가이드라인</p>
<p>환자와 HCP가 정보에 입각한 결정을 내리는 데 필요한 정확한 정보를 갖도록 보장</p>	 <p>생성된 NGS 데이터에 대한 데이터 보고 기준</p>
<p>NGS 검사의 임상적 유용성 입증 및 이에 따른 검사 결과가 적절한 치료 및 환자 관리에 도움이 될 수 있음을 확인</p>	 <p>NGS 사용을 위한 임상 가이드라인</p>
<p>HCP 및 환자를 위한 표준화된 검사, 신뢰성 및 품질 관리 보장</p>	 <p>실험실을 위한 품질 가이드라인</p>

NGS 검사를 위한 품질 가이드라인

NGS 검사의 품질은 검사의 정확성, 재현성, 반복성 및 유용성을 보장하며 이는 분석 유효성, 임상 유효성 및 임상 유용성의 세 가지 주요 영역으로 나눌 수 있습니다.

분석 유효성

분석 유효성은 NGS 검사가 특정 유전자의 유무 또는 유전적 변이를 얼마나 정확하고 신뢰할 수 있게 예측할 수 있는지를 의미합니다. 분석 유효성 평가에는 일련의 사전 정의된 지표에 대한 검사의 성능 측정이 포함되어 검사가 그 사용 목적에 적합한지 및 사전 정의된 성능 사양을 충족하는지 여부를 입증합니다. NGS 검사의 정확도, 정밀도 및 검출 한계와 관련된 분석 유효성에 대한 주요 품질 지표는 다음과 같습니다.

- **정확도:** 미국 FDA는 양성 일치율, 음성 일치율, 기술적 양성 예측값을 각 변이 유형에 대해 사전 정의하고 평가할 것을 권장합니다.²⁰
- **정밀도(재현성 및 반복성):** 미국 FDA 권장 사항에 따라 재현성 및 반복성에 대한 임계값은 각 변이 유형에 대해 별도로 검사된 각 조건과 유전적 정황에 대해 사전 정의되고 보고되어야 합니다. 이러한 임계값은 객관적인 증거와 유효한 통계 기법을 사용하여 정당화되어야 합니다.²¹ 또한 The Association of Molecular Pathology(AMP)와 College of American Pathologists(CAP)의 공동 가이드라인은 모든 단계에서 장기간에 걸쳐 최소 3개의 샘플(모든 기기, 검사 담당자, 시약들의 여러 로트 포함)을 평가할 것을 권장합니다. (검사 내) 복제 및 (검사 사이) 반복 검사도 수행해야 합니다.²²
- **검출 한계:** 미국 FDA는 제조업체가 허용 가능한 수준의 유효하지 않은 판정 또는 판정 결과 없음과 함께 검사 실행의 95%가 예상 결과를 제공할 수 있도록 하는 DNA의 최소 및 최대 양을 설정하고 문서화할 것을 요구합니다(즉, 정확도 손실이 없어야 함).²³

임상 유효성

임상 유효성은 NGS 검사가 유전자형과 관련된 임상 상태를 얼마나 잘 탐지하거나 예측할 수 있는지를 의미합니다. 민감도, 특이도, 양성 예측률(PPV) 및 음성 예측률(NPV)은 임상 유효성을 측정하는 핵심 특성입니다.

- AMP 및 CAP의 공동 가이드라인에 따라 임상 민감도와 특이도를 포함한 NGS 검사의 임상 유효성을 검사 설계 중에 결정하고 밸리데이션 과정 중에 평가해야 합니다. 또한 예측 알고리즘을 사용하는 다중 분석 NGS 검사에는 철저한 임상 밸리데이션이 필수적이며 분석 밸리데이션에 대해 정의된 가이드라인 및 계산을 사용하여 수행해야 합니다.²⁵

임상 유용성

임상 유용성은 질병 진단, 치료, 관리 및 예방에 유용한 정보를 제공하는지 여부를 포함하여 NGS 검사에서 얻은 결과의 유용성을 의미합니다. 임상 유용성을 결정할 때 중요한 고려 사항에는 검사가 환자의 건강 결과를 개선했는지 여부가 포함됩니다.²⁶

- The Australian National Pathology Accreditation Advisory Council(NPAAC)의 체외 진단용 의료기기 (IVD)에 대한 요건에 의하면 새로운 검사/사용을 위한 IVD는 검사를 사용하려는 특정 환자 모집단에 대한 임상 유용성에 대한 충분한 증거가 있는 임상적인 환경에서만 제공되어야 한다고 명시되어 있습니다. 증거 수준은 National Health and Medical Research Council(NHMRC), Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention(EGAPP2), Eurogentest Clinical Utility Gene Cards 또는 해당 증거의 평가를 위한 기타 가이드라인과 같은 관련 기준에 따라 평가되어야 합니다.²⁷

NGS 검사 데이터 분석 및 해석을 위한 품질 가이드라인

- 데이터 분석 및 해석에는 궁극적으로 질병 관리 및 환자 치료에 영향을 미치는 유전자 변형을 감지하기 위해 상당량의 데이터(원시 시퀀스) 처리가 포함됩니다. **계산적으로 복잡한 프로세스에는 훈련되고 자격을 갖춘 인력과 더불어 생물정보 파이프라인, 분석 소프트웨어, 참조 데이터베이스 및 해석의 품질 관리 및 검증이 필요합니다.** 적절하게 검증된 프로세스와 데이터 분석 및 해석에 대한 품질 보증이 이루어지지 않으면 결과가 부정확한 결과를 도출해 임상 해석 및 환자 치료에 부정적인 결과를 초래할 수 있습니다.²⁸

임상 협회, 인증 기관 및 정책 전문가는 표준을 수립하고 NGS 실험실의 데이터 분석 및 해석에 대한 규정 준수를 시행해야 합니다.

- AMP 및 CAP는 생물정보 파이프라인을 포함하여 프로세스 검증을 위한 지침을 발표했습니다. 여기에는 프로세스의 사용 목적, 프로세스에 걸쳐 보존할 샘플 식별, 평가할 지정된 품질 관리/품질 보증 매개변수가 포함됩니다.²⁹ 또한 이러한 가이드라인은 **NGS 데이터 분석을 위해 적절하게 훈련되고 자격을 갖춘 분자 전문가를 보유하는 것의 중요성을 강조합니다.**
- Association for Clinical and Genomic Science(ACGS)에서 지정한 분석 품질 메트릭은 파악하고자 하는 영역의 깊이, 관심 영역 및 복제 수의 분석입니다.³⁰
- 데이터 분석에 사용되는 소프트웨어의 경우, **ACGS는 임상 설정 내에서 사용하기 전에 모든 소프트웨어의 유효성을 검사하도록 요구합니다.**³¹ 또한 **AMP 및 CAP는 실험실에서 개발하고 유지 관리하는 소프트웨어 및/또는 스크립트의 경우, 적절한 코드 저장 도구(예: **GitHub, Mercurial** 및 **Subversion**)를 사용하여 버전 제어 및 소스 코드 문서화를 시행할 것을 권장합니다.**³²
- 또한 AMP, CAP 및 American Society of Clinical Oncology는 NGS 검사에 대한 권장 데이터베이스, 검출된 변이를 해석하기 위한 리소스, 결과의 임상적 중요성에 기반한 계층화된 보고 시스템을 다루는 NGS 결과 해석 및 보고에 대한 지침을 발표했습니다.³³
 - » 미국 FDA는 다양한 응용 분야에 대한 참조 데이터베이스를 구축했습니다. 예를 들어 인간 유전자 참조의 경우, FDA는 국립보건연구원이 자금을 지원하는 ClinGen Expert Curated Human Genetic Data를 참조 유전자 데이터베이스로 사용하도록 지정했습니다.³⁴

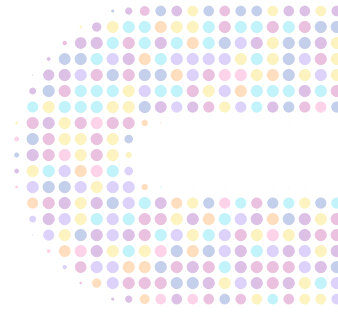


생성된 NGS 데이터에 대한 데이터 보고 가이드라인

데이터 보고에 대한 가이드라인 및 표준은 모든 NGS 보고서에 주치의와 환자가 검사를 거친 유전자형, 도출한 결과 및 결과의 임상 해석에 영향을 미칠 수 있는 추가 요인을 이해하는 데 필요한 정보를 포함하도록 합니다. 또한 불완전하거나 불분명한 데이터 표현이 임상 오류 및 잘못된 환자 관리로 이어질 수 있으므로 검사에서 발견하지 못한 사항(관련 음성 또는 차선의 신호)을 보고하는 것은 중요합니다. 정밀 종양학은 빠른 속도로 발전하고 있으므로 임상가는 이러한 보고서가 고착화되지 않으면서 관련 변경 사항에 대한 최신 정보를 유지해야 한다는 점을 이해해야 합니다.

- The European Society of Human Genetics는 잘못된 해석을 피할 수 있는 명확한 결과 보고에 대한 가이드라인을 유전체 커뮤니티에 제공하기 위해 진단 유전자 검사 결과 보고에 대한 권장 사항을 업데이트했습니다. 업데이트에는 “현재 방법론의 맥락에서 수행된 검사의 한계를 이해하고 보고하는 것의 중요성”과 “임상적으로 중요하지 않은 결과, 추가 검사에 대한 부수적인 결과 및 권장 사항 보고”와 같은 추가 정보 보고의 필요성이 포함됩니다.³⁵
- ACGS가 제시한 표적 차세대 염기서열 분석 및 해석에 대한 실무 가이드라인에 따르면 보고서는 읽는 사람으로 하여금 채택된 기본 접근법(시퀀싱된 것)을 이해할 수 있도록 충분히 간결한 정보를 전달해야 하며, 결과가 재현 가능함(변이 명명법의 표준화, 변이의 확인)을 보장해야 하며 검사 한계(민감도, 적용 범위, 기술적 제약)를 이해해야 합니다.³⁶
- 전 세계적으로 대부분의 가이드라인은 발견된 모든 유전자변형에 주석을 달고 보고할 때 HUGO 유전자명명법 위원회(HGNC)로 통합된 인간 유전체 변이 학회 명명법을 사용할 것을 권장합니다. HGNC 데이터베이스는 게놈, 단백질 및 표현형 정보에 대한 링크를 포함하여 HGNC에서 승인한 유전자명명법, 유전자 그룹 및 관련 리소스가 있는 선별된 온라인 저장소입니다.^{37,38,39,40}
 - » AMP, CAP 및 미국 임상 종양 학회의 공동 합의에 따르면 변이의 기능적 주석, 융합 검사 여부와 융합 검사의 종류, 치료적 의미 및 변이 클론성을 포함하여 유전적 변이를 명확하게 설명해야 한다고 권장했습니다. 예를 들어 유전자 기능에 영향을 미치는 모든 변이가 치료적으로 유효한 것은 아니므로 보고서에는 암에서의 가능성 있는 역할과 치료적 의미를 다루는 특정 정보가 포함되어야 합니다. 반면에 중요성이 알려지지 않은 변이인 경우, 특히 치료적으로 유효한 것으로 간주되는 유전자에서 명확하게 표시되어야 합니다.⁴¹





NGS 사용을 위한 임상 가이드라인

NGS 사용에 대한 임상 가이드라인은 NGS 검사의 임상 유용성이 입증되고 검사 결과가 적절한 치료 및 환자 치료에 도움이 될 수 있음을 확인하는 데 중요합니다. 현재 아시아 태평양의 많은 의사들은 현지 지침이 없거나 최신이 아닐 수 있기 때문에 NGS의 임상적 사용에 대한 국제 가이드라인을 따르고 있습니다. 국제 가이드라인의 예시는 다음과 같습니다.

- 신경내분비종양, 경부, 침샘, 갑상선 및 외음부암의 분화 상태에 따른 종양변이부담 검사 뿐만 아니라 비소세포폐암, 담관암, 전립선 및 난소암과 같은 **중양 다유전자 NGS 사용과 같은 전이성 암환자를 위한 NGS의 사용에 대해 European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Working Group이** 게시한 권장사항⁴² 최근 **ESMO는** 진행성 암 환자를 위한 검증되고 민감한 ctDNA 기반 NGS 분석의 사용에 대한 권장 사항을 발표하기도 하여 표적 치료와 연결되는 유효한 변이를 식별했습니다.⁴³
- 전이성 또는 진행성 암 환자의 체세포 유전체 검사에 대해 ASCO에서 게시한 권장 사항. **ASCO는** 하나 이상의 생체지표가 규제 기관에서 승인한 치료법과 연관될 때마다 다중 유전자 패널 기반 게놈 검사를 강력히 권장합니다. 이러한 검사가 임상 치료에 정보를 제공하려면 적절하게 인증된 실험실에서 검사를 수행해야 합니다.⁴¹

중국, 일본, 한국과 같은 일부 아시아 태평양 시장의 의료 협회는 NGS 모범 사례를 교육하고 공유하기 위해 임상 진료 가이드라인을 발표했습니다.

- Chinese Society of Clinical Oncology는 NGS의 품질 요건, 샘플 처리, 생성된 데이터의 시퀀싱 및 관리를 포함하는 NGS 검사에 대한 지침을 발표했습니다.⁴⁴
- Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Society of Clinical Oncology 및 Japanese Cancer Association은 공동으로 암 프로파일링 및 치료에 NGS를 적용하기 위한 임상 지침을 발표했습니다. 여기에는 NGS 검사의 특성에 따른 선택, 샘플 채취 및 처리, 환자에게 정보 전달, 검사 결과 처리, 병원 내 NGS 시스템 및 워킹 그룹 구축에 대한 제안이 포함되어 있습니다.⁴⁵
- 한국의 경우, 대한진단유전학회에서 혈액암 진단에 NGS를 적용하기 위한 임상 지침을 발표했습니다. 여기에는 NGS 기기 선택 및 NGS 성능 특성(예: 양성 백분율 일치 및 PPV)에 대한 지침이 포함되어 있습니다.⁴⁶
- 대한종양내과학회와 대한항암요법연구회에서 진행성 암 환자를 위한 NGS 및 분자종양위원회의 사용에 대한 임상 지침을 발표하였으며, 여기에는 NGS 샘플 채취 시 고려사항 및 분자종양위원회의 운영 방법에 대한 지침이 포함되어 있습니다.⁴⁷

실험실을 위한 품질 가이드라인

품질 표준은 임상 NGS 검사를 수행하는 실험실의 인증을 안내하는 데 필요하며, 이러한 인증을 담당하는 지역 또는 국제 기관이 있습니다.

- 미국의 경우, NGS를 실행하는 실험실은 Clinical Laboratory Improvement Amendments(CLIA), Clinical Laboratory Evaluation Program(CLEP) 또는 관련 전문 학회(예: College of American Pathologists laboratory accreditation)에서 발행한 기타 품질 표준을 준수하여 인증을 받아야 합니다.^{48,49} 미국 FDA는 또한 CLIA 인증 실험실에서만 LDT를 설계, 제조 및 사용할 것을 요구합니다.
- EU의 경우, NGS LDT는 품질 관리 시스템을 마련하여 체외 의료 기기 규정(IVDR) 2017/746을 준수해야 하며 유효한 ISO 15189 인증서 또는 해당되는 경우 적절한 국가 인증을 보유해야 합니다. NGS LDT는 제조와 같은 IVDR의 특정 섹션에서 면제될 수 있으나 면제는 상업적으로 이용 가능한 검사가 없는 경우에만 적용됩니다. 이에 따라 LDT는 상업적으로 이용 가능한 검사의 최소 안전 및 유효성 요건을 충족해야 합니다.⁵⁰
- 한국의 경우, 한국인정기구(KOLAS)와 한국 유전자 검사 평가원이 NGS 실험실을 인증합니다⁵¹. 대한병리학회에서도 NGS 암 패널 검사 절차 및 임상 NGS 실험실 요건에 대한 실험실 가이드라인을 발표했습니다.⁵²
- 중국의 경우, 의료 기기 규정, 국무원 훈령 No.739에 따라 중국 시장에서 동일한 유형의 검사가 없는 경우 자격을 갖춘 의료 기관이 시약을 자체적으로 개발하고 동일한 범주의 제품이 중국에서 승인되지 않은 경우, 임상적 필요에 따라 기관 내에서 사용할 수 있습니다.⁵³
- 호주의 경우, LDT는 NPAAC 표준 규정을 준수하기 위해 National Association of Testing Authorities(NATA)의 인증을 받습니다. NATA는 LDT의 분석 및 임상 성능에 대한 기술적 평가에서 Therapeutic Goods Administration의 지원을 요청할 수 있습니다.⁵⁴
- 대만의 경우, 보건복지부(MOH)에서 정밀 의학 분자 검사를 위한 실험실 개발 검사 및 서비스에 대한 지침을 발표했습니다. 이러한 지침에는 해외 실험실에서 수행되는 LDT에 대한 규정이 포함됩니다. LDT 실험실의 품질 표준에는 의료 실험실의 ISO 15189 준수 및 CLIA 인증이 포함되며 TFDA 실험실 인증은 2026년부터 의무화됩니다.⁵⁵
- 싱가포르의 경우, 임상 유전자/유전체 검사 제공을 위한 최소 요건 기준이 공개된 “임상 유전자/유전체 검사 서비스 및 임상 실험실 유전자/유전체 검사 서비스 제공에 대한 표준”에 정의되어 있습니다. 공개된 표준은 싱가포르의 보건부가 현지 및 해외 검사 모두에 대해 인정된 외부 품질 평가 체계를 제공하는 승인된 실험실 인증 기관의 목록을 제공합니다.⁵⁶

7 과제 및 권장 사항

아시아 태평양은 많은 시장으로 구성된 이질적인 지역으로 의료 시스템과 정책에 상당한 다른 점이 있습니다. 이러한 다른점은 NGS 검사의 접근성, 규제 환경 및 품질에 큰 차이를 초래합니다.

회의 참가자들이 폭넓은 논의와 고려를 거쳐 제안한 하기의 권장 사항은 NGS 검사의 품질과 NGS 검사의 정확하고 유효하며 재현 가능한 결과를 생성할 수 있는 능력을 보장하기 위한 것입니다. 이는 제공되는 NGS 검사가 앞서 언급된 검사의 가치를 제공할 수 있도록 하기 위한 것입니다. 이는 더 나은 환자 결과와 비용 효율성을 향상시킵니다. NGS 검사에 대한 새로운 장애물을 만들거나 기존의 장애물을 더 늘리려는 의도가 아닙니다. 오히려 이러한 검사가 필요한 일관성있는 품질을 유지하도록 보장하는 것입니다.

이 일련의 권장 사항은 아시아 태평양의 모든 국가에서 실용적이고 달성할 수 있도록 고안되었습니다. 그러므로 이 권장 사항은 모든 아시아 태평양 시장에서 수용 가능하고 적용 가능하며 실행 가능하게 구현될 수 있는 최소한의 표준 기반을 제공하여 해당 지역 내 NGS 검사의 수준을 높일 것입니다. 더 엄격한 현지 기준이 있는 시장은 현재 기준을 유지해야 합니다. 현재 품질 기준이 없는 시장은 다른 시장에서 수립한 품질 기준을 도입할 수 있습니다.

최소 허용 NGS 품질을 설정하는 이 초기 단계에서 이 일련의 권장 사항은 단일 생체지표, 핫스팟 패널 및 CGP와 같은 보다 널리 사용되는 표적 생체지표 NGS 검사에 대해 암을 위한 표적 생체지표 NGS 검사의 임상적 사용을 다루기 위해 고안되었습니다.



권장 사항 1:

공공 기관의 NGS 전체 워크플로우에 대한 표준화 및 품질을 보장하는 가이드라인 발표



권장 사항 2:

공공 기관에 의한 실험실 인정/인증 시행



권장 사항 3:

일상적인 임상에서의 사용을 명확한 임상적 유용성과 함께 검증된 검사(사전 분석, 분석, 임상 유효성)로만 제한합니다.

아시아 태평양 내 분자 진단 절차의 표준화 및 품질 부족

NGS의 가치를 실현하려면 NGS는 유효하고 재현 가능한 결과에 대한 정확한 보고와 함께 약속한 대로 제공되어야 합니다.

궁극적으로 환자의 안전과 치료에 영향을 미치는 잠재적 파급성과 함께 NGS 검사의 품질 보증 부족에 대한 몇 가지 우려 사항이 있습니다.

과제:

IASLC가 수행한 대규모 조사에서 품질 및 표준화 부족은 비용 다음으로 아시아 폐암 환자의 분자 진단에서 두 번째로 빈번한 장벽이었습니다.⁵⁷ 표준화 및 품질 부족은 NGS의 세 가지 측면으로 나눌 수 있습니다. 이는 환자 샘플 처리, 결과의 생물정보 분석 및 결과 보고입니다.

환자 샘플 처리: 예를 들어 조직 샘플의 경우, 검사를 위한 종양 세포의 양 부족(81%), 부적절한 조직 품질(52%), 분석 민감도 부족 또는 분석 사용 실패(22%) 및 실험실의 부적절한 전문 기술력(12%)이 포함되어 있습니다. 실제로 이 연구는 생검 조직의 양이나 품질이 불충분하기 때문에 환자의 50% 미만이 EGFR, ALK 및 ROS-1 이외의 생체지표를 위한 검사를 받았다는 것을 나타냅니다.⁵⁸

생물정보학: 검증 및 확인되지 않은 생물정보학 파이프라인은 높은 비율의 위음성 오류로 이어질 수 있습니다. Genomics of Drug Sensitivity in Cancer 및 Cancer Cell Line Encyclopaedia와 같은 데이터베이스에서 43%나 높은 변이 결과의 불일치를 조사한 연구는 고도로 다중화된 NGS가 높은 비율의 위음성 오류를 가지고 있음을 보여줍니다. 위음성 오류는 변이의 매우 높은 민감도 감지를 위해 설계되어 낮은 비율의 암세포가 있는 조직을 분석하는 데 중요한 요소가 될 수 있습니다.⁵⁹ 이 연구는 신뢰할 수 있고 정확한 결과를 보장하기 위해 NGS 검사에 대한 규정의 필요성을 보여주며 NGS의 중대한 오류를 지적한 이전 보고서를 뒷받침합니다.

결과 보고:회의에서 비표준화된 NGS 보고 용어의 영향에 대한 우려가 제기되었으며, 이는 이러한 결과에 대한 의사의 해석과 해당 결과에 의미에 대한 환자의 이해를 저해할 수 있습니다. 예를 들어 유전적 변이가 다른 용어를 사용하여 보고될 때 혼란이 발생할 수 있습니다. 특정 유전적 변이에는 상응하는 맞춤형 치료가 있을 수 있으므로 유전적 변이를 올바르게 해석하는 것은 종양 전문가가 적절한 치료 과정을 결정하는 데 중요합니다.

현재 품질에 대해 통일된 규정이 없는 상황에서 아시아 태평양 전반에서 NGS 품질 표준화가 필요하다는 데 의견이 일치했습니다.

권장 사항:

공공 기관은 NGS 전체 워크플로우에 걸쳐 표준화 및 품질을 보장하기 위한 가이드라인을 발표해야 합니다. (미국 FDA, 싱가포르 HSA 및 일본 PMDA가 했던 위의 예시와 유사하게)

- NGS 워크플로우의 각 단계에 대한 글로벌 및 아시아 태평양 수준의 모범 사례는 이전 섹션 “차세대 염기서열 분석의 품질을 위한 모범 사례 가이드라인 및 참고 자료”에서 자세히 설명했습니다. 이러한 가이드라인이 없는 시장은 다른 지역 또는 해당 지역 내에서 수립된 가이드라인을 도입 할 수 있습니다.
- 언급된 측면 중 하나인 사전 분석 검증에 대한 예를 들자면 중국 및 일본과 같은 지역 내에서 지역 의료 협회가 품질 요건 및 샘플 취급, 수집 및 처리에 대한 제안을 포함하는 임상 진료 가이드라인을 발표한 모범 사례가 있습니다. 생검 샘플 투입이 NGS의 품질에 매우 중요하다는 점을 고려할 때, 그러한 지침은 검사와 재샘플링의 지연을 완화하기 위해 적절한 샘플링과 취급을 보장하는 데 도움이 됩니다.

실험실이 어떻게 NGS 검사를 수행하는지에 대한 규제의 일관성 부족

과제:

전통적인 IVD는 기업에 의해 개발되고 광범위하게 검증되고 규제 기관에 의해 규제되는 검사입니다. IVD는 모든 시장에서 규제 기관의 승인을 필요로 하기 때문에 최종 사용자들은 IVD의 품질을 확신합니다. 그러나 매우 복잡한 분석인 NGS 기반 IVD의 경우, 샘플 처리, 라이브러리 준비 및 시퀀싱, 생물정보 분석, 실험실 검사자 훈련 및 품질 관리 시스템과 같은 실험실 프로세스는 NGS 검사의 품질을 보장하는 데 중요합니다.

반면, LDT는 일반적으로 단일 실험실 내에서 수행하도록 개발되었습니다. 일부 시장에서는 LDT에 대한 공식 규정 및 외부 검증이 없어 품질에 대한 우려가 제기되고 있습니다. 전문가들은 지역에서 LDT가 많이 수행되고 있으며 미국 및 EU와 같은 시장에서는 대규모 중앙 집중식 실험실에서 진행되는 데 비해 아시아 태평양의 경우 일반적으로 소규모 실험실에서 LDT가 수행된다는 점에 주목했습니다. LDT는 일반적으로 검사 수준으로 규제되지 않지만 실험실 수준에서 규제되며 대규모 실험실은 프로세스와 품질을 검증할 수 있는 더 많은 자원을 가지고 있기 때문에 이는 품질에 영향을 미칩니다.

또한 특정 아시아 태평양 국가의 현지에서 수행된 NGS 검사는 규제 승인 및 보험에 대한 과정이 더 쉬운 반면, 고품질의 잘 검증된 미국 FDA의 승인을 받은 발송 검사는 현지 규제 및 지원 승인에 대한 경로가 없습니다. 이는 CLIA, CAP 인증 및 ISO 15189를 준수하는 해외 실험실에서 수행되는 잘 검증된 발송 NGS 검사에 부정적인 압박을 초래합니다. 또한 맞춤식 치료 지원 결정은 진단에 사용된 검사가 현지에서 등록되었는지 여부에 따라 달라집니다. 이는 결과를 개선하기 위해 유효한 진단의 기회를 개선하려 최상의 검사를 사용하려 하는 의사와 환자에게 추가적인 좌절감을 야기합니다. 환자는 이러한 규정으로 인해 고통을 받습니다.

일부 시장에서는 NGS 검사를 수행하는 실험실에 대한 가이드라인과 규정이 있습니다.

- 미국의 경우, 실험실이 CLIA, CLEP 또는 CAP의 인증을 받아야 합니다.
- EU의 경우, IVDR의 실행으로 LDT를 수행하는 NGS 실험실이 IVDR에 따라 규제되므로 IVD 및 LDT의 규제가 현실에 가까워지고 있습니다.
- 아시아 태평양의 예로는 호주의 National Pathology Accreditation Advisory Council, 대만의 Ministry of Health and Welfare 및 싱가포르의 Ministry of Health가 시행/발표하는 규정/가이드라인이 있습니다.^{60,61,62}

다른 곳에서는 규정이 없어 자율적으로 규제할 수 있습니다. 동일한 샘플을 제공한 실험실 간에 결과의 차이가 관찰되어 실험실의 능력 및 결과에 대한 사용자의 신뢰에 관한 우려가 제기되었습니다.^{63,64}

권장 사항:

공공 규제 기관은 표준화 및 품질을 보장하기 위해 국제 인증/증명을 인정해 주는 것을 포함하여 공인 NGS 실험실 인증/증명 목록을 수립해야 합니다.

- 제약사가 생산공장에 대한 GMP 인증을 할 때와 마찬가지로 국내 및 해외의 모든 NGS 실험실에 대해서도 이와 유사하게 인증을 받아야 합니다.
- 이러한 목록은 공인된 인증/증명에 대해 현지 규제 기관에 유연성을 제공합니다. 수용되어야 하는 해외 인증/증명이 수립되어 있으며 산업이 초기 개발 단계에 있기 때문에 많은 유용한 NGS 검사와 유능한 NGS 실험실은 환자 샘플이 수집되는 시장 외부에서 이용할 수 있습니다.
 - » 전문가가 강조한 인증에는 ISO 15189, CLIA 및 CAP가 포함됩니다.
- 싱가포르의 보건부는 국내 및 해외 검사에 대해 인정하는 실험실 인증 기관 및 해외 기관 목록을 발표했습니다.⁶⁵

환자에게 바람직하지 않은 결과

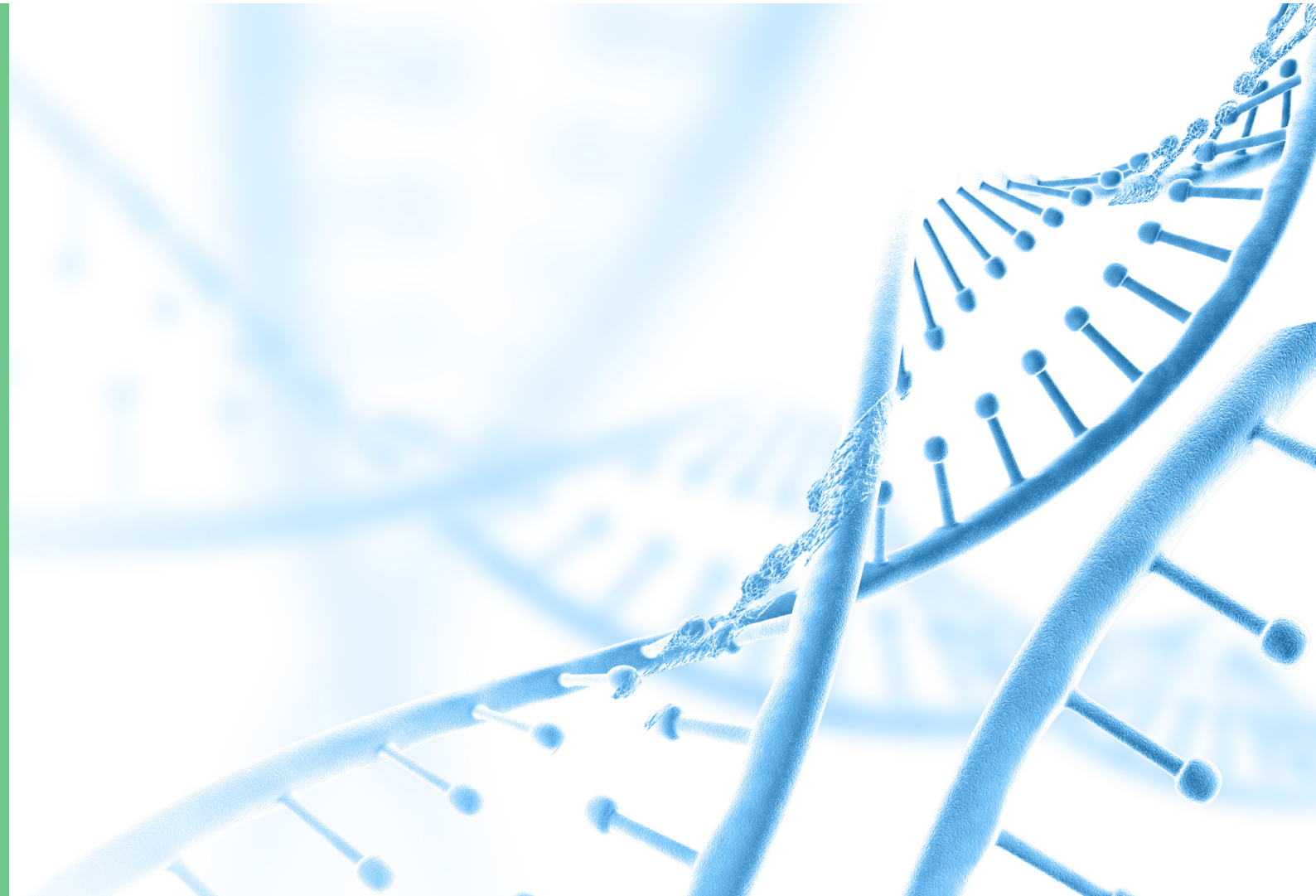
과제:

미국 FDA는 실험실에서 개발한 검사(LDT)의 품질 보증 부족으로 인해 환자가 필요한 치료를 받지 못하는 등 바람직하지 않은 결과를 초래할 수 있는 사례 연구를 발표했습니다.⁶⁶ 위험을 보여주는 예는 실험실에서 개발한 예후 유전자 패널로 전립선 암에 대한 치료 권장 사항을 제공한 것입니다. 검사 결과에 따라 환자는 모니터링 또는 치료를 권장합니다. 치료 옵션에는 호르몬 테라피, 수술, 방사선 또는 화학 요법과 같은 SOC 절차가 포함되어 있습니다. 그러나 이러한 치료 권장 사항이 적절한지 여부를 검증하는 전향적 연구가 없었기 때문에 환자가 전립선암에 대해 과잉 치료를 받았거나 과소 치료를 받았을 수 있습니다.

권장 사항:

공공 기관은 일반적인 임상 사용을 명확한 임상 유용성이 있는 검증된 검사(사전 분석, 분석, 임상 유효성)로만 제한해야 합니다.

- 가이드라인을 설정하는 것과 관련하여 명확한 임상 유용성이 입증된 검사로 일상적인 임상 사용을 제한하는 메커니즘도 필요합니다.
- 예를 들어 호주 NPAAC는 분석을 수행하려는 특정 환자 모집단에 대한 임상 유용성의 충분한 증거가 있는 임상 환경에서만 새로운 IVD의 사용을 허용합니다. 증거 수준은 NHMRC 또는 해당 증거의 평가를 위한 기타 가이드라인과 같은 관련 기준에 따라 평가되어야 합니다.



이러한 권장 사항은 NGS 품질 보증 및 표준화의 첫 단계로
구현되어야 하지만 고려해야 할 몇 가지 기타 고려 사항이
있습니다. 다음 단계에는 검사 적용 가능성 및 목적 파악,
보고서 가독성, 용어 정립, 증거 게시 및 참조 데이터베이스의
편향에 대한 고려가 포함됩니다.

8 차세대 염기서열 분석을 위한 품질 고려 사항

이 논문에서 지금까지 설명한 권장 사항을 구현한 후 NGS 품질 보증 및 표준화를 지원하기 위해 다음과 같은 추가 고려 사항도 고려해야 합니다.

검사 적용 가능성 및 목적에 대한 명확한 이해 보장

NGS 검사를 지시하는 의료 전문가는 검사를 지시하기 전에 검사의 적용 가능성(예: 암의 특정 단계) 및 제한 사항(예: 진단에 필요한 다른 검사)을 이해하고 그에 따른 교육을 받아야 합니다. 교육은 전문 개발 과정 또는 업계나 기타 교육 제공자가 주최하는 세미나를 통해 받을 수 있습니다. 위와 같이 전문가들은 임상이가 다양한 패널 디자인의 한계를 이해하는 것이 중요하다고 강조했습니다.

보고서 가독성 개선

NGS 보고서는 보고 지침이 필요한 모든 정보를 포함하는 데 중점을 두기 때문에 길이가 길 수 있고 중요한 정보를 식별하기 어려울 수 있습니다.^{67,68} 이로 인해 최종 사용자(전문의 및 환자)가 NGS 결과를 이해하는 데 난항을 겪습니다. 필요한 모든 정보가 포함되었는지 확인하는 것 외에도 보고서의 가독성을 개선하기 위한 노력도 있어야 합니다. 보고서의 임상 유용성을 높이기 위해 최종 사용자에게 문의할 수 있습니다.



지역 인구에 대한 검사 적용 가능성 검증

현재의 생물정보 데이터베이스는 대부분 유럽 개인의 데이터를 기반으로 합니다.⁶⁹ 대부분의 NGS 검사는 이러한 데이터베이스를 기반으로 하며 이는 아시아 태평양의 인종을 대표할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있습니다. 규제된 검사의 경우, 호주 및 중국과 같은 일부 시장에서는 승인 전에 현지 샘플로 NGS 검사를 검증해야 합니다. 다른 시장의 경우, 제조업체는 현지 샘플을 사용하여 검사의 시판 후 임상 검증을 수행해야 합니다.

보고 용어 정립

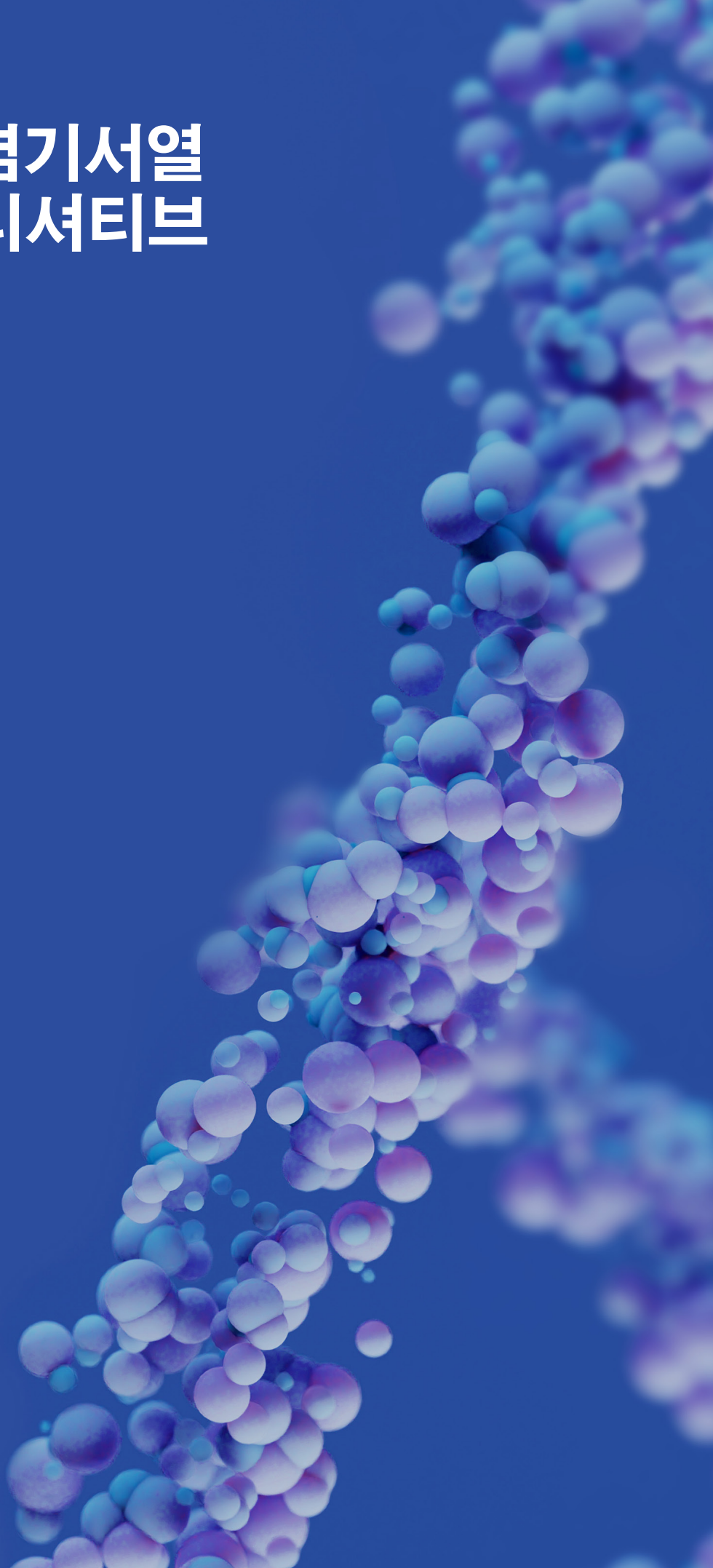
이해 관계자 간에 서로 다른 용어를 사용하여 결과를 잘못 해석하지 않도록 조정해야 합니다. 구어체 명명법 및 Human Genome Variation Society(HGVS) 명명법과 같은 특정 명명법은 일반적인 이해를 돕기 위해 만들어졌습니다. 그러나 전반적으로 하나의 명명법이 일관적으로 사용되지 않습니다.

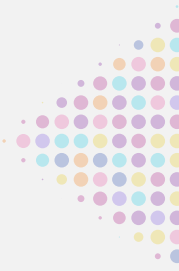
이는 보고서 용어의 차이를 야기합니다(예: hTERT 촉진유전자 변이는 HGVS에서 c.1-124C>T로 보고되며 구어체 명명법에서 TERT C228T로 보고됨).⁶⁸ HGVS와 같은 표준화된 명명법을 채택하면 결과를 해석하는 보편적인 능력이 향상됩니다.

증거 발표

공개 도메인에서 증거 기반 임상 유효성 및 NGS 검사의 유용성 이점과 같은 정보를 공유하면 해당 분야의 발전을 위한 지식 체계를 구축하는 데 도움이 될 것입니다. LDT에 대한 규정이 없는 경우, NGS 검사(IVD 및 LDT)를 검증하기 위한 임상 유효성 증거를 발표하여 사용자 및 기타 업계 전문가가 품질을 교차 확인할 수 있도록 해야 합니다.

9 차세대 염기서열 분석 이니셔티브





아시아 태평양 및 기타 지역 내 NGS를 위한 협업 이니셔티브

브라질



페루



칠레



브라질 내 7개 회사로 구성된 협력단이 비소세포폐암 환자에게 NGS 검사를 무료로 제공하고 있습니다. 이 지원은 제공되는 NGS 검사의 품질을 보장하는 동시에 접근을 용이하게 하기도 합니다.⁷⁰ 이 컨소시엄 모델은 페루 및 칠레에서도 차용되었습니다.

호주



호주의 산업과 연구 기관 간의 협력은 NGS 검사가 임상 사용에서 더 많이 사용되는 데 필요한 전문 지식, 장비 및 프로세스를 제공하는 것을 목표로 합니다.⁷¹ 또한 이 공공과 민간의 파트너십은 암 환자에게 NGS를 제공하여 임상 시험을 가능하게 하고 호주를 항암제 개발의 허브로 설정하여 의료 시스템의 미래 보장을 지원하는 데 전념하고 있습니다.⁷²

업계와 호주 정부 간의 또 다른 협력은 CGP, 정밀 의학 및 맞춤형 의료(PHC)의 영향과 가치에 대한 고품질 실제 임상 및 의료 데이터를 생성할 연구에 공동 자금을 지원합니다. 이는 CGP와 PHC가 임상 환경에 어떻게 통합될 수 있고 호주에서 암 치료의 표준 치료 방법이 되었는지에 대한 청사진을 수립할 것입니다.⁷³

싱가포르



중국



일본



인도



싱가포르, 중국, 일본에서는 지역 인구를 시퀀싱하고 인구별 데이터베이스를 구축하여 생물정보 데이터베이스의 편향을 해결하려는 노력이 진행 중입니다.^{74,75}

10 맺음말

두 업계 회의에 소집된 전문가 패널은 아시아 태평양 전역에 NGS 검사의 표준화와 품질을 보장하기 위한 권장 사항을 제공했습니다. 이러한 권장 사항은 NGS에 대한 표준을 설정하여 공익을 보호하는 것을 목표로 합니다.

NGS 검사는 건강관리 시스템 내에서 개선된 환자 결과 및 비용 효율성 측면 모두를 제공할 수 있습니다. 이 가치를 전달하려면 품질 보증 및 표준화에 지속적으로 초점을 맞춰야 합니다. 아시아 태평양 지역 및 전 세계의 모범 사례 예시를 기반으로 지역 전체의 품질 보증을 수립하기 위한 첫 단계로 아시아 태평양에 대한 일련의 맞춤형 권장 사항이 제시되었습니다.

품질 보증 표준의 구현이 NGS 검사가 가치를 제공할 수 있도록 보장하기 위한 첫 단계일 뿐이므로 이 논의는 더 큰 대화의 일부가 되어야 한다고 회의 참석자들은 언급했습니다. 품질 외에도 회의 참가자들은 NGS의 진정한 가치 실현을 방해하는 의료 생태계 내 몇 가지 다른 구성 요소가 있다고 언급했습니다.

중요한 점은 NGS 검사에 대한 보험 급여 부족으로 인해 환자의 본인 부담금이 높아 대다수에게 접근성이 떨어진다는 것입니다. 이 지역에서 NGS에 더 쉽게 접근할 수 있도록 하려면 더 많은 작업이 필요합니다.

이 외에도 NGS에 대한 의사 인식 및 친숙도 부족, 맞춤 치료에 대한 낮은 가용성 및 보장 부족은 의사가 환자를 위해 NGS 검사를 시행하는 것을 주저할 수 있음을 의미합니다.

임상 사용을 위한 NGS 품질 표준이 수립된 후 NGS 검사 구현에 대한 이러한 실질적인 문제는 다음 단계로 고려되어야 합니다.

11 용어 및 약어

약어	용어	정의
	유효한 변이/유전자/생체지표	증상이나 질병을 완화할 가능성이 있는 표적 치료와 관련됨
	생물정보 파이프라인	원시 시퀀싱 데이터를 처리하고 데이터 세트에서 해석을 생성하는 일련의 소프트웨어 알고리즘
CDx	동반진단	특정인에 대한 적용 가능성을 결정하기 위해 치료 약물과 동반하여 사용되는 진단 검사
CGP	종합 유전체 프로파일링	광범위한 유전자 패널(일반적으로 유전자 50 ~ 500개 이상)에 걸쳐 네 가지 유형의 유전자 변이(치환, 삽입 및 결실 변이[삽입-결실], 복제수 변이[CNA] 및 유전자 재배열)을 모두 감지하는 검사
	복제수 분석	체세포 또는 생식세포에 일어난 일을 식별하기 위해 검사에서 생성된 데이터를 분석하는 프로세스
FN	위음성	어떠한 상태가 실제로 존재하는데 검사 결과가 그 상태가 없다고 잘못 나타내는 오류
	유전자 패널	여러 유전자를 한번에 분석하는 검사
GA	개놈 변이	암을 유발하는 변이, 유전자 융합 및 복제 수 변이를 포함한 유전자 변이
HGNC	HUGO 유전자 명명법 위원회 (HGNC)	HGNC는 개놈, 단백질 및 표현형 정보에 대한 링크를 포함하여 승인된 유전자 명명법, 유전자 그룹 및 관련 리소스의 온라인 데이터베이스를 관리함
	핫스팟 패널 (소형 유전자 패널이라고도 함)	암에서 일반적으로 변이가 일어나는 여러 유전자(일반적으로 50개 이하)의 특정 부분을 시퀀싱하는 유전자 패널로 표적 패널이라고도 함
IVD	체외 진단	진단, 모니터링 또는 호환성 목적을 위한 정보를 제공하기 위해 인체에서 추출한 표본의 체외 검사를 위해 개발, 제조 및 의도된 검사. 이 논문에서는 상용화된 IVD 검사, 즉 검사를 제조하지 않은 실험실에서 수행하는 검사를 지칭하는 데 사용됨.
LDT	검사실 자체 개발 검사	단일 실험실 내에서 개발, 제조 및 사용되는 IVD로 일부 보건 당국에서는 이를 '내부' IVD라고 함
	액체생검	추가 검사를 위한 비고체 생물학적 조직(주로 혈액)의 샘플링
	분자 프로파일링	진단 및 치료를 위해 종양의 유전적 구성에 따라 종양을 분류하는 검사 형태
NGS	차세대 염기서열 분석	DNA 또는 RNA의 염기서열을 결정하는 고처리량 기술
PCR	중합 효소 연쇄 반응	액체 또는 조직 샘플에서 얻은 DNA에 대해 유전자에 DNA 변이가 있는지 검사하는 저처리량 기술
PFS	무진행생존율	암과 같은 질병의 치료 중 및 치료 이후 환자가 질병을 안고 살아가지만 악화되지 않는 기간
	표적 생체지표 NGS 검사	사전 결정된 선택된 유전자의 염기서열을 검사함. 이는 모든 유전자의 염기서열을 검사하는 WES 또는 WGS와 대조됨
	변종/변이 콜 (variant/mutation calls)	시퀀싱 데이터에서 변이를 식별하는 프로세스
WES	전장 엑솜 분석	모든 유전자에 대한 단백질 코딩 영역의(엑손) 변이를 식별하기 위해 엑솜을 시퀀싱하는 NGS 기술
WGS	전장 유전체 분석	개인의 DNA에서 모든 뉴클레오타이드의 순서를 결정하고 개놈의 모든 부분에서 유전자 변이를 알아낼 수 있는 NGS 기술

12 전문가 회의 참가자

Anurag Mehta, Director, Department of Laboratory and Transfusion Services and Director of Research, Rajiv Gandhi Cancer Institute

Bhawna Sirohi, Medical Director, BALCO Medical Centre, Raipur, India

Carlo Messina, Senior Director, Medical Affairs Oncology, Roche Diagnostics

Daniel Tan, Head at SingHealth, National Cancer Centre Singapore

Danny Ong, Senior Regulatory Specialist, Health Sciences Authority Singapore

Deng Tao, CapitalBio Medlab CTO, CapitalBio Technology Co., Ltd.

Ding Ran, Technical Director, Simcere Diagnostics

Dong Hua, R&D Senior Director, Amoy Diagnostics

Kathryn Phillips, Professor, UCSF Centre for Translational and Policy Research of Precision Medicine

Leming Shi, Professor, School of Life Sciences and Shanghai Cancer Center, Fudan University

Luca Quagliata, Vice President of Medical Affairs Clinical Sequencing Division, Thermo Fisher Scientific

Myung-Ju Ahn, Professor, Department of Haematology & Oncology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Centre

Rajiv Kumar Kaushal, Professor of Department of Pathology, Tata Memorial Hospital

Richard Vines, Director, Rare Cancers Australia

Ross Soo, Senior Consultant, Department of Haematology-Oncology, National University Cancer Institute

Scott Grist, Chief Scientific Officer, GNOMIX

Stephen Fox, Head of Molecular Pathology Laboratory and Director of Pathology, Peter MacCullum Cancer Centre

Suyog Jain, Associate Director of AMEA, Guardant Health

Sven Schaffer, Senior Director Medical Affairs, Illumina

Tet Matsuguchi, Product Manager, Product Development, Guardant Health Inc.

Trishe Leong, Medical Director and Director of Anatomical Pathology, St. Vincent's Hospital Melbourne

Yoon-La Choi, Associate Professor of Pathology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Centre

저자 및 도움을 주신 분

L.E.K. Consulting

APACMed Digital Health

APACMed NGS Working Group



아시아 태평양 지역의 의료 기술 협회(APACMed)는 의료 장비, 기기 및 체외 진단 분야의 제조업체 및 공급업체, 산업 협회, 아시아 태평양 지역의 의료 기술 산업과 관련된 기타 주요 이해 관계자를 대표합니다. APACMed의 임무는 이해관계자 간의 혁신적인 협력을 통해 환자에 대한 관리 표준을 개선하여 아시아 태평양 지역 의료의 미래를 함께 만들어어나가는 것입니다. 2020년에 APACMed는 회원들이 디지털 건강의 지역적 문제를 해결하도록 지원하기 위해 디지털 건강 위원회(Digital Health Committee)를 설립했습니다. 자세한 정보를 알아보려면 www.apacmed.org 페이지를 방문하십시오.

“아시아 태평양”은 아시아 태평양 지역의 경제, 즉 호주, 방글라데시, 부탄, 캄보디아, 조선민주주의인민공화국, 홍콩(중국), 파푸아뉴기니, 인도, 인도네시아, 일본, 라오스, 마카오(중국), 말레이시아, 몽골, 미얀마, 브루나이, 네덜란드, 뉴질랜드, 태평양제도, 파키스탄, 중국, 대만, 필리핀, 싱가포르, 한국, 스리랑카, 태국, 동티모르, 베트남을 의미합니다.



L.E.K. Consulting 소개

L.E.K. Consulting은 깊은 업계 전문 지식과 엄격한 분석을 사용하여 비즈니스 리더가 실제로 영향을 미치는 현실적인 결과를 얻을 수 있도록 지원하는 글로벌 경영 컨설팅 회사입니다. 당사는 고객이 지속적으로 더 나은 결정을 내리고 더 나은 비즈니스 성과를 만들어 더 큰 주주 수익을 창출할 수 있도록 묵묵히 노력하고 있습니다. 회사는 가장 큰 민간 및 공공 부문 조직, 사모 펀드 회사, 신생 기업가를 포함하여 해당 업계의 글로벌 선도 기업에 자문 및 지원을 제공합니다. 1983년 설립된 L.E.K.는 미주, 아시아 태평양 및 유럽 전역에서 1,600명 이상의 전문가를 고용하고 있습니다. 자세한 정보를 알아보려면 <http://www.lek.com> 페이지를 방문하십시오.

13 참고문헌

- Sehhoon Park et al., "High concordance of actionable genomic alterations identified between circulating tumor DNA-based and tissue-based next-generation sequencing testing in advanced non-small cell lung cancer: The Korean Lung Liquid Versus Invasive Biopsy Program", *Cancer*, Vol. 127, No. 16, April 2021, pp. 3019-28. ACS Journals, <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ncr.33571>
- Shengnan Jin et al., "Efficient detection and post-surgical monitoring of colon cancer with a multi-marker DNA methylation liquid biopsy", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 118, No. 5, February 2021. PNAS, <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.2017421118>
- Matthew P. Smeltzer et al., "The International Association for the Study of Lung Cancer Global Survey on Molecular Testing in Lung Cancer", *Journal of Thoracic Oncology*, Vol. 15, No. 9, September 2020, pp. 1434-48. *Journal of Thoracic Oncology*, [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(20\)30383-X/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(20)30383-X/fulltext)
- Razelle Kurzrock, Ryosuke Okamura et al., "Comprehensive genomic landscape and precision therapeutic approach in biliary tract cancers", *International Journal of Cancer*, Vol. 148, No. 3, July 2020, pp. 702-12. Wiley, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.33230>
- Valentina Gambardella et al., "Molecular profiling of advanced solid tumours. The impact of experimental molecular-matched therapies on cancer patient outcomes in early-phase trials: the MAST study", *British Journal of Cancer*, 125, pp. 1261-69, September 2021. Nature.com, <https://www.nature.com/articles/s41416-021-01502-x>
- Derrick S. Haslem et al., "Precision oncology in advanced cancer patients improves overall survival with lower weekly healthcare costs", *Oncotarget*, Vol. 9, No. 15, February 2018, pp. 12316-12322. National Library of Medicine, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844748>
- Sehhoon Park et al., "High concordance of actionable genomic alterations identified between circulating tumor DNA-based and tissue-based next-generation sequencing testing in advanced non-small cell lung cancer: The Korean Lung Liquid Versus Invasive Biopsy Program", *Cancer*, Vol. 127, No. 16, April 2021, pp. 3019-28. ACS Journals, <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ncr.33571>
- J.M. Baumi et al., "FP07.12 Underdiagnosis of EGFR Exon 20 Insertion Mutation Variants: Estimates from NGS-based Real-World Datasets", *Journal of Thoracic Oncology*, Vol. 16, No. 3, suppl., January 2021, pp. s208. *Journal of Thoracic Oncology*, [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)00154-4/fulltext#relatedArticles](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)00154-4/fulltext#relatedArticles)
- Lise Boussemaert et al., "Hybrid Capture-Based Genomic Profiling Identifies BRAF V600 and Non-V600 Alterations in Melanoma Samples Negative by Prior Testing", *The Oncologist*, Vol. 24, Issue 5, January 2019, pp.657-63. Nature, <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1634/theoncologist.2018-0271>
- Shengnan Jin et al., "Efficient detection and post-surgical monitoring of colon cancer with a multi-marker DNA methylation liquid biopsy", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 118, No. 5, February 2021. PNAS, <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.2017421118>
- Ryan B. Corcoran et al., "Minimal Residual Disease Detection using a Plasma-only Circulating Tumor DNA Assay in Patients with Colorectal Cancer", *Clinical Cancer Research*, Vol. 27, No. 20, October 2021, pp. 5586-5594. American Association for Cancer Research, <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/20/5586/671719/Minimal-Residual-Disease-Detection-using-a-Plasma>
- K.M. Johnston et al., "Comprehensive genomic profiling for non-small-cell lung cancer: health and budget impact", *Current Oncology*, 2020 December:27(6)e569-e577. <https://doi.org/10.3747/co.27.5995>
- David Proudman et al., "Comprehensive genomic profiling in advanced/metastatic colorectal cancer: number needed to test and budget impact of expanded first line use", *Journal of Medical Economics*, 2022, 25:1, 817-825, DOI: 10.1080/13696998.2022.2080463. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2080463>
- Nathan A. Pennell et al., "Economic Impact of Next-Generation Sequencing Versus Single-Gene Testing to Detect Genomic Alterations in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Using a Decision Analytic Model", *JCO Precision Oncology*, 2019 :3, 1-9. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/PO.18.00356>
- Tiffany M Yu et al., "Budget Impact of Next-Generation Sequencing for Molecular Assessment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer", *Value Health*, 2018 Nov;21(11):1278-1285. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442274/>
- Linda M Sabatini et al., "Genomic Sequencing Procedure Microcosting Analysis and Health Economic Cost-Impact Analysis: A Report of the Association for Molecular Pathology", *J Mol Diagn*, 2016 May;18(3):319-328. doi: 10.1016/j.jmoldx.2015.11.010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7212689/>
- Derrick Haslem et al., *ibid*, National Library of Medicine, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844748>
- Julie Vanderpoel et al., "Total cost of testing for genomic alterations associated with next-generation sequencing versus polymerase chain reaction testing strategies among patients with metastatic non-small cell lung cancer", *Journal of Medical Economics*, Vol. 25, No. 1, 2022, pp 457-68. Taylor and Francis, [https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2022.2053403#:~:text=Compared%20to%20all%20PCR%20testing,hotspot%20panel%20\(Table%20A\)](https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2022.2053403#:~:text=Compared%20to%20all%20PCR%20testing,hotspot%20panel%20(Table%20A))
- Andrew Rankin, et al., "Broad Detection of Alterations Predicted to Confer Lack of Benefit From EGFR Antibodies or Sensitivity to Targeted Therapy in Advanced Colorectal Cancer", *The Oncologist*, Vol. 21, Issue 11, September 2016, pp. 1306-14. Wiley, <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1634/theoncologist.2016-0148>
- "Considerations for Design, Development, and Analytical Validation of Next Generation Sequencing (NGS)-Based In Vitro Diagnostics (IVDs) Intended to Aid in the Diagnosis of Suspected Germline Diseases", April 2018, Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/media/99208/download>
- Ibid.*, Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/media/99208/download>
- Lawrence J. Jennings et al., "Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels", *The Journal of Molecular Diagnostics*, Vol. 19, No. 3, May 2017, pp. 341-65. National Library of Medicine, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6941185>
- "Technical Guidance on Development of In Vitro Companion Diagnostics and Corresponding Therapeutic Products", Pharmaceutical and Food Safety Bureau, December 2013. Pharmaceutical and Medical Devices Agency of Japan, <https://www.pmda.go.jp/files/000153149.pdf>
- Reiko Yanagihara, "Regulatory Status of Oncology Panel in Cancer Genome Medicine in Japan", PMDA Perspectives on Oncology Panel, 15th DIA Japan Annual Meeting, November 2018. Pharmaceutical and Medical Devices Agency of Japan, <https://www.pmda.go.jp/files/000226791.pdf>
- Jennings et al., *ibid*, National Library of Medicine, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6941185>
- Wylie Burke, "Genetic Tests: Clinical Validity and Clinical Utility", *Current Protocols in Human Genetics*, vol. 81, no.9, April 2014. National Library of Medicine, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4084965>
- "Requirements for the Development and Use of In-House In Vitro Diagnostic Medical Devices (IVDs)", National Pathology Accreditation Advisory Council, 2018. Australian Government Department of Health, [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/8838AD5DB81477D5CA257BF00019166E/\\$File/20180608%20-%20Final%20-%20Reqs%20for%20in-house%20IVDs.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/8838AD5DB81477D5CA257BF00019166E/$File/20180608%20-%20Final%20-%20Reqs%20for%20in-house%20IVDs.pdf)
- Somak Roy et al., "Standards and Guidelines for Validating Next-Generation Sequencing Bioinformatics Pipelines: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists", *The Journal of Molecular Diagnostics*, Vol. 20, No. 1, January 2018, pp. 4-27. Science Direct, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525157817303732>
- Somak Roy et al., "Standards and Guidelines for Validating Next-Generation Sequencing Bioinformatics Pipelines: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists", *The Journal of Molecular Diagnostics*, Vol. 20, No. 1, January 2018, pp. 4-27. Science Direct, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525157817303732>
- Zandra Deans et al., "Practice guidelines for Targeted Next Generation Sequencing Analysis and Interpretation. The International Association for the Study of Lung Cancer Global Survey on Molecular Testing in Lung Cancer", Association for Clinical Genetic Science, December 2015. Association for Clinical Genetic Science, https://www.acgs.uk.com/media/10789/bpg_for_targeted_next_generation_sequencing_-_approved_dec_2015.pdf
- Deans et al., *ibid.*, Association for Clinical Genetic Science, https://www.acgs.uk.com/media/10789/bpg_for_targeted_next_generation_sequencing_-_approved_dec_2015.pdf
- Roy et al., *ibid.*, Science Direct, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525157817303732>
- Marilyn M. Li et al., "Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists", *The Journal of Molecular Diagnostics*, Vol. 19, No. 1, January 2017, pp. 4-23. Science Direct, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525157816302239>
- "FDA takes new action to advance the development of reliable and beneficial genetic tests that can improve patient care", Federal Drug Administration, December 2018. Federal Drug Administration, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-new-action-advance-development-reliable-and-beneficial-genetic-tests-can-improve-patient>
- Zandra C. Deans et al., "Recommendations for reporting results of diagnostic genomic testing", *European Journal of Human Genetics*, April 2022. Nature, <https://www.nature.com/articles/s41431-022-01091-0#:~:text=Results%20of%20clinical%20genomic%20testing,are%20not%20open%20to%20misinterpretation>
- Deans et al., *ibid.*, Association for Clinical Genetic Science, https://www.acgs.uk.com/media/10789/bpg_for_targeted_next_generation_sequencing_-_approved_dec_2015.pdf

37. "Nomenclature Standards", HUGO Gene Nomenclature Committee, 2021. Human Genome Organisation, <https://www.hugo-international.org/standards>
38. Deans et al., *ibid.* Nature, <https://www.nature.com/articles/s41431-022-01091-0#:~:text=Results%20of%20clinical%20genomic%20testing,are%20not%20open%20to%20misinterpretation>
39. Li et al., *ibid.* Science Direct, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525157816302239>
40. Deans et al., *ibid.* Association for Clinical Genetic Science, https://www.acgs.uk.com/media/10789/bpg_for_targeted_next_generation_sequencing_-_approved_dec_2015.pdf
41. Debyani Chakravarty et al., "Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion", *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:11, 1231-1258. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.02767>
42. F Mosele et al., "Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group", *Annals of Oncology*, Vol. 31, No. 11, November 2020, pp. 1491-1505. Science Direct, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420399713>
43. Pascual J et al., "ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group", *Ann Oncol.* 2022 Aug;33(8):750-768. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.520. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35809752. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35809752/>
44. Chinese Society of Clinical Oncology Tumor Marker Expert Committee, "Expert consensus on the application of next-generation sequencing technology in tumor precision medicine diagnosis", *Chinese Journal of Medicine*, Vol. 98, No. 26, pp. 2057-65. Yiigle, <http://rs.yiigle.com/CN112137201826/1049798.htm>
45. Yoichi Naito et al., "Clinical practice guidance for next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment", *International Journal of Clinical Oncology*, Vol. 26, 2021, pp. 233-83. SpringerLink, <https://link.springer.com/article/10.1007/s10147-020-01831-6>
46. Hayjin Kim et al., "Korean Society for Genetic Diagnostics Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Somatic Variant Detection in Hematologic Malignancies", *Annals of Laboratory Medicine*, Vol. 39, No. 6, November 2019, pp. 515-23. National Library of Medicine, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6660343>
47. Shinkyoo Yoon, et al, "Recommendations for the Use of Next-Generation Sequencing and the Molecular Tumor Board for Patients with Advanced Cancer: A Report from KSMO and KCSG Precision Medicine Networking Group", *Cancer Research and Treatment*, Vol. 54(1): 1-9. *Cancer Research and Treatment*, <https://www.e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2021.1115>
48. Courtney Nadeau, "Clinical Sequencing: Regulatory Frameworks and Quality Assurance for NGS-based Diagnostics", Det Norske Veritas, 2018. BigMed, https://bigmed.no/assets/Reports/Clinical-sequencing-g_regulatory-frameworks-and-quality-assurance-for-ngs-based-diagnostics.pdf
49. "Laboratory Accreditation Program", College of American Pathologists, 2022. College of American Pathologists, <https://www.cap.org/laboratory-improvement/accreditation/laboratory-accreditation-program#:~:text=CAP%20Laboratory%20Accreditation%20helps%20laboratories,boosting%20patient%20care%20and%20safety>
50. Nadeau, *ibid.* BigMed, https://bigmed.no/assets/Reports/Clinical-sequencing-g_regulatory-frameworks-and-quality-assurance-for-ngs-based-diagnostics.pdf
51. "Regulations on the Operation of Proficiency Testing Programs", Korea Laboratory Accreditation Scheme, April 2022. Korean Agency for Technology and Standards, <https://www.knab.go.kr/en/Enkolas.do>
52. Jihun Kim et al., "Good Laboratory Standards for Clinical Next-Generation Sequencing Cancer Panel Tests", *Journal of Pathology and Translational Medicine*, Vol. 51, No. 3, May 2017, pp. 191-204. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, https://www.jpatholtm.org/upload/pdf/jptm_v51n3_full.pdf
53. "China Allows Laboratory Developed Test (LDT) Now with Order 739", *China Med Device*, April 2021, <https://chinameddevice.com/order-739-ldt>
54. "TGA-NATA MoU relating to the regulation of in-house IVDs", Australian Government Department of Health, 2018. <https://www.tga.gov.au/tga-nata-mou-relating-regulation-house-ivds>
55. Nadeau, *ibid.* BigMed, "https://bigmed.no/assets/Reports/Clinical-sequencing-g_regulatory-frameworks-and-quality-assurance-for-ngs-based-diagnostics.pdf" https://bigmed.no/assets/Reports/Clinical-sequencing-g_regulatory-frameworks-and-quality-assura
56. "Standards for the provision of clinical genetic/genomic testing services and clinical Laboratory genetic/genomic testing services", Singapore Ministry of Health, December 2020, <https://www.moh.gov.sg/licensing-and-regulation/regulations-guidelines-and-circulars/details/updates-to-code-of-practice-on-the-standards-for-the-provision-of-clinical-genetic-genomic-testing-services-and-clinical-laboratory-genetic-genomic-testing-services>
57. Smeltzer et al., *ibid.*, *Journal of Thoracic Oncology*, [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(20\)30383-X/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(20)30383-X/fulltext)
58. Smeltzer et al., *ibid.*, *Journal of Thoracic Oncology*, [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(20\)30383-X/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(20)30383-X/fulltext)
59. Young-Ho Kim et al., "False-negative errors in next-generation sequencing contribute substantially to inconsistency of mutation databases", *PLoS One*, Vol. 14, No. 9, September 2019. Public Library of Science, <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0222535#pone.0222535.ref023>
60. "Requirements for Human Medical Genome Testing Utilising Massively Parallel Sequencing Technologies", National Pathology Accreditation Advisory Council, 2017. Australian Government Department of Health, [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FB649C2C2A42CACDCA2580A400039643/\\$File/Reqs%20MPS%20Technologies%202017.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FB649C2C2A42CACDCA2580A400039643/$File/Reqs%20MPS%20Technologies%202017.pdf)
61. Nadeau, *ibid.* BigMed, "https://bigmed.no/assets/Reports/Clinical-sequencing-g_regulatory-frameworks-and-quality-assurance-for-ngs-based-diagnostics.pdf" https://bigmed.no/assets/Reports/Clinical-sequencing-g_regulatory-frameworks-and-quality-assura
62. "Standards for the provision of clinical genetic/genomic testing services and clinical Laboratory genetic/genomic testing services", Singapore Ministry of Health, December 2020, <https://www.moh.gov.sg/licensing-and-regulation/regulations-guidelines-and-circulars/details/updates-to-code-of-practice-on-the-standards-for-the-provision-of-clinical-genetic-genomic-testing-services-and-clinical-laboratory-genetic-genomic-testing-services>
63. Wenning Xiao et al., "Toward best practice in cancer mutation detection with whole-genome and whole-exome sequencing", *Nature Biotechnology*, Vol. 39, September 2021, pp. 1141-50. *Nature*, <https://www.nature.com/articles/s41587-021-00994-5>
64. Masato Maekawa et al., "Precision cancer genome testing needs proficiency testing involving all stakeholders", *Scientific Reports*, Vol. 12: 1494, January 2022. *Nature*, <https://www.nature.com/articles/s41598-022-05589-x>
65. "Standards for the provision of clinical genetic/genomic testing services and clinical Laboratory genetic/genomic testing services", Singapore Ministry of Health, December 2020, <https://www.moh.gov.sg/licensing-and-regulation/regulations-guidelines-and-circulars/details/updates-to-code-of-practice-on-the-standards-for-the-provision-of-clinical-genetic-genomic-testing-services-and-clinical-laboratory-genetic-genomic-testing-services>
66. "The Public Health Evidence for FDA Oversight of Laboratory Developed Tests: 20 Case Studies", November 2015, Food and Drug Administration, <http://wayback.archive-it.org/7993/20171115144712/https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM472777.pdf>
67. Marilyn M. Li et al., *ibid.* Science Direct, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525157816302239>
68. Marilyn M. Li et al., *ibid.* Science Direct, [https://www.jmdjournal.org/article/S1525-1578\(16\)30223-9/fulltext](https://www.jmdjournal.org/article/S1525-1578(16)30223-9/fulltext)
69. Michael D. Kessler et al., "Challenges and disparities in the application of personalized genomic medicine to populations with African ancestry", *Nature Communications*, Vol. 7: 12521, October 2016. *Nature*, <https://www.nature.com/articles/ncomms12521>
70. "Novartis and Takeda join the Lung Mapping project", *Medicina S/A*, September 2021 <https://medicinas.com.br/lung-mapping>
71. "The Advanced Genomic Collaboration", The University of Melbourne, <https://mdhs.unimelb.edu.au/centre-for-cancer-research/our-research/precision-oncology-research-group/illumina-partnership>
72. Angus Taylor, Angus Taylor MP, March 2022, <https://www.minister.industry.gov.au/ministers/taylor/media-releases/backing-life-saving-local-cancer-drug-development>
73. Australian Government & Roche co-fund the 'ASPIRATION' lung cancer study - January 2020. <https://www.omico.com.au/news/australian-government-roche-co-fund-the-aspiration-lung-cancer-study/>
74. GenomeAsia100K Consortium, "The GenomeAsia 100K Project enables genetic discoveries across Asia", *Nature*, vol. 576, December 2019, pp. 106-11. *Nature*, <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1793-z>
75. "IndiGen: Genomics for Public Health in India", IndiGen, <https://indigen.igib.in>
76. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301520301819>
77. https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2019.18309?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20pubmed
78. Nakamura et al (2020) *Nat Med* <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1063-5>
79. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(20\)30899-6/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(20)30899-6/fulltext)